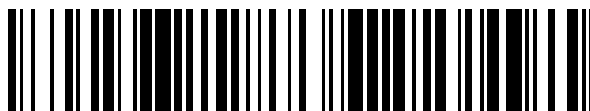


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 785**

51 Int. Cl.:

A61K 38/44 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61K 38/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2006 PCT/EP2006/011231**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2007 WO07059955**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2006 E 06818755 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 1951289**

54 Título: **Agente para reducir el contenido de calorías utilizable de los alimentos y para la reducción terapéutica de peso, en particular para uso en el caso de adiposidad (obesidad)**

30 Prioridad:

23.11.2005 DE 102005056170

16.12.2005 DE 102005060767

20.12.2005 DE 102005061330

30.12.2005 DE 102005063194

05.01.2006 DE 102006001016

10.01.2006 US 757413 P

22.03.2006 DE 102006013623

27.03.2006 DE 102006014420

17.07.2006 US 831173 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2019

73 Titular/es:

**PRO NATURA GESELLSCHAFT FÜR GESUNDE
ERNÄHRUNG MBH (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 2 707 785 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 reducir el contenido de calorías utilizable de los alimentos y para la reducción terapéutica de peso, en particular para uso en el caso de adiposidad (obesidad)

[0001] La presente invención se refiere a un agente para reducir el contenido de calorías utilizable de los alimentos. El agente contiene un compuesto que puede efectuar la conversión de fructosa en 5-ceto-D-fructosa. La 5-ceto-D-fructosa no puede ser metabolizada por el cuerpo humano o animal y, por lo tanto, es significativamente menos calórica que la fructosa. La presente invención también se refiere a un agente que, además del primer compuesto, contiene un compuesto que puede efectuar la conversión de glucosa a fructosa. El término "agente" incluye una composición farmacéutica, un dispositivo médico, un producto alimenticio y un producto alimenticio especial.

[0002] Los términos "alimentos" y "producto alimenticio" se utilizan como sinónimos. Significan incluir también la alimentación en el sentido de la alimentación animal. En el contexto de esta aplicación, los "alimentos especiales" son alimentos para usos nutricionales particulares, alimentos para fines médicos especiales, alimentos médicos, suplementos alimenticios, suplementos dietéticos, suplementos alimenticios dietéticos, alimentos saludables, nutracéuticos y aditivos alimentarios. En el contexto de esta solicitud, el término producto alimenticio significa incluir productos alimenticios especiales como se usa en el presente documento, cuando sea aplicable.

La fructosa es una cetohexosa y es un importante ingrediente energético de los alimentos. Está presente como un componente de muchos di- y oligosacáridos, como fructosa libre o como ambos en numerosos productos alimenticios. En contraste con la glucosa, la fructosa se asimila a las células de la mucosa de la pequeña testicina mediante una difusión mediada por el portador. La degradación enzimática comienza en el hígado por la acción de la fructoquinasa dependiente del trifosfato de adenosina (ATP), por lo que la fructosa se convierte en fructosa 1-fosfato. En el hígado y en los riñones, la fructosa 1-fosfato se escinde en glicerina aldehído y fosfato de acetona de dihidroxi por aldolasa B.

Los alimentos, por ejemplo, las frutas y los jugos de frutas, contienen una gran cantidad de fructosa, pero en particular también sacarosa, que se divide en fructosa y glucosa en el cuerpo. En las últimas décadas, ha habido un aumento dramático en el consumo de fructosa libre (que es aproximadamente 1,6 veces más dulce que la glucosa o la sacarosa) desde que se añadió el edulcorante más barato "jarabe de maíz alto en fructosa" (HFCS) a muchos de nuestras bebidas, productos de panadería y otros productos alimenticios dulces. Los datos de los Estados Unidos muestran un desarrollo paralelo entre el fuerte aumento de la obesidad y los aditivos de la fructosa libre. A diferencia de la glucosa, la fructosa se metaboliza independientemente de la insulina. Dado que la insulina influye en la aparición indirecta de la sensación de saciedad, es decir, la fructosa no elimina el apetito, la obesidad puede ocurrir fácilmente como resultado del uso extensivo de JMAF como edulcorante. La fructosa libre en grandes cantidades también puede favorecer la hipertensión. Grandes cantidades de fructosa libre también influyen en el perfil lipídico (lípidos sanguíneos) de manera desfavorable, ya que promueven la síntesis de lípidos y, por lo tanto, aumentan los triglicéridos séricos posprandiales. Los pacientes con síndrome metabólico no deben consumir bebidas endulzadas con HFCS o sacarosa. La fructosa también se discute como causa de síndrome metabólico.

[0003] Por lo tanto, la fructosa es una fuente importante de calorías para el cuerpo humano y se debe dar consideración especial en todos los esfuerzos para reducir el contenido de calorías en los alimentos. A continuación, el término "que contiene fructosa" se refiere a todas las sustancias y productos alimenticios que contienen fructosa en forma pura o a partir de los cuales se puede liberar la 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 la sacarosa) que está contenida en dicho alimento o sustancia.

[0004] Las desviaciones del peso normal debido a un aumento en el peso corporal, principalmente en la proporción de grasa, se denominan adiposidad (obesidad), por lo que, normalmente y en el sentido de esta invención, se diferencian cuatro grados, es decir, grado 0 = peso normal, grado I = sobrepeso, grado II = adiposidad y grado III = extremidad extrema. Los grados individuales se clasifican de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC) conocido. Un aumento en el tejido graso y, por lo tanto, en el peso corporal por encima de un cierto límite conduce a un aumento en varias enfermedades, como la hipertensión, y disminuye la esperanza de vida. El número de personas que padecen adiposidad de grado I a grado III ha aumentado constantemente en los países industrializados durante las últimas décadas y representa entre el 30 y el 50% de la población total en la actualidad, según la estadística utilizada y la definición del término sobrepeso u obesidad. Por ejemplo, en la República Federal de Alemania, cada segunda persona tiene sobrepeso (grado de adiposidad I) y cada sexta persona tiene grado de adiposidad II o III. El número de niños adiposos también está aumentando como resultado de la mala nutrición y la falta de ejercicio. Hasta la fecha, la terapia se ha limitado a la terapia de nutrición y, en casos extremos, a las medidas quirúrgicas. Es un hecho bien conocido que existe un número muy grande y en constante aumento de terapias nutricionales y dietas que generalmente no resultan en un éxito duradero. Incluso si hay una pérdida inicial de peso, por lo general, esto se traduce en el llamado efecto yoyo, es decir, los pacientes inicialmente pierden peso, pero lo vuelven a poner después de la finalización o finalización temprana de la dieta. A menudo, al final el peso corporal es incluso más alto que antes del comienzo de la dieta. Las medidas quirúrgicas, que solo se usan en casos particularmente severos, tienen el objetivo de reducir el suministro de nutrientes o la utilización de nutrientes, y se asocian con altos riesgos de operación y efectos secundarios negativos a largo plazo. De este modo, pueden producirse déficits de nutrientes, debido a las deficiencias de la absorción y al suministro insuficiente de alimentos.

Estos se relacionan con vitaminas, minerales y proteínas. Hasta un tercio de los pacientes quirúrgicos muestran una deficiencia de ácido fólico. Además, pueden producirse deficiencias de hierro, potasio, magnesio y vitamina A.

[0005] Son controvertidas las terapias con fármacos conocidos hasta la fecha para el tratamiento de la adiposidad. Los productos a menudo han tenido que ser retirados del mercado debido a los severos efectos secundarios. Todos los medicamentos que todavía están disponibles en la actualidad también tienen efectos secundarios significativos, desagradables y frecuentes, como heces grasas, estreñimiento e insomnio. Una dieta que de forma fiable conduce a un éxito sostenible y/o una terapia ampliamente aplicable para la adiposidad en sus diferentes tipos sin efectos secundarios. Por supuesto, el uso generalizado de medidas quirúrgicas no entra en duda. Queda por decir que los que sufren de obesidad y los especialistas que los tratan se enfrentan a una situación desesperada y frustrante para todos los interesados.

[0006] Un agente que no tenga un efecto en el cuerpo, sino en los carbohidratos en la comida y que reduciría el contenido calórico utilizable en el alimento y que satisfaría una necesidad muy extendida y aguda que ha existido durante décadas. Un agente de este tipo también superaría el prejuicio generalizado en el mundo de los especialistas y entre aquellos que padecen obesidad de que una reducción duradera del peso o la prevención de un aumento de peso no es posible sin el sufrimiento y sin un cambio significativo en los hábitos nutricionales. Esto significaría una mejora dramática en las opciones disponibles para el tratamiento de la adiposidad. Un agente de este tipo también pondría fin a los esfuerzos aún infructuosos del mundo de los especialistas para encontrar un agente para tratar la adiposidad que pueda administrarse de manera amplia, fácil y prolongada, sin causar efectos secundarios. Esto se aplicaría aún más a un agente que, además, no tiene efectos negativos en la salud.

[0007] El documento WO 2007/057749 describe el uso de fructosa deshidrogenasa, que convierte la fructosa en 5-ceto-D-fructosa para el tratamiento de la intolerancia a la fructosa.

[0008] Por lo tanto, un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un agente que reduce significativamente el contenido de calorías utilizable de alimentos, en particular para facilitar la ingesta de alimentos que normalmente contienen fructosa también en el caso de la adiposidad, sin que resulte en un aumento de peso. Además, el objetivo de la invención es hacer posible que las personas que padecen adiposidad coman alimentos que hasta ahora no se les permitía debido a su contenido de fructosa o la ingesta de alimentos que se asoció con efectos negativos para la salud de los enfermos. Otro objetivo es proporcionar un agente que, después de la ingesta de fructosa, pueda reducir o prevenir los efectos negativos asociados sobre el peso y/o la salud, en particular en el caso de la adiposidad.

[0009] También es objeto de la invención proporcionar un agente que puede impedir que las personas que hasta ahora no han padecido la adiposidad aumenten de peso como resultado de comer fructosa que contiene sustancias o productos alimenticios. Por lo tanto, también es un objeto de la invención permitir que las personas que no padecen adiposidad coman alimentos cuya ingesta de lo contrario conllevaría el riesgo de aumento de peso, con la consecuencia de que estas personas podrían llegar a ser adiposas.

[0010] Por consiguiente, en un primer aspecto, la invención proporciona una 5-D-fructosa deshidrogenasa, en combinación con glucosa isomerasa y una o más enzima(s) seleccionada(s) entre la invertasa, lactasa, maltasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, isoamilasa, amiloglucosidasa y ciclomaltodextrina glucanotransferasa, para uso en medicina.

[0011] En una realización, la invención proporciona una 5-D-fructosa deshidrogenasa en combinación con glucosa isomerasa y una o más enzima(s) seleccionada(s) (entre otras), invertasa, lactasa, maltasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, isoamilasa, amiloglucosidasa y ciclomaltodextrina glucanotransferasa para su uso como aquí anteriormente definida, en la que la 5-D-fructosa deshidrogenasa, la glucosa isomerasa y dicha una o más enzimas están presentes en una composición farmacéutica. En otro aspecto, la invención proporciona una 5-D-fructosa deshidrogenasa, en combinación con una o más enzimas, seleccionada entre lactasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, isoamilasa, amiloglucosidasa y ciclomaltodextrina glucanotransferasa, para uso en medicina.

En una realización, la invención proporciona una 5-D-fructosa deshidrogenasa en combinación con una o más enzimas seleccionadas entre lactasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, isoamilasa, amiloglucosidasa y ciclomaltodextrina glucanotransferasa para el uso como se define anteriormente en este documento en el que la 5-D-fructosa deshidrogenasa, y dicha(s) enzima(s) están presentes en una composición farmacéutica.

En otro aspecto, la invención proporciona un agente que comprende la 5-D-fructosa deshidrogenasa, opcionalmente en combinación con una o más enzimas seleccionadas de glucosa isomerasa, invertasa, lactasa, maltasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, isoamilasa, amiloglucosidasa y ciclomaltodextrina glucanotransferasa para uso en el tratamiento curativo o profiláctico de la adiposidad.

El agente puede usarse, por ejemplo, cuando la adiposidad se acompaña de trastornos del sistema cardiovascular y/o de la función metabólica y hormonal y/o del sistema respiratorio y/o del sistema hepatobiliar y/o trastornos del sistema locomotor y/o enfermedades de la piel y/o neoplasias y/o trastornos de la función sexual y/o problemas psicosociales y/o movilidad reducida y poder de permanencia y/o un mayor riesgo de operación y/o condiciones de

examen más difíciles.

[0012] La 5-D-fructosa deshidrogenasa (syn. Fructosa 5-deshidrogenasa) utilizada de acuerdo con la invención da lugar a la conversión de fructosa en los alimentos en 5-ceto-D-fructosa por deshidrogenación. Por lo tanto, la fructosa se cambia de tal manera que ya no está disponible para el metabolismo del cuerpo humano o animal. Por lo tanto, el agente puede reducir la biodisponibilidad de la fructosa en el cuerpo humano o animal. El agente también puede reducir la biodisponibilidad de la fructosa y la glucosa en el cuerpo humano o animal cuando la 5-D-fructosa deshidrogenasa se usa en combinación con una isomerasa de glucosa.

[0013] El agente de acuerdo con la invención es adecuado para el uso en el caso de la adiposidad y para el tratamiento terapéutico o profiláctico de la adiposidad, posiblemente acompañadas de una enfermedad más general que aparece junto con la adiposidad, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, enfermedad coronaria, insuficiencia venosa, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, arteriosclerosis), de función metabólica y hormonal (por ejemplo, diabetes mellitus tipo II, dislipidemias, hiperuricemia, hiperlipoproteínemia), del sistema respiratorio (por ejemplo, apnea del sueño, síndrome de Pickwickian), del sistema hepatobiliar (por ejemplo, hígado graso, colecistolitiasis), del sistema locomotor (por ejemplo, gonartrosis, espolón del talón, artrosis de la articulación del tobillo), de la piel (por ejemplo, intertrigo, hirsutismo, estrías) y para el uso en el caso de neoplasias asociadas con adiposidad (por ejemplo, mayor riesgo de cáncer endometrial, cáncer de mama, cervical, vesícula biliar, etc.), trastornos de la función sexual (por ejemplo, fertilidad reducida, complicaciones durante el parto), problemas psicosociales (por ejemplo, autoconfianza reducida, aislamiento social, discriminación, problemas con la pareja o trabajo) y otros problemas, como la movilidad reducida y la permanencia en el poder, el aumento del riesgo durante las operaciones y las condiciones de examen más difíciles. Todas estas enfermedades y problemas de salud a menudo se asocian con la adiposidad.

[0014] Un objeto de la invención es el uso de una 5-D-fructosa deshidrogenasa - solo o en combinación con una isomerasa de glucosa - en el caso de la adiposidad o en el caso de problemas de salud o enfermedades asociadas con la adiposidad (ver arriba).

[0015] Un objeto adicional de la invención es el uso de 5-D-fructosa deshidrogenasa - solo o en combinación con un enzima adicional, preferiblemente junto con glucosa isomerasa - para la fabricación de un medicamento (composición farmacéutica) para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la adiposidad o enfermedades asociadas con la adiposidad (ver arriba).

Una 5-D-fructosa deshidrogenasa, en el contexto de esta aplicación, es una enzima que puede catalizar la deshidrogenación de fructosa a 5-ceto-D-fructosa.

Un posible método para la producción de una 5-D-fructosa deshidrogenasa se describe, por ejemplo, en Ameyama et al., Journal of Bacteriology 1981, 814-823, "D-Fructose Dehydrogenase of Gluconobacter industrius: Purification, Characterization and Application of Enzymatic Microdetermination of D-Fructose". El significado práctico de dicho agente para la reducción del contenido calórico utilizable de los alimentos se aclara si se considera que la fructosa se usa ampliamente en la industria alimentaria como edulcorante. En el caso de productos alimenticios que contienen sacarosa, el contenido de calorías puede reducirse en aproximadamente la mitad mediante el uso del agente de acuerdo con la presente invención que contiene la enzima 5-D-fructosa deshidrogenasa. Durante la digestión, la sacarosa se escinde enzimáticamente en glucosa y fructosa. La fracción de fructosa (50% de las calorías contenidas en la sacarosa) se deshidrogenó luego por dicha 5-D-fructosa deshidrogenasa a 5-ceto-D-fructosa y, por lo tanto, ya no puede ser utilizada por el cuerpo.

La glucosa es el carbohidrato central del metabolismo energético y del sustrato. Es el componente básico de muchos polisacáridos (por ejemplo, almidón). En el contexto de esta aplicación, el término "que contiene glucosa" se refiere a todas las sustancias y productos alimenticios que contienen glucosa en forma pura o desde la cual se puede liberar glucosa en el tracto digestivo. El contenido de glucosa de las sustancias y los alimentos se refiere a toda la glucosa en un alimento o sustancia que contiene glucosa en cualquier forma (por ejemplo, también como parte de la sacarosa) que está contenida en dicho alimento o sustancia.

[0016] Por lo tanto, una reducción adicional del contenido de calorías de los alimentos puede lograrse de acuerdo con la presente invención mediante un agente que contiene isomerasa de glucosa como un ingrediente activo adicional. Por lo tanto, la invención proporciona composiciones y métodos que se pueden usar para permitir a las personas adiposas ingerir alimentos que contienen fructosa o alimentos que contienen fructosa y glucosa.

Una isomerasa de glucosa en el contexto de esta aplicación es una enzima que es capaz de transformar la glucosa en fructosa. Esta conversión también se puede realizar, por ejemplo, mediante una xilosa isomerasa. Por lo tanto, tal xilosa isomerasa es, en el contexto de esta solicitud, también una isomerasa de glucosa. Un posible método para la producción de una xilosa isomerasa se describe, por ejemplo, en Yamanaka, Biochimica et Biophysica Acta, volumen 151 (3), 1968, 670-680, "Purification, Crystallization and Properties of the D-Xylose Isomerase from Lactobacillus brevis" y en Yamanaka, Methods in Enzymology, volumen 41, 1971, 466-471, "D-Xylose Isomerase from Lactobacillus brevis". Dicho agente de combinación también se puede usar en forma de dos unidades de dosis separadas, por ejemplo, en dos tabletas separadas, una de las cuales contiene glucosa isomerasa y la otra 5-D-fructosa deshidrogenasa.

Al combinar la 5-D-fructosa deshidrogenasa con la enzima glucosa isomerasa, la glucosa ingerida y las grandes cantidades de glucosa liberadas por la degradación de los carbohidratos se eliminan en gran parte del metabolismo

de las calorías por parte del cuerpo. La glucosa isomerasa tiene la propiedad de convertir la glucosa en fructosa y viceversa con una concentración de equilibrio de aproximadamente 50% de glucosa y 50% de fructosa. Una combinación enzimática de este tipo que consiste en 5-D-fructosa deshidrogenasa y glucosa isomerasa es ideal para reducir considerablemente el contenido calórico de, por ejemplo, alimentos que contienen almidón, como las patatas. La glucosa que se libera del almidón durante la digestión se transforma en fructosa por dicha glucosa isomerasa, que luego se convierte por dicha 5-D-fructosa deshidrogenasa en 5-ceto-D-fructosa que es significativamente menos biodisponible. Por lo tanto, la 5-D-fructosa deshidrogenasa evita que se establezca el equilibrio descrito anteriormente. Por lo tanto, la glucosa isomerasa convertirá la glucosa en fructosa, que a su vez se deshidrogenará por la 5-D-fructosa deshidrogenasa a 5-ceto-D-fructosa, hasta que no haya más glucosa en la comida y la pulpa de alimentos.

[0017] También en el caso de la sacarosa, un aumento de la reducción de calorías se puede lograr con el agente de combinación. La fructosa, que se libera de la sacarosa durante la digestión, se convierte en 5-ceto-D-fructosa por la 5-D-fructosa deshidrogenasa, como se describió anteriormente. Por lo tanto, la glucosa isomerasa intentará restablecer el equilibrio descrito anteriormente convirtiendo la glucosa en fructosa. Este proceso de conversión continúa hasta que no haya más glucosa presente en la pasta alimenticia. De esta manera, el contenido de calorías de los platos que contienen sacarosa disponibles para el cuerpo se reduce en mayor medida que si se usara la 5-D-fructosa deshidrogenasa por sí sola.

[0018] El agente de combinación de acuerdo con la invención conduce a una gran proporción de la glucosa suministrada al cuerpo o liberado en el tracto digestivo que se convierte en fructosa que a su vez se convierte en 5-ceto-D-fructosa, que es de mucho menos valor para el metabolismo.

[0019] En un modo particularmente fácil, la invención facilita la transformación de la fructosa en un producto alimenticio en una forma que evita el aumento de peso y permite la pérdida de peso. Por lo tanto, la invención también facilita la ingesta de alimentos por parte de personas que sufren de adiposidad que hasta ahora los pacientes debían evitar debido a su contenido de fructosa y glucosa. Además, la invención permite la ingesta de alimentos que contienen fructosa y glucosa por personas que no padecen adiposidad, sin que esto tenga efectos negativos en su peso y/o salud.

[0020] La 5-D-fructosa deshidrogenasa, sola o en combinación con glucosa isomerasa, se puede usar en medicina, por ejemplo, como una composición farmacéutica. De acuerdo con esto, también se describe un producto que consiste en 5-D-fructosa deshidrogenasa en combinación con glucosa isomerasa, o que contiene 5-D-fructosa deshidrogenasa en combinación con glucosa isomerasa, junto a uno o más de otros ingredientes activos. para uso en un método médico, en particular en un método para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal. En el contexto de esta solicitud, una composición farmacéutica es un producto, en particular una sustancia o una mezcla de sustancias, para 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 animales. De este modo, en el contexto de esta solicitud, las composiciones farmacéuticas también son productos, en particular sustancias o mezclas de sustancias, que están destinadas o son adecuadas para curar, aliviar, prevenir o determinar la adiposidad.

[0021] El término "tratar" cuando se usa en conexión con los trastornos anterior incluye la mejora, prevención o alivio de los síntomas y/o efectos asociados con estos trastornos e incluye la administración profiláctica de una enzima o una mezcla de los mismos para disminuir la probabilidad o gravedad de las condiciones.

[0022] En lo que sigue, la invención se describirá adicionalmente en sus diversos aspectos.

[0023] La 5-D-fructosa deshidrogenasa es un compuesto que se conoce desde hace casi 40 años, pero que hasta la fecha solo se ha utilizado con fines analíticos. La isomerasa de la glucosa es un compuesto que se conoce desde hace más de 40 años y solo se ha utilizado para la sacarificación hasta la fecha. En la industria, se utiliza para la conversión de glucosa en fructosa, así como para la conversión de fructosa en glucosa.

[0024] La 5-D-fructosa deshidrogenasa, en particular en combinación con glucosa isomerasa, no se ha utilizado en el campo médico/farmacéutico hasta la fecha, en particular no en la adiposidad en seres humanos o animales. Hasta ahora, las dos enzimas no se han utilizado para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal o para fines de diagnóstico en el cuerpo humano o animal.

[0025] El agente de acuerdo con la presente invención se puede tomar por vía oral antes de las comidas, inmediatamente antes de las comidas, con las comidas o inmediatamente después de las comidas, de modo que pueda ejercer su efecto deshidrogenante en fructosa y efecto de conversión opcional de la glucosa en la pulpa. El agente de acuerdo con la presente invención puede contener la(s) enzima(s) sin aditivos adicionales. Sin embargo, es preferible que el agente de acuerdo con la presente invención contenga además aditivos que sean farmacéuticamente aceptables y/o aceptables para productos alimenticios, tales como, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, estabilizantes, conservantes, aromatizantes, etc. Tales aditivos son de uso común y bien conocido por la producción de composiciones farmacéuticas, dispositivos médicos, alimentos y alimentos especiales, y el experto en la técnica sabe qué aditivos en qué cantidades son adecuados para ciertas formas de presentación. Los agentes

según la presente invención pueden contener, por ejemplo, aditivos como fosfato dicálcico, lactosa, almidón modificado, celulosa microcristalina, maltodextrina y/o fibrosol.

[0026] Los agentes de acuerdo con la presente invención también se pueden añadir a un producto alimenticio antes de comer. Incluso se pueden agregar al alimento en el paso de producción, con el objetivo de desarrollar su efecto solo después de consumir el alimento. Esto se puede lograr por microencapsulación, por ejemplo. Con esto, el contenido de fructosa y/o glucosa utilizable del producto alimenticio puede reducirse, sin afectar negativamente su sabor. Por lo tanto, las preparaciones son particularmente útiles que contienen 5-D-fructosa deshidrogenasa, sola o en combinación con glucosa isomerasa, y que liberan estas enzimas solo en el tracto digestivo de un ser humano o animal o las hacen efectivas de otra manera, en particular en el estómago o intestino delgado. Por lo tanto, la invención se puede utilizar, por ejemplo, en la producción de dulces, preparaciones de frutas (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 de frutas y pudín), bebidas que contienen fructosa y/o glucosa, salsas que contienen fructosa y/o glucosa (por ejemplo, salsa de tomate) y fructosa y/o edulcorantes que contienen glucosa. Para platos cocidos, los agentes de acuerdo con la presente invención podrían, por ejemplo, mezclarse o esparcirse sobre ellos después del enfriamiento.

[0027] Puesto que la fructosa es ampliamente utilizada como edulcorante en productos alimenticios que se producen especialmente para los diabéticos, la adición de los agentes de acuerdo con la presente invención a la alimentación diabética antes de comer o la adición de los agentes de acuerdo con la presente invención durante la producción de los alimentos para diabéticos permiten a los diabéticos que padecen adiposidad comer alimentos para diabéticos, como los alimentos mencionados anteriormente en sus respectivas formas como alimentos para diabéticos.

[0028] El agente de acuerdo con la presente invención también se puede añadir a un producto alimenticio, para ejercer su efecto en la fructosa que se origina en otro producto alimenticio y en el caso de un agente que contiene ambas enzimas también en la glucosa que se origina en otro producto alimenticio después de su consumo. Un ejemplo de esto sería la adición del agente de acuerdo con la presente invención a una extensión para que la reducción de las calorías contenidas en el pan y que puede ser utilizada por el cuerpo ocurra después de la ingesta del pan, sin un deterioro del gusto del pan. Otro ejemplo sería la mezcla de especias y mayonesa, entre otras cosas para uso con patatas fritas.

[0029] La 5-D-fructosa deshidrogenasa y el agente de combinación también se pueden usar en forma inmovilizada. Esto es útil para el tratamiento de alimentos líquidos. Por ejemplo, la 5-D-fructosa deshidrogenasa se puede incrustar en una matriz permeable a la fructosa. Si se permite que un alimento líquido que contiene fructosa fluya a lo largo de la matriz que contiene la enzima, entonces la fructosa se extrae del alimento por la acción de la enzima y se convierte en 5-ceto-D-fructosa.

[0030] El agente se puede formular en cualquier forma que sea adecuada para la vía de administración prevista. Una vía de administración preferida es la administración oral. Para la administración oral, el agente puede formularse por ejemplo en forma de cápsulas (recubiertas o no recubiertas) que contienen polvo, gránulos recubiertos o no recubiertos, gránulos o micropartículas o en forma de comprimidos (recubiertos o no recubiertos) prensados en polvo, gránulos recubiertos o no recubiertos, grageas o micro-/mini-tabletas. El agente también puede formularse, por ejemplo, en forma de cápsulas de gel o en forma líquida como solución, gotas, suspensión o gel. El agente también puede formularse, por ejemplo, como un suplemento oral seco o húmedo. La formulación del agente de acuerdo con la presente invención como polvo es particularmente adecuada para mezclar con productos alimenticios. El polvo puede esparcirse sobre una comida o mezclarse con una pulpa o bebida. Es particularmente beneficioso, si el agente ofrecido como polvo a granel se empaqueta en cantidades de dosis únicas, como en bolsas o cápsulas individuales, o si se proporciona en un dispensador de dosificación.

[0031] Para la administración oral, la 5-D-fructosa deshidrogenasa - solo o en combinación con glucosa isomerasa - puede usarse con excipientes y/o vehículos aceptables.

[0032] La cantidad total del vehículo y/o excipiente de un agente que contiene 5-D-fructosa deshidrogenasa o 5-D-fructosa deshidrogenasa y glucosa isomerasa es preferiblemente entre 5 y 99,9% en peso, más preferiblemente entre 10 y 80% en peso e incluso más preferiblemente entre 25 y 60% en peso de la composición.

[0033] Excipientes y/o vehículos adecuados incluyen maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato de tricalcio, celulosa microcristalina, dextrosa, harina de arroz, estearato de magnesio, ácido esteárico, sodio de croscarmelosa, glicolato de almidón sódico, crospovidona, sacarosa, gomas vegetales, lactosa, metilcelulosa, povidona, carboximetilcelulosa, almidón de maíz, almidón modificado, fibrina, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa y similares (incluidas las mezclas de los mismos).

[0034] Los vehículos preferibles incluyen carbonato de calcio, estearato de magnesio, maltodextrina, fosfato dicálcico, almidón modificado, celulosa microcristalina, fibra de sol, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos.

[0035] Los diversos ingredientes y el excipiente y/o vehículo se pueden mezclar y conformarse en la forma deseada utilizando métodos comunes bien conocidos por la persona experta. La forma de administración de acuerdo con la presente invención que es adecuada para la ruta oral, tal como, por ejemplo, una tableta o cápsula, puede recubrirse con un recubrimiento que sea resistente a valores de pH bajos (aproximadamente pH 1 a 2,5) y que se disuelva a un valor de pH de aproximadamente 3,0 a 8,0, preferiblemente a un valor de pH de 3,0 a 6,5 y particularmente preferible a un valor de pH de 4,0 a 6,0. Un recubrimiento utilizado opcionalmente debe estar de acuerdo con el pH óptimo de la enzima utilizada y su estabilidad a los valores de pH a los que se expondrá la formulación. También se puede usar un recubrimiento que no sea resistente a valores bajos de pH, pero que retrase la liberación de la enzima a valores bajos de pH. También es posible preparar el agente de acuerdo con la presente invención en forma de bolitas, gránulos o micro-/comprimidos recubiertos (ver más arriba) que pueden rellenarse en cápsulas recubiertas o no recubiertas o que pueden comprimirse en forma de comprimidos recubiertos o no recubiertos. Los recubrimientos adecuados son, por ejemplo, ftalato de acetato de celulosa, derivados de celulosa, laca, derivados de polivinilpirrolidona, ácido acrílico, derivados de ácido poliacrílico y polimetacrilato de metilo (PMMA), como por ejemplo Eudragit® (de Rohm GmbH, Darmstadt, Alemania), en particular Eudragit® L30D-55. El recubrimiento Eudragit® L30D-55 se disuelve, por ejemplo, a un valor de pH de 5,5 y superior. Si se desea liberar la enzima ya a un valor de pH más bajo, esto se puede lograr, por ejemplo, mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio al agente de recubrimiento Eudragit® L30D-55, porque en este caso serían neutralizados los grupos carboxilo del metacrilato. Por lo tanto, este recubrimiento se disolverá, por ejemplo, ya a un valor de pH de 4,0, siempre que se neutralice el 5% de los grupos carboxilo. La adición de aproximadamente 100 g de solución de hidróxido de sodio al 4% a 1 kg de Eudragit® L30D-55 resultaría en una neutralización de aproximadamente el 6% de los grupos carboxilo. Se pueden encontrar más detalles sobre los métodos de formulación y administración en la 21ª edición de "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", publicado en 2005 por Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, EE.UU., en la Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (editor James Swarbrick) y en Prof. Bauer "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 18ª edición, publicada en 2006 por Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (ISBN 3804-7222-9).

Otros vehículos o adyuvantes aceptables adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a agua, aceite mineral, etilenglicol, propilenglicol, lanolina, estearato de glicerilo, estearato de sorbitán, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, acetona, glicerina, fosfatilcolina, colato de sodio o etanol.

Las composiciones para uso en la presente invención también pueden comprender al menos un agente coemulsionante que incluye pero no se limita a monoestearato de sorbitán oxietilenado, alcoholes grasos, tales como alcohol estearílico o alcohol cetílico, o ésteres de ácidos grasos y polioles, tales como estearato de glicerilo.

[0036] Los agentes de acuerdo con la presente invención pueden proporcionarse en una forma estabilizada. En general, los métodos y procedimientos de estabilización que se pueden usar 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, que comprenden, por ejemplo, la adición de agentes químicos, métodos que se basan en la modulación de la temperatura, 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.

[0037] Por lo general, la producción industrial de enzimas se lleva a cabo de una manera de fermentación técnica usando microorganismos adecuados (bacterias, mohos, hongos). Por lo general, las cepas se recuperan de los ecosistemas naturales de acuerdo con un protocolo de cribado especial, se aíslan como cultivos puros y mejoran sus propiedades con respecto al espectro de enzimas y al rendimiento de la biosíntesis (volumen/rendimiento de tiempo). La producción de enzimas también puede llevarse a cabo por métodos desarrollados en el futuro.

[0038] La 5-D-fructosa deshidrogenasa está disponible comercialmente (por ejemplo, Sigma-Aldrich o Toyobo Enzymes, Japón) y generalmente se prepara de forma microbiológica con la ayuda del microorganismo Gluconobacter industrius. La glucosa isomerasa también está disponible comercialmente (por ejemplo, Sigma-Aldrich o Novozymes A/S, Dinamarca) y generalmente se prepara de forma microbiológica con la ayuda del microorganismo Streptomyces murinus. Sin embargo, la invención no se limita a las enzimas que están disponibles comercialmente en este momento, sino que generalmente se refiere a enzimas que pueden catalizar la conversión de fructosa, específica o no específicamente, a 5-ceto-D-fructosa, y de glucosa, específicamente o no específicamente, a la fructosa. Una persona experta en la técnica puede preparar enzimas adicionales adecuadas por métodos convencionales, por ejemplo mediante mutagénesis del gen que codifica la 5-D-fructosa deshidrogenasa que está presente en Gluconobacter industrius o por mutagénesis del gen que codifica el isómero de glucosa en streptomyces murinus. Las enzimas también pueden prepararse con la ayuda de otros microorganismos, como los hongos, en cantidades suficientes y las purezas requeridas, también mediante el uso de los métodos de ingeniería genética que se conocen actualmente o pueden desarrollarse en el futuro. Por ejemplo, si se desea producir las enzimas con otros microorganismos, entonces la información genética de un microorganismo que se ha encontrado inicialmente mediante un extenso análisis y que ha demostrado ser una fuente adecuada de la enzima con las propiedades deseadas puede ser transferido a un microorganismo que normalmente se utiliza para la producción de enzimas. También la modificación de la(s) enzima(s) y la producción de la(s) enzima(s) por medio de métodos que se conocen actualmente o pueden desarrollarse en el futuro en el área del desarrollo industrial de enzimas y la producción de enzimas, como la ingeniería genética, es posible. El uso y la manera de realizar todos estos métodos para desarrollar y producir la(s) enzima(s) con las purezas y actividades deseadas y con las

propiedades deseadas, en particular con respecto a la estabilidad de la(s) enzima(s) a varios valores de pH. En relación con el valor óptimo del pH, la estabilidad a las diversas temperaturas y la temperatura óptima son bien conocidas por los expertos 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, publicadas por Springer Verlag 1997 (ISBN 3-540-61135-5) describen estos métodos en detalle. Estos métodos también se describen en "Enzymes in Industry: Production and Applications" por Jan S. Tkacz, Lene Langeand (publicado en 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 Biotrans-formations" por Jose-Luis Barredo (Humana Press 2005, ISBN 1588292533). Todo esto también se aplica a las enzimas mencionadas a continuación que se pueden agregar opcionalmente al agente de acuerdo con la presente invención.

[0039] La actividad de 5-D-fructosa deshidrogenasa se define en unidades (ensayo disponible por ejemplo, de Sigma-Aldrich), en donde una unidad es la cantidad de 5-D-fructosa deshidrogenasa, que convierte un micromol de D-fructosa para 5-ceto-D-fructosa por minuto a pH 4,5 y 37°C. En general, la actividad de la 5-D-fructosa deshidrogenasa por unidad de dosis debe estar entre 10 y 5 millones de unidades, preferiblemente entre 25 y 2,5 millones de unidades y en particular preferiblemente entre 50 y 1 millón de unidades.

[0040] En el caso del agente de combinación de acuerdo con la presente invención que también contiene glucosa isomerasa, la composición debe contener glucosa isomerasa en una cantidad de 0,01 a 100.000 GIU, preferiblemente de 0,05 a 10.000 GIU y con especial preferencia de 0,1 a 1.000 GIU por unidad de dosis. Una unidad de esta enzima se define como una unidad de glucosa isomerasa (GIU). Un GIU convierte 1 g de glucosa en fructosa a un valor de pH de 6,0 y a una temperatura de 37°C a partir de una solución de inicialmente 10% (porcentaje en peso, es decir, 10 g de glucosa + 90 g de agua) en 5 minutos.

[0041] La amplia gama de las dosificaciones mencionadas anteriormente puede explicarse por el hecho de que el agente de acuerdo con la presente invención se puede aplicar para muchos usos, tales como las diferentes categorías de la adiposidad y sus enfermedades resultantes, o simplemente el esfuerzo de las personas de peso normal para limitar la ingesta de calorías para prevenir el aumento de peso. Además, las diferentes dosis también resultan del hecho de que se administran cantidades muy variables de fructosa y glucosa al cuerpo, dependiendo del alimento respectivo.

[0042] El agente de acuerdo con la presente invención puede comprender una o más enzimas adicionales, como la invertasa (syn. beta-fructofuranosidasa o beta-fructosidasa), lactasa (syn. beta-galactosidasa), maltasa (syn. alfa-glucosidasa), alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, iso-amilasa, amiloglucosidasa, glucantransferasa de ciclomaltodextrina (CGTasa). Estas enzimas tienen la propiedad de liberar fructosa y/o glucosa de las sustancias y los alimentos que contienen fructosa y/o glucosa, solos o en combinación con una o más de estas enzimas, por lo que las enzimas pululanasa e isoamilasa también aumentan la eficacia de la glucoamilasa y la beta-amilasa. Todas estas enzimas están disponibles comercialmente (por ejemplo, BioCat Inc., Troy, EE.UU. o Novozymes A/S, Dinamarca o Amano Enzymes Inc., Japón o Sigma-Aldrich) y, hasta ahora, nunca se han utilizado en combinación con 5-D-fructosa deshidrogenasa, sola o en combinación con glucosa isomerasa, en el campo médico/farmacéutico, en particular no en el caso de la adiposidad. Por lo tanto, esta solicitud describe la primera indicación médica de la 5-D-fructosa deshidrogenasa, sola o en combinación con glucosa isomerasa, en combinación con cualquiera o todas estas enzimas. Los ejemplos de agentes de acuerdo con la presente invención incluyen: 5-D-fructosa deshidrogenasa en combinación con invertasa, o 5-D-fructosa deshidrogenasa en combinación con glucosa isomerasa e invertasa, o 5-D-fructosa deshidrogenasa en combinación con glucosa isomerasa e invertasa, aún más 5-D-fructosa deshidrogenasa en combinación con glucosa isomerasa, Invertasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, maltasa, iso-amilasa y pululanasa (combinación de 9 enzimas), o 5-D-fructosa deshidrogenasa en combinación con glucosa isomerasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, maltasa, iso-amilasa y pululasasa, así como invertasa y lactasa (combinación de 10 enzimas).

[0043] Por ejemplo, dicha invertasa puede liberar glucosa y fructosa a partir de por ejemplo, sacarosa y dicha lactasa puede liberar glucosa a partir de la lactosa. La beta-amilasa se descompone, por ejemplo, los enlaces 1,4-alfa en el almidón, comenzando en el extremo no reductor de la cadena de polisacárido con la escisión de la maltosa, y la acción de la maltasa sobre la maltosa libera glucosa. Mediante la adición de una o más de estas enzimas al agente de acuerdo con la presente invención, la liberación endógena de fructosa y/o glucosa de las sustancias o productos alimenticios que contienen fructosa y/o glucosa, en particular de la sacarosa y el almidón, también puede promoverse y acelerarse, de modo que la conversión de fructosa en 5-ceto-D-fructosa que es catalizada por la 5-D-fructosa deshidrogenasa y/o la conversión de glucosa en fructosa, que se efectúa por glucosa isomerasa, puede ocurrir antes. Por lo tanto, la adición de una o más de estas enzimas al agente de acuerdo con la presente invención puede tener el beneficio de reducir la cantidad requerida de 5-D-fructosa deshidrogenasa y glucosa isomerasa.

[0044] La actividad de la invertasa se mide en unidades Sumner (SU, ensayo disponible por ejemplo, de Bio-Cat Inc., Troy, Virginia, EE.UU.). Una SU se define como la cantidad de la enzima que convierte 1 mg de sacarosa en glucosa y fructosa en condiciones de prueba estándar dentro de los 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 debe estar entre 50 y 250.000 SU, preferiblemente entre 100 y 150.000 SU y particularmente preferiblemente entre 150 y 100.000 SU por unidad de dosis.

5 **[0045]** La actividad de la lactasa se da en unidades de Food Chemical Codex (FCC) (el ensayo se publicó en el Food Chemical Codex, quinta edición, y también está disponible por ejemplo de Bio Cat Inc. Troy, Virginia o Amano Enzymes, Japón o de Sigma Aldrich). Si el agente de acuerdo con la presente invención también contiene lactasa, la actividad de la lactasa por unidad de dosis debe estar entre 50 y 200.000 unidades FCC, preferiblemente entre 100 y 100.000 unidades FCC y particularmente preferiblemente entre 150 y 50.000 unidades FCC.

10 **[0046]** La actividad de maltasa se define en unidades, en donde una unidad es la cantidad de maltasa que convierte maltosa a D-glucosa a una tasa de un miligramo por minuto a 37°C y un pH de 4,0 en un 10 % de maltosa en peso.

15 **[0047]** Cuando el agente de acuerdo con la presente invención también contiene maltasa, la actividad por unidad de dosis debe ser de entre 100 y 100.000 unidades, preferiblemente entre 200 y 50.000 unidades y de manera especialmente preferida entre 500 y 20.000 unidades.

[0048] También para las otras enzimas mencionadas, las condiciones de prueba estándar y el modo en que las actividades enzimáticas se han de determinar son conocidos y pueden ser leídos por especialistas en el campo.

20 **[0049]** En la medida en una o más de las enzimas opcionales se añaden al agente de acuerdo con la presente invención, que - como es el caso de la deshidrogenasa 5-D-fructosa y la glucosa isomerasa - se debe utilizar en cantidades suficientes para que pueden desarrollar una actividad enzimática suficiente para el propósito previsto, por ejemplo, invertasa suficiente, de modo que una cantidad de sacarosa ingerida generalmente con una comida normal (p. ej., 15 g) puede ser escindida, y/o lactasa, de modo que puede ser escindida una cantidad de lactosa
25 generalmente ingerida con una comida normal (por ejemplo, 10 g).

[0050] Las enzimas utilizadas pueden ser por ejemplo en forma sólida, por ejemplo como gránulos cristalinos o amorfos o polvos, como una pasta o como un líquido, así como en otras formas. En algunas realizaciones, la enzima es una enzima libre. En otras realizaciones, la enzima puede, por ejemplo, inmovilizarse sobre un sustrato, que
30 puede pulverizarse si es necesario antes de que la enzima se use de acuerdo con la invención.

[0051] Si se añade el agente de acuerdo con la presente invención a un producto alimenticio antes de comer o durante la producción, la actividad de 5-D-fructosa deshidrogenasa debería estar entre 10 y 250.000 unidades, preferiblemente entre 25 y 150.000 unidades y con especial preferencia entre 50 y 100.000 unidades por gramo de fructosa en el producto alimenticio. Si el agente también contiene glucosa isomerasa y el agente de acuerdo con la presente invención se agrega a un producto alimenticio antes de comer o durante la producción, la actividad de la glucosa isomerasa debe estar entre 0,01 y 20.000 unidades, preferiblemente entre 0,05 y 10.000 unidades y en particular preferiblemente entre 0,1 y 1.000 unidades por gramo de glucosa en el producto alimenticio.

40 **[0052]** Si el agente de acuerdo con la presente invención se añade a un producto alimenticio antes de comer o durante la producción y si el agente contiene deshidrogenasa 5-D-fructosa y glucosa isomerasa, la actividad de 5-D-fructosa deshidrogenasa debe estar entre 10 y 250.000 unidades, preferiblemente entre 25 y 150.000 unidades y particularmente preferiblemente entre 50 y 100.000 unidades por gramo de fructosa y glucosa combinadas contenidas en el alimento.

45 **[0053]** Puede ser ventajoso añadir un aceptor de electrones para el agente de acuerdo con la presente invención a, por ejemplo, una relación (aceptor: sustrato) de 1:1 a 1:1000, preferiblemente en una proporción de 1:2 a 1:200, particularmente preferiblemente en una proporción de 1:10 a 1:50. Ejemplos de aceptadores adecuados que se pueden usar incluyen NAD +, NADP+, FAD+, vitaminas, tales como vitamina C, vitamina E o vitamina A, ferricida, cetonas, aldehídos, 2,6-diclorofenolindofenol, fenazina metosulfato, nitroblue tetrazolio (incluyendo mezclas de los mismos), pero no están limitados a esto.

[0054] Los electrolitos presentes fisiológicamente deben ser suficientes para la función de la glucosa isomerasa.

55 **[0055]** Pero también puede ser ventajoso agregar electrolitos al agente de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, en una cantidad de 0,0001% a 0,1% del sustrato (glucosa). Los ejemplos de los electrolitos incluyen, pero no se limitan a, MgSO₄, Na₂CO₃, NaHCO₃, NaOH, Na₂SO₄, MgCO₃, H₂SO₄, Na₂SO₃, Na₂SO₅ (incluyendo mezclas de los mismos).

60 **[0056]** También puede ser ventajoso añadir iones metálicos, en particular cationes, tales como Mn²⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Zn²⁺, Fe²⁺, CO²⁺ o Cu²⁺, incluyendo mezclas de los mismos, al agente de acuerdo con la presente invención, a saber preferiblemente en una relación molar de 10⁻⁶ a 10⁻². Para la glucosa isomerasa mencionada (xilosa) que se describe por Yamanaka, en particular, Mn²⁺ es un catión adecuado.

65 **[0057]** Los tamaños de cápsula mencionados a continuación se refieren a las definiciones de tamaño utilizadas por Capsugel Belgium BVBA, Bornem, Bélgica. El tamaño de las cápsulas debe elegirse de acuerdo con la formulación

específica del agente.

[0058] Una composición de acuerdo con la presente invención para la producción de cápsulas (por ejemplo de tamaño 00) puede consistir en 370 mg de 5-D-fructosa deshidrogenasa con una actividad de 90 unidades/mg y 100 mg de fosfato dicálcico por cápsula.

[0059] Otro ejemplo de una forma de dosificación de acuerdo con la presente invención consiste en cápsulas (tamaño 1) que contienen 110 mg de 5-D-fructosa deshidrogenasa con una actividad de 500 unidades/mg, así como 50 mg de invertasa con una actividad de 200 unidades de SU/mg, así como 50 mg de maltasa con una actividad de 200 unidades/mg y 90 mg de maltodextrina.

[0060] Otro ejemplo de la forma de dosificación de acuerdo con la presente invención consiste en cápsulas de tamaño 00 que contienen 200 mg de 5-D-fructosa deshidrogenasa con una actividad de 500 unidades/mg, así como 100 mg de invertasa con una actividad de 200 unidades de SU/mg, así como 150 mg de fosfato dicálcico.

[0061] En el caso de un agente de combinación en el que se utilizan 5-D-fructosa deshidrogenasa y glucosa isomerasa, una cápsula de tamaño 0 puede contener 250 mg de 5-D-fructosa deshidrogenasa con una actividad de 90 unidades/mg y 20 mg de glucosa isomerasa con una actividad de 1 GIU/mg y 50 mg de fosfato dicálcico.

[0062] Un ejemplo adicional de una preparación de combinación con 5-D-fructosa deshidrogenasa y glucosa isomerasa para la producción de cápsulas de tamaño 00 puede contener 370 mg de 5-D-fructosa deshidrogenasa con una actividad de 90 unidades/mg, 30 mg de glucosa isomerasa con una actividad de 1 GIU/mg y 70 mg de fosfato dicálcico.

[0063] Un ejemplo adicional de una preparación de combinación con 5-D-fructosa deshidrogenasa y glucosa isomerasa para la producción de cápsulas de tamaño 00 puede contener 110 mg de 5-D-fructosa deshidrogenasa con una actividad de 500 unidades/g, 50 mg de glucosa isomerasa con una actividad de 1 GIU/mg, 100 mg de invertasa con una actividad de 200 unidades de SU/mg, 90 mg de lactasa con una actividad de 100 unidades de FCC/mg y 120 mg de fosfato dicálcico.

[0064] Un ejemplo adicional de una preparación de combinación con 5-D-fructosa deshidrogenasa y glucosa isomerasa para la producción de cápsulas (por ejemplo, de tamaño 3) puede consistir en 55 mg de 5-D-fructosa deshidrogenasa con una actividad de 1.000 unidades/mg, 50 mg de glucosa isomerasa con una actividad de 1 GIU/mg y 55 mg de fosfato dicálcico por cápsula.

[0065] Un ejemplo adicional de una forma de dosificación de acuerdo con la presente invención consiste en cápsulas (tamaño 00) que contienen 165 mg de 5-D-fructosa deshidrogenasa con una actividad de 1.000 unidades/mg, 150 mg de glucosa isomerasa una actividad de 1 GIU/mg y 155 mg de fosfato dicálcico por cápsula.

[0066] La invención puede contener, por ejemplo entre 10 y 5 millones de unidades de 5-D-fructosa deshidrogenasa por unidad de dosis. Además, pueden usarse aditivos adecuados en la cantidad requerida. La invención puede, además, contener glucosa isomerasa, por ejemplo entre 0,01 y 100.000 GIU (= unidades de glucosa isomerasa) por unidad de dosis.

[0067] Con los agentes de acuerdo con la presente invención el contenido de calorías de los alimentos que contienen carbohidratos que pueden ser utilizados por el cuerpo puede ser reducido a un grado tal que una pérdida de peso marcada se puede lograr o se puede prevenir un aumento de peso a pesar de la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos. Los agentes de acuerdo con la presente invención son, por lo tanto, adecuados para su uso en métodos para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal en el que se pretende una limitación o reducción de la ingesta de calorías de alimentos procedentes de carbohidratos, por ejemplo, en el caso de la terapia de enfermedades del sistema cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, enfermedad coronaria, insuficiencia venosa, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, arteriosclerosis), de función metabólica y hormonal (por ejemplo, diabetes mellitus tipo II, dislipidemias, hiperuricemia, hiperlipoproteinemia), del sistema respiratorio (p. ej., apnea del sueño, síndrome de Pickwickian), del sistema hepatobiliar (p. ej., hígado graso, colecistolitiasis), del sistema locomotor (p. ej. gonartrosis, espolón del talón, artrosis de la articulación del tobillo), de la piel (p. ej., intertrigo, hirsutismo, estrías), en el tratamiento de las neoplasias (p. ej., aumento del riesgo de cáncer de endometrio, mama, cervix, vesícula biliar, etc.), en el tratamiento de trastornos de la función sexual (p. ej., fertilidad reducida, complicaciones durante el parto), en la terapia de problemas psicosociales (por ejemplo, autoconfianza reducida, aislamiento social, discriminación, problemas con la pareja o en el trabajo) y otros problemas, como la movilidad reducida y la permanencia en el poder, el aumento del riesgo durante operaciones y condiciones de examen más difíciles. Todas estas enfermedades y problemas de salud a menudo están asociados con la adiposidad.

[0068] Los agentes de acuerdo con la presente invención son, en particular, adecuados para uso en el caso de la adiposidad y para el tratamiento terapéutico de la adiposidad.

[0069] En las siguientes reivindicaciones, el término "que contiene equivalente a fructosa" se refiere a todas las sustancias y los productos alimenticios que contienen fructosa (a) como la fructosa per se, (b) en una forma de la que la fructosa puede ser liberada en el tracto del aparato digestivo (por ejemplo, mediante escisión como fructosa de una cadena de sacárido que contiene al menos dos monómeros de sacárido), (c) en una forma que se puede convertir en fructosa, por ejemplo, como glucosa por sí misma, o (d) en una forma que se puede liberar en el tracto digestivo y se convierte en fructosa, por ejemplo, como una cadena de sacárido que contiene al menos dos monómeros de sacárido, al menos uno de los cuales se puede escindir de la cadena de sacárido como glucosa.

[0070] En las siguientes reivindicaciones, el término "fructosa total" se refiere al contenido total de fructosa en un producto alimenticio (a) como la fructosa per se, (b) en una forma de la que la fructosa puede ser liberada en el tracto digestivo (por ejemplo, por escisión como fructosa de una cadena de sacárido que contiene al menos dos monómeros de sacáridos), (c) en una forma que puede convertirse en fructosa, por ejemplo, como glucosa por sí misma, o (d) en una forma que puede liberarse en el tracto digestivo y convertirse en fructosa, por ejemplo, una cadena de sacárido que contiene al menos dos monómeros de sacárido, al menos uno de los cuales puede escindirse de la cadena de sacárido como glucosa.

[0071] En las siguientes reivindicaciones, el término "contenido de fructosa eficaz" de un elemento se refiere a la cantidad efectiva de fructosa total en ese artículo, teniendo en cuenta la acción previa de enzimas convertidoras de fructosa que se han añadido al elemento o la acción futura de las enzimas convertidoras de fructosa que se han agregado al artículo. Así, por ejemplo, un producto alimenticio que tiene un contenido de fructosa dado y que tiene la 5-D-fructosa deshidrogenasa microencapsulada incorporada tendrá un contenido de fructosa efectivo más bajo que un producto que carece de la 5-D-fructosa deshidrogenasa microencapsulada, pero por lo demás es idéntico, ya que la liberación de la 5-D-fructosa deshidrogenasa después de la ingestión dará como resultado que al menos una porción de la fructosa del alimento se convierta en 5-ceto D-fructosa.

REIVINDICACIONES

1. Una 5-D-fructosa deshidrogenasa, en combinación con glucosa isomerasa y una o más enzimas seleccionadas de la invertasa, lactasa, maltasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, isoamilasa, amiloglucosidasa y ciclomaltodextrina glucanotransferasa, para uso en medicina.

2. Una 5-D-fructosa deshidrogenasa, en combinación con glucosa isomerasa y una o más enzimas seleccionadas de la invertasa, lactasa, maltasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, isoamilasa, amiloglucosidasa y ciclomaltodextrina glucanotransferasa, para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la 5-D-fructosa deshidrogenasa, la glucosa isomerasa y dicha una o más enzima(s) están presentes en una composición farmacéutica.

3. Una 5-D-fructosa deshidrogenasa, en combinación con una o más enzimas seleccionadas entre lactasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, isoamilasa, amiloglucosidasa y ciclomaltodextrina glucanotransferasa, para uso en medicina.

4. Una 5-D-fructosa deshidrogenasa, en combinación con una o más enzimas seleccionadas entre lactasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, isoamilasa, amiloglucosidasa y ciclomaltodextrina glucanotransferasa, para uso según la reivindicación 1 en que la 5-D-fructosa deshidrogenasa y dicha una o más enzimas están presentes en una composición farmacéutica.

5. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 4, que incluye una o más enzimas protegidas por un recubrimiento para que sean estables a valores de pH menores que 4, preferiblemente menores que 3.

6. Una composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4 o 5 en una forma para administración oral.

7. Un agente que comprende 5-D-fructosa deshidrogenasa, opcionalmente en combinación con una o más enzimas, seleccionada entre glucosa isomerasa, invertasa, lactasa, maltasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa, pululanasa, isoamilasa, amiloglucosidasa y ciclomaltodextrina glucanotransferasa, para uso en el tratamiento curativo o profiláctico de la adiposidad.

8. Un agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que la adiposidad se acompaña de trastornos del sistema cardio-vascular y/o de la función metabólica y basada en la hormona y/o del sistema respiratorio y/o del sistema hepatobiliar y/o alteraciones del sistema locomotor y/o enfermedades de la piel y/o las neoplasias y/o trastornos de la función sexual y/o problemas psicosociales y/o movilidad reducida y capacidad de permanencia y/o un mayor riesgo de operación y/o condiciones de examen más difíciles.

9. Un agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que:

(a) los trastornos del sistema cardiovascular son hipertensión, enfermedad coronaria, insuficiencia venosa, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda y/o arteriosclerosis; o

(b) las alteraciones de la función metabólica u hormonal son la diabetes mellitus tipo II, las diseminemias, la hiperuricemia y/o la hiperlipoproteínemia; o

(c) los trastornos del sistema respiratorio son la apnea del sueño y/o el síndrome de Pickwickian; o

(d) las alteraciones del sistema hepatobiliar son hígado graso y/o colecistolitis; o

(e) las alteraciones del sistema locomotor son gonartrosis, espolón del talón y/o artrosis de la articulación del tobillo; o

(f) las alteraciones de la piel son intertrigo, hirsutismo y/o estrías; o

(g) en el caso de neoplasias se trata de cáncer del endometrio, mama, cérvix y/o carcinoma vesícula biliar; o

(h) los trastornos de la función sexual son fertilidad reducido y/o un mayor riesgo de complicaciones en el caso del nacimiento; o

(i) los problemas psicosociales son autoconfianza reducida, el aislamiento social, la discriminación y/o los problemas con la pareja y/o en el trabajo.