(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 008 664 A1** 2008.08.21

(12) # Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 008 664.6**
(22) Anmeldetag: **20.02.2007**
(43) Offenlegungstag: **21.08.2008**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 38/52*** (2006.01)
A61K 38/44 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)

(71) Anmelder:
Vitacare GmbH & Co. KG, 60318 Frankfurt, DE

(72) Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Mittel zur Anwendung bei Fructoseintoleranz**

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Mittel beschrieben, das mit Hilfe von Glucose-Isomerase Fructose in Glucose umwandelt und so allein oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase die Bioverfügbarkeit von Fructose im menschlichen oder tierischen Organismus reduziert. Dieses Mittel kann insbesondere in der Therapie der Fructoseintoleranz eingesetzt werden.

Beschreibung

[0001] Gegenstand der Erfindung ist ein Mittel zur Anwendung bei Fructoseintoleranz, welches eine Verbindung enthält, die die Umwandlung von Fructose zu Glucose bewirkt. Dabei wird im Sinne dieser Patentanmeldung unter Fructoseintoleranz nicht nur die medizinisch definierte Fructoseintoleranz und Fructosestoffwechselstörung (dazu unter mehr), sondern jede Form von gesundheitlichen Beeinträchtigungen und Beschwerden verstanden, die infolge der Zufuhr von Fructose oder fructosehaltiger Lebensmittel oder durch Freisetzung von Fructose im Verdauungstrakt eines Menschen oder Tieres aus anderen Stoffe wie z. B. Saccharose entstehen.

[0002] Fructose ist bekanntlich eine Ketohexose und stellt einen wichtigen Energie liefernden Nahrungsbestandteil dar. Sie kommt als Bestandteil von Di- und Oligosacchariden, aber auch als freie Fructose in zahlreichen Nahrungsmitteln vor. Fructose ist in der Nahrung in z. B. Früchten und Fruchtsäften in großer Menge enthalten, besonders aber auch in Saccharose, welche im Organismus in Fructose und Glucose gespalten wird. Unter fructosehaltig sollen im Folgenden alle Stoffe und Nahrungsmittel verstanden werden, welche entweder Fructose in Reinform enthalten oder aus denen Fructose im Verdauungstrakt freigesetzt werden kann.

[0003] Anders als bei der Glucose wird Fructose durch erleichterte Carrier-vermittelte Diffusion in die Mukosazellen des Dünndarms aufgenommen. Der enzymatische Abbau beginnt in der Leber durch die Einwirkung der Adenosintriphosphat-(ATP)-abhängigen Fructokinase, wobei Fructose zu Fructose-1-phosphat umgesetzt wird. In der Leber und in den Nieren wird Fructose-1-phosphat durch die Aldolase B in Glyzerinaldehyd und Dihydroxyacetonphosphat gespalten:
Beim Menschen sind drei unterschiedliche Fructosestoffwechselstörungen bekannt, nämlich die hereditäre Fructoseintoleranz, die intestinale Fructoseintoleranz und der Fructose-1,6-Diphosphatasemangel. Außerdem gibt es noch die Fructosurie, welche nach derzeitigem Kenntnisstand in der Regel nicht behandlungsbedürftig ist.

[0004] Die hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) entsteht durch einen Mangel an Aldolase B, einem Enzym, das in der Darmschleimhaut, in der Leber, in Lymphozyten und in den Nieren vorkommt. Dieses Enzym baut normalerweise über Zwischenstufen Fructose-1-phosphat zu Fructose-1,6-biphosphat ab. Beim Vorliegen eines Mangels an Aldolase B kommt es zu einer Anhäufung von Fructose-1-phosphat und über eine Hemmung des Glykogen-Abbaus und der Glukoneogenese zu schweren Hypoglykämien mit Schweißausbrüchen, Tremor, Erbrechen und Krämpfen nach Fructoseaufnahme. Unerkannt können Azidose, Nierenschäden und Aminoazidurie entstehen. Im Säuglingsalter besteht die Gefahr von Hämorrhagien bis zum plötzlichen Kindstod.

[0005] Anders sind die Symptome bei der weit verbreiteten intestinalen Fructoseintoleranz, deren Vorkommen, insbesondere in den westlichen Industrienationen eine steigende Tendenz aufweist. Sie wird hervorgerufen durch eine Störung der Fructoseresorption infolge der Beeinträchtigung der Transportvorgänge in der Dünndarmschleimhaut. Bei dem Betroffenen kommt es zu unklaren abdominellen Beschwerden und als Folge des bakteriellen Abbaus der ins Kolon übertretenden Kohlenhydrate zu vermehrter intestinaler Gasproduktion. Die Beschwerden umfassen z. B. Völlegefühl, Blähungen, kollikartige Bauchschmerzen, wässrige Durchfälle und Darmgeräusche. Häufig wird die Fehldiagnose irritables Kolon gestellt.

[0006] Beim Fructose-1,6-Diphosphatasemangel handelt es sich um einen Defekt dieses Schlüsselenzyms der Gluconeogenese. Dieser verursacht einen Anstieg des Lactatspiegels im Blut nach Fructosebelastung und Nüchternhypoglykämien mit Lactazidose, Krämpfen, muskulärer Hypotonie und Koma. Durch eine Leberverfettung kommt es auch zur Hepatomegalie.

[0007] Nicht jede Störung des Fructose-Stoffwechsels führt notwendigerweise gleich zu einer schweren Fructoseintoleranz. Jedoch sind auch bei leichten Störungen des Fructose-Stoffwechsels häufig gesundheitliche Beeinträchtigungen zu beobachten, die bisher nur durch eine Umstellung bei der Nahrungsaufnahme beeinflusst werden konnten. Auch ein übermäßiger Verzehr von fructosehaltiger Nahrung kann zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen.

[0008] Die oben genannten Symptome und Beschwerden konnten bisher nur durch das Einhalten einer fructose-, saccharose- und sorbitfreien Diät vermieden werden. Das Einhalten einer derartigen Diät ist für die Betroffenen jedoch sehr schwierig, da Fructose in allen Früchten und vielen Gemüsen enthalten ist und in großem Umfang von der Lebenmittelindustrie als Süßstoff eingesetzt wird. Auch alle Nahrungsmittel die z. B. Saccharose (Haushaltszucker) enthalten, müssen gemieden werden. Eine entsprechende Diät, im Falle der hereditären Fructoseintoleranz sogar sehr strenge Diät, ist nicht nur schwer einzuhalten, sie ist auch ernährungsphysiologisch außerordentlich ungünstig und beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen erheblich. Sowohl die Betroffenen als auch die z. B. aus Ärzten, Fachärzten, Ernährungswissenschaftlern, Ernährungsberatern, Fachjournalisten, etc. bestehende Fachwelt geht seit Jahrzehnten unverändert davon aus, daß es keine Alternative zum Einhalten der oben beschriebenen

Diät gibt. Auf eine Alternative zur Diät hin gerichtetete Forschungen blieben bisher ohne Erfolg. Ein Mittel, welches es ermöglichen würde, auf das Einhalten einer entsprechenden Diät zu verzichten und den Verzehr fructosehaltiger Nahrung ermöglichen würde, würde also für die vielen Betroffenen ein seit Jahrzehnten bestehendes dringendes Bedürfniss befriedigen, die Überwindung eines in der Fachwelt und bei den Betroffenen gefestigten Vorurteils und eine ganz erhebliche Verbesserung und sprunghafte Weiterentwicklung der Therapie- und Ernährungsmöglichkeiten bei Fructoseintoleranz bedeuten, da es bisher, außer der Diät, schlichtweg keine Therapie gibt. Auch würde ein solches Mittel den bisher erfolglosen Bemühungen der Fachwelt, es den Betroffenen zu ermöglichen sich normal zu ernähren und ohne Beschwerden fructosehaltige Mahlzeiten zu verzehren, ein Ende setzen. Sehr deutlich wird die Bedeutung eines solchen Mittels wenn man auch bedenkt, daß den von der hereditären Fructoseintoleranz Betroffenen schwerste und gefährliche Folgen für die Gesundheit drohen, wenn diese z. B. unwissentlich, versehentlich oder unbeabsichtigt Fructose verzehren. All dies würde umsomehr für ein Mittel gelten, welches außerdem keine negativen gesundheitlichen Nebenwirkungen hätte.

[0009] Somit ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein wirksames Mittel zur Anwendung sowohl bei leichteren Beeinträchtigungen des Fructose-Stoffwechsels als auch bei der hereditären und bei der intestinalen Fructoseintoleranz und bei dem Fructose-1,6-Diphosphatasemangel zur Verfügung zu stellen, insbesondere um die Einnahme üblicherweise fructosehaltiger Lebensmittel auch bei Fructoseintoleranz zu ermöglichen. Ferner ist es eine Aufgabe der Erfindung Fructoseintoleranz-Betroffenen Lebensmittel zugänglich zu machen, die ihnen bisher aufgrund ihres Fructosegehaltes zu verzehren verwehrt waren. Des Weiteren soll ein Mittel bereit gestellt werden, welches nach Einnahme von Fructose das Auftreten von Fructoseintoleranz-Symptomen verringern oder beseitigen kann.

[0010] Gegenstand der Erfindung ist deshalb ein Mittel, welches alle vorstehend beschriebenen Probleme lösen kann. Das Mittel enthält Glucoseisomerase. Eine Glucoseisomerase im Sinne dieser Erfindung ist ein Enzym, das in der Lage ist, Fructose in Glucose zu überführen. Diese Umwandlung kann auch durch eine Xylose Isomerase erfolgen. Im Sinne dieser Erfindung ist somit auch eine Xylose Isomerase eine Glucoseisomerase. Eine mögliche Methode zu Herstellung einer Xylose Isomerase wird in Yamanaka, Biochimica et Biophysika Acta, Ausgabe 151 (3), 1968, 670–680, "Purification, Crystallization and Properties of the D-Xylose-Isomerase from Lactobacillus brevis" und in Yamanaka, Methods in Enzymology, Ausgabe 41, 1971, 466–471, "D-Xylose Isomerase from Lactobacillus brevis" beschrieben, wobei diese Dokumente hiermit durch Bezugnahme aufgenommen werden.

[0011] Das erfindungsgemäße Mittel kann bewirken, das Fructose in der Nahrung bzw. im Nahrungsbrei in Glucose umgewandelt wird. Dadurch steht die Fructose für den durch Vergärung gekennzeichneten bakteriellen Stoffwechsel im Darm nicht mehr zur Verfügung und es kann in der Leber oder anderswo nicht mehr zu einer Anhäufung von Fructose-1-phosphat kommen. Auch auch eine Erhöhung des Lactatspiegels im Blut kann dadurch vermieden werden.

[0012] Gegenstand der Erfindung ist deshalb ein Mittel, welches mit Hilfe von Glucoseisomerase die Bioverfügbarkeit von Fructose im menschlichen oder tierischen Organismus reduziert.

[0013] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Mittel, welches mit Hilfe von Glucoseisomerase die für den menschlichen oder tierischen Organismus oder für in selbigen siedelnden Darmbakterien zur Verfügung stehenden Fructosemenge vermindert.

[0014] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Mittel zur Anwendung bei Fructoseintoleranz, das Glucoseisomerase enthält.

[0015] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Glucoseisomerase bei Fructoseintoleranz.

[0016] Die zu der Gruppe der Isomerasen gehörende Glucoseisomerase ist ein Enzym, das die Eigenschaft besitzt, D-Fructose in D-Glucose und umgekehrt zu überführen. Hierbei stellt sich – je nach vorliegender Temperatur – ein Gleichgewicht mit etwa 50% Glucose und 50% Fructose ein. Während Fructose nur langsam aus dem Dünndarm resorbiert wird, handelt es sich bei der Glucose um einen Zucker, welcher leicht verdaulich ist und schnell resorbiert wird.

[0017] Die Erfindung beruht somit darauf, dass verzehrte Fructose durch die gleichzeitig oder zumindest zeitnah eingenommene Glucoseisomerase in vivo in Glucose überführt wird. Das Enzym wird dann das oben beschriebene Gleichgewicht anstreben, in dem es Fructose in Glucose überführt. Glucose wird jedoch sehr schnell resorbiert, so dass sich das Gleichgewicht nicht einstellen kann. Das Enzym wird also so lange noch die im Nahrungsbrei vorhandene Fructose in Glucose überführen, bis keine Fructose mehr übrig ist. Dabei wird die Dosierung der Glucoseisomerase so gewählt, dass auch bei Zufuhr größerer Mengen an Fructose die Reaktion schnell genug ablaufen kann, so dass keine Fructose aufgenommen wird oder zumindest die Menge an Fructose, die in der Zwischenzeit aufgenommen wurde, zu klein ist, um die bekannten, gastrointestinalen Be-

schwerden bei leichteren Fructosestoffwechselstörungen und bei der intestinalen Fructoseintoleranz und die bekannten systemischen Beschwerden bei der hereditären Fructoseintoleranz und dem Fructose-1,6-Diphosphatasemangel auszulösen.

[0018] Das Enzym 5-D-Fructose-Dehydrogenase (syn. Fructose 5-Dehydrogenase) kann bewirken, dass die Fructose in der Nahrung durch Dehydrierung zu 5-Keto-D-Fructose umgewandelt wird. Dadurch wird sie so verändert, dass sie weder für den durch Vergärung gekennzeichneten bakteriellen Stoffwechsel im Darm zur Verfügung steht, noch kann es in der Leber oder anderswo zu einer Anhäufung von Fructose-1-phosphat kommen. Eine 5-D-Fructose-Dehydrogenase im Sinne dieser Erfindung ist ein Enzym, das eine Dehydrierung von Fructose zu 5-Keto-D-Fructose bewirken kann. Besonders günstige Effekte lassen daher dann erreichen, wenn die Glucoseisomerase und die 5-D-Fructose-Dehydrogenase in Kombination angewendet werden.

[0019] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist deshalb ein Mittel, das neben Glucoseisomerase zusätzlich 5-D-Fructose-Dehydrogenase enthält Ein derartiges Kombinationsmittel, kann such in Form von zwei getrennten Dosiseinheiten, z. B. in zwei getrennten Tabletten, eingesetzt werden, von denen die eine Glucoseisomerase und die andere 5-D-Fructose-Dehydrogenase enthält.

[0020] Erfindungsgemäß kann eine Glucoseisomerase alleine oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase auch zum Verringern des Gehaltes von Fructose in einem Lebensmittel verwendet werden.

[0021] Zu den Lebensmitteln im Sinne dieser Erfindung zählen unter anderem auch diätetische Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel, bilanzierte Diäten und Lebensmittelzusätze. Kein Lebensmittel im Sinne der Erfindung sind jedoch isolierte Glucoseisomerase, Mikroorganismen, die dieses Enzym herstellen und Glucoseisomerase-haltige mikrobiologische Medien für derartige Mikroorganismen.

[0022] Die Erfindung erlaubt es auf besonders einfache Weise Fructose in einem Lebensmittel in eine Form zu überführen, die die mit Fructoseintoleranz einhergehende Probleme vermeidet. Die Erfindung ermöglicht somit auch solche Lebensmittel dem Verzehr durch Fructoseintoleranz-Betroffene zugänglich zu machen, die wegen ihres Fructose-Gehaltes bisher von den Betroffenen gemieden werden mussten.

[0023] Erfindungsgemäß wird ferner Glucoseisomerase – alleine oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase – zur Verwendung in der Medizin, beispielsweise als Arzneimittel, angegeben. Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend auch ein Erzeugnis, das aus Glucoseisomerase – alleine oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase – besteht oder diese – alleine oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase – neben einem oder mehreren anderen Wirkstoffen enthält, zur Anwendung in einem medizinischen Verfahren, insbesondere einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers. Im Sinne dieser Erfindung ist ein Arzneimittel ein Erzeugnis, insbesondere ein Stoff oder Stoffgemisch, zur Anwendung in einem Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und Diagnostizierverfahren, die am menschlichen oder tierischen Körper vorgenommen werden. Zu den Arzneimitteln im Sinne der Erfindung zählen damit auch Erzeugnisse, insbesondere Stoffe oder Stoffgemische, die dazu bestimmt oder geeignet sind, Fructoseintoleranz zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.

[0024] Gemäß einem weiteren Aspekt wird erfindungsgemäß ein Lebensmittel bereitgestellt, das Glucoseisomerase – alleine oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase – enthält. Ferner wird erfindungsgemäß ein Lebensmittel bereitgestellt, dass Glucoseisomerase – alleine oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase – in einer zum Überführen von Fructose zu Glucose wirksamen Menge enthält. Ein solches Lebensmittel kann vorteilhaft durch ein Verfahren zum Behandeln eines Lebensmittels hergestellt werden, bei dem das Lebensmittel mit einer Glucoseisomerase – bzw. mit einer Glucoseisomerase in Kombination mit einer 5-D-Fructose-Dehydrogenase – unter solchen Bedingungen in Kontakt gebracht wird, unter denen die Glucoseisomerase – alleine oder in Kombination mit der 5-D-Fructose-Dehydrogenase – Fructose zu Glucose umwandeln kann. Ein solches Lebensmittel besitzt einen gegenüber ansonsten unbehandelten Lebensmitteln verringerten Gehalt an Fructose und eignet sich deshalb erstmals zum Verzehr bei Fructoseintoleranz. Besonders vorteilhaft kann ein Lebensmittel durch ein Verfahren hergestellt werden, bei dem das Lebensmittel mit einer Glucoseisomerase – alleine oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase – auf eine Weise versetzt wird, bei welcher die Wirkung der Glucoseisomerase – alleine oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase – erst nach dem Verzehr des Lebensmittels einsetzt. Ein solches Glucoseisomerase bzw. Glucoseisomerase und 5-D-Fructose-Deyhdrogenase enthaltendes Lebensmittel besitzt den gleichen Geschmack wie ein unbehandeltes Lebensmittel und ist aufgrund des sich nach dem Verzehr einstellenden reduzierten Fructosegehalts erstmals zum Verzehr bei Fructoseintoleranz geeignet.

[0025] Gemäß einem weiteren Aspekt wird erfindungsgemäß ein Medizinprodukt bereitgestellt, das

Glucoseisomerase – alleine oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase – enthält. Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend auch ein Medizinprodukt, das aus Glucoseisomerase – alleine oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase – besteht oder diese neben einem oder mehreren anderen Wirkstoffen – alleine oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase – enthält.

[0026] Die Erfindung wird nachfolgend in ihren verschiedenen Aspekten weiter beschrieben. Soweit nachfolgend von einem Mittel gesprochen wird, ist dabei immer auch ein Lebensmittel, Medizinprodukt oder Arzneimittel gemeint.

[0027] Die 5-D-Fructose-Dehydrogenase ist eine seit fast 40 Jahren bekannte Verbindung, die jedoch bisher nur für analytische Zwecke Anwendung gefunden hat. Die Glucose-Isomerase ist eine seit über 40 Jahren bekannte Verbindung, die bisher ausschließlich in der Stärkeverzuckerung eingesetzt wird. Industriell wird sie sowohl zur Umwandlung von Glucose in Fructose als auch für die Umwandlung von Fructose in Glucose verwendet.

[0028] Die Glucose-Isomerase wurde bisher noch nicht und insbesondere nicht in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase im medizinisch-pharmazeutischen Bereich, insbesondere bei Fructoseintoleranz bei Menschen oder Tieren, angewendet. Folglich handelt es sich bei der hier vorgestellten Erfindung um die erste medizinische Indikation für die Glucoseisomerase und um die erste medizinische Indikation für die Kombination aus beiden Enzymen. Beide Enzyme wurden bisher noch nicht für die therapeutische Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers oder für diagnostische Zwecke am menschlichen oder tierischen Körper eingesetzt.

[0029] Die erfindungsgemäßen Mittel können peroral vor den Mahlzeiten, zu den Mahlzeiten oder unmittelbar danach eingenommen werden, damit sie im Nahrungsbrei ihre umwandelnde bzw. auch dehydrierende Wirkung auf die Fructose entfalten können. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Mittel unmittelbar vor den Mahlzeiten während den Mahlzeiten oder unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen. Die erfindungsgemäßen Mittel können das Enzym ohne weitere Zusatzstoffe enthalten. Es ist jedoch bevorzugt, daß die erfindungsgemäßen Mittel weiterhin pharmazeutisch verträgliche und/oder lebensmittelunbedenkliche Zusatzstoffe enthalten, wie beispielsweise Streckmittel, Bindemittel, Stabilisatoren, Konservierungsmittel, Geschmacksstoffe etc. Solche Zusatzstoffe sind für die Zubereitung von Arzneimitteln, Medizinprodukten, Lebensmitteln, diätetischen Lebensmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, bilanzierten Diäten und Lebensmittelzusätzen üblich und gut bekannt, und der Fachmann auf dem Gebiet weiß, welche Zusatzstoffe in welchen Mengen für bestimmte Darreichungsformen geeignet sind. Besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Mittel als Zusatzstoffe Di-Calcium-Phosphat, Lactose, modifizierte Stärke, mikrokristalline Cellulose, Maltodextrin und/oder Fibersol.

[0030] Die erfindungsgemäßen Mittel können einem Lebensmittel auch vor dem Verzehr zugesetzt werden. Sie können dem Lebensmittel sogar schon bei der Herstellung mit dem Ziel zugesetzt werden, ihre Wirkung erst nach dem Verzehr des Lebensmittels zu entfalten. Dies könnte gegebenenfalls z. B. durch eine Mikroverkapselung erreicht werden. Dadurch würde der verwertbare Fructosegehalt des Lebensmittels auf besonders vorteilhafte Weise ohne Nachteile für dessen Geschmack reduziert werden. Bevorzugt sind deshalb Zubereitungen enthaltend Glucoseisomerase – allein oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase –, die dieses Enzym bzw. diese Enzyme erst im Verdauungstrakt eines Menschen oder Tieres freisetzen oder anderweitig wirksam werden lassen, insbesondere im Magen oder Dünndarm. Die Erfindung könnte daher zum Beispiel bei der Herstellung von Süßspeisen, Fruchtzubereitungen (z. B. Apfelmus), Marmelade, Honig, Schokolade und Schokoladenerzeugnissen, Backwaren (z. B. Kekse und Kuchen), Brotwaren, Teigwaren, Gemüsespeisen, Kartoffelspeisen, Eiskrem, Cerealien, Milchspeisen (z. B. Fruchtjoghurt und Pudding), fructosehaltigen Getränken, fructosehaltigen Saucen (z. B. Tomatenketchup) und fructosehaltigen Süßstoffen verwendet werden. Bei Speisen, die gekocht oder gebacken werden, könnten die erfindungsgemäßen Mittel nach dem Abkühlen z. B. untergemischt oder aufgestreut werden.

[0031] Da in speziell für Diabetiker hergestellten Lebensmitteln Fructose in großem Umfang als Süssstoff eingesetzt wird, ist der Zusatz der erfindungsgemäßen Mittel zu Diabetikernahrung vor dem Verzehr oder der Zusatz der erfindungsgemäßen Mittel bei der Herstellung von Diabetikernahrung besonders vorteilhaft, um fructoseintoleranten Diabetikern den Verzehr von Diabetikernahrung, wie z. B. den oben genannten Lebensmitteln in ihrer jeweiligen Ausführung als Diabetikernahrung, zu ermöglichen.

[0032] Die erfindungsgemäßen Mittel können auch einem Lebensmittel zugesetzt werden, um ihre Wirkung nach dem Verzehr an der aus einem anderen Lebensmittel stammenden Fructose zu entfalten. Ein Beispiel hierfür wäre der Zusatz der erfindungsgemäßen Mittel zu einem Brotaufstrich, so daß die Reduzierung der im Brot enthaltenen verwertbaren Fructose nach dem Verzehr des Brotes eintritt, ohne den Geschmack des Brotes zu beeinträchtigen. Ein anderes Beispiel wären Gewürzmischungen.

[0033] Erfindungsgegenstand sind auch Mittel, die neben anderen Wirkstoffen zusätzlich auch noch

Glucoseisomerase, entweder allein oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase, enthalten.

[0034] Die Erfindung kann in jeder für den beabsichtigten Verabreichungsweg geeigneten Form formuliert sein. Für die orale Verabreichung sind die erfindungsgemäßen Mittel vorzugsweise in der Form von Kapseln (überzogen oder nicht überzogen), Tabletten (überzogen oder nicht überzogen), Kapseln, die überzogene oder nicht überzogene Pellets, Granulat oder Mikro bzw. Minitabletten enthalten, Tabletten, die aus überzogenen oder nicht überzogenen Pellets, Dragees oder Mikro- bzw. Minitabletten gepreßt sind, Gelkappen oder in flüssiger Form als Lösung, Tropfen, Suspension oder Gel formuliert. Die Erfindung kann auch als getrocknete orale Ergänzung oder feuchte orale Ergänzung vorliegen. Die Formulierung der erfindungsgemäßen Mittel als Pulver eignet sich besonders zur Beimischung zu einem Lebensmittel. Das Pulver kann auf eine Mahlzeit aufgestreut werden, oder es kann einem Brei oder einem Getränk untergemischt werden. Besonders zweckmäßig ist es, wenn das als loses Pulver angebotene Mittel in einzelnen Dosierungsmengen abgepackt wird, wie beispielsweise in einzelnen Beuteln oder Kapseln, oder wenn es in einem Dosierspender bereitgestellt wird. Ganz besonders bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Mittel als Pulver oder Granulat in Kapseln oder als Tablette formuliert, die oral verabreicht werden.

[0035] Zur oralen Verabreichung kann der Wirkstoff Glucoseisomerase allein oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase in verträglichen Exzipienten und/oder Trägern enthalten sein. Der Ausdruck „verträglicher Träger" bezieht sich auf einen Träger, zur pharmazeutischen Verwendung, welcher den Wirkstoff zu seiner Wirkungsstelle liefert und dem Empfänger Mensch oder Tier keinen erheblichen Schaden zufügen wird. Die konkrete Form des Trägers ist jedoch nicht entscheidend.

[0036] Die Gesamtmenge des Trägers und/oder Exzipienten an einem Glucoseisomerase bzw. Glucoseisomerase und 5-D-Fructose-Dehydrogenase enthaltenden Mittel beträgt bevorzugt zwischen 5 und 99,9 Gew.-%, stärker bevorzugt zwischen 10 und 95 Gew.-% und noch stärker bevorzugt zwischen 25 und 90 Gew.-% der Zusammensetzung.

[0037] Geeignete Exzipienten und/oder Träger schließen Maltodextrin, Calciumcarbonat, Di-Calcium-Phosphat, Tricalciumphosphat, mikrokristalline Cellulose, Dextrose, Reismehl, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Croscarmellose-Natrium, Natriumstärkeglycolat, Crospovidon, Saccharose, pflanzliche Gummis, Lactose, Methylcellulose, Povidon, Carboxymethylcellulose, Maisstärke, modifizierte Stärke, Fibersol, Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulose und dergleichen (einschließlich Gemischen davon) ein. Bevorzugte Träger schließen Calciumcarbonat, Magnesiumstearat, Maltodextrin, Di-Calcium-Phosphat, modifizierte Stärke, mikrokristalline Cellulose, Fibersol, Gelatine, Hydroxypropylmethycellulose und Gemische davon ein. Die unterschiedlichen Bestandteile und der Exzipient und/oder Träger werden vermischt und unter Verwendung herkömmlicher Verfahren in die gewünschte Form geformt. Die erfindungsgemäße zur oralen Verabreichung bestimmte Darreichungsform, wie z. B. Tablette oder Kapsel, kann mit einem gegen niedrige pH-Werte resistenten Überzug, überzogen sein. So ist auch eine Freisetzung des bzw. der Enzyme erst im Dünndarm möglich. Es kann auch ein Überzug zur Anwendung kommen, welcher zwar nicht gegen niedrige pH-Werte resistent ist, jedoch die Freisetzung des jeweiligen Enzyms bei niedrigen pH-Werten verzögert. Es ist auch möglich das erfindungsgemäße Mittel als überzogene (siehe oben) Pellets, Granulat oder Mikro- bzw. Minitabletten herzustellen, welche in nicht überzogene Kapseln gefüllt oder in nicht überzogene Tabletten gepreßt werden können. Geeignete Überzüge sind beispielsweise Celluloseacetatphthalat, Cellulosederivate, Schellack, Polyvinylpyrrolidon-Derivate, Acrylsäure, Polyacrylsäurederivate und Polymethylmethacrylate (PMMA), wie z. B. Eudragit (der Röhm GmbH, Darmstadt), insbesondere Eudragit FS30D (setzt den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe ab einem pH-Wert von ca. 6,8 frei) und Eudragit L30D-55 (setzt den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe ab einem pH-Wert von ca. 5,5 frei). Durch den Zusatz von z. B. Natronlauge zum Überzugsmittel Eudragit, kann die pH-Wert Resistenz dieses Überzugsmittels zusätzlich beeinflußt werden. Weitere Details über Verfahren der Formulierung und Verabreichung können in der 21. Auflage von "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", erschienen 2005 im Verlag Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, USA und in Prof. Bauer "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 18. Auflage erschienen in 2006 im Verlag Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (ISBN 3804-72222-9) gefunden werden, wobei die Dokumente hiermit durch Bezugnahme aufgenommen werden.

[0038] Andere geeignete pharmazeutisch verträgliche Träger bzw. Hilfsstoffe zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf, Wasser, Mineralöl, Ethylenglycol, Propylenglycol, Lanolin, Glycerylstearat, Sorbitanstearat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Aceton, Glycerin, Phosphatidylcholin, Natriumcholat oder Ethanol.

[0039] Die Zusammensetzungen zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung können außerdem mindestens einen Coemulgator umfassen, welcher einschließt, aber nicht beschränkt ist auf, oxyethyleniertes Sorbitanmonostearat, Fettalkohole, wie Stearylalkohol oder Cetylalkohol, oder Ester von Fettsäu-

ren und Polyolen, wie Glycerylstearat.

[0040] Vorzugsweise werden die in der vorliegenden Erfindung zu verwendenden Mittel in einer stabilisierten Form zur Verfügung gestellt. Im Allgemeinen schließen Stabilisierungsmethoden und -verfahren, die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, jegliche und alle auf dem Fachgebiet bekannten Verfahren zur Stabilisierung von chemischem oder biologischem Material ein, umfassend z. B. den Zusatz von chemischen Mitteln, Methoden auf Basis von Temperaturmodulation; Methoden auf Basis von Bestrahlung oder Kombinationen davon. Chemische Mittel, die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, schließen unter anderem Konservierungsmittel; Säuren, Basen; Salze; Antioxidanzien; Viskositätsverbesserer; Emulgatoren; Geliermittel; und Gemische davon ein.

[0041] Die industrielle Gewinnung von Enzymen erfolgt herkömmlicherweise auf fermentationstechnischem Wege unter Einsatz geeigneter Mikroorganismen (Bakterien, Schimmelpilze, Hefen). Die Stämme werden nach einem speziellen Screening-Programm aus natürlichen Ökosystemen entnommen, als Reinkulturen isoliert sowie in ihren Eigenschaften hinsichtlich Enzymspektrum und Biosyntheseleistung (Raum/Zeit-Ausbeute) verbessert. Die Produktion der Enzyme kann auch mittels Methoden erfolgen die künftig entwickelt werden.

[0042] Die Glucoseisomerase ist kommerziell erhältlich (z. B. Novozymes A/S, Dänemark und Danisco, Dänemark) und wird üblicherweise mit Hilfe des Mikroorganismus Streptomyces murinus mikrobiologisch hergestellt. Die 5-D-Fructose-Dehydrogenase ist ebenfalls kommerziell erhältlich (z. B. Sigma-Aldrich und Toyobo, Japan) und wird üblicherweise mit Hilfe des Mikroorganismus Gluconobacter industrius mikrobiologisch hergestellt. Die Erfindung ist jedoch nicht auf die derzeit kommerziell erhältlichen Enzyme beschränkt, sondern betrifft ganz allgemein Enzyme, die die Umsetzung von Fructose – spezifisch oder unspezifisch – zu Glucose bzw. zu 5-Keto-D-Fructose bewirken können. Geeignete weitere Enzyme kann der Fachmann mit üblichen Verfahren herstellen, beispielsweise durch Mutagenese des in Streptomyces murinus vorhandenen Gens für Glucoseisomerase bzw. durch Mutagenese des in Gluconobacter industrius vorhandenen Gens für 5-D-Fructose-Dehydrogenase. Die Enzyme lassen sich auch mit Hilfe anderer Mikroorganismen, wie z. B. Pilzen, in ausreichenden Mengen und den erforderlichen Reinheiten, auch unter Anwendung der heute üblichen gentechnischen Verfahren, herstellen. Sollte es z. B. gewünscht sein, die Enzyme mit anderen Mikroorganismen zu produzieren, so könnten die genetischen Informationen eines zunächst durch ein umfangreiches Screening gefundenen Mikroorganismus, welcher sich ebenfalls als geeignete Quelle für das Enzym mit den gewünschten Eigenschaften herausgestellt hat, auf einen der üblicherweise für die Enzymherstellung verwendeten Mikroorganismus übertragen werden. Auch die Veränderung des bzw. der Enzyme selbst und Produktion des bzw. der Enzyme unter Anwendung der heute in der industriellen Enzymentwicklung und Enzymherstellung üblichen Methoden, wie z. B. der Gentechnik, ist möglich. Der Einsatz und die Art der Durchführung aller dieser Verfahren zwecks Entwicklung und Produktion des bzw. der Enzyme in den gewünschten Reinheiten und Aktivitäten und mit den gewünschten Eigenschaften sind dem Fachmann auf diesem Gebiet gut bekannt. Die Ausführungen in Kapitel 2 (Seite 82–Seite 130) des Lehrbuches "Lebensmittel-Biotechnologie und Ernährung" von Heinz Ruttloff, Jürgen Proll und Andreas Leuchtenberger, erschienen im Springer Verlag 1997 (ISBN 3-540-61135-5), beschreiben diese Verfahren ausführlich und werden hiermit durch Bezugnahme in die Patentanmeldung aufgenommen.

[0043] Die Aktivität der Glucoseisomerase wird erfindungsgemäß in Einheiten definiert, wobei eine Einheit diejenige Menge Glucoseisomerase ist, die bei einem pH-Wert von 7,5 und einer Temperatur von 37°C aus einer anfänglich 10 gewichtsprozentigen Lösung (d. h. 10 g Fructose + 90 g Wasser) in 5 Minuten 1 g Fructose in Glucose umwandelt.

[0044] Bei einer nach dieser Definition bestimmten Enyzmaktivität sollte das erfindungsgemäße Mittel Glucoseisomerase in einer Menge bzw. Aktivität von 0,01 bis 100.000 GIU (=Glucoseisomerase Units), vorzugsweise 0,05 bis 10.000 GIU und besonders bevorzugt 0,1 bis 1.000 GIU je Dosiseinheit enthalten.

[0045] Enthält das erfindungsgemäße Mittel auch noch das Enzym 5-D-Fructose-Dehydrogenase, dann sollte dieses Enzym in einer Menge bzw. Aktivität von 10 bis 5 Mio. Einheiten, vorzugsweise 25 bis 2,5 Mio. Einheiten und besonders bevorzugt 50 bis 1 Mio. Einheiten je Dosiseinheit vorliegen. Eine Einheit dieses Enzyms ist als diejenige Menge definiert, die 1 Mikromol D-Fructose in 5-Keto-D-Fructose/min. bei pH 4,5 und 37°C umwandelt.

[0046] Die große Bandbreite der vorstehend genannten Dosierungen erklärt sich dadurch, dass das erfindungsgemäße bzw. die erfindungsgemäßen Mittel bei drei ganz verschiedenen Arten von Fructoseintoleranz, nämlich bei der hereditären Fructoseintoleranz, der intestinalen Fructoseintoleranz und dem Fructose-1,6-Diphosphatasemangel, in ihren verschiedensten Schweregraden und auch bei leichteren Fructosestoffwechselstörungen angewendet werden. Außerdem ergeben sich die unterschiedlichen Dosierungen auch dadurch, dass dem Organismus in Abhängigkeit von der jeweiligen Nahrung stark variierende Mengen von Fructose zugeführt

werden. Das bzw. die Enzyme sollen in einer ausreichenden Menge verwendet werden, damit es bzw. sie eine für den vorgesehenen Zweck genügend hohe Enzymaktivität entwickeln, also genügend Glucoseinsomerase um eine mit einer normalen Mahlzeit verzehrte Menge an Fructose (z. B. 10 g) – in freier oder gebunderen Form – in Glucose überführen zu können.

[0047] Besonders vorteilhaft ist es im Falle der hereditären Fructoseintoleranz, wenn den erfindungsgemäßen Mitteln neben Glucoseisomerase und möglicherweise auch noch 5-D-Fructose-Dehydrogenase außerdem noch Folsäure, und zwar in einer Menge von 1 mg bis 100 mg, vorzugsweise 2 mg bis 50 mg und besonders bevorzugt 3 mg bis 10 mg je Dosiseinheit zugesetzt wird, da Folsäure die Aldolase B-Aktivität erhöht.

[0048] Es kann vorteilhaft sein, dem erfindungsgemäßen Mittel einen Akzeptor beizufügen, und zwar z. B. in einem Verhältnis (Akzeptor:Substrat) von 1:1 bis 1:1.000, vorzugsweise in einem Verhältnis von 1:2 bis 1:200 und besonders bevorzugt in einem Verhältnis von 1:10 bis 1:50. Beispiele für geeignete Akzeptoren schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf, NAD+, NADP+, FAD+, Vitamine, wie z. B. Vitamin C, Vitamin E oder Vitamin A, Eisencyanid, Ketone, Aldehyde, 2,6-Dichlorophenolindophenol, Phenazine Methosulfat, Nitroblau tetrazolium (einschließlich Gemischen davon).

[0049] Es kann auch vorteilhaft sein, dem erfindungsgemäßen Mittel Metal Ionen beizufügen, und zwar insbesondere Kationen, wie z. B. Mn^{2+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Zn^{2+}, Fe^{2+}, Co^{2+} oder Cu^{2+} einschließlich Gemischen davon, vorzugsweise in einem Molaren Verhältnis von 10^{-6} bis 10^{-2}. Für die oben erwähnte von Yamanaka beschriebene (Xylose) Glucoseisomerase ist insbesondere Mn^{2+} eine geeignetes Kation.

[0050] Wenn das erfindungsgemäße Mittel einem Lebensmittel vor dem Verzehr oder bei der Herstellung zugesetzt wird, so sollte die Aktivität der Glucoseisomerase zwischen 0,01 und 20.000 Einheiten, bevorzugt zwischen 0,05 und 10.000 Einheiten und besonders bevorzugt zwischen 0,1 und 1000 Einheiten je Gramm Fructose in dem Lebensmittel liegen.

[0051] Wenn das erfindungsgemäße Mittel auch die 5-D-Fructose-Dehydrogenase enthält und einem Lebensmittel vor dem Verzehr oder bei der Herstellung zugesetzt wird, so sollte die Aktivität der 5-D-Fructose-Dehydrogenase zwischen 10 und 100.000 Einheiten, bevorzugt zwischen 25 und 60.000 Einheiten und besonders bevorzugt zwischen 50 und 25.000 Einheiten je Gramm Fructose in dem Lebensmittel liegen.

[0052] Die nachfolgend erwähnten Kapselgrößen beziehen sich auf die von Capsugel Belgien BVBA, Bornem, Belgien definierten Größen.

[0053] Die Größe der Kapsel sollte entsprechend der spezifischen Formulierung des erfindungsgemäßen Mittel gewählt werden.

[0054] Ein erfindungsgemäßes Mittel in Kapseln (z. B. der Größe 3) könnte pro Kapsel z. B. 15 mg Glucoseisomerase (Aktivität der Glucoseisomerase 1 GIU/mg) und 135 mg Dicalciumphosphat enthalten.

[0055] Werden Kapseln z. B. der Größe 1 eingesetzt, dann können diese pro Kapsel 50 mg Glucoseisomerase (Aktivität der Glucoseisomerase 1 GIU/mg), 5 mg Folsäure und 150 mg Maltodextrin enthalten.

[0056] Ein weiteres Zusammensetzungsbeispiel für die Herstellung von Kapseln besteht aus Kapseln der Größe 3, die pro Kapsel 15 mg Glucoseisomerase (Aktivität der Glucoseisomerase 1 GIU/mg), 75 mg 5-D-Fructose-Dehydrogenase (Aktivität der 5-D-Fructose-Dehydrogenase 90 Einheiten/mg) und 60 mg Dicalciumphosphat enthalten.

[0057] Ein weiteres Zusammensetzungsbeispiel für die Herstellung von Kapseln besteht aus Kapseln der Größe 00, die pro Kapsel 300 mg Glucoseisomerase (Aktivität der Glucoseisomerase 1 GIU/mg) und 170 mg Dicalciumphosphat enthalten.

[0058] Die Erfindung kann pro Dosiseinheit beispielsweise zwischen 0,01 und 100.000 GIU (=Glucoseisomerase Units) und zwischen 1 mg und 100 mg Folsäure enthalten. Außerdem können geeignete Zusatzstoffe in erforderlicher Menge eingesetzt werden. Die Erfindung kann pro Dosiseinheit zusätzlich noch zwischen 10 und 5 Mio. Einheiten 5-D-Fructose-Dehydrogenase enthalten.

[0059] Die Erfindung kann für medizinische Zwecke und nichtmedizinische Zwecke z. B. als Arzneimittel, Medizinprodukt, Lebensmittel, diätetisches Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel, bilanzierte Diät oder Lebensmittelzusatz bereitgestellt werden.

[0060] Mit den erfindungsgemäßen Mitteln können die Beschwerden und gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei Fructoseintoleranz erheblich gemildert oder beseitigt werden. Die hier vorgestellte Erfindung ist zur Anwendung bei Fructoseintoleranz und zur therapeutischen Behandlung der Fructoseintoleranz geeignet.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Biochimica et Biophysika Acta, Ausgabe 151 (3), 1968, 670–680, "Purification, Crystallization and Properties of the D-Xylose-Isomerase from Lactobacillus brevis" **[0010]**
- "D-Xylose Isomerase from Lactobacillus brevis" **[0010]**
- 21. Auflage von "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", erschienen 2005 im Verlag Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, USA und in Prof. Bauer "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 18. Auflage erschienen in 2006 im Verlag Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (ISBN 3804-72222-9) **[0037]**
- "Lebensmittel-Biotechnologie und Ernährung" von Heinz Ruttloff, Jürgen Proll und Andreas Leuchtenberger, erschienen im Springer Verlag 1997 (ISBN 3-540-61135-5) **[0042]**

Patentansprüche

1. Glucoseisomerase zur Verwendung in der Medizin.

2. Glucoseisomerase als Arzneimittel.

3. Arzneimittel enthaltend eine Glucoseisomerase.

4. Glucoseisomerase in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase zur Verwendung in der Medizin.

5. Glucoseisomerase in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase als Arzneimittel.

6. Arzneimittel enthaltend Glucoseisomerase in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase.

7. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dazu geeignet oder bestimmt peroral angewendet zu werden.

8. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dazu geeignet oder bestimmt der Nahrung vor dem Verzehr oder bereits bei der Herstellung zugesetzt zu werden.

9. Glucoseisomerase als Medizinprodukt.

10. Glucoseisomerase in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase als Medizinprodukt.

11. Medizinprodukt, enthaltend eine Glucoseisomerase.

12. Medizinprodukt, enthaltend eine Glucoseisomerase und eine 5-D-Fructose-Dehydrogenase.

13. Lebensmittel, enthaltend eine Glucoseisomerase

14. Lebensmittel, enthaltend eine Glucoseisomerase und eine 5-D-Fructose-Dehydrogenase.

15. Lebensmittel nach Anspruch 13, enthaltend die Glucoseisomerase in einer zum Umsetzen von Fructose zu Glucose wirksamen Menge.

16. Lebensmittel nach Anspruch 14, enthaltend die Glucoseisomerase in einer zum Umsetzen von Fructose zu Glucose wirksamen Menge und die 5-D-Fructose-Dehydrogenase in einer zum Umsetzen von Fructose zu 5-Keto-D-Fructose wirksamen Menge.

17. Verwendung von Glucoseisomerase zur Herstellung eines Arzneimittels, eines Medizinproduktes, eines Lebensmittels, eines diätetischen Lebensmittels, eines Nahrungsergänzungsmittels, eines Lebensmittelzusatzes oder einer bilanzierten Diät.

18. Verwendung von Glucoseisomerase in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase zur Herstellung eines Arzneimittels, eines Medizinproduktes, eines Lebensmittels, eines diätetischen Lebensmittels, eines Nahrungsergänzungsmittels, eines Lebensmittelzusatzes oder einer bilanzierten Diät.

19. Verwendung von Glucoseisomerase in der Therapie der Fructoseintoleranz.

20. Verwendung von Glucoseisomerase in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase in der Therapie der Fructoseintoleranz.

21. Verwendung von Glucoseisomerase zur Herstellung eines Erzeugnisses zur Anwendung in der Therapie oder Diagnose von Fructoseintoleranz.

22. Verwendung von Glucoseisomerase in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase zur Herstellung eines Erzeugnisses zur Anwendung in der Therapie oder Diagnose von Fructoseintoleranz.

23. Verwendung von Glucoseisomerase allein oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase zur Verminderung der Bioverfügbarkeit von Fructose im menschlichen oder tierischen Organismus.

24. Verwendung von Glucoseisomerase allein oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase zur Verminderung der für den menschlichen oder tierischen Organismus oder für in selbigen siedelnden Darmbakterien zur Verfügung stehenden Fructosemenge.

25. Verwendung von Glucoseisomerase allein oder in Kombination mit 5-D-Fructose-Dehydrogenase zum Verringern des Gehalts von Fructose in einem Lebensmittel.

26. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 19 bis 25 als Arzneimittel, Medizinprodukt, Lebensmittel, diätetisches Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel, Lebensmittelzusatz oder als bilanzierte Diät.

27. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 19 bis 25, wobei das bzw. die Enzyme in der Form eines Erzeugnisses vorliegen und dieses Erzeugnis ein Arzneimittel, Medizinprodukt, Lebensmittel, diätetisches Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel, Lebensmittelzusatz oder eine bilanzierte Diät ist.

28. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 17 bis 27, wobei das Mittel dazu geeignet oder bestimmt ist, peroral angewendet zu werden.

29. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 17 bis 28, wobei das Mittel dazu geeignet oder bestimmt ist, der Nahrung vor dem Verzehr oder bereits bei der Herstellung zugesetzt zu werden

30. Verfahren zum Behandeln eines Lebensmittels, gekennzeichnet durch das Versetzen eines Lebensmittels mit einer Glucoseisomerase auf eine Art und Weise, bei welcher die Wirkung des Enzyms erst nach dem Verzehr des Lebensmittels einsetzt.

31. Verfahren zum Behandeln eines Lebensmittels, gekennzeichnet durch das Versetzen eines Lebensmittels mit einer Glucoseisomerase und einer 5-D-Fructose-Dehydrogenase auf eine Art und Weise, bei welcher die Wirkung der Enzyme erst nach dem Verzehr des Lebensmittels einsetzt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen