

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



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

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 9/00, 47/18		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/07857 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. April 1993 (29.04.93)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/02416			(74) Anwälte: WUESTHOFF, Franz usw. ; Schweigerstr. 2, D-8000 München 90 (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 21. Oktober 1992 (21.10.92)			
(30) Prioritätsdaten: P 41 34 723.4 21. Oktober 1991 (21.10.91) DE			(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE).
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): KABI PHARMACIA GMBH [DE/DE]; Hofmannstraße 26, D-8520 Erlangen (DE).			Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : IWATSCHENKO, Peter [DE/DE]; Bürgerholzweg 4, D-8524 Neunkirchen/Brand (DE). KACHER, Franz, F. [DE/DE]; Horbach 14, D-8602 Wachenroth (DE). BUGLA, Manfred [DE/DE]; Ehlersstraße 26, D-8550 Forchheim (DE).			
(54) Title: STABILIZED CALORIFIC NUTRIENT SOLUTION AND MULTI-CHAMBER SYSTEM FOR THE PARENTERAL FEEDING OF HUMANS			
(54) Bezeichnung: STABILISIERTE KALORISCHE NÄHRLÖSUNG UND MEHRKAMMERSYSTEM FÜR DIE PARENTERALE ERNÄHRUNG DES MENSCHEN			
(57) Abstract			
The invention concerns a calorific nutrient solution for the parenteral feeding of humans, the solution containing at least one reducing sugar and a stabilizer for the sugar(s), plus, optionally, other sources of energy. The solution is free of amino acids and amino-acid salts and contains N-acetylcysteine as the stabilizer. The invention also concerns a multi-chamber system or multi-compartment container for the parenteral feeding of humans, the system or container including at least one chamber or compartment containing amino acids and a chamber or compartment containing the stabilized nutrient solution. Mixing these two solutions gives chemically stable solutions which are also colour-stable.			
(57) Zusammenfassung			
Die Erfindung betrifft eine kalorische Nährlösung für die parenterale Ernährung des Menschen mit einem Gehalt an mindestens einem reduzierend wirkenden Zucker und einem Stabilisator für den oder die Zucker sowie gegebenenfalls einem Gehalt an weiteren Energieträgern, die von Aminosäuren und deren Salze frei ist und als Stabilisator N-Acetylcystein enthält. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Mehrkammersystem oder Mehrfachbehältnis für die parenterale Ernährung des Menschen, das mindestens eine Aminosäuren enthaltende Kammer bzw. Behältnis und eine Kammer bzw. Behältnis mit der stabilisierten Nährlösung enthält. Nach Vermischen beider Lösungen werden farbstabile beständige Mischlösungen erhalten.			

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	FR	France	MR	Mauritania
AU	Australia	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	United Kingdom	NL	Netherlands
BE	Belgium	GN	Guinea	NO	Norway
BF	Burkina Faso	GR	Greece	NZ	New Zealand
BG	Bulgaria	HU	Hungary	PL	Poland
BJ	Benin	IE	Ireland	PT	Portugal
BR	Brazil	IT	Italy	RO	Romania
CA	Canada	JP	Japan	RU	Russian Federation
CF	Central African Republic	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CG	Congo	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CH	Switzerland	LI	Liechtenstein	SK	Slovak Republic
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Cameroon	LU	Luxembourg	SU	Soviet Union
CS	Czechoslovakia	MC	Monaco	TD	Chad
CZ	Czech Republic	MG	Madagascar	TG	Togo
DE	Germany	ML	Mali	UA	Ukraine
DK	Denmark	MN	Mongolia	US	United States of America
ES	Spain			VN	Viet Nam
FI	Finland				

Stabilisierte kalorische Nährösung und Mehrkammersystem für die parenterale Ernährung des Menschen

Die Erfindung betrifft eine von freien Aminosäuren und deren Salzen freie kalorische Nährösung für die parenterale, z.B. intravenöse Ernährung des Menschen mit einem Gehalt an mindestens einem reduzierend wirkenden Zucker und einem Stabilisator für den oder die Zucker und gegebenenfalls weiteren üblichen bekannten Energieträgern.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Mehrkammersystem für die parenterale Ernährung des Menschen mit einer Aminosäurelösung enthaltenden Kammer und einer Nährösung enthaltenden Kammer.

Es ist allgemein bekannt, zur parenteralen Ernährung des Menschen Lösungen von Aminosäuren und/oder Peptiden in Verbindung mit reduzierend wirkenden Zuckern, wie insbesondere Glucose und Fructose, sowie gegebenenfalls Fetten, Elektrolyten und Vitaminen zu verwenden.

Auch zur Verabfolgung an leber- und nierenkranke Patienten sind die verschiedensten Präparate und Fertigarzneimittel für therapeutische und/oder Nährzwecke formuliert worden, wobei dem Aminosäuremuster eine besondere Beachtung geschenkt wurde. So ist bekannt, z.B. aus der DE-OS 25 56 100, die einzelnen Aminosäuren, und zwar essentielle wie auch nichtessentielle Aminosäuren, in bestimmten relativen Verhältnissen zueinander in Form bestimmter Aminosäuremuster zu verabfolgen. Üblicherweise werden die Aminosäuren dabei als freie Aminosäuren eingesetzt. Es ist aber auch bekannt, Aminosäuresalze oder Aminosäurederivate zu verwenden. So ist es beispielsweise bekannt, das Cystein in Form des Hydrochlorides oder des N-Acetylnderivates zu verwenden.

- 2 -

Weiterhin ist allgemein bekannt, für die parenterale und intravenöse Ernährung des Menschen Aminosäurelösungen einerseits und reduzierend wirkende Zucker enthaltende Lösungen andererseits sowie gegebenenfalls weitere Lösungen mit für die Ernährung des Menschen notwendigen Stoffen wie Fette, Peptide, Elektrolyte und Vitaminen in einem Mehrkammersystem oder Mehrfachbehältnis in den erforderlichen Mengenverhältnissen als Fertigarzneimittel abzupacken, und die einzelnen Lösungen vor der Verabfolgung an den Patienten miteinander zu vermischen. Die bekannten Mehrkammersysteme oder Mehrfachbehältnisse werden dabei in der Regel in hitzesterilisierte Form in den Handel gebracht. Die Unterbringung der Aminosäuren einerseits und der reduzierend wirkenden Zucker andererseits in getrennten Kammern bzw. Behältnissen hat sich als erforderlich erwiesen, um unerwünschte Reaktionen zwischen den reduzierend wirkenden Zuckern und den Aminosäuren zu vermeiden.

Es ist ferner auch allgemein bekannt, daß sich bei der Hitzesterilisation von Lösungen reduzierender Zucker, wie Glucose und Fructose, hochreaktive Derivate bilden.

Es ist weiterhin bekannt, daß die Aminosäurelösungen durch die Hitzebelastung bei der Hitzesterilisation in ihrer chemischen Stabilität beeinträchtigt werden. Weiterhin sind gewisse Aminosäuren oxidationsempfindlich und ihre Reaktionsprodukte vermögen mit nicht oxidierten Aminosäuren zu reagieren.

Nach den Angaben der DE-OS 38 14 806 sollen durch Zusatz von weniger als 0,5 % Cystein, N-Acetylcystein oder deren Salzen und Ester als Antioxidantien zu Aminosäurelösungen die durch Restsauerstoff oder während der Lagerung eindiffundierten Sauerstoffs verursachte Zersetzungreaktionen vermieden werden. In der DE-OS 38 14 806 wird somit empfohlen, Aminosäurelösungen N-Acetylcystein als Antioxidans zuzusetzen.

- 3 -

Überraschenderweise wurde nun jedoch gefunden, daß sich im Gegensatz zur Lehre der DE-OS 38 14 806 N-Acetylcysteinhal-tige Aminosäurelösungen bei Zutritt von Sauerstoff bei der Lagerung als beträchtlich farbinstabiler erwiesen, als N-Acetylcysteinfreie Aminosäurelösungen. Ebenso überraschend wurde andererseits aber auch gefunden, daß N-Acetylcystein-freie Aminosäurelösungen nach Vermischen mit Lösungen reduzierender Zucker eine innerhalb von Stunden auftretende Verfärbung als Kennzeichen rasch ablaufender chemischer Reak-tionen zeigen.

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von für die pa-renterale und intravenöse Ernährung des Menschen geeigneten, in einem Mehrkammersystem oder Mehrfachbehältnis abgepackten Aminosäurelösungen und reduzierend wirkende Zucker enthal-tenden Lösungen, die sich durch eine optimale Lager- und Farbstabilität auszeichnen.

Die gestellte Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß das N-Acetylcystein nicht mehr wie bisher üblich als Be-standteil der Aminosäurelösung verwendet wird, sondern viel-mehr der den oder die reduzierend wirkenden Zucker enthal-tenden Lösung zugesetzt wird.

Gegenstand der Erfindung sind somit eine kalorische Nährlösung und ein Mehrkammersystem, wie in den Ansprüchen angege-ben. Durch Herausnahme des N-Acetylcysteins aus der Amino-säurelösung, die gegebenenfalls auch Peptide enthalten kann, lassen sich farbstabile Lösungen mit entsprechend langer Haltbarkeitsdauer herstellen. Gleichzeitig läßt sich durch Zusatz von N-Acetylcystein zur Lösung des reduzierend wir-kenden Zuckers, wie z.B. Glucose und Fructose, die Bildung der beim Abbau des Zuckers üblicherweise entstehenden hoch-reaktiven Derivaten wirksam unterdrücken, so daß beim Zumi-schen der Aminosäurelösung zur Zuckerlösung keine dieser De-

- 4 -

private mehr vorhanden sind, die mit den Aminosäuren farbbildende Reaktionen eingehen könnten.

Der Erfindung liegt somit die allgemeine Erkenntnis zugrunde, daß sich N-Acetylcystein hervorragend zur Stabilisierung von Lösungen reduzierend wirkender Zucker eignet, die frei von Aminosäuren sind, außer einem oder mehreren reduzierend wirkenden Zuckern jedoch noch andere für die intravenöse und parenterale Ernährung des Menschen übliche Energieträger wie z.B. Polyole, beispielsweise Xylit und/oder Disaccharide, beispielsweise Maltose, und/oder Fette und dergleichen enthalten kann.

Die erfindungsgemäße Nährlösung kann in vorteilhafter Weise 0,01 bis 50,0, vorzugsweise 0,05 bis 5,0 g/l N-Acetylcystein enthalten. Als reduzierend wirkende Zucker kommen alle reduzierend wirkenden Zucker, insbesondere Pentosen und Hexosen infrage, die zur parenteralen und intravenösen Ernährung des Menschen geeignet sind. Vorzugsweise werden Glucose und Fructose verwendet. Die Lösung kann einen Zucker oder ein Gemisch aus verschiedenen Zuckern enthalten.

Die Aminosäurelösungen können eines der üblichen bekannten Aminosäuremuster aufweisen, die für die parenterale und intravenöse Ernährung des Menschen infrage kommen. Typische derartige Muster sind z.B. aus der DE-OS 25 56 100 bekannt.

Das erfindungsgemäße Mehrkammersystem oder Mehrfachbehältnis kann außer einer Kammer oder einem Behälter für die Zuckerslösung und einer Kammer oder einem Behälter für die Aminosäurelösung gegebenenfalls noch weitere Kammern oder Behälter aufweisen, die mit anderen für die Ernährung des Menschen erforderlichen oder vorteilhaften Stoffen gefüllt sind, wie Fetten, Peptiden, Elektrolyten und/oder Vitaminen. Die Mehrfachkammern oder Mehrfachbehältnisse haben den üblichen bekannten Aufbau. Dementsprechend bestehen sie in vor-

teilhafter Weise aus flüssigkeitsdichten Kunststoffmaterialien. Die Mehrfachbehältnisse können jedoch auch aus anderen Materialien bestehen, z.B. aus Glas.

Beispiel

In die Kammern eines üblichen Zweikammersystems aus Kunststoff wurden eingefüllt:

- 1.) in eine Kammer eine Aminosäurelösung folgender Zusammensetzung:

	g/l
L- Isoleucin	4,20
L- Leucin	5,70
L- Glutaminsäure L-Lysin-Salz (1:1) 2 H ₂ O	15,15
L- Methionin	5,50
L- Phenylalanin	4,10
L- Threonin	5,40
L- Tryptophan	2,10
L- Valin	4,70
L- Arginin	14,00
L- Histidin	3,50
L- Alanin	26,00
L- (+)-Glutaminsäure	12,36
Aminoessigsäure	15,60
L- Prolin	14,10
L- Serin	14,10
L- Acetyl-L-Tyrosin	2,25

Glycerol-1(2)-dihydrogenphosphat-Gemisch der Dinatriumsalze (30/70-G/G) 5 H ₂ O	6,12
Natriumchlorid	2,34
Kaliumchlorid	1,49
Kalium-L-Hydrogenglutamat H ₂ O	4,07
Calciumchlorid 2 H ₂ O	0,44
Magnesiumchlorid 6 H ₂ O	1,02
Zinkchlorid	0,0082
mit Wasser für Injektionszwecke	aufgefüllt auf 1000 ml

- 6 -

- 2.) in die zweite Kammer eine 40 %ige Glucoselösung, die mit 0,7 g/l N-Acetylcystein versetzt worden war.

Nach dem Einfüllen der Lösungen und Verschluß der Kammern wurde das Kammersystem einer Arzneibuch üblichen Hitzesterilisation bei 121°C unterworfen. Die Sterilisationsdauer betrug 15 min.

Danach wurden die beiden Lösungen im Volumenverhältnis 1:1 miteinander vermischt. Noch 24 h nach der Vermischung trat keinerlei Verfärbung auf.

Vergleichsbeispiel:

Das im Beispiel beschriebene Verfahren wurde im gleichen Be- hältnis wiederholt, mit der Ausnahme jedoch, daß auf den Zu- satz von N-Acetylcystein, das im Beispiel der Zuckerlösung zugesetzt worden war, verzichtet wurde.

In diesem Fall war 24 h nach der Vermischung der beiden Lö- sungen eine auffällige Verfärbung als Kennzeichen rasch ab- laufender chemischer Reaktionen zu beobachten.

- 7 -

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Kalorische Nährlösung für die parenterale Ernährung des Menschen mit einem Gehalt an mindestens einem reduzierend wirkenden Zucker und einem Stabilisator für den oder die Zucker sowie gegebenenfalls weiteren Energieträgern und/oder Elektrolyten,
dadurch gekennzeichnet, daß sie in Abwesenheit freier Aminosäuren und deren Salze als Stabilisator N-Acetylcystein enthält.
2. Nährlösung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,01 bis 50 g/l N-Acetylcystein enthält.
3. Nährlösung nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,05 bis 5 g/l N-Acetylcystein enthält.
4. Nährlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß sie als reduzierend wirkenden Zucker Glucose und/oder Fructose enthält.
5. Nährlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, daß sie bezüglich des oder der reduzierend wirkenden Zucker 2,5 bis 70 %-ig ist.
6. Nährlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, daß sie als weitere Energieträger Polyole und/oder Disaccharide enthält.
7. Mehrkammersystem oder Mehrfachbehältnis für die parenterale Ernährung des Menschen mit einer/einem eine Aminosäu-

- 8 -

relösung enthaltenden Kammer bzw. Behältnis und einer/einem
eine Nährlösung enthaltenden Kammer bzw. Behältnis,
dadurch gekennzeichnet, daß es als Nähr-
lösung eine Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und 4
bis 6 enthält.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP92/02416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵: A61K 9/00; A61K 7/18

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)

Int. Cl.⁵ : 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 practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	THE JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY Vol. 38, 1990, pages 1642-1647 M. FRIEDMAN ET AL. 'INHIBITION OF BROWNING BY SULFUR AMINO ACIDS' see the whole document ---	1-2,4-5
Y	EP, A, 0 101 185 (SHIMIZU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 22 February 1984, see abstract see page 3, line 5 - page 4, line 4 ---	7
A	Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 86-172174 (27) & JP, A, 61 103 823 (DAIGO EIYO-KAGAKU) 22 May 1986, see abstract ---	1-6
Y	WO, A, 8 203 773 (BAXTER TRAVENOL LABORATORIES INC.) 11 November 1982, see abstract see page 5, line 29 - page 6, line 12 see page 7, lines 31-33 ---	7

 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

11 December 1992 (11.12.92)

Date of mailing of the international search report

30 December 1992 (30.12.92)

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP92/02416

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE, A, 3 814 806 (STEIN C.) 16 November 1989, see the whole document ---	1-7
A	US, A, 3 950 529 (J.E. FISCHER ET AL.) 13 April 1976, & DE, A, 2 556 100 see the whole document -----	1-7

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9202416
SA 65760

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 11/12/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0101185	22-02-84	JP-A-	59016818	28-01-84
		JP-B-	63063534	07-12-88
		CA-A-	1209914	19-08-86
		US-A-	4576930	18-03-86

WO-A-8203773	11-11-82	AU-A-	8392382	24-11-82
		CA-A-	1168582	05-06-84
		EP-A-	0077354	27-04-83

DE-A-3814806	16-11-89	None		

US-A-3950529	13-04-76	AU-A-	1024076	21-07-77
		BE-A-	838231	28-05-76
		CA-A-	1050890	20-03-79
		DE-A,C	2556100	05-08-76
		FR-A,B	2299023	27-08-76
		GB-A-	1507951	19-04-78
		JP-C-	1245095	25-12-84
		JP-A-	51118839	19-10-76
		JP-B-	56027493	25-06-81
		NL-A-	7515199	05-08-76
		SE-B-	425715	01-11-82
		SE-A-	7514589	04-08-76

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 92/02416

Internationales Aktenzeichen

I. KLASSEFAKTION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC
 Int.Kl. 5 A61K9/00; A61K47/18

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationsymbole
Int.Kl. 5	A61K

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹

Art. [°]	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	THE JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY Bd. 38, 1990, Seiten 1642 - 1647 M. FRIEDMAN ET AL. 'INHIBITION OF BROWNING BY SULFUR AMINO ACIDS' siehe das ganze Dokument	1-2, 4-5
Y	---	7
A	EP,A,0 101 185 (SHIMIZU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 22. Februar 1984 siehe Zusammenfassung siehe Seite 3, Zeile 5 - Seite 4, Zeile 4 ---	1-6
		-/-

[°] Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰ :

- ^{"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 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

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 11.DEZEMBER 1992	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 30.12.92
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten HOFF P.J.

III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art o	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 86-172174(27) & JP,A,61 103 823 (DAIGO EIYO-KAGAKU) 22. Mai 1986 siehe Zusammenfassung ---	7
Y	WO,A,8 203 773 (BAXTER TRAVENOL LABORATORIES INC.) 11. November 1982 siehe Zusammenfassung siehe Seite 5, Zeile 29 - Seite 6, Zeile 12 siehe Seite 7, Zeile 31 - Zeile 33 ---	7
A	DE,A,3 814 806 (STEIN C.) 16. November 1989 siehe das ganze Dokument ---	1-7
A	US,A,3 950 529 (J.E. FISCHER ET AL.) 13. April 1976 & DE,A,2 556 100 siehe das ganze Dokument -----	1-7

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9202416
SA 65760

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patendokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

11/12/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0101185	22-02-84	JP-A- 59016818 JP-B- 63063534 CA-A- 1209914 US-A- 4576930	28-01-84 07-12-88 19-08-86 18-03-86
WO-A-8203773	11-11-82	AU-A- 8392382 CA-A- 1168582 EP-A- 0077354	24-11-82 05-06-84 27-04-83
DE-A-3814806	16-11-89	Keine	
US-A-3950529	13-04-76	AU-A- 1024076 BE-A- 838231 CA-A- 1050890 DE-A,C 2556100 FR-A,B 2299023 GB-A- 1507951 JP-C- 1245095 JP-A- 51118839 JP-B- 56027493 NL-A- 7515199 SE-B- 425715 SE-A- 7514589	21-07-77 28-05-76 20-03-79 05-08-76 27-08-76 19-04-78 25-12-84 19-10-76 25-06-81 05-08-76 01-11-82 04-08-76