

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 991**

51 Int. Cl.:

**A23L 5/00** (2006.01)  
**A23L 33/125** (2006.01)  
**A23L 2/60** (2006.01)  
**A61K 31/7004** (2006.01)  
**A23L 29/30** (2006.01)  
**A23L 27/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2008 PCT/JP2008/001240**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2008 WO08142860**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2008 E 08751758 (7)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 2156751**

54 Título: **Nuevo edulcorante que tiene un sabor similar al azúcar y procedimiento de producción y uso del mismo**

30 Prioridad:  
**18.05.2007 JP 2007133291**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.03.2019**

73 Titular/es:  
**MATSUTANI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.**  
**(25.0%)**  
**5-3 Kitaitami**  
**Itami-shi, Hyogo 664-8508, JP;**  
**NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION**  
**KAGAWA UNIVERSITY (25.0%);**  
**IZUMORING CO., LTD. (25.0%) y**  
**HAYASHIBARA CO., LTD. (25.0%)**

72 Inventor/es:  
**OKUMA, KAZUHIRO;**  
**YAMADA, KOJI;**  
**TSUKUDA, KOJI;**  
**IIDA, TETSUO;**  
**OGA, HIROSHI;**  
**IZUMORI, KEN;**  
**TSUJISAKA, YOSHIO;**  
**SHIMONISHI, TSUYOSHI;**  
**YAMADA, TAKAKO y**  
**OKAMOTO, IWAO**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones:**

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

ES 2 702 991 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**

Nuevo edulcorante que tiene un sabor similar al azúcar y procedimiento de producción y uso del mismo

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una composición (edulcorante) que incluye D-glucosa, D-fructosa y D-psicosa, que se obtiene por la acción de una isomerasa y una epimerasa sobre azúcar líquido de glucosa y usos de la misma.

**Técnica anterior**

10 El azúcar isomerizado se obtiene por sacarificación del almidón para dar una solución sacarificada, seguido de un tratamiento con glucosa isomerasa. Debido a su bajo coste de producción, el azúcar isomerizado se ha usado ampliamente para agregar dulzor a los refrescos y otras bebidas. En los Estados Unidos, se consumen más de ocho millones de toneladas de azúcar isomerizado. En un procedimiento típico, el almidón se hidroliza enzimáticamente a dextrina y la dextrina obtenida se hidroliza adicionalmente por otra enzima, dando así una solución de glucosa, es decir, la solución sacarificada. Dicha solución sacarificada contiene, además de glucosa, una pequeña cantidad de oligosacáridos. La isomerización de la glucosa a fructosa por la glucosa isomerasa es una reacción de equilibrio y la proporción entre glucosa y fructosa en el azúcar isomerizado suele ser de aproximadamente 58:42. Además, con el fin de compensar el bajo dulzor, ocasionalmente se le agrega fructosa refinada. En ese caso, la proporción final entre glucosa y fructosa es generalmente de 45:55. El azúcar isomerizado se usa ampliamente por sus beneficios económicos como se mencionó anteriormente; sin embargo, en países avanzados como Japón, Estados Unidos, etc., se sospecha que el azúcar isomerizado causa hiperglucemia y sobrepeso (obesidad) ("síndrome metabólico") (Documento sin patente 1). En comparación con la glucosa, es más probable que el metabolismo de la fructosa en el hígado acelere la lipogénesis, lo que induce hiperlipidemia y obesidad. Por este motivo, se ha centrado la atención en la relación entre la ingesta de fructosa contenida en el azúcar líquido de fructosa/glucosa y el aumento en el número de personas obesas (enfermedad relacionada con el estilo de vida).

25 El azúcar isomerizado es diferente de la sacarosa de uso común en el grado y la calidad de dulzor. Aunque se han hecho intentos, por ejemplo, para cambiar la proporción entre la glucosa y la fructosa del mismo para que se parezca al grado y la calidad de dulzor de la sacarosa, todavía no se han obtenido resultados satisfactorios.

30 Paralelamente, la D-psicosa es un tipo de azúcar raro y se produce a partir de la D-fructosa por la acción de la D-cetohexosa 3-epimerasa (Documento de Patente 1) sobre la misma con un rendimiento del 20 al 25%. Además, se ha informado de que en el caso de usar D-psicosa 3-epimerasa (Documento sin patente 2), se produce D-psicosa con un rendimiento del 40%, mientras que en el caso de usar junto con ácido bórico, se produce D-psicosa al 62%. Cuando se produce primero D-fructosa refinada y luego se produce D-psicosa, porque se producen en diferentes procesos, se imponen restricciones con respecto a los costes de las materias primas, el transporte, la reacción, la operación de la planta, etc. La realidad es que la producción industrial en masa de D-psicosa es extremadamente difícil.

35 Se han revelado las características de la D-psicosa como material para prevenir enfermedades relacionadas con el estilo de vida, incluida su naturaleza no calórica (Documento sin patente 3), su efecto supresor en el nivel de glucosa en la sangre postprandial (Documento sin patente 4), su efecto antiobesidad (Documento sin patente 5), y similares.

Además, el dulzor de la D-psicosa es aproximadamente el 70% del de la sacarosa, y por lo tanto, cuando se usa individualmente como edulcorante, el grado y la calidad de dulzor de la misma diferirán del caso de la sacarosa.

40 Documento de Patente 1: JP-A-6-125776  
Documento sin patente 1: Am. J. Clin. Nutr. 2004, 79, 774-9  
Documento sin patente 2: The 3<sup>rd</sup> Symposium of International Society of Rare Sugars  
Documento sin patente 3: J. Nutr. Sci. Vitaminol. 48, 77-80  
Documento sin patente 4: J. Nutr. Sci. Vitaminol. 59, 191-121  
45 Documento sin patente 5: J. Clin. Biochem. Nutr., 30, 55-65

EL documento JP 2001 011090 A describe un procedimiento para preparar un complejo de glúcidos cristalinos que incluyen D-psicosa y D-fructosa.

**Divulgación de la invención**

Problemas que la invención debe resolver

50 Un objeto de la invención es resolver el problema principal del azúcar líquido de fructosa/glucosa que se ha utilizado ampliamente en la industria alimentaria como edulcorante, es decir, el problema de que el grado y la calidad de su dulzor son diferentes de los de la sacarosa, y por lo tanto, proporciona los usos de un edulcorante muy similar a la sacarosa en dulzor y sabor, que se obtiene mediante la mejora del sabor de D-psicosa.

Otro objeto de la invención es resolver el problema secundario del azúcar líquido de fructosa/glucosa que se ha

utilizado ampliamente en la industria alimentaria como edulcorante, es decir, el problema de que causa enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tal como la obesidad, etc. y, por lo tanto, proporciona el uso de un edulcorante muy similar a la sacarosa en dulzor y sabor, que se obtiene mediante la mejora del sabor de D-psicosa.

Medios para resolver los problemas

5 Los presentes inventores llevaron a cabo una extensa investigación para resolver los problemas anteriores. Como resultado, encontraron que un nuevo uso de edulcorante como se define en las reivindicaciones 1 y 2 que incluye D-glucosa, D-fructosa y D-psicosa en una proporción específica es similar a la sacarosa en el grado y la calidad de dulzor y también es eficaz para prevenir enfermedades relacionadas con el estilo de vida, como la inducción de la obesidad por el azúcar isomerizado. La invención se realizó así.

10 La invención proporciona edulcorantes como se define en las reivindicaciones 1 y 2.

(5) El edulcorante para los usos como se define en las reivindicaciones que tiene el dulzor y el sabor de la sacarosa se puede obtener mediante la acción de una combinación de enzimas isomerasa-epimerasa sobre el azúcar líquido de glucosa.

15 La invención también proporciona el uso no terapéutico de un edulcorante que tiene el dulzor y el sabor de la sacarosa como se define en las reivindicaciones 3 y 4 para suprimir un aumento en el peso corporal o un aumento en la acumulación de grasa corporal.

### **Ventaja de la invención**

20 La invención resuelve el problema principal del azúcar líquido de fructosa/glucosa que se ha utilizado ampliamente en la industria alimentaria como edulcorante, es decir, el problema de que el grado y la calidad del su dulzor son diferentes de los de la sacarosa y, por lo tanto, proporciona un edulcorante muy similar a la sacarosa en dulzor y sabor, que se obtiene mediante la mejora del sabor de D-psicosa.

25 La invención también resuelve el problema secundario del azúcar líquido de fructosa/glucosa que se ha utilizado ampliamente en la industria alimentaria como edulcorante, es decir, el problema de que causa enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tal como la obesidad, etc. y, por lo tanto, proporciona un edulcorante muy similar a la sacarosa en dulzor y sabor, que se obtiene mediante la mejora del sabor de D-psicosa.

### **Breve descripción de los dibujos**

FIG. 1 explica la producción de D-psicosa a partir de azúcar isomerizado.

FIG. 2 muestra curvas de dulzor.

30 FIG. 3 muestra cambios en el peso corporal en el procedimiento experimental (1).

FIG. 4 muestra diferencias en la grasa corporal en el procedimiento experimental (1).

FIG. 5 muestra diferencias en cuerpo cetónico en el procedimiento experimental (1).

FIG. 6 muestra cambios en el peso corporal en el procedimiento experimental (2).

FIG. 7 muestra diferencias en la grasa corporal en el procedimiento experimental (2).

FIG. 8 muestra diferencias en cuerpo cetónico en el procedimiento experimental (2).

### **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

40 Una realización específica del edulcorante de la invención es el uso de un edulcorante que tiene D-fructosa en una cantidad de 30 a 80 partes y D-glucosa y D-psicosa en una cantidad total de aproximadamente 70 a aproximadamente 20 partes en peso. Basándose en 100 partes en peso de la cantidad total de la D-glucosa y la D-psicosa, la cantidad de D-psicosa no es inferior a 5 partes en peso, preferentemente no menos de 10 partes en peso. Dicho edulcorante está cerca de la sacarosa en dulzor y sabor y previene enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tales como la obesidad.

45 En resumen, el edulcorante de la invención es una mezcla de sus componentes, es decir, D-fructosa, D-glucosa y D-psicosa y se obtiene mezclando los componentes. La fructosa y la glucosa son monosacáridos que generalmente existen en la naturaleza y se pueden obtener por aislamiento del entorno natural. La fructosa también se puede obtener por aislamiento a partir de azúcar líquido de fructosa/glucosa o similar producido por el tratamiento de la glucosa con glucosa isomerasa. La glucosa se produce por hidrólisis del almidón. La psicosa es un tipo de azúcar poco común que apenas existe en la naturaleza y se puede obtener al tratar la fructosa con una cetohexosa 3-epimerasa.

50 La descripción general del procedimiento para producir un edulcorante de la invención es la siguiente. El edulcorante se puede obtener mezclando los componentes estructurales. Además, también se puede obtener agregando D-psicosa al azúcar líquido de D-fructosa/D-glucosa que se produce por la acción de la glucosa isomerasa sobre D-glucosa, una materia prima, o puede obtenerse alternativamente por la acción adicional de D-cetosa 3-epimerasa sobre el azúcar líquido D-fructosa/D-glucosa así obtenido para convertir parcialmente D-fructosa en D-psicosa. Además, también es posible permitir que la glucosa isomerasa y la D-cetosa 3-epimerasa actúen simultáneamente

sobre una solución de D-glucosa, produciendo así el nuevo edulcorante que incluye D-glucosa, D-fructosa y D-psicosa en la proporción específica anterior en un solo procedimiento. En términos de coste, los procedimientos ventajosos son aquellos en los que el proceso de tratamiento con glucosa isomerasa (isomerización) de D-glucosa y el proceso de tratamiento con D-cetosa 3-epimerasa están conectados directamente, así como aquellos que utilizan un sistema enzimático mixto de glucosa isomerasa y D-cetosa 3-epimerasa para producir el edulcorante deseado a partir de D-glucosa en un solo procedimiento.

El nuevo edulcorante de la invención tiene una proporción de D-fructosa al (total de D-glucosa y D-psicosa) de 80 a 30 partes en peso: 20 a 70 partes en peso. Cuando la cantidad de D-fructosa supera las 80 partes en peso, el dulzor aumenta, mientras que la riqueza del sabor disminuye.

Cuando la D-fructosa es inferior a 20 partes en peso, es probable que el dulzor resultante sea insatisfactorio. Cuando la cantidad de D-psicosa no es inferior a 5 partes en peso basada en 100 partes en peso de la cantidad total de D-glucosa y D-psicosa, el edulcorante resultante tiene el dulzor y el sabor de la sacarosa. Cuando la cantidad es inferior a 10 partes en peso, se proporcionan efectos de prevención de la obesidad.

En lo sucesivo en el presente documento, el procedimiento para producir el edulcorante de la invención se explicará en detalle. Cuando se utiliza azúcar líquido de D-fructosa/D-glucosa, D-glucosa o almidón como material de partida, el edulcorante de la invención se puede producir por varios procedimientos. Por ejemplo, 1) El azúcar líquido de D-fructosa/D-glucosa se produce a partir de almidón o D-glucosa y la cetosa 3-epimerasa actúa sobre la misma para producir D-psicosa. (2) La glucosa isomerasa y la cetosa 3-epimerasa actúan como una combinación de enzimas en el azúcar líquido de D-glucosa degradado que se obtiene por la degradación del almidón. (I) Procedimiento usando una fabricación continua (azúcar líquido de fructosa/glucosa degradado → cetosa 3-epimerasa).

(1) Preparación de azúcar líquido de D-fructosa/D-glucosa degradado

El azúcar líquido de D-fructosa/D-glucosa degradado se produce en el procedimiento habitual utilizando almidón como maíz, patata, batata como materia prima, mediante la aplicación de enzimas tales como inmovilizadas o un lote de alfa-amilasa, glucoamilasa, glucosa isomerasa. Los tipos de materias primas de almidón y enzimas utilizadas no se limitan a los ejemplos anteriores. Si es necesario, se puede producir una solución de D-glucosa por acidólisis y también es posible la isomerización usando álcali.

(2) Producción de D-psicosa a partir de una solución de azúcar líquido de D-fructosa/D-glucosa

La solución de azúcar isomerizado degradado producida se somete continuamente a la acción de una epimerasa, dando así una solución de azúcar mixto de D-glucosa, D-fructosa y D-psicosa.

(II) Procedimiento que utiliza una combinación de enzimas (azúcar líquido de glucosa degradado → glucosa isomerasa + cetosa 3-epimerasa)

Una enzima inmovilizada que contiene una isomerasa y una epimerasa se empaqueta en una columna adecuada, y el azúcar líquido de D-glucosa degradado se vierte continuamente en ella. La mezcla de reacción se fracciona a continuación. En este caso, el material de partida puede ser almidón en lugar de D-glucosa y también se puede usar un sistema enzimático mixto que contiene alfa-amilasa y glucoamilasa.

En la producción del edulcorante de la invención, la glucosa isomerasa es una enzima que actúa sobre la D-glucosa para convertirla parcialmente en D-fructosa y puede ser una enzima refinada. Como alternativa, también se pueden usar microorganismos capaces de producir tal enzima. Además, la cetohehexosa 3-epimerasa es una enzima que isomeriza OH en la posición 3 de una cetohehexosa como la D-fructosa. Sus ejemplos conocidos son D-tagatosa 3-epimerasa y D-psicosa 3-epimerasa (Referencias: la Patente N.º 3333969, D-ketohexose 3-epimerase obtainable from bacteria of genus Pseudomonas, and el documento sin patente 2). También puede ser una enzima refinada, una enzima inmovilizada obtenida por inmovilización de microorganismos capaces de producir tal enzima y microorganismos inmovilizados.

Cuando la tagatosa 3-epimerasa como la cetohehexosa 3-epimerasa actúan sobre el azúcar isomerizado común que incluye, como sacáridos constituyentes, 42 partes en peso de D-fructosa y 58 partes en peso de D-glucosa, esto produce 58 partes en peso de D-glucosa, 34 partes en peso de D-fructosa y 8 partes en peso de D-psicosa. Sin embargo, cuando una combinación de enzimas de glucosa isomerasa y tagatosa 3-epimerasa actuó sobre D-glucosa, inesperadamente, se obtuvo una mezcla de 41 partes en peso de D-glucosa, 48 partes en peso de D-fructosa y 11 partes en peso de D-psicosa. En comparación con el azúcar líquido de D-fructosa/D-glucosa convencional, tales mezclas estaban más cerca de la sacarosa en el grado y la calidad de dulzor. Además, el dulzor y el sabor de una mezcla de este tipo pueden ajustarse añadiendo adicionalmente D-fructosa o D-glucosa a la misma.

Si se desea, el nuevo edulcorante así obtenido se puede usar en combinación con otros edulcorantes, tal como la sacarosa, alcohol de azúcar, aspartamo y stevia. Además, para enriquecer el sabor, pueden añadirse adecuadamente al mismo fibras dietéticas solubles en agua con un dulzor bajo (polidextrosa, inulina, dextrina no digerible, etc.).

En el edulcorante de la invención, la cantidad de D-fructosa es de 30 partes en peso a 80 partes en peso y la cantidad total de D-glucosa y D-psicosa es de aproximadamente 70 partes en peso a aproximadamente 20 partes en peso. Sin embargo, en una aplicación que aprovecha el grado y la calidad de dulzor del mismo, el contenido no está limitado y puede ajustarse adecuadamente de acuerdo con la función y el uso previstos, la cantidad utilizada y similares.

El edulcorante de la invención contiene D-psicosa y es eficaz para prevenir la obesidad.

Además, para la prevención de enfermedades relacionadas con el estilo de vida, también se puede usar en combinación con principios activos adicionales.

El edulcorante de la invención se puede aplicar a cualquier producto que necesite dulzor, ejemplos de los mismos que incluyen alimentos, alimentos para la salud, alimentos para pacientes, materias alimentarias, materias alimentarias para la salud, materias alimentarias para pacientes, aditivos alimentarios, aditivos alimentarios para la salud, aditivos alimentarios para pacientes, bebidas, bebidas para la salud, bebidas para pacientes, agua potable, agua potable para la salud, agua potable para pacientes, fármacos, materias primas de fármacos, alimentos y alimentos para animales domésticos enfermos y/o animales enfermos.

Cuando se aplica a alimentos, el edulcorante de la invención se puede usar tal como está, o también se puede usar en forma de una dilución con agua o similares, una suspensión en aceite o similares, una emulsión, una mezcla con un vehículo generalmente utilizado en la industria alimentaria o similares. Cuando se aplica a bebidas, puede ser en forma de una bebida no alcohólica o una bebida alcohólica. Los ejemplos de bebidas no alcohólicas incluyen bebidas carbonatadas, bebidas no carbonatadas tales como zumos de frutas y bebidas de néctar, refrescos, bebidas deportivas, té, café y cacao. Ejemplos de bebidas alcohólicas incluyen cerveza, cerveza baja en malta, cerveza de terceros, sake, licor de ciruela, vino, champán, licores, cócteles y bebidas alcohólicas medicinales.

Cuando la composición (edulcorante) de la invención se usa como materia alimentaria o como aditivo alimentario para aliviar el metabolismo anormal de carbohidratos y o el metabolismo anormal de lípidos, puede estar en forma de una preparación sólida como un comprimido, una cápsula o un polvo o gránulos para disolver en bebidas, etc.; una preparación semisólida como la gelatina; un líquido tal como agua potable; una solución de alta concentración a diluir antes de usar; o similares.

Además, la composición (edulcorante) de la invención se puede agregar adecuadamente a los alimentos para dar dietas saludables o alimentos para el paciente, que se usan para aliviar el metabolismo anormal de carbohidratos y/o el metabolismo anormal de lípidos. Como componentes opcionales, se pueden agregar adecuadamente vitaminas, carbohidratos, agentes colorantes, agentes aromatizantes y similares, que son aditivos alimentarios comunes. El alimento puede tomarse en forma líquida o sólida de manera arbitraria. Puede encapsularse en gelatina o similares y tomarse como una cápsula blanda. Dicha cápsula se forma utilizando una cubierta de gelatina, por ejemplo, que se prepara agregando agua a la gelatina de la materia prima para disolverla y agregando un plastificante (glicerina, D-sorbitol, etc.) a la misma.

El edulcorante de la invención se puede usar para los mismos fines que en el caso de la sacarosa y también se puede usar para cocinar o en té, café, condimentos (*mirin* (vino de arroz dulce para cocinar), etc.), y similares.

Los ejemplos específicos de alimentos y bebidas incluyen las confiterías occidentales (púdinges, gelatinas, gominolas, golosinas, pastillas, caramelos, chicles, chocolates, pasteles, cremas de mantequilla, crema pastelera, profiteroles, tortitas, panes, patatas chips, patatas fritas, palomitas de maíz, galletas, galletas saladas, pasteles, bizcochos, gofres, tartas, rosquillas, galletas, galletitas, galletas saladas de arroz, *okoshi* (pasteles de mijo y arroz), bollos al vapor, golosinas, etc.), fideos secos (macarrones, pasta), productos de huevo (mayonesa, nata fresca), bebidas (bebidas funcionales, bebidas de ácido láctico, bebidas de bacterias del ácido láctico, bebidas lácticas espesas, bebidas de zumo de frutas, bebidas que no contienen zumo de frutas, bebidas que contienen pulpa de zumos de frutas, bebidas carbonatadas claras, bebidas carbonatadas que contienen zumo de frutas, bebidas carbonatadas de color fruta), artículos de tiendas de comestibles no esenciales (té verde, té negro, café instantáneo, cacao, bebidas de café en lata), productos lácteos (helado, yogur, leche para café, mantequilla, salsa de mantequilla, queso, leche fermentada, leche procesada), pastas (mermelada, confitura, pasta de flores, pasta de cacahuete, pasta de fruta, frutas preservadas en jarabe), productos cárnicos (jamón, salchicha, panceta, salchicha seca, carne seca, manteca de cerdo), productos del mar (jamón de pescado, salchicha de pescado, pasta de pescado hervida, *chikuwa* (salchicha de pescado en forma de tubo), *hanpen* (torta de pescado molido), pescado seco, bonito seco, caballa seca, sardina seca, huevos de erizo de mar, *shiohara* (tripas de pescado salado y fermentado) de calamar, sepia seca, pescado seco sazonado con mirin, crustáceos secos, salmón ahumado o similar), *tsukudani* (alimentos hervidos en soja) (peces pequeños, crustáceos, vegetales silvestres, setas, algas marinas), curry (curry instantáneo, curry de réplica, curry enlatado), condimentos (pasta de judías, pasta de judía en polvo, salsa de soja, salsa de soja en polvo, *moromi* (sake sin refinar o salsa de soja), salsa de pescado, salsa, ketchup, salsa de ostras, cubo de caldo, salsa de barbacoa, espesante de curry, base de estofado, sopa en polvo, caldo en polvo, pasta, sopa instantánea, *furikake* (condimento seco para espolvorear sobre el arroz), aderezo, aceite de ensalada), productos fritos (tofu frito, dulces de tofu fritos, fideos chinos instantáneos), leche de soja, margarina y manteca.

Los alimentos y bebidas anteriores pueden prepararse mezclando la composición con materiales alimentarios comunes de la manera habitual. La cantidad de la composición que se agrega a los alimentos y bebidas anteriores varía según el tipo de alimento, y no está limitada. Normalmente, es preferible una cantidad del 0,1 al 50% en peso.

5 Los alimentos y bebidas anteriores pueden usarse también como alimentos funcionales, suplementos dietéticos o alimentos saludables. No está limitada la forma de los mismos. Los ejemplos de productos alimentarios son proteínas altamente nutritivas con un buen equilibrio de aminoácidos, como proteína de leche, proteína de soja y ovoalbúmina; productos de descomposición de los mismos; oligopéptidos de albúmina; hidrolizados de soja; mezclas de aminoácidos simples; y similares. Se pueden usar de la manera habitual, y también se pueden usar en forma de cápsulas blandas, comprimidos, etc.

10 Ejemplos de suplementos y alimentos funcionales incluyen preparaciones que contienen sacáridos, grasas, elementos traza, vitaminas, emulsionantes, agentes aromatizantes, etc., en forma de dietas líquidas, dietas de fórmula definida, dietas elementales, bebidas saludables, cápsulas, nutrientes enterales o similares. Entre los productos alimentarios mencionados anteriormente, las bebidas tales como una bebida isotónica o una bebida de suplemento nutricional, por ejemplo, pueden contener además, con el fin de mejorar el equilibrio nutricional y el sabor de los mismos, aditivos nutricionales tales como aminoácidos, vitaminas y minerales, edulcorantes, especias, agentes aromatizantes, colorantes y similares.

20 La composición de la invención es aplicable a alimentos para animales domésticos, aves domésticas y animales de compañía. Por ejemplo, la composición se puede agregar a alimentos secos para perros, alimentos secos para gatos, alimentos húmedos para perros, alimentos húmedos para gatos, alimentos semi húmedos para perros, alimentos para avicultura y alimentos para ganado, incluyendo vacas, cerdos, etc. El alimento en sí se puede preparar de la manera habitual.

25 Dichos agentes terapéuticos y agentes profilácticos pueden usarse no solamente para humanos, sino también para otros animales, incluidos mamíferos domésticos como vacas, caballos, cerdos y ovejas, aves domésticas que incluyen pollos, codornices y avestruces, animales de compañía como reptiles, aves, y pequeños mamíferos, peces de piscifactoría, y similares, por ejemplo.

30 Un fármaco destinado a desarrollar funciones fisiológicas, mientras se aprovecha el dulzor del edulcorante de la invención, que se usa con el fin de aliviar el metabolismo anormal de carbohidratos y/o el metabolismo anormal de lípidos y también la obesidad, se puede usar por separado. Como alternativa, aditivos adecuados tales como excipientes generales, estabilizantes, conservantes, aglutinantes y desintegradores, se puede agregar al mismo para formular el mismo en una forma farmacéutica adecuada tal como una solución, gránulos, gránulos sutiles, un polvo, un comprimido, una cápsula, una píldora, un polvo para espolvorear, o un spray. Dicha preparación puede administrarse por vía oral o nasal.

35 Para la preparación de la composición de la invención como un fármaco, es posible usar un vehículo orgánico, inorgánico sólido, semisólido o líquido, disolvente o diluyente para uso médico adecuado para administración oral o nasal. Pueden usarse como vehículos, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceite animal/vegetal, alcohol bencílico, goma, polialquilenglicol, resina de petróleo, aceite de coco, lanolina y otros vehículos para uso médico, para un fármaco que contiene la composición de la invención. Además, también se puede usar como agente adyuvante, un estabilizante, un humectante, un emulsionante o una sal para cambiar la presión osmótica o mantener el pH apropiado de los agentes añadidos.

40 La invención también es aplicable a la pasta de dientes o similares como edulcorante.

45 Además, recientemente, se han usado películas solubles en la preparación de cosméticos y similares. Por ejemplo, con el fin de proporcionar un refresco o prevenir la halitosis, se ha utilizado una película soluble comestible como una película aromatizada o similares que contiene un agente aromatizante o similares. Como material de empaquetado para alimentos, fármacos y similares, y también como vehículo para soportar principios activos de alimentos, fármacos y similares, se ha propuesto una película soluble que tiene excelentes propiedades de solubilidad y película y es adecuada para tales usos (JP -A-2007-091696). De esta manera, el edulcorante que tiene el dulzor y el sabor de la sacarosa de la invención se puede aplicar a fármacos, cuasi fármacos o cosméticos.

En lo sucesivo en el presente documento, la invención se explica en más detalle con referencia a los ejemplos, pero el ámbito de la invención no está limitado a los mismos.

## 50 **Ejemplo 1**

Preparación de solución de azúcar que contiene D-fructosa, D-glucosa y D-psicosa

(1) Procedimiento utilizando una fabricación continua

55 Se añadieron agua y  $\alpha$ -amilasa (de Bacillus licheniformis) al almidón y se provocó una degradación a aproximadamente 95°C. Después de la finalización de la licuefacción, la mezcla se enfrió a 55°C. Se añadió glucoamilasa (de Chalara paradoxa) para causar una mayor degradación y se produjo, así, una solución de glucosa.

El azúcar líquido de glucosa obtenido se vertió en una columna con isomerasa de glucosa inmovilizada (de Bacillus coagulans) a 60°C y se produjo, así, el azúcar isomerizado. Como una D-cetohexosa 3-epimerasa, se usó D-tagatosa 3-epimerasa (del género Pseudomonas). La preparación de la enzima y la medición de la actividad enzimática se realizaron de acuerdo con un documento de patente (JP-A-2001-11090), etc. Es decir, se vertió un tampón Tris-HCl 50 mM que contenía una solución de azúcar isomerizado (10% (p/v), que contenía D-fructosa) en una columna rellena de perlas de Chitopearl BCW2503 (fabricada por FUJI SPINNING) con D-tagatosa 3-epimerasa inmovilizada, manteniendo la temperatura a 45°C. Se recuperó aproximadamente 1 l de la mezcla de reacción eluida de la columna, y a continuación, de la manera habitual, se concentró, se trató con carbón activado y una membrana, y se desaló usando una resina de intercambio catiónico y una resina de intercambio aniónico. La solución de azúcar obtenida se analizó por HPLC (detección: IR, columna: MITSUBISHI KASEI, MCI GEL CK 08EC). El análisis mostró que la solución de azúcar tenía, aproximadamente, 58 partes en peso de D-glucosa, 34 partes en peso de D-fructosa y 8 partes en peso de D-psicosa (Figura 1).

(2) Procedimiento utilizando una combinación de enzimas

Se permitió que la glucosa isomerasa (11.4 U) (de Bacillus coagulans), D-tagatosa 3-epimerasa (6.2 U) (del género Pseudomonas), y el tampón Tris-HCl 50 mM que contenía glucosa líquida al 1% (p/v) reaccionaran manteniendo la temperatura a 30°C. La mezcla se purificó como en (1) y se analizó por HPLC.

El análisis mostró que después de reaccionar durante 2 horas, la solución de azúcar tenía, aproximadamente, 41 partes en peso de D-glucosa, 48 partes en peso de D-fructosa y 11 partes en peso de D-psicosa. Por el hecho de que en el caso de que el tiempo de reacción sea de 1 hora, la solución tiene 43 partes en peso de D-glucosa, 48 partes en peso de D-fructosa y 6 partes en peso de D-psicosa, se demostró, en consecuencia, que la proporción de la reacción se puede controlar hasta cierto punto cambiando el tiempo de reacción.

En comparación con el caso en el que se produce una solución de azúcar mixta a partir de azúcar isomerizada, este procedimiento da como resultado un mejor equilibrio entre la D-fructosa y la D-psicosa y también un mayor rendimiento.

(3) Procedimiento para preparar una solución de azúcar con un alto contenido de psicosa. Al 10% (p/v) de azúcar líquido en glucosa se le añadió una combinación de enzimas que contenía 50 g de glucosa isomerasa inmovilizada (de Bacillus coagulans; fabricada por NOVO INDUSTRY) por kg de contenido de glucosa sólida y 2000 u de D-tagatosa 3-epimerasa (del género Pseudomonas) por kg de contenido de glucosa sólida. La mezcla se dejó reaccionar a 65°C y pH 7.5 durante 4 horas o 20 horas. La solución de azúcar de la reacción se trató con una membrana y se desaló de la manera habitual, y se analizó, a continuación, por HPLC (detección: IR, columna: MITSUBISHI KASEI, MCI GEL CK 08EC). Después de reaccionar durante 4 horas, la solución de azúcar tenía 54 partes en peso de D-glucosa, 36 partes en peso de D-fructosa y 10 partes en peso de D-psicosa, mientras que después de reaccionar durante 20 horas, la solución de azúcar tenía 41 partes en peso de D-glucosa, 42 partes en peso de D-fructosa y 17 partes en peso de D-psicosa. Por lo tanto, esto demuestra que mediante el procedimiento (2) que utiliza una combinación de enzimas, se puede producir fácilmente una solución de azúcar con un contenido de psicosa tan alto como el 10% o más.

**Ejemplo 2**

Prueba sensorial de solución de azúcar que contiene D-fructosa, D-glucosa y D-psicosa

Se prepararon varias soluciones de azúcar al 10% (p/v) que tenían D-fructosa y/o D-glucosa y/o D-psicosa en varias proporciones y se sometieron a prueba de sabor por nueve participantes. Para la evaluación del dulzor, se pidió a los participantes que seleccionaran "ligero", "idéntico" o "fuerte" en comparación con una solución de azúcar que tiene el mismo grado de dulzor que la de la sacarosa y también con la sacarosa. Se determinó el número de participantes que seleccionaron cada opción. Los resultados de las pruebas sensoriales se muestran en la Tabla 1. Los participantes eran nueve hombres y mujeres entre los veinte y los treinta años que tenían un buen sentido del gusto.

[Tabla 1]

Resultados de las pruebas sensoriales de la solución de azúcar		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
Proporción de azúcares (%)	Fructosa	0	10	20	30	34	40	50	55	55	60	70	80	90	55
	Glucosa: psicosa (1:1)	100	90	80	70		60	50			40	30	20	10	

(continuación)

Resultados de las pruebas sensoriales de la solución de azúcar															
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
	Glucosa					60			15	35					45
	Psicosa					6			30	10					
Grado de dulzor		0	1	0	4	5	6	7	7	5	5	4	5	2	3
Calidad del dulzor	Ligero	8	9	7	3	3	3	2	4	2	3	3	1	3	5
	Idéntico	1	0	2	6	6	5	7	5	5	3	5	4	1	3
	Fuerte	0	0	0	0	0	1	0	0	2	3	1	4	5	1

5 El grado y la calidad de dulzor del azúcar isomerizado cambian según la relación entre el contenido de D-fructosa y el contenido de D-glucosa. En las pruebas sensoriales de azúcar isomerizado (55 partes en peso de fructosa: 45 partes en peso de glucosa), muchos participantes comentaron que sentían un dulzor más ligero en comparación con la sacarosa. También en los resultados anteriores, solo tres participantes percibieron similitud en el grado de dulzor, y solo tres participantes percibieron similitud en la calidad de dulzor. Por lo tanto, esto indica que el sabor y dulzor del mismo son distintos de los de la sacarosa. Paralelamente, los resultados de las pruebas sensoriales mostraron que una combinación similar a la sacarosa en dulzor y/o sabor es una mezcla de azúcares que contienen fructosa en una cantidad de 30 partes en peso a 80 partes en peso y D-glucosa y D-psicosa en una cantidad de (70 partes en peso a 20 partes en peso). Además, como resultado de la muestra E, una proporción de glucosa:psicosa de aproximadamente 9:1 proporcionó el grado y la calidad de dulzor similar al de la sacarosa. Esto, por lo tanto, muestra que basándose en 100 partes en peso de la cantidad total de glucosa y psicosa, cuando la cantidad de psicosa no es inferior a 10 partes en peso, se obtiene un grado y calidad de dulzor deseados. Se sabe que, generalmente, en comparación con los edulcorantes formados por un solo componente, los azúcares mixtos tienen un pico más amplio de dulzor y presentan características de dulzor más suaves.

15 Paralelamente, la D-fructosa tiene un sabor fuerte y refrescante, mientras que la D-psicosa tiene una característica tal que el dulzor se percibe lentamente. Por lo tanto, parece que la adición de D-psicosa cambió la curva de dulzor de la curva de azúcar isomerizado (fructosa + glucosa) a la curva de azúcar mixto (fructosa + glucosa + psicosa) como se muestra en la FIG. 2, por lo que el sabor resultante se parecía más al de la sacarosa.

20 Las composiciones mixtas de glucosa, fructosa y psicosa preparadas en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo 2 también se sometieron a pruebas sensoriales y, como resultado, tuvieron un sabor similar al de la sacarosa.

### Ejemplo 3

Preparación de una bebida ácida que contiene D-fructosa, D-glucosa y D-psicosa

Se prepararon bebidas que contenían el nuevo edulcorante o sacarosa de acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla 2.

25 [Tabla 2]

	Proporción	
D-fructosa	3,9	
D-glucosa	4,8	
D-psicosa	1,3	
Sacarosa		10
Ácido cítrico	0,1	0,1
Sabor	0,1	0,1
Ácido carbónico	50	50
Agua	Para hacer 100	Para hacer 100

Como resultado, ambas bebidas obtenidas tenían casi el mismo grado y calidad de dulzor agradables.

**Ejemplo 4**

Efectos fisiológicos de la solución de azúcar que contiene D-fructosa, D-glucosa y D-psicosa

5 En comparación con el azúcar isomerizado de una formulación conocida, las composiciones que contenían glucosa, fructosa y psicosa en una proporción de (1) 58:34:8 o (2) 60:35:5 se examinaron para determinar sus efectos fisiológicos utilizando ratas.

Procedimiento experimental (1)

10 Se utilizaron ratas Wistar macho de tres semanas de edad como animales experimentales. Las ratas se dividieron en un grupo de psicosa (grupo que recibió nuevo azúcar isomerizado) y un grupo de celulosa (grupo que recibió azúcar isomerizado existente) que reemplaza la psicosa con celulosa. Al alimento utilizado para el experimento se agregaron, en el caso del grupo de psicosa, glucosa, fructosa y psicosa en una proporción (peso) de 58:34:8 como carbohidratos; en el caso del grupo de celulosa, la psicosa se sustituyó por celulosa. Las ratas fueron alimentadas ad libitum en la alimentación y agua experimental durante 5 semanas. Después de la alimentación, se extrajo la grasa corporal y se midió el peso de la misma. Cada valor medido se expresó como una media más/menos error estándar. La prueba de significación se realizó utilizando la prueba t no pareada.

Resultados

El peso corporal promedio de las ratas Wistar al comienzo del experimento fue de 55 ± 0,9 g (N = 18). En comparación con el grupo de control, se observó una disminución significativa en el peso de la grasa corporal en el grupo de nueva composición (Tablas 3 a 5 y las Figs. 3 a 5).

20 No se observaron diferencias en la ingesta de alimento entre el grupo de psicosa y el grupo de celulosa. (De las observaciones realizadas durante el experimento, tampoco se observó ningún cambio notable en el comportamiento de los animales).

En el grupo de psicosa, se detuvo el aumento de peso en comparación con el grupo de celulosa, mostrando el efecto de reducir el sobrepeso en animales inducido por la ingesta de azúcar isomerizada.

25 [Tabla 3]

Cambio en el peso corporal						
Edad de la rata	4 semanas	5 semanas	6 semanas	7 semanas	8 semanas	9 semanas
Periodo de prueba	Inicio	1 semana	2 semanas	3 semanas	4 semanas	5 semanas
Grupo de celulosa	55,7 ± 1,6	103,6 ± 2,5	150,6 ± 2,4	200,1 ± 4,3	245,9 ± 4,5	281,7 ± 5,6
Grupo de Psicosa	55,3 ± 1,1	97,4 ± 1,1*	144,1 ± 1,4*	188,3 ± 2,0*	229,5 ± 3,1**	264,7 ± 4,5*
Expresado como una media ± error estándar (g), *P < 0,05, **P < 0,01						

[Tabla 4]

Tejido adiposo				
	Grasa abdominal	Grasa abdominal posterior	Grasa epididimaria	Grasa total
Grupo de celulosa	4,6 ± 0,2	7,1 ± 0,3	4,0 ± 0,1	15,7 ± 0,6
Grupo de Psicosa	4,6 ± 0,1	5,7 ± 0,2**	3,4 ± 0,2*	13,7 ± 0,5*
Expresado como una media ± error estándar (g), *P < 0,05, **P < 0,01				

[Tabla 5]

Diferencia en cuerpo cetónico	
	Cantidad de ácido acetoacético
Grupo de celulosa	126,0 ± 8,2
Grupo de Psicosa	220,4 ± 26,4"
Expresado como una media ± error estándar (µmol/l), **P < 0,01	

Procedimiento experimental (2)

5 Se utilizaron ratas Wistar macho de tres semanas de edad como animales experimentales. Las ratas se dividieron en un grupo de psicosa (grupo de nuevo azúcar isomerizado) y un grupo de celulosa (grupo de azúcar isomerizado existente) en el que la psicosa se reemplaza con celulosa. Al alimento utilizado para el experimento se agregaron, en el caso del grupo de psicosa, glucosa, fructosa y psicosa en una proporción (peso) de 60:30:5 como carbohidratos; en el caso del grupo de celulosa, la psicosa se sustituyó por celulosa. Las ratas fueron alimentadas ad libitum en la alimentación y agua experimental durante 5 semanas. Después de la alimentación, se extrajo la grasa corporal y se midió el peso de la misma. Cada valor medido se expresó como una media más/menos error estándar. La prueba de significación se realizó utilizando la prueba t no pareada.

Resultados

En comparación con el grupo de celulosa (control, se observaron disminuciones significativas en el peso corporal y el peso de la grasa corporal en el grupo de psicosa (Tablas 6 a 8 y figs. 6 a 8).

15 En el grupo de psicosa, se detuvo el aumento de peso en comparación con el grupo de celulosa, mostrando el efecto de reducir el sobrepeso en animales inducido por la ingesta de azúcar isomerizada.

[Tabla 6]

Cambo en el peso corporal						
Edad de la rata	4 semanas	5 semanas	6 semanas	7 semanas	8 semanas	9 semanas
Periodo de prueba	Inicio	1 semana	2 semanas	3 semanas	4 semanas	5 semanas
Grupo de celulosa	76,8 ± 1,5	118,8 ± 2,0	173,1 ± 3,3	223,5 ± 4,1	265,4 ± 2,9	302,1 ± 3,5
Grupo de Psicosa	77,1 ± 1,3	116,2 ± 1,5	166,9 ± 2,3	211,0 ± 3,5*	255,9 ± 3,7	283,1 ± 5,7*
Expresado como una media ± error estándar (g), *P < 0,05						

[Tabla 7]

Tejido adiposo				
	Grasa abdominal	Grasa abdominal posterior	Grasa epididimaria	Grasa total
Grupo de celulosa	5,6 ± 0,2	7,1 ± 0,5	4,2 ± 0,3	16,9 ± 0,9
Grupo de Psicosa	4,3 ± 0,2**	5,6 ± 0,4*	3,4 ± 0,2*	13,3 ± 0,8*
Expresado como una media ± error estándar (g), *P < 0,05, **P < 0,01				

[Tabla 8]

Diferencia en cuerpo cetónico	Cantidad de ácido acetoacético
Grupo de celulosa	159,3 ± 13,7
Grupo de Psicosa	216,8 ± 11,2"
Expresado como una media ± error estándar (µmol/l), **P < 0,01	

#### Discusión de cuerpo cetónico

5 Los resultados anteriores muestran que la D-psicosa reduce la grasa corporal. Paralelamente, se sabe que los cuerpos cetónicos en el plasma sanguíneo son producidos por la quema de grasa en el hígado. El grupo D-psicosa mostró un valor de cuerpo de cetónico más alto (ácido acetoacético) que en el grupo de control, y por lo tanto se estima que se aceleró la quema de grasa en el hígado (Figura 5, Figura 8). En consecuencia, se cree que la quema de grasa en el hígado por D-psicosa es una de las causas de la reducción de la grasa corporal.

#### **Aplicabilidad industrial**

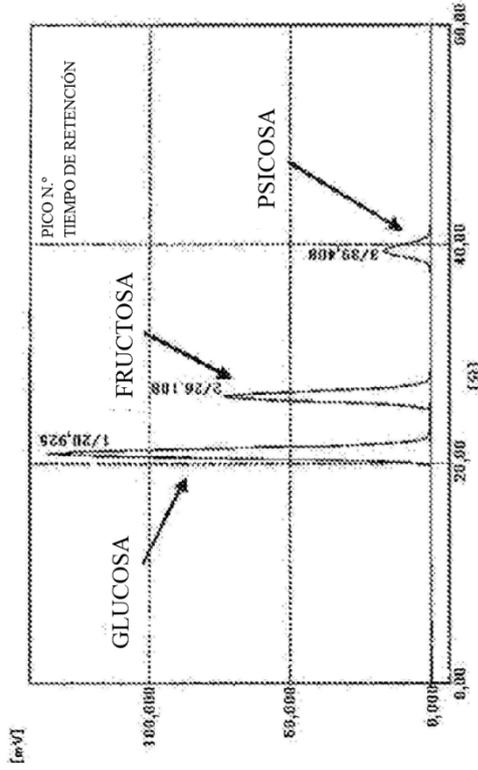
10 La presente invención permite la provisión de un nuevo edulcorante que puede aplicarse ampliamente en la industria alimentaria o similares, pero nunca causa enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tales como la obesidad.

**REIVINDICACIONES**

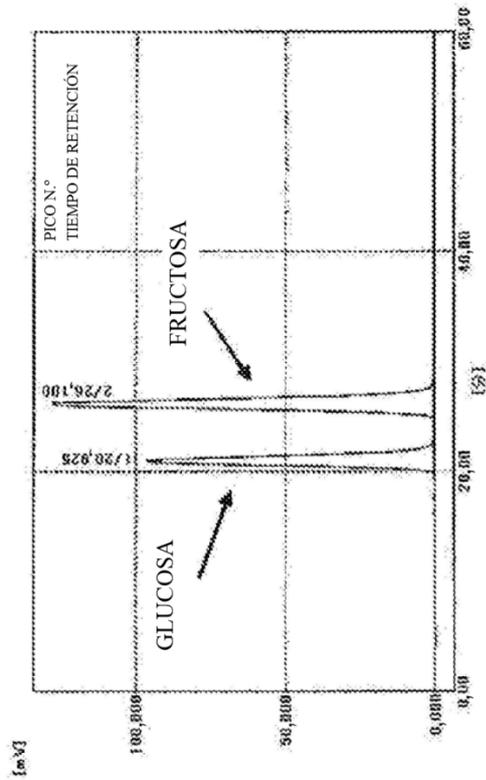
- 5 1. Un edulcorante que tiene el dulzor y el sabor de la sacarosa, que es una mezcla de D-fructosa, D-glucosa y D-psicosa, para su uso en la supresión de la inducción de la obesidad por el azúcar isomerizado, en el que la cantidad de D-fructosa es de 30 a 80 partes en peso y la cantidad total de la D-glucosa y la D-psicosa es de 70 a 20 partes en peso,  
en el que la cantidad de la D-psicosa no es inferior a 10 partes en peso en base a 100 partes en peso de la cantidad total de la D-glucosa y la D -psicosa y  
en el que el edulcorante contiene la D-psicosa en una cantidad de no menos de 5 partes en peso.
- 10 2. El edulcorante para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que está comprendido en un alimento, una bebida, un fármaco, un cuasi fármaco o un producto cosmético.
- 15 3. El uso no terapéutico de un edulcorante que tiene el dulzor y el sabor de la sacarosa, que es una mezcla de D-fructosa, D-glucosa y D-psicosa, para suprimir un aumento en el peso corporal o un aumento en la acumulación de grasa corporal, en el que la cantidad de D-fructosa es de 30 a 80 partes en peso y la cantidad total de la glucosa y la psicosa es de 70 a 20 partes en peso,  
en el que la cantidad de la D-psicosa no es inferior a 10 partes en peso en base a 100 partes en peso de la cantidad total de la D-glucosa y la D -psicosa y  
en el que el edulcorante contiene la D-psicosa en una cantidad de no menos de 5 partes en peso.
- 20 4. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el edulcorante está comprendido en un alimento, una bebida, un fármaco, un cuasi fármaco o un producto cosmético.

[Fig.1]

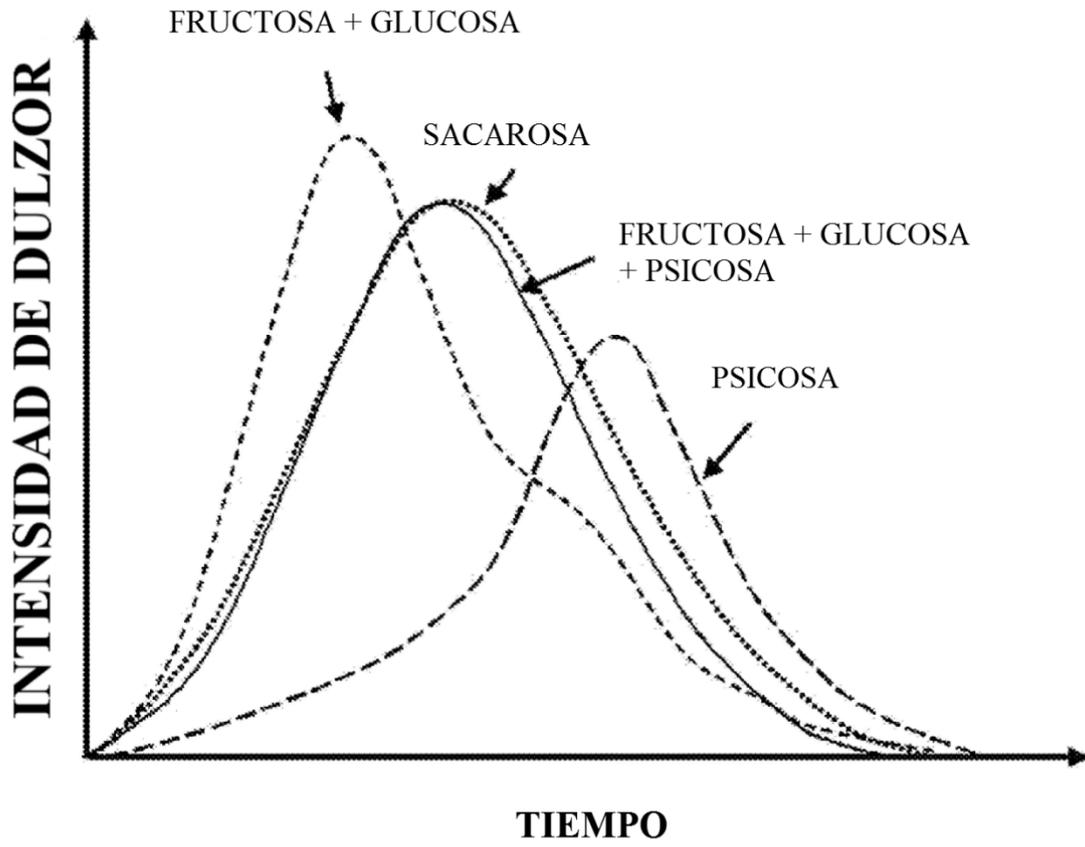
<DESPUÉS DE LA REACCIÓN>



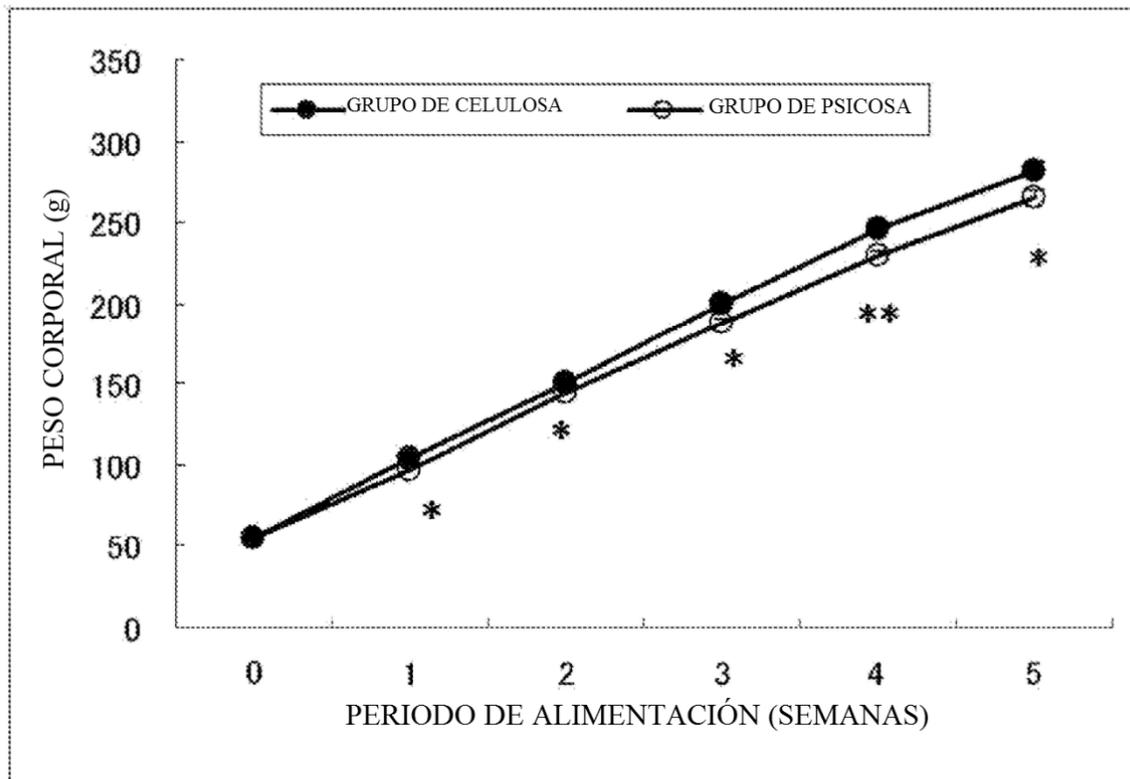
<ANTES DE LA REACCIÓN>



[Fig.2]

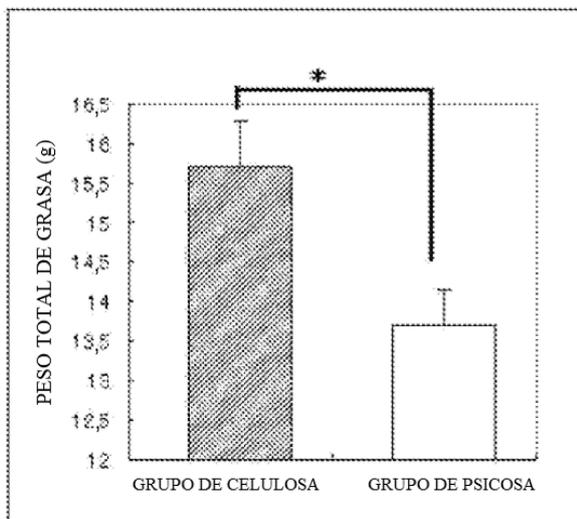
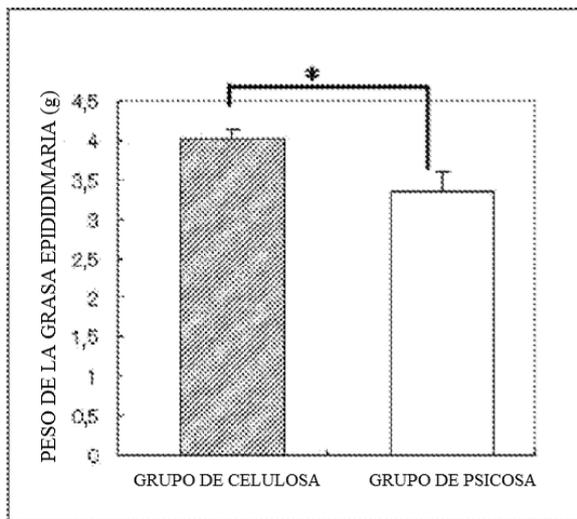
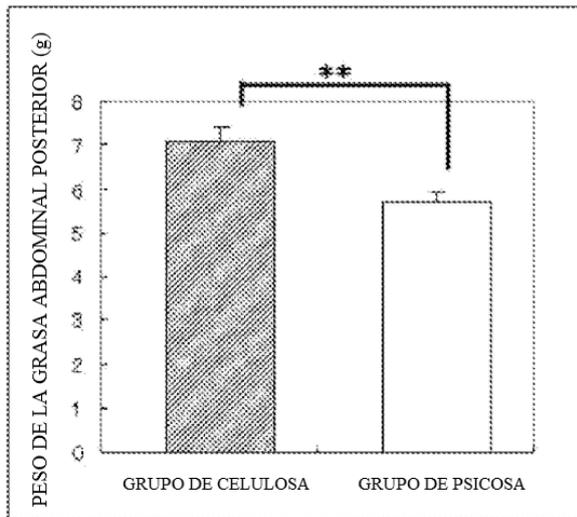


[Fig.3]



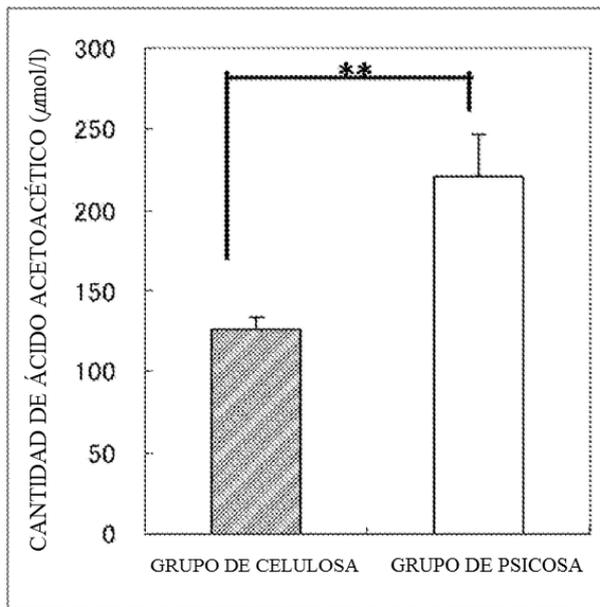
\* P<0,05, \*\* P<0,01

[Fig. 4]



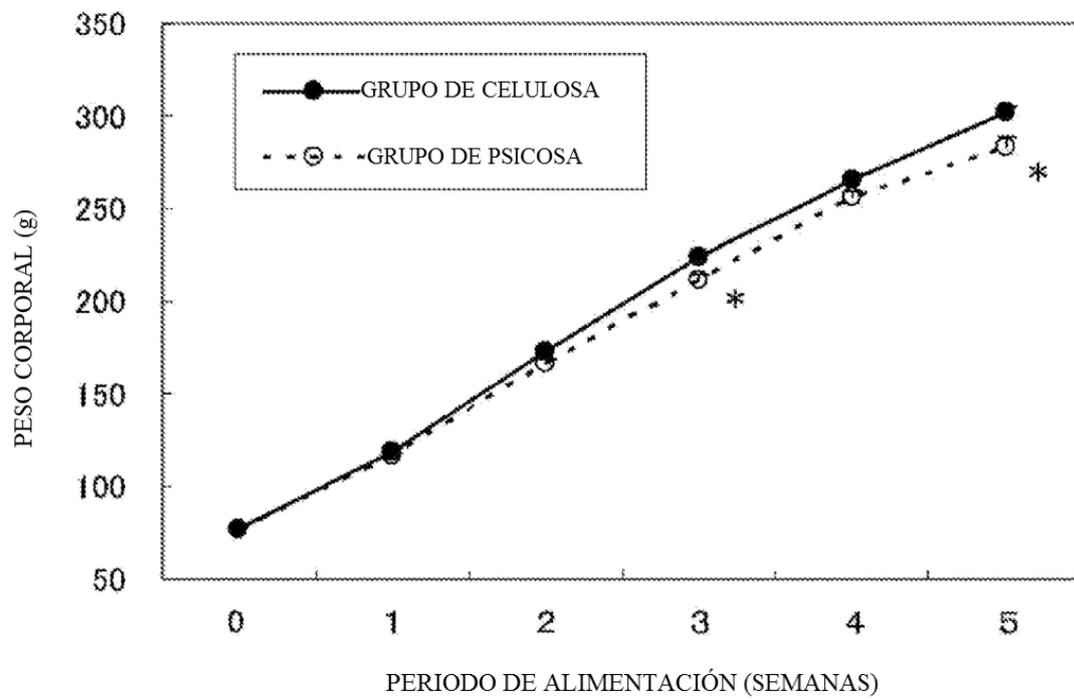
\* P<0,05. \*\* P<0,01

[Fig.5]



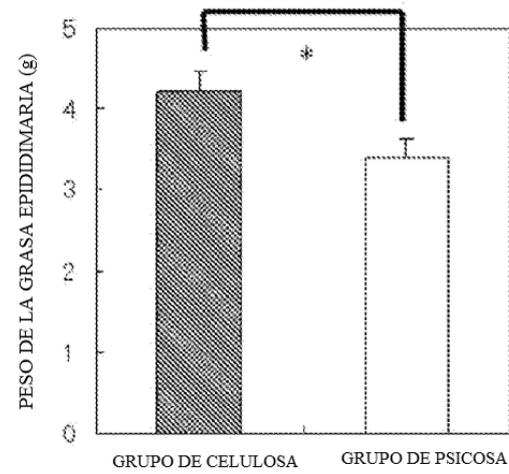
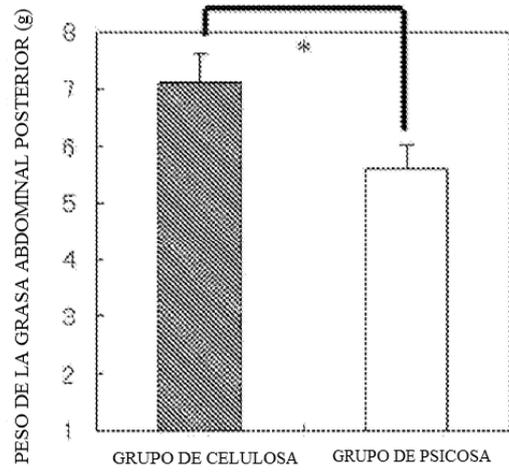
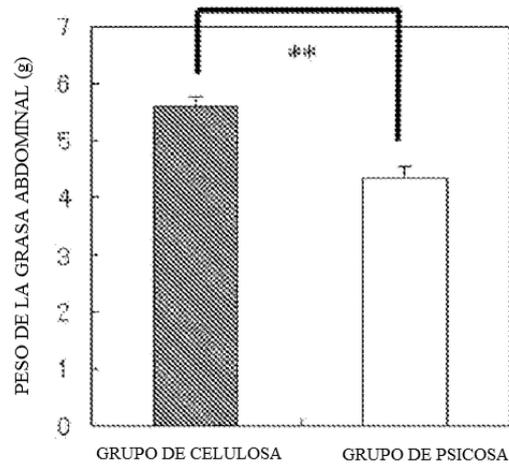
\*\* P<0.01

[Fig.6]



\* P<0,05

[Fig.7]



\* P<0.05. \*\* P<0.01

[Fig.8]

