

(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
7. Oktober 2010 (07.10.2010)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/112362 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/19 (2006.01) *A23L 1/30* (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/053704

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. März 2010 (22.03.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2009 016 119.8 3. April 2009 (03.04.2009) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **EVONIK DEGUSSA GMBH** [DE/DE]; Relinghauser Straße 1-11, 45128 Essen (DE).

(72) Erfinder; und

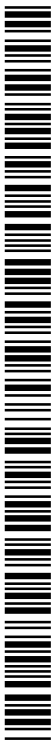
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KARAU, Andreas** [DE/FR]; 13, Rue des Etangs, F-60350 Vieux Motulin (FR). **GEBHARDT, Henrike** [DE/DE]; Wichernstraße 31, 48147 Münster (DE). **WINDHAB, Norbert** [DE/DE]; Ubierstr. 20, 65719 Hofheim (DE). **KOTTENHAHN, Matthias** [DE/DE]; Brückenstr. 9, 63579 Freigricht Somborn (DE). **LIU, Yuefei** [DE/DE]; Im Oberfeld 21/2, 89231 Neu-Ulm (DE). **STEINACKER, Jürgen, M.** [DE/DE]; Johann-Stockar-Weg 22, 89075 Ulm (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)



WO 2010/112362 A1

(54) Title: DIETARY SUPPLEMENT COMPRISING ALPHA KETO ACIDS FOR SUPPORTING DIABETES THERAPY

(54) Bezeichnung : NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL ENTHALTEND ALPHA-KETOSÄUREN ZUR UNTERSTÜTZUNG DER DIABETESTHERAPIE

(57) Abstract: The invention relates to a dietary supplement comprising alpha keto acids for supporting diabetes therapy. The invention relates to a preparation used as a dietary supplement comprising alpha keto acids for supporting therapy of diabetes mellitus type II (DM). The preparation comprises at least one of the alpha keto acids from the group alpha ketoisocaproate (KIC), alpha ketoisovalerate (KIV), alpha keto beta methylvalerate (KMV) and alpha keto glutarate (AKG).

(57) Zusammenfassung: Nahrungsergänzungsmittel enthaltend alpha-Ketosäuren zur Unterstützung der Diabetestherapie. Die vorliegende Erfindung betrifft ein als Nahrungsergänzungsmittel eingesetztes Präparat, enthaltend alpha-Ketosäuren zur unterstützenden Therapie der Diabetes mellitus Typ II (DM). Das Präparat enthält mindestens eine der alpha-Ketosäuren aus der Gruppe alpha-Ketoisocaproat (KIC), alpha-Ketoisovalerat (KIV), alpha-Keto-beta-methylvalerat (KMV) und alfa-Ketoglutarat (AKG).

Nahrungsergänzungsmittel enthaltend alpha-Ketosäuren zur Unterstützung der Diabetestherapie

Die vorliegende Erfindung betrifft ein als

5 Nahrungsergänzungsmittel eingesetztes Präparat, enthaltend alpha-Ketosäuren zur unterstützenden Therapie der Diabetes mellitus, insbesondere des Typs II.

10 Zahlreiche Studien zeigen, dass die Inzidenz des Typ II DM durch körperliches Training gesenkt werden kann. Körperliches Training ist die beste präventive Maßnahme und stellt gleichzeitig auch eine der wichtigsten therapeutischen Möglichkeiten zur
15 Behandlung des DM dar. Es ist nachgewiesen, dass körperliches Training zu einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels und somit auch des klinischen Verlaufs führt.

Körperliches Training führt zu muskulärer Anpassung bei der sich eine Reihe von zellulären Prozessen abspielen, welche u.a. Muskelschädigung, Muskelregeneration, Muskelhypertrophie bzw.
20 Muskelfasertransformation beinhalten. Bei diesen zellulären Prozessen spielen Energie- bzw. Proteinmetabolismus eine entscheidende Rolle. Wesentlich sind hierbei Aminosäuren beteiligt.

25 Bei Diabetikern kommt bei Durchführung von körperlichem Training jedoch erschwerend hinzu, dass sie unter Muskelatropie leiden. Eine der Ursachen der Muskelatropie ist, dass wegen reduzierter Verfügbarkeit von Glukose zur Energiegewinnung, Proteine zur Energiegewinnung abgebaut werden können.

30 Alpha-Ketosäuren haben unterschiedliche Funktionen im Metabolismus. Die Ketosäureanaloge von verzweigtkettigen Aminosäuren spielen eine wichtige Rolle im Aminosäuremetabolismus, vor allem im Skelettmuskel und in der
35 Leber. Ein Drittel des Muskelproteins besteht aus den verzweigtkettigen Aminosäuren, die vom Körper nicht gebildet werden können, sondern mit der Nahrung aufgenommen werden

- müssen. Im Muskel werden besonders bei körperlicher Anstrengung fortwährend Proteine auf- und abgebaut, wobei beim Abbau einer Aminosäure die entsprechende alpha-Ketosäure unter Übertragung der Aminogruppe auf einen Carrier gebildet wird. Die erhaltene
- 5 Ketosäure kann dann zur Energiegewinnung enzymatisch weiter oxidiert werden. Der Carrier wird zur Leber transportiert und setzt dort Ammoniak frei, der in Harnstoff umgewandelt und über die Niere ausgeschieden wird.
- 10 Die Verwendung von alpha-Ketosäuren, die sich von verzweigt-kettigen Aminosäuren ableiten, für nutritive Zwecke ist seit längerem bekannt. So kann insbesondere alpha-Ketoisocaproat (Ketoleucin) zur Reduzierung des Proteinabbaus im Muskel und zu
- 15 Harnstoffbildung nach Muskeloperationen eingesetzt werden (US 4,677,121). Auch die Verwendung von Ketoleucin bei Unterernährung, muskulärer Dystrophie oder Urämie bzw. bei weiteren Erkrankungen, die als Sekundärfolge einen Proteinabbau im Muskel zur Folge haben, ist dort beschrieben. Die Gabe von
- 20 Ketoleucin erfolgt dabei intravenös.
- Im Functional Food -Bereich werden vor allem die verzweigt-kettigen Aminosäuren zur Unterstützung des Muskelaufbaus, z.B. bei Sportlern, direkt eingesetzt (Shimomura,
- 25 Y. et al., American Society for Nutrition). Es ist aber bekannt, dass die erhöhte Stickstoffzufuhr über die Aminosäuren zu einer verstärkten Ammoniakfreisetzung im Muskel führt, was wiederum zu Ermüdungserscheinungen führt.
- 30 Die Verwendung der alpha-Ketosäuren zur Verbesserung der Muskelleistung bzw. zur Unterstützung der Muskelerholung nach Belastung wird in US 6,100,287 beschrieben, wobei Salze aus den entsprechenden anionischen Ketosäuren mit kationischen Aminosäuren als Gegenion, wie z.B. Arginin oder Lysin,
- 35 eingesetzt werden. Dadurch werden allerdings auch Polyamine gebildet, von denen bekannt ist, dass sie zu Apoptose (programmiertem Zelltod) führen können. Auch die Ausscheidung

der Abbauprodukte von Polyaminen erfolgt über die Niere, die dadurch verstärkt beansprucht wird. Eine Aufnahme von Arginin oder Lysin ist also nicht empfehlenswert.

- 5 Es besteht ein Bedarf an Nahrungsergänzungsmitteln, die bei Diabetikern, insbesondere mit Diabetes mellitus Typ II das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit bei und nach sportlichen Aktivitäten fördern, und darüber hinaus helfen eine diabetische Stoffwechsellage zu normalisieren.
- 10 Die Aufgabe wird durch die Bereitstellung eines Präparates gelöst, das mindestens eine der alpha-Ketosäuren aus der Gruppe alpha-Ketoisocaproat (KIC), alpha-Ketoisovalerat (KIV), alpha-Keto-beta-methylvalerat (KMV) und alpha-Ketoglutarat (AKG)
- 15 enthält, im wesentlichen stickstofffrei ist und bevorzugt keine stickstoffhaltigen Verbindungen enthält. Das Präparat ist ein Nahrungsergänzungsmittel und enthält gegebenenfalls zusätzlich weitere Vitamine und Mineralstoffe.
- 20 Im wesentlichen stickstofffrei bedeutet, dass der Stickstoffgehalt des Präparats unter 6 Gew.-%, bevorzugt unter 3 Gew.-%, insbesondere unter 0,5 Gew.-% liegt, bezogen auf das Gesamtgewicht.
- 25 Neben den alpha-Ketosäuren können auch deren Salze im erfindungsgemäßen Präparat enthalten sein. Geeignete Salze sind dabei insbesondere die Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, insbesondere die Na⁺-, K⁺-, Ca²⁺- und Mg²⁺-Salze, der genannten alpha-Ketosäuren.
- 30 Eine bevorzugte Ausführungsform stellen Präparate dar, die eine Kombination aus alpha-Ketoglutarat und alpha-Ketoisocaproat oder alpha-Ketoglutarat und alpha-Ketoisovalerat oder alpha-Ketoglutarat und alpha-Keto-beta-methylvalerat bzw. eine
- 35 Kombination aller vier alpha-Ketosäuren und/oder deren Salzen aufweisen. Bevorzugt wird ein AKG zu BCKA (verzweigt-kettige Ketosäuren) Mengen-Verhältnis von 5 : 1 bis 1 : 5 im Präparat

eingestellt, insbesondere 3:1 bis 1:3, bevorzugt 2:1 bis 1:2. Die Tagesdosis der durch das Präparat aufgenommenen alpha-Ketosäuren sollte die Menge von 2000 mg/kg Körpergewicht nicht übersteigen. Bevorzugt sind Dosen von zwischen 10 mg/kg und 1000 mg/kg Körpergewicht für AKG und 10mg/kg und 1000 mg/kg für die BCKAs. Besonders bevorzugte Dosierungen liegen im Bereich von 25 mg/kg bis 150 mg/kg Körpergewicht für AKG, KIC, KIV und KMV, mit der Maßgabe, dass sich bei Erwachsenen eine ungefähre Gesamtmenge an aufgenommener alpha-Ketosäure von 1,25 g bis 25 g ergibt.

Darüber hinaus können dem Präparat weitere Zusatzstoffe beigefügt werden. Insbesondere hervorzuheben sind Verbindungen, die den Regenerationsprozess fördern, wie z.B. Vitamine, insbesondere Vitamin A, Vitamin B₁, B₂, B₆ und B₁₂, Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E, Vitamin K, Panthothensäure, Niacin, Folsäure, Biotin, Cholin und Inositol. Weiterhin können Antioxidantien, wie z.B. beta-Carotin, Kaliumcitrat, Zitronensäure, Milchsäure, Tocopherol, Natrium- oder Kaliumascorbate oder Ascorbinsäure im Präparat enthalten sein. Mineralstoffe und Spurenelemente aus der Gruppe Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Eisen, Zink, Mangan, Kupfer, Selen, Chrom, Phosphor und Jod sind ebenfalls als Zusätze möglich. Die genannten Zusatzstoffe werden dabei in den für den Lebensmittelbereich üblichen Mengen zugesetzt.

Unter einem Präparat ist ein auf dem hier relevanten technischen Gebiet aktiv unter Mitwirkung des Menschen hergestelltes bzw. zubereitetes Produkt mit definierter und reproduzierbarer Zusammensetzung in Bezug auf einzelne im Fokus stehende Stoffe/Stoffgruppen zu verstehen, mit welchen(m) der Körper gezielt mit einem oder mehreren bestimmten Stoffen versorgt werden soll. Dies beinhaltet selbstverständlich, dass der betreffende Stoff in einem Präparat genau dosiert ist. Präparate werden entsprechend in dosierter Form verabreicht, in Form von Kapseln, Tabletten oder dergleichen.

Bevorzugt können Präparate z.B. enthalten (die Mengenangaben stellen die jeweils bevorzugte Tagesdosis dar):

- 10 - 500 mg Natrium,
- 10 - 500 mg Kalium,
- 5 50 - 500 mg Calcium,
- 10 - 300 mg Magnesium,
- 1 - 20 mg Zink,
- 5 - 50 mg Eisen,
- 0,1 - 1 mg Iod,
- 10 5 - 100 µg Selen,
- 5 - 100 µg Chrom,

- bis zu 100 mg Vitamin B₁,
- bis zu 100 mg Vitamin B₂,
- 15 bis zu 100 mg Vitamin B₆,
- bis zu 200 µg Vitamin B₁₂,
- bis zu 5 g Vitamin C,
- bis zu 500 mg Vitamin E,
- bis zu 300 mg Panthothensäure,
- 20 bis zu 1 g Niacin,
- bis zu 10 mg Folsäure,
- bis zu 1 mg Biotin.

- Als weitere Zusatzstoffe kommen gesättigte oder ungesättigte
- 25 Fettsäuren, insbesondere C₆-C₂₂-Fettsäuren, als Zusatz in Betracht. Es können z.B. Fettsäuren von Fetten und Ölen aus der Gruppe Sonnenblumen-, Sesam-, Raps-, Palm-, Rizinus-, Kokosnuss-, Färberdistel-, Sojaöl, Schweineschmalz und Rindertalg eingesetzt werden. Darüber hinaus können auch
 - 30 Konservierungsmittel, Lebensmittelfarbstoffe, Süßstoffe, Geschmacksverstärker und/oder Aromastoffe in dem Nahrungsergänzungsmittel in den üblichen, dem Fachmann bekannten Mengen enthalten sein. Sofern die verwendeten Zusatzstoffe in größeren Mengen eingesetzt werden, wird dabei auf
 - 35 stickstofffreie Zusatzstoffe zurückgegriffen. Besonders bevorzugte Nahrungsergänzungsmittel enthalten keine stickstoffhaltigen Zusatzstoffe.

Die beanspruchten Präparate können z.B. in Form eines Pulvers, einer Tablette oder in Form einer Lösung oder Suspension verwendet werden. In Tablettenform werden die alpha-Ketosäuren oder deren Salze bevorzugt mit ca. 30 bis 90 Volumenprozent im Präparat formuliert bevorzugt unter Einsatz von stickstofffreien Zusatzstoffen, insbesondere schwer resorbierbare Kohlenhydrate und Fette (Öle), und Gegebenenfalls sind Aminosäuren enthalten, insbesondere L-Ornithin oder L-Arginin, wobei die Mengen in den Bereichen der angegebenen Stickstoffgehalte der Gesamtmenge des Präparats eingestellt werden.

Wird die direkte Verabreichung der Präparate in Form eines Pulvers oder einer Tablette gewünscht, kann der Zusatz von üblichen Trägern von Vorteil sein. Geeignete Träger sind z.B. lineare oder (hyper)verzweigte Polyester, Polyether, Polyglycerine, Polyglycolide, Polylactide, Polylactid-co-glycolide, Polytartrate und Polysaccharide oder Polyethylenoxid-basierte Dendrimere, Polyether-Dendrimere, beschichtete PAMAM-Dendrimere, wie z.B. Polylactid-co-glycolid-Beschichtung, oder Polyarylether.

Das Pulver oder die Tablette kann weiterhin mit einem Überzug versehen sein, um z.B. die Freisetzung des Nahrungsergänzungsmittels erst im Darmtrakt zu erlauben. Folgende Kapselhüllmaterialien werden dabei bevorzugt verwendet: Carboxymethylcellulose, Nitrocellulose, Polyvinylalkohol, Schellak, Carrageenan, Alginate, Gelatine, Celluloseacetat, Phthalate, Ethylcellulose, Polyglycerole, Polyester oder Eudragit®.

Wird dagegen das Präparat in Form einer Lösung oder Suspension des Nahrungsergänzungsmittels verabreicht, kann der Zusatz von Emulgatoren oder Kolloiden nützlich sein, um alle gewünschten Komponenten möglichst gut in einer wässrigen Lösung aufnehmen zu können. Geeignete Zusätze sind z.B. Polyvinylalkohole, Glyceride von Speisefettsäuren, deren Essigsäure-, Citronensäure-, Milchsäure- oder Weinsäureester, Polyoxyethylenstearate,

Kohlenhydratester, Propylenglycolester, Glycerinester oder Sorbitanester von Speisefettsäuren oder Natriumlaurylsulfat.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind
5 Nahrungsmittel, die das beanspruchte Präparate enthalten
(Functional Food). Dabei kann es sich z.B. um Getränke oder
Riegel handeln, die besonders geeignet zur Aufnahme des
Präparate sind. Dabei enthält das Nahrungsmittel selbst in einer
bevorzugten Ausführungsform ebenfalls keine nennenswerten Mengen
10 an stickstoffhaltigen Verbindungen oder ist sogar frei von
stickstoffhaltigen Verbindungen.

Die Nahrungsmittel können dabei während ihrer Erzeugung mit dem
beanspruchten Präparate versetzt werden oder es kann später eine
15 Formulierung des Nahrungsergänzungsmittels dem Nahrungsmittel,
z.B. in Form eines Pulvers oder einer Tablette, zugesetzt
werden. Beispielhaft kann hier die Auflösung von Brausetabletten
oder eines Pulvers in Mineralwasser angeführt werden.

20 Mit Hilfe der beanspruchten Präparate wird die
Stickstoffentgiftung bzw. Ammoniakentgiftung im Muskel, die
unter anderem durch den Protein- und Aminosäureabbau im Muskel
notwendig wird, gefördert. Durch Übertragung freiwerdender
Aminogruppen auf die Ketosäuren werden die korrespondierenden
25 Aminosäuren erzeugt und stehen wiederum für den Muskelaufbau zur
Verfügung und die energieaufwendige Stickstoffdetoxifizierung
und -ausscheidung über Leber und Niere wird verringert.
Dementsprechend werden weniger stickstoffhaltige Abbauprodukte,
wie z.B. Harnstoff, im Blut oder Urin nachgewiesen. Gleichzeitig
30 wird die Leistungsfähigkeit der Muskulatur gesteigert bzw. der
Muskelaufbau durch die Nahrungsergänzungsmittel unterstützt, da
durch Transaminierung die verabreichten Ketosäuren im Muskel in
die entsprechenden Aminosäuren überführt werden können, die dort
für anabolische Reaktionen zur Verfügung stehen. Schließlich
35 stellt sich eine schnellere Regeneration des Muskelgewebes ein,
und die körperliche Leistungsfähigkeit wird verbessert.

Da sich Ammoniakakkumulation durchaus auf das Zentrale Nervensystem mit erhöhter Beanspruchung bzw.

Übermüdungserscheinung auswirken kann, kann dieser biologische Effekt von Ketosäuren auf psychosomatische Aspekte wirken, so

5 dass körperliches Training mit mehr Umfang und auf höherer Intensität und mit kürzerer Regenerationszeit durchgeführt werden kann. Dies ist insbesondere für Patienten mit Diabetes mellitus Typ II von Bedeutung, da das Krankheitsbild häufig mit mangelnder körperlicher Bewegung und reduzierter körperlicher

10 Belastbarkeit assoziiert ist, welche unter anderem Ammoniakakkumulation als Ursache haben kann. Es wurde gefunden, dass durch die potentiell biologische Funktion der Ketosäure eine Ammoniakakkumulation unter körperlichem Training verhindert oder zumindest reduziert werden kann, so dass die Patienten

15 aktiver und mehr trainieren können. Mit gesteigertem körperlichem Training ist dann auch ein besserer Glukosestoffwechsel zu erwarten.

Aus den genannten Aspekten heraus richtet sich das

20 erfindungsgemäße Präparat und dieses enthaltende Lebensmittel insbesondere an Diabetiker, die durch sportliche Aktivität den Diabetes, insbesondere des Typs II unterstützend behandeln wollen. Die Verwendung dieser Produkte durch ältere Personen, die bekanntermaßen oft zusätzlich unter einem eingeschränkten

25 Stickstofftransport bzw. eingeschränkter Stickstoffausscheidungskapazität leiden, ist ebenfalls besonders vorteilhaft.

Daher ist ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung die

30 Verwendung von Ketosäuren zur Herstellung von oral aufnehmbaren Präparaten und Erzeugnissen, wie z.B. Functional Food, Tabletten, Pulvern etc. zur Normalisierung einer diabetischen Stoffwechsellage bei Diabetikern, zum Muskelaufbau, zur

Einschränkung der Leistungsfähigkeit der Muskulatur, zum Schutz

35 der Muskulatur vor Zellschädigungen unter Belastung und zur Steigerung des allgemeinen Wohlbefindens.

Durchführung der Versuche

- Zur Bestimmung der Verbesserung der Ausdauerfähigkeit wird die Individuelle Anaerob-Aerob-Schwelle (IAAS) ermittelt. Dies
- 5 geschieht anhand der Messung einer Laktat-Leistungs-Kurve mit einem Laufbandtest (Trainingsphasen-Protokoll: Beginn 6 km/h, Steigerung 2 km/h, was einer Steigerung von ca. 25-50 Watt/min entspricht, Stufendauer 3 min.). Dabei werden vor und nach einer Trainingsstufe in einer 30 -sekündigen Pause Blutproben
- 10 entnommen und der Glucose- und Lactat-Wert mittels eines YSI 2300 STAT plus Analyzers der Firma YSI Life Sciences, Yellow Springs, USA und die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max-Wert) spirometrisch mit einem K4-Messgerät der Firma Cosmed (Rom, Italien) bestimmt.
- 15 Die Messung der Sprungkraftverbesserung kann mittels einer Sprungkraftmessplatte der Firma Kistler, Winterthur, Schweiz festgestellt werden. Zur Bestimmung der Explosivkraft mittels dem Sprungkrafttest werden die dem Gerät eigenen Protokolle
- 20 „Squat-Jump“ und „Count-Movement Jump“ verwendet. Die Sprungkraft wird anhand der Kontaktzeit auf der Messplatte und der Sprunghöhe gemessen und in Abgleich mit dem Körpergewicht berechnet.
- 25 Zur Bestimmung der Schädigung von Muskelzellen, z.B. während einer körperlichen Belastung, wird der Harnsäurespiegel im Blut oder Urin oder die Kreatinkinaseaktivität im Blut bestimmt. Der Anstieg der Kreatinkinaseaktivität korreliert mit dem Umfang der Muskelschädigung und kann durch eine enzymatische Reaktion unter
- 30 Verwendung des Kits Nr. 1087533 der Firma Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland bestimmen werden. Der Harnsäurespiegel kann photometrisch mit Hilfe des „Fluitest UA®“ -Kits der Firma Biocon Diagnostics, Vöhl / Marienhagen, Deutschland, ermittelt werden.
- 35 Die Auswirkungen des beanspruchten Nahrungsergänzungsmittels auf den Proteinstoffwechsel lassen sich durch eine

Harnstoffbestimmung im Blut oder Urin nachweisen. Die Bestimmung des Harnstoffspiegels kann mittels photometrischer Endpunktbestimmung bei einer Wellenlänge von 334 nm unter Verwendung der Harnstoff S Test-Kombination (Reagenz-Kit Nr. 5 777510 der Firma Boehringer Mannheim, Deutschland) erfolgen.

(Brunetti, A. and I. D. Goldfine. "Role of myogenin in myoblast differentiation and its regulation by fibroblast growth factor." J.Biol.Chem. 265.11 (1990): 5960-63. Fernandez, A. M., et al.

10 "Muscle-specific inactivation of the IGF-I receptor induces compensatory hyperplasia in skeletal muscle." J.Clin.Invest 109.3 (2002): 347-55. Ragolia, L., Q. Zuo, and N. Begum.

"Inhibition of myogenesis by depletion of the glycogen-associated regulatory subunit of protein phosphatase-1 in rat skeletal muscle cells." J.Biol.Chem. 275.34 (2000): 26102-08.

15 Sun, Z., et al. "Muscular response and adaptation to diabetes mellitus." Front Biosci. 13 (2008): 4765-94.)

Beispiele

20

Durchführung der Studie:

Um die Wirkung eines Gemisches von verweigtkettigen alpha-Ketosäuren (BCKAs) und AKG in Kombination mit körperlichem Training auf den Glukose- und Insulinmetabolismus, den

25 Muskelaufbau, Steigerung der Muskelleistungsfähigkeit, den Stickstoffstoffwechsel sowie die Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens bei Diabetes mellitus Typ II Patienten zu testen, führten wir folgende Human Studie durch:

Probanden:

Es wurden zwei Gruppen mit je 15 Probanden rekrutiert. Diese 30 Probanden wurden entsprechend den Einschlusskriterien des Studienplans evaluiert und aufgrund der klinischen bzw.

35 anthropometrischen Daten nominiert. Anschließend wurden die Probanden „doppel-blind“ randomisiert (**Tabelle 1**). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden

Gruppen bezüglich der Geschlechtsverteilung, des Alters und der Körpergröße.

Tabelle 1. Anthropometrische Daten der Probanden bei

5 Rekrutierung

	N	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)
Gesamt	30	7 w	60 ± 10	173 ± 8
Placebo- Gruppe	15	3	60 ± 12	174 ± 7
KAS-Gruppe	15	4	60 ± 9	171 ± 10

Mittelwert ± Standardabweichung

	N	Alter (Jahre)	Größe (cm)
Gesamt	30	62 (51-70)	175 (168-178)
Placebo- Gruppe	15	61 (49-72)	174 (168-180)
KAS-Gruppe	15	63 (52-68)	175 (166-178)

Median mit Quartilen

10 Training:

Das körperliche Training wurde in zwei Varianten durchgeführt. Die eine Variante wurde in der Sektion Sport und Rehabilitation der Uniklinik Ulm unter Betreuung von Sportwissenschaftlern oder Doktoranden, oder in einem

15 Fitnessstudio/physiotherapeutischer Praxis unter Aufsicht einer qualifizierte Trainerin/Trainer durchgeführt. Die andere Variante war ein sogenanntes „freies Training“, durch die Probanden selbst gesteuert. Das professionell betreute Training galt als „Studienpflichtiges Training“, nämlich drei

20 Trainingseinheiten pro Woche, das freie Training als „Zusatztraining“. Das studienpflichtige Training bestand aus Ausdauertraining und Kraftausdauertraining, wobei eine Trainingseinheit das Ausdauertraining mit je 15 Minuten und

dreimaliger Wiederholung mit Zwischenpausen von etwa 5 Minuten und Kraftausdauertraining über 5 Minuten beinhaltet. So ergab sich die Trainingszeit entsprechend dem Studienplan für die Ausdauer mit 45 Minuten und das Kraftausdauertraining mit 5

5 Minuten pro Trainingseinheit und somit 135 Minuten Ausdauertraining und 15 Minuten Kraftausdauertraining pro Woche. Dieses Training wurde 6 Wochen lang durchgeführt. Daran schloss sich eine Regenerationsphase von einer Woche an, in der nicht trainiert wurde.

10

1.1 Ketosäure-Supplementierung

Während der gesamten Studienphase von 7 Wochen (6 Trainingswochen und eine Regenerationswoche) nahmen die zwei Probandengruppen jeden Tag die auf ihr Körpergewicht abgestimmte

15 Menge an Mix 2 (Ketosäuren in der unten beschriebenen Komposition) oder Placebo-Mix zu sich, wobei ein Proband über die gesamte Dauer immer den gleichen Mix zu sich nahm.

Wir wählten folgende Zusammensetzung des Nahrungsergänzungsmittels:

20

Ketosäuren pro 500 mg Tablette:

Keto acid blend (MIX 2)	Short cut	Amount	
Alpha-Ketoleucin Calcium	KIC-Ca	95,22	Mg/Tablet
Alpha-Ketovalin Calcium	KIV-Ca	60,36	Mg/Tablet
Alpha-Ketoisoleucin-Calcium	KMV-Ca	45,24	Mg/Tablet
Alpha-Ketoglutarsäure-Natrium	AKG-Na	199,18	Mg/Tablet
Total		400	Mg/Tablet

Final blend	Chemical	Amount	
Keto acid or Placebo blend		400,0	mg/Tablet
C*PharmGel 03415	Maize starch	10,0	mg/Tablet
C*PharmGel 12012	Maize starch	20,0	mg/Tablet
Aerosil® 200	Silicium dioxide	2,5	mg/Tablet
Avicel®PH101	Micro crystalline cellulose	35,0	mg/Tablet
Avicel®PH200	Micro crystalline cellulose	20,0	mg/Tablet
Kollidon®25	Polyvinylpyrolidon	7,5	mg/Tablet
Mg-stearic		5,0	mg/Tablet
Total		500,0	mg/Tablet

Coating pro 500 mg Tablette:

5

Formulation	Amount	
EUDRAGIT®	4	Mg/cm ²
Talc	50	% bezogen auf polymer
Stearic acid	15	% bezogen auf polymer
Sodium lauryl sulfate	10	% bezogen auf polymer
Candurin® Orange Amber	10	% bezogen auf polymer
Water	85%	% bezogen auf Gesamtmenge Coatingsuspension
		% bezogen auf Gesamtmenge Coatingsuspension
Solid content	15%	

Bei Eudragit® EPO handelt es sich um ein Methacrylat-Copolymer (Pharma Polymere, Nr. 9, Nov. 2002, S. 1-4). Mit diesem Mittel wird eine Geruchs- und Geschmacksmaskierung erreicht.

10

Zusammensetzung Placebotablette in mg pro 500 mg Tablette:

CaHPO ₄	41,6807625
NaHCO ₃	42,02211054
Fruktose	166,297127

insgesamt 250 mg "Placebo-Wirkstoff"

5 hinzu kommen 250 mg Hilfsstoffe:

C Gel LM 03411	6,25 mg
C Pharma Gel 12012	12,5 mg
Avicel PH101	141,2 mg
Avicel PH200	80,7 mg
10 Kollidon 25	7,8 mg
Magnesiumstearat	1,6 mg

Substanz	Gewichtsanteil in % im Endprodukt
Fruktose	33,30
Natriumhydrogencarbonat	8,40
Calciumhydrogenphosphat	8,30
C*Gel [®] LM 03411	1,25
C*PharmGel [®] 12012	2,5
Avicel [®] PH 101	28,24
Avicel [®] PH 200	16,14
Kollidon [®] 25	1,56
Magnesiumstearat	0,31
SUMME	100,00

- 15 Pro Tag nahm jeder Proband aus der Ketosäuregruppe 0,2 g/kg Körpergewicht/Tag der genannten Mischung zu sich. In der Studie wurde AKG als Natriumsalz und, KIC, KIV und KMV als Calciumsalze verabreicht. Die Probanden der Placebogruppe nahmen die gleiche Menge an Energie und Salzen zu sich Sie nahmen 1,45 Placebo-
- 20 Tabletten pro kg Körpergewicht/Tag .

1.1.1 Einfluss auf die maximale körperliche Leistung

In **Abb. 1** wird die maximal erreichte körperliche Leistung beim Rampentest zusammengefasst. Die maximal erreichte körperliche Leistung vor Beginn des Trainings erschien in der KAS-Gruppe etwas höher als die in der Placebo-Gruppe, welche sich

5 statistisch jedoch nicht signifikant unterschied ($P > 0,05$). Insgesamt zeigte sich eine deutliche Zunahme dieser maximalen Leistung durch körperliches Training während der Studienperiode. Bei allen Probanden verzeichnete die maximal erreichte

10 körperliche Leistung nach dem Trainingsprogramm sowie nach der Regeneration eine deutliche Zunahme ($P < 0,01$ bzw. $P < 0,05$).

Das Training führte also sowohl in der Placebo, als auch in der KAS-Gruppe zu einer Steigerung der körperlichen Leistung. Die Leistungssteigerung war in der KAS-Gruppe jedoch höher und blieb

15 länger erhalten. Durch die höhere Leistung kann das körperliche Training verbessert werden.

1.1.2 Einfluss auf die Ausdauerfähigkeit

20 Für die Ausdauerfähigkeit wurde die beim Mehrstufentest bestimmte körperliche Leistung bei der individuellen aerob-anaeroben Laktatschwelle zur Auswertung herangezogen. Allerdings war dieser Parameter bei körperlich relativ schwachen Probanden nicht immer ermittelbar, so dass die Fallzahl zusätzlich

25 variierte (**Tabelle 2**).

Tabelle 2. Leistung bei individueller aerob-anaerober-Schwelle (Watt, Mittelwert \pm Standardabweichung)

	n	Zeitpunkt		
		1	2	3
Gesamt	26	88,4 \pm 30,3	101,8 \pm 35,9	100,7 \pm 34,2
Gruppe 0	12	86,0 \pm 37,8	95,9 \pm 42,3	96,4 \pm 40,8*
Gruppe 1	14	90,4 \pm 23,6	108,3 \pm 28,3*	103,2 \pm 31,1*

5

Das Ergebnis zeigt, dass die körperliche Leistung durch das körperliche Training bei den Probanden insgesamt deutlich gesteigert wurde (**Abbildung 2**).

10 Der Leistungszuwachs der KAS-Gruppe war stärker als der der Placebogruppe.

1.1.3 Einfluß auf den Glukosestoffwechsel

15 In **Abbildung 3** wird das Ergebnis für die Glucosekonzentration im Plasma dargestellt.

20 Der Glukosespiegel im Blut gilt als ein Kontrollparameter für den Glukosestoffwechsel beim Diabetiker. Dieser Spiegel war in der vorliegenden Studie bereits vor Beginn der Studie relativ gut eingestellt. In der KAS-Gruppe war er ein wenig schlechter eingestellt.

25 Insgesamt zeigte sich der Glucosespiegel vor dem Training leicht erhöht, wobei er in der KAS-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe lag, obwohl dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war.

Dabei zeigte sich der Glucosespiegel durch das körperliche Training deutlich erniedrigt um 16 mg/dl in der Placebo-Gruppe und 11,5 mg/dl in der KAS-Gruppe. Nach einer Woche Regeneration stieg der Glucosespiegel in der Placebo-Gruppe wieder leicht an (P<0,05), nahm aber in der KAS-Gruppe weiter ab (allerdings P>0,05). Nach der 7 wöchigen Intervention zeigte sich bei der Placebogruppe eine Abnahme um 9 mg/ml, in der Ketosäuregruppe dagegen um über 20mg/ml!

10 In der Placebogruppe kam es durch das Training es zu einer deutlichen Senkung des Glukosespiegels im Blut, so dass er sich im physiologischen Bereich befand (Abbildung 3) und nach der Regenerationsphase noch unter dem Ausgangsniveau blieb. Dieses Ergebnis zeigt deutlich, wie in der Literatur zahlreich

15 beschrieben, dass sich körperliches Training positiv auf den Glukosestoffwechsel beim Diabetiker auswirkt. Allerdings scheint der positive Effekt des körperlichen Trainings auf den Glukosestoffwechsel nicht lang anzuhalten, so daß der Glukosespiegel im Blut wieder signifikant anstieg. Das

20 impliziert, daß körperliches Training für Diabetiker als therapeutische Maßnahme eher eine „Dauertherapie“ sein sollte.

In der KAS-Gruppe sank der Glukosespiegel in der Regenerationsphase weiter ab, so daß der Glukosespiegel am Ende

25 der Studienperiode noch signifikant unter dem Ausgangsniveau blieb. Dieses Ergebnis zeigt im Vergleich zur der Placebo-Gruppe: 1). Größere Senkung des Glukosespiegels im Blut, da der Ausgangswert in der KAS-Gruppe höher (pathologisch) war; 2). Der Glukose senkende Effekt des körperlichen Trainings blieb durch

30 KAS länger erhalten. Insbesondere die weitere Senkung des Glukosespiegels in der Regenerationsphase deutet auf eine verbesserte Insulinfunktion hin, da in dieser Phase kaum Training durchgeführt wurde.

1.2 HbA1c

Ein langfristiger Parameter für den Glukosestoffwechsel ist HbA1c (**Abbildung 4**). Bei den Probanden war der HbA1c-Anteil vor dem Beginn der Studie etwas erhöht, allerdings deutlicher in der KAS-Gruppe. Durch das Training sank dieser signifikant auf das nahezu normale Niveau in beiden Gruppen. Daher war der „Netto-Gewinn“ bei der Senkung des HbA1c in der KAS-Gruppe deutlich höher als der in der Placebo-Gruppe, was für einen größeren Effekt spricht.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das körperliche Training zu einer deutlichen Besserung des Glukosestoffwechsels beim Diabetiker geführt hat. KAS wirkt zusätzlich stärker auf die Glukosekontrolle und hat einen länger anhaltenden Effekt.

1.3 Quantitative Insulin Sensivity Check Index (Quicki)

QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) ist ein weit verbreiteter Parameter für die Insulinsensitivität und beruht auf dem Basalinsulin- und dem Glukosespiegel. Ein steigender QUICKI deutet auf eine verbesserte Insulinsensitivität hin. Das heißt, je niedriger der Insulinspiegel bei einem bestimmten Glukosespiegel ist, desto höher ist die Insulinsensitivität.

Dieser Wert wird nach der Formel berechnet:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log (\text{Basalinsulin [u/L]} + \log (\text{Glukose [mg/dl]})]$$

Eine Beschreibung dieser Methode findet sich bei

Wallace TM, Levy JC and Matthew DR. Use and Abuse of HOMA Modeling, Diabetes Care 27: 1487-1495, 2004.

In **Abbildung 5** wird gezeigt, daß QUICKI in der Placebo-Gruppe nach dem Training noch unverändert und erst nach der Regenerationsphase angestiegen war, die Veränderungen waren

statistisch nicht signifikant. Dies bedeutet, daß die Insulinsensitivität in der Placebo-Gruppe nach dem Training unverändert blieb und am Ende der Studienperiode zunahm (jedoch statistisch nicht signifikant). In der KAS-Gruppe verhielt sich QUICKI unterschiedlich zur Placebo-Gruppe. Es bestand eine signifikante Zunahme nach dem Training und eine Senkung in der Regenerationsphase, jedoch über dem Ausgangsniveau. Die signifikante Zunahme an des sogenannten QUICKI-Wertes in der KAS-Gruppe weist somit auf eine verbesserte Insulinsensitivität hin.

Erläuterung der Abbildungen

Abbildung 1: Maximal erreichte körperliche Leistung beim Rampentest während der Studienperiode bei der Placebo-Gruppe (Placebo) bzw. der Gruppe mit Ketosäuresupplementierung.

Abbildung 2: Körperliche Leistung bei individuellen aerob-anaeroben Lakatschwelle beim Mehrstufentest während der Studienperiode bei der Placebo-Gruppe (Placebo) bzw. der Gruppe mit Ketosäuresupplementierung.

Abbildung 3: Glucosespiegel im Plasma während der Studienperiode bei der Placebo-Gruppe (Placebo) bzw. der Gruppe mit Ketosäuresupplementierung (Mittelwert \pm Standarabweichung).

Abbildung 4: HbA1c im Plasma während der Studienperiode bei der Placebo-Gruppe (Placebo) bzw. der Gruppe mit Ketosäuresupplementierung.

Abbildung 5: Quantitativer Insulinsensivität-Check-Indes während der Studienperiode bei der Placebo-Gruppe (Placebo) bzw. der Gruppe mit Ketosäuresupplementierung (Median).

Patentansprüche

1. Präparat, das eine oder mehrere der alpha-Ketosäuren und/oder deren Salze, ausgewählt aus der Gruppe alpha-Ketoglutarat, alpha-Ketoisocaproat, alpha-Ketoisovalerat und alpha-Keto-beta-Methylvalerat und/oder deren Salzen enthält, wobei das Präparat ein Nahrungsergänzungsmittel ist und im wesentlichen stickstofffrei ist..
2. Präparat gemäß Anspruch 1, in dem die Salze Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, insbesondere die Na⁺-, K⁺-, Ca²⁺- und Mg²⁺-Salze, der genannten alpha-Ketosäuren enthalten sind.
3. Präparat gemäß Anspruch 1, das Ketosäuren im Mengen-Verhältnis von AKG/BCKAs von 5:1 bis 1:5 enthält, besonderes bevorzugt 2:1 bis 1:2.
4. Präparat gemäß Anspruch 1 oder 2, das eine Tagesdosis an Gesamtmenge der alpha-Ketosäuren zwischen 0,5 g und 50 g enthält, besonders bevorzugt zwischen 1,25 und 25 g enthält.
5. Präparat gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dass zusätzlich L-Ornithin, L-Lysin, L-Histidin oder L-Arginin enthält, wobei der Gesamt-Stickstoffgehalt des Präparats < 6 Gew.-% ist.
6. Präparat gemäß Anspruch 5, dass die Aminosäuren als Salze der genannten alpha-Ketosäuren enthalten.
7. Präparat gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, das zusätzlich Kreatin enthält.
8. Nahrungsergänzungsmittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass das Nahrungsergänzungsmittel weitere Zusatzstoffe ausgewählt aus der Gruppe der Kohlenhydrate, Fette und Öle, Vitamine, Antioxidantien, Mineralien und Spurenelemente,

Konservierungsmittel, Lebensmittelfarbstoffe, Süßstoffe, Geschmacksverstärker und Aromastoffe enthält.

9. Nahrungsergänzungsmittel gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, die weitere Hilfsmittel zur Formulierung enthalten.
10. Nahrungsergänzungsmittel nach den Ansprüchen 1 bis 9, die als Coatingshilfsmittel ein Methacrylat-Copolymer, insbesondere Eudragit® E PO enthalten.
11. Nahrungsmittel, enthaltend ein Nahrungsergänzungsmittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10.
12. Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder von Nahrungsmitteln gemäß Anspruch 11 zur Herstellung von oral aufnehmbaren Erzeugnissen zur Unterstützung einer Diabetestherapie, Steigerung der Leistungsfähigkeit der Muskulatur, zum Schutz der Muskulatur vor Zell- und Gewebeschädigungen, zur Steigerung der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit und/oder zur Unterstützung der Muskelregeneration nach körperlicher Belastung bei gleichzeitiger Entlastung des Stoffwechsel im Hinblick auf die Stickstoffdetoxifizierung.
13. Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder von Nahrungsmitteln gemäß Anspruch 11 zur Herstellung von Erzeugnissen zur Unterstützung von Muskelaufbau bei körperlichem Training.
14. Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder von Nahrungsmitteln gemäß Anspruch 11 zur Herstellung von Erzeugnissen zur Unterstützung des körperlichen Trainings bei Diabetes mellitus Typ II Patienten.
15. Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln nach den Ansprüchen 1 - 10 oder von Nahrungsmitteln gemäß Anspruch

- 11, zur Herstellung von Erzeugnissen, welches zu einer Normalisierung einer diabetischen Stoffwechsellage und einer Reduktion des Hb_{1c1a}, in Kombination mit körperlicher Aktivität, führt.
16. Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln nach den Ansprüchen 1 - 10 oder von Nahrungsmitteln gemäß Anspruch 11, zur Herstellung von Erzeugnissen welche in Kombination mit körperlicher Aktivität eine Normalisierung einer diabetischen Stoffwechsellage insbesondere durch die Erniedrigung des Blutglukosespiegels bewirken.
17. Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln nach den Ansprüchen 1 - 10 oder von Nahrungsmitteln gemäß Anspruch 11 zur Herstellung von Erzeugnissen, welche die Insulinsensitivität steigern.
18. Nahrungsergänzungsmittel nach den Ansprüchen 1-7 oder Nahrungsmitteln gemäß Anspruch 8, zur Unterstützung einer Diabetestherapie bei Säugetieren.

Abbildung 1

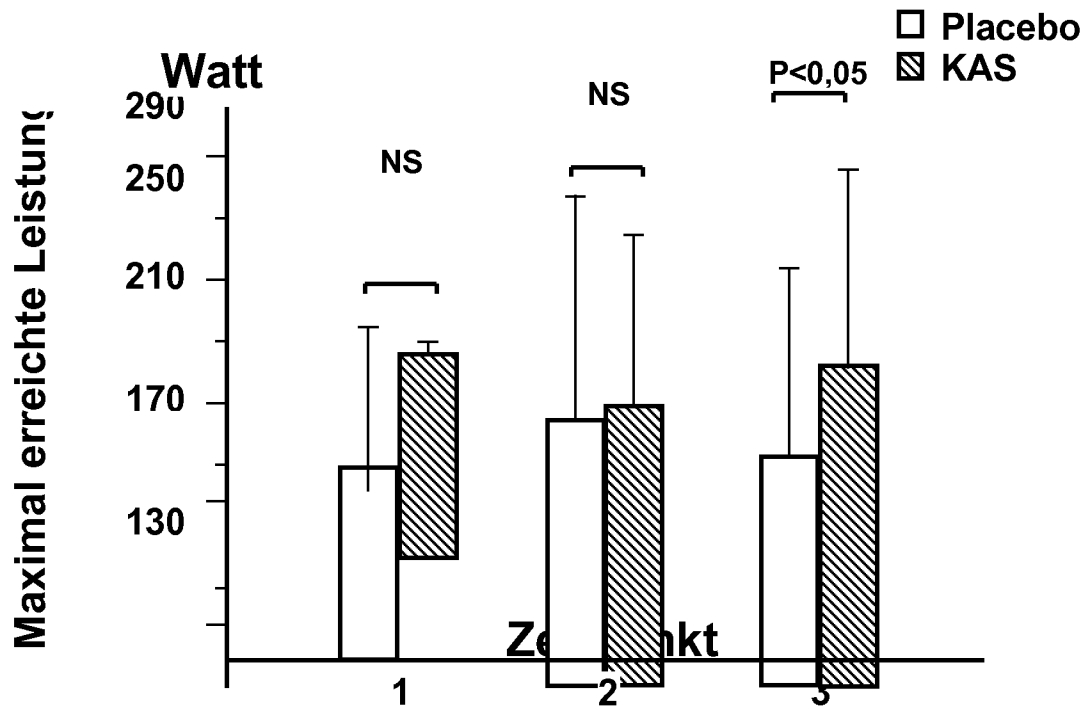


Abbildung 2:

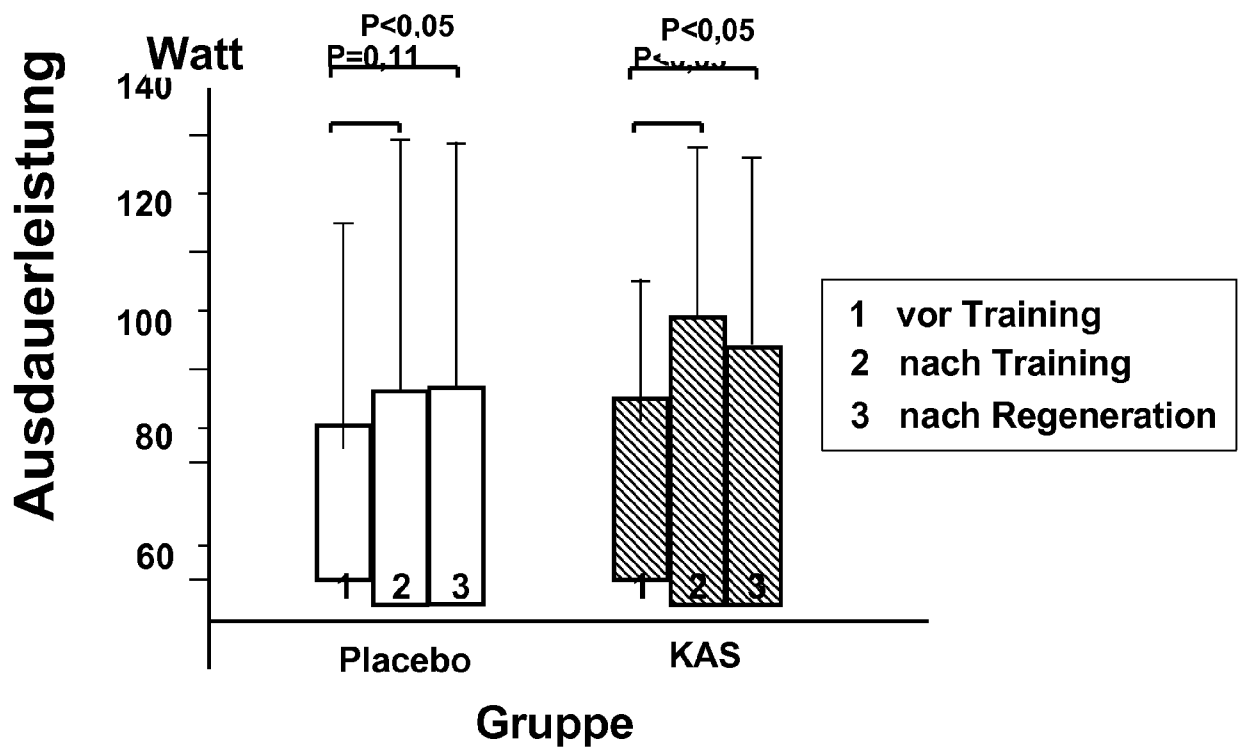


Abbildung 3:

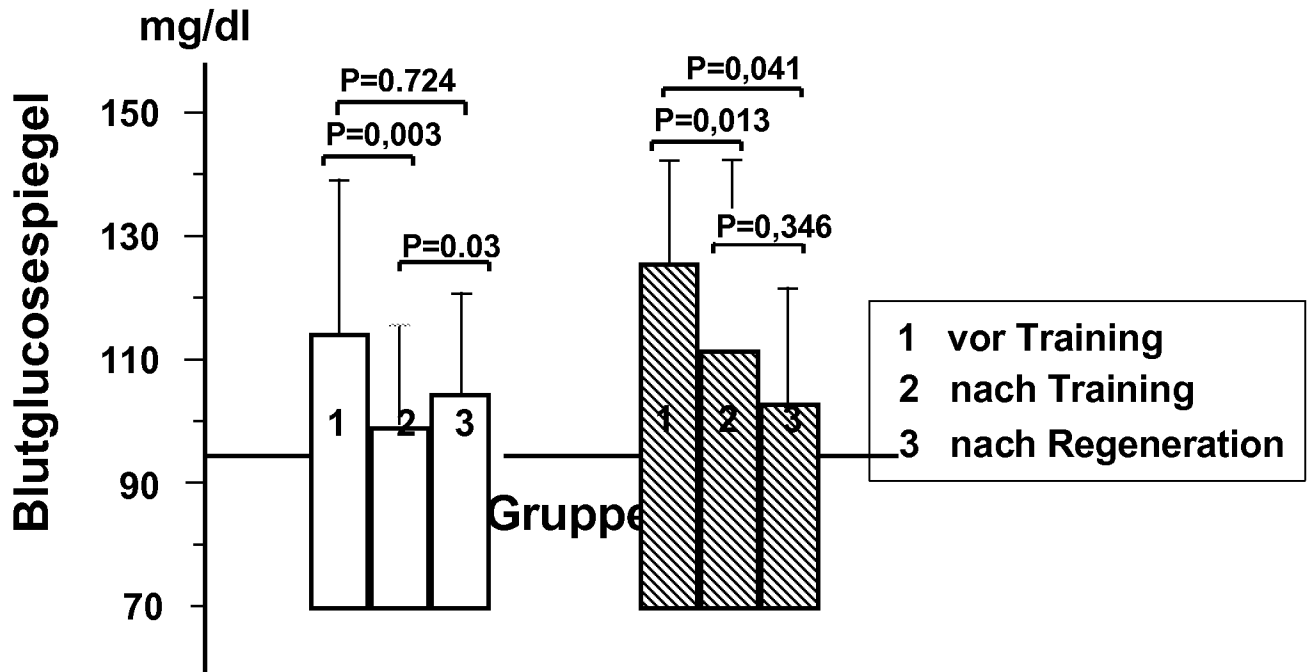


Abbildung 4:

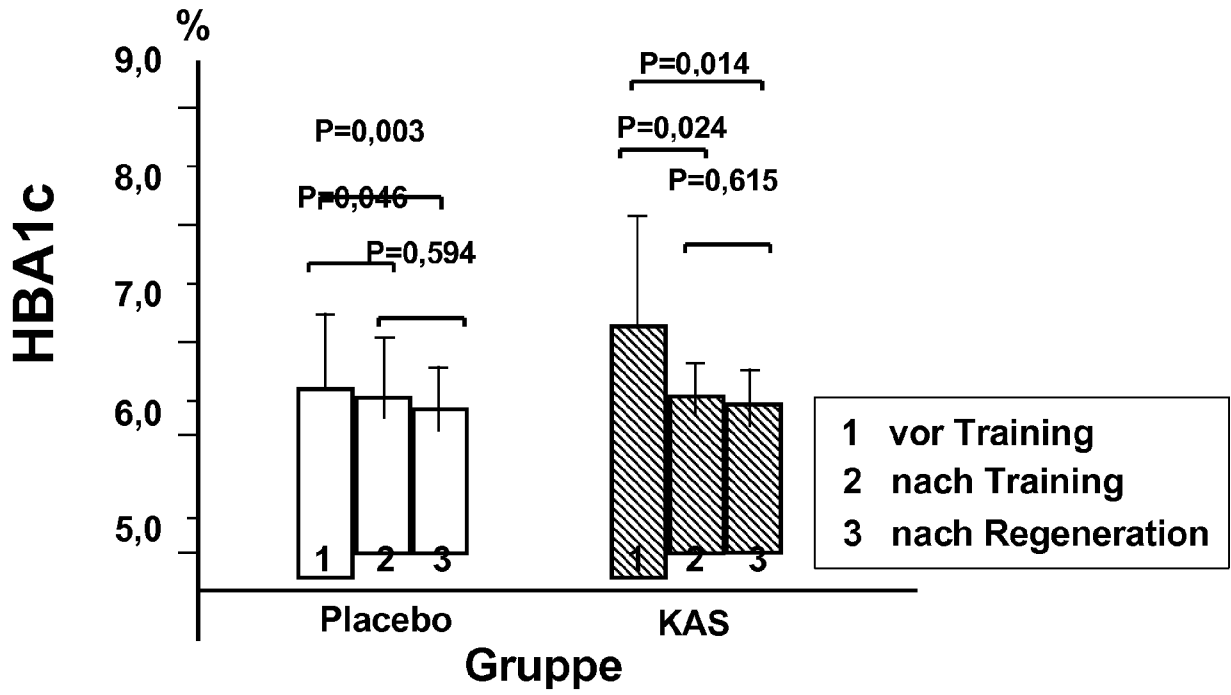
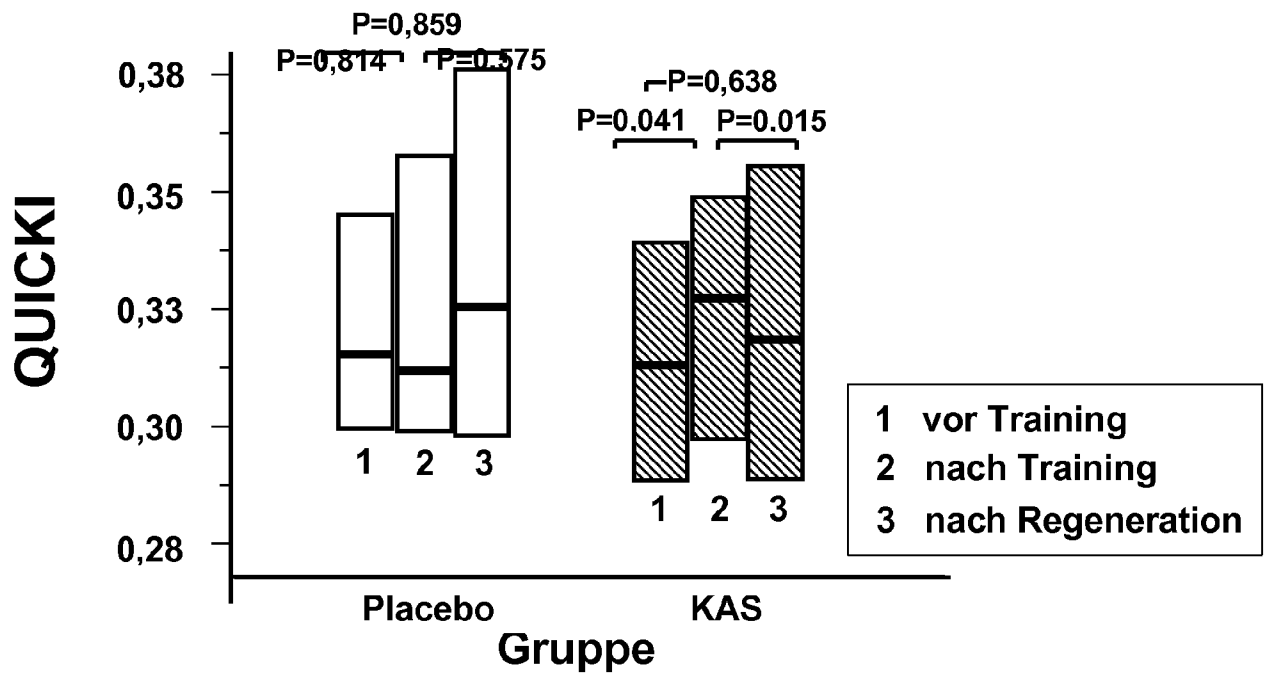


Abbildung 5:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/053704

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K31/19 A61K31/194 A23L1/30
 ADD.
 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)
 A23L A61K

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, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/122613 A2 (EVONIK DEGUSSA GMBH [DE]; KARAU ANDREAS [DE]; KOTTENHAHN MATTHIAS [DE]) 16 October 2008 (2008-10-16) page 4, paragraph 2 - page 5, paragraph 2 page 6, paragraph 3 - page 7, line 2 page 10, paragraph 3 - page 12, line 11 page 13, paragraph 1; claims 2-5,7,8,10--16,18; example 1	1-13, 15-18
X	DE 27 12 777 A1 (UNIV JOHNS HOPKINS) 20 October 1977 (1977-10-20) page 38, paragraph 2 - page 39, paragraph 1; claim 9	1-18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search 23 June 2010	Date of mailing of the international search report 30/06/2010
--	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rinaldi, Francesco
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/053704

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 817 364 A (OLIN THOMAS [SE]) 6 October 1998 (1998-10-06) column 5, line 22 - column 8, line 25; claims 1,5,7 -----	1-18
X	US 2008/058254 A1 (HEUER MARVIN A [CA] ET AL) 6 March 2008 (2008-03-06) paragraphs [0001] - [0002], [0038] - [0042]; claim 9; example 1 -----	1-18
A	WO 2007/002365 A2 (EINSTEIN COLL MED [US]; SIGNUM PHARMACEUTICALS INC [US]; ROSSETTI LUCI) 4 January 2007 (2007-01-04) page 15, line 29 - page 16, line 2; claims 15,37-39 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/053704

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008122613	A2	16-10-2008	CN 101646358 A 10-02-2010
			DE 102007016715 A1 09-10-2008
			EP 2175747 A2 21-04-2010
			EP 2129241 A2 09-12-2009
			WO 2008122473 A2 16-10-2008
<hr/>			
DE 2712777	A1	20-10-1977	FR 2315916 A2 28-01-1977
			GB 1575646 A 24-09-1980
<hr/>			
US 5817364	A	06-10-1998	AT 247909 T 15-09-2003
			AU 685882 B2 29-01-1998
			AU 1037895 A 29-05-1995
			CA 2176134 A1 18-05-1995
			CN 1136266 A 20-11-1996
			DE 69433092 D1 02-10-2003
			EP 0727947 A1 28-08-1996
			FI 961947 A 13-06-1996
			JP 9504945 T 20-05-1997
			NO 961809 A 24-06-1996
			WO 9512991 A1 18-05-1995
<hr/>			
US 2008058254	A1	06-03-2008	NONE
<hr/>			
WO 2007002365	A2	04-01-2007	US 2010104548 A1 29-04-2010
<hr/>			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61K31/19 A61K31/194 A23L1/30
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A23L A61K

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, FSTA, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2008/122613 A2 (EVONIK DEGUSSA GMBH [DE]; KARAU ANDREAS [DE]; KOTTENHAHN MATTHIAS [DE]) 16. Oktober 2008 (2008-10-16) Seite 4, Absatz 2 - Seite 5, Absatz 2 Seite 6, Absatz 3 - Seite 7, Zeile 2 Seite 10, Absatz 3 - Seite 12, Zeile 11 Seite 13, Absatz 1; Ansprüche 2-5,7,8,10--16,18; Beispiel 1	1-13, 15-18
X	DE 27 12 777 A1 (UNIV JOHNS HOPKINS) 20. Oktober 1977 (1977-10-20) Seite 38, Absatz 2 - Seite 39, Absatz 1; Anspruch 9	1-18
	----- -/--	

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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
23. Juni 2010	30/06/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Rinaldi, Francesco
--	---

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 817 364 A (OLIN THOMAS [SE]) 6. Oktober 1998 (1998-10-06) Spalte 5, Zeile 22 - Spalte 8, Zeile 25; Ansprüche 1,5,7 -----	1-18
X	US 2008/058254 A1 (HEUER MARVIN A [CA] ET AL) 6. März 2008 (2008-03-06) Absätze [0001] - [0002], [0038] - [0042]; Anspruch 9; Beispiel 1 -----	1-18
A	WO 2007/002365 A2 (EINSTEIN COLL MED [US]; SIGNUM PHARMACEUTICALS INC [US]; ROSSETTI LUCI) 4. Januar 2007 (2007-01-04) Seite 15, Zeile 29 - Seite 16, Zeile 2; Ansprüche 15,37-39 -----	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/053704

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2008122613 A2	16-10-2008	CN 101646358 A	10-02-2010
		DE 102007016715 A1	09-10-2008
		EP 2175747 A2	21-04-2010
		EP 2129241 A2	09-12-2009
		WO 2008122473 A2	16-10-2008
DE 2712777 A1	20-10-1977	FR 2315916 A2	28-01-1977
		GB 1575646 A	24-09-1980
US 5817364 A	06-10-1998	AT 247909 T	15-09-2003
		AU 685882 B2	29-01-1998
		AU 1037895 A	29-05-1995
		CA 2176134 A1	18-05-1995
		CN 1136266 A	20-11-1996
		DE 69433092 D1	02-10-2003
		EP 0727947 A1	28-08-1996
		FI 961947 A	13-06-1996
		JP 9504945 T	20-05-1997
		NO 961809 A	24-06-1996
WO 9512991 A1	18-05-1995		
US 2008058254 A1	06-03-2008	KEINE	
WO 2007002365 A2	04-01-2007	US 2010104548 A1	29-04-2010