

(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
8. Februar 2007 (08.02.2007)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/014756 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A23L 1/305 (2006.01) *A61K 31/205* (2006.01)
A23L 1/302 (2006.01) *A61K 31/155* (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01) *A23L 2/52* (2006.01)

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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/007609

(22) Internationales Anmeldedatum:

1. August 2006 (01.08.2006)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 036 244.3 2. August 2005 (02.08.2005) DE

(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, 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).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): DEGUSSA AG [DE/DE]; Dr.-Albert-Frank-Str. 32, 83308 Trostberg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GASTNER, Thomas [DE/DE]; Garchingerstrasse 16A, 84549 Engelsberg (DE). KRIMMER, Hans-Peter [DE/DE]; Wiesenstr. 3, 84558 Kirchweidach (DE). STURM, Werner [DE/DE]; Keltenweg 17, 83342 Tacherting (DE).

(74) Anwälte: WEICKMANN & WEICKMANN usw.; Postfach 860 820, 81635 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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

(54) Title: LIQUID FORMULATION BASED ON A GUANIDINOACETIC ACID COMPONENT

(54) Bezeichnung: FLÜSSIG-FORMULIERUNG AUF BASIS EINER GUANIDINOESSIGSÄURE- KOMPONENTE

(57) **Abstract:** The present invention relates to a liquid formulation for human and animal nutrition, consisting of an aqueous solution, a guanidinoacetic acid component and at least one methyl group donor from the group of choline, methionine and betaine. In addition to the free guanidinoacetic acid, it is also possible to use salts, adducts and/or complexes as the guanidinoacetic acid component, which can additionally be combined with further physiologically active compounds. Since the guanidinoacetic acid component is present in dissolved form, formulations including those in the form of mineral water, lemonade, alcoholic drinks and drinking water formulations are envisaged. It has been found that, surprisingly, the guanidinoacetic acid component present in this liquid formulation has very good stability and is converted very rapidly to creatine in the body.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Flüssig-Formulierung für die menschliche und tierische Ernährung bestehend aus einer wässrigen Lösung, einer Guanidinoessigsäure-Komponente und mindestens einem Methylgruppen-Donor der Reihe Cholin, Methionin und Betain. Neben der freien Guanidinoessigsäure können auch Salze, Anlagerungs- und/oder Komplexverbindungen als Guanidinoessigsäure-Komponente verwendet werden, die zudem mit weiteren physiologisch aktiven Verbindungen kombiniert werden können. Da die Guanidinoessigsäure-Komponente in gelöster Form vorliegt, sind u. a. Zubereitungen in Form von Mineralwasser, Limonade, alkoholhaltigen Getränken und Trinkwasserzubereitungen vorgesehen. Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, dass die in dieser Flüssig-Formulierung enthaltende Guanidinoessigsäure-Komponente eine sehr gute Stabilität besitzt und im Körper sehr schnell zu Kreatin umgewandelt wird.

WO 2007/014756 A1

Flüssig-Formulierung auf Basis einer Guanidinoessigsäure-Komponente

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine neue Zubereitung für die menschliche Ernährung, die als ernährungsphysiologisch wirksamen Bestandteil eine Guanidinoessigsäure-Komponente und einen Methylgruppendonor aus der Reihe Cholin, Methionin oder Betain enthält.

Guanidinoessigsäure wurde erstmals von C. J. Weber im Jahre 1934 aus dem Urin von Hunden und Menschen isoliert. Bereits Weber vermutete, dass es sich um den metabolischen Vorläufer von Kreatin handelt (Weber, C. J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 33, 172 (1934)).

Wenig später konnte gezeigt werden, dass Guanidinoessigsäure tatsächlich eine bei Tieren und auch im Menschen vorkommende körpereigene Substanz ist, welche bei der Biosynthese des Kreatins eine zentrale Rolle einnimmt. Kreatin kann sowohl durch die Nahrung aufgenommen als auch endogen gebildet werden. Die Kreatin-Biosynthese geht von Glycin und L-Arginin aus. Bei Säugetieren wird vor allem in den Nieren, aber auch in der Leber und der Bauchspeicheldrüse, durch das Enzym Aminotransferase die Guanidino-Gruppe des L-Arginins gespalten und eine N-C-N-Gruppe auf das Glycin übertragen. Das L-Arginin wird hierbei in L-Ornithin umgewandelt. Die so gebildete Guanidinoessigsäure wird im nächsten Schritt, bei Vertebraten geschieht dies ausschließlich in der Leber, mit Hilfe des Enzyms Transmethylase in Kreatin umgewandelt. Hierbei dient S-Adenosylmethionin als Methylgruppen-Donor. Das Kreatin diffundiert anschließend in den Blutkreislauf und wird so zu den Zielorganen transportiert. Der Transport durch die Zellmembran in die Zellen geschieht hierbei durch einen spezifischen Kreatin-Transporter.

Kreatin nimmt im Energiestoffwechsel der Zelle eine wichtige Rolle ein, wobei es als energiereiches Phosphokreatin neben dem Adenosintriphosphat (ATP)

eine wesentliche Energiereserve des Muskels darstellt. Im Ruhezustand des Muskels kann ATP auf Kreatin eine Phosphat-Gruppe übertragen, wobei Phosphokreatin gebildet wird, welches dann im direkten Gleichgewicht mit ATP steht. Bei Muskelarbeit ist es von entscheidender Bedeutung, die ATP-Vorräte schnellstmöglich wieder aufzufüllen. Hierfür steht in den ersten Sekunden maximaler Muskelbelastung das Phosphokreatin zur Verfügung. Hierbei kann in einer sehr schnellen Reaktion durch das Enzym Kreatinkinase eine Phosphatgruppe auf Adenosindiphosphat übertragen und somit ATP zurückgebildet werden. Dies wird auch als Lohmann-Reaktion bezeichnet.

Kreatin ist seit langem als geeignetes Nahrungsergänzungs- und Futtermittel bekannt. Bei starker und über längere Zeit anhaltender Muskelarbeit sind die natürlich im Körper vorhandenen Kreatinvorräte rasch erschöpft. Aus diesem Grund haben sich insbesondere bei Leistungssportlern gezielte Kreatingaben positiv auf die Ausdauer und Leistungsfähigkeit ausgewirkt, wobei unerwünschte Anreicherungsprozesse im Körper oder nachteilige Abbauprodukte unbekannt sind. Der Grund hierfür ist darin zu sehen, dass Kreatin bei einer übermäßigen Zufuhr vom Körper über die Nieren ausgeschieden wird. Weiterhin wird Kreatin mit einer konstanten Rate in das zyklische Abfallprodukt Kreatinin umgewandelt, welches ebenfalls über die Nieren ausgeschieden wird. Dies stellt somit einen zweiten metabolischen Abbauweg dar.

Weiterhin ist bekannt, dass eine Kreatin-Supplementierung zu einer Erhöhung der Körpermasse führt. Dies ist zu Anfang auf eine vermehrte Aufnahme von Wasser in den Muskel zurückzuführen. Langfristig führt das Kreatin aber indirekt durch vermehrte Proteinsynthese oder/und einen verminderten Proteinkatabolismus in den Myofibrillen zu einer Erhöhung der Muskelmasse (Int J Sports Med 21 (2000), 139-145). Als Ergebnis erhält man eine erhöhte fettfreie Körpermasse.

Neben dem Kreatin selbst, also insbesondere dem Kreatin Monohydrat, haben sich zwischenzeitlich auch zahlreiche Kreatinsalze, wie z.B. Kreatin-ascorbat, -citrat, -pyruvat und andere, ebenfalls als geeignete Nahrungsergänzungsmittel erwiesen. Stellvertretend seien an dieser Stelle

das europäische Patent EP 894 083 und die deutsche Offenlegungsschrift DE 197 07 694 A1 als Stand der Technik genannt.

Die für den Menschen als positiv nachgewiesenen Wirkungen entfaltet Kreatin auch bei Tieren, weshalb seine Verwendung in diversen Futtermitteln ebenfalls hinlänglich beschrieben ist. So ist in der internationalen Patentanmeldung WO 00/67 590 die Verwendung von Kreatin oder von Kreatin-Salzen als Futterzusatz für Zucht- und Masttiere, als Ersatz für Fleischmehl, Fischmehl und/oder antimikrobielle Leistungsförderer, Wachstumshormone sowie Anabolika beschrieben. GB 2 300 103 lehrt die Verwendung von Kreatin in Form eines Hundebiskuits, wofür das Kreatin Monohydrat gemeinsam mit Fleisch in einer extrudierten Masse angeboten wird. Da Kreatin Monohydrat aufgrund seiner schlechten Löslichkeit aber nur unzureichend bioverfügbar ist, wird seine gemeinsame Verwendung mit weiteren physiologisch aktiven Verbindungen, vorzugsweise in Salzform, empfohlen. Die deutsche Offenlegungsschrift DE 198 36 450 A1 hat die Verwendung stabiler Brenztraubensäure-Salze und insbesondere des Kreatinpyruvats in Formulierungen zum Gegenstand, die für die Tierernährung geeignet sind.

DE 100 03 835 A1 hat Formulierungen bei Dehydratationszuständen zum Gegenstand, wie sie generell bei älteren Personen und insbesondere solchen mit eingeschränkter Mobilität auftreten. In diesem Falle fungiert Kreatin als Transportmedium für Wasser, um den durch Dehydratationserscheinungen am stärksten betroffenen Geweben Feuchtigkeit zuzuführen.

Neben seinen unbestrittenen positiven physiologischen Eigenschaften besitzt Kreatin aber auch den Nachteil, dass es als Kreatin Monohydrat in wässrigen Lösungen keine ausgeprägte Stabilität besitzt, wobei es in Kreatinin umwandelt wird. Die Abbaugeschwindigkeit ist vom pH-Wert der Lösung und der Temperatur abhängig, wobei die Konzentration keine Rolle spielt. Besonders im sauren pH-Bereich verläuft dieser Abbau zu Kreatinin sehr schnell. Bei Raumtemperatur und pH 3,5 wird Kreatin bereits nach 3 Tagen zu über 20% in Kreatinin umgewandelt und geht somit für die physiologische Wirkung verloren. Ein pH von 3,5 stellt z.B. für ein Erfrischungsgetränk einen

typischen pH-Wert dar. Aufgrund des schnellen Abbaus von Kreatin in diesem Milieu ist der Einsatz von Kreatin, insbesondere von Kreatin-Monohydrat, in wässrigen oder feuchten Formulierungen für die menschliche und tierische Ernährung praktisch ausgeschlossen. Bereits der pH-Wert im Magen von 1 bis 2 kann, je nach Verweilzeit, zu einem deutlichen Abbau des Kreatins zu Kreatinin führen. So konnte beim Menschen gezeigt werden, dass nach einer oralen Applikation von Kreatin nur etwa 15 bis 30 % des Kreatins von der Muskulatur resorbiert werden können (Greenhaff, P.L.: Factors Modifying Creatine Accumulation in Human Skeletal Muscle. In: Creatine. From Basic Science to Clinical Application. Medical Science Symposia Series Volume 14, 2000, 75-82).

Mehrere Arbeitsgruppen konnten bereits in den 50iger Jahren des letzten Jahrhunderts in klinischen Studien zeigen, dass die Verabreichung von Guanidinoessigsäure in Kombination mit Betain bei Herzkrankheiten einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Die Patienten berichteten von einer deutlichen Verbesserung ihres Allgemeinbefindens. Weiterhin wurde eine verbesserte Ausdauer bei körperlicher Belastung und eine erhöhte Muskelkraft schon nach kurzer Behandlungsdauer festgestellt. Auch berichteten die Patienten von einer verbesserten Libido. 200 Patienten wurde eine Dosis von 30mg/kg täglich über ein Jahr verabreicht. Nebenwirkungen konnten nicht beobachtet werden (Borsook H.; Borsook M.E.: The biochemical basis of betaine-glycocyamine therapy. In: Annals of western medicine and surgery 5(10), 825, 1951).

Es ist weiterhin bekannt, dass supplementierte Guanidinoessigsäure im Körper in Kreatin umgewandelt wird. So beschreibt WO 91/07954 die Verwendung von Guanidinoessigsäure bei physiologischen Zuständen, welche eine Erhöhung des Kreatinspiegels erfordern.

Im Zusammenhang mit der Überdosierung von Methionin ist ebenfalls bekannt, dass damit verbundene negative Effekte durch die Gabe von Guanidinoessigsäure abgemildert werden können (Interrelations of choline and methionine in growth and the action of betaine in replacing them.

McKittrick, D. S. Univ. of California, Berkeley, Archives of Biochemistry (1947), 15 133-55).

Die internationale Patentanmeldung WO 2004/000297 beschreibt eine Mischung für die Ernährung oder für pharmazeutische Zwecke, welche für Säugetieren eingesetzt wird. Diese besteht aus einer Proteinfraktion welche L-Serin enthält und als weitere Komponente Guanidinoessigsäure. Die Mischung soll hierbei frei von Glycin sein oder nach der Hydrolyse der Mischung ein Verhältnis von L-Serin zu Glycin von größer als 2,7 zu 1 enthalten. Als mögliche Produktform werden Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Gele, Riegel, Süßigkeiten und vorzugsweise Pulver vorbeschrieben.

Von Guanidinoessigsäure ist weiterhin bekannt, dass sie eine antibakterielle Wirkung besitzt und in Tierversuchen erfolgreich gegen bakterielle Infektionen (*Staphylococcus aureus*) eingesetzt werden konnte (Preparation for protecting mammals against infection (Stanley Drug Products Inc., USA). Neth. Appl. (1976), 7 pp. NL 7411216).

In jüngster Zeit wurde Guanidinoessigsäure auch als Nahrungsergänzungsmittel und Futtermittel eingesetzt. So konnte erst kürzlich gezeigt werden, dass Guanidinoessigsäure im Vergleich zu Kreatin eine wesentlich bessere Bioverfügbarkeit besitzt. In einem Fütterungsexperiment mit Hühnern wurde bereits bei Zugabe von weniger als 0,1 % Guanidinoessigsäure im Futter ein Gewichtszuwachs von 7 % und ein geringerer Futterverbrauch von 6 % gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet. Im Gegensatz hierzu führte die Zugabe von 0,2 % Kreatin zum Futter nur zu einem Gewichtszuwachs von 4 % und einem geringeren Futterverbrauch von 2 bis 3 %.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Guanidinoessigsäure seine maximale Wirkung bereits bei einer Dosierung entfaltet, bei der Kreatin zu keinem beobachtbaren Effekt führt. Der verbesserte Gewichtszuwachs und die bessere Futterverwertung bei sehr niedriger Dosierung ist mit einer hohen Umwandlungsrate der aufgenommenen Guanidinoessigsäure in Kreatin zu

erklären. So führte bereits eine Zugabe von 0,032 % Guanidinoessigsäure zum Hühnerfutter zu einem Gewichtszuwachs von 3% und einer verbesserten Futterverwertung von 3% (WO 2005/120246 A1). Dies deckt sich auch mit der Beobachtung, dass das Enzym Transmethylase in sehr hohen Konzentrationen in der Leber gefunden wird.

Wegen der verhältnismäßig schlechten Löslichkeit von Guanidinoessigsäure in Wasser wurde bereits versucht die Löslichkeit zu verbessern und die Bioverfügbarkeit weiter zu erhöhen, wobei gleichzeitig die bekannt guten physiologischen Eigenschaften der Guanidinoessigsäure erhalten bleiben sollten. Zu diesem Zweck wurden neue, stabile Salze und/oder Anlagerungs- und/oder Komplexverbindungen der Guanidinoessigsäure mit Äpfelsäure, Asparaginsäure, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure, Brenztraubensäure, Fumarsäure, Gluconsäure, α -Ketoglutarsäure, Oxalsäure, Pyroglutaminsäure, 3-Nicotinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Ameisensäure, 2-Hydroxybenzoësäure, L-Carnitin, Acetyl-L-Carnitin, Taurin, Betain, Cholin, Methionin und Liponsäure sowie als Natrium-, Kalium- oder Calciumguanidinoacetat bereitgestellt (DE 10 2005 009 990.4; noch unveröffentlicht).

Mit diesen neuen Verbindungen konnte gegenüber der freien Guanidinoessigsäure eine höhere Wasserlöslichkeit erreicht werden und auch hinsichtlich ihrer Stabilität und Bioverfügbarkeit sind diese Verbindungen der freien Guanidinoessigsäure mindestens ebenbürtig.

Aus den bzgl. Kreatin geschilderten Nachteilen des Standes der Technik hat sich für die vorliegende Erfindung die Aufgabe gestellt, wässrige Formulierungen für die menschliche Ernährung zu finden, welche nach Möglichkeit eine geringe Instabilität bei industriellen Verarbeitungsprozessen besitzen. Weiterhin sollten sie hohe Verarbeitungstemperaturen, wie sie bei der Sterilisierung auftreten, unbeschadet überstehen und auch in industriell hergestellten Fertiggetränken über Monate lagerstabil sein. Weiterhin sollte die Verbindung im Gegensatz zu Kreatin das saure Milieu des Magens unbeschadet überstehen und erst nach der Aufnahme in den Körper in Kreatin umgewandelt werden. Die eingesetzte Formulierung sollte selbst keine

physiologisch nachteiligen Wirkungen entfalten und leicht nachweisbar sein. Unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten stand für die erfindungsgemäß zu verwendenden Substanzen mit im Vordergrund, diese auf wirtschaftlich günstige Weise herzustellen.

Gelöst wurde diese Aufgabe durch die Bereitstellung einer Flüssigformulierung, bestehend aus einer wässrigen Lösung mindestens einer Guanidinoessigsäure-Komponente und einem Methylgruppen-Donor aus der Reihe Cholin, Methionin und Betain.

Überraschend hat sich herausgestellt, dass mit dieser Formulierung nicht nur die Aufgabenstellung voll erfüllt werden konnte, indem die darin enthaltenen Guanidinoessigsäure-Komponenten auch über längere Zeit in diesen wasserhaltigen Zubereitungen stabil sind und im Körper sehr schnell in Kreatin umgewandelt werden. Im Herstellungsprozess müssen wässrige Zubereitungen, wie sie auch solche gemäß Erfindung darstellen, in der Regel pasteurisiert oder sterilisiert werden. Hierbei wurde überraschend gefunden, dass Guanidinoessigsäure im Gegensatz zu Kreatin, auch unter diesen zum Teil extremen Bedingungen, eine herausragende Stabilität besitzt. Diese Vorteile waren in ihrer Gesamtheit so nicht zu erwarten.

Als bevorzugte Guanidinoessigsäure-Komponente sieht die vorliegende Erfindung Guanidinoessigsäure und/oder mindestens ein Salz, eine Anlagerungs- oder Komplexverbindung davon vor.

Besonders bevorzugt sollte es sich erfindungsgemäß bei der Guanidinoessigsäure-Komponente um Verbindungen zwischen Guanidinoessigsäure und Äpfelsäure, Asparaginsäure, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure, Brenztraubensäure, Fumarsäure, Gluconsäure, α -Ketoglutarsäure, Oxalsäure, Pyroglutaminsäure, 3-Nicotinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Ameisensäure, 2-Hydroxybenzoësäure, L-Carnitin, Acetyl-L-Carnitin, Taurin, Betain, Cholin, Methionin und Liponsäure sowie Natrium, Kalium oder Calcium handeln.

Das Mengenverhältnis von Guanidinoessigsäure-Komponente zum Methylgruppen-Donor kann in weiten Grenzen variiert werden. Es hat sich jedoch als besonders vorteilhaft erwiesen, die Guanidinoessigsäure-Komponente und der Methylgruppen-Donor in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 10 bis 10 : 1 einzusetzen.

Besonders bevorzugt weist die erfindungsgemäße Flüssig-Formulierung einen Wassergehalt ≥ 10 Gew.-%, insbesondere ≥ 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht, auf.

Selbstverständlich ist die vorgeschlagene Formulierung nicht auf die Guanidinoessigsäure-Komponente als alleinigen Wirkstoff beschränkt. Aus diesem Grund sieht die vorliegende Erfindung auch eine Variante vor, bei der die Formulierung weitere physiologisch aktive Verbindungen enthalten kann, die aus der Reihe Kohlenhydrate, Fette, Aminosäuren, Proteine, Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente sowie deren Derivaten und Mischungen ausgewählt werden.

Im Vergleich zu Kreatin besitzt Guanidinoessigsäure eine geringere Löslichkeit in Wasser (3,8 g pro Liter bei Raumtemperatur). Dies ist jedoch für die beanspruchte Zubereitung nicht von Nachteil, da Guanidinoessigsäure bereits in einem deutlich niedrigeren Dosierbereich als Kreatin Monohydrat seine Wirkung entfaltet. Während für Kreatin Monohydrat Tagesdosen von 5 bis 20 g üblich sind, konnten bei Verabreichung einer Tagesdosis von 2 g Guanidinoessigsäure bereits ausgeprägt positive Effekte beobachtet werden (Borsook H.; Borsook M.E.: The biochemical basis of betaine-glycocyamine therapy. In: Annals of western medicine and surgery 5(10), 825, 1951). Somit kann z.B. bereits in einem halben Liter eines wässrigen Getränks problemlos eine physiologisch sinnvolle Tagesdosis der Guanidinoessigsäure-Komponente eingearbeitet werden. Aufgrund des in letzter Zeit zunehmenden Angebots an geeigneten Guanidinoessigsäuresalzen, sind aber auch Lösungen mit deutlich höheren Konzentrationen der Guanidinoessigsäure-Komponente möglich.

Aufgrund der unerwarteten positiven Eigenschaften berücksichtigt die vorliegende Erfindung als weitere Variante die Möglichkeit, dass die Zubereitung als Mineralwasser, Limonade, Sport-, Mineral-, Frucht-, Fruchtsaft-, Milch-, Molke- oder alkoholhaltiges Getränk oder als Trinkwasserzubereitung vorliegt.

Die Formulierung ist bzgl. der Guanidinoessigsäure-Komponente nicht limitiert, wobei insbesondere die Mengen der Guanidinoessigsäure-Komponente, in denen sie in der Zubereitung vorliegen kann, keine Einschränkung darstellt. Aus wirtschaftlichen und ernährungsphysiologischen Gründen werden allerdings Mengen empfohlen, die zwischen 0,01 und 4 Gew.-% liegen. Besonders bevorzugt sind Mengen zwischen 2,5 und 4,0 Gew.-% und insbesondere 3,8 Gew.-%.

Die vorliegende Erfindung berücksichtigt auch die Verwendung der beanspruchten Zubereitung als physiologisches Stärkungsmittel und in diesem Zusammenhang insbesondere in Form eines Funktionsnahrungsmittels (Functional Food) für Menschen, wobei der Schul-, Sport-, Rekonvaleszenz- und/oder Geriatrie-Bereich im Vordergrund stehen.

Selbstverständlich ist es auch möglich, die vorgeschlagene Zubereitung gemeinsam mit Nahrungsergänzungsmitteln zu verwenden, was die vorliegende Erfindung ebenfalls vorsieht. Hier ist insbesondere der medizinische Bereich von Interesse.

Insgesamt stellt die vorgeschlagene Formulierung, deren wässrige Lösung einen bevorzugten pH-Bereich zwischen 2,5 und 11 besitzt, und ihre Verwendung eine weitere Fortentwicklung des Standes der Technik hinsichtlich der freien Guanidinoessigsäure und ihrer Salze und Anlagerungsverbindungen in Kombination mit einem Methylgruppendonor aus der Reihe Cholin, Methionin und Betain dar. Es ist nun nämlich möglich, diese Verbindungen nicht nur in trockenen Zubereitungen einzusetzen, sondern auch als lagerstabile Lösungen, wobei sich die vorgeschlagenen Formulierungen auch ausgezeichnet für die industrielle Herstellung von Getränken eignen. Guanidinoessigsäure und deren Salze, sowie

Anlagerungs- oder Komplexverbindung sind auch über mehrere Monate in den neuen Formulierungen stabil und sie können darüber hinaus dem Körper in ausgezeichneter Bioverfügbarkeit zugeführt werden, wobei die jeweils verabreichte Guanidinoessigsäure-Komponente im Körper sehr schnell in Kreatin umgewandelt wird.

Die nachfolgenden Beispiele veranschaulichen die Vorteile der vorliegenden Erfindung.

Beispiele1. Nahrungsergänzungsmittel

Nachfolgend sind typische Zusammensetzungen von wohlschmeckenden Formulierungen aufgeführt, deren Bestandteile bei Raumtemperatur in 500 ml Fruchtsaft und/oder Wasser und/oder Joghurt und/oder Molke eingebracht werden.

1.1	1.500 mg	Glucosamin
	1.800 mg	Guanidinoessigsäure
	3.600 mg	Betain
	720 mg	Magnesium-L-hydrogenaspartat
	2.000 mg	Glucose
	500 mg	Ascorbinsäure
1.2	400 mg	Chondroitinsulfat
	4.000 mg	Guanidinoessigsäure-citrat
	8.000 mg	Betain
	2.000 mg	Dicalciumphosphat
	400 mg	$(\text{MgCO}_3)_4 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O} = \text{ca. } 100 \text{ Mg}$
	500 mg	Vitamin C
1.3	1.000 mg	Glucosamin
	300 mg	Chondroitinsulfat
	2.800 mg	Guanidinoessigsäure-pyruvat
	6.000 mg	Betain
	500 mg	Methionin
	3.100 mg	Creatinol-phosphat

2. Lagerstabilität:

Gemäß Abbildung 1 wurde die Lagerstabilität von Kreatin im Vergleich zu einer Mischung aus 4 Gew.-Teilen Guanidinoessigsäure und 6 Gew.-Teilen Betain in wässriger Lösung bei pH 3,5 und Raumtemperatur bestimmt: Während sich Kreatin nach 3 Tagen bereits zu über 20 % in Kreatinin umsetzt, waren bei der Mischung aus Guanidinoessigsäure und Betain unter identischen Bedingungen nach 90 Tagen noch 95 % der eingesetzten Menge an Guanidinoessigsäure nachweisbar. Betain ist unter den angegebenen Bedingungen vollkommen stabil.

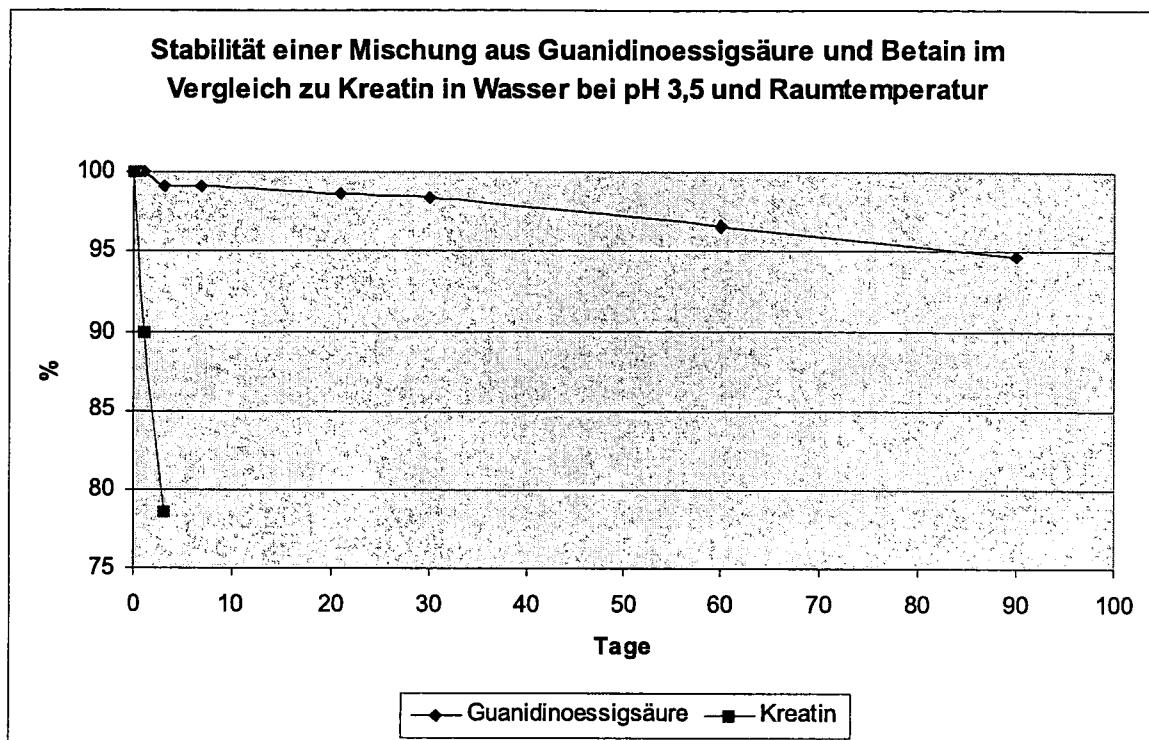
Patentansprüche

1. Flüssig-Formulierung bestehend aus einer wässrigen Lösung einer Guanidinoessigsäure-Komponente und mindestens einem Methylgruppen-Donor der Reihe Cholin, Methionin und Betain.
2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Guanidinoessigsäure-Komponente um Guanidinoessigsäure und/oder mindestens ein Salz, eine Anlagerungs- oder Komplexverbindung davon handelt.
3. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Guanidinoessigsäure-Komponente in Mengen von 0,1 bis 4,0 g/l und vorzugsweise zwischen 2,5 und 3,5 g/l enthält.
4. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Guanidinoessigsäure-Komponente um Verbindungen zwischen Guanidinoessigsäure und Äpfelsäure, Asparaginsäure, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure, Brenztraubensäure, Fumarsäure, Gluconsäure, α -Ketoglutarsäure, Oxalsäure, Pyroglutaminsäure, 3-Nicotinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Ameisensäure, 2-Hydroxybenzoësäure, L-Carnitin, Acetyl-L-Carnitin, Taurin, Betain, Cholin, Methionin und Liponsäure sowie Natrium, Kalium oder Calcium handelt.
5. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Guanidinoessigsäure-Komponente und der Methylgruppen-Donor in einem Gew.-Verhältnis von 1 : 10 bis 10 : 1 eingesetzt werden.
6. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie weitere physiologisch aktive Verbindungen der

Reihe Kohlenhydrate, Fette, Aminosäuren, Proteine, Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente sowie deren Derivate und Mischungen daraus enthält.

7. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie als industriell hergestelltes Fertiggetränk in Form von Mineralwasser, Limonade, Sport-, Mineral-, Frucht-, Fruchtsaft-, Milch-, Molke- oder alkoholhaltiges Getränk oder als Trinkwasserzubereitung vorliegt.
8. Verwendung der Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 als physiologisches Stärkungsmittel und insbesondere als Funktionsnahrungsmittel (Functional Food) für Menschen, vorzugsweise im Schul-, Sport-, Rekonvaleszenz- und/oder Geriatrie-Bereich.
9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung gemeinsam mit Nahrungsergänzungsmitteln, insbesondere im medizinischen Bereich eingesetzt wird.
10. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung einen pH zwischen 2,5 und 11 besitzt.

Abbildung 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/007609

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A23L1/305 A23L1/302 A61K31/198 A61K31/205 A61K31/155
A23L2/52

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)
C07C 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, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2 761 807 A (HENRY BORSOOK ET AL) 4 September 1956 (1956-09-04) the whole document	1-10
X	WO 2004/000297 A (NUTRICIA NV [NL]; HAGEMAN ROBERT JOHAN JOSEPH [NL]; VERLAAN GEORGE [NL]) 31 December 2003 (2003-12-31) cited in the application page 6, lines 17-21; claims 8,9,11-16 page 7, lines 1-3 page 12, lines 1-3,18-29	1-10
X	WO 2004/000042 A2 (NUTRICIA NV [NL]; HAGEMAN ROBERT JOHAN JOSEPH [NL]; VERLAAN GEORGE [NL]) 31 December 2003 (2003-12-31) page 7, lines 25-28; claims 7,20,22 page 14, line 28 - page 15, line 8	1-10

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" involve an inventive step when the document is taken alone 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.

Date of the actual completion of the international search	& Date of mailing of the international search report
24 November 2006	05/12/2006
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 Heirbaut, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2006/007609

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 91/07954 A (DIOGUARDI FRANCESCO SAVERIO [IT]) 13 June 1991 (1991-06-13) cited in the application the whole document -----	1-10
P, A	WO 2005/120246 A (DEGUSSA [DE]; GASTNER THOMAS [DE]; KRIMMER HANS-PETER [DE]) 22 December 2005 (2005-12-22) the whole document -----	1-10
E	WO 2006/092298 A (DEGUSSA [DE]; GASTNER THOMAS [DE]; KRIMMER HANS-PETER [DE]) 8 September 2006 (2006-09-08) cited in the application the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/007609

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2761807	A	04-09-1956	NONE		
WO 2004000297	A	31-12-2003	AU 2003247224 A1 US 2005287204 A1		06-01-2004 29-12-2005
WO 2004000042	A2	31-12-2003	AU 2003247225 A1 BR 0311909 A CN 1674795 A JP 2005529980 T		06-01-2004 05-04-2005 28-09-2005 06-10-2005
WO 9107954	A	13-06-1991	AU 6732190 A EP 0455770 A1 IT 1237519 B		26-06-1991 13-11-1991 08-06-1993
WO 2005120246	A	22-12-2005	NONE		
WO 2006092298	A	08-09-2006	DE 102005009990 A1		07-09-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/007609

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A23L1/305 A23L1/302 A61K31/198 A61K31/205 A61K31/155
A23L2/52

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07C 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, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2 761 807 A (HENRY BORSOOK ET AL) 4. September 1956 (1956-09-04) das ganze Dokument	1-10
X	WO 2004/000297 A (NUTRICIA NV [NL]; HAGEMAN ROBERT JOHAN JOSEPH [NL]; VERLAAN GEORGE [NL] 31. Dezember 2003 (2003-12-31) in der Anmeldung erwähnt Seite 6, Zeilen 17-21; Ansprüche 8,9,11-16 Seite 7, Zeilen 1-3 Seite 12, Zeilen 1-3,18-29	1-10
X	WO 2004/000042 A2 (NUTRICIA NV [NL]; HAGEMAN ROBERT JOHAN JOSEPH [NL]; VERLAAN GEORGE [NL] 31. Dezember 2003 (2003-12-31) Seite 7, Zeilen 25-28; Ansprüche 7,20,22 Seite 14, Zeile 28 - Seite 15, Zeile 8	1-10



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 Anmeldeatum 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 Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldeatum 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 erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher 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

24. November 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/12/2006

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

Heirbaut, Marc

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/007609

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 91/07954 A (DIOGUARDI FRANCESCO SAVERIO [IT]) 13. Juni 1991 (1991-06-13) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-10
P,A	WO 2005/120246 A (DEGUSSA [DE]; GASTNER THOMAS [DE]; KRIMMER HANS-PETER [DE]) 22. Dezember 2005 (2005-12-22) das ganze Dokument -----	1-10
E	WO 2006/092298 A (DEGUSSA [DE]; GASTNER THOMAS [DE]; KRIMMER HANS-PETER [DE]) 8. September 2006 (2006-09-08) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/007609

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2761807	A	04-09-1956	KEINE		
WO 2004000297	A	31-12-2003	AU 2003247224 A1 US 2005287204 A1		06-01-2004 29-12-2005
WO 2004000042	A2	31-12-2003	AU 2003247225 A1 BR 0311909 A CN 1674795 A JP 2005529980 T		06-01-2004 05-04-2005 28-09-2005 06-10-2005
WO 9107954	A	13-06-1991	AU 6732190 A EP 0455770 A1 IT 1237519 B		26-06-1991 13-11-1991 08-06-1993
WO 2005120246	A	22-12-2005	KEINE		
WO 2006092298	A	08-09-2006	DE 102005009990 A1		07-09-2006