



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 42 104 A1** 2005.06.09

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 42 104.1**

(22) Anmeldetag: **10.09.2003**

(43) Offenlegungstag: **09.06.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 35/64**

A61K 35/74, A61P 17/02

(71) Anmelder:

**Fleischmann, Wilhelm, Dr.med., 74321
Bietigheim-Bissingen, DE**

(74) Vertreter:

**Patentanwälte Westphal Mussgnug & Partner,
78048 Villingen-Schwenningen**

(72) Erfinder:

gleich Anmelder

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

DE 199 25 996 A1

DE 199 01 134 A1

DE 101 49 153 A1

DE 101 38 303 A1

WO 01/31 033 A2

**Markoishvili K. et al. Int. J Dermatol. 2002 Jul.,
41(7), S. 453-458 (abstr.) MEDLINE [online].**

**[rech. am 14.06.04] In: Dialog. Medline Accession
No. PMID:12121566;**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur Wundbehandlung und nach diesem Verfahren hergestelltes Mittel**

(57) Zusammenfassung: Die Behandlung von Wunden mit Maden von Fliegen wird dadurch verbessert, dass die Maden mit Bakteriophagen kontaminiert werden.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur Wundbehandlung gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1, ein Mittel zur Wundbehandlung gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 6 sowie ein Verfahren zur Wundbehandlung gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 9.

Stand der Technik

[0002] Es ist bekannt, dass die Maden von Fliegen, insbesondere die Maden der Fliegengattung *Lucilia* eine die Wundheilung fördernde Wirkung haben. Das von den lebenden Maden abgesonderte Sekret stimuliert die Gewebeproliferation, verflüssigt abgestorbenes Gewebe und Wundbeläge durch Proteolyse und hat eine antiseptische Wirkung bei bestimmten Bakterienarten, z. B. Streptokokken und Staphylokokken. Die Verwendung lebender Maden zur Wundbehandlung ist z. B. in der DE 199 01 134 A1 beschrieben.

[0003] Weiter ist es aus der DE 199 25 996 A1 bekannt, die Herstellung und Applikation der Maden dadurch zu vereinfachen, dass die Eier der Fliegen oder die Maden in einem frühen Entwicklungsstadium in ein Umgebungsmilieu gebracht werden, welches den Entwicklungszyklus unterbricht. Die Aufzucht der Maden kann auf diese Weise in einem gewerblichen Unternehmen in steriler Weise durchgeführt werden. Die Eier oder die Maden in einem frühen Entwicklungsstadium, bevor ihre aktive Phase einsetzt, werden in das entwicklungshemmende Milieu gebracht und unter diesen entwicklungshemmenden Bedingungen verpackt. Die Eier bzw. die Maden können in diesem Zustand zum Anwender transportiert werden und beim Hersteller oder dem Anwender in diesem Zustand über eine längere Zeitdauer gelagert werden. Vor der Applikation werden die Eier bzw. die Maden dann in Bedingungen gebracht, in denen sich der Entwicklungszyklus fortsetzt, so dass die Maden in ihre aktive Phase gelangen, in welcher sie in die Wunde appliziert werden können.

Aufgabenstellung

[0004] Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, die Wirksamkeit der Wundbehandlung mit Maden zu verbessern.

[0005] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur Wundbehandlung gemäß dem Anspruch 1, durch ein Mittel zur Wundbehandlung gemäß Anspruch 6 und durch ein Verfahren zur Wundbehandlung gemäß Anspruch 9.

[0006] Vorteilhafte Ausführungen der Erfindung sind in den rückbezogenen Unteransprüchen angegeben.

[0007] Der wesentliche Gedanke der Erfindung besteht darin, die Madentherapie durch eine Applikation von Bakteriophagen zu unterstützen.

[0008] Bakteriophagen, auch als Phagen bezeichnet, sind Viren, deren Wirtszellen Bakterien sind. Die Phagen dringen in die Bakterien ein und vermehren sich im Inneren der Bakterienzellen. Die temperenten Phagen führen in den Bakterien den lysogenen Zustand herbei, in welchem das Bakterium überleben kann. Die virulenten oder lytischen Phagen vermehren sich sehr schnell in dem Bakterium und zerstören dieses, so dass sie in der nachfolgenden Lyse freigesetzt werden. Es ist bekannt, lytische Phagen zur Behandlung bakterieller Infektionen einzusetzen. Dabei ist es erforderlich, Phagen mit möglichst hoher Virulenz gegenüber den Zielbakterien zu verwenden. Die Phagen eignen sich besonders für die Infektbehandlung, da sie im Gegensatz zu häufig eingesetzten Breitband-Antibiotika auf Grund ihrer hohen Spezifität kaum Nebenwirkungen verursachen. Insbesondere können die Phagen auch Keime abtöten, die gegenüber Antibiotika eine Multiresistenz aufweisen. Vorteilhaft ist dabei, dass sich die Phagen sehr schnell exponentiell vermehren, bis ihre Nahrungsreserve erschöpft ist, d.h. keine Zielbakterien mehr vorhanden sind. In der für Viren typischen Weise können sie dann in einen leblosen Ruhezustand (Virionen) übergehen, in dem sie verbleiben bis ein erneuter Kontakt mit den spezifischen Zielbakterien ihre Reproduktion wieder in Gang setzt.

[0009] Die Erfindung basiert auf einer synergistischen Wechselwirkung zwischen den Maden und den Bakteriophagen.

[0010] Die Maden können sich fortbewegen und werden erfindungsgemäß als Transportmittel und Träger für die Phagen verwendet, die die unbeweglichen Phagen an die zu behandelnden Wundbereiche bringen. Dabei ist wichtig, dass die Maden bevorzugt in den Wundbereichen aktiv werden, in welchen sich nekrotisches Gewebe befindet und daher eine erhöhte Infektionsgefahr besteht. Mittels der Maden ist daher eine lokal gezielte Applikation der Phagen möglich. Dabei hat die Kontamination der Maden mit den Phagen zusätzlich noch den Vorteil, dass die Phagen durch die Wundflüssigkeit nicht weggespült werden können, was ihre Wirksamkeit verbessert.

[0011] Die Phagen können Wundbeläge oder andere Barrieren, die das nekrotische und infizierte Gewebe umgeben nicht beseitigen und nicht durchdringen. Hier ergibt sich erfindungsgemäß der Vorteil, dass die Maden mit ihren scharfen Mundhaken und Dornenkränzen und ihrem nekrolytischen Sekret solche Wundbeläge und Barrieren angreifen und beseitigen, so dass die Phagen mit hoher Effizienz wirksam werden können.

[0012] Die Phagen benötigen für ihre Vermehrung und Wirksamkeit eine möglichst genau eingehaltene Umgebungstemperatur z.B. 37°C und bevorzugt ein alkalisches Milieu. Auch hier ergibt sich erfindungsgemäß die vorteilhafte Wechselwirkung, dass die Maden mit ihrem Sekret ein alkalisches Wundmilieu erzeugen und durch ihren Stoffwechsel eine Temperaturerhöhung an der Wundoberfläche verursachen. Dadurch erzeugen die Maden optimale Umgebungsbedingungen für die Vermehrung der Phagen.

[0013] Die antiseptische Wirkung des Madensekrets ist auf bestimmte Erreger beschränkt, insbesondere auf Streptokokken und Staphylokokken. Bei längerer Madenbehandlung kann daher durch das alkalische Wundmilieu begünstigt eine Superinfektion der Wunde mit gramnegativen Erregern wie Pseudomonas und Proteus auftreten. Diese Probleme der reinen Madentherapie können durch die Kontamination der Maden mit ausgewählten Phagen vermieden oder zumindest stark verringert werden. Das antiseptische und antibiotische Wirkungsspektrum des Madensekrets wird durch die zusätzliche Applikation der Phagen stark erweitert.

[0014] Um eine optimale Prophylaxe und Therapie von Wundinfektionen zu erreichen, ist es sinnvoll, ein breites Spektrum von spezifischen Phagen zur Verfügung zu stellen, die den unterschiedlichen zu bekämpfenden Bakterien entsprechend ausgewählt werden können. Dadurch ist es auch möglich, Resistenzentwicklungen gegenüber den Phagen zu erschweren.

[0015] Für eine gezielte Applikation der Phagen ist es wichtig, die Fliegen möglichst steril zu züchten, so dass vorzugsweise bereits die Eier der Fliegen weitestgehend keimfrei gewonnen werden. Die Aufzucht der Maden aus dem Eistadium erfolgt unter sterilen Bedingungen. Die Kontamination mit den ausgewählten Phagenstämmen kann bereits im Eistadium oder auch im nachfolgenden Madenstadium durchgeführt werden. Da die Phagen in ihrem leblosen Virionen-Ruhezustand verbleiben, sofern keine Zielbakterien vorhanden sind, ist eine Aufzucht der Maden auch bei einer frühzeitigen Kontamination z. B. im Eistadium möglich.

Ausführungsbeispiel

[0016] Zweckmäßigerweise werden die Eier der Fliegen oder die Maden in einem sehr frühen Entwicklungsstand im Herstellerbetrieb in ein Umgebungsmilieu gebracht, in welchem der Entwicklungszyklus gestoppt wird. Ein solches Milieu kann beispielsweise in einer Temperaturniedrigung, in einem Vakuum oder einer Schutzgasatmosphäre oder in einem Feuchtigkeitsentzug bestehen. In diesem Zustand können die mit den Bakteriophagen kontaminierten Eier oder Maden im Herstellerbetrieb gela-

gert und zum Anwender transportiert werden. Auch beim Anwender ist eine weitere Lagerung möglich, bis die Maden zur Wundbehandlung appliziert werden. Vor der geplanten Applikation werden die Eier bzw. die Maden im frühen Entwicklungsstand aus diesem entwicklungshemmenden Milieu in eine Umgebung gebracht, in welcher sich der Entwicklungszyklus der Maden fortsetzen kann, so dass die Maden sich kurzfristig bis in ihre aktive Phase entwickeln können, in der sie in die Wunde appliziert werden. Bei der Lagerung und dem Transport können die Phagen zusätzlich auch die Aufrechterhaltung der Keimfreiheit der Madenprodukte sichern, die für die therapeutische-Applikation notwendig ist.

[0017] Die synergistische Wirkung des Madensekrets und der Bakteriophagen kann auch in der Weise ausgenutzt werden, dass das Madensekret und die Phagen gemeinsam auf eine Wundeinlage gebracht werden, die dann auf die Wundoberfläche appliziert wird. Das Madensekret kann von den lebenden Maden auf die Wundeinlage abgesondert werden, kann durch Abspülen der Maden gewonnen werden oder auch aus den Maden extrahiert werden. Die nekrolytische Wirkung des Madensekrets, der Abbau von Barrieren, die die Phageneinwirkung behindern, und die alkalische Beeinflussung des Wundmilieus kommen auch hierbei zum Tragen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur Wundbehandlung, bei welchem aus Eiern von Fliegen Maden gezüchtet werden, die in die zu behandelnde Wunde applizierbar sind, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Maden mit Bakteriophagen in der Weise kontaminiert werden, dass die applizierbaren Maden Träger der Bakteriophagen sind.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest die Aufzucht der Maden aus dem Eistadium unter sterilen bzw. keimarmen Bedingungen durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Kontamination mit den Bakteriophagen im Eistadium durchgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Kontamination mit den Bakteriophagen in einem Entwicklungsstadium der Maden durchgeführt wird, bevor diese für die Wundbehandlung aktiv werden.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Eier oder die Maden in dem frühen Madenstadium mit den Bakteriophagen kontaminiert werden und dass die Eier bzw. die Maden in ihrem frühen Entwicklungsstadium für die Lagerung und/oder den Transport in ein Umge-

bungsmilieu gebracht werden, in welchem der Entwicklungszyklus zum Stillstand kommt.

6. Mittel zur Wundbehandlung, welches in die zu behandelnde Wunde applizierbare lebende Maden von Fliegen enthält, dadurch gekennzeichnet, dass die Maden mit Bakteriophagen kontaminiert sind.

7. Mittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Maden vor der Kontaminierung mit den Bakteriophagen keimfrei sind.

8. Mittel nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Maden im Eistadium bzw. einem frühen Madenstadium mit den Bakteriophagen kontaminiert in einem ihren Entwicklungszyklus hemmenden Umgebungsmilieu eingeschlossen sind.

9. Verfahren zur Wundbehandlung mit Maden von Fliegen, insbesondere der Gattung *Lucilia*, bei welchem die Maden lebend in die Wunde appliziert werden, dadurch gekennzeichnet, dass die Maden mit Bakteriophagen kontaminiert sind und diese Bakteriophagen in die Wunde transportieren.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Maden in der Wunde ein die Entwicklung der Bakteriophagen begünstigendes alkalisches Wundmilieu und eine erhöhte Temperatur erzeugen.

11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Maden durch ihr Sekret und gegebenenfalls durch ihre Mundhaken Wundbeläge und Bakterien abschirmende Schutzschichten abbauen.

12. Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur Wundbehandlung, bei welchem das Sekret der Maden von Fliegen auf eine Wundeinlage aufgebracht wird, dadurch gekennzeichnet, dass auf die Wundeinlage Bakteriophagen aufgebracht werden.

13. Mittel zur Wundbehandlung, mit einer mit dem Sekret von Maden getränkten Wundeinlage, dadurch gekennzeichnet, dass die Wundeinlage Bakteriophagen enthält.

14. Verfahren zur Wundbehandlung mit dem Sekret der Maden von Fliegen, dadurch gekennzeichnet, dass dem Sekret Bakteriophagen zugemischt sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen