

(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
1. November 2007 (01.11.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/121807 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 38/05 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)

(74) Anwälte: TER MEER, N. usw.; Mauerkircherstrasse 45,
81679 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/001878

(22) Internationales Anmeldedatum:

5. März 2007 (05.03.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 018 293.6 20. April 2006 (20.04.2006) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): FRESSENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH
[DE/DE]; Else-Kröner-Strasse 1, 61352 Bad Homburg v.d.
H. (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, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, MC,
MT, 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).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRAND, Ortrud
[DE/DE]; Albert Schweitzer Strasse 21, 73760 Ostfildern
(DE). ERBE, Thorsten [DE/DE]; Langgasse 6, 35510
Butzbach (DE). ACHLEITNER, Georg [AT/AT]; Am
Langedelwehr 32, A-8010 Graz (AT). FEICHTINGER,
Norbert [AT/AT]; Zwerggasse 7, A-8010 Graz (AT).

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: PAEDIATRIC AMINO ACID SOLUTION FOR PARENTERAL NUTRITION

(54) Bezeichnung: PAEDIATRISCHE AMINOSÄURELÖSUNG ZUR PARENTERALEN ERNÄHRUNG

(57) Abstract: The invention relates to an amino acid solution for the parenteral nutrition of paediatric patients. The amino acid so-
lution is distinguished by increased concentrations of glutamine, tyrosine, cysteine and taurine, while phenylalanine and methionine
are present at low concentrations. Glutamine and tyrosine are provided in the form of oligopeptides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Aminosäurelösung zur parenteralen Ernährung von pädiatrischen Patienten.
Die Aminosäurelösung zeichnet sich durch erhöhte Konzentrationen von Glutamin, Tyrosin, Cystein und Taurin aus, wobei die Kon-
zentrationen von Phenylalanin und Methionin gering sind. Glutamin und Tyrosin werden in Form von Oligopeptiden bereitgestellt.

WO 2007/121807 A1

PAEDIATRISCHE AMINOSÄURELÖSUNG ZUR PARENTERALEN ERNÄHRUNG

Die Erfindung betrifft eine Aminosäurelösung zur parenteralen Ernährung enthaltend Aminosäuren nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1. Die Lösung eignet sich insbesondere zur parenteralen Ernährung von Früh- und Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, entweder als parenterales Supplement oder in Kombination mit anderen Nährlösungen als totale parenterale Ernährung (TPN). Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von genannten Aminosäurelösungen.

Wenn die vollständige Ernährung über den oralen/enteralen Weg nicht sichergestellt werden kann, ist eine vollständige oder zusätzliche parenterale Ernährungstherapie indiziert. Die Aufnahme der Nahrung erfolgt in diesem Fall auf intravenösem Weg. Dies ist insbesondere bei einer Obstruktion des Magen-/Darmtraktes notwendig. Häufig treten bei Früh- und Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern Missbildungen oder Entzündungen des Darms auf. Beispiele hierfür sind entzündliche Darmerkrankungen wie *Morbus Crohn*, *Colitis ulcerosa* etc. sowie gastrointestinale Fisteln, maligne Erkrankungen des Darms, Kurzdarm-Syndrom oder mangelnde Ausbildung des Darms zum Zeitpunkt der Geburt. Weiterhin kann parenterale Ernährung im perioperativen Bereich, bei Intensivpatienten, bei Sepsis oder therapieresistenter Diarrhöe indiziert sein.

Eine geeignete Aminosäurelösung für Säuglinge und Kleinkinder unterscheidet sich in den Anforderungen an das Aminosäuremuster stark von Aminosäurelösungen für Erwachsene. Bezogen auf das Körpergewicht benötigen Kleinkinder deutlich mehr Aminosäuren. Der Metabolismus eines Kleinkindes unterscheidet sich ebenfalls von dem eines Erwachsenen. Verschiedene Aminosäuren, die beim Erwachsenen als nicht-essentiell gelten, müssen beim Früh- und Neugeborenen sowie beim Kleinkind als essentiell angesehen werden, weil der Körper diese Aminosäuren erst ab einem gewissen Alter selbst in ausreichenden Mengen synthetisieren kann. Andere Aminosäuren können zwar auch bereits vom Kleinkind synthetisiert werden, dies geschieht allerdings in einer geringeren Geschwindigkeit als dies beim Erwachsenen der Fall ist. Daher kann es bei der Verwendung einer für Erwachsene konzipierten

Aminosäurelösung bei der Anwendung bei Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern zu Mangel- und / oder Überschusserscheinungen für bestimmte Aminosäuren kommen. Dies ist vor allem für die Aminosäuren Glutamin, Tyrosin, Cystein, Taurin, Methionin und Phenylalanin der Fall.

Aufgrund des insbesondere bei Früh- und Neugeborenen noch nicht voll ausgebildeten Aminosäuren-Stoffwechsels ist die Ausgewogenheit der Mischung von besonderer Wichtigkeit, da etwaige Unregelmäßigkeiten vom jungen Organismus schwerer auszugleichen sind. Einer präzisen und kontinuierlichen parenteralen Ernährung muss bei Früh- und Neugeborenen und beim Kleinkind im Bedarfsfall weiterhin besondere Bedeutung beigemessen werden, weil der Körper noch keine ausgeprägten eigenen Reserven angelegt hat, durch die mögliche Mangelercheinungen abgemildert werden könnten. Erst in einem Alter von > 2 Jahren fängt der Stoffwechsel von Kindern an sich dem von Erwachsenen anzunähern. Obwohl die erfindungsgemäße Aminosäurelösung speziell auf die Bedürfnisse von pädiatrischen Patienten abgestimmt ist, ist eine Verwendung auch für Erwachsene denkbar, bei denen es aufgrund pathophysiologischer Stoffwechselveränderungen zu ähnlichen Mangelercheinungen kommen kann. Dies ist vor allem für Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen der Fall.

Es ist daher unabdinglich, unter Beachtung verschiedenster Kriterien, wie später im Detail geschildert, das Aminosäuremuster für eine Aminosäurelösung zur parenteralen Ernährung von Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern neu zu definieren. Dabei ist nicht nur die Menge der einzelnen Aminosäuren entscheidend, sondern auch die Art der Verabreichung sowie eine gute technologische Umsetzung bei der Herstellung der Lösung; dies gilt in besonderem Maße für die Sterilisationsbedingungen.

EP 0 148 680 A1 beschreibt eine den pädiatrischen Bedürfnissen angepasste Aminosäurelösung zur parenteralen Ernährung. Die Aminosäuren Cystein, Taurin und Tyrosin sind als semi-essentiell gekennzeichnet.

DE 2531201 A1 zeigt auf, wie bei parenteralen pädiatrischen Aminosäurelösungen ein ausgeglichener Stickstoffhaushalt erhalten werden kann. Es werden außerdem

die Vorteile der Verabreichung von abgestimmten Mengen von freien Aminosäuren im Vergleich zur Verabreichung von Proteinhydrolysaten diskutiert.

WO91/16067 A1 beschreibt den Einsatz von Oligopeptiden für eine für pädiatrische Zwecke einsetzbare parenterale Ernährungslösung.

Der allgemeine Einsatz von Oligopeptiden, insbesondere Tri- und Dipeptiden, für Aminosäurelösungen zur parenteralen Ernährung und die damit verbundenen positiven Effekte für Löslichkeit und Produktstabilität werden in US 5 432 160, DE 31 08 079 C2, EP 0 087 751 A1 and EP 0 087 750 B1 diskutiert.

Aus keiner der vorgenannten Schriften geht hervor, dass es unter Verwendung von Oligopeptiden zur Bereitstellung von Aminosäuren möglich ist, Mengen an bestimmten Aminosäuren zu verabreichen, die auf einem anderen als dem bisher beschriebenen Niveau liegen, aber für die Entwicklung des neonatalen Organismus besser angepasst sind.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Aminosäurelösung zur parenteralen Ernährung bereitzustellen, die ein speziell an die Bedürfnisse von Früh- und Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern angepasstes Aminosäuremuster aufweist, das alle benötigten Aminosäuren in ausreichender Menge und Relation anbietet. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Bereitstellung von adäquaten Mengen der Aminosäuren Glutamin, Tyrosin, Cystein und Taurin in leicht metabolisierbarer Form sowie der damit verbundenen Reduzierung der Aminosäuren Glutaminsäure, Phenylalanin und Methionin.

Die Aufgabe wird durch Bereitstellen einer Aminosäurelösung zur parenteralen Ernährung pädiatrischer Patienten gemäß Anspruch 1 und der Verwendung in Anspruch 13 gelöst.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung betrifft die Bereitstellung einer vollständigen parenteralen Ernährung, die alle benötigten Aminosäuren in ausreichender Menge und Relation anbietet.

Die Aufgabe wird durch Bereitstellen einer medizinischen Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 und der Verwendung in Anspruch 18 gelöst.

Eine weitere Aufgabe, die die Optimierung des Sterilisationsverfahrens einer erfindungsgemäßen Lösung betrifft, wird durch Anspruch 18 gelöst.

Vorteilhafte Ausführungsformen werden in den Unteransprüchen aufgezeigt.

In Abhängigkeit von Körpergewicht und Entwicklungszustand des Früh- und Neugeborenen soll bei der parenteralen Ernährung ein Volumen von 100 – 160 ml pro kg Körpergewicht (KG) und Tag nicht überschritten werden. Um auf der einen Seite bei der Verabreichung lokale Überkonzentrationen zu vermeiden, auf der anderen Seite aber auch die Mischbarkeit mit anderen Komponenten, wie Lösungen von Kohlehydraten, Fetten, Elektrolyten, Vitaminen und Spurenelementen, zu gewährleisten, ohne dass auf diese Weise eine Überschreitung der Volumengrenze stattfindet, enthält die Aminosäurelösung 3-30 % w/w Proteinbausteine, bevorzugt 5-20 % w/w Proteinbausteine und besonders bevorzugt 7-15 % w/w Proteinbausteine. Die Proteinbausteine liegen bevorzugt in Form von freien Aminosäuren, Di- oder Tripeptiden vor, der Gehalt von Peptiden mit einer Kettenlänge von > 5 oder Proteinen ist kleiner als 5 % der Proteinbausteine, bevorzugt kleiner als 1 %.

Die Aminosäurelösung zur parenteralen Ernährung von Früh- und Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern unterscheidet sich von üblichen Aminosäurelösungen zur parenteralen Ernährung von Erwachsenen in Mengengehalt und dem Aminosäuremuster.

Im Gegensatz zum Erwachsenen, bei dem sich bei konstantem Gewicht Synthese und Abbau von Proteinen etwa die Waage halten, muss bei Früh- und Neugeborenen sowie bei Kleinkindern aufgrund des rapiden Wachstums der Körpermasse die Synthese deutlich überwiegen. Aus diesem Grunde ist der Tagesbedarf an Aminosäuren bei diesen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen bezogen auf das Körpergewicht deutlich erhöht. Die Tagesdosis der durch die Aminosäurelösung verabreichten Proteinbausteine ist 2-4 g, bevorzugt 2,5-3,5 g, pro Kilogramm Körpergewicht, um den gesamten Tagesbedarf des pädiatrischen

Patienten zu decken. Für übliche Berechnungen wird eine Menge von 3 g Proteinbausteinen pro Kilogramm Körpergewicht genutzt.

Alle angegebenen Aminosäuren können in freier Form oder in Form ihrer Vorstufen zur Verfügung gestellt werden. Sollten die Aminosäuren in Form ihrer Vorstufen bereitgestellt werden, so beziehen sich die Mengenangaben für die Aminosäuren nur auf den Aminosäureanteil der Vorstufen. In allen Fällen werden bevorzugt linksdrehende Aminosäuren eingesetzt.

Neben einem erhöhten Tagesbedarf von Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern unterscheidet sich deren Stoffwechsel aber in besonderer Weise von dem von Erwachsenen, indem verschiedene Aminosäuren im Vergleich mit verminderter Geschwindigkeit gebildet und / oder abgebaut werden. Einige Aminosäuren, die beim Erwachsenen endogen synthetisiert werden und somit als nicht-essentiell gelten, können vom Früh- und Neugeborenen sowie vom Kleinkind nicht ausreichend endogen gebildet werden und müssen dort daher als essentiell bzw. semi-essentiell gelten. Diese Aminosäuren, deren Zufuhr damit besondere Bedeutung zukommt, sind Cystein, Tyrosin, Glutamin und Taurin. Andere Aminosäuren werden von Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern nur mit verringerter Rate abgebaut, dazu zählen Phenylalanin und Methionin.

Glutamin ist die am Häufigsten vorkommende Aminosäure. Sie tritt vermehrt im Plasma und in Muskeln auf. Glutamin ist als unverzichtbar besonders für Zellen mit hoher Mitose-Rate anzusehen. Dazu gehören z.B. Zellen wie Lymphozyten und Enterozyten. Eine ausreichende Versorgung mit Glutamin gewährleistet somit u.a. auch ein funktionierendes Immunsystem. Weiterhin ist Glutamin für Aufbau und Erhalt der Muskelmasse unabdingbar. Da der neonatale Organismus Glutamin nicht in ausreichender Menge selbst herstellen kann, ist eine angemessene Versorgung mit dieser Aminosäure im Rahmen einer parenteralen Ernährung besonders wichtig. Dies gilt weiterhin im Hinblick auf die Synthese von Purinen und Pyrimidinen. Glutamin stellt für diese Bausteine der DNA eine Vorstufe dar. Glutamin ist daher besonders wichtig in dem im Wachstum begriffenen Körper eines Früh- und Neugeborenen sowie des Kleinkindes, in dem vermehrt Zellteilung stattfindet.

Daneben ist Glutamin eine Vorstufe von Glutathion, dem eine bedeutende Rolle als Antioxidanz zukommt.

Aus diesen Gründen enthält die erfindungsgemäße parenterale Komposition einen erhöhten Anteil an Glutamin, der 9-30 g, bevorzugt 11 – 25 g und besonders bevorzugt 13-20 g Glutamin auf 100 g Aminosäuren (AA) beträgt. Als Tagesdosis werden pro Kilogramm Körpergewicht 0,25-0,90 g, bevorzugt 0,3 – 0,75 g und besonders bevorzugt 0,39 – 0,6 g Glutamin eingesetzt.

Eine weitere bei Erwachsenen als nicht-essentiell angesehene Aminosäure, Tyrosin, muss bei Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern als eine, zumindest teilweise, essentielle Aminosäure erachtet werden. Der neonatale Organismus ist nicht oder nur sehr begrenzt in der Lage, Tyrosin aus Phenylalanin zu synthetisieren. Der Grund ist die mangelnde Expression des dafür verantwortlichen Enzyms Phenylalaninhydroxylase. Als Folge dessen ist gleichzeitig der Abbau von Phenylalanin im Vergleich zum erwachsenen Organismus verringert. Neben der allgemeinen Funktion als Baustein für den Aufbau von Proteinen ist Tyrosin ein Vorläufer für Norepinephrin, Dopamin, Thyroxin und weiterer Hormone. Damit ist die ausreichende Versorgung mit Tyrosin für einen geregelten Hormonhaushalt und für den Aufbau des Nervensystems von größter Wichtigkeit.

Aus diesen Gründen enthält die parenterale Komposition einen erhöhten Anteil an leicht metabolisierbarem Tyrosin, der 1-4 g, bevorzugt 1,2 – 3 g und besonders bevorzugt 1,5-2,5 g Tyrosin auf 100g Aminosäuren beträgt. Als Tagesdosis werden pro Kilogramm Körpergewicht 30-120 mg, bevorzugt 35 – 90 mg und besonders bevorzugt 45 – 75 mg Tyrosin eingesetzt.

Tyrosin und Phenylalanin konkurrieren auf ihren Transportwegen in das Gewebe miteinander. Ein erhöhter Phenylalaninspiegel hemmt somit die Aufnahme von Tyrosin. Wegen des verringerten Abbaus von Phenylalanin einerseits, und andererseits um die Gesamtmenge der aromatischen Aminosäuren in Relation zu den anderen Aminosäuren (AA) konstant zu halten, ist die Menge an Phenylalanin in der erfindungsgemäßen Aminosäurenlösung reduziert. Die Gesamtmenge

aromatischer Aminosäuren sollte 7 g/100g AA, bevorzugt 6g/100g AA und besonders bevorzugt 5,6 g/100g AA, nicht überschreiten.

Die parenterale Komposition enthält 3-5 g / 100g AA bevorzugt 3,3-4 g / 100g AA und besonders bevorzugt 3,5-3,8 g / 100g AA Phenylalanin. Das Verhältnis von Tyrosin zu Phenylalanin beträgt 1:1 bis 1:3, bevorzugt 1:1,3 bis 1:2,5 und besonders bevorzugt 1:1,5 bis 1:2.

Aufgrund der geringen Aktivität der Enzyme Cysteinsulfinsäuredecarboxylase und Cystathionase ist der Transsulfurationsmetabolismus bei Früh-, Neugeborenen und Kleinkindern kaum ausgeprägt. Daher wird aus Methionin nicht oder nur mit sehr geringen Geschwindigkeiten Cystein und aus Cystein Taurin synthetisiert. Sowohl Cystein als auch Taurin sind daher für den neonatalen Organismus als essentiell anzusehen. Insbesondere Taurin spielt bei der Entwicklung von Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern aber eine bedeutende Rolle für die Ausprägung des zentralen Nervensystems, des Verdauungssystems, des Seh- und Hörvermögens sowie des Calciumhaushalts in Zellen im Allgemeinen und Nervenzellen im Speziellen. Neben der Funktion als Proteinbaustein fungiert Cystein ebenfalls als Vorläufer des Tripeptids Glutathion, das eine wichtige Rolle bei der Verhinderung von oxidativem Stress spielt. Es hat sich gezeigt, dass auch im Vergleich zu bisher üblichen Dosen hohe Mengen an Taurin vom neonatalen Organismus gut akzeptiert werden.

Aus diesem Grunde sind in der Komposition die relativen Mengen an Cystein und Taurin erhöht, wohingegen die Menge an Methionin verringert ist. Die Gesamtmenge an Cystein, Taurin und Methionin überschreitet 5g / 100 g AA nicht, beträgt aber mindestens 2g / 100 g AA.

Die Komposition enthält 0,3-1,5g Cystein / 100 g AA, bevorzugt 0,5-1 g / 100 g AA. Die Komposition enthält weiterhin 0,3-2 g Taurin / 100 g AA, bevorzugt 0,7-1,5 g / 100 g AA.

Da Cystein als freie Aminosäure in wässrigen Lösungen nicht stabil ist und insbesondere keine Hitzesterilisation erlaubt, wird Cystein bevorzugt in Form des Precursors N-Acetyl-L-Cystein eingesetzt. Die Verabreichung in Form von anderen

Vorstufen, insbesondere in Form von Oligopeptiden, ist im Rahmen der Erfindung ebenfalls möglich.

Die Herstellung von Aminosäurenlösungen enthaltend Glutamin und Tyrosin in adäquaten Mengen war ohne die Verwendung der stabilen und gut löslichen Oligopeptiden nicht möglich. Beide freien Aminosäuren besitzen eine geringe Löslichkeit. Zusätzlich erlaubt der Einsatz von freiem Glutamin keine Hitzesterilisation. Aus diesem Grunde wurde in der Vergangenheit oft Glutaminsäure als Ersatz für Glutamin eingesetzt. Glutaminsäure und Glutamin stehen im Körper in einem metabolischen Gleichgewicht, können aber nur zu einem gewissen Anteil körpereigen ineinander konvertiert werden. Deshalb kann Glutaminsäure nicht als vollwertiger Ersatz für Glutamin angesehen werden. Es wurde festgestellt, dass die Verabreichung hoher Mengen Glutaminsäure exzitatorisch wirkt und eine Überaktivität bei der Anregung von Nervenzellen bewirkt, die zum Zelltod führen kann [Barinaga (1990) Science 247:20-22]. Im Gegensatz dazu konnte festgestellt werden, dass eine Verabreichung erhöhter Mengen Glutamin unschädlich ist. Darüber hinaus lässt sich der Bedarf der Tagesdosis von Glutaminsäure durchaus über eine erhöhte Zufuhr von Glutamin abdecken. Damit ist eine angemessene parenterale Ernährung auch bei einer völligen Abwesenheit von Glutaminsäure möglich, wenn durch entsprechend hohe Dosen an Glutamin die Grundversorgung gewährleistet ist. Aus diesem Grunde übersteigen die anteiligen Mengen der erfinderischen Komposition an Glutamin auch deutlich bisher verwendete Mengen.

Die Lösung des Stabilitäts- und Löslichkeitsproblems besteht in der Bereitstellung von Glutamin in Form eines Oligopeptids, insbesondere eines Tri- oder Dipeptids. Beispiele für Tripeptide sind X'-Gln-X, X'-X-Gln und Gln-X'-X. Beispiele für Dipeptide sind Gln-X und X-Gln. X und X' stehen für beliebige natürlich vorkommende Aminosäuren, bevorzugt werden Alanin und Glycin verwendet.

Die freie Aminosäure Tyrosin besitzt ebenfalls den Nachteil der geringen Löslichkeit. Die geringe Löslichkeit von Tyrosin hat in der Vergangenheit dazu geführt, dass Aminosäurelösungen unter Beibehaltung des gleichen Aminosäuremusters und Verwendung von freiem Tyrosin in einer geringeren Gesamtkonzentration als der idealen von etwa 10 % w/w Proteinbausteine (7-15 % w/w Proteinbausteine)

hergestellt werden mussten. Daher wurde der Tyrosinanteil in Aminosäurelösungen zur parenteralen Ernährung bisher oft durch das besser lösliche Acetyl-Tyrosin gedeckt. Acetyl-Tyrosin wird allerdings vom menschlichen Körper schlecht metabolisiert [Magnusson et al. (1989) *Metabolism* 38:957-961], dies gilt in besonderem Maße für den neonatalen Organismus.

Eine bevorzugte Problemlösung besteht wiederum in der Bereitstellung von Tyrosin in Form eines Oligopeptids, insbesondere eines Tri- oder Dipeptids. Beispiele für Tripeptide sind X'-Tyr-X, X'-X-Tyr und Tyr-X'-X. Beispiele für Dipeptide sind Tyr-X und X-Tyr. X und X' stehen für beliebige natürlich vorkommende Aminosäuren, bevorzugt werden Alanin und Glycin verwendet.

Die Bereitstellung von Glutamin und Tyrosin in Form der rasch metabolisierbaren genannten Oligopeptide erlaubt die Herstellung einer hitzesterilisierten kompletten Aminosäurelösung bei gleichzeitig hoher Stabilität und Lagerfähigkeit.

Es hat sich überraschend herausgestellt, dass eine Hitzesterilisation bei höheren Sterilisationstemperaturen als üblich ($>121^{\circ}\text{C}$) bei gleicher Sterilisationsleistung (definiert durch einen konstanten F0-Wert) unter größerer Stabilität der Oligopeptide möglich ist. Die Sterilisationstemperatur beträgt dabei bevorzugt $\geq 124^{\circ}\text{C}$ und besonders bevorzugt $\geq 127^{\circ}\text{C}$. Der pH-Wert ist bevorzugt zwischen 5 und 6,5 angesiedelt. Bei der Verwendung von höheren Temperaturen ist eine Verringerung der Haltezeiten der Hitzesterilisation möglich. Unter den bevorzugten Bedingungen werden in dem Sterilisationsprodukt deutlich geringere Mengen an Abbauprodukten gefunden (Beispiel 3).

Bei der totalen parenteralen Ernährung kann die erfindungsgemäße Aminosäurelösung vor der Verabreichung mit anderen parenteralen Nahrungskomponenten zu einer Komposition gemischt werden, die alle Erfordernisse einer vollständigen Ernährung erfüllt. Aufgrund der Wachstumsphase bei Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern ist im Vergleich zu Erwachsenen der Kalorienbedarf in Bezug auf das Körpergewicht erhöht. Der neonatale Organismus benötigt eine Tagesdosis von 80-190 kcal/kg, bevorzugt 90-120 kcal/kg, für Kleinkinder nach dem ersten Lebensjahr fällt dieser Bereich auf 75-90 kcal/kg und

unter diesen Bereich für ältere Kinder. Dabei ist es vorzuziehen, dass die in der parenteralen Ernährungstherapie zur Verfügung gestellten Aminosäuren ausschließlich für den Proteinaufbau und notwendige Stoffwechsel-Prozesse vorgesehen sind und nicht der allgemeinen Energiezufuhr dienen. Eine vollständige parenterale Ernährung stellt daher nur etwa 10-20% der Energie als Proteinbausteine zur Verfügung, 30-60 % werden durch Kohlehydrate, bevorzugt Glucose, und weitere 30-50 % durch Fette bereitgestellt. Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente komplettieren die parenterale Nahrungskomposition.

Es ist bekannt, dass Aminosäuren nicht gemeinsam mit Fetten und Kohlehydraten gelagert werden können wegen auftretender Stabilitätsprobleme. Daher werden diese Komponenten der parenteralen Ernährung erst kurz vor der Verabreichung unter sterilen Bedingungen zusammengemischt. Ein solches Mischen vor Verabreichung ist daher besonders zeitintensiv. Das Problem wurde durch Mehrkammerbeutel mit peelbaren Schweißnähten gelöst, wie z.B. in der EP 1396249 dargestellt. Die Verwendung eines solchen System bietet sich auch für die Verabreichung von Neoven gemäß der vorliegenden Erfindung an.

Die Erfindung soll anhand folgender Beispiele näher erläutert werden.

Beispiel 1:

In der nachfolgenden Tabelle werden auf Basis eines Volumens von 1000 ml die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Aminosäurelösung aufgezeigt. Es werden mögliche Mengenbereiche, bevorzugte Mengenbereiche, bevorzugte Tagesdosis sowie ein konkretes Beispiel der Mengen gegeben.

1000 ml Infusionslösung:	mögliche Mengenbereiche	bevorzugte Mengenbereiche	bevorzugte Tagesdosis pro kg	Beispiel
L-Leucin	5-20 g	9-12 g	150-610 mg	10.8 g
L-Isoleucin	3-8 g	4-6 g	90-250 mg	4.8 g
L-Lysin	5-15 g	7-10 g	150-450 mg	8.6 g
L-Methionin	1-3 g	1,5-2,5 g	30-90 mg	2.0 g
L-Phenylalanin	3-5 g	3,3-4 g	90-150 mg	3.6 g
L-Threonin	3-8 g	5-6 g	90-250 mg	5.5 g
L-Tryptophan	1-4 g	1,5-2,8 g	30-120 mg	2.2 g

L-Valin	3-8 g	5-6 g	90-250 mg	5.5 g
L-Arginin	3-12 g	6-9 g	90-370 mg	8.0 g
L-Histidin	1,5-6 g	2-4 g	45-180 mg	3.2 g
L-Alanin	5-15 g	8-12 g	150-450 mg	9.7 g
Glycin	1,5-6 g	2,5-4 g	45-180 mg	3.2 g
Glycyl-L-Tyrosin	0,7-5 g	2-3,3 g	20-150 mg	2.7g
L-Tyrosin	1-4 g	1,5-2,5 g	30-120 mg	2.0 g*
L-Prolin	5-15 g	7-10 g	150-450 mg	8.6 g
L-Serin	3-8 g	4-6 g	90-250 mg	5.8 g
L-Cystein(acetyl)	0,3-1,5 g	0,5-1 g	9-45 mg	0.7 g (1.0 g)
L-Alanyl-L-Glutamin	10-44 g	17-30 g	0,3-1,3 g	22.0g
L-Glutamin	9-30 g	11-20 g	250-900 mg	15.0 g **
L-Glutaminsäure	0-10 g	0-3 g	0-300 mg	0
Taurin	0.3-2 g	0,7-1,5 g	9-60 mg	1.0 g
AA g	30-200 g	80-150 g	2-4 g	100.5 g
EAA	15-90 g	30-60 g	0,4-2,8 g	43.0 g
BCAA	7-40 g	15-30 g	0,2-1,2 g	21.1g
NEAA	20-120 g	45-80 g	0,6-3,6 g	57.5 g
N (Stickstoff)	4,8-32	12,8-24	0,32-0,64	16.0 g
pH	5-7	5-6,5		5.8 –6.2
Titrationacidität [mmol NaOH]	< 40	<35		30
Osmolarität [mosmol/l]	600-1000	700-900		785

* in Form von L-Alanyl-L-Glutamin

** in Form von Glycyl-L-Tyrosin

AA = Aminosäuren

EAA = essentielle Aminosäuren

BCAA = Aminosäuren mit verzweigter Kette (branched chain)

Beispiel 2:

Eine Lösung zur vollständigen parenteralen Ernährung eines pädiatrischen Patienten enthält pro kg Körpergewicht für die Infusion einer Tagesdosis über 24 Stunden:

12-35 ml	Aminosäurelösung nach Beispiel 1
20-120 ml	Glukoselösung 5-20 %
2-15 ml	Lipidlösung
2-3 mmol	Natrium

2-3mmol	Kalium
0,1-0,6 mmol	Kalzium
0,1-0,8 mmol	Magnesium
0,5-15 µg	Vitamin D
2-7 mg	Vitamin E
10-200 µg	Vitamin K
10-80 mg	Vitamin C
0,3-1,5 mg	Vitamin B1
0,1-1,5 mg	Vitamin B2
0,1-1,5 mg	Vitamin B6
0,2-1,2 µg	Vitamin B12
4-18 mg	Niacin
50-150 µg	Folsäure
50-500 µg	Zink
2-3 µg	Selen
30-200 µg	Eisen

Beispiel 3:

Eine Lösung von 200 g/l Alanyl-Glutamin wurde bei Temperaturen von 121° C, 124°C und 127°C sterilisiert. Der pH-Wert wurde zwischen pH 5, pH 5,5 und pH 6 variiert. Die Haltezeiten der Hitzesterilisation wurden so variiert, dass vergleichbare F0-Werte zwischen 12 und 12,5 erreicht wurden, die belegen, dass die Sterilisationsleistung auf gleichem Niveau bleibt. Der F0-Wert beschreibt die Sterilisationsleistung und entspricht der Haltezeit bei 121,11°C. Bei einer Sterilisation mit höheren Temperaturen wurden die Haltezeiten verringert unter Beibehaltung eines konstanten F0-Wertes. Nach der Sterilisation wurden die Mengen der Abbauprodukte des Dipeptids Alanyl-Glutamin, cyclo-Alanyl-Glutamin und L-pyro-Alanyl-Glutamin, bestimmt. Niedrige Werte für diese Abbauprodukte sind ein direktes Indiz für die Stabilität des Dipeptids während der Sterilisation. Die Werte für die Abbauprodukte sanken bei höherer Temperatur.

Die Ergebnisse der Sterilisationsversuche sind in nachfolgender Tabelle dargestellt

pH-Wert	T _{st}	c-ala-gln [%]	pyro-glu-ala [%]	F0 Wert
5,0	121°C	1,09	0,36	12,1
5,5	121°C	1,31	0,30	12,1
6,0	121°C	1,54	0,28	12,1
5,0	124°C	0,89	0,30	12,5
5,5	124°C	1,08	0,26	12,5
6,0	124°C	1,25	0,24	12,5
5,0	127°C	0,76	0,26	12,5
5,5	127°C	0,9	0,22	12,5
6,0	127°C	1,08	0,21	12,5

Beispiel 4:

Eine Lösung zur parenteralen Verabreichung wird in einem Zweikammerbeutel mit peelbarer Trennwand bereitgestellt. Eine Kammer des Beutels enthält die erfindungsgemäße Aminosäurelösung, die andere Kammer enthält eine Ernährungslösung enthaltend Glukose, Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente. Die Zusammensetzung eignet sich besonders für pädiatrische Patienten im Alter von einem Monat bis ein Jahr.

Zusammensetzung	Bevorzugter Bereich	Konkretes Beispiel
Volumen ml	100	100,0
AA g (nach Bsp. 1)	2-3	2,4
Glukose g	9-15	12,0
Na mmol	2-3	2,40
K mmol	1,5-2,5	2,00
Ca mmol	1-1,8	1,44
Mg mmol	0,1-0,3	0,20
P mmol	0,9-1,4	1,12

Beutel mit entsprechenden Zusammensetzungen werden in den Größen 350 ml, 500 ml und 1000 ml angeboten um Patienten unterschiedlicher Altersgruppen mit einer angemessenen Menge zu versorgen.

Beispiel 5:

Eine Lösung zur parenteralen Verabreichung wird in einem Dreikammerbeutel mit peelbarer Trennwand bereitgestellt. Eine Kammer des Beutels enthält die erfindungsgemäße Aminosäurelösung, eine Kammer enthält eine Ernährungslösung enthaltend Glukose, Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente. Eine weitere Kammer enthält eine Fettemulsion. Die Fettemulsion enthält bevorzugt Fette aus Sojabohnenöl, mittelkettigen Fettsäuren (MCT), Olivenöl und Fischöl. Die Zusammensetzung eignet sich besonders für pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von 10 – 40 kg und einem Alter von mehr als einem Jahr. Generell kann aber auch von einer Eignung für jüngere Patienten ausgegangen werden.

Zusammensetzung	Bevorzugter Bereich	Konkretes Beispiel
Volumen ml	100	100
Gesamtkalorien	60-100	80
AA g (nach Bsp. 1)	1,5-2,5	2
Glukose g	9-15	12
Fette g (SMOFlipid)	1,5-2,5	2
Na mmol	2-2,5	2,22
K mmol	2-2,5	2,22
Ca mmol	0,4-0,7	0,56
Mg mmol	0,05-0,15	0,11
P mmol	0,6-1	0,78

Beutel mit entsprechenden Zusammensetzungen werden in den Größen 1000 ml, und 2000 ml angeboten, um Patienten unterschiedlicher Gewichtsklassen mit einer angemessenen Menge zu versorgen.

Patentansprüche:

1. Aminosäurelösung zur parenteralen Ernährung pädiatrischer Patienten, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminosäurelösung 9 – 30 g Glutamin auf 100 g Aminosäuren und 0,3 – 2 g Taurin auf 100 g Aminosäuren enthält.
2. Aminosäurelösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminosäurelösung 1 – 4 g Tyrosin auf 100 g Aminosäuren, 0,3 – 1,5 g Cystein auf 100 g Aminosäuren, 3 – 5 g Phenylalanin auf 100 g Aminosäuren und 1 – 3 g Methionin auf 100 g Aminosäuren enthält.
3. Aminosäurelösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Glutamin in Form von Oligopeptiden vorliegt.
4. Aminosäurelösung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Tyrosin in Form von Oligopeptiden mit einer Kettenlänge von höchstens 5 Aminosäure-Bausteinen vorliegt.
5. Aminosäurelösung nach einem der Ansprüche 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Oligopeptiden um Di- oder Tripeptide handelt.
6. Aminosäurelösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Glutamin in Form von Alanyl-Glutamin, Glycyl-Glutamin oder Mischungen davon vorliegt.
7. Aminosäurelösung nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass Tyrosin in Form von Glycyl-Tyrosin, Alanyl-Tyrosin oder Mischungen davon vorliegt.
8. Aminosäurelösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminosäurelösung höchstens 3 g/l Glutaminsäure enthält.

9. Aminosäurelösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminosäurelösung 3 – 30 % w/w Proteinbausteine enthält.
10. Aminosäurelösung nach einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Tyrosin zu Phenylalanin 1:1 bis 1:3 beträgt.
11. Aminosäurelösung nach einem der Ansprüche 2 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der gemeinsame Gewichtsanteil der Aminosäuren Cystein, Taurin und Methionin 2 – 5 % aller Aminosäuren ausmacht.
12. Aminosäurelösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminosäurelösung weniger als 1 % Proteine oder Peptide mit einer Kettenlänge >5 Aminosäure-Bausteinen enthält.
13. Verwendung einer Aminosäurelösung nach Anspruch 1 zur Herstellung einer medizinischen Zusammensetzung für die parenterale Ernährung eines pädiatrischen Patienten.
14. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Patient an einer Missbildung oder an einer entzündlichen Darmerkrankung leidet.
15. Verwendung einer Aminosäurelösung nach Anspruch 1 zur Herstellung einer medizinischen Zusammensetzung für die parenterale Ernährung eines Patienten mit einer Nieren- oder Lebererkrankung.
16. Medizinische Zusammensetzung zur vollständigen parenteralen Ernährung, dadurch gekennzeichnet, dass sie
 - a) 30 – 60 % der Energie durch Kohlehydrate,
 - b) 30-50 % der Energie durch Fette,
 - c) 10 – 20 % der Energie durch eine Aminosäurelösung gemäß Anspruch 1 bereitstellt.

17. Medizinische Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Nahrungsmittelzusammensetzung zusätzlich Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente enthält.
18. Verwendung einer medizinischen Zusammensetzung nach Anspruch 16 zur Herstellung einer parenteralen Infusionslösung zur Behandlung pädiatrischer Patienten, dadurch gekennzeichnet, dass die Infusionslösung eine Tagesdosis von 90 – 180 kcal pro kg Körpergewicht des Patienten enthält.
19. Herstellungsverfahren einer sterilen Aminosäurelösung zur parenteralen Ernährung, enthaltend 7 – 30 g Glutamin auf 100 g Aminosäuren in Form von Oligopeptiden, dadurch gekennzeichnet, dass es zumindest den Schritt der Hitzesterilisation bei einer Temperatur von ≥ 124 °C enthält.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/001878

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A23L1/29 A23L1/305 A61K31/198 A61K38/05
 ADD. A61P1/00 A61P13/12

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)

A61K A23L 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, FSTA, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LACEY JM ET AL: "The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants" JPEN, vol. 20, no. 1, 1996, pages 74-80, XP009083795 pages 74-75 tables I,II	1,2, 8-13, 16-18
Y	table I	3-6
Y	EP 0 087 750 A2 (PFRIMMER PHARMA [DE] KABI PHARMACIA GMBH [DE]) 7 September 1983 (1983-09-07) cited in the application page 2, lines 7-29 page 3, lines 10-25 examples 1-3	3-6
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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

15 May 2007

Date of mailing of the international search report

04/06/2007

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

Couzy, François

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/001878

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 432 160 A (HARA TAKAHIRO [JP] ET AL) 11 July 1995 (1995-07-11) cited in the application column 1, lines 8-10,46-50 tables 2,3	3-6
A	example 1	19
Y	----- WO 91/16067 A (RES CORP TECHNOLOGIES INC [US]) 31 October 1991 (1991-10-31) cited in the application page 1, line 5 - page 2, line 2 page 12, line 21 - page 15, line 2	3-5
A	----- US 5 561 111 A (GUERRANT RICHARD L [US] ET AL) 1 October 1996 (1996-10-01) column 2, line 56 - column 4, line 37	1-18
A	----- WO 2005/030242 A (UNIV FLORIDA [US]; NEU JOSEF [US]; GRANT MARIA B [US]) 7 April 2005 (2005-04-07) pages 15-20	16-18
A	----- WO 92/09277 A (KABI PHARMACIA AB [SE]) 11 June 1992 (1992-06-11) page 1, lines 4-23 page 5, lines 3-5 -----	19

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See the supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-18

Amino acid solution and uses of said solution.

2. Claim 19

Production method of a sterile amino acid solution.

-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/001878

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0087750	A2	07-09-1983	DE 3206784 A1	01-09-1983
US 5432160	A	11-07-1995	JP 6227974 A	16-08-1994
			WO 9416688 A1	04-08-1994
WO 9116067	A	31-10-1991	AU 7775591 A	11-11-1991
			CA 2081023 A1	24-10-1991
			EP 0608217 A1	03-08-1994
			IE 911351 A1	23-10-1991
			JP 5507472 T	28-10-1993
US 5561111	A	01-10-1996	NONE	
WO 2005030242	A	07-04-2005	CA 2538680 A1	07-04-2005
			WO 2005030243 A1	07-04-2005
WO 9209277	A	11-06-1992	AU 8931391 A	25-06-1992
			SE 9003844 A	04-06-1992

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K9/00 A23L1/29 A23L1/305 A61K31/198 A61K38/05
 ADD. A61P1/00 A61P13/12

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K A23L 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, FSTA, BIOSIS, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LACEY JM ET AL: "The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants" JPEN, Bd. 20, Nr. 1, 1996, Seiten 74-80, XP009083795 Seiten 74-75 Tabellen I,II	1,2, 8-13, 16-18
Y	Tabelle I	3-6
Y	EP 0 087 750 A2 (PFRIMMER PHARMA [DE] KABI PHARMACIA GMBH [DE]) 7. September 1983 (1983-09-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeilen 7-29 Seite 3, Zeilen 10-25 Beispiele 1-3	3-6
	----- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* 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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Mai 2007

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/06/2007

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

Couzy, François

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 432 160 A (HARA TAKAHIRO [JP] ET AL) 11. Juli 1995 (1995-07-11) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeilen 8-10, 46-50 Tabellen 2,3	3-6
A	Beispiel 1 -----	19
Y	WO 91/16067 A (RES CORP TECHNOLOGIES INC [US]) 31. Oktober 1991 (1991-10-31) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 5 - Seite 2, Zeile 2 Seite 12, Zeile 21 - Seite 15, Zeile 2 -----	3-5
A	US 5 561 111 A (GUERRANT RICHARD L [US] ET AL) 1. Oktober 1996 (1996-10-01) Spalte 2, Zeile 56 - Spalte 4, Zeile 37 -----	1-18
A	WO 2005/030242 A (UNIV FLORIDA [US]; NEU JOSEF [US]; GRANT MARIA B [US]) 7. April 2005 (2005-04-07) Seiten 15-20 -----	16-18
A	WO 92/09277 A (KABI PHARMACIA AB [SE]) 11. Juni 1992 (1992-06-11) Seite 1, Zeilen 4-23 Seite 5, Zeilen 3-5 -----	19

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.
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

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:

siehe Zusatzblatt

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.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-18

Aminosäurelösung und Verwendungen dieser Lösung

2. Anspruch: 19

Herstellungsverfahren einer sterilen Aminosäurelösung

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/001878

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0087750	A2	07-09-1983	DE	3206784 A1		01-09-1983
US 5432160	A	11-07-1995	JP	6227974 A		16-08-1994
			WO	9416688 A1		04-08-1994
WO 9116067	A	31-10-1991	AU	7775591 A		11-11-1991
			CA	2081023 A1		24-10-1991
			EP	0608217 A1		03-08-1994
			IE	911351 A1		23-10-1991
			JP	5507472 T		28-10-1993
US 5561111	A	01-10-1996	KEINE			
WO 2005030242	A	07-04-2005	CA	2538680 A1		07-04-2005
			WO	2005030243 A1		07-04-2005
WO 9209277	A	11-06-1992	AU	8931391 A		25-06-1992
			SE	9003844 A		04-06-1992