



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0618956-3 A2**

(22) Data de Depósito: 23/11/2006
(43) Data da Publicação: 13/09/2011
(RPI 2123)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 38/44
A23L 1/307
A61P 3/04

(54) Título: PRODUTO ALIMENTÍCIO ESPECIAL COMPREENDENDO 5-D-FRUTOSE DESIDROGENASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO 5-D-FRUTOSE DESIDROGENASE EM COMBINAÇÃO COM UMA OU MAIS ENZIMAS, USO DE 5-D-FRUTOSE DESIDROGENASE, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM PRODUTO ALIMENTÍCIO E COMPOSIÇÃO INGERÍVEL POR UM MAMÍFERO

(30) Prioridade Unionista: 23/11/2005 DE 10 2005 056 170.5, 16/12/2005 DE 10 2005 060 767.5, 20/12/2005 DE 10 2005 061 330.6, 30/12/2005 DE 10 2005 063 194.0, 05/01/2006 DE 10 2006 001 016.7, 22/03/2006 DE 10 2006 013 623.3, 27/03/2006 DE 10 2006 014 420.1, 10/01/2006 US 60/757,413, 17/07/2006 US 60/831,173, 23/11/2005 DE 10 2005 056 170.5, 16/12/2005 DE 10 2005 060 767.5, 30/12/2005 DE 10 2005 063 194.0, 05/01/2006 DE 10 2006 001 016.7, 10/01/2006 US 60/757,413, 17/07/2006 US 60/831,173

(73) Titular(es): Pronatura Gesellschaft Für Gesunde Ernährung MBH

(72) Inventor(es): Daniel Henry Wyrobnik, Isaac Harry Wyrobnik

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006011231 de 23/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/059955 de 31/05/2007

(57) Resumo: PRODUTO ALIMENTÍCIO ESPECIAL COMPREENDENDO 5-D-FRUTOSE DESIDROGENASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO 5-D-FRUTOSE DESIDROGENASE EM COMBINAÇÃO COM UMA OU MAIS ENZIMAS, USO DE 5-D-FRUTOSE DESIDROGENASE, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM PRODUTO ALIMENTÍCIO E COMPOSIÇÃO INGERÍVEL POR UM MAMÍFERO. A presente invenção refere-se a um agente para redução do teor de caloria utilizável do alimento, que contém um composto que efetua a desidrogenação de frutose em 5-ceto-D-frutose. Além disso, é descrito um agente de combinação que também contém um composto que converte glicose em frutose. Estes agentes podem ser usados, em particular, na terapia de adiposidade (obesidade).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PRODUTO ALIMENTÍCIO ESPECIAL COMPREENDENDO 5-D-FRUTOSE DESIDROGENASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO 5-D-FRUTOSE DESIDROGENASE EM COMBINAÇÃO COM UMA OU MAIS ENZIMAS, USO DE 5-D-FRUTOSE DESIDROGENASE, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM PRODUTO ALIMENTÍCIO E COMPOSIÇÃO INGERÍVEL POR UM MAMÍFERO"**.

A presente invenção refere-se a um agente para redução do teor de caloria utilizável do alimento. O agente contém um composto que pode realizar a conversão de frutose em 5-ceto-D-frutose. 5-ceto-D-frutose não pode ser metabolizado pelo corpo humano ou animal e é, portanto, significativamente menos calórico do que frutose. A presente invenção refere-se também a um agente que, além do primeiro composto, contém um composto que pode efetuar a conversão de glicose em frutose. De acordo com a invenção o termo "agente" inclui uma composição farmacêutica, um dispositivo médico, um produto alimentício e um produto alimentício especial.

De acordo com a presente invenção, os termos "alimento" e "produto alimentício" são usados como sinônimos. Incluem também alimento no sentido de ração animal. No contexto deste pedido de patente, "produtos alimentícios especiais" são produtos alimentícios para usos nutricionais particulares, alimentos para finalidades médicas especiais, alimentos médicos, suplementos alimentares, suplementos dietéticos, suplementos alimentares dietéticos, alimentos saudáveis, nutracêuticos e aditivos de alimentos. No contexto deste pedido de patente o termo produto alimentício inclui produtos alimentícios especiais como os usados aqui, onde aplicável.

Frutose é uma cetoesose e um ingrediente importante de alimento que fornece energia. Está presente como um componente de muitos di- e oligossacarídeos, mas também como frutose livre, ou ambos, em numerosos produtos alimentícios. Em contraste com a glicose, frutose é assimilada nas células da mucosa do intestino delgado por difusão facilitada por mediação de veículo. A degradação enzimática se inicia no fígado pela ação da frutoquinase dependente de adenosina trifosfato (ATP), em que a frutose é convertida em frutose 1 -fosfato. No fígado e nos rins, frutose 1 -fosfato é clivada em glicerina aldeído e diidroxiacetona-fosfato por aldolase B.

Alimentos, por exemplo frutas e sucos de fruta, contêm uma

grande quantidade de frutose, mas em particular também sacarose, que é clivada em frutose e glicose no corpo. Nas últimas décadas, houve um aumento dramático no consumo de frutose livre (que é, aproximadamente 1,6 vezes mais doce do que a glicose ou sacarose) já que o adoçante mais econômico "xarope de milho com alto teor de frutose" foi adicionado a muitas das nossas bebidas, produtos de padaria e outros produtos alimentícios doces. Dados dos Estados Unidos mostram um desenvolvimento paralelo entre o aumento nítido da obesidade e os aditivos de frutose livre. Ao contrário da glicose, frutose é metabolizada independentemente da insulina. Como a insulina influencia, indiretamente, a ocorrência da sensação de saciedade, isto é a frutose não elimina o apetite, obesidade pode facilmente ocorrer em resultado do uso extensivo de HFCS como adoçante. Frutose livre em grandes quantidades pode também favorecer a hipertensão. Grandes quantidades de frutose livre também influenciam o perfil lipídico (lipídios no sangue) de maneira desfavorável, já que promovem a síntese de lipídios e, assim, aumentam os triglicerídeos pós-prandiais no soro. Pacientes com síndrome metabólica não devem consumir bebidas que são adoçadas com HFCS ou sacarose. Discute-se também a frutose como causa da síndrome metabólica.

Assim, frutose é uma importante fonte de calorias para o corpo humano e deve ser dada a ela consideração especial em todos os esforços para reduzir o teor de calorias no alimento. No texto a seguir, o termo "contendo frutose" refere-se a todas as substâncias e produtos alimentícios que contêm frutose em forma pura ou dos quais pode ser liberada frutose no trato digestivo. O teor de frutose de substâncias e produtos alimentícios refere-se a toda a frutose em um alimento ou substância contendo frutose em qualquer forma (por exemplo, também como parte de sacarose) em que ela está contida em tal alimento ou substância.

Desvios do peso normal devido a um aumento no peso corporal, principalmente na proporção de gordura, são referidos como adiposidade (obesidade), sendo, normalmente e no sentido desta invenção, diferenciados quatro graus, a saber, grau 0 = peso normal, grau I = sobrepeso, grau II = adiposidade e grau III = adiposidade extrema. Os graus individuais são clas-

sificados de acordo com o bem conhecido índice de massa corporal (IMC). Um aumento no tecido gorduroso e, portanto, no peso corporal, acima de certos limites leva a um aumento em várias doenças, como hipertensão, e a expectativa de vida decresce. O número de pessoas que sofrem de adiposi-

5 dade grau I a grau III tem aumentado constantemente nos países industrializados nas últimas décadas e chega a 30 a 50 % da população total no presente, dependendo da estatística utilizada e definição do termo sobrepeso ou obesidade. Por exemplo, na República Federal da Alemanha, cada se-

10 gunda pessoa tem sobrepeso (adiposidade grau I) e cada sexta pessoa tem adiposidade grau II ou III. O número de crianças gordas vem também crescendo em resultado de nutrição deficiente e falta de exercício. Até agora, terapia tem sido limitada a terapia de nutrição e, em casos extremos, medi-

15 das cirúrgicas. É bem conhecido o fato de que há um número muito grande e constantemente crescente de terapias e dietas que geralmente não resultam em sucesso duradouro. Mesmo se há uma perda de peso inicial, usualmente isto resulta no assim chamado efeito iô-iô, isto é os pacientes inicialmente perdem peso, mas recobram o peso novamente após o final da dieta ou o término precoce da mesma. Frequentemente, no final o peso corporal está

20 ainda mais alto do que no início da dieta. Medidas cirúrgicas, que somente são utilizados em casos particularmente graves, têm o objetivo de reduzir o suprimento de nutrientes ou utilização de nutrientes, e são associados com altos riscos de operação e efeitos colaterais negativos a longo prazo. Déficits de nutrientes podem ocorrer em resultado de dificuldades de absorção e su-

25 primento insuficiente com o alimento. Estes se referem a vitaminas, minerais e proteínas. Até um terço dos pacientes cirúrgicos apresentam deficiência de ácido fólico. Além disso, podem ocorrer deficiências de ferro, potássio, mag-

30 nésio e vitamina A.

As terapias com fármaco conhecidas até agora para tratar adiposidade são controversas. Produtos frequentemente tiveram de ser retirada-

30 dos do mercado devido a efeitos colaterais severos. Todos os fármacos que ainda são disponíveis hoje possuem efeitos colaterais freqüentes, significativos e desagradáveis, como fezes gordurosas, constipação e insônia. Uma

dieta que leva confiavelmente a um sucesso sustentável e/ou terapia largamente aplicável para adiposidade em seus diferentes tipos, sem efeitos colaterais, não é conhecida. Naturalmente, o uso muito difundido de medidas cirúrgicas não está em questão. Resta dizer que aqueles que sofrem de obesidade e os especialistas que os tratam são confrontados com uma situação bastante desanimadora e frustrante para todos os envolvidos.

Um agente que não possuísse efeito no corpo, mas nos carboidratos do alimento, e que reduzisse o teor de caloria utilizável do alimento, satisfaria uma necessidade extremamente difundida e premente, que existe há décadas. Esse agente também superaria o preconceito largamente mantido no mundo dos especialistas e entre os que sofrem de obesidade de que uma redução duradoura de peso ou a prevenção de aumento de peso não é possível sem sofrimento e sem uma alteração significativa dos hábitos de nutrição. Significaria uma melhoria dramática nas opções disponíveis para o tratamento de adiposidade. Tal agente colocaria um fim nos esforços até agora infrutíferos do mundo especialista em encontrar um agente para tratar adiposidade, que possa ser administrado em larga escala, facilmente, e a longo prazo, sem causar efeitos colaterais. Isto se aplicaria ainda mais a um agente que, além disso, não tem efeitos negativos na saúde.

Assim, é um objetivo da presente invenção prover um agente que reduza significativamente o teor de caloria utilizável do alimento, em particular para facilitar a ingestão dos alimentos que normalmente contêm frutose, também no caso de adiposidade, sem resultar em um aumento de peso. Além disso, é um objetivo da invenção permitir que os indivíduos que sofrem de adiposidade comam alimentos que eles tiveram que evitar até agora devido ao seu teor de frutose ou que a ingestão dos mesmos estivesse associada com efeitos negativos à saúde dos pacientes. Outro objetivo é fornecer um agente que, após a ingestão de frutose possa reduzir ou evitar os efeitos negativos no peso e/ou saúde, em particular no caso de adiposidade.

É também um objetivo da invenção prover um agente quer possa evitar que pessoas que até agora não sofreram de adiposidade de ganhar peso em resultado de comerem substâncias ou alimentos contendo frutose.

É, assim, também um objetivo da invenção permitir que pessoas que não estão sofrendo de adiposidade comam produtos alimentícios cuja ingestão levaria de outra maneira ao risco de ganho de peso, com a consequência que estas pessoas poderiam se tornar obesas.

5 Estes objetivos são resolvidos pela matéria em questão, descrita nas reivindicações 1 a 262. Portanto, a matéria em questão da invenção é um agente que pode resolver todos os problemas descritos acima. O agente contém 5-D-frutose desidrogenase (sin. frutose 5-desidrogenase). O agente de acordo com a presente invenção realiza a conversão de frutose do ali-
10 mento em 5-ceto-D-frutose por desidrogenação. Assim, a frutose é alterada de tal maneira que não é mais disponível ao metabolismo do corpo humano ou animal.

De acordo com outro aspecto da invenção, 5-D-frutose desidro-
genase é usada, opcionalmente, em combinação com glicose isomerase,
15 para tratamento de adiposidade, por exemplo na forma de composição far-
macêutica. O tratamento de adiposidade pode ser terapêutico ou profilático. Além disso, outras doenças que acompanham a adiposidade podem ser tra-
tadas com o uso do agente de acordo com a invenção.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, o agente é
20 usado para reduzir o teor de caloria utilizável do alimento.

Uma matéria da invenção é também um agente que reduz a bio-
disponibilidade de frutose no corpo humano ou animal com a ajuda de uma
5-D-frutose desidrogenase.

Uma matéria da invenção é também um agente que reduz a bio-
25 disponibilidade de frutose e glicose no corpo humano ou animal com a ajuda
de uma 5-D-frutose desidrogenase em combinação com uma glicose isome-
rase.

Uma matéria da invenção é também um agente que reduz o teor
de frutose em um produto alimentício com a ajuda de uma 5-D-frutose desi-
30 drogenase.

Uma matéria da invenção é também um agente que reduz o teor
de frutose e glicose em um produto alimentício com a ajuda de uma 5-D-

frutose desidrogenase em combinação com uma glicose isomerase.

Uma matéria da invenção é ainda um agente para redução do teor de caloria utilizável do alimento que contém uma 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com uma glicose isomerase.

5 O agente de acordo com a invenção é adequado para uso no caso de adiposidade e para o tratamento terapêutico ou profilático de adiposidade, possivelmente acompanhado por uma doença adicional que aparece usualmente junto com a adiposidade, incluindo doenças do sistema cardiovascular (por exemplo, hipertensão, doença coronariana, insuficiência venal, 10 insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda e/ou arteriosclerose), da função metabólica ou hormonal (por exemplo, diabetes melito do tipo II, dislipidemias, hiperuricemia, hiperlipoproteinemia), do sistema respiratório (por exemplo, apnéia do sono, síndrome de Pickwickian), do sistema hepatobiliar (por exemplo, fígado gorduroso, colecistolitíase), do sistema locomotor (por exemplo, gonartrose, esporão do calcâneo, artrose do tornozelo), da 15 pele (por exemplo, intertrigo, hirsutismo, estria), e para uso no caso de neoplasias associadas com adiposidade (por exemplo, risco aumentado de câncer endometrial, de mama, de colo do útero, de vesicular biliar, etc.), distúrbios da função sexual (por exemplo, fertilidade reduzida, complicações durante o parto), problemas psicossociais (por exemplo, auto-confiança reduzi- 20 da, isolamento social, discriminação, problemas com o companheiro ou no trabalho), e outros problemas, como mobilidade e capacidade de ficar em pé reduzidas, risco aumentado durante operações, além de dificuldades de condições de exame.

25 Todas estas doenças e problemas de saúde são freqüentemente associados com adiposidade.

Uma outra matéria da invenção é o uso de uma 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com uma glicose isomerase – no caso de adiposidade ou no caso de problemas de saúde ou doenças associ- 30 ados com adiposidade (ver acima).

Uma outra matéria da invenção é o uso de 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com uma enzima adicional, preferivel-

mente junto com glicose isomerase – para a fabricação de um medicamento (composição farmacêutica) para o tratamento profilático ou terapêutico de adiposidade ou doenças associadas com adiposidade (ver acima).

De acordo com a presente invenção, uma 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com uma glicose isomerase – pode também ser usada para redução do teor de caloria utilizável em um produto alimentício.

Uma 5-D-frutose desidrogenase, no contexto deste pedido, é uma enzima que pode catalisar a desidrogenação de frutose em 5-ceto-D-frutose.

Um possível método para a produção de uma 5-D-frutose desidrogenase é, por exemplo, descrito em 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", cujo teor está aqui incorporado por referência.

O sentido prático desse agente para redução do teor de caloria utilizável do alimento se torna mais claro do se considera que frutose é usada muito largamente na indústria de produtos alimentícios como adoçante. No caso de produtos alimentícios que contêm sacarose, o teor de calorias pode ser reduzido até cerca de metade pelo uso do agente de acordo com a presente invenção que contém a enzima 5-D-frutose desidrogenase. Durante a digestão, sacarose é enzimaticamente clivada em glicose e frutose. A fração de frutose (50 % das calorias contidas na sacarose) é, então, desidrogenada pela referida 5-D-frutose desidrogenase em 5-ceto-D-frutose e não pode mais ser utilizada pelo corpo.

Glicose é o carboidrato central do metabolismo de energia e substrato. É o componente básico de muitos polissacarídeos (por exemplo, amido). No contexto deste pedido de patente o termo "contendo glicose" refere-se a todas as substâncias e produtos alimentícios que contêm glicose em forma pura ou dos quais pode ser liberada glicose no trato digestivo. O teor de glicose das substâncias e produtos alimentícios refere-se a toda a glicose em um alimento ou substância contendo glicose em qualquer forma

(por exemplo, também como parte de sacarose) que está contida nesse alimento ou substância.

Assim, uma redução adicional do teor de caloria do alimento pode ser obtida de acordo com a presente invenção por um agente que contém glicose isomerase como um ingrediente ativo adicional. A invenção provê, assim, composições e métodos que podem ser usados para permitir que os que sofrem de adiposidade ingiram alimentos contendo frutose ou alimentos contendo frutose e glicose.

A glicose isomerase no contexto deste pedido é uma enzima que é capaz de transformar glicose em frutose. Esta conversão pode também ser realizada, por exemplo, por uma xilose isomerase. Assim, essa xilose isomerase é, no contexto desta invenção, também uma glicose isomerase. Um método possível para a produção de uma xilose isomerase é, por exemplo, descrito em Yamanaka, *Biochimica et Biophysica Acta*, Volume 151 (3), 1968, 670-680, "Purification, Crystallization and Properties of the D-Xylose Isomerase from *Lactobacillus brevis*" e em Yamanaka, *Methods in Enzymology* (Métodos em Enzimologia), Volume 41, 1971, 466-471, "D-Xylose Isomerase from *Lactobacillus brevis*", cujos conteúdos estão aqui incorporados por referência.

Tal agente combinado pode também ser usado na forma de duas unidades de dosagem separadas, por exemplo, em dois comprimidos separados, um dos quais contém glicose isomerase e o outro 5-D-frutose desidrogenase.

Combinando 5-D-frutose desidrogenase com a enzima glicose isomerase, glicose ingerida, bem como grandes quantidades de glicose liberadas pela degradação de carboidratos são largamente removidas do metabolismo de calorias pelo corpo. Glicose isomerase tem a propriedade de converter glicose em frutose e vice versa com uma concentração de equilíbrio de aproximadamente 50% de glicose e 50 % de frutose. Essa combinação de enzimas que consiste em 5-D-frutose desidrogenase e glicose isomerase é idealmente adequada para reduzir consideravelmente o teor de calorias de, por exemplo, alimentos contendo amido, como batatas. A glicose

que é liberada do amido durante a digestão é transformada em frutose pela referida glicose isomerase, que é, então convertida pela referida 5-D-frutose desidrogenase em 5-ceto-D-frutose que é significativamente menos biodisponível. Assim, a 5-D-frutose desidrogenase evita o equilíbrio acima descrito de ser estabelecido. Assim, glicose isomerase converterá a glicose em frutose, que será, ela própria, desidrogenada pela 5-D-frutose desidrogenase em 5-ceto-D-frutose, até não haver mais glicose presente no alimento e no bolo alimentar.

Também no caso de sacarose, uma redução aumentada de calorias pode ser obtida com o agente de combinação. Frutose, que é liberada da sacarose durante a digestão, é convertida em 5-ceto-D-frutose por 5-D-frutose desidrogenase, como descrito acima. Assim, a glicose isomerase tentará reestabelecer o equilíbrio acima descrito convertendo glicose em frutose. Este processo de conversão continua até eu não reste mais nenhuma glicose presente no bolo alimentar. Desta forma, o teor de calorias de pratos contendo sacarose disponíveis para o corpo é reduzido em um grau superior ao do caso de se utilizar 5-D-frutose desidrogenase sozinha.

O agente combinado de acordo com a presente invenção leva, assim, uma grande proporção de glicose suprida ao corpo ou liberada no trato digestivo a ser convertida em frutose, que, por sua vez, é convertida em 5-ceto-D-frutose, que tem muito menos valor para o metabolismo.

Em uma forma particularmente fácil, a invenção facilita a transformação de frutose de um produto alimentício em uma forma que evita ganho de peso e permite perda de peso. Assim, a invenção também facilita a ingestão por pessoas que sofrem de adiposidade de alimentos que tinham de ser evitados pelos pacientes até agora por causa de seu teor de frutose e glicose. Além disso, a invenção permite a ingestão de alimentos contendo frutose e glicose por pessoas que não estão sofrendo de adiposidade, sem que isto leve a efeitos negativos em seu peso e/ou saúde.

De acordo com a presente invenção, 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com glicose isomerase – é adicionalmente mencionada para uso em medicina (primeira indicação médica), por exemplo

como composição farmacêutica. Assim, uma matéria da invenção é também um produto que consiste em 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com glicose isomerase – ou que contém 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com glicose isomerase – além de um ou
5 mais outros ingredientes ativos para uso em um método médico, em particular em um método para o tratamento terapêutico de um ser humano ou animal. No contexto deste pedido de patente, uma composição farmacêutica é um produto, em particular uma substância ou mistura de substâncias, adequado para uso em um método de tratamento cirúrgico ou terapêutico do ser
10 humano ou animal e para métodos diagnósticos que são realizados em um ser humano ou animal. Assim, no contexto deste pedido, composições farmacêuticas são também produtos, em particular substâncias ou mistura de substâncias, que são destinados ou adequados para curar, aliviar, prevenir ou detectar adiposidade.

15 O termo "tratamento" quando usado em conexão com os distúrbios anteriores inclui melhora, prevenção ou alívio dos sintomas e/ou efeitos associados com estes distúrbios e inclui a administração profilática de uma enzima ou uma mistura das mesmas para diminuir a probabilidade ou gravidade das condições.

20 De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um produto alimentício que contém 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com glicose isomerase. Além disso, de acordo com a presente invenção, é fornecido um produto alimentício que contém 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com glicose isomerase –
25 em um montante suficiente para converter frutose em 5-ceto-D-frutose e que, além disso, contém glicose isomerase em um montante que é eficaz para transformar glicose em frutose. Esse produto alimentício pode ser produzido usando um método para tratamento de um produto alimentício em que este é posto em contato com 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação
30 com glicose isomerase – em condições tais que a 5-D-frutose desidrogenase possa desidrogenar frutose em 5-ceto-D-frutose e em que a glicose isomerase possa converter glicose em frutose. Em contraste com alimentos

não tratados, esse alimento tem teor reduzido de frutose ou, se o agente contém ambas as enzimas, um teor reduzido de frutose e glicose, e portanto, pela primeira vez, é adequado para ser consumido por pessoas que querem controlar seu peso incluindo pessoas obesas. Além disso, pode ser preparado um produto alimentício por um método em que uma 5-D-frutose desidrogenase é acrescentada ao produto alimentício – sozinha ou em combinação com glicose isomerase – de maneira que a ação da enzima ou de ambas as enzimas somente se inicie após a ingestão do produto alimentício. Esse produto alimentício que contém 5-D-frutose desidrogenase ou 5-D-frutose desidrogenase e glicose isomerase tem o mesmo gosto de um produto alimentício não tratado e é, pela primeira vez, adequado para ser consumido por pessoas que querem controlar seu peso, incluindo pessoas obesas, devido ao teor reduzido de frutose ou de frutose e glicose que é estabelecido depois de comer.

De acordo com um outro aspecto, de acordo com a presente invenção, 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com glicose isomerase – é fornecida como um dispositivo médico. A matéria em questão da invenção é, assim, também um dispositivo médico que consiste em 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com glicose isomerase – ou que contém a 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com glicose isomerase – além de um ou mais outros ingredientes ativos.

No texto a seguir, a invenção será descrita adicionalmente em seus vários aspectos.

5-D-Frutose desidrogenase é um composto que é conhecido há quase 40 anos, mas que foi usado até hoje somente para fins analíticos. Glicose isomerase é um composto que é conhecido há mais de 40 anos e somente foi usado para sacarificação de amido até hoje. Na indústria, é usado para a conversão de glicose em frutose, bem como para a conversão de frutose em glicose.

5-D-frutose desidrogenase, em particular em combinação com glicose isomerase, não foi usada no campo médico / farmacêutico até hoje,

em particular não em adiposidade de seres humanos ou animais. Assim, a invenção descreve a primeira indicação médica para a 5-D-frutose desidrogenase e a primeira indicação médica para a combinação das duas enzimas. Até agora, as duas enzimas não foram usadas para o tratamento terapêutico do ser humano ou animal ou para fins diagnósticos de seres humanos ou animais.

O agente de acordo com a presente invenção pode ser tomado oralmente antes das refeições, imediatamente antes das refeições, com as refeições ou imediatamente após as refeições, de modo que possa exercer seu efeito desidrogenante na frutose e opcionalmente efeito de conversão em glicose no bolo alimentar. O agente de acordo com a presente invenção pode conter a(s) enzima(s) sem aditivos adicionais. No entanto, é preferível que o agente de acordo com a presente invenção contenha adicionalmente aditivos que sejam farmacêuticamente aceitáveis e/ou aceitáveis para produtos alimentícios, como, por exemplo, extensores, aglutinantes, estabilizantes, conservantes, saborizantes, etc. Tais aditivos são comumente usados e bem conhecidos para a produção de composições farmacêuticas, dispositivos médicos, produtos alimentícios, e produtos alimentícios especiais e o técnico no assunto sabe quais os aditivos e em que quantidades são adequados para certas formas de apresentação. Os agentes de acordo com a presente invenção podem, por exemplo, conter como aditivos, fosfato de dicálcio, lactose, amido modificado, celulose microcristalina, maltodextrina e/ou fibersol.

Os agentes de acordo com a presente invenção podem também ser adicionados ao produto alimentício antes de comer. Podem, ainda, ser adicionados ao produto alimentício no estágio de produção, com o objetivo de desenvolver seu efeito somente após o consumo do alimento. Isto pode ser conseguido por microencapsulação, por exemplo. Com isto, teor utilizável de frutose e/ou glicose do produto alimentício pode ser reduzido, sem afetar negativamente seu gosto. Assim, são particularmente úteis, preparações que contêm 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com glicose isomerase – e que liberem estas enzimas somente no trato digestivo de um ser humano ou animal ou que as deixem se tornar eficazes de

outra maneira, em particular no estômago ou intestino delgado. Assim, a invenção pode ser usada, por exemplo, na produção de doces, preparações de frutas (por exemplo, compota de maçã), geléia, mel, chocolate e produtos de chocolate, produtos de padaria (por exemplo, biscoitos e bolos), pães, massas, pratos vegetais, pratos de batata, sorvete, cereais, laticínios (por exemplo, iogurte de frutas e pudim), bebidas contendo frutose- e/ou glicose, molhos contendo frutose- e/ou glicose (por exemplo, ketchup) e adoçantes contendo frutose- e/ou glicose. Para pratos que são cozidos ou assados, os agentes de acordo com a presente invenção poderiam, por exemplo, ser misturados ou borrifados nos mesmos após resfriamento.

Como frutose é largamente utilizada como adoçante em produtos alimentícios que são especialmente produzidos para diabéticos, a adição dos agentes de acordo com a presente invenção a alimentos para diabéticos antes de comer ou a adição dos agentes de acordo com a presente invenção durante a produção de alimento para diabéticos permite que diabéticos que sofrem de adiposidade comam alimentos para diabéticos, como os alimentos mencionados acima em suas respectivas formas de alimentos para diabéticos.

O agente de acordo com a presente invenção pode também ser adicionado a um produto alimentício, para exercer seu efeito na frutose que se origina de outro produto alimentício e no caso de um agente contendo ambas as enzimas também na glicose que se origina de outro produto alimentício após seu consumo. Um exemplo disso seria a adição do agente de acordo com a presente invenção a uma pasta de modo que ocorresse a redução das calorias contidas no pão e que podem ser utilizadas pelo corpo após sua ingestão, sem prejudicar o gosto do pão. Outro exemplo seria misturas de temperos e maionese para uso com batatas fritas.

5-D-frutose desidrogenase e o agente combinado poderiam também ser usados em forma imobilizada. Isto é útil para o tratamento de produtos alimentícios líquidos. Por exemplo, 5-D-frutose desidrogenase pode ser embutida em uma matriz que seja permeável a frutose. Se um produto alimentício líquido contendo frutose é deixado fluir ao longo da matriz con-

tendo enzima, então a frutose é extraída do produto alimentício pela ação da enzima e convertida em 5-ceto-D-frutose.

Uma matéria da presente invenção são também agentes que, além de outros ingredientes ativos também contêm 5-D-frutose desidrogenase, sozinha ou em combinação com glicose isomerase.

O agente pode ser formulado de qualquer forma que seja adequada para a rota de administração pretendida. Uma rota de administração preferida é administração oral. Para administração oral, o agente pode ser formulado, por exemplo, na forma de cápsulas (revestidas ou não revestidas) contendo pó, péletes revestidos ou não revestidos, grânulos ou micro-/minicomprimidos ou na forma de comprimidos (revestidos ou não revestidos) prensados a partir de pó, péletes revestidos ou não revestidos, drágeas ou micro-/minicomprimidos. O agente pode também ser formulado, por exemplo, na forma de cápsulas de gelatina ou em forma líquida como solução, gotas, suspensão ou gel. O agente pode também ser formulado, por exemplo, como suplemento oral seco ou úmido. A formulação do agente de acordo com a presente invenção como pó é particularmente adequada para mistura com o produto alimentício. O pó pode ser polvilhado em uma refeição ou misturado em uma polpa ou bebida. É particularmente benéfico, se o agente oferecido como pó a granel seja embalado em quantidades de dose unitária, como em pacotes ou cápsulas únicas, ou se é fornecido em um dosador.

Para administração oral, a 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com glicose isomerase – pode ser usada com excipientes e/ou veículos aceitáveis.

O montante total do veículo e/ou excipiente de um agente contendo 5-D-frutose desidrogenase ou 5-D-frutose desidrogenase e glicose isomerase fica preferivelmente entre 5 e 99,9 % em peso, mais preferivelmente entre 10 e 80 % em peso e ainda mais preferivelmente entre 25 e 60 % em peso da composição.

Excipientes e/ou veículos adequados incluem maltodextrina, carbonato de cálcio, fosfato de dicálcio, fosfato de tricálcio, celulose micro-

cristalina, dextrose, farinha de arroz, estearato de magnésio, ácido esteárico, croscarmellose sódica, amido glicolato de sódio, crospovidona, sacarose, gomas vegetais, lactose, metilcelulose, povidona, carboximetil celulose, amido de milho, amido modificado, fibersol, gelatina, hidroxipropilmetil celulose e
5 similares (incluindo misturas dos mesmos).

Veículos preferidos incluem carbonato de cálcio, estearato de magnésio, maltodextrina, fosfato de dicálcio, amido modificado, celulose microcristalina, fibersol, gelatina, hidroxipropilmetil celulose e misturas dos mesmos.

10 Os vários ingredientes e o excipiente e/ou veículo pode ser misturado e conformado a uma forma desejada usando métodos comuns bem conhecidos pelos versados na técnica. A forma de administração de acordo com a presente invenção que é adequada para a rota oral, como, por exemplo, comprimido ou cápsula, pode ser revestida com um revestimento que é
15 resistente contra valores baixos de pH (aproximadamente pH 1 a 2,5) e que se dissolve em um valor de pH de aproximadamente 3,0 a 8,0, preferivelmente em um valor de pH de 3,0 a 6,5 e com particular preferência em um valor de pH de 4,0 a 6,0. Um revestimento opcionalmente usado deve estar de acordo com o pH ótimo da enzima usada e sua estabilidade em valores
20 de pH aos quais a formulação estará exposta. Também pode ser usado um revestimento que não seja resistente a valores baixos de pH mas que retarde a liberação da enzima em valores baixos de pH. É também possível preparar o agente de acordo com a presente invenção como péletes, grânulos ou micro-/minicomprimidos revestidos (ver acima) que podem ser adiciona-
25 dos, como recheio, a cápsulas revestidas ou não revestidas ou que podem ser prensados em comprimidos revestidos ou não revestidos. Revestimentos adequados são, por exemplo, acetato ftalato de celulose, derivados de celulose, laca (shellac), derivados de polivinilpirrolidona, ácido acrílico, derivados de poli(ácido acrílico) e poli (metacrilato de metila) (PMMA), como, por exemplo, Eudragit® (da Röhm GmbH, Darmstadt, Alemanha, em particular
30 Eudragit® L30D-55. O revestimento Eudragit® L30D-55 é dissolvido, por exemplo, em um valor de pH 5,5 e superior. Se for desejado liberar logo a

enzima em um valor de pH baixo, isto pode ser conseguido, por exemplo, pela adição de solução de hidróxido de sódio ao agente de revestimento Eudragit® L30D-55, porque neste caso grupos carboxila do metacrilato seriam neutralizados. Assim, este revestimento será dissolvido, por exemplo, já em
5 um valor de pH de 4,0 desde que 5 % dos grupos carboxila sejam neutralizados. A adição de cerca de 100 g de solução de hidróxido de sódio a 4 % a 1 kg de Eudragit® L30D-55 resultaria em uma neutralização de cerca de 6 % dos grupos carboxila. Detalhes adicionais acerca de métodos de formulação e métodos de administração podem ser encontrados na 21ª edição de "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", publicado em 2005 por Lip-
10 pincott, Williams & Wilkins, Baltimore, USA, na Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Editor James Swarbrick) e em Prof. Bauer "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 18ª edição, publicada em 2006 por Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (ISBN 3804-72222-9). Os conteúdos destes
15 documentos são aqui incorporados por referência.

Outros veículos ou auxiliares farmacêuticamente aceitáveis adequados para uso na presente invenção incluem, mas não se restringem a água, óleo mineral, etileno glicol, propileno glicol, lanolina, estearato de glicerila, estearato de sorbitano, miristato de isopropila, palmitato de isopropila,
20 acetona, glicerina, fosfatidilcolina, colato de sódio ou etanol.

As composições para uso na presente invenção podem também conter pelo menos um agente co-emulsificante que inclui, mas não se limita a monoestearato de sorbitano oxietilenado, alcoóis graxos, como álcool estearílico ou álcool cetílico, ou ésteres de ácidos graxos e polióis como, estea-
25 rato de glicerila.

Os agentes de acordo com a presente invenção podem ser fornecidos em uma forma estabilizada. Geralmente, métodos e procedimentos de estabilização que podem ser usados de acordo com a presente invenção incluem todo e qualquer método para estabilização de material químico ou
30 biológico que são conhecidos na arte incluindo, por exemplo, adição de agentes químicos, métodos que são baseados em modulação de temperatura, métodos que são baseados em irradiação ou combinações dos mesmos.

Agentes químicos que podem ser usados de acordo com a presente invenção incluem, entre outros, conservantes, ácidos, bases, sais, antioxidantes, melhoradores de viscosidade, emulsificantes, agentes gelatinizadores, e misturas dos mesmos.

5 Usualmente, a produção industrial de enzimas é realizada em um processo técnico de fermentação, usando microorganismos adequados (bactérias, mofos, fungos). Usualmente, as cepas são recuperadas de ecossistemas naturais de acordo com um protocolo especial de seleção, isoladas como culturas puras bem como melhoradas em suas propriedades com relação ao espectro enzimático e desempenho de biossíntese (rendimento por volume por tempo). Produção de enzima pode também ser efetuada por métodos desenvolvidos no futuro.

15 A 5-D-frutose desidrogenase é comercialmente disponível (por exemplo, Sigma-Aldrich ou Toyobo Enzymes, Japão) e é usualmente preparada em um modo microbiológico com a ajuda do microorganismo *Gluconobacter industrius*. Glicose isomerase é também comercialmente disponível (por exemplo, Sigma-Aldrich ou Novozymes A/S, Denmark) e usualmente preparada de um modo microbiológico com a ajuda do microorganismo *Streptomyces murinus*. Entretanto, a invenção não é limitada a enzimas que são comercialmente disponíveis no momento, mas geralmente refere-se a 20 enzimas que podem catalisar a conversão de frutose – específica ou não-especificamente – em 5-ceto-D-frutose, e de glicose – específica ou não especificamente – em frutose. Um versado pode preparar outras enzimas adequadas por métodos convencionais, por exemplo, por mutagênese do gene 25 que codifica 5-D-frutose desidrogenase que se encontra presente em *Gluconobacter industrius* ou por mutagênese do gene que codifica glicose isomerase em *Streptomyces murinus*. As enzimas podem também ser preparadas com o auxílio de outros microorganismos, como fungos, em quantidades suficientes e com as purezas exigidas, também com o uso de métodos de 30 engenharia genética que são presentemente conhecidos ou que podem ser desenvolvidos no futuro. Por exemplo, se for desejado produzir a enzima com outros microorganismos, então a informação genética de um microor-

ganismo que tenha sido encontrado inicialmente por seleção extensiva e que tenha provado ser uma fonte adequada da enzima com as propriedades desejadas pode ser transferida para um microorganismo que é normalmente usado para a produção de enzimas. Além disso, a modificação da(s) enzima(s) e a produção da(s) enzima(s) por meio de métodos que são presentemente conhecidos ou que podem ser desenvolvidos no futuro na área de desenvolvimento industrial de enzimas e de produção de enzimas, como engenharia genética, são possíveis. O uso e a maneira de realizar todos estes métodos para desenvolvimento e produção da(s) enzima(s) com as purzas e atividades desejadas e com as purezas desejadas e com as propriedades desejadas, em particular com relação à estabilidade da(s) enzima(s) em vários valores de pH, com referência ao valor ótimo de pH, a estabilidade em várias temperaturas e temperatura ótima, são bem conhecidos de uma pessoa versada na técnica. As explicações do capítulo 2 (página 82 a página 130) do manual "Lebensmittel-Biotechnologie und Ernährung" de Heinz Ruttloff, Jürgen Proll e Andreas Leuchtenberger, publicado pela Springer Verlag 1997 (ISBN 3-540-61135-5) descrevem estes métodos em detalhe. Estes métodos são também descritos em "Advances in Fungal Biotechnology for Industry, Agriculture, and Medicine" por Jan S. Tkacz, Lene Langeand (publicado em 2004, ISBN 0-306-47866-8), em "Enzymes in Industry: Production and Applications" por Wolfgang Aehle (Editor), publicado em 2004, ISBN 3527295925 e em "Microbial Enzymes and Biotransformations" por Jose-Luis Barredo (Humana Press 2005, ISBN 1588292533). Estes documentos estão incorporados neste pedido de patente por referência. Tudo isso se aplica às enzimas mencionadas abaixo que podem ser opcionalmente adicionadas ao agente de acordo com a presente invenção.

A atividade de 5-D-frutose desidrogenase é definida em unidades (ensaio disponível, por exemplo na Sigma-Aldrich), onde uma unidade é a quantidade de 5-D-frutose desidrogenase que converte um micromol de D-frutose em 5-ceto-D-frutose por minuto em pH 4,5 e 37°C. Geralmente, a atividade da 5-D-frutose desidrogenase por dose unitária deve ficar entre 10 e 5 milhões de unidades, preferivelmente entre 25 e 2,5 milhões de unidades

e com particular preferência entre 50 e 1 milhão de unidades.

No caso do agente combinado de acordo com a presente invenção que também contém glicose isomerase, a composição deve conter glicose isomerase em um montante de 0,01 a 100 000 GIU, preferivelmente de 0,05 a 10 000 GIU e com particular preferência de 0,1 a 1 000 GIU por dose unitária. Uma unidade desta enzima é definida como uma unidade de glicose isomerase (GIU) que converte 1 g de glicose em frutose em um valor de pH de 6,0 e em uma temperatura de 37°C de uma solução de inicialmente 10 % (porcentagem em peso, isto é 10 g de glicose + 90 g de água) em 5 minutos.

A larga faixa das dosagens acima mencionadas pode ser explicada pelo fato do agente de acordo com a presente invenção poder ser aplicado para muitos usos, como as diferentes categorias de adiposidade e as doenças que a acompanham ou que resultam dela, ou simplesmente o esforço de pessoas de peso normal para limitar a ingestão de calorias para evitar ganho de peso. Além disso, as diferentes dosagens também resultam do fato que montantes com forte variação de frutose e glicose são administrados ao corpo, dependendo do respectivo alimento.

O agente de acordo com a presente invenção pode conter uma ou mais enzimas adicionais, como invertase (sinônimo de beta-frutofuranosidase ou beta-frutosidase). Lactase (sin. Beta-galactosidase), maltase (sin. alfa-glucosidase), alfa-amilase, beta-amilase, glucoamilase, pululanase, isoamilase, amiloglicosidase, ciclomaltodextrina glucantransferase (CGTase). Estas enzimas possuem a propriedade de liberar frutose e/ou glicose das substâncias e produtos alimentícios contendo frutose e/ou glicose – sozinhas ou em combinação com uma ou mais destas enzimas –, onde as enzimas pululanase e isoamilase também aumentam a eficiência de glucoamilase e beta-amilase. Todas estas enzimas são comercialmente disponíveis (por exemplo, BioCat Inc., Troy, USA ou Novozymes A/S, Denmark ou Amano Enzymes Inc., Japão ou Sigma-Aldrich) e, até agora, nunca foram usadas em combinação com 5-D-frutose desidrogenase – sozinhas ou em combinação com glicose isomerase – no campo médico / farmacêutico, em

particular não no caso de adiposidade. Assim, este pedido de patente descreve a primeira indicação médica para 5-D-frutose desidrogenase – sozinha ou em combinação com glicose isomerase – em combinação com toda ou qualquer destas enzimas. Exemplo de agentes de acordo com a presente

5 invenção incluem:

5-D-frutose desidrogenase em combinação com invertase, ou 5-D-frutose desidrogenase em combinação com glicose isomerase e invertase, ou 5-D-frutose desidrogenase em combinação com glicose isomerase e lactase e invertase, e ainda 5-D-frutose desidrogenase em combinação com
10 glicose isomerase, invertase, alfa amilase, beta amilase, glucoamilase, maltase, iso-amilase e pululanase (combinação de 9 enzimas), ou 5-D-frutose desidrogenase em combinação com glicose isomerase, alfa amilase, beta amilase, glucoamilase, maltase, iso-amilase e pululanase bem como invertase e lactase (combinação de 10 enzimas).

15 Por exemplo, a referida invertase pode liberar glicose e frutose de, por exemplo, sacarose e a referida lactase pode liberar glicose de lactose. Beta-amilase quebra, por exemplo, ligações 1,4-alfa em amido, partindo da extremidade não redutora da cadeia de polissacarídeos com clivagem de maltose, e glicose é liberada pela ação de maltase na maltose. Com a adi-
20 ção de uma ou mais destas enzimas ao agente de acordo com a presente invenção, a liberação endogênica de frutose e/ou glicose das substâncias ou produtos alimentícios contendo frutose e/ou glicose, em particular da sacarose e amido, pode também ser promovida e acelerada, de modo que a conversão de frutose em 5-ceto-D-frutose que é catalisada por 5-D-frutose desidrogenase e/ou a conversão de glicose em frutose, que é efetuada por glico-
25 se isomerase, possa ocorrer mais cedo. Assim, a adição de uma ou mais destas enzimas ao agente de acordo com a presente invenção pode ter o benefício de reduzir o montante exigido de 5-D-frutose desidrogenase e glicose isomerase.

30 A atividade de invertase é medida em Unidades Sumner (SU, ensaio disponível, por exemplo, da Bio-Cat Inc., Troy, Virginia, USA). Uma SU é definida como o montante de enzima que converte 1 mg de sacarose

em glicose e frutose em condições padrão de teste em 5 minutos a 20°C e valor de pH de 4,5. Se o agente de acordo com a presente invenção também contém invertase, a atividade da invertase por dose unitária deve ficar entre 50 e 250 000 SU, preferivelmente entre 100 e 150 000 SU e com particular
5 preferência entre 150 e 100 000 SU por dose unitária.

A atividade de lactase é fornecida em unidades do Food Chemical Codex (FCC) (o ensaio é publicado no Food Chemical Codex, quinta edição, e também disponível, por exemplo, em Bio Cat Inc. Troy, Virginia ou Amano Enzimas, Japão ou na Sigma Aldrich). Se o agente de acordo com a
10 presente invenção também contém lactase, a atividade da lactase por unidade de dosagem deve ficar entre 50 e 200 000 unidades FCC, preferivelmente entre 100 e 100 000 unidades FCC e com particular preferência entre 150 e 50 000 unidades FCC.

A atividade de maltase é definida em unidades, em que uma u-
15 nidade é o montante de maltase que converterá maltose em D-glicose em uma taxa de um miligrama por minuto a 37°C e um pH de 4,0 em uma solução de maltose a 10% em peso.

Onde o agente de acordo com a presente invenção também contém maltase a atividade por dose unitária deve ficar entre 100 e 100 000 u-
20 nidades, preferivelmente entre 200 e 50 000 unidades e com particular preferência entre 500 e 20 000 unidades.

Também para as outras enzimas mencionadas, as condições de teste padrão e o modo em que as atividades da enzima devem ser determinadas são conhecidos e podem ser interpretadas pelos versados do campo.

25 Quando uma ou mais das enzimas opcionais são acrescentadas ao agente de acordo com a presente invenção, estas – como é o caso da 5-D-frutose desidrogenase e da glicose isomerase – devem ser usadas em montantes suficientes para desenvolver uma atividade enzimática suficiente para a finalidade pretendida, por exemplo, invertase suficiente, de modo que
30 um montante de sacarose usualmente ingerido com uma refeição normal (por exemplo, 15 g) possa ser clivado, e/ou lactase, de modo que uma quantidade de lactose usualmente ingerida com uma refeição normal (por exem-

plo, 10 g) possa ser clivada.

As enzimas usadas podem estar, por exemplo, em forma sólida, por exemplo como grânulos ou pós cristalinos ou amorfos, como uma pasta ou um líquido, bem como em outras formas. Em algumas modalidades, a
5 enzima é uma enzima livre. Em outros modos de realização, a enzima pode, por exemplo, ser imobilizada no substrato, que pode ser pulverizado se necessário antes da enzima ser usada de acordo com a invenção.

Caso o agente de acordo com a presente invenção seja adicionado a um produto alimentício antes de comer ou durante a produção, a ati-
10 vidade de 5-D-frutose desidrogenase deve ficar entre 10 e 250 000 unidades, preferivelmente entre 25 e 150 000 unidades e com particular preferência entre 50 e 100 000 unidades por grama de frutose no produto alimentício. Se o agente também contém glicose isomerase e o agente de acordo com a presente invenção é acrescentado a um produto alimentício antes de comer
15 ou durante a produção, a atividade de glicose isomerase deve ficar entre 0,01 e 20 000 unidades, preferivelmente entre 0,05 e 10 000 unidades e com particular preferência entre 0,1 e 1000 unidades por grama de glicose no produto alimentício.

Se o agente de acordo com a presente invenção for adicionado
20 a um produto alimentício antes de comer ou durante a produção e se o agente contém 5-D-frutose desidrogenase e glicose isomerase, a atividade de 5-D-frutose desidrogenase deve ficar entre 10 e 250 000 unidades, preferivelmente entre 25 e 150 000 unidades e com particular preferência entre 50 e 100 000 unidades por grama de frutose e glicose contidas no produto ali-
25 mentício.

Pode ser vantajoso adicionar um aceptor de elétrons ao agente de acordo com a presente invenção em uma razão (aceptor : substrato), por exemplo, de 1:1 a 1:1000, preferivelmente em uma razão de 1:2 a 1:200, com particular preferência em uma razão de 1:10 a 1:50. Exemplos de acep-
30 tores adequados que podem ser usados incluem NAD⁺, NADP⁺, FAD⁺, vitaminas, como vitamina C, vitamina E ou vitamina A, ferricianeto, cetonas, aldeídos, 2,6-diclorofenolindofenol, fenazina metossulfato, nitroazul de tetra-

zólito (incluindo misturas dos mesmos), sem serem limitados a estes.

Os eletrólitos fisiologicamente presentes devem ser suficientes para a função da glicose isomerase.

Mas pode ser também vantajoso adicionar eletrólitos ao agente
5 de acordo com a presente invenção, por exemplo, em um montante de 0,0001 % a 0,1 % do substrato (glicose). Exemplos dos eletrólitos incluem, mas não se limitam a, MgSO_4 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , NaOH , Na_2SO_4 , MgCO_3 , H_2SO_4 , NaS_2O_3 , NaS_2O_5 (incluindo misturas dos mesmos).

Pode também ser vantajoso adicionar íons metálicos, em parti-
10 cular cátions, como Mn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} ou Cu^{2+} , incluindo misturas dos mesmos, ao agente de acordo com a presente invenção, a saber preferivelmente em uma razão molar de 10^{-6} a 10^{-2} . Para a acima mencionada (xilose) glicose isomerase que é descrita por Yamanaka, em particular Mn^{2+} é um cátion adequado.

15 Tamanhos de cápsula mencionados abaixo referem-se às definições de tamanho usadas por Capsugel Belgium BVBA, Bornem, Bélgica. O tamanho das cápsulas deve ser escolhido de acordo com a formulação específica do agente.

A composição de acordo com a presente invenção para a produ-
20 ção de cápsulas (por exemplo, de tamanho 00) pode consistir em 370 mg de 5-D-frutose desidrogenase com uma atividade de 90 unidades/mg e 100 mg de fosfato de dicálcio por cápsula.

Outro exemplo para uma forma de dosagem de acordo com a presente invenção consiste em cápsulas (tamanho1) que contêm 110 mg de
25 5-D-frutose desidrogenase com uma atividade de 500 unidades/mg , 50 mg de invertase com uma atividade de 200 unidades SU /mg, bem como 50 mg de maltase com uma atividade de 200 unidades/mg, e 90 mg de maltodextrina.

Outro exemplo para a forma de dosagem de acordo com a pre-
30 sente invenção consiste em cápsulas de tamanho 00 que contêm 200 mg de 5-D-frutose desidrogenase com uma atividade de 500 unidades/mg, 100 mg de invertase com atividade de 200 unidades SU /mg bem como 150 mg de

fosfato de dicálcio.

No caso de um agente combinado em que 5-D-frutose desidrogenase e glicose isomerase são usadas, uma cápsula de tamanho 0 pode conter 250 mg de 5-D-frutose desidrogenase com atividade de 90 unidades/mg e 20 mg de glicose isomerase com atividade de 1 GIU/mg e 50 mg de fosfato de dicálcio.

Um outro exemplo de uma preparação combinada com 5-D-frutose desidrogenase e glicose isomerase para produção de cápsulas de tamanho 00 pode conter 370 mg de 5-D-frutose desidrogenase com uma atividade de 90 unidades/mg, 30 mg de glicose isomerase com uma atividade de 1 GIU/mg e 70 mg de fosfato de dicálcio.

Um outro exemplo de preparação combinada com 5-D-frutose desidrogenase e glicose isomerase para a produção de cápsulas de tamanho 00 pode conter 110 mg de 5-D-frutose desidrogenase com uma atividade de 500 unidades/g, 50 mg de glicose isomerase com uma atividade de 1 GIU/mg, 100 mg de invertase com uma atividade de 200 SU unidades/mg, 90 mg de lactase com uma atividade de 100 unidades FCC /mg e 120 mg de fosfato de dicálcio.

Um outro exemplo de preparação combinada com 5-D-frutose desidrogenase e glicose isomerase para a produção de cápsulas (por exemplo, de tamanho 3) pode consistir em 55 mg de 5-D-frutose desidrogenase com uma atividade de 1000 unidades/mg, 50 mg de glicose isomerase com uma atividade de 1 GIU/mg e 55 mg de fosfato de dicálcio por cápsula.

Um outro exemplo de uma forma de dosagem de acordo com a presente invenção consiste em cápsulas (tamanho 00) que contêm 165 mg de 5-D-Frutose desidrogenase com uma atividade de 1000 unidades/mg, 150 mg de glicose isomerase com uma atividade de 1 GIU/mg e 155 mg de fosfato de dicálcio por cápsula.

A invenção pode, por exemplo, conter entre 10 e 5 milhões de unidades de 5-D-frutose desidrogenase por dose unitária. Além disso, aditivos adequados no montante necessário podem ser usados. A invenção pode, além disso, conter glicose isomerase, por exemplo entre 0,01 e 100 000

GIU (= glicose isomerase units – unidades de glicose isomerase) por dosagem unitária.

A invenção pode ser fornecida para fins médicos e não médicos, por exemplo, como composição farmacêutica, dispositivo médico, produto alimentício ou produto alimentício especial.

Com os agentes de acordo com a presente invenção o teor de calorias de alimentos contendo carboidrato que podem ser utilizadas pelo corpo pode ser reduzido a um grau tal que uma perda de peso marcante pode ser obtida ou um ganho de peso pode ser evitado a despeito da ingestão de alimentos ricos em carboidrato. Os agentes de acordo com a presente invenção são, assim, adequados para uso em métodos para o tratamento terapêutico do corpo humano ou animal, em que se pretende uma limitação ou redução da ingestão de calorias de alimentos originárias de carboidratos, por exemplo, no caso da terapia de doenças do sistema cardiovascular (por exemplo, hipertensão, doença coronariana, insuficiência venal, insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda e/ou arteriosclerose), da função metabólica ou hormonal (por exemplo, diabetes melito do tipo II, dislipidemias, hiperuricemia, hiperlipoproteinemia), do sistema respiratório (por exemplo, apnéia do sono, síndrome de Pickwickian), do sistema hepatobiliar (por exemplo, fígado gorduroso, colecistolitíase), do sistema locomotor (por exemplo, gonartrose, esporão do calcâneo, artrose do tornozelo), da pele (por exemplo, intertrigo, hirsutismo, estria), e na terapia de neoplasias (por exemplo, risco aumentado de câncer endometrial, de mama, de colo do útero, de vesicular biliar, etc.), distúrbios da função sexual (por exemplo, fertilidade reduzida, complicações durante o parto), na terapia de problemas psicossociais (por exemplo, autoconfiança reduzida, isolamento social, discriminação, problemas com o companheiro ou no trabalho), e outros problemas, como mobilidade e capacidade de ficar em pé reduzidas, risco aumentado durante operações, além de dificuldades de condições de exame. Todas estas doenças e problemas de saúde são freqüentemente associados com adiposidade.

Os agentes de acordo com a presente invenção são, em particu-

lar, adequados para uso no caso de adiposidade e para o tratamento terapêutico de adiposidade.

Nas reivindicações a seguir, o termo "contendo equivalente de frutose" refere-se a todas as substâncias e produtos alimentícios que contêm frutose (a) como frutose em si, (b) em uma forma da qual frutose pode ser liberada no trato digestivo (por exemplo, por clivagem como frutose de uma cadeia de sacarídeos contendo pelo menos dois monômeros sacarídeos), (c) em uma forma que pode ser convertida em frutose, por exemplo, como glicose em si, ou (d) em uma forma que pode ser liberada no trato digestivo e convertida em frutose, por exemplo, como uma cadeia de sacarídeos contendo pelo menos dois monômeros sacarídeos, pelo menos um dos quais pode ser clivado da cadeia sacarídea como glicose.

Nas reivindicações a seguir, o termo "frutose total" refere-se ao teor total de frutose em um produto alimentício (a) como frutose em si, (b) em uma forma da qual frutose pode ser liberada no trato digestivo (por exemplo, por clivagem como frutose de uma cadeia de sacarídeos contendo pelo menos dois monômeros sacarídeos), (c) em uma forma que pode ser convertida em frutose, por exemplo, como glicose em si, ou (d) em uma forma que pode ser liberada no trato digestivo e convertida em frutose, por exemplo, como uma cadeia de sacarídeos contendo pelo menos dois monômeros sacarídeos, pelo menos um dos quais pode ser clivado da cadeia sacarídea como glicose.

Nas reivindicações a seguir, o termo "teor eficaz de frutose" de um item refere-se ao montante eficaz de frutose total naquele item, levando em conta a ação anterior das enzimas conversoras de frutose que foram adicionadas ao item ou a futura ação das enzimas conversoras de frutose que foram adicionadas ao item. Assim, por exemplo, um produto alimentício tendo um dado teor de frutose e tendo 5-D-frutose desidrogenase microencapsulada incorporada no mesmo terá um teor eficaz de frutose mais baixo do que um produto alimentício em que falta a 5-D-frutose desidrogenase microencapsulada, mas que, no resto, é idêntico, já que a liberação da 5-D-frutose desidrogenase após a ingestão resultará na conversão de pelo menos uma

porção da frutose do produto alimentício em 5-ceto D-frutose.

REIVINDICAÇÕES

1. Produto alimentício especial caracterizado pelo fato de que compreende 5-D-frutose desidrogenase, opcionalmente em combinação com uma ou mais enzima(s) selecionadas entre glicose isomerase, invertase, lactase, maltase, alfa-amilase, beta-amilase, glucoamilase, pululanase, iso-amilase, amiloglicosidase e ciclomaltodextrina glucanotransferase, em que o dito produto alimentício especial é selecionado de alimentos com usos nutricionais particulares, alimentos com finalidade médica especial, alimentos médicos, suplementos alimentares, suplementos dietéticos, suplementos alimentares dietéticos, alimentos saudáveis, nutracêuticos e aditivos de alimentos.

2. Produto alimentício especial, caracterizado pelo fato de que compreende 5-D-frutose desidrogenase, o dito produto alimentício especial sendo selecionado de doces, preparações de frutas (por exemplo, compota de maçã), geléia, mel, chocolate e produtos de chocolate, produtos de padaria (por exemplo, biscoitos e bolos), pães, massas, pratos vegetais, pratos de batata, sorvete, cereais, laticínios (por exemplo, iogurte de frutas e pudim), bebidas contendo glicose, molhos contendo glicose, ketchup e adoçantes contendo glicose, ficando estabelecido que os pratos que são cozidos ou assados, a 5-D-frutose desidrogenase foi misturada ou pulverizada sobre o alimento após o seu resfriamento.

3. Produto alimentício especial de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que compreende 5-D-frutose desidrogenase em combinação com glicose isomerase.

4. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que contém 5-D-frutose desidrogenase em combinação com uma ou mais enzima(s) selecionada(s) entre glicose isomerase, invertase, lactase, maltase, alfa-amilase, beta-amilase, glucoamilase, pululanase, isoamilase, amiloglicosidase e ciclomaltodextrina glucanotransferase, excetuando-se composições farmacêuticas em que as únicas enzimas são a combinação de 5-D-frutose desidrogenase e glicose isomerase.

5. Uso de 5-D-frutose desidrogenase, opcionalmente em combi-

nação com uma ou mais enzima(s) selecionada(s) entre glicose isomerase, invertase, lactase, maltase, alfa-amilase, beta-amilase, glucoamilase, pululanase, isoamilase, amiloglicosidase e ciclomaltodextrina glucanotransferase caracterizado pelo fato de que ser para produção de um agente, preferivelmente uma composição farmacêutica, para o tratamento curativo ou profilático de adiposidade.

5 6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a adiposidade é acompanhada por distúrbios do sistema cardiovascular e/ou da função baseada no metabolismo e em hormônio e/ou do sistema respiratório e/ou do sistema hepatobiliar e/ou distúrbios do sistema locomotor e/ou doenças de pele e/ou neoplasias e/ou distúrbios da função sexual e/ou problemas psicossociais e/ou mobilidade reduzida e dificuldade de ficar em pé e/ou risco operatório aumentado e/ou condições de exame mais difíceis.

15 7. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que:

- a) os distúrbios do sistema cardiovascular são hipertensão, doença coronariana, insuficiência venosa, insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda e/ou arteriosclerose; ou
- 20 b) os distúrbios da função metabólica ou hormonal são diabetes melitus tipo II, dislipidemias, hiperuricemia e/ou hiperlipoproteinemia; ou
- c) os distúrbios do sistema respiratório são apnéia do sono e/ou síndrome de Pickwickian; ou
- d) os distúrbios do sistema hepatobiliar são fígado gorduroso e/ou 25 colecistolitíase; ou
- e) os distúrbios do sistema locomotor são gonartrose, esporão do calcâneo e/ou artrose do tornozelo; ou
- f) os distúrbios da pele são intertrigo, hirsutismo e/ou estria; ou
- g) no caso de neoplasias estas são câncer (carcinoma) endometrial, de mama, de colo do útero e/ou de vesicular biliar; ou 30
- h) os distúrbios da função sexual são redução da fertilidade e/ou risco aumentado de complicações no momento do parto; ou

i) os problemas psicossociais são autoconfiança reduzida, isolamento social, discriminação e/ou problemas com o companheiro e/ou no trabalho.

5 8. Uso de 5-D-frutose desidrogenase, opcionalmente em combinação com uma ou mais enzima(s) selecionadas entre glicose isomerase, invertase, lactase, maltase, alfa-amilase, beta-amilase, glucoamilase, pululanase, isoamilase, amiloglicosidase e ciclomaltodextrina glucanotransferase
10 caracterizado pelo fato de que ser para produção de um produto, preferivelmente uma composição farmacêutica, para (i) redução da biodisponibilidade de frutose e/ou glicose no corpo humano ou animal; ou (ii) redução do teor de frutose e/ou glicose em um produto alimentício, ou (iii) redução do teor de calorias utilizáveis do alimento, excetuando-se o uso de uma combinação consistindo de enzimas 5-D-frutose desidrogenase e glicose isomerase para
15 uso na redução da biodisponibilidade de frutose e/ou glicose no corpo humano ou animal.

20 9. Uso de 5-D-frutose desidrogenase, opcionalmente em combinação com uma ou mais enzima(s) selecionada(s) entre glicose isomerase, invertase, lactase, maltase, alfa-amilase, beta-amilase, glucoamilase, pululanase, isoamilase, amiloglicosidase e ciclomaltodextrina glucanotransferase
20 caracterizado pelo fato de que ser para produção de um produto, preferivelmente uma composição farmacêutica, para a redução do teor de calorias utilizáveis do alimento.

25 10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, caracterizado pelo fato de que o produto, preferivelmente a composição farmacêutica, está na forma de administração oral, e em que opcionalmente as enzimas são protegidas por um revestimento para serem estáveis em valores de pH inferiores a 4, preferivelmente inferiores a 3.

30 11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, caracterizado pelo fato de que pelo menos duas enzimas 5-D-frutose desidrogenase e glicose isomerase estão presentes.

12. Processo para tratamento de um produto alimentício, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de por em contato o produ-

to alimentício com uma 5-D-frutose desidrogenase em combinação com uma ou mais enzima(s) selecionada(s) entre glicose isomerase, invertase, lactase, maltase, alfa-amilase, beta-amilase, glucoamilase, pululanase, isoamilase, amiloglicosidase e ciclomaltodextrina glucanotransferase, e iniciar a redução do teor de frutose e opcionalmente a redução do teor de glicose do produto alimentício e opcionalmente em que a 5-D-frutose desidrogenase é adicionada ao alimento na etapa de produção do mesmo, com o objetivo de desenvolver o seu efeito apenas após o consumo do alimento.

13. Processo de preparação de um produto alimentício com teor totalmente reduzido de frutose, caracterizado pelo fato de que compreende por em contato um produto alimentício ou um precursor deste com a 5-D-frutose desidrogenase e com a segunda enzima que converte glicose em frutose, e opcionalmente em que a dita segunda enzima é a glicose isomerase e completando quaisquer etapas adicionais necessárias para preparar o produto alimentício, e em que: (a) o dito produto alimentício com teor totalmente reduzido de frutose é um alimento reduzido de frutose; e/ou (b) o dito alimento é outro com exceção de alimentos assados; e/ou (c) o dito alimento é outro com exceção de pães; e/ou (d) o dito alimento é outro com exceção de massas.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o dito processo compreende por em contato o dito produto alimentício ou precursor do mesmo com um terceira enzima que cliva a glicose das cadeias de sacarídeos tendo pelo menos dois monômeros de sacarídeos e opcionalmente em que a dita terceira enzima é invertase, maltase ou a mistura das mesmas.

15. Processo de acordo com a reivindicação 13 ou 14, caracterizado pelo fato de que compreende por em contato o dito produto alimentício ou precursor do mesmo com uma enzima adicional que cliva frutose de cadeias de sacarídeos tendo pelo menos dois monômeros de sacarídeo.

16. Processo de preparação de um produto alimentício ou precursor do mesmo com um teor de frutose efetivamente reduzido, caracterizado pelo fato de que compreende incorporar neste produto alimentício ou

precursor do mesmo a 5-D-frutose desidrogenase e completando as etapas adicionais necessárias para preparar o alimento, em que a dita 5-D-frutose desidrogenase é incorporada de forma tal que a dita 5-D-frutose desidrogenase irá converter D-frutose a 5-ceto-D-frutose após a ingestão do referido alimento, e, opcionalmente, em que: (a) o dito alimento é outro com exceção de alimentos assados; e/ou (b) o dito alimento é outro com exceção de pães; e/ou (c) o dito alimento é outro com exceção de massas; e/ou (d) a dita 5-D-frutose desidrogenase é microencapsulada, e em que o dito processo opcionalmente compreende ainda incorporar no dito produto alimentício ou precursor do mesmo uma segunda enzima de forma que a dita enzima adicional será ativada no corpo do mamífero após a ingestão do mesmo; e opcionalmente em que a dita segunda enzima é selecionada do grupo que consiste de invertase, maltase, glicose isomerase, lactase, alfa-amilase, beta-amilase, glicoamilase, pululanase, isoamilase, amiloglicosidase e ciclomaltodextrina glucanotransferase (CGTase) ou uma mistura das mesmas.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16 caracterizado pelo fato de que:

(a) a dita segunda enzima é a glicose isomerase, ou

(b) a dita segunda enzima é uma mistura de glicose isomerase e pelo menos uma dentre invertase e maltase.

18. Processo de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizado pelo fato de que cada enzima adicional é microencapsulada.

19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizado pelo fato de que inclui ainda incorporar no dito produto alimentício ou precursor do mesmo uma enzima a mais ou uma mistura de enzimas de maneira que a dita enzima a mais ou mistura de enzimas estará ativa antes da ingestão do referido alimento.

20. Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que

(a) a dita enzima a mais é selecionada do grupo consistindo de invertase, maltase, glicose isomerase, lactase, alfa-amilase, beta-amilase, glicoamilase, pululanase, isoamilase, amiloglicosidase e ciclomaltodextrina

glucanotransferase (CGTase) ou uma mistura dos mesmos, ou (b) a dita enzima a mais é a glicose isomerase, ou (c) a dita enzima a mais é uma mistura de glicose isomerase e pelo menos uma dentre maltase e invertase, e/ou (d) a dita enzima a mais ou a mistura de enzimas é o mesmo que a dita segunda enzima ou misturas de enzimas, ou (e) a dita enzima a mais ou mistura de enzimas é diferente do que a dita segunda enzima ou mistura de enzimas.

21. Composição ingerível por um mamífero, caracterizada pelo fato de que compreende 5-D-frutose desidrogenase e um ou mais membros do grupo que consiste de lactase, alfa-amilase, beta-amilase, glicoamilase, pululanase, isoamilase, amiloglicosidase e ciclomaltodextrina glucanotransferase (CGTase), opcionalmente em combinação com a glicose isomerase e/ou invertase e/ou maltase e, opcionalmente, em que a dita 5-D-frutose-desidrogenase não está contida em uma matriz biocompatível sol-gel de base inorgânica.

22. Composição ingerível por um mamífero, caracterizada pelo fato de que é adaptada para ingestão por via oral e compreende 5-D-frutose desidrogenase, opcionalmente em combinação com uma enzima adicional ou mistura de enzimas selecionadas entre invertase, maltase, glicose isomerase, lactase, alfa-amilase, beta-amilase, glucoamilase, pululanase, isoamilase, amiloglicosidase e ciclomaltodextrina glucanotransferase (CGTase) ou uma mistura das mesmas; em que a composição está na forma de:

- (a) tablete; ou
- (b) grânulos ; ou
- (c) pó; ou
- (d) líquido que não seja um produto alimentício; ou
- (e) gel.

23. Composição ingerível por um mamífero de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que é (I) na forma líquida e em que a forma líquida é (a) uma solução, ou (b) na forma de gotas ou (c) uma suspensão ou a qual é (II) na forma de pó e é empacotado em quantidades de dosagem unitária e opcionalmente em que a quantidade de dosagem unitária

ria é empacotada em embalagens únicas ou a qual (III) na forma de pó e é provida em uma dose farmacêutica.

24. Composição ingerível por um mamífero, caracterizada pelo fato de que compreende 5-D-frutose desidrogenase e em que a referida
5 composição é para ingestão através de um corpo não humano.

25. Composição de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que é um suplemento dietético para animais ou uma composição veterinária opcionalmente compreendendo ainda pelo menos um veículo ou excipiente veterinariamente aceitável e opcionalmente em que referida
10 composição contém a referida enzima em forma microencapsulada.

26. Composição de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que é um produto alimentício.

27. Método não médico de tratamento de adiposidade em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao mamífero um montante eficaz de 5-D-frutose desidrogenase.
15

28. Método não médico de redução do efeito de D-frutose ou redução do efeito de frutose total em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao mamífero um montante eficaz de 5-D-frutose desidrogenase.

29. Método não médico de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o referido efeito de D-frutose ou frutose total é selecionado no grupo que consiste em (a) ganho de peso, (b) aceleração do ganho de peso, (c) prevenção de perda de peso, (d) diminuição da velocidade de perda de peso, (e) adiposidade, (f) ingestão calórica via metabolismo
20 de frutose e (g) ingestão calórica via metabolismo de glicose.

30. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende a enzima 5-D-frutose desidrogenase misturada com uma substância ingerível por um mamífero (por exemplo, ingerível por um humano) em que a dita 5-D-frutose desidrogenase é microencapsulada.

RESUMO

Patente de Invenção: "PRODUTO ALIMENTÍCIO ESPECIAL COMPREEN-
DENDO 5-D-FRUTOSE DESIDROGENASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊU-
TICA CONTENDO 5-D-FRUTOSE DESIDROGENASE EM COMBINAÇÃO
5 COM UMA OU MAIS ENZIMAS, USO DE 5-D-FRUTOSE DESIDROGENA-
SE, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM PRODUTO ALIMENTÍCIO E
COMPOSIÇÃO INGERÍVEL POR UM MAMÍFERO".

A presente invenção refere-se a um agente para redução do teor
de caloria utilizável do alimento, que contém um composto que efetua a de-
sidrogenação de frutose em 5-ceto-D-frutose. Além disso, é descrito um a-
10 gente de combinação que também contém um composto que converte glico-
se em frutose. Estes agentes podem ser usados, em particular, na terapia de
adiposidade (obesidade).