



URKUNDE

Es wird hiermit bescheinigt,
dass für die in der Patentschrift
beschriebene Erfindung ein
europäisches Patent für die in der
Patentschrift bezeichneten Ver-
tragsstaaten erteilt worden ist.

CERTIFICATE

It is hereby certified that a
European patent has been granted
in respect of the invention
described in the patent specifica-
tion for the Contracting States
designated in the specification.

CERTIFICAT

Il est certifié qu'un brevet
européen a été délivré pour
l'invention décrite dans le
fascicule de brevet, pour les
Etats contractants désignés
dans le fascicule de brevet.

Europäisches Patent Nr.

European patent No.

Brevet européen n°

2747756

Patentinhaber

Proprietor of the patent

Titulaire du brevet

Rüdinger, Manfred
Waldmatten 10
79224 Umkirch/DE

Benoît Battistelli

Präsident des Europäischen Patentamts
President of the European Patent Office
Président de l'Office européen des brevets

München, den **29.07.15**
Munich,
Fait à Munich, le



(11) **EP 2 747 756 B1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
29.07.2015 Patentblatt 2015/31

(51) Int Cl.:
A61K 31/00 ^(2006.01) **A61K 31/191** ^(2006.01)
A61K 31/194 ^(2006.01) **A61K 31/198** ^(2006.01)

(21) Anmeldenummer: **12798259.3**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2012/074103

(22) Anmeldetag: **30.11.2012**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2013/083489 (13.06.2013 Gazette 2013/24)

(54) **METABOLISIERBARE SALZE UND DEREN VERWENDUNG IN DIAGNOSTIK UND THERAPIE**
METABOLIZABLE SALTS AND USE THEREOF IN DIAGNOSTICS AND THERAPY
SELS MÉTABOLISABLES ET LEUR UTILISATION POUR LE DIAGNOSTIC ET LA THÉRAPIE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR

(30) Priorität: **07.12.2011 DE 102011056142**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
02.07.2014 Patentblatt 2014/27

(73) Patentinhaber: **Rüdinger, Manfred**
79224 Umkirch (DE)

(72) Erfinder: **ZANDER, Rolf**
55122 Mainz (DE)

(74) Vertreter: **WSL Patentanwälte Partnerschaft mbB**
Kaiser-Friedrich-Ring 98
65185 Wiesbaden (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A2- 0 313 808 WO-A1-00/78270
WO-A2-2006/012615 WO-A2-2006/044908
DE-T2- 69 321 007

- **T LE BRICON ET AL: "Ornithine [alpha]-ketoglutarate metabolism after enteral administration in burn patients: Bolus compared with continuous infusion", AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION, Bd. 65, Nr. 2, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 512-518, XP055051364, ISSN: 0002-9165**
- **DE BANDT JEAN-PASCAL ET AL: "A randomized controlled trial of the influence of the mode of enteral ornithine alpha-ketoglutarate administration in burn patients", JOURNAL OF NUTRITION, Bd. 128, Nr. 3, März 1998 (1998-03), Seiten 563-569, XP002691062, ISSN: 0022-3166**
- **DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; August 2005 (2005-08), PENG XI ET AL: "[Comparative study on the influence of arginine hydrochloride and arginine acetate on the immune function and acid-base balance in rabbits with severe burns].", XP002691063, Database accession no. NLM16185408**
- **SZÁM I ET AL: "Therapie experimenteller und klinischer Hyperammonämien mit Ornithin-alpha-Ketoglutarat = Therapy of experimental and clinical hyperammonaemia with ornithine-alpha-ketoglutarate", WIENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT (1946), SPRINGER WIEN, AT, Bd. 124, Nr. 20, 18. Mai 1974 (1974-05-18), Seiten 319-325, XP009144470, ISSN: 0043-5341**
- **GÁBOR ORGOVÁN ET AL: "The complete microspeciation of arginine and citrulline", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, Bd. 54, Nr. 5, 1. April 2011 (2011-04-01), Seiten 965-971, XP055051374, ISSN: 0731-7085, DOI: 10.1016/j.jpba.2010.11.023**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 2 747 756 B1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Salzverbindungen zur Verwendung bei der Diagnose oder Therapie eines Patienten sowie Arzneimittel, Medizinprodukte, diagnostische Zusammensetzungen oder Blutprodukte, die eine Salzverbindung gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten.

[0002] Bei jeglicher Zufuhr von größeren Flüssigkeitsmengen in den Körper eines Patienten ist darauf zu achten, dass eine möglichst balancierte Elektrolytlösung verwendet wird, die das physiologische Elektrolytmuster des Plasmas mit Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium sowie Chlorid und ihren Beiträgen zur Osmolalität sowie einen physiologischen Säure-Basen-Status mit Bicarbonat oder ersatzweise anderen geeigneten Anionen aufweist. Die Infusion einer auf diese Weise balancierten Lösung kann daher - außer beim Volumen - keinen therapeutischen Fehler verursachen. Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung für die Erzeugung von möglichst balancierten Elektrolytlösungen besonders gut geeignete Salzverbindungen bereitzustellen.

[0003] Andererseits gibt es selbstverständlich auch Formen der Flüssigkeitstherapie, bei der anders als mit physiologisch zusammengesetzten Lösungen gearbeitet wird, um einen vom Idealzustand abweichenden Zustand zu korrigieren oder vorbeugend entgegen eines in eine andere Richtung arbeitenden Mittels oder Umstandes die physiologischen Verhältnisse aufrecht zu erhalten. Entscheidend in den genannten Fällen ist, dass bei jeder Gabe von Elektrolyten enthaltenden Lösungen oder von Lösungen, die den Elektrolythaushalt beeinflussen können, dies in einer Weise geschieht, bei der insgesamt nicht nur das gewünschte Elektrolytmuster sondern auch das gewünschte Säure-Basen-Gleichgewicht und die ideale Osmolalität erreicht wird, und es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung auch hierfür geeignete Salzverbindungen bereitzustellen.

[0004] Theoretisch wäre Ammonium-Bicarbonat (auch Ammoniumhydrogencarbonat oder NH_4HCO_3) zur Elimination der beiden gasförmigen Stoffwechselendprodukte CO_2 und NH_3 und zusätzlich als physiologische Puffersubstanz im Körperflüssigkeitshaushalt geeignet. Ammonium-Bicarbonat weist mit seinem pH-Wert von 7,4 - 7,6 (je nach Ionenstärke) ideale Eigenschaften als physiologische Puffersubstanz auf. Der pH-Wert von Ammonium-Bicarbonat resultiert aus den pK-Werten der beiden hydratisierten Untereinheiten und den daraus entstehenden Anionen HCO_3^- (pK 6,1) und NH_4^+ (pK 9,0).

[0005] Im neutralen pH-Bereich von 6 bis 8 und insbesondere im physiologischen pH-Bereich von $7,4 \pm 0,4$ gibt es kaum Puffersubstanzen, die therapeutisch einsetzbar wären. Synthetische, insbesondere in der Laborbiologie eingesetzte Puffer in dem relevanten pH-Bereich sind z.B. Heses mit einem fast idealen pK von 7,35 sowie Tris mit einem pK von 8,2. Heses wird aber nicht beim Menschen eingesetzt. Als Medikamente zugelassen kommen am Menschen nur Tris - zur Therapie einer Azidose - und Arginin-Hydrochlorid - zur Therapie einer Alkalose - zum Einsatz.

[0006] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht daher darin, für die Therapie des Flüssigkeitshaushaltes eines Patienten geeignete Salzverbindungen bereitzustellen, bei deren Verwendung der Elektrolythaushalt, das Säure-Basen-Gleichgewicht und/oder die Osmolalität in dem zu behandelnden Patienten in der gewünschten Weise eingestellt werden.

[0007] Neben der gezielten Beeinflussung des Flüssigkeitshaushaltes, wie z.B. bei der Infusionstherapie, gibt es eine Reihe von therapeutischen Eingriffen, die den Flüssigkeitshaushalt ungewollt beeinflussen. Beispielsweise werden bei der maschinellen Herstellung von Blutplasma oder Blutzellkonzentraten (Plasma- bzw. Cytapherese) dem extrakorporal durch das Gerät geführten Blutstrom zur Verringerung der Blutgerinnungsneigung häufig größere Mengen an Citrat zugeführt. Das Citrat wird üblicherweise als Natriumcitrat plus Citronensäure zugeführt, z.B. in der Form von ACD-A.

[0008] ACD-A (Acid-Citrate-Dextrose Typ A) ist eine Lösung von Citronensäure, Natriumcitrat und D-Glucose in Wasser. ACD-A verhindert die Gerinnung des Blutes, in dem die für die Blutgerinnung essentiellen Ca^{2+} -Ionen komplexiert (gebunden) werden. ACD-A wird traditionell bei der Herstellung und Lagerung von Blutprodukten zur Gerinnungshemmung eingesetzt.

[0009] ACD-A ist sowohl *in vitro* (im Labor) als auch *in vivo* (im Patienten) eine stark hypotone Lösung. ACD-A erzeugt bei der Diagnostik *in vitro* im Blut eine Azidose mit einem BE (base excess; s.u.) von -13,8 mmol/l nach Verdünnung 1:10 (9 Teile Blut + 1 Teil Lösung). Bei der Verwendung zur Blutgerinnungshemmung im Zusammenhang mit der extrakorporalen Blutbehandlung kann ACD-A einen stark positiven BEpot (potentieller base excess; s.u.) beim Patienten erzeugen, je nachdem wie viel von den Bestandteilen der ACD-A-Lösung beim Patienten ankommen. Darüber hinaus ist ACD-A (Na-Konzentration aus Na_3Citrat : von 224,4 mmol/l) im Vergleich zum Blutplasma (Na-Konzentration: 142 mmol/l) eine stark hypernatriämische aber Kalium-freie Lösung (K-Konzentration des Blutplasmas: 4,5 mmol/l).

[0010] Obwohl versucht wird, vor dem Rückführen des Blutes in den Körper des Patienten das über die ACD-A-Lösung in das Patientenblut eingebrachte Natriumcitrat wieder zu entfernen, ist davon auszugehen, dass eine nicht unerhebliche Menge des eingesetzten Natriumcitrats im Patientenblut verbleibt und so zu einer Beeinträchtigung des physiologisch normalen Elektrolyt- und Säure-Base-Status des Patienten führen kann.

[0011] EP 0 313 808 beschreibt ein steriles, plasmafreies Lagermedium für Blutbestandteile, einschließlich roter Blutkörperchen und Blutplättchen, die entweder getrennt oder zusammen gelagert werden. Das in EP 0 313 808 beschriebene Erythrozytenlagermedium ist eine physiologisch verträgliche, wässrige Elektrolyt-Lösung, und in einem Liter dieser