

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 123**

51 Int. Cl.:

A61K 38/52 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2008 E 10010195 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2289352**

54 Título: **Agente para su uso en el caso de intolerancia a la fructosa**

30 Prioridad:

20.02.2007 DE 102007008664

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.03.2018

73 Titular/es:

**VITACARE GMBH & CO. KG (100.0%)
Konrad-Adenauer-Allee 8-10
61118 Bad Vilbel, DE**

72 Inventor/es:

**WYROBNIK, DANIEL HENRY y
WYROBNIK, ISAAK HARRY**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 658 123 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

Agente para su uso en el caso de intolerancia a la fructosa**Descripción**5 Antecedentes de la invención

La US2003/113310 divulga el uso de glucosa isomerasa para tratar o prevenir la obesidad y la diabetes.

10 La JP2000125883 divulga una nueva forma de fructoquinasa y sugiere que la fructoquinasa puede usarse para, entre otras cosas, el tratamiento del diagnóstico de intolerancia a la fructosa hereditaria.

La WO2007/057749 divulga el uso de 5-D-fructosa deshidrogenasa, opcionalmente en combinación con uno o más de otros enzimas como glucosa isomerasa, para el tratamiento de intolerancia a la fructosa.

15 La WO2007/059955 divulga el uso de 5-D-fructosa deshidrogenasa, opcionalmente en combinación con uno o más de otros enzimas como glucosa isomerasa, para el tratamiento de adiposidad.

La WO2007/059956 divulga el uso de 5-D-fructosa deshidrogenasa en combinación con glucosa isomerasa, para el tratamiento de diabetes.

20 La Invención

25 La materia de la invención es un agente para su uso en el caso de intolerancia a la fructosa, que contiene un compuesto que efectúa la conversión de fructosa a glucosa. El término intolerancia a la fructosa se usa en el contexto de esta solicitud de patente para que signifique no sólo la intolerancia a la fructosa definida médicamente y el trastorno del metabolismo de la fructosa (ver a continuación), sino cualquier forma de deterioro de la salud y dolencias que tienen lugar como resultado de la ingesta de fructosa o productos alimenticios que contienen fructosa, o debido a la liberación de fructosa en el tracto digestivo de humanos o animales de otras sustancias, como sacarosa.

30 De acuerdo con la presente invención, los términos "alimento" y "producto alimenticio" se usan como sinónimos. Pretenden incluir también pienso en el sentido de pienso animal.

35 La fructosa es una cetohexosa, por supuesto, y es un ingrediente que proporciona energía importante de los alimentos. Está presente como un componentes de di- y oligosacáridos, pero también como libre de fructosa en numerosos productos alimenticios. Los alimentos como la fruta y los zumos de frutas contienen grandes cantidades de fructosa, pero en particular también sacarosa, que se escinde a fructosa y glucosa en el cuerpo. En lo sucesivo, el término 'que contiene fructosa' se usa para referirse a todas las sustancias y productos alimenticios que o contienen fructosa en forma pura o de los que se puede liberar fructosa en el tracto digestivo. El 'contenido de fructosa' de sustancias y productos alimenticios se refiere a toda la fructosa en un alimento o sustancia que contiene fructosa en cualquier forma (por ejemplo también como parte de sacarosa) que está contenida en dicho alimento o sustancia.

45 Al contrario que la glucosa, la fructosa se asimila en las células de la mucosa del intestino delgado por difusión mediada por portadores facilitada. La degradación enzimática comienza en el hígado por la acción de la fructoquinasa dependiente de adenosina trifosfato (ATP), mediante la cual la fructosa se convierte en fructosa-1-fosfato. En el hígado y en los riñones, la fructosa-1-fosfato se escinde a aldehído de glicerina y fosfato de dihidroxiacetona por aldolasa B.

50 Se conocen tres tipos diferentes de trastornos del metabolismo de la fructosa en humanos, concretamente intolerancia a la fructosa hereditaria, intolerancia a la fructosa intestinal, y deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa. Adicionalmente, existe la fructosuria, que generalmente no requiere tratamiento de acuerdo con el pensamiento científico actual.

55 La intolerancia a la fructosa hereditaria (HFI) proviene de una deficiencia de aldolasa B, un enzima que tiene lugar en la mucosa intestinal, en el hígado, en linfocitos y en los riñones. Este enzima habitualmente descompone la fructosa-1-fosfato a fructosa-1,6-bifosfato mediante etapas intermedias. Si hay una deficiencia de aldolasa B, tiene lugar un exceso de fructosa-1-fosfato, llevando a una inhibición de la descomposición de glucógeno y de la gluconeogénesis y, a su vez, a hipoglucemia severa con brotes de sudoración, temblor, vómitos y calambres después de la ingesta de fructosa. Puede dar lugar a acidosis, daño en los riñones y aminoaciduria si no se detecta. En bebés, el riesgo va de hemorragias a síndrome de muerte súbita infantil.

60 Los síntomas de la ampliamente extendida intolerancia a la fructosa intestinal son diferentes, y su incidencia está mostrando una tendencia creciente, especialmente en las naciones industrializadas occidentales. Esta provocada por un trastorno de la absorción de fructosa resultante del deterioro de los procesos de transporte en

la mucosa del intestino delgado. Los afectados sufren de síntomas abdominales poco claros y, como resultado de la descomposición bacteriana de los carbohidratos que pasan al colon, aumenta la producción de gases intestinales. Los síntomas incluyen, por ejemplo, una sensación de hinchazón, flatulencia, dolor de estómago tipo cólico, diarrea acuosa y ruidos intestinales. Esto se diagnostica a menudo incorrectamente como colon irritable.

La deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa implica un defecto de este enzima clave en la gluconeogénesis. Esto provoca un aumento en los niveles de lactato en la sangre tras la exposición a la fructosa y hipoglucemia en ayunas, con lactacidosis, convulsiones, hipotensión muscular y coma. El desarrollo de hígado graso lleva también a hepatomegalia.

No todos los trastornos del metabolismo de la fructosa llevan necesariamente a intolerancia a la fructosa severa. Sin embargo, incluso en trastornos leves del metabolismo de la fructosa, se observan a menudo deterioros de la salud, que sólo podían influenciarse hasta ahora por un cambio en la dieta. El consumo excesivo de productos alimenticios que contienen fructosa puede llevar también a deterioros de la salud.

Los síntomas y dolencias anteriormente mencionados podían evitarse solamente hasta ahora manteniendo una dieta libre de fructosa, sacarosa y sorbitol. Sin embargo, es muy difícil para los afectados mantener dicha dieta, ya que la fructosa está contenida en todas las frutas y muchos vegetales, y es ampliamente usada como un edulcorante por la industria alimenticia. Todos los alimentos que contienen, por ejemplo, sacarosa (azúcar de casa) también deberían evitarse. Dicha dieta, que es de hecho muy estricta en el caso de intolerancia a la fructosa hereditaria, no es sólo difícil de cumplir, también es extremadamente desfavorable desde un punto de vista fisiológico nutricional, y deteriora considerablemente la calidad de vida de los afectados. No sólo los afectados, sino también la comunidad de especialistas, que consiste de doctores, especialistas, científicos nutricionales, consejeros nutricionales, periodistas especializados, etc., han asumido durante décadas que no hay alternativa a mantener la dieta descrita anteriormente. La investigación enfocada a una alternativa a esta dieta no ha tenido éxito hasta la fecha. Un agente que haga posible prescindir de dicha dieta y permita la ingesta de alimentos que contienen fructosa satisfaría por lo tanto una necesidad urgente para las muchas personas afectadas que ha existido durante décadas. Resolvería un prejuicio que se ha establecido en el mundo especializado y entre los afectados y significaría una mejora muy considerable y un avance dramático en las opciones terapéuticas y nutricionales en la intolerancia a la fructosa, ya que, aparte de mantener una dieta, hasta ahora simplemente no ha habido ninguna terapia disponible. Dicho agente también pondría fin a los esfuerzos aún sin éxito del mundo especializado para permitir a los afectados comer normalmente y consumir comidas que contiene fructosa sin sufrir efectos secundarios. La importancia de dicho agente se vuelve muy clara si también se tiene en consideración que los afectados por la intolerancia a la fructosa hereditaria están amenazados por las consecuencias más severas y más peligrosas para su salud si, por ejemplo, sin saberlo, inadvertida o involuntariamente consumen fructosa. Todo esto se aplicaría aún más a un agente que adicionalmente no tenga efectos negativos sobre la salud.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un agente efectivo que pueda usarse no solo en los trastornos más leves del metabolismo de la fructosa, sino también la intolerancia a la fructosa hereditaria e intestinal y en la deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa. Además, es un objeto de la invención hacer posible para los afectados por la intolerancia a la fructosa comer productos alimenticios que no se les permitía comer hasta ahora, debido a su contenido en fructosa. Además, el objetivo es proporcionar un agente que pueda reducir o prevenir la aparición de síntomas de la intolerancia a la fructosa tras la ingesta de fructosa.

Estos objetos se resuelven por la materia como se describe en las reivindicaciones 1 a 10. Por lo tanto, la materia de la invención es un agente que puede resolver los problemas descritos anteriormente. El agente contienen glucosa isomerasa. Una glucosa isomerasa en el sentido de esta invención es un enzima que es capaz de convertir fructosa en glucosa. Esta conversión también puede lograrse por una xilosa isomerasa.

En el sentido de esta invención, una xilosa isomerasa es por lo tanto también glucosa isomerasa. Un método posible para producir una xilosa isomerasa se describe en Yamanaka, *Biochimica et Biophysica Acta*, número 151 (3), 1968, 670-680, "Purification, Crystallization and Properties of the D-Xylose-Isomerase from *Lactobacillus brevis*" y en Yamanaka, *Methods in Enzymology*, número 41, 1971, 466-471, "D-Xylose Isomerase from *Lactobacillus brevis*".

Por consiguiente, la invención proporciona un agente para la administración oral para su uso en el tratamiento de intolerancia a la fructosa, el agente comprendiendo:

- glucosa isomerasa;
- excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables; y
- iones de metal añadidos seleccionados de Mn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} y Cu^{2+} o mezclas de los mismos;

pero excluyendo el uso de un agente que contenga 5-D-fructosa-deshidrogenasa.

El agente de acuerdo con la presente invención puede provocar la conversión de la fructosa en los alimentos o en pulpa de alimentos en glucosa. La fructosa no está por lo tanto ya disponible para el metabolismo bacteriano en los intestinos caracterizada por la fermentación, y ya no puede tener lugar un exceso de fructosa-1-fosfato en el hígado u otro lugar. Esto puede también evitar un incremento en los niveles de lactato en la sangre.

5 Una materia de la invención es por lo tanto un agente que reduzca la biodisponibilidad de fructosa en el cuerpo humano o animal con la ayuda de glucosa isomerasa.

10 Una materia de la invención es también un agente que, con la ayuda de glucosa isomerasa, reduce la cantidad de fructosa disponible para el cuerpo humano o animal o para las bacterias intestinales que colonizan en ellos.

15 También se describe en la presente un agente para su uso en el caso de intolerancia a la fructosa, que contiene glucosa isomerasa.

También se describe en la presente el uso de glucosa isomerasa en el caso de intolerancia a la fructosa.

20 La glucosa isomerasa, que pertenece al grupo de isomerasas, es un enzima que tiene la propiedad de convertir D-fructosa en D-glucosa y viceversa. Aquí, se establece un equilibrio de aproximadamente 50% de glucosa y 50% de fructosa, dependiendo de la temperatura ambiente. Mientras que la fructosa sólo se absorbe lentamente del intestino delgado, la glucosa es un azúcar que se digiere fácilmente y se absorbe rápidamente.

25 La invención se basa por lo tanto en que la fructosa ingerida se convierte en glucosa in vivo por la glucosa isomerasa que se consume simultáneamente o por lo menos poco antes o después. El enzima luego se dirige a lograr el equilibrio anteriormente mencionado convirtiendo la fructosa en glucosa. Sin embargo, la glucosa se absorbe muy rápidamente, por lo que no puede lograrse el equilibrio. El enzima continua convirtiendo la fructosa todavía disponible en la pulpa de alimentos en glucosa hasta que no queda fructosa adicional. La dosis de glucosa isomerasa puede seleccionarse de tal manera que, incluso si se consumen cantidades mayores de fructosa, la reacción puede tener lugar lo suficientemente rápido para que no se absorba fructosa o que la cantidad de fructosa absorbida mientras tanto sea demasiado pequeña para provocar las dolencias gastrointestinales conocidas en el caso de trastornos del metabolismo de la fructosa leves e intolerancia a la fructosa intestinal y las dolencias sistémicas conocidas en el caso de intolerancia a la fructosa hereditaria y deficiencia de fructosa-1.6-difosfato.

35 Los productos alimenticios en el sentido de esta invención también comprende, entre otras cosas, productos alimenticios para usos nutricionales particulares, alimentos para propósitos médicos especiales, alimentos médicos, suplementos alimenticios, suplementos dietéticos, suplementos alimenticios dietéticos, alimentos saludables, nutracéuticos, y aditivos alimenticios.

40 De una forma particularmente fácil, la invención facilita la transformación de fructosa en un producto alimenticio de una manera que evita los problemas que acompañan a la intolerancia a la fructosa. Por lo tanto, la invención también hace posible para la gente afectada por la intolerancia a la glucosa consumir tales productos alimenticios, que tenían que evitarse hasta ahora debido a su contenido de fructosa.

45 En los sucesivo, se describirá la invención adicionalmente en sus varios aspectos. Si a continuación se utiliza el término agente, esto siempre significa también un producto alimenticio o una composición farmacéutica.

50 La glucosa isomerasa es un compuesto que se ha conocido durante más de 40 años y hasta ahora sólo se ha usado para la sacarificación de almidón. En la industria, se usa para la conversión de glucosa en fructosa así como para la conversión de fructosa en glucosa.

Hasta ahora, la glucosa isomerasa no se ha usado en el campo médico/farmacéutico, en particular en el caso de intolerancia a la fructosa en humanos o animales. Por lo tanto, la invención divulgada en la presente es la primera indicación médica para la glucosa isomerasa.

55 Los agentes de acuerdo con la presente invención pueden tomarse oralmente antes de las comidas, con las comidas o inmediatamente después de las comidas, de tal manera que puedan ejercer su efecto conversor en la fructosa en la pulpa de los alimentos. Preferiblemente, los agentes de acuerdo con la presente invención se toman justo antes de las comidas, durante las comidas o inmediatamente después de las comidas. Es preferible que los agentes de acuerdo con la presente invención contengan adicionalmente aditivos que sean farmacéuticamente aceptables y/o aceptables para productos alimenticios, como extensores, aglutinantes, estabilizantes, conservantes, saborizantes, etc. Tales aditivos se usan comúnmente y son bien conocidos para la producción de composiciones farmacéuticas, dispositivos médicos, productos alimenticios, productos alimenticios para usos nutricionales particulares, alimentos para propósitos médicos especiales, alimentos médicos, suplementos alimenticios, suplementos dietéticos, suplementos alimenticios dietéticos, alimentos saludables, nutracéuticos, y aditivos alimenticios y los especialistas en este campo conocen qué aditivos y en qué cantidades son adecuados para las

formas de presentación particulares. Particularmente preferiblemente, los agentes de acuerdo con la presente invención contienen como aditivos fosfato dicálcico, lactosa, almidón modificado, celulosa microcristalina, maltodextrina y/o fibrol.

5 La invención también puede formularse de cualquier forma que sea adecuada para la vía pretendida de administración. Para la administración oral, los agentes de acuerdo con la presente invención se formulan preferiblemente en la forma de cápsulas (recubiertas o no recubiertas), comprimidos (recubiertos o no recubiertos, cápsulas que contienen pellets recubiertos o no recubiertos, gránulos, o micro- o mini-comprimidos, comprimidos
10 prensados de pellets recubiertos o no recubiertos, grageas, o micro- o mini-comprimidos, cápsulas de gel o, en forma líquida, como una solución, gotas, suspensión o gel. La formulación del agente de acuerdo con la presente invención como un polvo es particularmente adecuada para una mezcla con un producto alimenticio. El polvo puede espolvorearse sobre una comida o puede mezclarse en una pulpa o una bebida. Es particularmente adecuado si el agente ofrecido como un polvo en bruto se envasa en cantidades de dosificación individuales, como en bolsas o cápsulas individuales, o su se proporciona en un aparato de dosificación. Es especialmente preferible si los agentes
15 de acuerdo con la presente invención se formulan como un polvo o como gránulos en cápsulas o como un comprimido que se administran oralmente.

El ingrediente activo glucosa isomerasa está contenido en excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables. El término "portador aceptable" se refiere a un portador para uso farmacéutico que dirige el ingrediente activo a su sitio objetivo y que no tiene efectos negativos para el recipiente, humano o animal. Sin embargo, la forma exacta del portador no es decisiva.

La cantidad total del portador y/o excipientes de un agente que contiene glucosa isomerasa está preferiblemente entre el 5 y el 99,9% por peso, más preferiblemente entre el 10 y el 95% por peso e incluso más preferiblemente entre el 25 y el 90% por peso de la composición.

Los excipientes y/o portadores adecuados incluyen maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, celulosa microcristalina, dextrosa, harina de arroz, estearato de magnesio, ácido esteárico, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, crospovidona, sacarosa, gomas vegetales, lactosa, metilcelulosa, povidona, carboximetil celulosa, almidón de maíz, almidón modificado, fibrosol, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa y similares (incluyendo mezclas de los mismos). Los portadores preferidos incluyen carbonato de calcio, estearato de magnesio, maltodextrina, fosfato dicálcico, almidón modificado, celulosa microcristalina, fibrosol, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa y mezclas de los mismos.

Los varios ingredientes y el excipiente y/o portador se mezclan y forman en la forma deseada usando métodos comunes. La forma de presentación que se pretende para la administración oral de acuerdo con la presente invención, como un comprimido o cápsula, puede recubrirse con un recubrimiento que sea resistente a valores de pH bajos. Esto hace posible que el enzima o enzimas se liberen solamente cuando alcanzan el intestino delgado. También puede usarse un recubrimiento que no sea resistente frente a valores de pH bajos pero que proporcione liberación retardada del enzima respectivo a valores de pH bajos. Es también posible preparar el agente de acuerdo con la presente invención como pellets, gránulos, o micro o mini-comprimidos recubiertos (ver anteriormente) que pueden llenarse en cápsulas no recubiertas o que pueden prensarse en comprimidos no recubiertos. Los recubrimientos adecuados son, por ejemplo, falato de acetato de celulosa, derivados de celulosa, goma laca, derivados de polivinilpirrolidona, ácido acrílico, derivados del ácido poliacrílico y metacrilato de polimetilo (PMMA), como Eudragit® (de Rohm GmbH, Darmstadt), en particular Eudragit® FS30D (libera el constituyente o constituyentes activos a partir de un pH de aproximadamente 6.8) y Eudragit® L30D-55 (libera el constituyente o constituyentes activos a partir de un pH de aproximadamente 5.5). Si se desea la liberación de enzima(s) ya a un valor de pH menor, esto puede lograrse, por ejemplo, por la adición de solución de hidróxido de sodio al agente re recubrimiento Eudragit® L30D-55, ya que en este caso los grupos carboxilo del metacrilato se neutralizarían. Por lo tanto, este recubrimiento se disolverá, por ejemplo, ya a un valor de pH de 4.0 siempre que se neutralicen un 5% de los grupos carboxilo. La adición de aproximadamente 100 g de 4% de solución de hidróxido de sodio a 1 kg de Eudragit® L30D-55, dará lugar a la neutralización de aproximadamente el 6% de los grupos carboxilo. Detalles adicionales sobre los métodos de formulación y los métodos de administración pueden encontrarse en la 21ª edición de "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", publicada en 2005 por Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, USA, en la Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Editor James Swarbrick) y en Prof. Bauer "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 18ª edición, publicada en el 2006 por Wissen-schaftliche Verlagsgesellschaft (ISBN 3804-72222-9).

Otros portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en la presente invención incluyen agua, aceite mineral, etilenglicol, propilenglicol, lanolina, estearato de glicerilo, estearato de sorbitán, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, acetona, glicerina, fosfatidilcolina, colato de sodio o etanol, pero no están limitados a ellos.

Las composiciones para su uso en la presente invención pueden también comprender por lo menos un agente coemulsionante, que incluye monoestearato de sorbitán oxietilenado, alcoholes grasos, como alcohol

estearílico o alcohol cetílico, o ésteres de ácidos grasos y polioles, como estearato de glicerilo, pero no están limitados a ellos.

5 Preferiblemente, los agentes a ser usados en la presente invención se proporcionan de una forma estabilizada. Generalmente, los métodos y procedimientos de estabilización que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen cualquiera y todos los métodos para la estabilización de material químico o biológico que se conocen en la técnica, comprendiendo, por ejemplo, la adición de agentes químicos, métodos que se basan en la irradiación o combinaciones de los mismos. Los agentes químicos que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen, entre otros, conservantes, ácidos, bases, sales, antioxidantes, potenciadores de la viscosidad, agentes emulsionantes, gelificantes, y mezclas de los mismos.

10 Convencionalmente, la producción industrial de enzimas se realiza de una manera de fermentación técnica usando microorganismos adecuados (bacterias, moldes, levaduras). Las cepas se recuperan de ecosistemas naturales de acuerdo con un protocolo de selección especial, aislados como cultivos puros así como mejorados en sus propiedades con respecto al espectro del enzima y realización de biosíntesis (rendimiento volumen/tiempo). Los enzimas también pueden producirse usando métodos a ser desarrollados en el futuro.

15 La glucosa isomerasa está comercialmente disponible (por ejemplo Novozymes A/S, Dinamarca y Danisco, Dinamarca) y se prepara habitualmente de una manera microbiológica con la ayuda del microorganismo *Streptomyces murinus*. Sin embargo, la invención no está limitada a los enzimas que están comercialmente disponibles en el momento, sino a enzimas que pueden provocar la conversión de fructosa - específicamente o no específicamente - a glucosa. Un experto en la técnica puede preparar enzimas adicionales adecuados por métodos convencionales, por ejemplo por mutagénesis del gen que codifica la glucosa isomerasa que está presente en *Streptomyces murinus*. Los enzimas también pueden prepararse con la ayuda de microorganismos, como hongos, en cantidades suficientes y las purezas requeridas, también por el uso de métodos de ingeniería genética que son comunes hoy en día. Si se desea, por ejemplo, producir los enzimas con otros microorganismos, la información genética de un microorganismo que se ha encontrado inicialmente por selección extensiva y que también ha probado ser una fuente adecuada del enzima con la propiedades deseadas puede transferirse a un microorganismo que se usa normalmente para la producción de enzimas. También es posible la modificación de enzima(s) y la producción de los enzima(s) por medio de métodos que se conocen actualmente o que puedan desarrollarse en el futuro en el área de la producción enzimática, como ingeniería genética. El uso y la manera de realizar todos estos métodos para desarrollar y producir el enzima(s) con las purezas y actividades deseadas y con las propiedades deseadas, en particular con respecto a la estabilidad del enzima(s) a varios valores de pH, respecto al valor de pH óptimo, la estabilidad a varias temperaturas y la temperatura óptima son bien conocidos por el experto en la técnica. Las explicaciones en el capítulo 2 (página 82 a página 130) del libro de texto *Lebensmittel-Biotechnologie und Ernährung* de Heinz Ruttloff, Jürgen Proll y Andreas Leuchtenberger, publicado por Springer Verlag 1997 (ISBN 3-540-61135-5) describen estos métodos con detalle. Estos métodos también se describen en "Advances in Fungal Biotechnology for Industry, Agriculture, and Medicine" por Jan S. Tkacz, Lene Langeand (publicado en el 2004, ISBN 0-306-47866-8), en "Enzymes in Industry: Production and Applications" por Wolfgang Aehle (Editor), publicado en 2004, ISBN 3527295925 y en "Microbial Enzymes and Biotransformations" por Jose-Luis Barredo (Humana Press 2005, ISBN 1588292533). Todo esto también se aplica a los enzimas mencionados a continuación que pueden añadirse opcionalmente al agente de acuerdo con la presente invención.

20 La actividad de la glucosa isomerasa se define en unidades de acuerdo con la presente invención, por lo que una unidad es la cantidad de glucosa isomerasa que convierte 1 g de fructosa a glucosa en 5 minutos a un pH de 7.5 y una temperatura de 37° C a partir de una solución inicialmente al 10% por peso (es decir, 10 g de fructosa + 90 g de agua).

25 A una actividad de enzima determinada de acuerdo con esta definición, el agente de acuerdo con la presente invención debería contener glucosa isomerasa en una cantidad o actividad de 0,01 a 100.000 GIU (=unidades de glucosa isomerasa), preferiblemente de 0,05 a 10.000 GIU y particularmente preferiblemente de 0,1 a 1.000 GIU por unidad de dosis.

30 El amplio intervalo de las dosificaciones anteriormente mencionadas puede explicarse por el hecho de que el agente(s) de acuerdo con la presente invención puede aplicarse en tres tipos muy diferentes de intolerancia a la fructosa, concretamente en intolerancia a la fructosa hereditaria, intolerancia a la fructosa intestinal, y deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa, en su intervalo de diferentes severidades, y también en trastornos de fructosa más leves. Además, las diferentes dosificaciones también resultan del hecho de que se administran al cuerpo cantidades fuertemente variables de fructosa, dependiendo del alimento respectivo. El enzima o enzimas deberían usarse en una cantidad suficiente para que el o ellos desarrollen una actividad enzimática lo suficientemente alta, en otras palabras suficiente glucosa isomerasa para convertir una cantidad de fructosa consumida en una comida normal (por ejemplo, 10 - 50 g) - en forma libre o enlazada - en glucosa.

35 El agente de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más enzimas adicionales, como invertasa (sin. beta-fructofuranosidasa o beta-fructosidasa), lactasa (sin. beta-galactosidasa), maltasa (sin.

alfaglicosidasa), alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, iso-amilasa, amiloglicosidasa, ciclomaltodextrina glucontransferasa (CGTasa). Estos enzimas tienen la propiedad de liberar fructosa y/o glucosa de sustancias y productos alimenticios que contienen fructosa y/o glucosa - solos o en combinación con uno o más de estos enzimas -, mediante lo que los enzimas pululanasa e isoamilasa también aumentan la eficiencia de la glucoamilasa y beta-amilasa. Todos estos enzimas están disponibles comercialmente (por ejemplo, BioCat Inc., Troy, USA o Novozymes A/S, Dinamarca o Amano Enzymes Inc., Japón o Sigma-Aldrich) y, hasta ahora, nunca se han usado en combinación con glucosa en el campo médico/farmacéutico, en particular no en el caso de intolerancia a la fructosa. Por lo tanto esta solicitud divulga la primera indicación médica para la glucosa isomerasa en combinación con cualquiera o todos de estos enzimas.

Glucosa isomerasa en combinación con invertasa, o glucosa isomerasa en combinación con maltasa, o glucosa isomerasa en combinación con invertasa y maltasa.

Por ejemplo, dicha invertasa puede liberar fructosa de, por ejemplo, sacarosa.

Mediante la adición de uno o más de estos enzimas al agente de acuerdo con la presente invención, puede también promoverse y acelerarse la liberación endogénica de fructosa de sustancias o productos alimenticios que contienen fructosa, en particular de sacarosa, de tal forma que la conversión de fructosa a glucosa puede tener lugar antes. Por lo tanto, la adición de uno o más de estos enzimas al agente de acuerdo con la presente invención puede tener el beneficio de reducir la cantidad requerida de glucosa isomerasa.

La actividad de la invertasa se mide en unidades Sumner (SU, ensayo disponible, por ejemplo de Bio-Cat Inc., Troy, Virginia, USA). Una SU se define como la cantidad del enzima que convierte 1 mg de sacarosa en glucosa y fructosa bajo condiciones de ensayo estándar al de 5 minutos a 20° C y un valor de pH de 4.5. Si el agente de acuerdo con la presente invención también contiene invertasa, la actividad de la invertasa por unidad de dosis debería ser de entre 50 y 250.000 SU, preferiblemente de entre 100 y 150.000 SU y particularmente preferiblemente entre 150 y 100.000 SU por unidad de dosis.

La actividad de la maltasa se define en unidades, en donde una unidad es la cantidad de maltasa que convertirá maltosa a D-glucosa a una velocidad de un miligramo por minuto a 37° C y un pH de 4.0 en una solución de maltosa al 10% por peso.

Donde el agente de acuerdo con la presente invención también contiene maltasa, la actividad por unidad de dosis debería ser de entre 100 y 100.000 unidades, preferiblemente entre 200 y 50.000 unidades y particularmente preferiblemente entre 500 y 20.000 unidades.

En el caso de intolerancia a la fructosa hereditaria, es particularmente preferible si, además de la glucosa isomerasa, se añade ácido fólico en una cantidad de 1 mg a 100 mg, preferiblemente de 2 mg a 50 mg y particularmente preferiblemente de 3 mg a 10 mg por unidad de dosis al agente(s) de acuerdo con la presente invención, ya que el ácido fólico incrementa la actividad de la aldolasa B.

El agente de la invención también comprende iones de metales añadidos, especialmente cationes como Mn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} o Cu^{2+} , incluyendo mezclas de los mismos, preferiblemente a una proporción molar de 10^{-6} a 10^{-2} . Para la (xilosa) glucosa isomerasa de Yamanaka, descrita anteriormente, un catión particularmente adecuado es MN^{2+} .

Si el agente de acuerdo con la presente invención se añade a un producto alimenticios antes de comer o durante la producción, la actividad de la glucosa isomerasa debería ser de entre 0,01 y 20.000 unidades, preferiblemente entre 0,05 y 10.000 unidades y particularmente preferiblemente entre 0,1 y 1.000 unidades por gramo de fructosa en el producto alimenticio.

Los tamaños de cápsula mencionados a continuación se refieren a los tamaños definidos por Capsugel Belgium BVBA, Bornem, Bélgica. El tamaño de las cápsulas debería elegirse de acuerdo con la formulación especificada del agente de acuerdo con la presente invención.

Un agente de acuerdo con la presente invención en cápsulas (por ejemplo de tamaño 3) podría contener, por ejemplo, 15 mg de glucosa isomerasa (actividad de glucosa isomerasa 1 GIU/mg) y 135 mg de fosfato dicálcico por cápsula.

Si se usan cápsulas, por ejemplo de tamaño 1, pueden contener 50 mg de glucosa isomerasa (actividad de glucosa isomerasa de 1 GIU/mg), 5 mg de ácido fólico y 150 mg de maltodextrina por cápsula.

Un ejemplo adicional de una composición para la producción de cápsulas consiste de cápsulas de tamaño 00 que contienen 300 mg de glucosa isomerasa (actividad de glucosa isomerasa 1 GIU/mg) y 170 mg de fosfato dicálcico por cápsula.

La invención puede contener por ejemplo entre 0,01 y 100.000 GIU (=unidades de glucosa isomerasa) y entre 1 mg y 100 mg de ácido fólico por unidad de dosis. Adicionalmente, pueden usarse aditivos adecuados en la cantidad requerida. La invención puede contener adicionalmente entre 10 y 5 millones de unidades de 5-D-fructosa deshidrogenasa por unidad de dosis.

Los agentes de acuerdo con la presente invención pueden usarse para aliviar considerablemente o eliminar los síntomas y deterioros a la salud provocados por la intolerancia a la fructosa. La invención aquí presentada es adecuada para su uso en el caso de intolerancia a la fructosa y para el tratamiento terapéutico de la intolerancia a la fructosa.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
1. Un agente para la administración oral para su uso en el tratamiento de intolerancia a la fructosa, el agente comprendiendo:
 - glucosa isomerasa;
 - excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables; y
 - iones de metal añadidos seleccionados de Mn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} y Cu^{2+} o mezclas de los mismos;pero excluyendo el uso de un agente que contenga 5-D-fructosa deshidrogenasa.
 2. Un agente para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el uso comprende (1) reducir la biodisponibilidad de fructosa en el cuerpo de un humano o animal o (b) reducir la cantidad de fructosa disponible para el cuerpo del humano o animal o bacterias intestinales que colonizan en ellos tras la ingestión de un alimento o sustancia que contiene fructosa.
 3. Un agente para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde los excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan de maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, celulosa microcristalina, dextrosa, harina de arroz, estearato de magnesio, ácido esteárico, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, crospovidona, sacarosa, gomas vegetales, lactosa, metilcelulosa, povidona, carboximetil celulosa, almidón de maíz , almidón modificado, fibrosol, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa y mezclas de los mismos.
 4. Un agente para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde los excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan de agua, aceite mineral, etilenglicol, propilenglicol, lanolina, estearato de glicerilo, estearato de sorbitán, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, acetona, glicerina, fosfatidilcolina, colato de sodio y etanol.
 5. Un agente para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde los excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables se seleccionan adicionalmente de por lo menos un agente coemulsionante, que incluye monoestearato de sorbitán oxietilenado, alcoholes grasos, como alcohol estearílico o alcohol cetílico, o ésteres de ácidos grasos y polioles, como estearato de glicerilo.
 6. Un agente para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 que es (i) un producto alimenticio o (ii) una composición farmacéutica.
 7. Un agente para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la intolerancia a la fructosa es intolerancia a la fructosa intestinal.
 8. Un agente para el uso de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la intolerancia a la fructosa intestinal está provocada por un trastorno de la absorción de fructosa.