



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **328040**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/054 (2006.01)
A23L 2/52 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C08L 5/00 (2006.01)

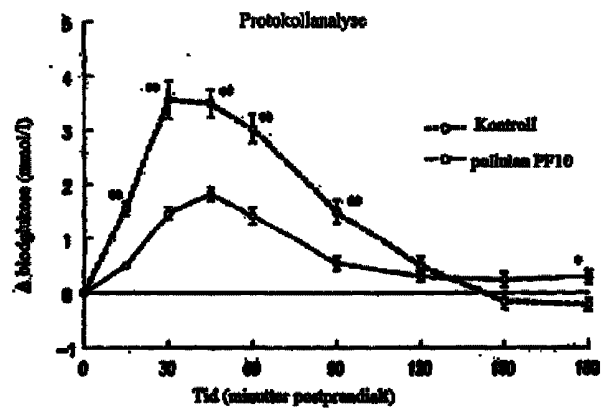
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20050148	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.05.27 PCT/US03/16638
(22)	Inng.dag	2005.01.11	(85)	Videreføringsdag	2005.01.11
(24)	Løpedag	2003.05.27	(30)	Prioritet	2002.06.12, US, 167912
(41)	Alm.tilgj	2005.01.11			
(45)	Meddelt	2009.11.16			

(73)	Innehaver	Abbott Laboratories, 100 Abbott Park Road, IL60064-3500 ABBOTT PARK, US
(72)	Oppfinner	Bryan W Wolf, 157 South Williams Street, OH43031 JOHNSTOWN, US
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO

(54)	Benevnelse	Anvendelse av pullulan som et langsomt fordøyelig karbohydrat i et måltidserstatningsprodukt.
(56)	Anførte publikasjoner	US 3875308 A, US 4629725 A, US 5116820 A, JP 60070034 A, US 4707376 A
(57)	Sammendrag	

Den foreliggende oppfinnelse er rettet mot anvendelsen av pullulan som et langsomt fordøyelig karbohydrat og til dets tilsetning i matvareprodukter, spesielt drikker og måltidserstatningsprodukter.



Verdier representerer gjennomsnitt ± SEM, n=24, *P < 0,05, **P < 1,01

Anvendelse av pullulan som et langsomt fordøyelig karbohydrat i et måltidserstatningsprodukt.

Denne søknaden er rettet mot oppdagelsen av et nytt, langsomt fordøyelig karbohydrat, pullulan, og dets anvendelse i diett
 5 diett håndteringen til diabetikere og matprodukter inneholdende pullulan.

Bakgrunn

Grunnleggende behandling for glukoseintoleranse er streng overholdelse av en diett som minimerer postprandial glukoserespons, og i mange tilfeller, anvendelse av medikamenter
 10 (insulin eller orale hypoglykemiske midler).

Før 1921 var sult den eneste anerkjente behandlingen av diabetes mellitus (DM). Siden oppdagelsen av eksogent insulin har ernæring vært et hovedfokus i terapi. Anbefalinger
 15 for fordelingen av kalorier fra karbohydrat og fett har endret seg over de siste 75 årene. Basert på datidens ekspertise, var den beste fordelingen å fremme metabolsk kontroll oppført i tabell 1 under.

Tabell 1: Historisk fremstilling av anbefalt kalorifordeling for personer med DM
 20

År	Karbohydrat (%)	Protein (%)	Fett (%)
1921	20	10	70
1950	40	20	40
1971	45	20	35
1986	50-60	12-20	30
1994	*	10-20	* ^

* basert på ernæringsvurdering

^ <10 % mettet fett

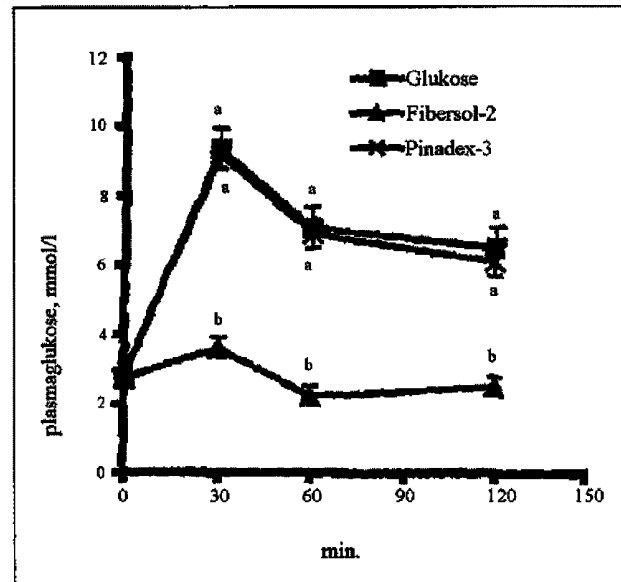
Tidlige anbefalinger begrenset karbohydrat i kostholdet fordi glykemisk kontroll generelt var bedre med denne type regime. I årenes løp har imidlertid forskere funnet at dietter med lavt karbohydrat- og høyt fettinnhold var forbundet med dyslipidemier og kardiovaskulær sykdom. I 1950 anbefalte the American Diabetes Association (ADA) å øke andelen kalorier tilveiebrakt av karbohydrat for å minske kardiovaskulær risiko. Etter som det medisinske samfunn fikk økt forståelse for diabetes, fortsatte utviklingen av ernæringsanbefalinger ved å foreslå økt inntak av karbohydrater.

Deler av denne utviklingen har rot i oppdagelsen at ikke alle karbohydrater frembringer en ekvivalent glykemisk respons. Enkle sukkere, slik som glukose, absorberes raskt av et menneske og frembringer en umiddelbar topp i blodglukosenivåene hos en diabetiker. Mer komplekse karbohydrater, slik som stivelser, frembringer ikke en slik umiddelbar topp. Komplekse karbohydrater absorberes ikke direkte. De omdannes enzymatisk til glukose og andre enkle sukkere i løpet av fordøyelsesprosessen. Således frembringer komplekse karbohydrater en sen glykemisk respons i diabetikere fordi de gradvis omdannes til glukose og absorberes ved en redusert hastighet.

Andre komplekse karbohydrater, slik som fibere, anses å være ufordøyelige. Disse ufordøyelige karbohydratene er typisk polymere polysakkarider. De inneholder glykosidiske bindinger som humane enzymer er ute av stand til å spalte. Derfor, selv om polysakkaridene frembringer en metthetsfølelse i pasienten, fordøyes de ikke og fører til sist ikke til absorpsjon av glukose.

Tsuji et al viste grafisk hvilken virkning et ufordøyelig polysakkarid hadde på blodglukosenivåene i en rottemodell ved J. Agric Food Chem 1998, 46, 2253. Denne graf er avbildet under for leserens skyld:

Skjema 1



Som en sammenfatning av denne grafen, frembrakte den orale administrasjonen av glukose en signifikant økning i blodglukosenivåer (omtrent femdobbel økning). Til sammenligning frembrakte det ufordøyelige polysakkaridet Tsuji beskrev, Fibersol™, i hovedsak ingen endring i glykosenivåer i dyrets blod.

Således er frasen "ufordøyelig polysakkarid" et definert begrep for mat- og ernæringsvitenskapsmenn. Det anvendes for å beskrive et karbohydrat som et menneskes fordøyelsesenzym er ute av stand til å omdanne til glukose, eller andre enkle sukkerer. Et antall ufordøyelige polysakkarider er blitt beskrevet i litteraturen. Disse omfatter pektiner, celluloser, plantegummier (for eksempel guar gummi), hemicellulose, polydekstrose, xantangummi, inulin, planteeksudater, algepolysakkarider, modifiserte celluloser, modifiserte stivelser (for eksempel Fibersol™ 2), etc.

Et annet ufordøyelig karbohydrat er tilgjengelig fra Hayashibara Co., Ltd., Okayama, Japan og refereres til som

pullulan. Hayashibara rapporterer at pullulan er en spiselig plastikk med klebende egenskaper. Det sies at pullulan er trygt for anvendelse som matingrediens. Det har blitt anvendt som tekstur i smakstilsetninger, dressinger og kjøttprodukter. Hayashibara anbefaler også å benytte pullulan som et spiselig blekk.

Hayashibara har vurdert pullulans fordøybarhet. Det sies at pullulan er ufordøyelig, som cellulose eller pektin. Dataene i tabell I ble rapportert fra et salgshjelpemiddel fra Hayashibara. Den beskriver effektene av fordøyelsesenzymmer på pullulan.

Tabell 1:

Effekten av ulike enzymer på pullulan som rapportert av produsenten Hayashibara Co. Ltd.

Enzymatisk kilde	pH	Prøve 1*		Prøve 2*	
		3 t	22 t	3 t	22 t
Tynntarm fra gris	6,8	0	0,72	0,088	0,51
Bukspyttkjertel	5,0	0,46	0,90	1,52	--
Saliva	6,0	0,48	2,33	0,48	2,5
Griselever	6,8	0,72	--	0,72	--

* Dannelse av reduserende sukker (i mg) per 20 mg pullulan (dvs. nedbrytning av bindinger mellom glukosesubenheter i pullulan).

Andre foretak i tillegg til Hayashibara har også vurdert pullulans egenskaper. Lesernes oppmerksomhet bes rettet mot US-patent nr. 5 116 820 og 4 629 725. Hiji rapporterer at pullulan forhindrer absorpsjon av sukrose. Følgelig kan det tilsettes til matvarer beregnet for diabetikere ved nivåer fra 0,25 % til 5 %, basert på totalvekten av karbohydrat tilstede i matvaren. Hiji rapporterer også at ko-

administrasjonen av gymnemisk syre forsterker de anti-absorptive egenskapene til pullulanet.

Kimoto et al rapporterte resultatene av en sikkerhetsprøve på dyr utført med pullulan. Food and Chemical Toxicology 5 23, (1997) 323-329. Kimoto rapporterer også at pullulan er et ufordøyelig polysakkarid. På side 324 rapporterer Kimoto et al at minimal glukose ble generert av pullulan når det ble utsatt for enzymer.

Pullulan er fra patent dokumentene US 3875308 A, US 4629725 10 A, US 5116820 A, JP 60070034 A og US 4707376 A tidligere kjent anvendt i næringsmiddelsammensetninger.

Således viser en saklig lesing av teknikkens stand at pullulan er rapportert å være et ufordøyelig polysakkarid. Dette betyr at mennesker ikke vil omdanne pullulan til 15 glukose og fordøyelsen av pullulan ikke vil øke glukosenivåer i serumet. Således, selv om litteraturen viser at pullulan kan ha effekt som et fiber, vil det ikke motivere noen til å anvende pullulan som langsomt fordøyelig karbohydrat. Teknikkens stand viser at en slik 20 anvendelse ville være forgjeves fordi mennesker er ute av stand til å omdanne pullulan til glukose eller andre enkle sukkere.

SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

I henhold til den foreliggende oppfinnelse er det blitt 25 oppdaget at litteraturen har feilbeskrevet pullulan. Pullulan er ikke et ufordøyelig karbohydrat. Det er faktisk blitt oppdaget at pullulan er et langsomt fordøyelig karbohydrat. Dette betyr at menneskelige enzymer gradvis omdanner pullulan til glukose. Den gradvise omdannelsen av 30 pullulan til glukose vil resultere i en gradvis økning av glukosenivået i menneskeblodet.

Oppdagelsen av denne feilbeskrivelsen betyr at søkere har oppdaget et antall nye anvendelser for pullulan. Som et langsomt fordøyelig karbohydrat, kan vesentlige mengder pullulan tilsettes til mat beregnet på diabetikere, for derved å tilveiebringe en sen glykemisk respons. Pullulanet kan tilsettes til måltidserstatningsprodukter, slik som drikker og barer. Alternativt kan pullulanet tilsettes til diabetikersnacks beregnet for diabetikere. Pullulanet kan også anvendes for å kontrollere nattlig hypoglykemi hos diabetikere med behov for slik terapi.

Pullulan kan også benyttes i mat beregnet for anvendelse i et slankeprogram. Den gradvise frigjøringen av glukose fra pullulanet vil gi en følelse av metthet i disse individene. Pullulan kan også anvendes i mat og drikker beregnet for atleter (for eksempel "sportsdrikker" og "sportsblokker"). Pullulan vil også være fordelaktig for pasienter med nedsatt glukosetoleranse. Disse individene omtales ofte som pre-diabetikere eller individer med risiko for å utvikle diabetes. Kort oppsummert kan pullulan anvendes i enhver anvendelse egnet for et langsomt fordøyelig karbohydrat.

Kort beskrivelse av figurene

Figur 1 viser den glykemiske respons i Zucker-rotter fôret med pullulan og maltodekstrin som beskrevet i eksempel IV.

Figur 2 viser den gradvis økende endring i glukosenivåene i blod som beskrevet i eksempel IV.

Figur 3 er vist av sammenligningsårsaker. Den beskriver data publisert av Pfizer Inc., Polydextrose food additive petition. New York: Pfizer Inc., 1978 (FDA petition (A3441). Den sammenligner den glykemiske responsen frembrakt av glukose og det ufordøyelige polysakkaridet, polydekstrose i moden alderinntreden av fullt utviklet polydekstrose hos diabetesindividet. Som vist i figur 3, hadde det ufordøyelige karbohydratet hovedsakelig ingen

effekt på glukosenivået i individets blod (dvs. forbindelsen ble ikke omdannet til glukose).

Figur 4 viser den glykemiske responsen til humane individer matet med maltodekstrin og pullulan som beskrevet i
5 eksempel V.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Som anvendt i denne søknaden, har de følgende begrepene betydningen spesifisert under, dersom ikke annet er påpekt. Entall og flertall bør anses å ha samme betydning, annet
10 enn mengden:

a) "relativ glykemisk respons" (GI) beregnes ved å dividere det gradvis økende glukoseområdet i blod under kurven (AUC) i testmaten med den gradvis økende glukosen i blod AUC til referansematen og multiplisere med 100, der
15 karbohydratinnholdet ti test- og referansematen er det samme. Referansemat er typisk glukose eller hvitt brød, som har GI-standarden 100.

b) "en sen glykemisk respons" henviser til en reduksjon i den relative glykemiske responsen" når sammenlignet med en
20 tilsvarende glukosedose.

c) "hypoglykemi" henviser til en reduksjon av glukosekonsentrasjonen i plasma til et nivå tilstrekkelig til å fremkalle symptomer, med demping av symptomer ved gjenopprettelse av normal glukosekonsentrasjon.

25 d) "DM" henviser til diabetes mellitus og beskrives i detalj i Joslin's Diabetes Mellitus. Kahn og Weir (red.) 1994

e) "ufordøyelig karbohydrat" henviser til et karbohydrat som er resistent for endogen fordøyelse i menneskets øvre
30 fordøyelsessystem, eller ethvert ikke-drøvtyggende dyr.

f) begrepene "ufordøyelig karbohydrat", "ufordøyelig polysakkarid", "ikke-fordøyelig karbohydrat" og "ikke-fordøyelige polysakkarid" bør anses som synonymer.

5 g) "langsomt fordøyelige karbohydrat" henviser til et karbohydrat som har en langsom fordøyelseshastighet, hvor gullstandarden er rå maisstivelse, og som mer spesielt har en fordøyelseshastighet lavere enn hydrolysert maisstivelse (for eksempel Lodex 15[®] fra Cerester).

10 h) "hurtig fordøyelig karbohydrat" henviser til et karbohydrat som er hurtig fordøyelig, for eksempel umodifisert maltodekstrin (for eksempel Lodex 15[®] fra Cerester) og fordøyes ved en hastighet lik eller hurtigere enn umodifisert maltodekstrin, slik som Lodex 15[®].

15 i) begrepet "totale kalorier" henviser til det totale kaloriinnhold i en definert vekt eller volum av det slutførte ernæringsproduktet.

j) begrepet "måltidserstatningsprodukt" og begrepet "ernæringsstoffer" skal anses som synonymer.

20 k) begrepet "totalt karbohydratinnhold" henviser til summen av alle karbohydratkomponenter, analytisk definert som totale faste stoffer - (aske+ fett + protein).

25 l) begrepet " daglig referanseinntak eller RDI" henviser til et sett kostholdsreferanser basert på de anbefalte kostholdsrasjoner for nødvendige vitaminer og mineraler. De anbefalte kostholdsrasjoner er et sett beregnede næringsmiddelrasjoner fastsatt av National Academy of Sciences, og oppdateres jevnlig for å gjenspeile gjeldende vitenskapelig kunnskap.

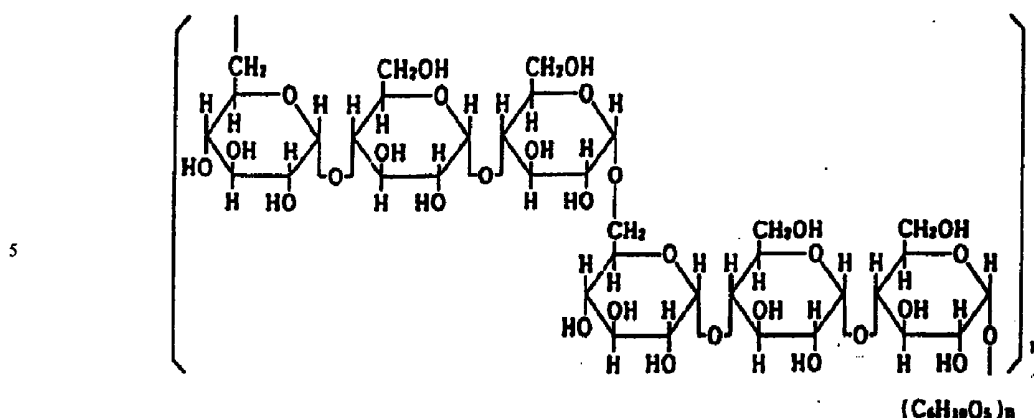
30 m) begrepet "pasient" henviser til mennesker, hunder, katter, og andre ikke-drøvtyggende dyr.

Enhver referanse til et tallområde i denne søknaden skal anses å være modifisert ved adjektivet "omtrent". Ethvert tallområde skal videre anses å gi støtte for et krav rettet mot en delmengde av dette området. En beskrivelse av en rekke fra 1 til 10 bør for eksempel anses å gi støtte i 5 beskrivelsen og kravene til enhver delmengde i dette tallområdet (dvs. områdene 2-9, 3-6, 4-5, 2,2-3,6, 2,1-9,9, etc.).

Som nevnt over, har kjent teknikk feilbeskrevet pullulan. 10 Litteraturen omfatter dyredata som dokumenterer at pullulan er et ikke-fordøyelig karbohydrat. Som det vil bli vist i eksperimentdelen i denne søknaden, er denne beskrivelsen ukorrekt. Søkeren har vist, i mennesker, at pullulan er et langsomt fordøyelig karbohydrat.

15 Pullulan er et vannløselig, viskøst polysakkarid, et alfa-glukan, bestående av glukoseenheter med en forholdsvis enkel lineær struktur, dvs. enheter med tre alfa-1,4-bundede glukosemolekyler som er gjentatt polymerisert ved alfa-1,6-bindinger på den terminale glukosen. Typiske 20 matstivelser slik som maisstivelse, består av 27 % amylose (alfa-1,4-bundede glukosemolekyler) og 73 % amylopektin, som inneholder både alfa 1,4- og alfa-1,6-glukosebindinger. For pullulan tjener imidlertid alfa-1,6-bindingen til å kryssbinde individuelle, korte kjeder, hvilket resulterer i 25 en trappetrinnsstruktur (struktur A). Da pullulan har en gjennomsnittlig molekylvekt på 50 000-500 000, strekker n i fig. 2 seg fra 300 til 3 000. Kimoto et al Food and Chemical Toxicology 35 (1997) 323-329.

Struktur A



Pullulan fremstilles ekstracellulært av den sorte gjæren *Aureobasidium pullulans*. Det produseres ved rendyrking av den samme gjæren i et medium med tilstrekkelige karbon- og nitrogenkilder og mineraler under lufting. Pullulanet gjenvinnes fra dyrkningsfluidet ved sentrifugering. Det fraksjoneres deretter typisk med alkohol og renses som kjent i teknikkens stand. Kimoto et al, supra. Pullulan er også kommersielt tilgjengelig fra Hayashibara Co. Ltd. i Okayama, Japan.

10

15

Som nevnt over, er det blitt funnet at pullulan er et langsomt fordøyelig karbohydrat. Denne effekten kan oppnås med ethvert av pullulanmolekylene som har varierende molekylvekt som beskrevet over. Pullulanet kan administreres som en blanding av forbindelser med varierende molekylvekt. Hvis ønskelig kan også høyrensede materialer med én enkel molekylvekt anvendes.

20

De fordelaktige effektene som pullulan har på glukosenivåene i blodet hos en diabetiker, kan oppnås på en rekke måter. Hvis ønskelig kan pullulan administreres uten noen bærer. Pullulanet kan ganske enkelt løses i vann og konsumeres av diabetikeren. Alternativt kan pullulanet overrisles mat, oppløses i kaffe, etc. Den totale daglige

25

dose for diabetikeren vil variere sterkt, men en diabetiker vil typisk ha nytte av et inntak på 1-150 g/dag med pullulan.

I en ytterligere utførelse kan pullulan tilsettes til piller, kapsler, hurtig oppløselige tabletter, pastiller, etc. Disse farmasøytiske doseringsformene er spesielt nyttige i behandling, eller forebygging, av hypoglykemi. Dosen for hypoglykemi kan variere sterkt, men vil typisk strekke seg fra 1 til 20 g/dose og mer typisk 5 g/dose. Fremgangsmåter for fremstilling av slike doseringsformer er godt kjent i teknikkens stand. Lesernes oppmerksomhet bes rettet til den nyeste utgaven av Remingtons Pharmaceutical Sciences for veiledning om hvordan slike doseringsformer fremstilles.

Selv om pullulanet kan administreres som en enkel enhet, vil det typisk innlemmes i matprodukter og konsumeres av diabetikeren i løpet av dennes måltid eller snacks. Hvis ønskelig kan diabetikeren ganske enkelt endre matrettene denne vanligvis fortærer. De kan ganske enkelt erstatte glukose, og andre hurtig fordøyelige karbohydrater, med en tilsvarende mengde pullulan. Å erstatte de hurtig fordøyelige sukkerer med pullulan vil redusere den glykemiske indeksen i mat betydelig. En lignende strategi kan anvendes av individer som forsøker å gå ned i vekt fordi pullulanet vil sørge for en forlenget frigjøring av glukose og forsinke individets ønske om å konsumere ytterligere kalorier.

Selv om en slik strategi vil gi mat med en sen glykemisk respons, vil den også gi relativ smakløs mat som mange individer vil finne frastøtende fordi pullulan er smakløs. Derfor, i en ytterligere utførelse, vil pullulanet tilsettes i drikker, barer, småkaker, etc. som er spesielt beregnet for å forbedre pullulanets velsmakenhet og derved øke godkjennelsen til pasient/konsument.

Typisk vil pullulanet innlemmes i måltidserstatningsdrikker slik som Glucerna[®], Ensure[®], Choice DM[®], Slim Fast[®], Pediasure[®], Glytrol[®], ReSource[®] Diabetic, etc. Pullulan kan også innlemmes i måltidserstatningsblokker slik som

5 PowerBars[®], Glucerna[®] barer, Choice DM[®] barer, Ensure[®] barer og Boost[®] barer, etc. Alternativt kan pullulanet tilsettes til juicer/fruktsafter, kullsyreholdige drikker, vann på flaske, etc. Fremgangsmåter for fremstilling av ethvert slikt matprodukt eller drikke er velkjent for fagfolk. Den

10 følgende diskusjonen er ment å illustrere slike diabetiker- og vekttapmåltidserstatningsprodukter og deres fremstilling.

De fleste måltidserstatningsprodukter (dvs. barer eller væsker) tilveiebringer kalorier fra fett, karbohydrater og

15 protein. Disse produktene inneholder også typisk vitaminer og mineraler, fordi er ment å være passende for anvendelse som den eneste ernæringskilden. Selv om disse måltidserstatningsproduktene kan tjene som den eneste ernæringskilde, er dette ikke typisk. Individuer konsumerer

20 disse produktene for å erstatte ett eller to måltider per dag, eller som et sunt mellommåltid. Ernæringsproduktene ifølge denne oppfinnelsen bør tolkes som å omfatte enhver av disse utførelsene.

Mengden av disse ernæringsingrediensene kan variere sterkt

25 avhengig av pasientpopulasjonen i målgruppen (dvs., diabetikere vs. ikke-diabetikere, organoleptiske hensyn, kulturelle preferanser, anvendelse etc.). Som en generell ikke-begrensende retningslinje, vil imidlertid måltidserstatningsproduktene ifølge denne oppfinnelsen

30 inneholde de følgende relative mengder protein, fett og karbohydrat (basert på den relative prosent av totale kalorier):

Tabell 2: Ernæringsformulering bestanddelområder

Bestanddel	Foretrukket område (% kalorier)	Mer foretrukket område (% kalorier)
Proteinkilde	0 - 35	15 - 25
Fettkilde	≤ 55	10 - 40
Karbohydrat-system*	25 - 100	25 - 55

*inkludert pullulan

Nyheten ved disse måltidserstatningsproduktene er anvendelsen av pullulan som en betydelig kilde for karbohydratkalorier. Som bemerket over, vil karbohydratet gi fra omtrent 25-100 % av totale kalorier. Tilstrekkelig pullulan bør innlemmes i produktet slik at pullulanet i det minste omfatter 5 vekt/vekt% av karbohydratsystemet (når målt på en tørrvektbasis, dvs. ikke løst i en væske). Mer typisk vil pullulanet omfatte fra omtrent 5 til omtrent 100 vekt/vekt% av karbohydratsystemet. Alternativt bør pullulanet gi i det minste 5 % av de totale karbohydratkalorier og mer typisk fra 10 til 50 %.

Den gjenværende andel av karbohydratsystemet (dvs. ett eller flere karbohydrater inkludert pullulan) kan tilveiebringes av ethvert karbohydratsystem passende for mennesker, tatt i betraktning alle relevante kostholdsrestriksjoner (dvs. hvis beregnet for en diabetiker). Eksempler på passende karbohydrater som kan anvendes inkluderer stivelse, modifisert stivelse, hydrolysert maisstivelse, maltodekstrin, glukosepolymerer, sukrose, fast maissirup, glukose, fruktose, laktose, maissirup med høyt fruktoseinnhold, fruktooligosakkarider, honning, ernæringsfiber og sukkeralkoholer (for eksempel maltitol)

Spesielle karbohydratblandinger er utviklet for diabetikere for å hjelpe til med å moderere glukosenivået i blodet. Eksempler på slike karbohydratblandinger beskrives i US-patent 4 921 877 til Cashmere et al., US-patent 5 776 887
5 til Wibert et al., US-patent 5 292 723 til Audry et al. og US-patent 5 470 839 til Laughlin et al. Enhver av disse karbohydratblandingene kan anvendes sammen med pullulan for ytterligere å redusere produktets glykemiske indeks.

Hvis ønskelig kan også ikkeabsorberende karbohydrater
10 tilsettes til karbohydratsystemet. Disse ikkeabsorberende karbohydratene vil omfatte mindre enn eller lik omtrent 20 vekt/vekt% av karbohydratsystemet, og mer typisk mindre enn eller lik omtrent 15 vekt/vekt% av karbohydratsystemet. Begrepet "ikkeabsorberende karbohydrater" henviser til en
15 karbohydratenhet med en polymeriseringsgrad større enn omtrent 20 og/eller en molekylvekt større enn omtrent 3 600, som er resistent for endogen fordøyelse i menneskets øvre fordøyelsessystemer. Ikkeabsorberende karbohydrater innehar mange av egenskapene til komplette ernæringsfibere.
20 De er imidlertid ikke kvantifiserbare ved AACCC-metode 32-07 for fiber og er følgelig ikke inkludert i de fullstendige fiberverdiene ifølge foreliggende oppfinnelse. Eksempler på ikkeabsorberende karbohydratkilder ifølge den foreliggende oppfinnelse inkluderer typisk kjemisk modifiserte stivelser
25 slik som Fibersol, polydekstrose og inulin.

Typisk vil karbohydratsystemet også inneholde ernæringsfiber. Kvantiteten av ernæringsfiber kan variere betydelig, men vil typisk variere fra 3 til 20 vekt/vekt% av karbohydratsystemet (på en tørrvektsbasis).
30 Ernæringsfiber, som anvendt heri og i kravene, er forstått å være alle komponentene i en matvare som i menneskets fordøyelsessystem ikke brytes ned av endogene enzymer til små molekyler som absorberes i blodstrømmen. Disse matvarekomponentene er for det meste celluloser,
35 hemicelluloser, pektin, gummier, mucilagoer og ligniner. Fibere skiller seg markant fra hverandre i deres kjemiske

sammensetning og fysiske struktur og dermed deres fysiologiske funksjoner.

Egenskapene til fibere (eller fibersystemer) som påvirker fysiologisk funksjon, er løselighet og gjæringsdyktighet. Med hensyn til løselighet, kan fiber deles i løselige og uløselige typer basert på fibrenes evne til å løses i en bufferoppløsning ved en definert pH. Fiberkilder er ulike i mengden av løselige og uløselige fibere de inneholder. Som anvendt heri og i kravene, fastsettes "løselige" og "uløselige" ernæringsfibre ved anvendelse av American Association of Cereal Chemists (AACC) Method 32-07. Som anvendt heri og i kravene, er "komplette ernæringsfiber" eller "ernæringsfiber" forstått å være summen av løselige og uløselige fibere fastsatt ved AACC-metode 32-07 og hvori, basert på vekt, minst 70 % av fiberkilden omfatter ernæringsfiber. Som anvendt heri og i kravene, er en "løselig" ernæringsfiberkilde en fiberkilde hvori minst 60 % av ernæringsfiberet er løselig ernæringsfiber som fastsatt ved AACC-metode 32-07, og en "uløselig" ernæringsfiberkilde er en fiberkilde hvori minst 60 % av det fullstendige ernæringsfiberet er uløselig ernæringsfiber som fastsatt av AACC-metode 32-07.

Typisk for løselige ernæringsfiberkilder er gummi arabicum, natriumkarboksymetylcellulose, guar gummi, sitruspektin, lav og høy metoksypektin, havre- og bygg-glukaner, karrageenan og psyllium. Tallrike kommersielle kilder med løselige ernæringsfibre er tilgjengelig. Gummi arabicum, karboksymetylcellulose, guar gummi, pektin og de lave og høye metoksypektiner er for eksempel tilgjengelig fra TIC Gums, Inc. i Belcamp, Maryland. Havre- og bygg-glukanene er tilgjengelige fra Mountain Lake Specialty Ingredients, Inc. i Omaha, Nebraska. Psyllium er tilgjengelig fra Meer Corporation i North Bergen, New Jersey, mens karrageenan er tilgjengelig fra FMC Corporation i Philadelphia, Pennsylvania.

Typisk for de uløselige ernæringsfibrene er havrehullfiber, ertebelegfiber, soyabelgfiber, soyakimbladfiber, sukkerroefiber, cellulose og maiskli. Tallrike kilder for de uløselige ernæringsfibrene er også tilgjengelige.

5 Maiskli er for eksempel tilgjengelig fra Quaker Oats i Chicago, Illinois; havreklifiber fra Canadian Harvest i Cambridge, Minnesota; ertebelegfiber fra Woodstone Foods i Winnipeg, Canada; soyabelgfiber og havreklifiber fra The Fibrad Group i LaVale, Maryland; soyakimbladfiber fra
10 Protein Technologies International i St. Louis, Missouri; sukkerroefiber fra Delta Fiber Foods i Minneapolis, Minnesota og cellulose fra James River Corp. i Saddle Brook, New Jersey.

En mer detaljert omtale av fibere og deres tilsetning til
15 formulering finnes i US-patent nr. 5 085 883 til Garleb et al.

I tillegg til fiber kan ernæringsstoffene også inneholde ufordøyelige oligosakkarider slik som fruktooligosakkarider (FOS). Ufordøyelige oligosakkarider fermenteres raskt og
20 omfattende til korte fettsyrekjeder av anaerobe mikroorganismer som fins i tykktarmen. Disse oligosakkaridene er foretrukne energikilder for de fleste *Bifidobacterium*-arter, men anvendes ikke av potensielt patogene organismer slik som *Clostridium perfringens*, *C. difficile* eller *E. coli*. Begrepet "ufordøyelig
25 oligosakkarid" henviser til en liten karbohydratenhet med en polymeriseringsgrad mindre enn eller lik omtrent 20 og/eller en molekylvekt mindre enn eller lik omtrent 3 600, som er resistent til endogen fordøyelse i menneskets øvre
30 fordøyelsessystem.

Måltidserstatningsprodukter inneholder også typisk en proteinkilde. Proteinkilden kan inneholde intakte proteiner, hydrolyserte proteiner, aminosyrer eller en kombinasjon derav. Proteinene som kan anvendes i
35 ernæringsproduktene, omfatter ethvert protein egnet for

menneskers forbruk. Slike proteiner er velkjente for fagmannen og kan med letthet velges ved fremstilling av slike produkter. Eksempler på passende proteiner som kan anvendes, inkluderer typisk kasein, myse, melkeprotein, 5 soya, erter, ris, mais, hydrolysert protein og blandinger derav. Kommersielle proteinkilder er lett tilgjengelige og kjent for fagfolk. For eksempel er kaseinater, myse, hydrolyserte kaseinater, hydrolysert myse og melkeproteiner tilgjengelig fra New Zealand Milk Products i Santa Rosa, 10 California. Soya og hydrolyserte soyaproteiner er tilgjengelig fra Protein Technologies International i Saint Louis, Missouri. Erteprotein er tilgjengelig fra Feinkost Ingredients Company i Lodi, Ohio. Risprotein er tilgjengelig fra California Natural Products i Lathrop, 15 California. Maisprotein er tilgjengelig fra EnerGenetics Inc. i Keokuk, Iowa.

Den tredje komponenten til ernæringsproduktene ifølge denne oppfinnelsen er fett. Fettkilden til den foreliggende oppfinnelse kan være enhver fettkilde eller blanding av 20 fettkilder passende for menneskers forbruk. Typisk tilveiebringer fett de ønskede nivåer av mettede, polyumettede og monoumettede fettsyrer. Fagfolk kan lett beregne hvor mye av en fettkilde som bør tilsettes til ernæringsproduktet for å gi de ønskede nivåer av mettede, 25 polyumettede og monoumettede fettsyrer. Eksempler på ernæringsgradert fett er kjent på fagområdet og inkluderer typisk soyaolje, olivenolje, marineolje, solsikkeolje, høy oleinsyre solsikkeolje, saflortistelolje, høy oleinsyre saflortistelolje, fraksjonert kokosnøttolje, 30 bomullsfrøolje, maisolje, kanolaolje, palmeolje, palmekjerneolje, linfrøolje, mediumkjedede triglyserider (MCT) og blandinger derav. Hvis ønskelig kan strukturerte lipider tilsettes til ernæringsstoffet.

Mange kommersielle kilder for fettene nevnt over, er lett 35 tilgjengelige og kjent for fagfolk på området. Soya og kanolaoljer er for eksempel tilgjengelig fra Archer Daniels

Midland i Decatur, Illinois. Mais, kokosnøtt, palme- og palmekjerneoljer er tilgjengelig fra Premier Edible Oils Corporation i Portland, Oregon. Fraksjonert kokosnøttolje er tilgjengelig fra Henkel Corporation i LaGrange, Illinois.

5 Høy oleinsyre saflortistelolje og høy oleinsyre solsikkeoljer er tilgjengelige fra SVO Specialty Products i Eastlake, Ohio. Marineolje er tilgjengelig fra Mochida International i Tokyo, Japan. Olivenolje er tilgjengelig fra Anglia Oils i North Humberston, Storbritannia.

10 Solsikke- og bomullsfrøoljer er tilgjengelige fra Cargil i Minneapolis, Minnesota. Saflortistelolje er tilgjengelig fra California Oils Corporation i Richmond, California. Strukturerte lipider er tilgjengelige fra Stepan Oils, som har kontorer i USA og som kan nås via www.stepan.com.

15 Ernærings sammensetningene ifølge oppfinnelsen inneholder typisk vitaminer og mineraler. Vitaminer og mineraler er å forstå som livsviktige i det daglige kostholdet. Fagfolk verdsetter at det er stilt minimumskrav for spesielle vitaminer og mineraler som er kjent for å være nødvendige

20 for normal fysiologisk funksjon. Praktiserende leger forstår også at passende tilleggsmengder med vitamin- og mineralingredienser må tilsettes til ernærings sammensetninger for å kompensere for noe tap under fremstilling og lagring av slike sammensetninger. I tillegg forstår

25 praktiserende leger at visse sporelementer slik som krom, karnitin, taurin og vitamin E kan ha potensiell fordel for mennesker med diabetes og at strengere ernæringskrav kan forekomme for visse sporelementer, slik som askorbinsyre, på grunn av høyere omsetning hos mennesker med type 2

30 diabetes.

Et eksempel på vitamin- og mineralsystemet for et komplett ernæringsprodukt anvendt som eneste ernæringskilde, omfatter typisk minst 100 % RDI for vitaminene A, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, D, E, K, beta-karoten, biotin, folinsyre,

35 pantotensyre, nikotinsyre og kolin; mineralene kalsium, magnesium, kalium, natrium, fosfor og klorid;

spormineralene jern, sink, mangan, kobber og jod;
ultraspormineralene krom, molybden, selen; og de betingede
essensielle næringsstoffene m-inositol, karnitin og taurin
ifra omtrent 350 kcal til omtrent 5 600 kcal.

5 Et eksempel på vitamin- og mineralsystemet for et
ernæringsprodukt anvendt som et ernæringssupplement
omfatter typisk minst 25 % RDI for vitaminene A, B₁, B₂, B₆,
B₁₂, C, D, E, K, beta-karoten, biotin, folinsyre,
pantotensyre, nikotinsyre og kolin; mineralene kalsium,
10 magnesium, kalium, natrium, fosfor og klorid;
spormineralene jern, sink, mangan, kobber, og jod;
ultraspormineralene krom, molybden, selen; og de betingede
essensielle næringsstoffene m-inositol, karnitin og taurin
i én enkelt porsjon eller fra omtrent 50 kcal til omtrent
15 800 kcal.

Kunstige søtningsstoffer kan også tilsettes til
ernæringsproduktet for å forbedre formuleringens
organoleptiske kvalitet. Eksempler på passende kunstige
søtningsstoffer omfatter sakkarin, aspartam, acesulfam K og
20 sukralose. Ernæringsprodukter ifølge den foreliggende
oppfinnelse vil også helst omfatte en smakstilsetning
og/eller farge for å gi ernæringsproduktene et tiltalende
utseende og en akseptabel smak for oral konsumering.
Eksempler på nyttige smakstilsetninger omfatter typisk for
25 eksempel jordbær, fersken, karamellpekannøtt, sjokolade,
banan, bringebær, appelsin, blåbær og vanilje.

Ernæringsproduktene ifølge foreliggende oppfinnelse kan
fremstilles ved anvendelse av teknikker er kjente for
fagfolk. For flytende måltidserstatningsprodukter, generelt
30 sett, fremstilles en olje- og fiberblanding inneholdende
alle oljer, ethvert emulgeringsmiddel, fiber og de
fettløselige vitaminene. Ytterligere tre slurryer
(karbohydrat og to med protein) fremstilles separat ved
blanding av karbohydratet og mineralene sammen og proteinet
35 i vann. Slurryene blandes så sammen med oljeblandingen. Den

resulterende blanding homogeniseres, varmeproseseres, standardiseres med vannløselige vitaminer, smakstilsettes og væsken sluttsteriliseres eller tørkes for å gi et pulver. Alternativt kan den homogeniserte formulering
5 holdes ufortynnet og fylles på passende beholdere som pudding eller tørkes for å danne pulver. Deretter pakkes produktet. Typisk vil pakken inneholde bruksanvisning for konsumenten (dvs. for konsumering av en diabetiker, til assistanse ved vekttap etc.).

10 Faste ernærings sammensetninger, slik som barer, småkaker, etc. kan også fremstilles ved anvendelse av teknikker kjent for fagfolk. Som kjent i fagfeltet, kan de for eksempel fremstilles ved anvendelse av kaldekstruderings teknologi, for å fremstille slike sammensetninger, typisk vil alle
15 pulverkomponeentene tørrblandes sammen. Slike bestanddeler inkluderer typisk proteinene, vitaminforblandinger, visse karbohydrater etc. De fettløselige komponentene blandes så sammen og blandes med den finmalte forblendingen over. Til slutt blandes så alle væskekomponenter inn i
20 sammensetningen, som danner en plastikk lignende sammensetning eller deig.

Fremgangsmåten over er ment å gi den plastiske massen som deretter kan formes, uten at ytterligere fysiske eller kjemiske endringer oppstår, ved fremgangsmåten kjent som
25 kaldforming eller ekstrusjon. I denne prosessen tvinges den plastiske massen ved relativt lavt trykk gjennom en dyse, hvilket gir den ønskede form. Det resulterende eksudat kuttes deretter av ved en passende posisjon for å gi produkter med ønsket vekt. Hvis ønskelig belegges deretter
30 det faste produktet, for å gi forbedret smak, og pakkes for distribusjon. Typisk vil pakningen inneha bruksanvisning for konsumenten (dvs. for konsumering av en diabetiker, til assistanse ved vekttap etc.).

De faste næringsstoffene i foreliggende oppfinnelse kan
35 også fremstilles gjennom en ovnstørket påføring eller

varmet ekstrusjon for å gi kornblandinger, småkaker og kjeks. Fagfolk ville være i stand til å velge én av de mange fremstillingsprosesser tilgjengelig for å fremstille det ønskede sluttprodukt.

5 Som nevnt over, kan pullulan også tilsettes til juicer/fruktsafter, ikke-kullsyreholdige drikker, kullsyreholdige drikker, smakstilsatt vann (heretter kollektivt "drikker"), etc. Pullulan vil typisk omfatte fra 10 til 100 % av det totale karbohydratinhold til drikkene.

10 Fremgangsmåter for fremstilling av slike drikker er godt kjent i faget. Leserens oppmerksomhet rettes til US-patent nr. 6 176 980 og 5 792 502. Alle karbohydratene, inkludert pullulanet, er for eksempel løst i et passende volum vann. Smaker, farger, vitaminer etc. tilsettes deretter

15 valgfritt. Blandingen pasteuriseres deretter, pakkes og lagres frem til transport.

De følgende ikke-begrensede eksempler vil ytterligere illustrere den foreliggende oppfinnelsen.

Eksempel I av oppfinnelsen

20 Én fremgangsmåte for sortering av karbohydrater for deres egnethet for innbefatning i diabetikerdietter er å fastsette hastigheten ved hvilken de fordøyes av dyre- eller menneskeenzymmer i en *in-vitro* fordøyelsesmodell. Denne teknikken er godt kjent på fagområdet og er beskrevet

25 av Muir og O'Dea i American Journal of Clinical Nutritional (1992) 56:123-127 og American Journal of Clinical Nutritional (1993) 57: 540-546. Denne analysen ble i utgangspunktet utført på pullulan. Én prøve av pullulan ble varmebehandlet ved autoklaving i 10 minutter ved 15 psi

30 og 121 °C, for å kopiere betingelsene som rutinemessig anvendes i fremstillingen av matvarer.

De følgende resultater ble oppnådd:

Tabell A

In vitro fordøyelse av pullulan*

% pullulan fordøyd						
Ingrediens	0 t	0,5 t	1 t	2,5 t	5 t	15 t
"rå" pullulan	0,0	24,2	27,6	42,4	56,5	90,9
"kokt" pullulan	0,1	31,5	31,8	44,3	50,5	86,9

*Prosent fordøyelig stivelse, uttrykt som en prosent av ingrediensvekt, fastsatt ved fremgangsmåten til Muir og O'Dea (α -amylase og amyloglukosidaseenzymssystem; 1992); en 15-timers in vitro-inkubering har vist seg å korrelere med mengden stivelse som unnslipper fordøyelse i tynntarmen (Muir og O'Dea 1993). Nulltidsverdier representerer prosent fri glukose i prøver. Alle verdier er gjennomsnitt av duplikattester.

Overraskende ble det funnet at pullulan var fordøyelig, i motsetning til teknikkens stand. I likhet med kokt maisstivelse viste pullulan en langsom in vitro fordøyelseshastighet. Pullulan opprettholdte imidlertid sin langsomme in vitro fordøyelseshastighet etter koking, hvilket gjør maisstivelse hurtig fordøyelig.

Eksempel II

Basert på de overraskende data vist i eksempel I, ble eksperimentet gjentatt med ytterligere prøver av pullulan med varierende molekylvekt. Av sammenligningsårsaker ble også glukose testet. Data for maisstivelse som vist i litteraturen, er listet under.

Tabell B

In vitro stivelsesfordøyelse (fremgangsmåte beskrevet av Muir og O'Dea) av pullulan*

% fordøyd stivelse (DM-basis) tid for fordøyelse av stivelse						
Ingrediens	0 t	0,5 t	1 t	2,5 t	5 t	15 t
Glukose	110,8	101,5	100,3	100,2	102,4	103,0
Glukose, C	101,5	90,9	104,5	91,4	96,7	91,1
PF20	4,9	13,1	18,0	39,3	48,0	93,7
PF20, C	5,9	16,6	20,9	45,0	53,6	95,5
PI20	1,2	13,1	17,3	41,7	53,6	103,0
PI20, C	1,1	13,5	19,4	42,6	54,4	96,0

* Verdier er gjennomsnitt av duplikatanalyser. Prosent
 5 fordøyelig stivelse, uttrykt som en prosent av tørr ingrediens, fastsatt ved fremgangsmåtene til Muir og O'Dea (α -amylase og amyloglukosidaseenzymssystem; 1992); en 15-timers in vitro inkubering er vist å samsvare med mengden stivelse som unnslipper fordøyelse i tynntarmen (Muir og
 10 O'Dea 1993). Nulltidsverdier representerer prosenten fri glukose i prøver. C = kocht. PF20 = matvaregradert pullulan, MW av 200 000. PI20 = farmasøytisk gradert pullulan, MW av 200 000.

Som kontroll ble glukose testet, og ga det forventede
 15 resultat. Ulike grader av pullulan virket som langsomt fordøyelige karbohydrat.

Eksempel III

Dette eksemplet beskriver ytterligere in-vitro arbeide utført med pullulan.

Tabell C

In vitro stivelsesfordøyelse (fremgangsmåte beskrevet av Muir og O'Dea) av pullulan*

% stivelse fordøyd (DM-basis) tid for fordøyelse av stivelse						
Ingrediens	0 t	0,5 t	1 t	2,5 t	5 t	15 t
Maisstivelse	0 ± 0	30,4 ± 0,9	30,1 ± 0,3	55,2 ± 1,8	62,4 ± 1,2	78,4 ± 0,3
Glukose, C	95	97,8	100	102	108,3	108
PA, C	3,0	30,8	33,8	34,1	41,4	70,2
PB, C	2,3	27,2	25,8	31,5	54	59,8
PC, C	2,3	17,1	19,4	21,5	35	59,2
PF10, C	14	24,5	56,4	61,2	77,4	91,8

*Historiske data fra Sigmas rå maisstivelse. Prosent
 5 fordøyelig stivelse, uttrykt som en prosent av tørr ingrediens, fastsatt ved fremgangsmåtene til Muir og O'Dea (α -amylase og amyloglukosidasesystem; 1992); en 15-timers in vitro inkubering er vist å samsvare med mengden stivelse som unnslipper fordøyelse i tynntarmen (Muir og
 10 O'Dea 1993). Nulltidsverdier representerer prosenten fri glukose i prøver. C = kokt. Verdier for glukose og pullulan er gjennomsnittet av triplikatanalyser. PA = pullulan, MW av 6 010. PB = pullulan, MW av 13 900. PC = pullulan, MW av 49 200. PF10 = matvaregradert pullulan, MW av 100 000.

15 Alle ulike molekylvekter av pullulan ble fordøyd ved langsom hastighet og ville ha virkning i en matvare.

Eksempel IV

Det følgende eksempel illustrerer pullulans evne til å virke som et langsomt fordøyelig karbohydrat i en dyremodell med type 2 diabetes mellitus (insulinresistens).

5 Formålet med dette eksperimentet var å sammenligne den postprandiale glykemiske responsen til fete *fa/fa* Zucker-hannrotter føret med pullulan versus maltodekstrin. Tjue fete *fa/fa* Zucker-hannrotter ble skaffet ved fem ukers alder fra Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, IN).
10 Rotter ble individuelt huset i hengende naglenebur på tørt underlag (Sani-Chips, Harlan Teklad) og ble gitt tilgang til vann og rotteføde ad libitum (pelletert; 8640 Harlan Teklad 22/5 Rodent Diet; Harlan Teklad, Madison, WI). Husfasilitetene ble holdt ved 19 til 23 °C, 30 til 70 %
15 relativ luftfuktighet, og 12 timers lys-mørke-syklus. Rottene ble håndtert 4 til 5 ganger per uke i 3 uker før eksperimentet for å akklimatisere dem til å bli håndtert av mennesker under eksperimentet. I tillegg ble rotter trent til oralt å konsumere en flytende karbohydratløsning via
20 sprøyte for måltidstoleransetesten. Dyreprotokollen ble gransket og godkjent av The Ohio State University Animal Care Committee.

Kontrolltesten var en maltodekstrinutforming (Lodex® 15; Cerestar USA Inc., Hammond, IN) ved ~0,9 g/kg kroppsvekt.
25 Lodex® ble laget i en 25 % (vekt/vol.) løsning med vann før utfordringen (totalvolum 10 ml). På samme måte ble en 25 % (vekt/vekt) pullulan- (Sigma, St. Louis, MO) løsning laget (totalvekt 14 g). Begge behandlingene ble varmet i en mikrobølgeovn i 30 sekunder på "høy" for fullstendig å løse
30 opp karbohydratløsningene 2 timer før testing.

De to ernæringsbehandlingene ble vurdert i et parallelt mønster (10 rotter per behandling). Ved testing veide rottene $275 \pm 5,5$ g (gjennomsnitt \pm SEM) og var 8 uker gamle. Etter faste over natten i 16 timer, undergikk

rottene en måltidstoleransetest. Rottene ble tilfeldig fôret med én av to ernæringsbehandlinger (1 ml) per os. Alle rotter konsumerte dietten innen en 10-minutters periode. Blodprøver ble samlet ved grunnlinje og 30, 60, 90, 120, og 180 minutter postprandialt for glukoseanalyser (Precision G[®]; Medisense, Bedford, MA). Rottene hadde fri tilgang til vann gjennom hele eksperimentet.

Blodprøver ble tatt via halevene og omtrent 5 µl blod ble umiddelbart overført direkte på en Precision G[®] blodglukoseteststrimmel og analysert for blodglukosekonsentrasjon. Helt blod ble anvendt, imidlertid korrigerer Precision G-instrumentet glukosemålingen og gir data som mg glukose/dl plasma.

Resultater

Den postprandiale glykemiske responsen til fete *fa/fa* Zucker hannrotter fôret med maltodekstrin eller pullulan kan ses i figur 1, og den gradvise økningen fra grunnlinjen i blodglukose kan ses i figur 2. Basale blodglukoseverdier var ikke ulike (116 ± 5 vs. 115 ± 5 mg/dl; henholdsvis maltodekstrin vs. pullulan). Den gradvise endringen fra grunnlinje i blodglukose ble redusert ($P < 0,01$) med 45 % for rotter fôret med pullulan ved 30 minutter postprandial (figur 2). Området under kurven (AUC) ble beregnet (Wolever og Jenkins, The use of glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986, 43, 167-172.) og ble funnet å være lavere ($P < 0,05$) for rotter fôret med pullulan (3 timer AUC 4812 ± 581 vs. 2889 ± 486 , henholdsvis maltodekstrin og pullulan).

Eksempel V

Hovedhensikten var å bestemme friske voksne ikke-diabetikers postprandiale glykemiske respons på pullulan og maltodekstrin.

Trettiseks friske, voksne individer som oppfylte alle ønskede kriterier, ble innlemmet i studien. Tjueåtte individer fullførte protokollen. Eksperimentet fulgte et dobbelblindt, to perioders, to-behandlings-
5 overkrysningsmønster med et minimum på fire dager for utvasking mellom behandlingene. Individene returnerte innen 14 dager for en repetisjonsanalyse med den passende overkrysningsbehandling. Individene ble randomisert i like antall for å studere sekvenser ved å benytte
10 datamaskingenerert tilfeldig tildeling.

Individer som oppfylte ønskede kriterier ble instruert til å konsumere en høy karbohydratdiett (mer enn 150 g karbohydrater per dag) hver av de tre dagene før hver test. Matinntak ble registrert i diettdagbøker for hvert individ
15 for å beregne karbohydratkonsum. På kvelden før måltidsglukosetoleransetesten konsumerte individene en lav-overskuddsmiddag bestående av én 8 fl oz (237 ml) boks med sjokoladen Ensure Plus® med ytterligere Ensure® Nutrition og Energy barer for å gi omtrent en tredel av hvert
20 individs individuelle daglige kaloribehov som anslått av Harrer-Benedict-ligningen (Harrer and Benedict, *A biometric study of basal metabolism in man*; Carnegie Institute: Washington, D.C, p. 227 (Publ. No. 279), 1919) multiplisert med en aktivitetsfaktor på 1,3. Individene fastet over
25 natten (10 til 16 timer) før testen. Under fasten ble individene bare tillatt å konsumere vann. Røyking var forbudt. Individene trente ikke i 24-timersperioden før måltidsglukosetoleransetesten.

På morgenen etterfølgende en faste over natten kom
30 individer til testlaboratoriet og slappet av i minst 30 minutter før en grunnlinje blodprøvesamling. Blod ble tatt ved fingerstikk (selvadministrert hvis ikke individet forespurte noe annet, ved å anvende en steril stikkeanordning) umiddelbart før måltidsglukosetoleranse-
35 testen. Individene konsumerte deretter det passende testproduktet innen en 10-minutters periode og ytterligere

blodprøver ble tatt i løpet av måltidsglukosetoleranse-
testen via selvadministrert fingerstikk ved 15, 30, 45, 60,
90, 120, 150 og 180 minutter postprandialt innen \pm 5
minutter ved hvert tidspunkt. Kapillarblodglukose ble målt
5 med en YSI-analysator (modell YSI 2700 Select Biochemistry
Analyzer, Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, OH).
Det gradvis økende område under glukosekurven ble beregnet
i henhold til Wolever et al. (The glyceimic index:
methodology and clinical implications. *Amer. J. Clin. Nutr.*
10 1991, 54, 846-854). Individene registrerte medisineringer
og subjektive gastrointestinale toleransedata over de neste
48 timer etter testen.

Ernæringsdata ble registrert for de tre påfølgende dager
før studiebesøkene. Individene registrerte mengden og typen
15 av all mat og drikke inntatt i denne tidsperioden. Kontrol-
løren eller koordinatoren gikk gjennom ernæringsdataene med
hvert individ ved fullførelse av hvert sett av 3-dagers
ernæringsdata for å sikre at: 1) det meste nøyaktige
estimat for porsjonsstørrelse av hver matvare hadde blitt
20 registrert, og 2) det var tilstrekkelig informasjon
registrert for å beregne den daglige mengden av
karbohydratinntak for tredagersperioden (> 150 gram
nødvendig daglig).

Individene ble gitt kommersielle Ensure®-produkter til
25 kveldsmåltidene før Besøk 1 og Besøk 2 ved det forutgående
besøket. Individene ble spurt om samtykke for disse
kveldsmåltidene, hvilke ble registrert på et
saksrapportskjema. Ved Besøk 1 og Besøk 2 overvar
forskningsansatte inntaket av studieproduktet for hvert
30 individ i løpet av måltidsglukosetoleransetesten.
Individene fordøyde det studerte produktet i sin helhet i
løpet av en 10-minutters periode, og samtykke ble
registrert på et saksrapportskjema.

Individene ble rekruttert fra ulike befolkninger, inkludert
35 tidligere studerte individer og andre individer fra den

allmenne befolkningen. Individder passende for deltakelse i studien måtte tilfredsstillende de følgende kriterier. Kriteriekrav for opptak i studien inkluderte: individene er 18 - 75 år gamle; er mann eller ikke-gravid kvinne minst 5 seks uker postpartum og ikke-ammende; tar ikke for tiden orale prevensjonsmidler eller oral hormonerstatningsterapi; har en kroppsmasseindeks (body mass index, BMI) på 20 - 28 kg/m²; individet har ikke diabetes mellitus eller glukoseintoleranse (undersøkt kapillarblodglukose < 110 10 mg/dl); er uten aktive metabolske eller gastrointestinale sykdommer som kan påvirke ernæringsabsorpsjon, distribu- sjon, metabolisme eller ekskresjon og har ikke noen kjente matallergier; har ikke hatt noen infeksjon (med behov for medisiner eller sykehusinnleggelse), operasjon eller 15 kortikosteroidbehandling de siste 3 måneder eller anti- biotika i de siste 3 ukene; tar ikke daglige medisiner (for eksempel acetaminofen, salicylater, diuretika etc.) som kunne interferere med næringsabsorpsjon, metabolisme, ekskresjon eller gastrisk motilitet; røker ikke; og har 20 frivillig signerte og personlig datert en samtykkeerklæring før deltakelse i studien.

Ved å oppfylle inngangskriteriene og motta tillatelse fra individet eller individets juridisk aksepterte representant før noen studiedeltakelse, ble behandlingsanvisninger 25 utført ved hjelp av en fremtidsgenerert randomisert plan. Individene mottok begge studieproduktene i en tilfeldig rekkefølge. Individder må ha konsumert minst 150 g karbo- hydrater per dag i 3-dager før, konsumert sitt lavoverskuddsmåltid kvelden før, avstått fra trening i 24- 30 timersperioden før, og fastet i 10 til 16 timer før måltidsglukosetoleransetesten. Hvis individet mislykkes i å følge disse retningslinjene før testen, vil han/hun komme igjen til en annen studiedato. Studiestaben var ansvarlig for fordeling og utdeling av studieproduktet.

35 Individene mottok begge produktene i en tilfeldig rekke- følge. De to behandlingene vurdert i dette eksperimentet

var: 1) maltodekstrin og 2) pullulan. Maltodekstrin er en delvis hydrolysert maisstivelse som er en vanlig ingrediens i mye ferdigmat og generelt ansett som trygt (GRAS; 21 CFR 184.1444). Pullulan er en stivelseslignende matingrediens som er blitt anvendt som slanketyggegummi, nyttegjøres som en tekstur for tofu, skinke og pølse, som et substrat for smaker og som middel for å beskytte smaker gjennom mikro-innkapsling og som en matvarefilm (Kimoto et al., Safety studies of a novel starch, pullulan: chronic toxicity in rats and bacterial mutagenicity. *Food and Chemical Toxicology* 1997, 35, 323-329). Disse karbohydratene ble tilsatt til juice-lignende drikker (~25 g per 250 ml) og smakssatt for å forbedre smaken. En detaljert beskrivelse av produktenes næringsprofiler kan ses i tabellen under.

15 **Tabell D: Sammensetning av studieprodukter**

	Kontroll	Test
	enheter per 8 fl oz porsjon	
Maltodekstrin, g	25	0
Pullulan, g	0	25
Natrium, mg	27	27
Kalium, mg	47	47
Klorid, mg	42	42
Vitamin C, mg	60	60

Individer konsumerte 2-8 fl oz produktporsjoner ved hver måltidsglukosetoleransetest, hvilket ga totalt 50 g karbohydrat.

Tabell E: Innholdsfortegnelse

	Kontroll	Test
	enheter per batch	
Natriumklorid, g	200	200
Kaliumcitrat, g	400	400
Natriumcitrat, g	10	10
Askorbinsyre, g	1000	1000
Pullulan PF-10, lb	0	65
Maltrin M 100, lb	65	0
Vann, lb	540	540
Kunstig villbær, lb	1,2	1,2
Naturlig kanel, g	110	110
FD&C Rød #3, g	52	52
FD&C Blå #1, g	3	3
Sukralosepulver, g	68	68

Studien besto av to behandlingsdager (Besøk 1 og Besøk 2) med en minimums utvaskingsperiode på fire dager mellom og optimalt et maksimum på 14 dager mellom studiebesøkene. For hver måltidsglukosetoleransetest konsumerte individene 2 porsjoner (~8 fl oz/porsjon) studieprodukt som ga 50 g karbohydrater. Studieproduktene ble konsumert på omtrent samme tid hver dag i løpet av hvert behandlingsbesøk.

10 Dette var et randomisert, dobbelblindt, to-perioders, to-behandlings overkrysningsstudie utført på ett sted. Minst 26 individer (13 i hver behandlingssekvens) ble tilfeldig valgt for å oppnå et fullstendig sett (periode 1 og 2) verdier for primærvariabelen for 26 individer. De
15 statistiske analysene og oversiktene ble utført på de

vurderbare individdataene og med formål å behandle-
(sekundær data: alle tilfeldig valgte individer) data.
Manglende data ble ikke tilskrevet og et individ med
manglende data for en variabel i én eller flere perioder
5 ble ikke inkludert i analysen for den variabelen. Det var
ingen midlertidige analyser.

De følgende to trinn ble utført i hver to-perioders
overkrysningsanalyse: Først en test for sekvenseffekt: a)
sammenlign to behandlingssekvenser for verdiene, sum av to
10 perioder, ved anvendelse av tosidig t-test eller (hvis
ikke-normal) tosidig Wilcoxon Rank Sum test. Andre test for
behandlingseffekt: a) hvis sekvenseffekten ikke er
signifikant ($p \geq 0,10$) så sammenlign to behandlings-
sekvenser for verdiene, ulikhet i to perioder, ved tosidig
15 t-test eller (hvis ikke-normal) tosidig Wilcoxon Rank Sum
test; b) hvis sekvenseffekten er signifikant ($p < 0,10$) så
sammenlign to behandlinger ved å benytte bare dataene fra
den første perioden i den tosidige t-testen eller (hvis
ikke normal) tosidig Wilcoxon Rank Sum-test.

20 Et resultat (bortsett fra sekvenseffekten) ble erklært å
være statistisk signifikant hvis og bare hvis en p-verdi av
en analyse er mindre enn 0,05.

Resultater

Den postprandiale glykemiske responsen til friske individer
25 matet med maltodekstrin (kontroll) eller pullulan, kan ses
i figur 4. Pullulan forårsaket en økning i blodglukose over
grunnlinje- (fastende) nivåer over den 3-timer lange
postprandialperioden. Hvis pullulan var resistent mot
fordøyelse, som klassifisert av kjent teknikk, ville en
30 ikke forvente en postprandial økning i blodglukose. Som
eksempel, viser figur 3 de minimale endringer i
postprandial blodglukosekonsentrasjoner hos
diabetikerindivider matet med det ufordøyelige
polysakkaridet, polydekstrose.

Pullulan ble langsomt fordøyd i løpet av den 3 timer lange måletidsglukosetoleransetesten som indikert av et redusert tidlig faseutslag og deretter en opprettholdelse av de senere faseutslag sammenlignet med maltodekstrin, en hurtig s fordøyelig stivelse. Det gradvis økende areal under glukosekurven var lavere ($P < 0,01$) for individer matet med pullulan ($268 \pm 15,6$ vs. $135 \pm 11,6$ mmol. min/l, henholdsvis maltodekstrin og pullulan).

P a t e n t k r a v

1. Anvendelse av pullulan i fremstillingen av et medikament for å frembringe en dempet glykemisk respons i en diabetisk pasient ved å administrere til nevnte
5 diabetiske pasient en tilstrekkelig mengde pullulan, hvori nevnte pullulan befinner seg i et måltidserstatningsprodukt, nevnte måltidserstatningsprodukt inneholder videre vitaminer, mineraler, en proteinkilde som tilveiebringer fra 10 til 35% av den totale mengde kalorier, en fettkilde
10 som tilveiebringer fra 10 til 50% av den totale mengde kalorier, og et karbohydratsystem som tilveiebringer fra 25 til 80% av den totale mengde kalorier, nevnte pullulan tilveiebringer fra 10 til 50% av den totale mengde karbohydratkalorier.

- 15 2. Anvendelse ifølge krav 1, hvori nevnte måltidserstatningsprodukt er en bar eller en drikk.

3. Et måltidserstatningsprodukt,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t o m f a t t e r :

en proteinkilde som tilveiebringer fra 10 til 35% av
20 den totale mengde kalorier,

en fettkilde som tilveiebringer fra 10 til 50% av den totale mengde kalorier, og

et karbohydratsystem som tilveiebringer fra 25 til 80%
av den totale mengde kalorier, hvori pullulan
25 tilveiebringer fra 10 til 50% av den totale mengde karbohydratkalorier, mineraler og vitaminer.

4. Måltidserstatningsproduktet ifølge krav 3 hvori nevnte måltidserstatningsprodukt er en bar eller en drikk.

Glykemisk respons av pullulan vs maltodekstrin

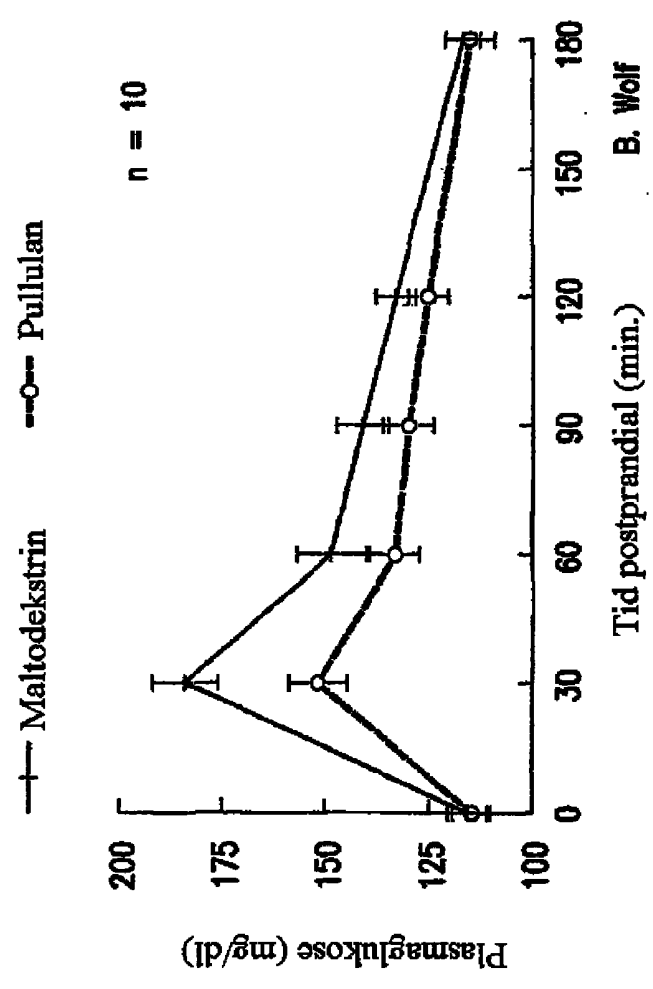


FIG.1

Gradvis endring fra grunnlinje i plasmaglukose

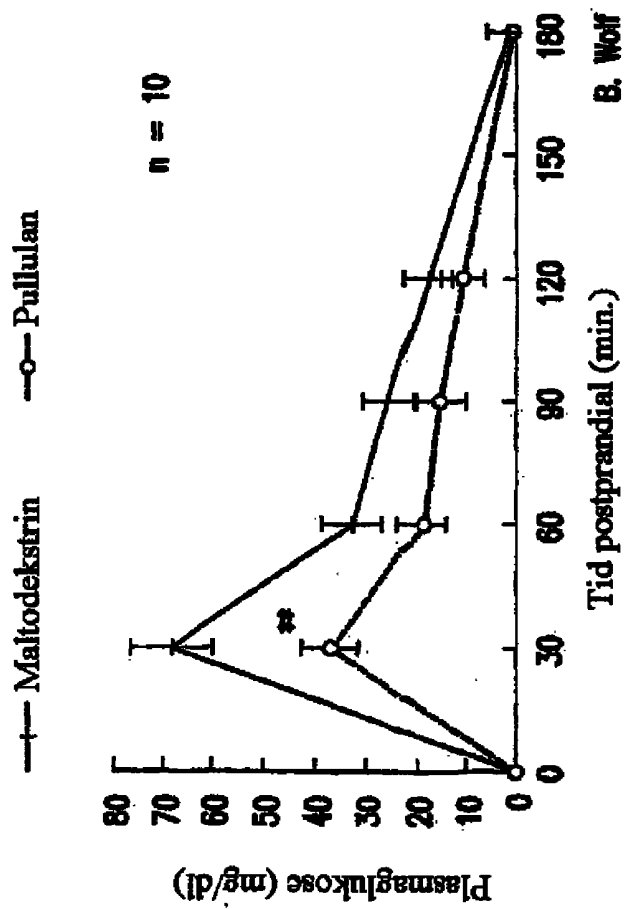


FIG.2

Postprandial glykemisk respons i type 2-diabetikere
(data fra Pfizers 1978 Food Additive Petition)

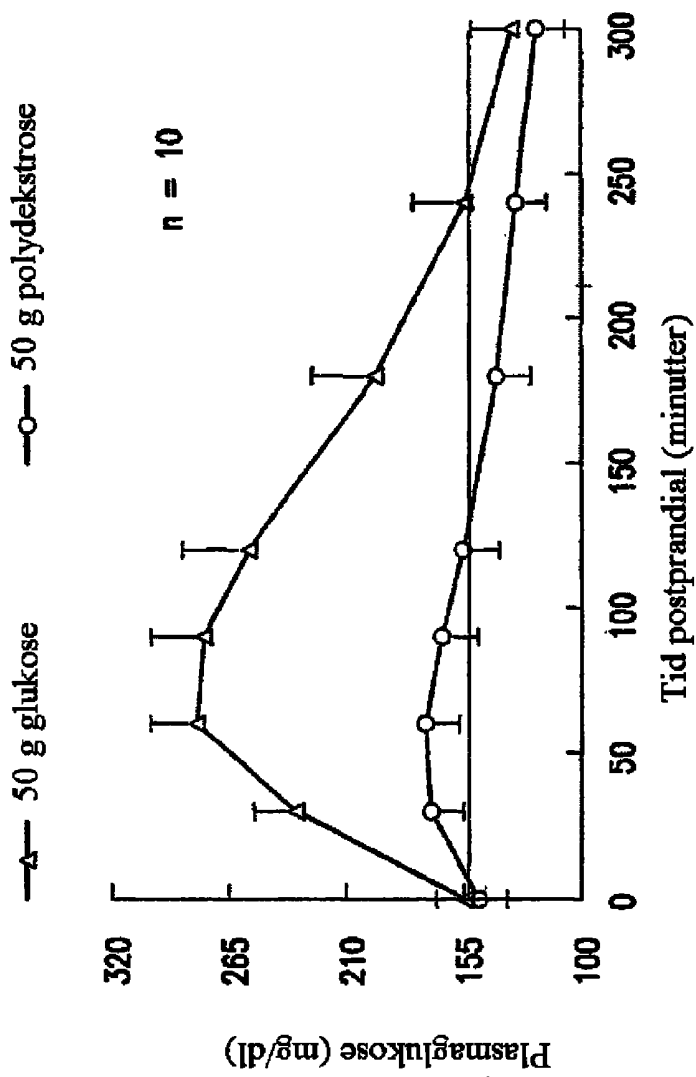
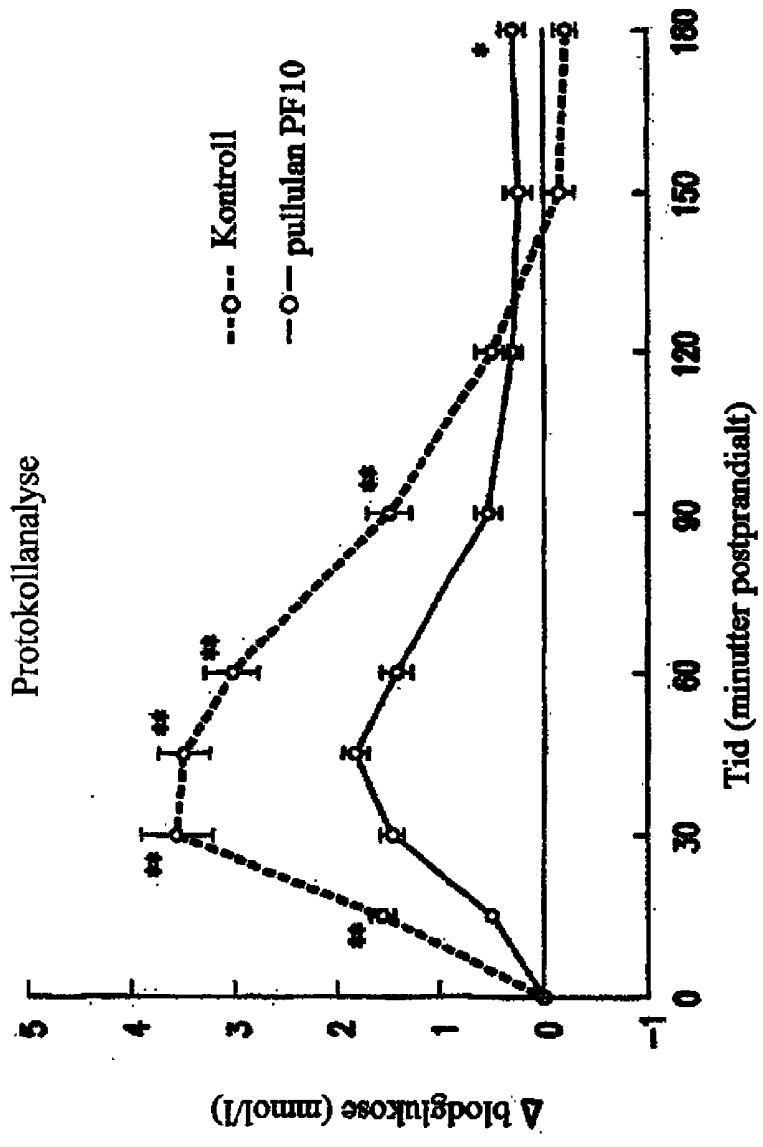


FIG.3



Verdier representerer gjennomsnitt ± SEM, n=28, *P < 0,05, **P < 1,01

FIG.4