



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: A 61 K 37/02

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑪

**646 874**

⑳① Gesuchsnummer:	1600/81	㉔③ Inhaber:	Siamak A. Adibi, Pittsburgh/PA (US)
㉔② Anmeldungsdatum:	09.03.1981		
㉔③ Priorität(en):	14.03.1980 US 130309 26.01.1981 US 227127	㉔⑦ Erfinder:	Adibi, Siamak A., Pittsburgh/PA (US)
㉔④ Patent erteilt:	28.12.1984		
㉔⑤ Patentschrift veröffentlicht:	28.12.1984	㉔⑦④ Vertreter:	Patentanwaltsbüro Eder & Cie., Basel

⑤④ **Nährlösung.**

⑤⑦ Die Nährlösung dient zur Zufuhr der für die Aufrechterhaltung der Lebensfunktion nötigen täglichen Proteinmenge. Sie besteht aus einer wässrigen Lösung, die wenigstens zwei Oligopeptide enthält, die aus Dipeptiden oder Tripeptiden bestehen, wobei die Oligopeptide eine einzelne Glycin-Gruppe enthält, die den N-terminalen Aminosäurerest des Oligopeptids bildet. Diese Nährlösung kann oral, parenteral oder intragastrointestinal zugeführt oder intravenös in eine Aussenvene injiziert werden, was immer dann angezeigt ist, wenn ein Patient nicht in der Lage ist, Protein zu assimilieren.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Nährlösung bestehend aus einer wässrigen Lösung, die wenigstens zwei Oligopeptide enthält, die aus Dipeptiden oder Tripeptiden bestehen, wobei die Oligopeptide eine einzelne Glycin-Gruppe enthalten, die den N-terminalen Aminosäurerest des Oligopeptids bildet.

2. Nährlösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Oligopeptid in einer Menge von 1 bis 20 Gew.-% in der wässrigen Lösung vorliegt.

3. Nährlösung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung eine elektrolitische Lösung ist.

4. Nährlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Tripeptide Glycin-Leucin-Leucin, Glycin-Isoleucin-Isoleucin, Glycin-Valin-Valin, Glycin-Threonin-Threonin, Glycin-Methionin-Methionin, Glycin-Phenylalanin, Phenylalanin, Glycin-Lysin-Lysin oder Glycin-Tryptophan-Tryptophan sind.

5. Nährlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Dipeptide Glycin-Isoleucin, Glycin-Leucin, Glycin-Lysin, Glycin-Methionin, Glycin-Phenylalanin, Glycin-Threonin, Glycin-Tryptophan oder Glycin-Valin sind.

6. Nährlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie weitere Nutrimente enthält, die aus Fetten, Polyolen, Glukose, Oligosacchariden, Mineralien, Spurenelementen und Vitaminen bestehen.

7. Nährlösung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyol ein Kohlenhydrat-Alkohol, vorzugsweise Sorbit oder Xylit ist.

8. Nährlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Oligopeptide Aminosäurereste aller essentiellen Aminosäuren enthalten.

9. Nährlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens ein Oligopeptid nicht essentieller Aminosäuren enthält.

Die Erfindung bezieht sich auf eine Nährlösung für Menschen und Säugetiere, und zwar auf eine solche, die Oligopeptide enthält.

Menschen und Säugetiere benötigen zur Aufrechterhaltung der Lebensfunktionen die tägliche Zufuhr von Protein. Proteine werden im Verdauungssystem in Aminosäuren umgewandelt; die entstehenden Aminosäuren werden vom Körper zum Wachstum, für die Entwicklung, die Vermehrung und für Stoffwechselfunktionen benutzt. Der menschliche Körper benötigt die tägliche Zufuhr lebenswichtiger oder essentieller Aminosäuren, wie Lysin, Leucin, Isoleucin, Tryptophan, Methionin, Valin, Phenylalanin und Threonin. Es gibt andere Aminosäuren, die als nicht essentielle Aminosäuren bezeichnet werden, die der Körper als Stickstoffquelle benutzt, wie Alanin, Glycin, Serin, Prolin, Histidin, Tyrosin und Cystein.

Beim Fehlen von essentiellen Aminosäuren ist eine schnelle Verschlechterung des Ernährungszustandes festzustellen, der zu Funktionsstörungen praktisch aller Organe des Körpers und anschliessenden Gesundheitsproblemen, z. B. Störungen der Leberfunktion, Anämie, Infektionen, Diarrhoe und Wachstumsretardierung führt.

Beim Fehlen von Protein oder in Fällen, in denen ein Patient nicht in der Lage ist, Protein zu assimilieren, ist es möglich, freie Aminosäuren intravenös oder intragastrintestinal, d. h. durch Eingabe in den Magen-Darmkanal, als Lösung zuzuführen.

*Elementare Diäten, die in den 70-er Jahren bei der medizinischen Behandlung üblich waren, verwendeten derartige Lösungen von freien Aminosäuren. Diese Lösungen sind hypertonisch. Hypertonische Lösungen sind weder im Darm noch in den Blutgefässen gut verträglich und können zu unerwünschten Wirkungen, wie z. B. zu Diarrhoe und Dehydratation führen. Diese Probleme können bei kranken Patienten kritisch werden.*

Während der Körper Aminosäuren umsetzen kann, kann das Transportsystem des Körpers wirksamer Peptide verarbeiten, die absorbiert und anschliessend innerhalb der Körperzellen zu Aminosäuren hydrolysiert werden. Neuere Forschungen haben zu der Erkenntnis geführt, dass das menschliche Verdauungssystem getrennte Seiten für die Absorption von Dipeptiden und die Absorption von Tripeptiden in der viszeralen Schleimhaut aufweist. Nach der Absorption werden die Dipeptide und die Tripeptide in Aminosäuren hydrolysiert. Die Hydrolyse erfolgt somit, nachdem die Peptide sich innerhalb der Körperzelle befinden (vgl. Adibi und Soleimanpour, J. Clin. Invest. 53: 1368-1374 (1974)).

Das Peptidtransportsystem hat folgende Merkmale:

- a. es nimmt keine Aminosäuren auf, sondern transportiert stattdessen Dipeptide und Tripeptide,
- b. es hat nur eine geringe oder gar keine Affinität zu Peptiden mit mehr als 3 Aminosäureresten,
- c. es hat ein höheres maximales Aufnahmevermögen als ein Aminosäure-Trägersystem,
- d. es bevorzugt Peptide mit lipophilen Aminosäuren in der N-terminalen Stellung,
- e. seine grösste Aktivität ist in dem Jejunum, die geringste im Zwölffingerdarm, während die Aktivität im Krummdarm zwischen diesen beiden Extremen liegt.

Die Elementardiäten, die freie Aminosäuren verwenden, sind gewöhnlich hypertonisch. Die Hypertonie erzeugt sekundäre Probleme bei Patienten mit gastrointestinalen Störungen. Es sind Veröffentlichungen über die Verabreichung eines einzelnen Dipeptids oder eines einzelnen Tripeptids zur wissenschaftlichen klinischen Auswertung erschienen. Bis zum heutigen Tage ist das Problem der Zufuhr adäquater Aminosäure-Nährlösungen an Menschen und Säugetieren, z. B. einem menschlichen Patienten, in einer Form nicht gelöst, bei der der Aminosäureanteil durch das Transportsystem assimiliert werden kann, ohne dass unerwünschte hypertensive Effekte auftreten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, das vorstehend erörterte Problem zu lösen und eine Nährlösung anzugeben, die dem menschlichen oder tierischen Körper problemlos zugeführt werden kann.

Die erfindungsgemässe Nährlösung besteht aus einer wässrigen Lösung von Oligopeptiden (Dipeptiden und/oder Tripeptiden), wobei jedes Oligopeptid einen Glycinrest als N-terminale Aminosäuregruppe aufweist. Die wässrige Lösung der Oligopeptide kann im Falle von Dipeptiden mit einer doppelten und im Falle von Tripeptiden mit einer dreifachen hohen Konzentration an Aminosäuren bei gleicher Osmolalität zugeführt werden, wie eine entsprechende Lösung von freien Aminosäuren.

Darüber hinaus werden die Oligopeptide leicht durch das Transportsystem assimiliert und schnell umgewandelt in Aminosäurereste. Innerhalb der Körperzellen haben die Oligopeptide gemäss vorliegender Erfindung eine Glycingruppe als N-terminale Gruppe der Oligopeptide. Oligopeptide mit einer endständigen Glycingruppe sorgen dafür, dass die Oligopeptide unverseht in eine Zelle gelangen. Die Glycingruppe schützt das Oligopeptid vor einer Hydrolyse in Aminosäuren durch die Peptidasen an der Zellmembran. Vorzeitige Hydrolyse der Oligopeptide in Aminosäuren würde die Osmolalität des Systems aufheben. Die Glycingruppe ist auch

lipophil und das Oligopeptid hat einen erhöhten Transport durch die Zellmembran. Das Oligopeptid kann in seine Aminosäurekomponenten innerhalb der Körperzelle gespalten werden.

Die eine endstellige Glycingruppe enthaltenden Oligopeptide sind besonders wasserlöslich, wodurch es möglich ist, die Oligopeptide in hohen Konzentrationen zu benutzen. Dieses Merkmal ist von besonderer Bedeutung bei der Behandlung von Patienten mit einer Diät mit eingeschränktem Wassergehalt, insbesondere bei Patienten mit bestimmten Herz- oder Nierenerkrankungen. Diese Oligopeptide haben auch eine gute Stabilität gegen Wärme, so dass es möglich ist, sie in einem Autoklaven zu sterilisieren. Ferner haben sie in gelöstem Zustand eine gute Haltbarkeit.

Die Oligopeptide gemäss der Erfindung können intravenös zusammen mit anderen Nährlösungen, wie z. B. Fetten, Polyolen, Glukose, Sacchariden, Mineralen, Spurenelementen und Vitaminen verabreicht werden. Die Oligopeptid-Lösung kann oral oder durch eine andere intragastrintestinale Methode, z. B. wie Magenschläuche oder andere, in den Darmkanal eingeführte Schläuche verabreicht werden.

Die Oligopeptid-Lösung enthält 1 bis 20 Gew.-% Oligopeptide, vorzugsweise etwa 1 bis 5 Gew.-%. Die wässrige Lösung kann eine elektrolytische Lösung sein, die geeignet ist zur intravenösen Injektion oder zur intragastrintestinalen Verabreichung. Die wässrige Lösung selbst kann andere Nutriens-Verbindungen, wie Fette, Polyole, Glukose, Mono- oder Oligosaccharide, Minerale, Spurenelemente und Vitamine enthalten.

#### Ausführungsbeispiel:

Die wässrigen Nährstoff-Verbindungen werden aus wenigstens zwei Tripeptiden oder wenigstens zwei Dipeptiden oder Mischungen hergestellt, die wenigstens ein Dipeptid und wenigstens ein Tripeptid enthalten. Der Ausdruck Oligopeptid soll Dipeptide und Tripeptide umfassen. Die Oligopeptide enthalten einen Glycinrest und ein oder zwei essentielle Aminosäurereste, wie z. B. Lysin, Leucin, Isoleucin, Tryptophan, Methionin, Valin, Phenylalanin, Threonin oder nicht essentielle Aminosäuren, wie z. B. Arginin, Histidin, Alanin, Prolin und Glutaminsäure. Die Glycingruppe bildet in dem Oligopeptid die N-terminale Gruppe.

Die Konzentration des Oligopeptids in der wässrigen Lösung beträgt 1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-%. Wässrige Lösungen, die etwa 2,5 Gew.-% des Oligopeptids enthalten, haben wichtige biologische Absorptionseigenschaften. Die Auswahl der Oligopeptide in der Verbindung hängt von den Erfordernissen für essentielle oder nicht essentielle Aminosäuren ab.

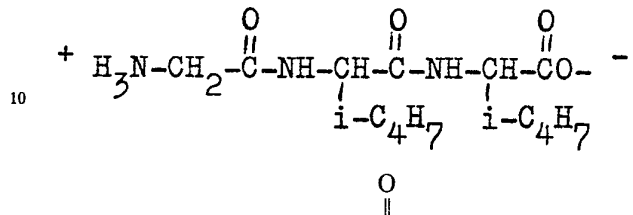
Ein typisches Gemisch von Tripeptiden ist in Tabelle 1 zusammengestellt. Das Gemisch soll eine Menge von 850 mg eines Proteins mit hohem biologischem Wert darstellen. Das Gemisch der Tabelle 1 in einem Liter Wasser ist eine wirkungsvolle Nutriens-Verbindung.

Tabelle 1

Tripeptide	Menge (mg)
Glycin-Leucin-Leucin	77
Glycin-Isoleucin-Isoleucin	59
Glycin-Valin-Valin	70
Glycin-Threonin-Threonin	53
Glycin-Methionin-Methionin	71
Glycin-Phenylalanin-Phenylalanin	75
Glycin-Lysin-Lysin	57
Glycin-Tryptophan-Tryptophan	21
Glycin-Alanin-Alanin	367

Die ersten acht Tripeptide, die in Tabelle 1 aufgeführt sind, enthalten die essentiellen Aminosäuren. Das Tripeptid Glycin-Alanin-Alanin erfüllt den Bedarf an nicht essentiellen Aminosäuren.

Die Strukturformel für Glycin-Leucin-Leucin ist folgende:



Die Glycin-Gruppe  $\text{H}_3\text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$  bildet die N-terminale Gruppe in dem Tripeptid oder dem Dipeptid.

Eine Zusammensetzung von Dipeptiden ist in Tabelle 2 zur Herstellung von einem Liter einer wässrigen Lösung von Dipeptiden zusammengestellt, die den täglichen Bedarf eines Menschen an Aminosäuren erfüllt. Die Dipeptide enthalten einen Glycinrest als N-terminale Gruppe.

Tabelle 2

Dipeptide	Menge (g)
Glycin-Isoleucin	2,5
Glycin-Leucin	3,5
Glycin-Lysin	3,1
Glycin-Methionin	3,2
Glycin-Phenylalanin	3,3
Glycin-Threonin	1,6
Glycin-Tryptophan	0,63
Glycin-Valin	2,5
Glycin-Arginin	5,9
Glycin-Histidin	1,5
Glycin-Alanin	5,4
Glycin-Glutaminsäure	6,9
Glycin-Prolin	5,8

#### Verabreichung:

Die wässrige Oligopeptid-Lösung kann zusammen mit anderen Nährstoffen, wie üblichen Dosen von präparierten Vitaminen, Fetten, Polyolen, Glukose, Oligosacchariden, Mineralien und Spurenelementen oral eingenommen werden. Für die parenterale Verabreichung wird eine Zuleitung der Oligopeptid-Lösung über eine Y-Verbindung mit einer Zuleitung für eine Glukose-Lösung oder andere parenterale Lösungen zusammengeführt. In geeigneten Augenblicken kann die Oligopeptid-Lösung mit Lösungen von Polyolen, Glukose-Lösungen und/oder anderen parenteralen Lösungen gemischt und die Mischung parenteral verabreicht werden, wobei Lösungen, die Oligopeptide und Polyole enthalten, besonders wirksam und nützlich sind. Bevorzugte Polyole sind Kohlenhydrat-Alkohole, wie z. B. Sorbit und Xylit. Lösungen von Oligopeptiden und Polyolen können erhitzt werden, ohne dass unerwünschte Reaktionen zwischen den Polyolen und den Oligopeptiden auftreten. Dadurch unterscheiden sie sich von solchen Lösungen, die Glukose und Oligopeptide enthalten, die miteinander reagieren können.

Das für die orale Einnahme geeignete Gemisch kann auch parenteral verabreicht werden. Häufig ergeben sich in der medizinischen Praxis Situationen, bei denen Patienten nicht in der Lage sind, ihren täglichen Bedarf an Nährstoffen durch orale Einnahme zu decken. Die Entwicklung der vollständigen parenteralen Verabreichung durch Dudrick und Mitarbeiter (Dudrick et al, Surgery 64: 134-142, 1968) hat eine Möglichkeit geschaffen, ausreichende Energie und

Nährstoffmengen intravenös zu verabreichen. Die intravenösen Lösungen werden häufig aus freien Aminosäuren hergestellt, die diese Lösungen hypertonisch machen. Die Lösungen müssen daher durch Katheder eingegeben werden, die in grossen Zentralvenen angeordnet sind, was sehr häufig einen operativen Eingriff erforderlich macht. Ernsthafte Komplikationen, wie Infektionen, sind beobachtet worden, die mit dieser Methode der parenteralen Verabreichung verbunden sind. Darüber hinaus können ernsthafte Komplikationen als Folge einer Infusion von hypertonischen Lösungen auftreten, z. B. Thrombosen der Vene, Dehydratation und sogar Koma. Die Verabreichung von Oligopeptiden anstelle von freien Aminosäuren ermöglicht die Zufuhr der gleichen Menge des Aminosäurerestes in Lösungen, die nicht hypertonisch sind und daher in periphere Venen eingegeben werden können, so dass ein operativer Eingriff nicht notwendig ist.

Die Konzentration der Oligopeptide in einer intravenösen Lösung sollte so sein, dass die Aminosäureverbindung

4

der Lösung ähnlich der Aminosäureverbindung der üblicherweise benutzten freien Aminosäurelösung ist, was sich als ausreichend zur Aufrechterhaltung der Protein-Ernährung erwiesen hat.

5 Die Oligopeptide gemäss vorliegender Erfindung sind wasserlöslich. Die Verbindungen enthalten vorzugsweise einige Oligopeptide von nicht essentiellen Aminosäuren zur Zufuhr von Stickstoff. Die Verbindungen ermöglichen den einwandfreien Transport der Oligopeptide in die Zellen und  
10 die anschliessende intrazelluläre Hydrolyse.

Die intravenöse Injektion von Oligopeptiden führt zu einer Erhöhung der Insulinabgabe, verglichen mit der Abgabe, die bei intravenöser Injektion entsprechender freier Aminosäuren auftritt. Die Oligopeptide verschwinden schnell nach  
15 der intravenösen Injektion, was anzeigt, dass sie auch schnell abgebaut werden. Die Geschwindigkeit des Abbaus ist besonders hoch im Nierengewebe, weniger schnell im Muskelgewebe.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65