



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 30 070 T2 2007.02.15**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 104 675 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 30 070.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/RU00/00230**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 941 043.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/078321**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **28.12.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.06.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **16.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.02.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 33/18 (2006.01)**

**A61K 38/16 (2006.01)**

**A23L 1/305 (2006.01)**

**A23L 2/66 (2006.01)**

**A61P 5/14 (2006.01)**

**A61P 5/16 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**99112675 18.06.1999 RU**

(73) Patentinhaber:

**Obschestvo C Ogranichennoi Otvetstvennostiju  
Medbiofarm, Obninsk, Kaluzhskaya, RU**

(74) Vertreter:

**v. Fünér Ebbinghaus Finck Hano, 81541 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**TSYB, Anatoly Fedorovich, Kaluzhskaya obl.,  
249020, RU; ROZIEV, Rakhimdzhan  
Akhmetdzhanovich, Kaluzhskaya obl., 249020,  
RU; SKVORTSOV, Valery Grigorievich,  
Kaluzhskaya obl., 249020, RU; KLEPOV, Alexandr  
Nikolaevich, Kaluzhskaya obl., 249020, RU;  
SKOBELEV, Igor Valentinovich, Kaluzhskaya obl.,  
249050, RU; US, Pavel Petrovich, Kaluzhskaya  
obl., 249020, RU; KUZIN, Viktor Vasilievich,  
Kaluzhskaya obl., 249020, RU; GONCHAROVA,  
Anna Yakovlevna, Kaluzhskaya obl., 249020, RU;  
BOZADZHIEV, Leonid Lukiyanovich, Kaluzhskaya  
obl., 249020, RU; GRIGORIEV, Alexandr  
Nikolaevich, Kaluzhskaya obl., 249020, RU**

(54) Bezeichnung: **IODIERTE PROTEINE ZUR VORBEUGUNG VON IODMANGELZUSTÄNDEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Lebensmittelindustrie und kann in der Medizin und Pharmakologie und insbesondere bei der Herstellung von Brot, Konfekt und Pasta, Milchprodukten, Kindernahrung, Fruchtsaft und anderen Getränken, wie Kvass und Bier, zur Herstellung von Vitamin- und Mineralkomplexen, die zur Verhinderung von Iodmangel verwendet werden, angewandt werden.

**[0002]** Das Problem des Iodmangels ist ein weltweites Problem. Die Bevölkerung vieler Länder weist Iodmangel auf, der zu Erkrankungen der Schilddrüse und zu Stoffwechselstörungen, die zu Krebserkrankungen werden können, führt. Ein weiterer Aspekt des Iodmangels ist geringes Wachstum und mentale Lethargie.

**[0003]** Bekannt ist die Verwendung von jodiertem Tafelsalz, um einen in einem Organismus auftretenden Iodmangel auszugleichen. Das jodierte Salz stellt ein mechanisches Gemisch von gewöhnlichem Salz (NaCl) und den anorganischen Verbindungen Kaliumiodid (KI) oder Kaliumiodat ( $\text{KIO}_3$ ) (1) dar. Wie moderne Forschungen gezeigt haben, existieren bei der Verwendung von jodiertem Salz einige Nachteile. Der Iodgehalt in jodiertem Salz erlaubt keine Verabreichung exakter Dosierungen davon. Dies ist zum einen mit der hohen Flüchtigkeit von Iod verbunden. Während der Lagerung und des Transports des Produkts nimmt der Iodgehalt darin beträchtlich ab. Kaliumiodid-Präparate sind gegenüber der Wirkung von Licht und Feuchtigkeit sehr instabil. Während eines Zeitraums von drei Monaten nimmt der Gehalt an anorganischem Iod in einem jodierten Salz um 50% ab. Kaliumiodat ist stabiler. Allerdings ist es in Gegenwart von Verunreinigungen mit anderen anorganischen Salzen in Gegenwart von Feuchtigkeit oder bei Temperaturabfall, bei der Einwirkung von schwachen Säuren oder alkalischen Bedingungen ebenfalls instabil. Die Instabilität dieser Verbindungen wird während der Wärmebehandlung von Speisen, wie Brotbacken, erhöht, welches durch die Gegenwart von sowohl sauren als auch alkalischen Bedingungen während der Zeit der Herstellung und Fermentation des Teigs und auch durch die Wirkung von hohen Temperaturen von bis zu  $220^\circ\text{C}$  im Ofen gekennzeichnet ist. Zum zweiten führen, wie Forschungen weltweiter Organisationen, die die Frage des Iodmangels betrachten, gezeigt haben, die Unzulänglichkeiten der derzeitigen Verfahren des Mischens von Salz mit Iodpräparaten dazu, dass die Kaliumiodid(iodat)-Konzentration im Salz von 0 bis zu 600 Teilen auf 1 Million (Durchschnittswerte von 24 bis 148 ppm) (2) variiert. In Russland wird ein jodiertes Salz mit einem Iodgehalt von  $40 \pm 15 \mu\text{g}$  pro Gramm Produkt verwendet. Bei einem täglichen Verzehr von 10 bis 15 g Salz können 375 bis  $825 \mu\text{g}$  Iod pro Tag die Schilddrüse erreichen, was den physiologischen

Standard 2,5- bis 5,5-fach übersteigt. Solche hohen Iodkonzentrationen in der Schilddrüse können zu eher unerwünschten Ergebnissen führen: Verzögerung in der Synthese von Thyroidhormonen in der Schilddrüse, Störung der Stoffwechselregulierung, Entwicklung von autoimmuner Thyroiditis und anderen Erkrankungen der Schilddrüse. Die Daten ausländischer Forschungen (3, 4), die auf der Grundlage der Auswertung einer repräsentativen Auswahl erhalten wurden, zeigen eine steile Zunahme im Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen als Ergebnis der Verwendung von anorganischen Iodpräparaten bei erhöhter Dosis. Dieser Nachteil wird dadurch verursacht, dass der Organismus in der Tat nicht an der Regulierung der Iodaufnahme aus anorganischen Verbindungen in die Schilddrüse teilnimmt, da Iod, während es die Leber und den Gastrointestinaltrakt passiert, durch das Blut ganz in die Schilddrüse übergeht, und die Funktionen davon hemmen kann, wenn die Einnahme erhöht ist. Es existieren auch weitere negative Wirkungen, wenn jodiertes Salz verwendet wird, das z.B. eine Verschlechterung der organoleptischen Eigenschaften der Speisen, wie Geruch, Geschmack, bewirkt. Weiterhin ist die technologische Ineffektivität der Herstellung von jodiertem Salz bemerkenswert, die darauf beruht, dass sie eine teure Präzisionsanlage zum Mischen von Mikromengen von Iodpräparaten mit Makromengen von Salz erfordert.

**[0004]** Auch die Verwendung eines Iod-Stärke-Komplexes zur Behandlung und Prävention von durch Iodmangel hervorgerufenen Krankheiten ist bekannt (5). Der Iod-Stärke-Komplex als organische Verbindung weist reibungslosere und natürlichere Wirkungen auf, da der Gastrointestinaltrakt an der Verdauung davon beteiligt ist. Die Verwendung des Präparats erhöht die Genauigkeit der Ioddosierung, die einem Organismus verabreicht wird, allerdings ist sie ebenfalls unzureichend, da in Stärke das Verhältnis von Amylase, als Träger von Iod, zu Amylopektin schwanken kann und von der Varietät, Qualität, Erntezeit und Herkunft der Pflanzen abhängt, aus denen die Stärke hergestellt wurde. In der Regel wird die Menge von Iod in einem bekannten Komplex als solche durch die Menge von Iod bestimmt, die in dem Komplex auftritt, allerdings nicht durch die Menge von Iod, die an die Amylase gebunden sein könnte; und darum umfasst die Zusammensetzung Iod in einer anorganischen Form als sogenannte Einschlussverbindung. Ebenso wie im Falle der Verwendung von anorganischem Iod erlaubt die Verwendung von Iod-Stärke-Komplexen somit keine exakte Dosierung und auch keine individuelle Regulierung des Iodmetabolismus aufgrund der Freisetzungsweise von Iod aus Stärke in den Organismus. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass Iod-Stärke-Komplexe nur in trockener Form, wie Kapseln oder Tabletten, verabreicht werden können und nicht in Form eines Nahrungsergänzungsmittels angewandt werden können,

da sie sich bereits bei 40°C zu zersetzen beginnen.

**[0005]** Es sind Lebensmittel bekannt, die Iod-enthaltende Nahrungsergänzungsmittel einschließen. Solche Produkte sind Brot, Kuchen und Feingebäck, Milch, Öle (6, 7). Als Iod-enthaltende Nahrungsergänzungsmittel in den Lebensmitteln wurden bisher anorganische Iodverbindungen, Fingertang (Krambe) und Hefekulturen, die in iodiertem Wasser kultiviert wurden, verwendet.

**[0006]** Der Nachteil dieser bekannten Produkte besteht darin, dass sie einen ausgeprägten unangenehmen Nachgeschmack und Geruch aufweisen, da sie anorganische Iodverbindungen einschließen, die zerfallen und unter der Wirkung von Licht freies Iod abgeben können. Es wurde bekannt, dass auch Krambe eine recht hohe Reserve an anorganischen Iodverbindungen aufweist. Die Konzentration organischer und anorganischer Iodverbindungen in Krambe variiert beträchtlich in Abhängigkeit von dem Wachstumsort, den Wachstumsbedingungen, der Prozessierungs- und den Transporttechniken.

**[0007]** Alle diese bekannten Produkte lassen keine individuelle Regulierung des Iodaustausches in einem Organismus zu, und ferner verflüchtigt sich Iod daraus während des Prozessierens und während der Lagerung der Produkte.

**[0008]** Das von den Autoren zu lösende Problem bestand darin, ein Mittel bereitzustellen, das es erlauben würde, den Organismus mit dem fehlenden Iod zu versorgen, und das auch die individuelle Regulierung des Iodaustausches ermöglichen würde. Gleichzeitig muss eine solche Zusammensetzung ihre Eigenschaften während eines längeren Zeitraums konstant halten, darf keinen Geschmack und Geruch aufweisen, die Herstellung davon muss technologisch effektiv sein und ihre Handhabung muss leicht sein.

**[0009]** Um dieses Problem zu lösen, wird die Verwendung eines iodierten Proteins und/oder einer niedermolekularen Komponente davon, nämlich ein Polypeptid oder Peptid, dessen Struktur mindestens eine Aminosäure der folgenden Gruppe einschließt: Tyrosin, Phenylalanin, Histidin, Tryptophan, zur Herstellung eines Mittels, das in einem Vitaminkomplex oder in einem mineralischen Komplex enthalten ist, zur Verhinderung von Iodmangelzuständen vorge schlagen.

**[0010]** Bei einer Ausführungsform kann das Mittel iodiertes Casein oder iodiertes Lactoglobulin umfassen.

**[0011]** Das Mittel kann in der Formulierung eines Lebensmittels oder eines Getränks eingeschlossen sein.

**[0012]** Durch die Verwendung des iodierten Nahrungsproteins lässt sich der Iodmangel ausgleichen, da beim Verzehr des Mittels der folgende Mechanismus der Iod-Ingestion stattfindet: Gastrointestinaltrakt-Leber-Schilddrüse. Aufgrund dieses Mechanismus assimiliert der Organismus die erforderliche Dosis an Iod und scheidet das überschüssige Iod aus dem Organismus aus, ohne dass Schaden verursacht wird. Das Präparat ist in Wasser vollkommen löslich und verliert seine Eigenschaften während mehrerer Tage nicht. Wird es in einem Nahrungsmittel eingesetzt, besitzt das Präparat keine schlechteren organoleptischen Eigenschaften, weder Geruch noch Geschmack noch Farbe. Das Präparat behält seine Eigenschaften stabil während eines verlängerten Zeitraums bei. Beispielsweise kann ein iodiertes Caseinpulver bis zu zwölf Monate in einer Papierverpackung an einem trockenen dunklen Ort bei einer Temperatur von nicht mehr als 25°C gelagert werden. Iodierte Proteine sind während des Backens von Brot stabil und bewahren für lange Zeit konstante Eigenschaften in Fertigprodukten, wie Kuchen und Feingebäck, Kindernahrung, Konfekt und Milchprodukte. Der Zeitraum, über den die iodierten Proteine in den Produkten stabil existieren, ist mit dem Zeitraum der Lagerstabilität der Produkte vergleichbar oder übersteigt ihn sogar.

**[0013]** Hinsichtlich der Regulierung des Iodmetabolismus im Organismus von Iod-enthaltenden Proteinen und/oder niedermolekularen Komponenten davon, die von außen kommen, beruht die Erfindung auf einem Mechanismus, der von den Autoren zum ersten Mal offenbart wurde.

**[0014]** Das Präparat funktioniert wie folgt. Im Gastrointestinaltrakt zerfällt das Iod-enthaltende Präparat bis zu den Iod-enthaltenden Aminosäuren. Der Eintritt dieser Aminosäuren aus dem Gastrointestinaltrakt in die Leber geht mit dem Abspalten von Iod unter der Wirkung eines Enzyms (Deiodinase) einher. Die Aktivität dieses Enzyms hängt direkt vom Grad des Iodmangels und dem Funktionszustand der Schilddrüse ab. Die überschüssige Menge an iodierten Aminosäuren, hauptsächlich Iodthyrosine, wird in Glycuronide übergeführt und vom Organismus sezerniert. Darum ist im Prinzip eine Überdosierung des Mittels unmöglich.

**[0015]** Die Autoren haben experimentelle Tests mit iodiertem Casein durchgeführt, welche die funktionelle Eignung und Sicherheit seiner Verwendung stützen. Die Aufnahme von iodiertem Casein stand in guter Übereinstimmung zu dem Status des Organismus, da er bei Iodmangel mehr und im Falle einer ausreichenden Iodversorgung des Organismus weniger aufgenommen hat. Sowohl die akute als auch die chronische Toxizität von iodiertem Casein wurden untersucht. Als Ergebnis davon wurde festgestellt, dass ein Überschuss der empfohlenen Einzeldosis

um das Tausendfache und ein Überschuss der Tagesdosis um das Hundertfache während 30 Tagen keinerlei sichtbare Veränderungen im Organismus der Versuchstiere hervorrufen. Eine Bewertung der allergischen Eigenschaften von Iodcasein wurde durchgeführt und hat gezeigt, dass Iodcasein keine allergischen Reaktionen hervorruft. Für iodiertes Lactoglobulin wurden gleichwertige Daten erhalten.

**[0016]** Die Substanz kann wie folgt hergestellt werden. Proteine, z.B. aus Milch oder Milchproteinhydrolysat, werden in einem Puffer gelöst, um eine geeignete Konzentration davon zu erhalten. Für die Iodierung können entweder Trockenproteine oder Hydrolysat oder eine fertige Proteinlösung, wie Milch oder eine Proteinhydrolysatlösung, verwendet werden. Die erhaltene Lösung wird mittels Iodchlorid oder Chloramin T (oder Chloramin B) oder mittels Enzymen in einem stöchiometrischen Verhältnis oder mit einem Überschuss des Iodierungsmittels zur vollständigen Verwendung des Proteins oder mit einem Defizit des Iodierungsmittels zur vollständigen Verwendung von Iod iodiert. Falls ein Überschuss an Iodierungsmittel verwendet wird, wird die Lösung von freiem Iod mittels eines chemischen Reduktionsmittels, wie  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ,  $\text{NaS}_2\text{O}_3$  etc., gereinigt. Die iodierten Proteine fallen bei einer Reduzierung der Acidität bis auf einen pH von 3 bis 4 aus der Lösung aus. Das Proteinpräzipitat wird durch Verfahren, wie Filtration oder Zentrifugation, aus der Lösung entfernt. Die isolierten gewaschenen und gereinigten iodierten Proteine werden bis zu einem Feuchtigkeitsgehalt von höchstens 5% durch Lyophilisierung, Sprühtrocknen oder jedes andere Verfahren getrocknet.

**[0017]** Das Mittel ist wie folgt zu verwenden. Das pulverisierte iodierte Protein wird in Wasser in einem Verhältnis von 1 g Pulver auf 100 ml Wasser gelöst. Die erhaltene Lösung wird einer wässrigen Phase zugesetzt, die bei der Herstellung eines Nahrungsmittels, eines Getränks, eines Vitamins oder eines mineralisierten Komplexes verwendet wird. Die Herstellung der Produkte folgt den von der WHO empfohlenen Iod-Ingestionskonzentrationen, die sich je nach Altersgruppe der Verbraucher unterscheiden.

**[0018]** Beispielsweise wurden zur Herstellung von 1 metrischen Tonne Brot 5 g Iodcasein in 500 ml Wasser gelöst. Die erhaltene Lösung wird einer wässrigen Phase zugesetzt, die zur Herstellung des Teiges verwendet wird. Der weitere Prozess zur Herstellung des Brotes wird mittels bekannter Techniken durchgeführt.

**[0019]** Die Verwendung von Iodcasein als Zusatzstoff zu Protein-enthaltenden Getränken, z.B. Kvass, Bier, Milch, Kefir, etc., wird empfohlen. Für diesen Zweck wird das trockene Iodcaseinpulver während des Herstellungsprozesses des Getränks der Bierwürze in einer Menge von 5 mg pro 1 l Bier oder

Kvass oder in einer Menge von 2 mg pro 1 l Milchprodukte (Milch, Kefir, etc.) direkt zugesetzt.

**[0020]** In Milchpräparaten für Kindernahrung des Typs "Malysh" wird Iodcasein in einer Menge von 6 mg pro 1 kg des Gemisches zugesetzt. In Calciumglucanat-Tabletten beträgt die Dosierung von Iodcasein 1 mg pro Tablette bei einer täglichen Verabreichung von 2 bis 3 Tabletten.

**[0021]** Die vorliegende Erfindung erlaubt eine wirksamere Lösung des Iodmangelproblems.

#### LITERATURHINWEISE

- 1 Monitoring Universal Salt Iodization Programs, veröffentlicht von PAMM/ICCIDD/MI, 1995
- 2 Conference to ensure the guarantee of the quality of salt iodization programs, October 1996 (in Russisch)
- 3 The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after increase in salt iodation, Mostbeck A., Jur. J. Nucl. Med. 25, 367-374 (1998)
- 4 Target Organ Defects in Thyroid Autoimmune Disease, Roy S. Sundick, Immunol. Res., 1989; 8: 39-60
- 5 Patent RU 2,110,265, IPC A61K 33/18, veröffentlicht am 10.05.1998, Bul. No. 13
- 6 Collection of prescriptions and technological instructions for the production of dietetic and prophylactic types of baked goods, National Scientific Research Institute of the Bread Baking Industry (NSRIBI), Moskau, Foodstuffs, 1997 (in Russisch)
- 7 The iodine-enriched food additive 'Amiton', Technological Regulations (TU), Technological Instructions (TI), Prescription (RZ) 9110-273-05747152-98 (NSRIBI)

#### Patentansprüche

1. Verwendung eines iodierten Proteins und/oder einer iodierten niedermolekularen Komponente davon, und zwar eines iodierten Polypeptids oder Peptids, dessen Struktur wenigstens eine Aminosäure der Gruppe Tyrosin, Phenylalanin, Histidin und Tryptophan umfasst, zur Herstellung eines in einem Vitaminkomplex oder in einem Mineralkomplex enthaltenen Mittels zur Verhinderung von Iodmangel.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das iodierte Protein iodiertes Casein ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das iodierte Protein iodiertes Lactoglobulin ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel in einem Nahrungsmittel

tel enthalten ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel in einem Getränk enthalten ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen