

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Juni 2006 (29.06.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/066619 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 35/64 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/053624

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Dezember 2004 (21.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **ALPHA-BIOCARE GMBH** [DE/DE]; LifeScience
Center Merowinger Platz 1a, 40225 Düsseldorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **D'HAESE, Jochen**
[DE/DE]; Eintrachtstrasse 45, 42551 Velbert (DE).
MEHLHORN, Heinz [DE/DE]; St. Georgstrasse 21,
41468 Neuss (DE). **RUZICKA, Thomas** [DE/DE];
Räuscherweg 42, 40221 Düsseldorf (DE). **SCHMIDT,**
Jürgen [DE/DE]; Norferstrasse 27, 40221 Düsseldorf
(DE). **STEGE, Helger** [DE/DE]; Marie-Juchacz-Weg 41,
79111 Freiburg (DE).

(74) Anwalt: **GILLE HRABAL STRUCK NEIDLEIN**
PROP ROOS; Brucknerstr. 20, 40593 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PREPARATION MADE FROM DIPTERA LARVAE FOR THE TREATMENT OF WOUNDS

(54) Bezeichnung: PRÄPARAT AUS DIPTEREN-PUPPEN ZUR BEHANDLUNG VON WUNDEN

(57) Abstract: The invention relates to the production and the topical use of homogenates, extracts and components thereof (e.g. enzymes, lipids, low-molecular moieties) from diptera larvae, especially larvae of flies (e.g. the genera Sarcophaga, Musca, Lucilia, Phormia, Calliphora), for the treatment of open or poorly healing wounds of any origin.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Gewinnung und den topischen Einsatz von Homogenaten, Extrakten und Bestandteilen daraus (z.B. Enzyme, Lipide, niedermolekulare Anteile) aus Puppen von Dipteren, insbesondere aus Puppen von Fliegen (z.B. der Gattungen Sarcophaga, Musca, Lucilia, Phormia, Calliphora) zur Behandlung von offenen oder schlecht heilenden Wunden jeglichen Ursprungs.



WO 2006/066619 A1

BESCHREIBUNG:

Die Erfindung betrifft die Gewinnung und den topischen Einsatz von Präparaten, wie Homogenaten, Extrakten und Bestandteilen daraus
5 (z.B. Enzyme, Lipide, niedermolekulare Anteile) aus Puppen von Dipteren, insbesondere aus Puppen von Fliegen (z.B. der Gattungen Sarcophaga, Musca, Lucilia, Phormia, Calliphora) zur Behandlung von offenen oder schlecht heilenden Wunden jeglichen Ursprungs.

Bei der Wundheilung von Mensch und Tier spielen eine Vielzahl
10 von Faktoren in einer Kaskade von Prozessen eine entscheidende Rolle. Der unmittelbare Verlauf lässt sich unabhängig vom Typ der Wunden (chronisch/akut) in drei unterschiedlich lange Hauptphasen untergliedern. Es beginnt mit der sogenannten exsudativen Phase, die von der proliferativen und schließlich von der Reparationsphase gefolgt
15 wird.

In der exsudativen Phase, die klinisch durch ein Wundoedem und Wundschmerz charakterisiert ist, stehen Reaktionen mit vasokonstriktorisches und hämostaseologischen Effekten im Vordergrund. Entstandene Gefäßdefekte werden durch Thrombozyten
20 verschlossen. Die dabei ablaufenden Prozesse locken Makrophagen, neutrophile Granulozyten und Lymphozyten an, wodurch Phagozytose – Prozesse initiiert werden, die letztlich das Gewebedebridement einleiten.

Nach der Beseitigung von Zelltrümmern wird mit der
25 Einwanderung von Fibroblasten und Gefäßendothelzellen die proliferative Phase der Wundheilung begonnen. Neben dem auf Einwanderung begründeten Anwachsen der Zellmasse erfolgt die verstärkte Freisetzung von Zytokinen und auch Wachstumsfaktoren, was wiederum die Zellproliferation und auch weitere Gefäßneubildungen
30 fördert. Während gleichzeitigem Matrixumbau in dieser Phase (Umwandlung von Kollagen I in Typ F) entsteht letztlich ein gut kapillarisiertes Granulationsgewebe, das zahlreiche Makrophagen, Fibroblasten und auch Mastzellen einschließt. Auf diese Phase folgt dann die Epithelisierungs- und Reparationsphase. Diese ist
35 gekennzeichnet durch eine Einwanderung von peripheren Keratinozyten

in die Wunde und deren Wundkontraktion. Während jetzt die Kapillarendichte reduziert wird, nimmt der Kollagengehalt noch weiter zu, was für die Festigkeit der Narbe von großer Bedeutung ist.

Kommt es aber zu Störungen im Ablauf der komplexen Prozesse dieser drei Wundheilungsphasen, kann eine z.T. beträchtliche Verzögerung der Wundheilung die Folge sein. Wird dieser Vorgang auf 6-8 Wochen ausgedehnt, so gilt dies als eine chronische Wundheilungsstörung. Derartiges tritt häufig als Folge unterschiedlicher Erkrankungen auf (z.B. als Folge von Immundepression und Diabetes mellitus, als Ergebnis einer Varikose oder bestimmten Superinfektionen etc.). Maßnahmen zur Verbesserung der Wundheilung zielen dann auf die Beschleunigung der Abläufe in den drei erwähnten Phasen der Wundheilung. So muß insbesondere eine der Hauptursachen der verzögerten Wundheilung – die mangelnde Bildung von Granulationsgewebe – beseitigt werden, die entweder auf vermindertem endogenen Wunddebridement oder aber auf der übermäßigen Bildung von Zelldetritus beruht.

Als Maßnahmen zur Reinigung nekrotisch oder fibrinös belegter akuter oder chronischer Wunden eignen sich chirurgische Verfahren, wie eine Küretage oder die Wundexzision. Allerdings werden durch diese Verfahren erneut Traumata gesetzt, die, ganz besonders bei chronischen Wunden, zu einer erneuten Verzögerung der Wundheilung führen können. Bei infizierten Wunden sind diese Maßnahmen nicht oder nur unter einer Antibiotikaprophylaxe einsetzbar. Ein weiteres Problem stellt die Schmerzhaftigkeit des Eingriffs, dar, der nur unter einer Lokalanästhesie oder unter einer Vollnarkose durchgeführt werden kann. Bei größeren debridierenden chirurgischen Maßnahmen ist eine postoperative Immobilisierung erforderlich. Diese ist ganz besonders bei älteren Patienten, die unter zahlreichen weiteren Erkrankungen leiden, häufig unerwünscht. Ein semichirurgisches Verfahren, das ein gewisses technisches Verständnis auch seitens der Patienten voraussetzt, ist die Vakuumversiegelung. Hierbei werden unter permanentem Sog die Wunden okklusiv abgedeckt und die Beläge kontinuierlich durch den Unterdruck abgetragen. Dieses Verfahren ist sehr effektiv, aber erfordert in der Regel auch eine Immobilisierung. Rein pharmakologische

Verfahren basieren auf dem Einsatz von proteolytischen Enzymen. Bei den meisten auf dem Markt befindlichen Substanzen handelt es sich entweder um Enzyme aus Einzellern oder diese Produkte sind bovinen Ursprungs. Eine Wirksamkeit in der Praxis findet sich häufig nur gering, da entweder die Konzentration zu niedrig gewählt ist oder die Halbwertszeit der Produkte zu kurz ist oder aber die Zielsubstanzen dem Wirtsspektrum der Enzyme nicht entsprechen. Es ist zu erwähnen, dass aufgrund geringer Wirksamkeit oder einem fehlenden Wirksamkeitsnachweis eine Reihe kommerziell erhältlicher Produkte nicht mehr auf dem Markt angeboten werden.

Als weitere Maßnahme zur Verbesserung der Wundheilung ist auch der Einsatz von lebenden Fliegenmaden der Art *Lucilia sericata* bekannt.

Diese Art der Therapie, bei der äußerlich gereinigte Maden auf die Wunden verbracht werden, ist aus der Volksmedizin seit Jahrhunderten bekannt. Die Maden (Larven) der Fliegen ernähren sich von nekrotischem Gewebe, nicht aber von gesundem Gewebe, und dringen auch nicht in tiefere Schichten ein. Die *Lucilia sericata* – Larven beißen oder nagen das nekrotische Gewebe nicht ab, sondern lysieren es offenbar durch per os ausgeschiedene Substanzen und saugen dann den Zellbrei auf. Sie besitzen nämlich keine Mundwerkzeuge, denn die beiden Mundhaken dienen lediglich zur Verankerung in der Haut und können dabei Schmerzen hervorrufen.

Die Probleme beim routinemäßigen Einsatz dieser lebenden Maden in toto bei der Wundheilung liegen in drei Bereichen. Das erste Problem und sicherlich nicht das unwichtigste ist ein ethisches. So ekeln sich nicht wenige Menschen vor den krabbelnden Maden, die zudem noch beim Festhalten in der Wunde mit ihren Mundhaken durchaus beachtliche Schmerzen bereiten. Dann ist es auch schwierig, lebende Fliegenmaden frei von potentiellen Krankheitserregern wie Bakterien oder Pilzen zu züchten, um mikrobielle Infektionen zu vermeiden. Auch beim Transport vom Labor zum Patienten müssen die Fliegenmaden keimfrei gehalten werden. Ein ebenso bedeutsames Problem ergibt sich aber auch aus der Logistik. Fliegenmaden können auf diesem Stadium nicht „arretiert“ werden, sondern wachsen weiter und verpuppen sich

nach einiger Zeit. Daher ist es nur sehr schwer möglich, entsprechende Larven von geeigneter Größe bei Ankunft eines entsprechenden Patienten in der Klinik einsatzfähig zu haben und für jede neue Applikation bereitzuhalten.

5 Im Bemühen, neue und besser wirksame Medikamente zur Behandlung von chronischen und akuten Wunden bei Mensch und Tier zu entwickeln, wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die erfindungsgemäßen Präparate, die Inhaltsstoffe von Puppen der Dipteren (insbesondere der Puppen von Fliegen der Gattungen
10 Sarcophaga, Musca, Calliphora, Lucilia, Phormia) enthalten, die genannten Nachteile der gegenwärtigen Therapiemaßnahmen bei der Wundheilung beheben können.

Aus den DE 10149153 A1, DE 10138303 A1 sowie DE 19901134 A1 war weiterhin die Verwendung von Extrakten aus Fliegenlarven bzw.
15 Fliegenmaden bekannt. Es war jedoch nicht zu erwarten, dass Puppenextrakte die gleiche Wirkung wie Madenextrakte besitzen, da Puppen nicht mehr fressen, also eigentlich keine lysierenden Enzyme benötigen. Es ist daher überraschend, dass der aus Puppen gewonnene Extrakt überhaupt wirkt. Weiterhin besitzen die Puppenextrakte auch
20 zahlreiche Vorteile gegenüber Fliegenmadenextrakten. So kann der Inhalt der Puppen völlig sauber gewonnen werden, weil die Puppenhülle nach außen dicht ist und die Oberfläche der Puppen sterilisiert werden kann. Weiterhin lässt sich das Puppenstadium durch Lagerung in der Kälte für Wochen oder gar Monate problemlos halten, was eine extreme
25 Erleichterung gegenüber der Verwendung von lebenden Maden darstellt, da sich deren Entwicklung nicht mehr stoppen lässt. Weitere Vorteile der Verwendung von Puppen gegenüber Fliegenmaden sind in der Beschreibung erwähnt. So führt die Anwendung von Fliegenmaden bei den Patienten zu Schmerzen und Kot der Fliegenmaden kann die
30 Wunden verschmutzen und führt zu üblem Geruch. Fliegenmaden führen außerdem zu Ekel bei den Patienten und besitzen somit eine sehr geringe Patienten-Compliance.

Die erfindungsgemäßen Extrakte aus Dipterenpuppen stellen somit eine signifikante Verbesserung der gegenwärtigen praktizierten
35 Therapie mit lebenden Maden von Fliegen oder der Verwendung von

Extrakten daraus dar. Durch Einsatz der Inhaltsstoffe von Puppen ist es nämlich möglich, deren Oberfläche intensivst zu säubern und zu sterilisieren, die gewonnenen Isolate aufzureinigen, steril zu filtrieren, zu lyophilisieren, zu lagern und erst bei Bedarf – dann zudem exakt dosiert – auf sie zurückzugreifen. Als derartiges Fertigpräparat bieten diese so präparierten Inhaltsstoffe kontinuierliche Eingreifmöglichkeiten, die nicht vom jeweiligen Entwicklungszustand lebender Maden abhängen.

Die Erfindung betrifft daher Präparate mit wundheilender Wirkung, die aus dem Inhalt von Dipteren und insbesondere dem Inneren von Fliegenpuppen gewonnen werden können.

Ein weiterer Aspekt betrifft Inhaltsstoffe mit wundheilender Wirkung, die aus Puppen insbesondere von Vertretern der Gattungen *Sarcophaga*, *Lucilia*, *Calliphora*, *Musca*, *Phormia* bzw. aus einem Gemisch aus diesen Arten gewonnen werden können.

Geeignete Arten aus der Gattung *Sarcophaga* sind z.B. *S. carnaria*, aus der Gattung *Lucilia*: *L. sericata*, aus *Musca*: *M. domestica*, *Phormia*: *P. regina*, sowie aus der Gattung *Calliphora*: *C. erythrocephala*. Diese Arten, die im Freiland weit verbreitet sind und zudem weltweit in vielen wissenschaftlichen Institutionen gehalten werden, können somit als definiertes Material leicht und in großer Menge für entsprechende Extraktionsprozesse herangezogen werden.

Die Erfindung betrifft insbesondere Extrakte mit wundheilender Wirkung, die aus dem Inneren von Puppen gewonnen werden, sobald deren Kokon ausgebildet ist.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung geeigneter Extrakte mit wundheilender Wirkung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Puppenhülle zunächst äußerlich gereinigt und von potentiellen Erregern befreit worden ist. Die Erfindung betrifft sodann auch ein weiteres Verfahren zur Gewinnung von Extrakten mit wundheilender Wirkung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass das Puppeninnere entnommen wird, wobei das gewonnene Homogenisat in eine wasserlösliche und eine nicht – lösliche Fraktion aufgetrennt werden kann. Die löslichen Anteile werden aufbewahrt.

Die Homogenisierung kann durch Zusatz von Chemikalien, durch mechanische Homogenisierung oder durch Anwendung von Ultraschall

erfolgen. Die Trennung von löslichen und ungelösten Anteilen kann z.B. durch Filtration und/oder Zentrifugation durchgeführt werden. Das gesamte Verfahren wird zur besseren Konservierung von Wirksubstanzen im Isolat unter Kühlung durchgeführt. Anschließend erfolgt die
5 Aufbewahrung der gelösten Homogenisationsbestandteile durch Einfrieren oder durch Gefriertrocknung. Ferner können weitere bekannte Substanzen (z.B. Puffer, Salze, Antioxidationsmittel oder microbizide Substanzen etc.) zur Stabilisierung der Präparatbestandteile (z.B. Proteine, Enzyme, Proenzyme, Lipide, niedermolekulare Anteile etc.)
10 zugesetzt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Präparate erfolgt dadurch, dass Larven der erwähnten Dipteren auf geeigneten Substraten (z.B. Pferdefleisch) herangezüchtet werden und dann auf Holzspäne gegeben, wo sich die Maden verpuppen können. Die
15 Fliegenpuppen werden gesammelt, äußerlich gereinigt und verwendet.

Die erfindungsgemäßen Präparate schließen im allgemeinen jegliche aus Dipteren-Puppen erhältliche Präparate, einschließlich Homogenate, Extrakte oder Bestandteile daraus, die zur Wundbehandlung geeignet sind, ein.

20 Die gewonnenen insbesondere wässrigen Extrakte oder Isolate werden vor der Aufarbeitung in geeigneten Trägermedien, z.B. physiologische Salzlösungen, sterile Elektrolytlösungen, Albuminlösungen, Ölen, Fetten etc., aufbewahrt.

Die Erfindung betrifft auch die erfindungsgemäßen Präparate zur
25 Verwendung als Arzneimittel, bzw. Arzneimittel, die aus den erfindungsgemäßen Präparaten erhältlich sind oder aus ihnen bestehen.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Präparate zur Herstellung eines Arzneimittels zur
30 Wundbehandlung, insbesondere zur topischen Anwendung.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an den erfindungsgemäßen Extrakten oder Bestandteilen daraus mit wundheilender Wirkung zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten physiologisch verträglichen Trägerstoff,
35 Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen. Wegen der

pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Präparate bzw. Arzneimittel insbesondere zur Therapie von oberflächlichen oder tiefen chronischen wie akuten Wunden jeglicher Genese.

5 Unter dem Begriff „chronische und akute Wunden jeglicher Genese“ werden beispielsweise Wunden verstanden wie Operationswunden, die gezielt oder ungewollt sekundär heilen sollen, Schnitt-, Stich-, Schürf-, Biß-, oder Schussverletzungen sowie andere Wunden, die nicht primär mittels chirurgischer Naht oder einem
10 primären Wundverschluß behandelt werden können. Ferner sind mit dem Begriff der akuten Wunden auch alle Wunden gemeint, die durch ein mikrobielle Infektion nicht primär abheilen können und alle Wunden, deren Manifestation 4 Wochen und weniger beträgt. Chronische Wunden sind alle Verletzungen, die mit der Aufhebung der Integrität
15 des Epithels einhergehen und länger als 4 Wochen manifest sind. Insbesondere sind hiermit schlecht heilende Wunden auf der Basis eines Diabetes mellitus, einer Varikose oder einer Venenthrombose, eines rheumatischen Leidens, einer Vaskulitis, einer arteriellen Verschlusskrankheit, eines Leidens der Lymphgefäße, hämatologischer
20 Erkrankungen und während oder nach Infektionen der Wunden gemeint.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die erfindungsgemäßen Extrakte oder Bestandteile daraus mit wundheilender Wirkung mit einem pharmazeutisch geeigneten und
25 physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform gebracht werden.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt in der Regel topisch. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die
30 topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Lösung, Suspension, Creme, Puder, liposomalen oder olesomalen Formulierungen, Gel, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet
35 werden. Die erfindungsgemäßen Präparate, insbesondere in der Form

von Extrakten oder Enzymisolaten sind im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 Gew.-% bis 100 Gew.-% der galenischen Zusammensetzung vorhanden, vorzugsweise von 1,0 Gew.-% bis 60 Gew.-%.

5 Auch eine transdermale Verabreichung der erfindungsgemäßen Präparate bzw. Arzneimittel ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten
10 geeigneterweise die erfindungsgemäßen Präparate, insbesondere Extrakte oder Isolate in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt von etwa 0,1 % Gew.-% bis 75 Gew.-%, vorzugsweise von 1% Gew.-% bis 70
15 Gew.-%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2: 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Präparate, insbesondere Extrakte oder Enzyme oder Enzymisolate aus diesen Extrakten können ferner auch auf
20 die Wunde appliziert werden durch Wundauflagen aus Gaze, aus Alginaten, aus hydrokolloidalen Materialien, Schaumstoffen und Silikonauflagen, die mit diesen Extrakten, Enzymen oder Enzymisolaten beschichtet, getränkt oder behandelt wurden und deshalb in der Lage sind, die Wirkstoffe in oder auf die Wunde oder Wundoberfläche
25 abzugeben.

Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro-) Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter
30 Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel oder Trägerstoffe, wie Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmackstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien
35 Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate,

tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Ernuß-, oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin genannt.

5 Ferner können die erfindungsgemäßen Präparate, insbesondere Extrakte, auch in galenischen Zubereitungen eingesetzt werden, die die Wirkstoffe, z.B. Enzyme, in inaktiver Form enthalten und die dann in oder auf die Wunde aufgetragen werden und durch Zugabe von spezifischen Substanzen aktiviert werden.

10 Ein besonders bevorzugtes erfindungsgemäßes Präparat wird durch Herstellen eines wässrigen Extraktes und anschließender Lyophilisation des wässrigen Extraktes, insbesondere des von unlöslichen Anteilen befreiten Überstands des Extraktes erhalten. Auf diese Weise wird ein haltbares und dosierbares Präparat erhalten.

15 Beispiele sind die Verwendung eines Pulvers oder von Lyophilisaten, die mit physiologischen Lösungen (z.B. 0,9%-iger wässriger NaCl) aufgelöst werden. Bei ausreichender Stabilität kann die galenische Zubereitung auch eine Lösung sein.

Die Applikation der geeigneten pharmazeutischen Präparate erfolgt nach mechanischer Wundreinigung. Die mechanische
20 Wundreinigung erfolgt beispielsweise durch ein Bad oder eine Spülung der Wunde mit Ringerlaktat. Die Wunde wird wahlweise nach Applikation oder erfindungsgemäßen Extrakte oder Isolaten mittels hydrokolloidaler Wunddressings oder mittels selbstklebender Operations-Folie bedeckt. Verbandswechsel mit jeweils neuer Gabe der erfindungsgemäßen
25 Extrakte oder Isolate erfolgen täglich.

Beispiel A: Herstellung erfindungsgemäßer Extrakte

Larven der Arten *Musca domestica*, *Calliphora erythrocephala*, *Lucilia sericata*, *Phormia regina* und/oder *Sarcophaga carnaria* werden von frischem, oberflächlich abgeflammt, und nicht kontaminiertem
5 Pferdefleisch geerntet und in geeigneten Behältern zur Verpuppung gelagert. Die dann gesammelten Puppen werden in mehreren Waschschritten in sterilisierter, isoosmotischer Salzlösung äußerlich gesäubert. Danach werden die Puppen zerdrückt, und der Inhalt wird in einem Trägermedium auf Eis gesammelt. Das Trägermedium kann
10 entweder wässriger oder hydrophober Natur sein. Danach werden die Inhaltsstoffe homogenisiert. Dies geschieht in mehreren Schritten mittels Ultraschall oder mechanischer Homogenisatoren oder durch Zusatz von Lösungsmitteln. Auf eine ständige Kühlung bei etwa 4° C Celsius wird geachtet. Nach Erhalt einer homogenen Flüssigkeit wird der Extrakt
15 durch einen sterilen Filter mit 0,2 µm Porenweite steril filtriert. Im letzten Bearbeitungsschritt wird der Extrakt aliquotiert und in flüssigem Stickstoff eingefroren. Die dauerhafte Lagerung erfolgt bei etwa -18° C bis -80° C.

20 Anwendungsbeispiel A: Wundbehandlung bei Patienten

Ein 83-jähriger Patient mit einem PTS entwickelte ein chronisches *Ulcus cruris* an typischer Lokalisation. Trotz intensiver Behandlung über mehr als 12 Wochen, einschließlich enzymatischer Wundtherapeutika, antientzündlicher, desinfizierender Maßnahmen und einer suffizienten
25 Kompressionstherapie gelang es nicht, das *Ulcus* in Abheilung zu bringen. Die Wunde zeigte auch nach 12 Wochen deutliche Beläge, die fibrinösen teils entzündlichen Ursprungs waren. Die Isolate wurden einmal pro Tag in wässriger Form und als Lyophilisat auf die Wunde aufgetragen. Danach wurde die Wunde mit einer wirkstofffreien
30 Fettgaze bedeckt und mittels zweier Kompressionsbinden gewickelt. Innerhalb von 7 Tagen zeigte sich ein stark ausgeprägtes Granulationsgewebe, ohne Reste eines fibrinösen Belages. Die Applikation der Isolate erfolgte weiterhin täglich einmal. Innerhalb von 35 Tagen kam es zu einer mehr als 60%igen Reduktion der Wundfläche
35 und nach 59 Tagen war das *Ulcus* komplett abgeheilt.

Beispiel B: Extrakt aus einer Fliegenpuppenart

1500 Fliegenpuppen der Art *Lucilia sericata* wurden nach und nach aus den Produktionskäfigen entnommen und im Kühlschrank gesammelt, bis
5 die Anzahl erreicht wurde. Dann wurden sie mechanisch homogenisiert und zunächst mit der Kühlzentrifuge für 2 Stunden zentrifugiert. Der Überstand wurde dann noch für 12 Stunden mit einer Beckmann Ultrazentrifuge zentrifugiert. Der Überstand wurde dann sterilisiert und in Portionen von 1 ml bei -80°C tiefgefroren. Zum Einsatz kamen nach
10 dem Auftauen Portionen von 1 ml.

Der gewonnene Extrakt wurde zudem standardgemäß lyophilisiert und kann dann in praxismäßigen (zum direkten Einsatz) Aliquots bei +4° C oder tieferen Temperaturen im Kühlschrank gelagert werden.

15

Beispiel C: Extrakt aus zwei Fliegenpuppenarten

Je 750 Puppen der Fliegenarten *Lucilia sericata* und *Sarcophaga carnaria* wurden im Kühlschrank gesammelt. Danach wurde mit jeder
20 Gruppe einzeln so verfahren wie oben in Beispiel A beschrieben. Die Lagerung des Extraktes erfolgte für jede Art einzeln. Zur Behandlung wurden dann je 0,5 ml der Extrakte beider Puppenarten aufgetaut und vermischt, dann kräftig durchgeschüttelt und auf die Wunde verbracht.

25 Die gewonnenen Extrakte wurden zudem standardgemäß lyophilisiert und können dann in praxismäßigen (zum direkten Einsatz) Aliquots bei +4° C oder tieferen Temperaturen im Kühlschrank gelagert werden.

Anwendungsbeispiel B: Produkt aus Puppen einer Fliegenart

30

Es stellte sich eine 76-jährige Patientin mit einem seit Jahren rezidivierenden *Ulcus cruris* bei schwerer chronisch venöser Insuffizienz vor. Das vorhandene *Ulcus* bestand seit mehreren Monaten und war mit konventionellen Maßnahmen der feuchten Wundbehandlung
35 vorbehandelt. Klinisch präsentierte sich ein fibrinös und gering

nekrotisch belegtes Ulkus. Im Rahmen eines Heilversuches wurden Extrakte aus Puppen der Gattung *Lucilia sericata* (1 ml/2 cm²) auf die Wunde aufgetragen und mit einer wirkstofffreien Fettgaze sowie trockenen Kompressen und einer Kompressionsbinde abgedeckt. Die Anwendung erfolgte initial täglich. Nach 14 Tagen konnte eine fast vollständige Beseitigung der Fibrinbeläge und die Induktion eines Granulationsgewebes beobachtet werden. Im Anschluß an diese Phase der Behandlung erfolgte die Therapie alle 2 Tage. Jetzt wurde das Ulkus zusätzlich zur Applikation mit Extrakten aus *Lucilia sericata*-Puppen mit feuchten Kompressen oder aber hydrokolloidhaltigen Wunddressings abgedeckt. Nach weiteren vier Wochen beobachteten wir eine initiale Epithelisierung. Nach insgesamt 94 Tagen der Wundbehandlung zeigte sich ein komplett abgeheiltes Ulkus. Der Therapieerfolg lässt sich eindeutig der Wirkung der Extrakte aus *Lucilia sericata*-Puppen zuordnen, da die übrigen Maßnahmen in der Vorgeschichte nicht zu einem Therapieerfolg geführt haben.

Anwendungsbeispiel C: Produkt aus Puppen zweier Fliegengattungen

Eine 64-jährige Patientin litt seit Monaten unter einer chronischen Wunde im Bereich des linken Unterschenkels auf Grund einer rezidivierenden Vaskulitis. Die Therapie mit Glukokortikosteroiden systemisch hatte die Aktivität der Gefäßentzündung gebremst, konnte aber nicht zu einer effektiven Induktion von Granulationsgewebe führen. Tägliches chirurgisches Debridement war für die Patientin sehr schmerzhaft und zeigte regelhaft erneutes Auftreten von Fibrinbelägen. Erst unter der täglichen Applikation von Extrakten (50% zu 50% Volumenanteil) aus Puppen der Fliegengattungen *Lucilia sericata* und *Sarcophaga carnaria* kam es innerhalb von 10 Tagen zu einer kompletten Beseitigung des nekrotischen und fibrinösen Materials, das die Wunde bedeckt hatte und einer beginnenden Epithelisierung. Somit ist dieser Extrakt aus zwei Gattungen von Fliegen ebenso wirksam. Dies eröffnet Einsparmaßnahmen.

PRÄPARAT AUS DIPTEREN-PUPPEN ZUR BEHANDLUNG VON WUNDEN

PATENTANSPRÜCHE:

- 5 1. Präparat, erhältlich aus Dipteren-Puppen.
2. Präparat gemäß Anspruch 1, erhältlich aus Puppen der
Fliegengattungen *Musca*, *Calliphora*, *Phormia*, *Sarcophaga* oder
Lucilia oder Anteilen von zwei oder mehreren Arten.
- 10 3. Präparat gemäß Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet,
dass es aus den Arten *Musca domestica*, *Calliphora*
erythrocephala, *Sarcophaga carnaria*, *Phormia regina*, *Lucilia*
sericata und/oder *Lucilia caesar* stammt.
- 15 4. Präparat gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass es aus verpuppten Fliegenstadien
stammt.
- 20 5. Präparat gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 4,
dadurch gekennzeichnet, dass ganze Puppen oder Bestandteile
der Puppen der Gattungen *Musca*, *Calliphora*, *Phormia*,
Sarcophaga und/oder *Lucilia* mechanisch, durch Zusatz von
Chemikalien und/oder durch Ultraschall homogenisiert werden.
- 25 6. Präparat gemäß der Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass
die Homogenate aufgereinigt werden, z.B. von nicht gelösten
Bestandteilen befreit werden, und lösliche Bestandteile konserviert
werden.
- 30 7. Präparat gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, dass die Trennung von unlöslichen
Bestandteilen durch Zentrifugation, Ultrazentrifugation,
Phasentrennung oder Filtration erfolgt und ausschließlich der
35 Überstand verwendet wird.

8. Präparat gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass eine Sterilfiltration mit einem Filter mit einem Porendurchmesser von 0,1 μm bis 0,4 μm erfolgt.
- 5 9. Präparat gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass Mittel zur Konservierung, z.B. microbizide oder antioxidative Stoffe, zugesetzt werden.
- 10 10. Präparat gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, gekennzeichnet durch einen Zusatz von pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/053624

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K35/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, MEDLINE, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199433 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1994-269454 XP002326900 & JP 06 199898 A (SANSEI SEIYAKU KK) 19 July 1994 (1994-07-19) abstract	1-6, 9, 10
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200008 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2000-087779 XP002326901 & CN 1 231 131 A (SHANGHAI WILD RESOURCE HIGH SCI & TECHNO) 13 October 1999 (1999-10-13) abstract ----- -/-	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 May 2005

Date of mailing of the international search report

13/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

THALMAIR, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/053624

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	DE 103 27 489 A1 (ALPHA-BIOCARE GMBH) 20 January 2005 (2005-01-20) the whole document	1-10
A	----- HORN K L ET AL: "MAGGOT THERAPY FOR SUBACUTE MASTOIDITIS" June 1976 (1976-06), ARCHIVES OF OTOLARYNGOLOGY, AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, CHICAGO, IL, US, PAGE(S) 377-379 , XP009022002 ISSN: 0003-9977 the whole document	1-10

Continuation of Box II.2

Claim: 1

Patent claim 1 relates to an inordinately large number of possible preparations, of which only a small proportion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application in accordance with PCT Article 5. In this instance the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the full range of subject matter for which protection is sought. The order Diptera includes more than 80000 species.

The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts relating to preparations which can be obtained from larvae of the fly species *Musca*, *Calliphora*, *Phormia*, *Sarcophaga* or *Lucilia*.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies in cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. However, after entry into the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been corrected.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/053624

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 6199898	A	19-07-1994	NONE	
CN 1231131	A	13-10-1999	NONE	
DE 10327489	A1	20-01-2005	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/053624

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K35/64

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, MEDLINE, PASCAL

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199433 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1994-269454 XP002326900 & JP 06 199898 A (SANSEI SEIYAKU KK) 19. Juli 1994 (1994-07-19) Zusammenfassung	1-6, 9, 10
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200008 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2000-087779 XP002326901 & CN 1 231 131 A (SHANGHAI WILD RESOURCE HIGH SCI & TECHNO) 13. Oktober 1999 (1999-10-13) Zusammenfassung	1-4

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Mai 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

THALMAIR, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/053624

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	DE 103 27 489 A1 (ALPHA-BIOCARE GMBH) 20. Januar 2005 (2005-01-20) das ganze Dokument -----	1-10
A	HORN K L ET AL: "MAGGOT THERAPY FOR SUBACUTE MASTOIDITIS" Juni 1976 (1976-06), ARCHIVES OF OTOLARYNGOLOGY, AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, CHICAGO, IL, US, PAGE(S) 377-379 , XP009022002 ISSN: 0003-9977 das ganze Dokument -----	1-10

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: 1

Der Patentanspruch 1 bezieht sich auf eine unverhältnismässig grosse Zahl möglicher Präparate, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Artikel 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Artikel 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Masse, dass eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Die Ordnung der Dipteren (Zweiflügler) umfasst mehr als 80 000 Arten. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend Präparate, erhältlich aus Puppen der Fliegengattungen Musca, Calliphora, Phormia, Sarcophaga oder Lucilia.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/053624

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/053624

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 6199898	A	19-07-1994	KEINE	
CN 1231131	A	13-10-1999	KEINE	
DE 10327489	A1	20-01-2005	KEINE	