



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 056 103 A1** 2007.05.24

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 056 103.9**

(22) Anmeldetag: **23.11.2005**

(43) Offenlegungstag: **24.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 38/52** (2006.01)

A61K 38/44 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Pro Natura Gesellschaft für gesunde Ernährung
mbH, 60318 Frankfurt, DE**

(72) Erfinder:

**Wyrobnik, Harry, 60431 Frankfurt, DE; Wyrobnik,
Daniel, 60322 Frankfurt, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

US 63 95 299 B1

US 43 96 602

WO 03/0 51 391 A1

WO 99/57 986 A1

**Chen, W.P. und Anderson, A.W., In: Appl. Environ.
Microbiol., 1979, Vol. 38, S. 1111-1119;**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Mittel zur Anwendung bei Blutzuckerstoffwechselstörungen einschließlich Diabetes**

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Mittel zur Anwendung bei Diabetes beschrieben, welches mit Hilfe von 5-D-Fruktose-Dehydrogenase und Glucose-Isomerase den Glucosegehalt der Nahrung und sonstiger Stoffe reduziert.

Beschreibung

[0001] Gegenstand der Erfindung ist ein Mittel zur Anwendung bei Diabetes, welches den Glucosegehalt der Nahrung und sonstiger verzehrter Stoffe reduziert. Dabei werden unter dem Begriff „Diabetes“ im Sinne dieser Patenanmeldung sämtliche Formen gestörten Blutzuckerstoffwechsels einschließlich aller Formen von Diabetes, wie z.B. Diabetes I einschließlich LADA-Diabetes (latent autoimmune diabetes in adults), Diabetes II und Schwangerschaftsdiabetes verstanden. Die Erfindung ist demnach auch für Personen geeignet, deren Blutzuckerstoffwechsel nur geringfügig gestört ist, so daß sie (noch) nicht als Diabetiker im medizinischen Sinne bezeichnet werden.

[0002] Unter glucosehaltig werden im Sinne dieser Patenanmeldung alle Stoffe und Nahrungsmittel verstanden, welche entweder Glucose in Reinform enthalten, oder aus denen im Verdauungstrakt Glucose freigesetzt werden kann, wie z.B. aus Saccharose. Aus dieser wird im Darm durch enzymatische Spaltung Glucose und Fructose zu gleichen Teilen freigesetzt.

[0003] Die bisherigen Therapien bei Blutzuckerstoffwechselstörungen beschränken sich im Wesentlichen darauf, den Insulingehalt im Blut zu erhöhen (durch das Zuführen von Insulin oder durch das Verstärken der Insulinausschüttung) bzw. die Insulinwirksamkeit zu verstärken. Ein anderer Weg besteht in der Verzögerung der Aufnahme von Kohlenhydraten (Resorptionsverzögerer) mit der Folge von abdominalen Beschwerden wegen des bakteriellen Abbaus der in die unteren Darmabschnitte gelangenden Kohlenhydrate.

[0004] Trotz aller bisher gefundenen Behandlungsmöglichkeiten von Diabetes besteht weiterhin ein Bedarf an Mitteln, die auf schonende Weise das Ansteigen des Blutzuckerspiegels in Folge der Zufuhr glucosehaltiger Nahrung und Stoffe verhindern oder verringern. Dies kann erfindungsgemäß durch die Kombination zweier Enzyme erreicht werden. Dabei handelt es sich um die Enzyme 5-D-Fructose-Dehydrogenase und Glucose-Isomerase.

[0005] Das Enzym 5-D-Fructose-Dehydrogenase bewirkt die Umwandlung von D-Fructose zu 5-Keto-D-Fructose. Das Enzym Glucose-Isomerase bewirkt die Umwandlung von Glucose in Fructose und umgekehrt. Hierbei stellt sich – je nach vorliegender Temperatur – ein Gleichgewicht mit etwa 50% Glucose und 50% Fructose ein.

[0006] Die erfindungsgemäße Wirkung der Enzymkombination sei am Beispiel der Stärke erläutert. Da aus Stärke während der Verdauung vor allem Glucose als Monosaccharid freigesetzt wird, wird diese von

der Glucose-Isomerase in Fructose überführt, welche dann von der 5-D-Fructose-Dehydrogenase in die vom Körper nicht verwertbare 5-Keto-D-Fructose umgewandelt wird. Die 5-D-Fructose-Dehydrogenase verhindert so, dass sich das oben beschriebene Gleichgewicht einstellen kann. Daher wird die Glucose-Isomerase so lange Glucose in Fructose, welche ihrerseits von der 5-D-Fructose-Dehydrogenase in 5-Keto-D-Fructose dehydriert wird, umwandeln, bis keine Glucose mehr in der Nahrung bzw. dem Speisebrei vorhanden ist.

[0007] Auch bei Saccharose läßt sich mit diesem Kombinationsmittel eine Glucosereduzierung erreichen. Die während der Verdauung aus der Saccharose freigesetzte Fructose wird, wie oben beschrieben, von der 5-D-Fructose-Dehydrogenase in 5-Keto-D-Fructose umgewandelt. Die Glucose-Isomerase wird daraufhin versuchen, das sich ergebende Ungleichgewicht auszugleichen, in dem sie Glucose zu Fructose umwandelt. Dieser Umwandlungsprozess wird wiederum so lange weitergehen, bis keine Glucose mehr im Speisebrei vorhanden ist. Es ist möglich, dass bis dahin ein Teil der für den Organismus leicht verwertbaren Glucose bereits resorbiert worden ist. Jedoch wird die Menge der insgesamt aus einer zuckerhaltigen Mahlzeit resorbierten Glucose mit Hilfe der hier vorgestellten Erfindung erheblich reduziert werden. Je nach dem wie hoch die Enzymaktivität pro Dosiseneinheit und wie hoch der Glucosegehalt der jeweiligen Mahlzeit ist, läßt sich die Menge an Glucose, die der Körper resorbiert, beeinflussen. Erfindungsgemäß läßt sich, falls erwünscht, auch eine fast komplette Eliminierung der Glucose bewerkstelligen.

[0008] Gegenstand der Erfindung ist deshalb ein Mittel zur Anwendung bei Diabetes, das als Wirkstoffe Glucose-Isomerase und 5-D-Fructose-Dehydrogenase enthält.

[0009] Die erfindungsgemäße Enzymkombination hat außerdem auch den bei Diabetes erwünschten Effekt der Reduzierung der Kalorienzufuhr, da die Enzymkombination, wie oben beschrieben, in der Nahrung enthaltene Kohlenhydrate in unverdauliche 5-Keto-D-Fructose umwandelt. Insbesondere beim Diabetes Typ II ist dies erwünscht, da die Betroffenen häufig an Übergewicht, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen leiden.

[0010] Die Erfindung beruht somit darauf, dass die in den verzehrten Kohlenhydraten, wie z.B. Saccharose, enthaltene oder aus diesen im Darm freigesetzte Glucose durch die gleichzeitig oder zumindest zeitnah eingenommene Mischung der Wirkstoffe Glucose-Isomerase und 5-D-Fructose-Dehydrogenase durch Umwandlung der Glucose in Fructose und deren anschließende Dehydrierung zu 5-Keto-D-Fructose für die unerwünschte Resorption aus dem Darm

in den Blutkreislauf nicht mehr zur Verfügung steht. Die Enzyme werden Glucose in Fructose und diese in die 5-Keto-D-Fructose überführen, bis keine Glucose mehr vorhanden ist. Dabei kann die Dosierung der zugesetzten Enzyme so gewählt werden, dass auch bei Zufuhr größerer Mengen an Glucose die Reaktion schnell genug ablaufen kann.

[0011] Das erfindungsgemäße Mittel wird in der Regel peroral vor den Mahlzeiten, zu den Mahlzeiten oder unmittelbar danach eingenommen, damit es im Nahrungsbrei seine Wirkung auf Glucose entfalten kann. Das erfindungsgemäße Mittel kann einem Nahrungsmittel auch vor dem Verzehr zugesetzt werden. Es kann auch in immobilisierter Form verwendet werden. Erfindungsgegenstand sind auch Mittel, die neben anderen Wirkstoffen zusätzlich noch eine Kombination der Wirkstoffe Glucose-Isomerase und S-D-Fructose-Dehydrogenase enthalten. Das erfindungsgemäße Mittel wird z.B. in Form von Kapseln angewendet, die außer dem Wirkstoff auch noch andere bekannte und übliche Hilfsstoffe enthalten wie zum Beispiel Dicalciumphosphat, Maltodextrin, mikrokristalline Cellulose und/oder Laktose.

[0012] Die Aktivität der Glucose-Isomerase wird erfindungsgemäß in Einheiten definiert, wobei eine Einheit diejenige Menge Glucose-Isomerase 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.

[0013] Bei einer nach dieser Definition bestimmten Enzymaktivität sollte das erfindungsgemäße Mittel Glucose-Isomerase in einer Menge bzw. Aktivität von 0,01 bis 100.000 GIU (=Glucose-Isomerase Units), vorzugsweise 0,05 bis 10.000 GIU und besonders bevorzugt 0,1 bis 1.000 GIU je Dosis Einheit enthalten.

[0014] Das in dem erfindungsgemäßen Mittel enthaltene Enzym 5-D-Fructose-Dehydrogenase sollte 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 Dosis Einheit vorliegen. Eine Einheit dieses Enzyms ist als diejenige Menge definiert, die bei einem pH-Wert von 4,5 und 37°C pro Minute 1 Mikromol D-Fructose in 5-Keto-D-Fructose umwandelt.

[0015] Besonders vorteilhaft ist es, wenn den erfindungsgemäßen Mitteln neben Glucose-Isomerase und 5-D-Fructose-Dehydrogenase außerdem noch Folsäure, und zwar in einer Menge von 1 bis 100 mg, vorzugsweise 2 bis 50 mg und besonders bevorzugt 3 bis 10 mg je Dosis Einheit zugesetzt wird, da Folsäure die Resorption von Fructose aus dem Darm beschleunigt.

[0016] Die große Bandbreite der vorstehend genannten Dosierungen erklärt sich dadurch, dass das erfindungsgemäße Mittel bei ganz verschiedenen Arten von Diabetes in ihren verschiedensten Schweregraden eingesetzt wird. Außerdem ergeben sich die unterschiedlichen Dosierungen auch dadurch, dass in Abhängigkeit von der jeweiligen Nahrung stark variierende Mengen von Glucose zugeführt werden.

[0017] Ein erfindungsgemäßes Mittel in Kapseln (z.B. der Größe 3) könnte z.B. pro Kapsel 55 mg S-D-Fructose-Dehydrogenase (Aktivität der 5-D-Fructose-Dehydrogenase 1000 Einheiten/mg), 50 mg Glucose-Isomerase (Aktivität der Glucose-Isomerase 1 GIU/mg) und 55 mg Dicalciumphosphat enthalten

[0018] Ein weiteres Zusammensetzungsbeispiel für die Herstellung von Kapseln (z.B. der Größe 00) könnte pro Kapsel 165 mg S-D-Fructose-Dehydrogenase (Aktivität der 5-D-Fructose-Dehydrogenase 1000 Einheiten/mg), 150 mg Glucose-Isomerase (Aktivität der Glucose-Isomerase 1 GIU/mg) und 155 mg Dicalciumphosphat enthalten.

[0019] Mit dem erfindungsgemäßen Mittel können durch Diabetes unterschiedlichen Schweregrades hervorgerufene Beschwerden und gesundheitliche Beeinträchtigungen erheblich gemindert oder beseitigt werden.

Patentansprüche

1. Mittel, **dadurch gekennzeichnet**, dass es mit Hilfe von 5-D-Fructose-Dehydrogenase und Glucose-Isomerase den Glucosegehalt der Nahrung und sonstiger Stoffe reduziert.

2. Mittel zur Anwendung bei Diabetes, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoffe 5-D-Fructose-Dehydrogenase und Glucose-Isomerase enthält.

3. Mittel nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass es per oral angewendet wird.

4. Mittel nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass es der Nahrung vor dem Verzehr zugesetzt wird.

5. Mittel nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass es in immobilisierter Form verwendet wird.

6. Verwendung von 5-D-Fructose-Dehydrogenase und Glucose-Isomerase zur Reduzierung des Glucosegehaltes der Nahrung und sonstiger Stoffe.

7. Verwendung von 5-D-Fructose-Dehydrogenase und Glucose-Isomerase bei Diabetes.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen