



(10) **DE 10 2009 042 791 A1** 2011.04.07

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2009 042 791.0**

(22) Anmeldetag: **27.09.2009**

(43) Offenlegungstag: **07.04.2011**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 35/64 (2006.01)**
A61P 17/02 (2006.01)

(71) Anmelder:

AGILTERA GmbH & Co. KG, 41542 Dormagen, DE

(72) Erfinder:

Heuer, Heike Elfriede, 41542 Dormagen, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE	199 01 134	C2
DE	10 2004 045284	B3
DE	199 25 996	A1
GB	24 22 315	A1

**ZooBiotic BioSurgical Products > Products
> BioFOAM R . [online]. [recherchiert
am 01.06.2010]. Im Internet: <URL:http://
www.zoobiotic.co.uk/products-biofoam.htm>**

**ZooBiotic BioSurgical Products > Products >
LarvE R . [online]. [recherchiert am 01.06.2010].
Im Internet: <URL:http://www.zoobiotic.co.uk/
products-larve.htm>**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Halbfeste Zubereitungen biologischer Arzneimittel**

(57) Zusammenfassung: Beansprucht wird eine Suspension, Gel, Salbe oder Paste mit Fliegeneiern, welche auf Wunden aufgetragen eine gute Dosierbarkeit der Eier ermöglicht und eine hohe Schlupfrate für Fliegenlarven sicherstellt. Bevorzugt werden hierzu Eier von *Licilia sericata* in Gelen aus Hydroxyalkylcellulose oder Calciumalginat dispergiert und in eine Wundauflage eingetragen. Die Wundauflage ist so beschaffen, dass Larven im Larvenstadium I von *Lucilia sericata* von dem Applikationsort nicht entweichen können, wobei die Wundauflage einen ganz oder teilweise undurchdringbaren Gazebeutel darstellen kann, der, ggf. gefüllt mit Kunststoffschaum, ggf. sich selbsttätig verschließend gebaut ist. Die Eier entwickeln sich dabei ohne Einhalten besonderer Bedingungen selbsttätig auf der Wunde zu Larven und debridieren anschließend die Wunde. Die Suspension, das Gel, die Salbe oder die Paste regulieren dabei durch die erreichte Schichtdicke die Dosierung schlüpfender Larven selbsttätig.

Beschreibung

Einleitung

[0001] Die Dosierung von Wirkstoffen in Arzneimitteln wird durch die Applikationsform und die Applikationsart der Wirkstoffe vorgenommen. Man unterscheidet zwischen gasförmigen, flüssigen und festen Arzneiformen und Mischungen hieraus, so genannten halbfesten Zubereitungen. Sollen lebende Organismen appliziert werden (Viren, Bakterien, Hefen, Pilze, Würmer, Larven, ...) sind nicht alle Arzneiformen geeignet. Sind Arzneiformen wie Nebel (= Aerosole aus flüssig/gasförmig) und Rauch (= Puder aus fest/gasförmig) nur für mikroskopisch kleine Organismen geeignet, können Suspensionssuppositorien (Stoffgemische aus fest/fest) auch bei größeren Organismen zum Einsatz kommen (im weitesten Sinne auch Pflaster). Arzneiformen wie Schäume (gasförmig/flüssig), Xerogele (auch Tabletten oder Komprimat aus gasförmig/festen Gemischen) und Emulsionen (flüssig/flüssig) verbieten sich durch die hier streng ausgelegte Definition, da Organismen nicht gasförmig oder flüssig sind und sich nicht als Feststoffe (Organismen sind hier als Feststoff eingeordnet) mit Gasen homogen mischen lassen. Cremes sind als mehrphasige Zubereitung mit einer lipophilen und einer hydrophilen Phase sowie ggf. festen Bestandteilen mit ihrer Unterscheidung W/O- und O/W-Creme den Suspensionen untergeordnet, da die festen Bestandteile in diesem Zusammenhang maßgeblich in einer homogenen flüssigen Phase dispergiert werden, was hier auch eine Creme sein kann.

[0002] Suspensionen (Suspensionen, Gele, Salben, Pasten aus flüssig/festen Gemischen), auch solche, die weitere Feststoffe oder Gase enthalten und damit Charakteristika von Xerogelen oder Schäumen haben können, sind denkbar. Definitionen über Suspensionen im pharmazeutischen Einsatz sprechen jedoch nur dann von dem Vorliegen einer solchen, wenn disperse Systeme von Typ „fest in flüssig“ gemeint sind, deren innere (disperse) Phase aus Feststoffpartikeln und deren äußere Phase (Dispersionsmittel) aus einer Flüssigkeit besteht und die Teilchengröße der dispergierten Feststoffe in den Grenzen zwischen 0,1 µm und 100 µm liegt. Zudem ist eine grundlegende Eigenschaft der Suspensionen, dass sie einer nur langsamen Sedimentation der Feststoffpartikel unterliegen, um eine Fehldosierung zu vermeiden. Diese Entmischung ist allen Suspensionen inhärent, wenn die beiden Stoffe (flüssige/feste Phase) nicht die gleiche Dichte besitzen und die Homogenisierung eingestellt wird. Diese Entmischung ist gerade bei Suspensionen von ganzen Organismen evident, wenn diese durch das bloße Auge erkennbar sind und so schon deutlich die 100 µm-Grenze eines typischen Feststoffs in Suspensionen übersteigt.

[0003] Sollen lebende Organismen als Arzneimittel zum Einsatz kommen, stellt sich die Frage der Applikation dieser in der Regel beweglichen und immer auch gegen Umwelteinflüsse empfindlichen Biologika. Es wurden daher für verschiedene Organismen unterschiedliche Applikationsformen entwickelt oder vorgeschlagen. Für topische, epicutane Anwendungen haben sich Pflaster bewährt (EP 1 020 197, GB 2 422 315, WO 2005/009747; Fine et. Al, „Maggot Therapy. Technique and Clinical Application“, JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY. BRITISH VOLUME, LIVINGSTONE, LONDON, GB; Bd. 1617, Nr. 16A, 1943, Seiten 572–582; XP-000905606), in denen die Organismen eingesperrt werden und so am vom Arzt festgelegten Wirkort zur Wirkung gelangen. Diese Pflaster ermöglichen in den beschriebenen Fällen nur eine eingeschränkte Möglichkeit, den Organismus = Wirkstoff des Arzneimittels so zu dosieren, dass die angestrebte Wirkdosis zum Einsatz kommt. Dieses ist damit begründet, dass entweder der Organismus zum Zeitpunkt der Applikation sehr klein und daher nicht mehr ohne Hilfsmittel zählbar ist oder eine im Voraus festgelegte Dosierung zum Einsatz kommt, die von industriellen Anbietern in fest verschlossene Pflaster eingebunden wurde und daher bei der Anwendung nicht mehr variiert werden kann. Im Gegensatz zu anderen im Voraus festgelegten Dosierungen im pharmazeutischen Bereich, zum Beispiel Tabletten, ist jedoch die Dosierung bei topisch wirksamen Arzneimitteln von der zu behandelnden Haut- oder Wund(ober)fläche abhängig. Da in der Dosis festgelegte Pflaster auch festgelegte Kontaktflächen zu Haut- oder Wund(ober)fläche besitzen, ist es dem behandelnden Arzt nicht möglich, die für die Erkrankung notwendige Dosierung zu wählen, sondern nur die vom Hersteller im Voraus festgelegte. In den Fällen, wo die zu behandelnde Hautfläche kleiner ist, als die kleinste angebotene Dosierung (kleinstes Pflaster) oder die Hautfläche kein gerades Vielfaches angebotener Pflastertypen ausmacht, ist eine Fehldosierung somit unvermeidlich.

[0004] In jeder pharmazeutischen Anwendung ist aber die Dosierung des Wirkstoffs eine wesentliche Größe um die gewünschte Wirkung zu erreichen. Durch Unterdosierung könnte eine positive Wirkung ausbleiben oder gar nur Sensibilisierung oder Resistenz auftreten oder durch Überdosierung vorhandene Nebenwirkungen verstärken werden, dass diese dominierend in den Vordergrund treten.

Stand der Technik

[0005] Schwer heilende Wunden heilen nur, wenn das tote Gewebe von ihnen entfernt wird (Debridement). Hierzu wird eine Vielzahl von Wundauflagen angeboten, die aus verschiedenen natürlichen oder künstlichen Stoffen, Geweben, Schäumen oder Fasern bestehen. Häufig wird eine Gaze als Trennschicht eingesetzt, um feuchtigkeitsregulierende oder exsudataufnehmende Materialien leichter wieder von der Wunde entfernen zu können oder um ein Verkleben zu verringern. Die Gazen bieten dabei den Vorteil, dass sie in der Lage sind, Flüssigkeiten nicht aufzuhalten und Wundauflagen mit Gazen als Trennschicht können daher sowohl Wundexsudat aufnehmen wie als auch durch Flüssigkeiten benetzt werden.

[0006] Für das Debridement von Wunden, das heißt die Entfernung von totem Gewebe sowie von bakteriellen Belägen, werden verschiedene Techniken eingesetzt. Als Stand der Technik werden heutzutage vor allem feuchte Wundverbände angelegt, zu denen zum Beispiel die Verbände auf Basis von Hydrokolloiden zählen. Ihre Wirkung wird durch den autolytischen Wundheilungsprozess der verletzen Haut beschrieben, wobei durch das Schaffen oder Aufrechterhalten eines feuchten Wundklimas die körpereigenen enzymatischen Prozesse sowie weitere Mechanismen unterstützt werden und so die Voraussetzung für eine saubere und damit gut heilende Wunde geschaffen werden. Der Prozess, der analog der Schorfbildung bei verletzter aber sonst gesunder Haut abläuft, bedarf aber viele Wochen, wenn die Haut durch Alterungsprozesse, Durchblutungsstörungen verschiedener Genese oder sonstige die Haut schädigende Effekte wie Verbrennungen gestört oder behindert ist.

[0007] Das Debridement kann daher durch chirurgische Eingriffe, extern zugeführte Enzyme oder durch Fliegenlarven von *Lucilia sericata* im Larvenstadium II stark beschleunigt werden, wobei chirurgische Eingriffe schnell aber relativ unselektiv zwischen totem und lebenden Gewebe differenzieren, Fliegenlarven hingegen langsamer aber selektiver totes Gewebe entfernen. Als Richtschnur kann gesagt werden, dass ein chirurgisches Debridement 10 bis 40 min, die Therapie mit Fliegenlarven bis zu 14 Tage und eine Autolyse bis zu 72 Tage dauert.

[0008] Die Larven von *Lucilia sericata* werden zur Wundreinigung durch verschiedene Vorrichtungen auf der Wunde gehalten, das heißt die Larven können sich nur dorthin bewegen, wo es der behandelnde Arzt wünscht (EP 1 020 197, GB 2 422 315, WO 2005/009747; Fine et. Al, „Maggot Therapy. Technique and Clinical Application“, JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY. BRITISH VOLUME, LIVINGSTONE, LONDON, GB; Bd. 1617, Nr. 16A, 1943, Seiten 572–582; XP-000905606) und sich nicht frei auf dem Patienten bewegen. Die Gaze, oder Gazebeutel bestehen hierbei aus Polyestergeweben, Polyamidgeweben oder Polyvinylalkoholgeweben oder anderen Kunststoffgeweben oder Seide, die in ihrer Struktur gewebt sind und eine Maschenweite aufweisen, die die Flucht der Larven durch die Gaze verhindert. Die Larven werden hierzu unter sterilen Bedingungen gezüchtet und ernährt und im Larvenstadium II in unterschiedlicher Weise auf die Wunde gebracht, wo sie dann für drei bis vier Tage diese debridieren. Für diese Anwendung werden hierzu vollständig geschlossene Gazebeutel verwendet als auch offene Beutel, die erst kurz vor der Verwendung mit den Larven bestückt werden und so patientenindividuell die Dosis festgelegt werden kann.

[0009] Nachteilig an diesen Verfahren ist die aufwendige Zucht von Larven unter Reinraumbedingungen, deren Ernährungsgrundlage synthetische oder halbsynthetische Nährböden sind, die unter den strengen Auflagen des Arzneimittelgesetzes hergestellt und überwacht werden müssen. Weiterhin nachteilig ist, dass die Larven mobil und daher nicht immer einfach in die Wunde zu applizieren sind. Darüber hinaus sind alle Larvenhaltigen Produkte mit einer geringen Haltbarkeit versehen, die oft nur im Bereich weniger Stunden bis einigen Tagen besteht und die dem behandelnden Mediziner keine Vorratshaltung der Tiere erlaubt. Es wurde daher in EP 1 102 531 vorgeschlagen, die Eier der Fliege *Lucilia sericata* in einen Gazebeutel zu verpacken, der seinerseits in einem dichten Brutgefäß (geschlossenes Biotop) liegt und dieses so zum verwendenden Mediziner zu verbringen. Diese hätte dann die Möglichkeit durch Herstellen geeigneter Brutbedingungen die in der Gaze liegenden Eier zu Larven zu entwickeln und diese im selben Gazebeutel zur Anwendung zu bringen. Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass der Anwender aufwändige Brutbedingungen herstellen muss und zudem Sorge tragen muss, dass keine Teile des die Maden bis zum Larvenstadium II ernährenden Substrats mit in die Wunde appliziert wird. Da die Medien komplexe (= aus natürlicher Quellen wie zum Beispiel tierische Eiweiße etc) Bestandteile enthalten, ist so nicht ausgeschlossen, dass sich neue fremde Krankheitserreger, Prionen oder Viren auf den Patienten übertragen. Zur Lösung dieses futterbedingten Substratproblem ist in DE 10 2007 034 119 vorgeschlagen worden, das Patienten-eigene Blut einzusetzen, da so keine neue Infektionsquelle vorliegen kann.

[0010] Aber diese Lösungen sind allesamt aufwändig in der Handhabung und ermöglichen nicht die problemlose Verwendung einer Wundauflage, die das Debridement der Wunde schnell herbeiführt.

Aufgabenstellung

[0011] Es galt daher eine Applikationsform für das Arzneimittel Larven von *Lucilia sericata* zu finden, die kein aufwändiges Brutverfahren für die Larven umfasst, welches keine spezifischen und oder komplexen Medien zu Ernährung der Larven verwendet und zudem eine einfache und genaue Dosierung der Larven bei der Anwendung beim Patienten ermöglicht.

[0012] Zudem sollte möglichst noch kurz vor der Anwendung die Anzahl Larven für den einzelnen Patienten individuell anpassbar sein. Letztlich waren Bedingungen zu finden, die es ermöglichen, dass die Eier möglichst lange eine hohe Schlupfrate aufweisen, damit die Applikationsform lange gelagert werden kann. Einer Überdosierung der kleinen Eier/Larven vorzubeugen, war ein weiteres wichtiges Ziel.

Lösung des Problems

[0013] Es wurde überraschend gefunden, dass Fliegeneier der Calliphoriden, insbesondere von *Lucilia sericata* nach einer die Oberfläche desinfizierenden Maßnahme, wie in der Literatur diverse bekannt sind, in einer halbfesten Zubereitung wie einer Suspensionen, einem Gel, einer Salbe, einer Paste, die sich jeweils als flüssig/festes Gemisch charakterisieren, wobei die flüssige Phase wässrig oder nicht-wässrig sein kann und die feste Phase als die Eier von *Lucilia sericata* definiert wird, eine hohe Schlupfrate aufweisen. Auch solche Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten, die weitere Feststoffe oder Gase enthalten und damit Charakteristika von Xerogelen oder Schäumen haben können, sind hierzu geeignet.

[0014] Überraschend ist dem Fachmann vor allem, dass die Eier, nachdem sie vollständig und homogen in die Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten eingearbeitet wurden, noch nach vielen Tagen mit hoher Schlupfrate zur Larve schlupffähig sind, ohne durch die sie zuvor umgebene flüssig Phase erstickt oder sonst geschädigt oder abgestorben zu sein.

[0015] Weiterhin wurde überraschend gefunden, dass die Eier zu ihrer Entwicklung zu Larven keine speziellen Brutbedingungen mit hohen Anforderungen an Nährlösung, Sterilität und Sauerstoff benötigen, sondern dass sich diese durch Anwendung der Suspensionen, des Gels, der Salbe oder der Paste auf der Wunde des Patienten selbsttätig entwickeln und so zu ebenso guten wundreinigenden Wirkungen kommt, wie mit den anderen, oben beschriebenen Verfahren, in denen Larven zum Einsatz kommen.

[0016] Von erheblicher Überraschung war zudem, dass die Eier nur dann schlupffähig sind, wenn die Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten nach Lagerung bei Temperaturen von 0°C bis 20°C, bevorzugt bei 1°C bis 10°C, ganz besonders bevorzugt bei 2°C bis 8°C gelagert wurden, in dünner Schicht auf die Wundoberfläche aufgetragen werden. Schichtdicken von 5 mm oder mehr ließen in der Regel keinen Schlupf der Larven zu, wobei in Abhängigkeit von der verwendeten halbfesten Zubereitung (wässrig, nicht-wässrig, Suspension, Gel, Salbe oder Paste) die zulässige Schichtdicke 0,1 bis 10 mm, bevorzugt 0,2 bis 5 mm, ganz besonders bevorzugt 0,3 bis 3 mm betragen darf. Die Schichtdicke charakterisiert den Abstand des/der Eier von der Oberfläche der verwendeten Suspension, des Gels, der Salbe oder der Paste. Diese Einschränkung auf die Schichtdicke der zu applizierenden Suspension, Gel, Salbe oder Paste ist in der Praxis nun ein besonderer Vorteil, da die Eier in homogener Weise eingearbeitet sind, sich dann bei einer Überdosierung durch Auftragen einer teilweise zu dicken Schicht (= zu viele Eier = zu viele Larven = zu viel Wirkstoff) der Suspension, des Gel, der Salbe oder der Paste aus den Bier nur die Anzahl Larven schlüpft, wie es der Oberfläche der Wunde und der angestrebten Dosierung des Herstellers entsprechend vorgesehen ist. Die Eier von *Lucilia sericata*, die in tieferen Schichten der aufgetragenen Suspension, Gel, Salbe oder Paste zu liegen kommen, sind nach wenigen Stunden auf der Wunde erstickt und tragen keinen Beitrag mehr zur Wirkung der Larven bei. Damit dosiert sich das Arzneimittel in Grenzen selbst und dieses ist ein erheblicher Vorteil bei der Anwendung in der ärztlichen Praxis, da es die Applikation stark vereinfacht und nicht mehr den behandelnden Arzt dazu zwingt, die oft von einfachen zu berechnenden geometrischen Formen abweichenden Wundfläche aufwendig zu errechnen. Die verwendeten Hilfsstoffe zur Erzeugung der Suspension, des Gels, der Salbe oder der Paste sollen weder mit den Bier noch mit den Larven eine negative Wechselwirkung entfalten und die Wundheilung möglichst unterstützen, in keinem Fall jedoch behindern.

[0017] Die erfinderischen Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten zeichnen sich also dadurch aus, dass eine vom Hersteller vorgegebene Dosierung nicht nur durch genaues Befolgen durch den Anwender sicher-

gestellt wird, sondern auch dann, wenn der Anwender von der Dosierungsanweisung abweicht und zuviel der Suspension, des Gels, der Salbe oder der Paste auf die Wunde aufträgt. In diesem Fall reduziert sich durch die dann zu hohe Schichtdicke die Anzahl schlupffähiger Larven auf das vom Hersteller vorgesehene Maß alleine und ohne weiteres Zutun des Anwenders.

[0018] Die Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten können durch weitere Substanzen angereichert werden, die der Wundheilung, der Larvenentwicklung oder der Keimreduktion dienen. Zu letzterem ist besonders die Verwendung von Polihexanid von Vorteil, das dieser Stoff die Lösung konserviert und weder den Bier noch den schlüpfenden Larven schadet.

[0019] Die Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten können in Tuben, Kruke, Gläsern, Spritzen, oder anderen in pharmazeutischen Anwendungen genutzte Spender transportiert und aufbewahrt werden und können auch durch Treibgase wie Stickstoff, Argon, Kohlendioxid oder anderen Gasen, die den Eiern nicht schaden, als Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten sowie als Schaum der Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten zur Anwendung kommen.

[0020] Eine Ausführungsform besteht aus einem Gel auf wässriger Basis, welches durch Kochsalz oder anderen physiologisch verträglichen ionischen Stoffen auf etwa physiologische Kochsalzkonzentration gebracht wurde und einem Dispersionsmittel. Die Anzahl der in dieses Gel eingearbeiteten Eier wird nun so gewählt, dass die bei einer Temperatur der Wunde sich einstellende dynamische Viskosität und die damit verbundene Sedimentationsgeschwindigkeit die Anzahl Eier in dem Bereich der Oberfläche hält, der die Schlupffähigkeit der Eier erlaubt.

[0021] Als Basis für Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten können dienen: physiologische Kochsalzlösung, Ringerlösung, Polihexanid-haltigen wässrigen oder kochsalzhaltigen Lösungen in einer Konzentration von 0,001 bis 0,5% an Polihexanid, besonders bevorzugt 0,01 bis 0,5% sowie alle wässrigen Lösungen, die in ihrem osmotischen Druck und der verwendeten Ionenkonzentration weder die Eier, die sich entwickelnden Larven oder die zu behandelnde Wunde schädigen. Hierzu gehören alle als Spurenelemente benötigten Salze und organischen Stoffe, insbesondere auch Eisen, Kupfer, Zink, Chrom, Selen, Lithium, Molybdän, Cobalt, Mangan, Iod, Zinn, Arsen, Vanadium, Calcium, Magnesium, Ammonium, Natrium und Kalium sowie Rhodanide, jeweils in unschädlichen Konzentrationen.

[0022] Als Dispersionsmittel (auch Verdickungsmittel, Geliemittel) sind geeignet ohne auf diese einzuschränken und die genannten Beispiele dienen der Verdeutlichung und stellen keine engere Auswahl dar:

Anorganische Stoffe wie Bentonit, Hectorite, Aerosil, kolloide Kieselsäure, Quelltone, Aluminiumhydroxid und andere anorganische zur Dispersionen neigende Partikel

organische Gelbildner wie Stärke, modifizierten Stärken wie zum Beispiel E1404, E1410, E1412, E1414, E1420, E1422, E1440, E1442, E1450, E1451, Gelatine, Tragant wie zum Beispiel E413, Agar wie zum Beispiel E406, Carrageen wie zum Beispiel E407, Pektin wie zum Beispiel E440, amidiertes Pectin wie zum Beispiel E440ii, Agar Agar, Johannisbrotbaummehl wie zum Beispiel E410, Furcellaran wie zum Beispiel E417, Guakenmehl wie zum Beispiel E412, Gummi Arabicum wie zum Beispiel E414, Xanthan wie zum Beispiel E415, Karaya wie zum Beispiel E416, Tarakernmehl wie zum Beispiel E417, Gellan wie zum Beispiel E418, Cellulosederivate wie Carboxymethylcellulose wie zum Beispiel E466, Cellulose wie zum Beispiel E460, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose wie zum Beispiel E463, Methylhydroxypropylcellulose wie zum Beispiel E464, Methylcellulose wie zum Beispiel E461 oder andere Celluloseether, Urethane wie wasserträgliche Polyurethane, wasserträgliche Isocyanate (z. B. aliphatische Polyisocyanate, ggf. mit Zusätzen wie N,N'-(2,3'-Dimethyldicyclohexylmethan-4,4'-diyl)-bis-asparaginsäuretetra-ethylester)),

Polymere wie Polyethylenglykole (Macrogole), Polypropylenglykole, Polyacrylsäuren und deren Salze, wie zum Beispiel einem Polyacrylat-Natrium und Calciumionen,

Alginat aus Na-Alginat und Calciumionen, Ammoniumalginat wie zum Beispiel E403, Calciumalginat wie zum Beispiel E404, Kaliumalginat wie zum Beispiel E402, Natriumalginat wie zum Beispiel E401, Alginsäure wie zum Beispiel E400 und ihre Salze, Propylenglycolalginat wie zum Beispiel E405

Alkaliseifen mit ionischen Zusätzen oder anderen Schleim- oder gelbildenden Stoffen, die üblicher Weise in der pharmazeutischen Technik eingesetzt werden.

[0023] Auch als Basis geeignet sind Salbengrundlagen wie Vaseline für Polyethylen, Paraffin, Fettsäureester, Wachse, Bienenwachs, Walrat, Wollwachs, Ölsäureoleylester, Isopropylmyristat, Fette, Schweineschmalz, Erdnusöl, auch gehärtet, halbsynthetische Fette und ähnliche, die in der pharmazeutischen Technik eingesetzt werden.

[0024] Es könne einzelne oder Mischungen aller genannten oder in der pharmazeutischen Praxis eingesetzten Dispersionsmittel zum Einsatz kommen, solange die primären Ziele, Dispersion der Eier und Unschädlichkeit auf Ei, Larve und Wunde erreicht werden.

[0025] Die Dispersionsmittel können dabei der Newtons Abhängigkeit folgend nur von der Temperatur und der eingebrachten Bewegungsenergie (Schubspannung) stabile Dispersionen erzeugen oder auch als so genannte Nicht-Newtonsche Lösungen thixotrophe Eigenschaften haben, das heißt, dass das in Ruhelage ausgebildete Gelgerüst die Sedimentation der Eier verhindert und unter Einwirken von Scherkräften durch z. B. Umschütteln die Dispersion an Viskosität verliert und dadurch wieder vermischt werden kann.

[0026] Bei der Herstellung der Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten dürfen bei der Einarbeitung der Eier von *Lucilia sericata* Temperaturen von 70°C nicht überschritten werden, bevorzugt werden die Eier bei Temperaturen von 1°C bis 40°C eingearbeitet. Die dabei auftretenden Scherkräfte dürfen die Stabilität der Eihülle (Chorion) nicht übersteigen oder diese beschädigen. Stoffe, Gase oder sonstige Zusätze zur Suspension, zum Gel, zur Salbe oder zur Paste dürfen das Chorion weder chemisch angreifen oder sonst negativ modifizieren, um die optimale Schlupffähigkeit zu gewährleisten.

[0027] Bei der Herstellung der Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten sind solche bevorzugt, deren Sterilisation im Heißdampf gelingt, wobei hier diejenigen Dispersionsmittel, die Temperaturen bis 121°C nicht vertragen weniger geeignet sind und durch Strahlung sterilisiert werden müssen. Bevorzugt sind ferner Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten, die mit allen Zusätzen außer den Eiern von *Lucilia sericata* hergestellt und sterilisiert werden können und solche, die sich durch Zusammenfügen von zwei Lösungen herstellen und sterilisieren lassen, wobei die Lösungen auch sterilfiltriert sein können.

[0028] Für die Lösungen und Dispersionen können auch chemische Sterilisationsmethoden wie Ethylenoxid oder Propylenoxid oder andere verwendet werden oder die Lösungen oder Dispersionen werden durch Strahlung sterilisiert oder durch entsprechende Filtration durch sehr feine Filter mit Porengrößen, die Bakterien und Sporen festhalten. Die Verfahren dürfen aber die später zu dispergierenden Eier oder schlüpfende Larven nicht schädigen oder die Entwicklung dieser hemmen.

[0029] Die Herstellung der Suspension, des Gels, der Salbe oder der Paste ist zumeist dadurch geprägt, dass die Eier der Suspension, dem Gels, der Salbe oder der Paste zugesetzt werden und durch vorsichtiges Rühren verteilt werden (eine Lösung als Basis) oder die Eier einer von zwei Lösungen zugegeben werden, durch Umschwenken verteilt werden und unter Rühren die zweite Lösung zugesetzt wird, auf das die Suspension, das Gel, die Salbe oder die Paste entsteht (zwei Lösungen als Basis).

[0030] Die Lagerung der fertig hergestellten Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten erfolgt bei Temperaturen von 0°C bis 20°C, bevorzugt bei 1°C bis 10°C, ganz besonders bevorzugt bei 2°C bis 8°C. Vorteilhaft ist ferner, den Sauerstoffanteil der Atmosphäre zu kontrollieren und bevorzugt zu reduzieren, bevorzugt unter 5% Restsauerstoff, ganz besonders bevorzugt auf < 1% Restsauerstoffgehalt. Dazu muss die Verpackung gänzlich oder weitgehend gasdicht sein.

[0031] Für diese Herstellung von Suspensionen, Gelen, Salben oder Pasten sind Eier von Calliphoriden zum Beispiel von *Phormia*, *Sarcophaga*, *Musca*, *Calliphora* oder *Lucilia*, ganz besonders bevorzugt *Lucilia sericata* geeignet.

[0032] Die Suspension, das Gel, die Salbe oder die Paste kann nach Herstellung direkt auf/in die Wunde verbracht werden und nach einer kurzen Vorlaufzeit von 3 bis 30 h entwickeln sich die Larven, die sofort von den toten Gewebekomponenten und Exsudaten der Wunde des Patienten zehren. Nach 3 bis 7 Tagen werden die Larven wieder entfernt. Die Wunde ist sodann meist gereinigt, oder die Prozedur wird wiederholt, bis dieses Ziel erreicht ist. Die einzige Maßgabe in dieser Zeit ist die Notwendigkeit des Feuchthaltes der Wundauflage, wobei dieses durch Verwenden von die Feuchtigkeit regulierenden Stoffen erleichtert wird.

[0033] Die Suspension, das Gel, die Salbe oder die Paste können auch auf Wundauflagen gestrichen, in diese eingespritzt oder mit diesen gemeinsam zur Anwendung gebracht werden, solange die maximale Schichtdicke der Suspension, das Gel, die Salbe oder die Paste oberhalb der Eier nicht überschritten wird. Durch Saugwirkung von Wundauflagen kann die Alleinregulierung der maximalen Dosis der Suspension, des Gels, der Salbe oder der Paste in der Art beeinflusst werden, dass die Suspension, das Gel, die Salbe oder die Paste an flüssiger Phase verliert und dadurch die Konzentration an Eiern in der Nähe der Oberfläche steigt. Dieser Faktor bedarf der Kontrolle und muss bei der Auswahl der Wundauflage Berücksichtigung finden.

[0034] Die Wundauflagen können aus einfachen Materialien bestehen und die Wunde nur vor mechanischer Verletzung, Verschmutzung und vor dem Austrocknen schützen oder auch so gestaltet sein, dass sie das Verlassen der schlüpfenden Larven von der Wunde verhindern. Hierzu sind diverse Methoden bekannt, die alle geeignet sind. Bevorzugt werden Gazen eingesetzt, die durch geeignete Methoden an der umliegenden gesunden Haut oder durch Schlauch-, Beutel- oder Strumpfform das Entkommen der Larven einschränken oder gänzlich unterbinden. Bevorzugt werden Gazekonstruktionen, die flexibel direkt oder indirekt an oder um die Wunde herum liegender gesunder Haut für die Larven undurchdringbar befestigt werden, besonders bevorzugt geklebt werden oder ebenfalls besonders bevorzugt finden Verwendung Gazebeutel, die vollständig geschlossen sind oder nach Eintragen der Eier geschlossen werden oder die einen oder mehrere, ggf. flexibel entfernbare Zugänge haben und hernach verschlossen werden können oder sich selbsttätig oder mit Hilfe verschließen.

[0035] Eine optimale Ausführungsform eines Gazebeutels besteht aus einem hydrophoben oder hydrophilen Kunststoffschäum der dicht oder locker aber vollständig umschlossen ist von einer Gازهülle, deren Poren/Maschen es nicht erlauben, dass Larven im Larvenstadium I aus diesem entkommen können. Der Kunststoffschäum ist dort mit dem Gel mit Eiern von *Lucilia sericata* kontaminiert.

[0036] Es wurde gefunden, dass Gazen, die aus Fasern mit einer hohen Maschenzahl aus zum Beispiel verdrehten und/oder warmverformten Strängen hergestellt wurden, und die daher als ausbruchssicher für Larven gelten (Hersteller: Polymedics, Belgien, ZooBiotic, Wales), durch vorsichtiges Verwenden eines Dorns sich Löcher in das Gewebe dehnen lassen, die bis zu 5 mm Durchmesser erreichen können (bei ca. 30 × ca. 30 Maschen pro cm²). Durch diese Löcher sind dann Schläuche, flexible, halbstarre oder starre Rohre aus Kunststoff oder Metall bis zu 5 mm Außendurchmesser (Innendurchmesser = Außendurchmesser minus zweimal Wandstärke) einführbar. Werden diese Schläuche oder Rohre mit ihrem außen liegendem Ende mit einer Luer-Kupplung ausgestattet, ist es problemlos möglich, viskose Flüssigkeiten oder Suspensionen in das Innere des Gazebeutels zu überführen. Dieses Dehnungsloch verschließt sich nach Entfernen des Rohres/des Schlauchs überraschend durch die Benutzung der Wundaufgabe von selbst oder ist durch ziehende und/oder reibende Bewegungen vollständig reversibel wieder zu verschließen. Dieser Selbstverschluss durch Nutzung oder Bewegung eines durch Dehnung erzeugten Loches ist insbesondere dadurch überraschend, weil nur als Larvendicht bekannte Gazen verwendet wurden. Larven entwickeln aber selbst einen erheblichen Druck durch bohrende Bewegungen, die das Gewebe dehnen.

[0037] Wenn Gazebeutel mit ca. 58–60 Maschen pro cm² aus unverdrehten Einzelfäden (z. B. Hersteller: Biomonde, Barsbüttel, Produkt BioBag) verwendet werden, sind diese auf ca. 1,5 bis 2 mm aufzuweiten und erlauben das Einführen eines Rohres/Schlauches zur Einspritzung von im Gel dispergierten Eiern.

[0038] Eier von Calliphoriden zum Beispiel von *Phormia*, *Sarcophaga*, *Musca*, *Calliphora* oder *Lucilia*, ganz besonders bevorzugt *Lucilia sericata* in einer Dispersion im Gel, beispielsweise mit Polihexamid-haltigen wässrigen Kochsalzhaltigen Lösungen in einer Konzentration von 0,001 bis 0,5% an Polihexamid, besonders bevorzugt 0,01 bis 0,1%, werden durch eine handelsübliche Spritze aufgenommen oder befinden sich fertig verpackt in einer Spritze und werden dann direkt durch den Luer-Anschluß oder durch Schläuche mit einem Innendurchmesser von 0,6 mm bis 2,8 mm oder größer unbeschädigt in die Gaze überführt. Auf diese Weise kann der behandelnde Arzt die Dosis der zu verwendenden Anzahl von Eiern und damit später Larven frei wählen, indem er den Vorgang der Dosierung weiterer Eier beliebig oft wiederholt. Nach Abschluss dieser Tätigkeit kann der Schlauch/das Rohr dann entfernt werden.

[0039] Das durch das Herausziehen des Schlauches/Rohres verbleibende Loch im Gewebe wäre nunmehr eine Öffnung, durch die die Larven dem ansonst geschlossenen Gazebeutel entkommen können. Überraschend wurde gefunden, dass allein durch die Anwendung des Beutels als Wundaufgabe, besser aber durch vorheriges gezieltes Ziehen kreuz und Quer zur Geweberichtung das Loch sich in Gazen wieder schließt und die Larven aus dem ansonsten vollständig geschlossenen Gazebeutel nicht mehr entkommen können. Dieses Vorgehen ermöglicht es auch einem industriellen Hersteller der hier beanspruchten Wundaufgaben, diese leicht herzustellen, weil er erst alle sterilisierbaren Einzelteile sterilisieren und später die desinfizierten Eier in Gel dispergiert aseptisch zufügen kann.

[0040] Im Falle von teilweise offenen Gazebeuteln wird die verbliebene Öffnung der Gaze genutzt, um das Gel mit den Eiern zuzufügen. Die dann verbliebene Öffnung kann in gleicher Weise wie in DE 10 2004 045 284 beschrieben, geschlossen werden. Teilweise offene Gazebeutel sind definiert als ein- oder zweiseitig offene Gazebeutel (Gazebeutel resp. Gazeschläuche) mit den in dieser Schrift angebenen Maschenanzahl, die an der offenen Stelle wie in DE 10 2004 045 284 beschrieben verschlossen werden können. Die Gazen sind

so gestaltet, dass Larven des Larvenstadium I kein Entkommen vom Applikationsort finden, wobei je nach Konstruktion der Zugang zur Wundfläche behindert oder ungehindert erfolgen kann.

[0041] Es ist aber auch möglich, die Suspension, das Gel, die Salbe oder die Paste in/auf eine Wundauflage einzutragen, indem mittels einer Spritze die Suspension, das Gel, die Salbe oder die Paste mit Bier von *Lucilia sericata* dieses auf ein handelsübliches Baumwoll- Kunststoff- und/oder Schaummaterial aufgebracht oder eingebracht wird und diese Kombination auf die Wunde aufgelegt wird. Dann kann nach Abdecken der Wundränder die Wunde mittels doppelseitig klebenden Materialien so verschlossen werden, dass eine Gazefläche das Entweichen der Larven verhindert, die Larven aber freien Zugang zur Wunde haben. Die Gaze muss dann undurchlässig sein für Larven im Larvenstadium I und kann mit weiterem Verbandmaterial abgedeckt werden, um zum Beispiel Exsudat der Wunde aufzunehmen. Ein Beispiel für diese Technik liefert LeFlap™ von MonarchLabs, Californien, USA, aber andere ähnlich wirkende Verschlüsse sind ebenso möglich und sinnvoll.

Anwendungsbeispiele

Beispiel 1:

[0042] Es wird eine Mischung aus 5 g Hydroxyethylcellulose, 0,9 g Natriumchlorid und 100 g Wasser mit 0,02%ig Polihexanid bei 121°C für 20 min sterilisiert. Nach Erreichen von 30°C werden in einem Aliquod unter aseptischen Bedingungen so viele desinfizierte Eier von *Lucilia sericata* zugesetzt, das ca. 200 Eier pro Milliliter Mischung vorliegen und die Mischung durch Rühren homogenisiert. Das entstandene hydrophile Gel ist glasklar und die Eier gut zählbar und es wird bei 3–6°C gelagert. Die Schlupfrate beträgt nach drei Tagen > 95%, nach fünf Tagen noch 70%, nach sieben Tagen noch 60% wenn das Gel auf eine Agarplatte nicht höher als 1 mm ausgestrichen wird und bei 31°C bebrütet wird.

Beispiel 2:

[0043] Es wird eine Mischung aus 5 g Hydroxyethylcellulose, 0,9 g Natriumchlorid und 100 g Wasser mit 0,02%ig Polihexanid bei 121°C für 20 min sterilisiert. Nach Erreichen von 30°C werden in einem Aliquod unter aseptischen Bedingungen so viele desinfizierte Eier von *Lucilia sericata* zugesetzt, das ca. 1500 Eier pro Milliliter Mischung vorliegen und die Mischung durch Rühren homogenisiert. Das entstandene hydrophile Gel ist glasklar und die Eier gut zählbar und es wird bei 3–6°C gelagert. Die Schlupfrate beträgt nach drei Tagen > 95%, nach fünf Tagen noch 90%, nach sieben Tagen noch 60% wenn das Gel auf eine Agarplatte nicht höher als 1 mm ausgestrichen wird und bei 31°C bebrütet wird.

Beispiel 3:

[0044] Es wird eine Mischung aus 10 g Hydroxyethylcellulose und 100 g physiologischer Kochsalzlösung bei 121°C für 20 min sterilisiert. Nach Erreichen von 30°C werden in einem Aliquod unter aseptischen Bedingungen so viele desinfizierte Eier von *Lucilia sericata* zugesetzt, das ca. 250 Eier pro Milliliter Mischung vorliegen und die Mischung durch Rühren homogenisiert. Das entstandene hydrophile Gel ist glasklar und die Eier gut zählbar und es wird bei 3–6°C gelagert. Das Gel ist stabil und die Verteilung der Eier verändert sich nicht durch Sedimentationsprozesse in messbarer Weise unter den gegebenen Bedingungen. Die Schlupfrate beträgt nach drei Tagen > 95%, wenn das Gel auf eine Agarplatte nicht höher als 2 mm ausgestrichen wird und bei 31°C bebrütet wird.

Beispiel 3:

[0045] Es wird eine Mischung aus 10 g Hydroxypropylcellulose, und 100 g physiologischer Kochsalzlösung bei 121°C für 20 min sterilisiert. Nach Erreichen von 30°C werden in einem Aliquod unter aseptischen Bedingungen so viele desinfizierte Eier von *Lucilia sericata* zugesetzt, das ca. 250 Eier pro Milliliter Mischung vorliegen und die Mischung durch Rühren homogenisiert. Das entstandene hydrophile Gel ist glasklar und die Eier gut zählbar und es wird bei 3–6°C gelagert. Das Gel ist stabil und die Verteilung der Eier verändert sich nicht durch Sedimentationsprozesse in messbarer Weise unter den gegebenen Bedingungen. Die Schlupfrate beträgt nach drei Tagen > 95%, wenn das Gel auf eine Agarplatte nicht höher als 1 mm ausgestrichen wird und bei 31°C bebrütet wird.

Beispiel 4:

[0046] Es wird eine Mischung aus 1 g Natriumalginat in 100 g Wasser bei 121°C für 20 min sterilisiert. In einer zweiten sterilifiltrierte Lösung aus 0,69 g Calciumchlorid bei 21°C unter aseptischen Bedingungen desinfizierte Eier von *Lucilia sericata* zugesetzt. Die beiden Lösungen werden im Verhältnis 4:1 (Alginat zu CaCl₂) vereint, so dass nun ca. 250 Eier pro Milliliter Mischung vorliegen und die Mischung durch Rühren homogenisiert. Das entstandene hydrophile Gel ist glasklar und die Eier gut zählbar und es wird bei 3–6°C gelagert. Das Gel ist stabil und die Verteilung der Eier verändert sich nicht durch Sedimentationsprozesse in messbarer Weise unter den gegebenen Bedingungen. Die Schlupfrate beträgt nach drei Tagen > 90%, nach vier Tagen 70%, nach fünf Tagen 60%, wenn das Gel auf eine Agarplatte nicht höher als 3 mm ausgestrichen wird und bei 31°C bebrütet wird.

Beispiel 5:

[0047] Es wird eine Mischung aus 1 g Natriumalginat in 100 g Wasser bei 121°C für 20 min sterilisiert. In einer zweiten sterilifiltrierte Lösung aus 0,69 g Calciumchlorid bei 21°C werden unter aseptischen Bedingungen desinfizierte Eier von *Lucilia sericata* zugesetzt. Die beiden Lösungen werden im Verhältnis 5:1 (Alginat zu CaCl₂) vereint, so dass nun ca. 250 Eier pro Milliliter Mischung vorliegen und die Mischung durch Rühren homogenisiert. Das entstandene hydrophile Gel ist glasklar und die Eier gut zählbar und es wird bei 3–6°C gelagert. Das Gel ist stabil und die Verteilung der Eier verändert sich nicht durch Sedimentationsprozesse in messbarer Weise unter den gegebenen Bedingungen. Die Schlupfrate beträgt nach drei Tagen 90%, nach vier Tagen > 70%, nach fünf Tagen 60%, wenn das Gel auf eine Agarplatte nicht höher als 1 mm ausgestrichen wird und bei 31°C bebrütet wird.

Beispiel 6:

[0048] Es wird eine Mischung aus 1 g Natriumalginat in 100 g Wasser bei 121°C für 20 min sterilisiert. In einer zweiten sterilifiltrierte Lösung aus 0,69 g Calciumchlorid werden bei 21°C unter aseptischen Bedingungen desinfizierte Eier von *Lucilia sericata* zugesetzt. Die beiden Lösungen werden im Verhältnis 7:1 (Alginat zu CaCl₂) vereint, so dass nun ca. 250 Eier pro Milliliter Mischung vorliegen und die Mischung durch Rühren homogenisiert. Das entstandene hydrophile Gel ist glasklar und die Eier gut zählbar und es wird bei 3–6°C gelagert. Das Gel ist stabil und die Verteilung der Eier verändert sich nicht durch Sedimentationsprozesse in messbarer Weise unter den gegebenen Bedingungen. Die Schlupfrate beträgt nach drei Tagen > 90%, nach vier Tagen 70%, nach fünf Tagen 65%, wenn das Gel auf eine Agarplatte nicht höher als 2 mm ausgestrichen wird und bei 31°C bebrütet wird.

Beispiele 7–10:

[0049] Das fünf Tage bei 3–6°C gelagerte Gel aus Beispiel 1 wird in einen mit Schaumstückchen gefüllten Gazebeutel durch Dehnung der Löcher eingespritzt und wieder verschlossen. Der Beutel wird auf einer Agarplatte bei 31°C bebrütet. Die Larven können nicht aus dem Beutel entweichen.

7	Gaze aus Polyester, Maschenöffnung von ca. 51 µm und einer Fadenstärke von 38 µm sowie einem Maschenöffnungsgrad von 33%	83%
8	Gaze aus Polyester, Maschenöffnung von ca. 100 µm und einer Fadenstärke von 77 µm sowie einem Maschenöffnungsgrad von 32%	61%
9	Gaze aus Polyester, Maschenöffnung von ca. 100 µm und einer Fadenstärke von 70 µm sowie einem Maschenöffnungsgrad von 31%	72%
10	Gaze aus Polyester, Maschenöffnung von ca. 100 µm und einer Fadenstärke von 70 µm sowie ca. 3200 Maschen/cm ²	79%

Beispiel 11:

[0050] Das fünf Tage bei 3–6°C gelagerte Gel aus Beispiel 1 wird auf einer Agarplatte bei 31°C in einer Schichtdicke von 9 mm bebrütet. Die Schlupfrate beträgt 5%. Das entspricht etwa der Dosierungsempfehlung von Larven auf Wunden.

Beispiel 12:

[0051] Das Gel aus Beispiel 1 wird auf einer Agarplatte bei 31°C in einer Schichtdicke von 5 mm bebrütet. Die Schlupfrate beträgt 11%. Das entspricht etwa der Dosierungsempfehlung von Larven auf Wunden.

Beispiel 13:

[0052] Das Gel aus Beispiel 2 wird auf einer Agarplatte bei 31°C in einer Schichtdicke von 6 mm bebrütet. Die Schlupfrate beträgt 2%. Das entspricht etwa der Dosierungsempfehlung von Larven auf Wunden.

Beispiel 14:

[0053] Das Gel aus Beispiel 3 wird auf einer Agarplatte bei 31°C in einer Schichtdicke von 5 mm bebrütet. Die Schlupfrate beträgt 4%. Das entspricht etwa der Dosierungsempfehlung von Larven auf Wunden.

Beispiel 15:

[0054] Das drei Tage bei 3–6°C gelagerte Gel aus Beispiel 5 wird auf einer Agarplatte bei 31°C in einer Schichtdicke von 5 mm bebrütet. Die Schlupfrate beträgt 12%. Das entspricht etwa der Dosierungsempfehlung von Larven auf Wunden.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- EP 1020197 [[0003](#), [0008](#)]
- GB 2422315 [[0003](#), [0008](#)]
- WO 2005/009747 [[0003](#), [0008](#)]
- EP 1102531 [[0009](#)]
- DE 102007034119 [[0009](#)]
- DE 102004045284 [[0040](#), [0040](#)]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Fine et. Al, „Maggot Therapy. Technique and Clinical Application“, JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY. BRITISH VOLUME, LIVINGSTONE, LONDON, GB; Bd. 1617, Nr. 16A, 1943, Seiten 572–582; XP-000905606 [[0003](#)]
- Fine et. Al, „Maggot Therapy. Technique and Clinical Application“, JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY. BRITISH VOLUME, LIVINGSTONE, LONDON, GB; Bd. 1617, Nr. 16A, 1943, Seiten 572–582; XP-000905606 [[0008](#)]

Patentansprüche

1. Halbfeste Zubereitung biologischer Arzneimittel enthaltend Eier von Fliegen der Gattungen *Phormia*, *Sarcophaga*, *Musca*, *Calliphora* zur Behandlung von Wunden **dadurch gekennzeichnet**, dass die Eier in einer Suspension, einem Gel, einer Salbe oder einer Paste dispergiert werden.
2. Halbfeste Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um vitale Eier der Fliege *Lucilia sericata* handelt.
3. Halbfeste Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine keimfreie Suspension, ein Gel, eine Salbe oder eine Paste mit Eiern der Fliege *Lucilia sericata* handelt.
4. Halbfeste Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Suspension, ein Gel, eine Salbe oder eine Paste mit Eier der Fliege *Lucilia sericata* handelt die zusätzlich Polihexanid in einer Konzentration von 0,001 bis 0,5% enthält.
5. Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten mit Eiern der Fliege *Lucilia sericata* gemäß einem der vorgängigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass diese auf einer wässrigen oder öligen Basis mit Geliermitteln hergestellt wurden.
6. Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten mit Eiern der Fliege *Lucilia sericata* gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass diese auf einer wässrigen Basis mit Geliermitteln hergestellt wurden, so dass die Eier weitgehend homogen verteilt sind und unter Lager- und Anwendungsbedingungen bleiben.
7. Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten mit Eiern der Fliege *Lucilia sericata* gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 und/oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass diese auf einer wässrigen Basis unter Verwendung von Alginaten und/oder Hydroxyalkylcellulose mit Alkyl gleich Methyl, Ethyl und/oder Propyl hergestellt wurden.
8. Suspensionen, Gele, Salben oder Pasten mit Eier der Fliege *Lucilia sericata* gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass diese 1 bis 10000 Eier von *Lucilia sericata* pro Milliliter enthalten, bevorzugt 50 bis 3000 Eier von *Lucilia sericata* pro Milliliter enthalten.
9. Verwendung von Suspensionen, Gelen, Salben oder Pasten mit Eiern der Fliege *Lucilia sericata* gemäß einem der vorgängigen Ansprüche zur Behandlung von Wunden und zum Debridement von abgestorbenen Geweben bei Menschen und Säugetieren dadurch gekennzeichnet, dass sich die Fliegenlarven auf der Wunde selbstständig und ohne besondere Brutbedingungen entwickeln.
10. Verwendung von Suspensionen, Gelen, Salben oder Pasten mit Eiern der Fliege *Lucilia sericata* gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von Wunden und zum Debridement von abgestorbenen Geweben bei Menschen und Säugetieren dadurch gekennzeichnet, dass die Suspension, das Gel, die Salben oder die Paste direkt auf die Wunde aufgetragen wird und wo sich die Fliegenlarven auf der Wunde selbstständig und ohne besondere Brutbedingungen entwickeln.
11. Verwendung von Suspensionen, Gelen, Salben oder Pasten mit Eiern der Fliege *Lucilia sericata* gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von Wunden und zum Debridement von abgestorbenen Geweben bei Menschen und Säugetieren dadurch gekennzeichnet, dass die Suspension, das Gel, die Salben oder die Paste in/auf eine Wundauflage gegeben wird, die auf die Wunde aufgelegt wird und wo sich die Fliegenlarven auf der Wunde selbstständig und ohne besondere Brutbedingungen entwickeln.
12. Wundauflage gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass ein vollständig geschlossener oder teilweise offener Gazebeutel in den die Suspension, das Gel, die Salben oder die Paste eingegeben wird mit einem oder vielen Stücken von hydrophoben oder hydrophilem Kunststoffschaum gefüllt ist und die Larven aus dem Gazebeutel nicht oder nur in gewünschter Art entkommen können.
13. Wundauflage gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die sich aus der Suspension, dem Gel, der Salben oder der Paste entwickelnden Larven freien Zugang zur Wunde haben aber aus der Wundauflage nicht entkommen können.
14. Herstellung einer dauerhaft lagerfähigen Wundauflage gemäß einem der Ansprüche 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Wundauflage alle sterilisierten Komponenten enthält und die Suspension, das Gel,

die Salben oder die Paste durch eine Dehnung in der Gaze mit einen mit einem Rohr/Schlauch kurz vor der Behandlung eingeführt werden, wobei die Dehnung direkt anschließend verschlossen wird.

15. Verwendung einer Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 12, 13 oder 14 als Wundauflage, dadurch gekennzeichnet, dass diese vor und/oder während der Verwendung als Wundauflage mit einer Suspension, einem Gel, einer Salbe oder einer Paste enthaltend Eier von *Lucilia sericata* zumindest teilweise gefüllt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen