

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 675**

51 Int. Cl.:

A61K 38/52 (2006.01)

A61K 38/54 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2008** **E 17196121 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018** **EP 3295954**

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:

18.02.2019

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, ISAAC 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 2 700 675 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).

DESCRIPCIÓN

Agente para su uso en el caso de intolerancia a la fructosa

5 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.

10 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.

15 La fructosa es una cetohehexosa, 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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 las fechas. 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 contiene 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*".

El agente de acuerdo con la presente invención puede provocar la conversión de la fructosa en los alimentos o en pulpa de alimentos ingeridos 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.

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.

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.

Una materia de la invención es también un agente para su uso en el caso de intolerancia a la fructosa, que contiene glucosa isomerasa.

Una materia de la invención adicional es el uso de glucosa isomerasa en el caso de intolerancia a la fructosa.

Una materia de la invención adicional es el uso de glucosa isomerasa para la producción de un producto para el uso en el caso de intolerancia a la fructosa.

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.

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

5 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.

10 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.

15 La glucosa isomerasa puede usarse en la forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente, una materia de la invención es también un producto que consiste de glucosa isomerasa o la contiene junto con uno o más ingredientes activos distintos, para su uso en un método médico, en particular en un método para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal. En el sentido de esta invención, una composición farmacéutica es un producto, en particular una sustancia o una mezcla de sustancias, para su uso en un método para el tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal y en métodos de diagnóstico que se realizan en el cuerpo humano o animal. Por tanto, en el sentido de la invención, las composiciones farmacéuticas son también productos, en particular sustancias o mezclas de sustancias, que están destinadas o son adecuadas para curar, aliviar, prevenir o determinar la intolerancia a la fructosa.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un producto alimenticio que contiene glucosa isomerasa. Además, de acuerdo con la presente invención, puede usarse un producto alimenticio que contiene glucosa isomerasa en una cantidad que es suficiente para convertir la fructosa en glucosa. Particularmente ventajosamente, puede prepararse un producto alimenticio mediante un método en el que se añade una glucosa isomerasa al producto alimenticio de una manera en la que la acción de la glucosa isomerasa solo comienza después de la ingesta del producto alimenticio. Dicho producto alimenticio que contiene glucosa isomerasa tiene el mismo sabor que un producto alimenticio no tratado y es, por primera vez, adecuado para ser consumido por personas que padecen intolerancia a la fructosa, debido al contenido reducido de fructosa que se establece después de comer.

25 El agente de acuerdo con la presente invención también puede ser un dispositivo médico que consiste de glucosa isomerasa o la contiene junto con uno o más ingredientes activos distintos. En el sentido de esta invención, un "dispositivo médico" significa cualquier instrumento, aparato, artefacto, material u otro artículo, ya sea que se use solo o en combinación, incluido el software necesario para su aplicación adecuada, destinado por el fabricante para su uso en seres humanos con el propósito de:

- 40 - diagnóstico, prevención, monitorización, tratamiento o alivio de enfermedades.
- diagnóstico, monitorización, tratamiento, alivio o compensación por una lesión o discapacidad,
- investigación, reemplazo o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico.
- control de la concepción,

45 y que no logra su acción pretendida principal en o sobre el cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, pero que puede ser ayudado en su función por tales medios.

Cualquier instrumento, aparato, artefacto, material u otro artículo que no logre su acción pretendida en o sobre el cuerpo humano no es un dispositivo médico en el sentido de esta solicitud.

50 A continuación, se describirá la invención adicionalmente en sus varios aspectos. Si el término agente se usa a continuación, esto siempre significa también un producto alimenticio, un dispositivo médico o una composición farmacéutica.

55 Hasta ahora, en el campo médico/farmacéutico, la glucosa isomerasa solo se ha divulgado para su uso en el tratamiento de la obesidad, el sobrepeso y las fluctuaciones en los niveles de insulina y/o glucosa en sangre en mamíferos (US2003 / 0113310). Por tanto, la invención divulgada en la presente es la primera indicación de la glucosa isomerasa para el tratamiento de la intolerancia a la fructosa.

60 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 o también efecto deshidrogenante 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. Los agentes de acuerdo con la presente invención pueden contener además aditivos que son 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

5 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 fibrosol.

10 Los agentes de acuerdo con la presente invención también pueden añadirse a un producto alimenticio antes de comer. Incluso pueden añadirse al alimento en la etapa de producción, con el objetivo de desarrollar su efecto solo después de consumir el producto alimenticio. Esto podría lograrse posiblemente mediante microencapsulación, por ejemplo. De esta manera, el contenido de fructosa utilizable del producto alimenticio se reduciría de una manera particularmente ventajosa, sin afectar negativamente a su sabor. Por lo tanto, se prefieren las preparaciones que contienen glucosa isomerasa que no liberan esta enzima hasta que alcanzan el tracto digestivo de un humano o animal o las hacen efectivas de otra manera, especialmente en el estómago o el intestino delgado. Por lo tanto, la invención podría usarse, por ejemplo, en la producción de dulces, preparaciones de frutas (por ejemplo, salsa de manzana), mermelada, miel, chocolate y raciones (por ejemplo, salsa de manzana), mermelada, miel, chocolate y productos de chocolate, productos de panadería (por ejemplo, galletas y pasteles), panes, pastas, platos de verduras, platos de patatas, helados, cereales, productos lácteos (por ejemplo, yogur y pudín de frutas), bebidas que contienen fructosa, salsas que contienen fructosa (por ejemplo, salsa de tomate) y edulcorantes que contienen fructosa. Para platos que se cuecen u hornean, los agentes de acuerdo con la presente invención podrían, por ejemplo, mezclarse o espolvorearse sobre ellos después de enfriarse.

25 Como la fructosa se usa ampliamente como edulcorante en productos alimenticios que se producen especialmente para diabéticos, la adición de los agentes de acuerdo con la presente invención a los alimentos para diabéticos antes de comer o la adición de los agentes de acuerdo con la presente invención durante la producción de alimentos para diabéticos es especialmente ventajoso, para permitir que los diabéticos que padecen intolerancia a la fructosa coman alimentos para diabéticos, como los productos alimenticios mencionados anteriormente en sus respectivas formas como alimentos para diabéticos.

30 Los agentes de acuerdo con la presente invención también pueden añadirse a un producto alimenticio para ejercer su efecto sobre la fructosa que se origina a partir de otro producto alimenticio. Un ejemplo de esto sería la adición de los agentes de acuerdo con la presente invención a una pasta para untar de tal manera que la reducción de la fructosa utilizable contenida en el pan tenga lugar después de la ingesta del pan, sin perjudicar el sabor del pan. Otro ejemplo serían las especias mixtas.

35 Un objeto de la presente invención también son agentes que, además de otros ingredientes activos, también contienen glucosa isomerasa.

40 La invención también puede formularse de cualquier forma que sea adecuada para la vía de administración pretendida. 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 prensados a partir 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 si se proporciona en un aparato de dosificación. Es especialmente preferible si los agentes de acuerdo con la presente invención se formulan como un polvo o como gránulos en cápsulas o como un comprimido que se administran oralmente.

55 Para administración oral, el ingrediente activo glucosa isomerasa puede estar contenido en excipientes y/o portadores 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.

60 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.

65 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.

5 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).

30 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.

35 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.

40 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.

50 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.

55 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. La 5-D-fructosa deshidrogenasa también está comercialmente disponible (por ejemplo, Sigma-Aldrich y Toyobo, Japón) y se prepara convencionalmente de una manera microbiológica con la ayuda del microorganismo Gluconobacter industrius. Sin embargo, la invención no está limitada a los enzimas que están comercialmente disponibles en el momento, sino que se refiere de manera general a enzimas que pueden provocar la conversión de fructosa - específicamente o no específicamente - a glucosa o 5-ceto-D-fructosa. Un experto en la técnica puede preparar enzimas adicionales adecuados por métodos convencionales, por ejemplo mediante mutagénesis del gen que codifica la glucosa isomerasa que está presente en Streptomyces murinus o mediante mutagénesis del gen que codifica la 5-D-fructosa-deshidrogenasa que está presente en el Gluconobacter industrius. Los enzimas también pueden prepararse con la ayuda de microorganismos, como hongos, en cantidades suficientes y las perezas 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 perezas 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 try, 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.

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).

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.

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.

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. alfa-glucosidasa), alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, iso-amilasa, amiloglucosidasa, 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 isomerasa 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.

Ejemplos de agentes de acuerdo con la presente invención incluyen:

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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 También puede ser ventajoso añadir iones metálicos al agente de acuerdo con la presente invención, 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+} .

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 La invención puede estar disponible para fines médicos y fines no médicos, por ejemplo, como una composición farmacéutica, dispositivo médico, producto alimenticio, producto alimenticio para usos nutricionales particulares, alimentos para fines médicos especiales, alimentos médicos, suplementos alimenticios, suplementos dietéticos, suplementos alimenticios dietéticos, alimentos saludables, nutracéuticos, y aditivos alimenticios.

55 Los agentes de acuerdo con la presente invención pueden usarse para aliviar considerablemente o eliminar los síntomas y deterioros de la salud provocados por la intolerancia a la fructosa. La invención presentada aquí es adecuada para su uso en el caso de intolerancia a la fructosa y para el tratamiento terapéutico de la intolerancia a la fructosa. Las siguientes Realizaciones 1 a 15 son realizaciones de la invención:

60 1. El uso de un agente que comprende glucosa isomerasa para (a) reducir la biodisponibilidad de la fructosa en el cuerpo de un humano o animal o (b) reducir la cantidad de fructosa disponible para el cuerpo humano o animal o para las bacterias intestinales que colonizan el mismo después la ingestión de un alimento o sustancia que contiene fructosa, pero excluyendo el uso de un agente que contiene 5-D-fructosa deshidrogenasa.

65 2. El uso de acuerdo con la realización 1 en el que el agente se toma oralmente, por ejemplo, antes de las comidas, con las comidas o inmediatamente después de las comidas, para que pueda ejercer su efecto sobre

la fructosa en los alimentos ingeridos.

- 5 3. El uso de acuerdo con la realización 1 o la realización 2 en el que el agente se formula en 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 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.
- 10 4. El uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en el que el agente está en la forma de un dispositivo médico.
- 15 5. Un agente que comprende glucosa isomerasa y uno o más enzimas adicionales seleccionados de invertasa (sin. beta-fructofuranosidasa o beta-fructosidasa), lactasa (sin. beta-galactosidasa), maltasa (sin. alfa-glucosidasa), alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, iso-amilasa, amiloglucosidasa y ciclomaltodextrina glucontransferasa (CGTasa), pero excluyendo agentes que comprenden 5-D-fructosa deshidrogenasa.
- 20 6. Un agente de acuerdo con la realización 5 que comprende (i) glucosa isomerasa en combinación con invertasa, o (ii) glucosa isomerasa en combinación con maltasa, o (iii) glucosa isomerasa en combinación con invertasa y maltasa.
- 25 7. Un agente de acuerdo con la realización 5 o la realización 6 que es (i) un producto alimenticio, (ii) un dispositivo médico o (iii) una composición farmacéutica.
- 30 8. Un agente de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 5 a 7, en el que el agente se formula en 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 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.
- 35 9. Glucosa isomerasa en combinación con uno o más enzimas adicionales seleccionados de invertasa (sin. beta-fructofuranosidasa o beta-fructosidasa), lactasa (sin. beta-galactosidasa), maltasa (sin. alfa-glucosidasa), alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, iso-amilasa, amiloglucosidasa y ciclomaltodextrina glucontransferasa (CGTasa), para su uso en medicina, pero excluyendo combinaciones que comprenden 5-D-fructosa deshidrogenasa.
- 40 10. Un agente para su uso en (a) reducir la biodisponibilidad de la fructosa en el cuerpo de un humano o animal o (b) reducir la cantidad de fructosa disponible para el cuerpo humano o animal o para las bacterias intestinales que colonizan en él después de la ingestión de un alimentos o sustancia que contiene fructosa, el agente comprendiendo glucosa isomerasa, en donde el agente es como se define en cualquiera de las realizaciones 1 a 9, pero excluyendo el uso de un agente que contiene 5-D-fructosa deshidrogenasa.
- 45 11. Glucosa isomerasa para su uso en la terapia o diagnóstico de intolerancia a la fructosa en donde la glucosa isomerasa está contenida en un dispositivo médico, siempre que la glucosa isomerasa no se use en combinación con 5-D-fructosa-deshidrogenasa.
- 50 12. Glucosa isomerasa para su uso de acuerdo con la realización 11 en donde:
- (a) la glucosa isomerasa se toma oralmente, por ejemplo antes de las comidas, con las comidas o inmediatamente después de las comidas, para que pueda ejercer su efecto sobre la fructosa en los alimentos ingeridos; y/o
- 55 (b) la glucosa isomerasa se formula en 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 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.
- 60 13. Glucosa isomerasa para su uso de acuerdo con la realización 11 o la realización 12 en la que la terapia comprende:
- (a) reducir la biodisponibilidad de la fructosa en el cuerpo de un ser humano o animal; y/o
- 65 (b) reducir la cantidad de fructosa disponible para el cuerpo de un humano o animal o bacterias intestinales que colonizan en él; y/o

(c) reducir o prevenir la aparición de síntomas de intolerancia a la fructosa en un sujeto humano o animal después de la ingesta por dicho sujeto de fructosa o una sustancia o producto alimenticio que contiene fructosa en forma pura o desde la que puede liberarse fructosa en el tracto digestivo.

5

14. Glucosa isomerasa para su uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 11 a 13, en donde la intolerancia a la fructosa es intolerancia a la fructosa intestinal; y, opcionalmente, en donde la intolerancia a la fructosa intestinal está provocada por un trastorno de la absorción de fructosa

10

15. Glucosa isomerasa para su uso de acuerdo con la realización 14 en donde la terapia comprende (a) reducir o prevenir la aparición de síntomas de intolerancia a la fructosa seleccionados de una sensación de hinchazón, flatulencia, dolor de estómago tipo cólico, diarrea acuosa y sonidos intestinales y/o (b) comprende reducir o prevenir la aparición de un aumento en la producción de gases intestinales.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Glucosa isomerasa para su uso en la terapia de intolerancia a la fructosa, siempre que la glucosa isomerasa no se use en combinación con 5-D-fructosa deshidrogenasa para dicha terapia.
- 2.** Glucosa isomerasa para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la glucosa isomerasa está contenida en una composición farmacéutica.
- 10 **3.** Glucosa isomerasa para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la glucosa isomerasa se formula en forma de (a) cápsulas recubiertas o no recubiertas o (b) comprimidos recubiertos o no recubiertos o (c) cápsulas que contienen pellets recubiertos o no recubiertos, gránulos, o micro- o mini-comprimidos o (d) comprimidos prensados de pellets recubiertos o no recubiertos, grageas, o micro- o mini-comprimidos o (e) cápsulas de gel; o, en forma líquida como (f) una solución, (g) gotas, (h) una suspensión o (i) gel.
- 15 **4.** Glucosa isomerasa para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la glucosa isomerasa se formula como un polvo.
- 5.** Glucosa isomerasa para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el recubrimiento de las cápsulas, comprimidos, pellets, gránulos, micro- o mini-comprimidos y grageas se selecciona de ftalato de acetato de celulosa, derivados de celulosa, goma laca, derivados de polivinilpirrolidona, ácido acrílico, derivados de ácido poliacrílico y de polimetilmetacrilato.
- 20 **6.** Glucosa isomerasa para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición comprende iones metálicos.
- 25 **7.** Glucosa isomerasa para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde los iones metálicos se seleccionan de Mn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} o mezclas de los mismos.
- 30 **8.** Un agente para su uso en la terapia de intolerancia a la fructosa, en donde el agente contiene glucosa isomerasa pero no contiene 5-D-fructosa deshidrogenasa.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65