



(19) österreichisches
patentamt

(10) **AT 502 098 B1 2007-04-15**

(12)

Patentschrift

(21) Anmeldenummer: A 1150/2004 (51) Int. Cl.⁸: **A61K 38/44** (2006.01)
(22) Anmeldetag: 2004-07-07
(43) Veröffentlicht am: 2007-04-15

(56) Entgegenhaltungen:
US 2004/0115189A GB 479487A
US 4725540A US 3639579A
FR 2101095A DE 10239029A1
SCORABELLI L. ET AL., CHIR. ITAL.
1979 OCT.

(73) Patentanmelder:
MISSBICHLER ALBERT DR.
A-1210 WIEN (AT)
REICHL HERWIG MAG.
A-8262 ILZ (AT)

(72) Erfinder:
MISSBICHLER ALBERT DR.
WIEN (AT)
REICHL HERWIG MAG.
ILZ (AT)
GABOR FRANZ DR.
GERERSDORF (AT)

(54) DIAMINOOXIDASE-HÄLTIGE ZUSAMMENSETZUNG

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen und Nahrungsergänzungsmittel umfassend Diaminoxidase nicht-pflanzlichen Ursprungs und deren Verwendung.

AT 502 098 B1 2007-04-15

Die vorliegende Erfindung betrifft Zusammensetzungen zur Behandlung bzw. zur Vorbeugung von Histamin-induzierten Krankheiten und Krankheitszuständen.

Histamin (1H-Imidazol-4-Ethylamin) entsteht durch enzymatische Decarboxylierung von Histidin und ist somit ein basisches biogenes Amin mit einem Molekulargewicht von 111 Da.

Im Organismus kommt Histamin praktisch ubiquitär vor. Es wird vom Menschen selbst produziert und in den metachromatischen Granula der Mastzellen und basophilen Leukozyten in inaktiver Form gespeichert, wo es zur sofortigen Freisetzung zur Verfügung steht. Die höchsten Histamin-Konzentrationen werden in der Lunge gemessen. Nach der Freisetzung ist Histamin ein äußerst potenter Mediator einer Vielzahl von physiologischen und pathophysiologischen Prozessen, oftmals auch über Wechselwirkung mit Zytokinen.

Darüber hinaus kann Histamin auch von außen in den Körper gelangen, einerseits durch Einatmen oder aber auf dem oralen Weg, beispielsweise durch die Aufnahme von histaminhaltigen Lebensmitteln, wie Käse, Wein, Fischkonserven und Sauerkraut.

Die wichtigsten Funktionen und Wirkungen von Histamin im menschlichen bzw. tierischen Körper sind:

- 1) Dilatation der Kapillaren, Erhöhung der Kapillarpermeabilität und Blutdruckabfall.
- 2) Kontraktionen der glatten Muskulatur, u.a. der Bronchialmuskeln in der Lunge.
- 3) Induktion einer erhöhten Magensäuresekretion.
- 4) Erhöhung der Herzfrequenz.
- 5) Histamin ist der Mediator der allergischen Soforttyp-Reaktion, es ist der wichtigste Mediator bei allergischen Erkrankungen, wie Rhinitis allergica (Heuschnupfen) und Asthma bronchiale.
- 6) Darüber hinaus ist Histamin der klassische Auslöser einer Urticaria (Nesselausschlag) und spielt bei Medikamenten-Allergien bzw. Unverträglichkeiten eine wichtige Rolle.

Hohe Konzentrationen von freiem zirkulierendem Histamin lösen unerwünschte Wirkungen aus wie Kopfschmerzen, verlegte bzw. rinnende Nase, Atemwegsobstruktionen, Tachykardie sowie Extrasystolen, weiters Magen- und Darmbeschwerden, die zu weichem Stuhl bis Durchfällen führen können, und Hypotonie. Oft werden auch Schwellungen der Augenlider, gelegentlich auch urticarielle Exantheme beschrieben. Des Weiteren können Hautrötungen, Blutdruckabfall und Bronchospasmen auftreten. Folgende Tabelle zeigt die Symptome in Abhängigkeit von der Histaminkonzentration im Blut.

<i>Histamin (ng/ml)</i>	<i>Körperreaktionen</i>
0-1	keine
1-2	Verstärkte Magensaftsekretion
3-5	Tachykardie, Hautirritationen
6-8	Blutdruckabfall
7-12	Bronchospasmus
approx. 100	Herzstillstand

Im Organismus von Säugetieren wird Histamin von zwei Enzymen abgebaut: Diaminoxidase (DAO, EC 1.4.3.6) und Histamin-N-Methyltransferase (NMT, EC 2.1.1.8) (Mizuguchi et al. 1994). DAO katalysiert die oxidative Deaminierung von Histamin zu Imidazolacetaldehyd; NMT katalysiert die N-methylierung zu N-Methylhistamin.

Beide Abbauewege sind für den Organismus essentiell: DAO entfernt Histamin, das beispielsweise über die Nahrung in den Gastrointestinaltrakt aufgenommen wurde, NMT steuert die histaminerge Signalübertragung im Nervensystem (Kitanaka et al. 2002).

Die Hauptaufgabe der DAO ist es zu verhindern, dass über die Nahrung aufgenommenes Histamin aus dem Darm in den Blutkreislauf gelangt. Versagt dieser Schutzmechanismus, kann es im Extremfall auch zu einem anaphylaktischen Schock kommen (Taylor 1986, Nilsson et al. 1996). DAO ist ein sekretorisches Protein und arbeitet daher extrazellulär, wohingegen N-Methyltransferase ausschließlich im Zytosol aktiv ist (Küfner et al. 2001).

Die native DAO, die neben Histamin weitere biogene Amine, wie beispielsweise Putrescin, Spermidin und Kadaverin, abbauen kann, und die beispielsweise aus Schweineniere gewonnen wird, ist ein homodimeres kupferhaltiges Glycoprotein, bei welchem die Untereinheiten über Disulfidbrücken verbunden sind. DAO hat ein Molekulargewicht von etwa 182 kDa (Kluetz and Schmidt 1997, Rinaldi et al. 1982) und einen Kohlenhydratanteil von etwa 11% (Shah and Ali 1988). Das Enzym gehört zur Klasse der kupferhaltigen Aminooxidasen, welche die oxidative Deaminierung von primären Aminen zu Aldehyden, Ammoniak und Wasserstoffperoxid nach dem folgenden allgemeinen Reaktionsschema katalysieren (Bachrach 1985): $\text{RCH}_2\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 \Rightarrow \text{RCHO} + \text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O}_2$, wobei der Rest R eine Aminogruppe enthält.

Charakteristisch für die kupferhaltigen Aminooxidasen ist ein Topachinon im aktiven Zentrum, das durch post-translationale Modifikation eines konservierten Tyrosin-Rests entsteht (James et al. 1990, James et al. 1992, Mu et al. 1992).

DAO ist hauptsächlich im Dünndarm, in der Leber, in den Nieren und im Blut in weißen Blutzellen zu finden. Bei Schwangeren wird DAO zusätzlich in der Plazenta gebildet. Schwangere haben etwa 500- bis 1000-mal höhere Blut-DAO-Spiegel als Nicht-Schwangere. DAO wird kontinuierlich produziert und in das Darmlumen ausgeschieden. Bei einem gesunden Menschen wird Histamin-reiche Nahrung daher bereits im Darm von Histamin weitgehend befreit. Das verbleibende Histamin wird beim Durchtritt durch die Darmschleimhaut von der dort befindlichen DAO abgebaut. Histamin wird zu Imidazolacetaldehyd und weiters zu Imidazol-acetessigsäure zerlegt. Die Co-Faktoren der DAO sind 6-Hydroxydopa und wahrscheinlich Pyridoxalphosphat, das Vitamin B6. DAO ist ein empfindliches Enzym, das von verschiedenen Substanzen, wie anderen biogenen Aminen, Alkohol und seinem Abbauprodukt Acetaldehyd und verschiedenen Medikamenten, gehemmt werden kann. In neuronalem Gewebe konnte bisher keine DAO-Aktivität nachgewiesen werden.

Wie bereits zuvor erwähnt kann über die Nahrung aufgenommenes, körperfremdes Histamin aber auch körpereigenes Histamin aufgrund von allergischen Reaktionen eine Vielfalt von Störungen auslösen. Hinsichtlich der klinischen Wertigkeit sind dabei mindestens drei Formen einer Histamin-Intoleranz auf der Basis einer verminderten DAO-Aktivität hervorzuheben:

- Wenige Menschen haben einen angeborenen DAO-Mangel und verlieren diesen auch nicht.
- Während eines Infektes der Darmschleimhaut kann ein vorübergehender DAO-Mangel auftreten. Nach Abheilen des Infektes normalisiert sich auch die DAO-Aktivität.
- Im Rahmen der Gabe verschiedener aktivitätshemmender Substanzen kann es exogen zu einer verminderten DAO-Aktivität kommen. Dazu gehören vorrangig Alkohol und sein Abbauprodukt Acetaldehyd, gewisse aminreiche Nahrungsmittel und viele Medikamente.

In allen Fällen treten die eingangs beschriebenen Symptome mehr oder weniger massiv auf und lassen sich in den meisten Fällen nicht einfach zuordnen. Eine schnelle Abklärung der funktionellen Aktivität des Enzyms erlaubt eine rasche und einfache Therapie und die Erstellung eines entsprechenden Diätplans.

Ein häufiger Grund für das Auftreten von Histamin-Intoleranz ist die Sensibilität des Enzyms gegenüber einer Vielzahl von chemischen Substanzen. Viele davon kommen in verschiedenen Arzneimitteln vor. Die wichtigsten DAO-Inhibitoren sind Acriflavine, Diazepam, N-Methyl-N-Formylhydrazin, b-Aminopropionitril, Dimaprit, O-Methylhydroxylamin, Agmantine, Ethanol (10%), Pargylin, Aldomet, Furosemid, Phenamil, Amilorid, Guanabenz, Phenelzin, Aminoguanidin, Guanfacin, Phenformin, Amitryptilin, Guanidin, Phenylpiazin, Amodiaquin, Haloperidol, Promethiazin, Anserin, Hyamin 1622, Propranolol, Aziridinyalkylamine, Hydroxychloroquin, Putrescin, B1 Pyrimidin, Hydroxylamin, Quinacrin, Burimamid, Impromidin, Semicarbazid, Cadaverin, Imidazolderivate, Thiamin, Carnosin, Iproniazid, Thioridazin, Chlorothiazid, Isocarboxazid, Tranylcypamin, Chlorpromazin, Isoniazid, Trimethoprim, Cimetidin, Metiamid, Tryptamin, Clonidin, Metronidazol, Tyramin, Cyanid, Nazlinin (Alkaloid), Diamine (auch Histamin) und N-Methylhistamin.

In der GB 479 487 A ist die Herstellung von Histaminase-hältigen Produkten aus Darmschleimhaut beschrieben. Die dadurch hergestellten therapeutischen Produkte können einem Individuum oral oder parenteral zugeführt werden, wobei diese Zuführung zum Abbau von Histamin im Körper des Individuums führt.

In der US 4 725 540 A wird ein Verfahren zur Herstellung von Histaminase bzw. Histaminase umfassenden Mitteln offenbart. Bei diesem Verfahren wird ein Histaminase-produzierender Mikroorganismus zunächst kultiviert, bei einer bestimmten Zellzahl bzw. Zelldichte isoliert und mit einem beliebigen Verfahren lysiert. Dabei haben sich vor allem *Lactobacillus bulgaricus* und *Candida crusei* als geeignet erwiesen. Die Histaminasen, die gemäß diesem Verfahren hergestellt wurden, können in Lebensmitteln, Getränken und Futtermitteln zur Reduktion von Histamin eingesetzt werden.

Die US 3 639 579 A betrifft eine pharmazeutische Zubereitung, die unter anderem Diaminooxidase enthalten kann, zur Behandlung von Hämorrhoiden. Die dabei verwendete Diaminooxidase wird aus Schweinenieren gewonnen.

In der FR 210 095 A ist eine pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung von Krankheiten, die durch Hyperhistaminämie bewirkt sind, geoffenbart. Eine derartige Zusammensetzung umfasst Diaminooxidase, welche aus der humanen Plazenta gewonnen wird und in der Lage ist Histamin, Putrescin und Cadaverin nicht aber Phenylethylamin und Tyramin zu oxidieren.

Die DE 102 390 29 A1 betrifft kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, die unter anderem auch Diaminooxidase enthalten können. Diese kosmetischen Zubereitungen können zur Aufhellung von Haut herangezogen werden oder um den Hautbräunungsprozess zu beeinflussen.

In der WO 02/43745 wird die systemische Verwendung von DAO pflanzlichen Ursprungs zur Behandlung von Histamin-vermittelten Erkrankungen offenbart. Die Verabreichung von DAO oder von Enzymen allgemein, die aus Pflanzen direkt isoliert werden, ist aufgrund des häufigen Vorkommens von Allergenen in Pflanzen sehr problematisch, vor allem in Anbetracht der Tatsache, dass die in der WO 02/43745 offenbarten Hülsenfrüchte ein starkes allergenes Potential aufweisen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Zusammensetzungen zur Behandlung und zur Prävention von Histamin-induzierten Krankheiten und Krankheitszuständen zur Verfügung zu stellen, die die Nebenwirkungen der am Markt befindlichen Produkte, die vorwiegend Cortison

umfassen, nicht aufweisen und die Nachteile des oben angeführten Standes der Technik beseitigen.

Daher betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Histamin-induzierten Krankheiten und Nahrungsergänzungsmittel-Zusammensetzungen mit Diaminoxidase nicht-pflanzlichen Ursprungs als aktivem Reagenz, wobei die Zusammensetzung als magensaftresistente Darreichungsform vorliegt.

Die Verwendung von DAO nicht-pflanzlichen Ursprungs in pharmazeutischen und Nahrungsergänzungsmitteln hat den Vorteil, dass in Pflanzen vorkommende Allergene die Verabreichung von DAO nicht negativ beeinflusst, da Allergene die körpereigene Histaminausschüttung wesentlich fördern. Es ist bekannt, dass vor allem Pflanzenstoffe für Histamin-induzierte Krankheiten verantwortlich sind. Die vollständige Entfernung allergieauslösender Inhaltstoffe aus einer DAO-Präparation pflanzlichen Ursprungs ist nur mit hohem präparativen Aufwand möglich, hingegen ist die erfindungsgemäße DAO, welche einen nicht-pflanzlichen Ursprung aufweist gänzlich frei von derartigen pflanzlichen Allergenen.

Gemäß der vorliegenden Erfindung werden unter nicht-pflanzlichen Ursprung alle DAO umfasst, die nicht aus Pflanzen sondern aus tierischen Organismen oder sonstigen nicht-pflanzlichen Organismen gewonnen werden. Des Weiteren fallen erfindungsgemäß unter diese Definition alle DAO, die rekombinant in Zellkulturen (tierischen, bakteriellen, Hefen und dgl.) bzw. in nicht-pflanzlichen Organismen jeglicher Art hergestellt werden, wobei die DNA für die rekombinant hergestellte DAO von pflanzlichen und/oder tierischen Organismen mittels im Stand der Technik bekannten Methoden isoliert und in Expressionssysteme kloniert und exprimiert wird.

Pharmazeutische Zusammensetzungen weisen eine Darreichungsform auf, die eine Verabreichung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus oral und peroral ermöglicht. Durch die orale und perorale Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ist es möglich DAO in den Magen-Darm-Trakt eines Individuums zu bringen und dort Histamin-induzierte Krankheiten durch Abbau von Histamin erfolgreich zu unterbinden bzw. zu behandeln. Der Wirkungsbereich der DAO beschränkt sich dabei vorwiegend auf den Darm-Trakt, da der hohe Säuregehalt im Magen sich negativ auf die Aktivität von DAO auswirkt. Daher ist es erforderlich bei oraler bzw. peroraler Verabreichung DAO bis zum Erreichen des Darm-Traktes vor Magensäure zu schützen.

Die pharmazeutische Zusammensetzung wird in einer magensaft-resistenten Darreichungsform, insbesondere als magensaftresistente Pellets, Tabletten oder Kapseln, dargereicht. Gemäß der vorliegenden Erfindung ist es möglich, DAO durch entsprechend den im Stand der Technik bekannten Aufbereitungsmethoden in pharmazeutischen Darreichungsformen zu überführen. Daher enthalten pharmazeutische Zusammensetzungen, die DAO beinhalten, auch weitere Inhaltstoffe, die verwendet werden, um einerseits das Enzym zu stabilisieren und andererseits das Enzym in die entsprechende galenische Form zu bringen. DAO kann natürlich auch mit anderen pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder getrennt verabreicht werden, sofern das Enzym nicht durch einen dieser Wirkstoffe dermaßen inhibiert wird, dass eine Aktivität des Enzyms nicht die gewünschte Wirkung entfaltet.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Nahrungsergänzungsmittel-Zusammensetzung, die als magensaftresistente Darreichungsform, insbesondere als magensaftresistente Pellets, Kapseln oder Tabletten vorliegt. Die orale Verabreichung von DAO mittels eines Nahrungsmittels bzw. Nahrungsergänzungsmittels setzt voraus, dass dieses Enzym in jenen Bereich des Körpers gelangt, in dem es seine Wirkung entfalten soll. Da Histamine im Darm-Trakt eine bedeutende Rolle spielen, ist es notwendig, dass DAO in der Weise adaptiert wird, dass es unbeeinträchtigt den stark säurehaltigen Magen passieren kann. Vorzugsweise ist dabei die DAO als magensaftresistentes Pellet aufgearbeitet.

Vorzugsweise umfassen alle in der vorliegenden Erfindung offenbarten Zusammensetzungen Diaminoxidase tierischen Ursprungs. Durch die Verwendung von tierischem DAO ist es möglich, dem menschlichen bzw. tierischen Körper ein Enzym zuzuführen, das dem von diesen Individuen selbst hergestellten Enzym bezüglich Glykosylierung, Aktivität und Spezifität der vom
5 diesen Individuum selbst produzierten DAO sehr nahe kommt. Weiters ist es möglich pflanzliche Allergene zur Gänze von der Herstellung von DAO auszuschließen.

Vorzugsweise wird die Diaminoxidase aus Schweinenieren gewonnen. Schweinenieren zeichnen sich vor allem durch ihren hohen Gehalt an DAO aus. Aus Schweineniere kann das Enzym
10 in einfacher Weise mit den im Stand der Technik bekannten Methoden isoliert werden.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfassen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Diaminoxidase rekombinanten Ursprungs. Durch die rekombinante Herstellung von DAO ist es möglich, große Mengen an Enzym herzustellen und dieses Enzym in
15 einer hohen Ausbeute zu reinigen.

Vorzugsweise wird die rekombinante Diaminoxidase in prokaryotischen, vorzugsweise in bakteriellen, oder eukaryotischen, vorzugsweise in tierischen oder Hefe-, Zellkulturen exprimiert und aus den oben genannten Expressionssystemen isoliert. Die Aufreinigung mittels dieser
20 Expressionssysteme hergestellten DAO, die entweder in den Zellen exprimiert oder aus den Zellen während der Expression ausgeschleust wird, erfolgt durch die im Stand der Technik bekannten Methoden. Dabei ist es auch möglich die DAO mit einer Peptid- (z.B. His-Tag), Polypeptid- oder Proteinsequenz (z.B. GST-Tag) zu versehen um die Aufreinigung zu vereinfachen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Diaminoxidase nicht-pflanzlichen Ursprungs zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Histamin-induzierten Krankheitsbildern, insbesondere von Bauchschmerzen, Durchfall, Histamin-Intoleranz, Kopfschmerzen und Übelkeit. DAO ist bekannterweise für den Abbau von
30 Histamin im menschlichen und tierischen Körper verantwortlich. Da Histamin-induzierte Krankheiten durch einen Überschuss von Histamin, das aufgrund eines Mangels an Diaminoxidase, durch Inhibition von DAO oder durch einen Histaminüberschuss, der in der Regel durch Nahrungsmittel, aber auch durch weitere extrinsische Faktoren, wie z.B. Kontakt mit Allergenen, hervorgerufen werden, eignet sich die Verabreichung von DAO nicht-pflanzlichen Ursprungs zur
35 Behandlung dieser Krankheiten bzw. Krankheitsbilder.

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Diaminoxidase nicht-pflanzlichen Ursprungs zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Scombrotismus. Scombrotismus ist eine Histaminvergiftung nach Genuss von Makrelenarten, z.B. von Thunfisch. Bei Unterbrechung der Kühlkette bzw. bei Verzögerung der Zubereitung bilden sich bei Scombriden sogenannte Scombrotine, die zu einer Histaminanreicherung führen. Folge dieser Histaminvergiftung sind unter anderem Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Urticaria. DAO kann in diesem Fall als Detoxikationsmittel verwendet werden.

Gemäß eines weiteren Aspekts der vorliegenden Erfindung wird Diaminoxidase nicht-pflanzlichen Ursprungs als Nahrungsmittelergänzung verwendet. Durch den Zusatz von DAO zu Nahrungsmitteln bzw. bei der Einnahme von DAO-haltigen Nahrungsergänzungen kann die in den Lebensmitteln vorhandene Histaminkonzentrationen reduziert bzw. die Symptome einer etwaigen Histaminbelastung unterbunden werden.

Die Erfindung wird weiters durch folgendes Beispiel erläutert, ohne jedoch auf dieses beschränkt zu sein.

Beispiel 1

DAO wurde in einem Pellet auf Carbopol-Basis aktiv stabilisiert und das Pellet wurde mit einer magensaftresistenten Schicht überzogen. Im Dissolutionstest konnte gezeigt werden, dass mehr als 70% der Aktivität innerhalb der ersten Stunde in die Umgebung freigesetzt wird.

5

Patentansprüche:

10

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Histamin-induzierten Krankheiten, umfassend Diaminoxidase nicht-pflanzlichen Ursprungs, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Zusammensetzung als magensaftresistente Darreichungsform vorliegt.

15

2. Nahrungsergänzungsmittel-Zusammensetzung, umfassend Diaminoxidase nicht-pflanzlichen Ursprungs, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Zusammensetzung als magensaftresistente Darreichungsform vorliegt.

20

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, *dadurch gekennzeichnet*, dass die magensaftresistente Darreichungsform ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pellets, Kapseln und Tabletten.

25

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Zusammensetzung Diaminoxidase tierischen Ursprungs umfasst.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Diaminoxidase aus Schweineiere stammt.

30

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Zusammensetzung Diaminoxidase rekombinanten Ursprungs.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Zusammensetzung rekombinante Diaminoxidase gewonnen aus prokaryotischen, vorzugsweise aus bakteriellen, oder aus eukaryotischen, vorzugsweise aus tierischen oder Hefe-, Zellkulturen umfasst.

35

8. Verwendung von Diaminoxidase nicht-pflanzlichen Ursprungs zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 3 bis 7 zur Behandlung von Bauchschmerzen, Durchfall, Histamin-Intoleranz, Kopfschmerzen und Übelkeit.

40

9. Verwendung von Diaminoxidase nicht-pflanzlichen Ursprungs zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Scombrotismus.

10. Verwendung von Diaminoxidase nicht-pflanzlichen Ursprungs zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 3 bis 7 zur Entfernung von Histamin aus dem Darm.

45

Keine Zeichnung

50

55