



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 880**

51 Int. Cl.:

A61K 33/32 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/305 (2006.01)

A23L 1/302 (2006.01)

A23L 1/304 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04748592 .5**

86 Fecha de presentación : **19.05.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1633377**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54

Título: **Método para tratar o prevenir heridas crónicas y composición nutritiva completa comprendiendo glicina y/o leucina para usar en éste.**

30

Prioridad: **22.05.2003 EP 03076556**

73

Titular/es: **N.V. Nutricia
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

72

Inventor/es: **Wouters-Wesseling, Wendeline y
Wagenaar, Lisette, Wilhelmina**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

74

Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 282 880 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

Método para tratar o prevenir heridas crónicas y composición nutritiva completa comprendido glicina y/o leucina para usar en éste.

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a composiciones nutritivas destinadas al tratamiento y profilaxis de lesiones crónicas como úlceras venales, úlceras diabéticas y úlceras por presión.

10

Estado de la técnica

Los pacientes que están completa o parcialmente inmovilizados durante un periodo prolongado, tales como los pacientes hospitalizados que están postrados en cama y pacientes en silla de ruedas, a menudo padecen cambios degenerativos en la piel como resultado de la presión y/o fuerzas de abrasión, es decir, por decúbito. Los pacientes en decúbito tienen lesiones comprendidas entre el enrojecimiento localizado de la piel hasta lesiones profundas en las que el hueso puede penetrar la piel.

15

La cicatrización de una herida es un proceso complejo y multifactorial que implica células, componentes de la matriz extracelular (ECM) y microambiente celular. Esencialmente todos los procesos de cicatrización de una herida implican la reparación o sustitución de los tejidos dañados.

20

La piel comprende múltiples capas, incluyendo la epidermis y la dermis. Si solo se daña la epidermis, como es el caso de la mayoría de las heridas menores, las células epidérmicas migran del borde de la herida y con el paso del tiempo las cubre, reparando de ese modo la epidermis. En el caso que se dañen o destruyan todas las capas, un tejido nuevo, llamado tejido de granulación, debe llenar primero el espacio de la herida. Este tejido está formado por la deposición de componentes de la ECM por fibroblastos, los cuales migran al espacio de la herida. Actualmente se cree que la deposición de estos componentes de ECM, tales como el colágeno, es importante para la cicatrización de una herida. Debe producirse la deposición suficiente de colágeno para conferir resistencia y soporte a la herida en el proceso de cicatrización.

25

30

Se debe completar todo el proceso multifase para conseguir una cicatrización satisfactoria, de lo contrario no se produciría la cicatrización, la piel no sería reparada y la herida permanecería abierta. Las heridas de este tipo pueden infectarse fácilmente, retardando aún más el proceso de cicatrización y derivando en heridas crónicas que no evolucionan hacia la cicatrización. El proceso de cicatrización de una herida puede ser inhibido aún más debido a condiciones agravantes, tales como la diabetes, la ancianidad, la incontinencia, las enfermedades crónicas y la desnutrición.

35

Se han propuesto varios tratamientos para acelerar el proceso de cicatrización de una herida, no obstante, sólo se han sugerido pocos métodos que comprenden el tratamiento y/o prevención de heridas crónicas mediante la administración entérica de composiciones nutritivas completas conteniendo componentes que estimulan la cicatrización de heridas.

40

US5733884 describe un método para suministrar un aporte nutritivo a un paciente con una herida aguda o crónica el cual comprende la administración de una fórmula nutritiva conteniendo arginina y prolina.

45

WO9958000 describe una composición adecuada para el tratamiento de las úlceras por presión comprendiendo hidratos de carbono, grasas, arginina, vitamina C y tocoferol.

Resumen de la invención

50

Los inventores de la presente invención han descubierto que las formulaciones nutritivas completas actualmente conocidas no son perfectamente apropiadas para la prevención y/o tratamiento de heridas crónicas. Por lo tanto, la presente invención provee una fórmula nutritiva, la cual se puede emplear de forma ventajosa para el tratamiento y/o prevención de heridas crónicas y cumple con los requisitos nutritivos únicos para la reparación de tejido y los requisitos de cicatrización.

55

Se descubrió que los pacientes que padecen de heridas crónicas tienen una similitud fenotípica con los pacientes con una deficiencia de prolidasa, en particular la excreción urinaria del dipéptido gly-pro. La prolidasa es una enzima que digiere el dipéptido gly-pro, el cual es un producto final de la disgregación colagénica. Normalmente, las moléculas de prolina y/o de glicina formadas por tisis de gly-pro se reciclan en colágeno y otras proteínas. Los inventores han descubierto inesperadamente que se puede estimular el proceso de cicatrización de una herida contrarrestando los efectos de la actividad prolidasa alterada y/o estimulando la actividad de la prolidasa.

60

Un aspecto de la presente invención se refiere al reaprovisionamiento de los depósitos de glicina/prolina a través de la administración entérica de una formulación nutritiva completa conteniendo cantidades significantes de glicina, preferiblemente combinada con cantidades significantes de prolina y manganeso. La administración de glicina y opcionalmente prolina reaprovisiona el depósito de glicina/prolina, estimulando de ese modo la síntesis de co-

65

lágono. El manganeso estimula la actividad de la prolidasa, dado que un cofactor de la prolidasa. Por lo tanto, la administración de manganeso estimula adicionalmente el reaprovisionamiento del depósito de glicina/prolina. No se reconoció antes el papel fundamental de la glicina conteniendo nutrientes en los procesos de cicatrización de una herida.

5

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de composiciones con un contenido elevado de leucina para el tratamiento y/o prevención de heridas crónicas. Se descubrió sorprendentemente que la leucina es capaz de estimular la síntesis proteínica en la herida. Esto fue particularmente inesperado ya que está aceptado generalmente que los factores anabólicos casi no afectan a la síntesis proteínica en la herida. Aunque una cantidad de leucina está presente en las composiciones nutritivas conocidas para pacientes, los inventores de la presente invención descubrieron que esta cantidad de leucina resulta insuficiente para el tratamiento de heridas crónicas. La presente invención describe un método para el tratamiento y/o prevención de heridas crónicas que comprende la administración a un paciente de una composición enriquecida con leucina. Además, se descubrió que las composiciones enriquecidas con leucina y enriquecidas con al menos un aminoácido seleccionado del grupo consistente en glicina y prolina pueden ser usadas de forma particularmente eficaz para tratar y/o prevenir heridas crónicas, especialmente las úlceras por decúbito.

15

La fisiopatología de la cicatrización de una herida constituye un proceso complejo y multifactorial en el que una gran diversidad de aminoácidos, enzimas y cofactores desempeñan un papel importante. Por lo tanto, la complementación de sólo uno o dos ingredientes requeridos en el proceso de cicatrización de una herida estimulará la cicatrización de una herida, no obstante, el efecto estimulador se verá limitado puesto que una deficiencia en otro aminoácido, enzima o cofactor se producirá posteriormente. Por lo tanto, en una forma de realización particularmente preferida la presente composición contiene una variedad de ingredientes que provocan un impacto positivo en los procesos de cicatrización de una herida.

25

Es importante que, además de la glicina y/o leucina, la composición nutritiva completa proporcione suficiente energía en forma de hidratos de carbono y/o grasas para ahorrar proteína, es decir para prevenir que la proteína simplemente sea "quemada". La presente composición ventajosamente comprende una cantidad notable de glutamina. La glutamina es un estimulador de la biosíntesis del colágeno en las células que producen colágeno y un precursor para la prolina y la arginina. Además, la presente composición comprende de manera adecuada una cantidad notable de leucina. La leucina estimula la síntesis proteínica, la cual tiene una importancia particular con respecto a los pacientes que sufren de heridas. La presente composición además puede contener cantidades significantes de arginina, puesto que se descubrió que la arginina aumenta la producción de NO y aumenta la disgregación del colágeno.

35

Además de los aminoácidos, muchas enzimas están involucradas en el proceso de cicatrización de una herida. Por lo tanto, en una forma de realización particularmente beneficiosa, la formulación nutritiva completa contiene cofactores de enzimas y otros componentes los cuales estimulan aún más el proceso de cicatrización de heridas. La presente composición puede contener de manera adecuada minerales tales como el zinc y el hierro. El zinc soporta la división celular, la síntesis tisular y desempeña un papel en la inmunidad. Se ha mostrado que la cicatrización de una herida se ve comprometida cuando una persona sufre de una deficiencia de zinc. El hierro mejora la hidroxilación de la prolina. El ácido ascórbico tiene una importancia adicional en la fórmula nutritiva completa. El ácido ascórbico cataliza la conversión de prolina a hidroxiprolina, un precursor del colágeno, y de ese modo participa en el crecimiento del tejido y la cicatrización de heridas. También se ha observado que la vitamina A tiene grandes efectos sobre las células epiteliales. No obstante, preferiblemente no se administra la vitamina A en dosificaciones excesivas, dado que esta puede inhibir la síntesis del colágeno inducida por el ascorbato.

45

En otro aspecto, la presente composición contiene fibra soluble indigerible, la cual reduce la incidencia de incontinencia fecal en los pacientes. La incontinencia fecal puede llevar a un mayor nivel de humedad en la piel aumentando el riesgo de formación de escaras por presión y/u obstruye la cicatrización de una herida.

50

Los inventores también descubrieron que la presente composición de proteína elevada, la cual preferiblemente está enriquecida con varios aminoácidos específicos y opcionalmente contiene fibras, tiene una viscosidad considerablemente baja. La viscosidad es importante ya que a menudo se ingiere la fórmula a través de una paja o se administra a través de un tubo.

55

En otro aspecto, la presente fórmula entérica tiene una osmolalidad relativamente baja proporcionando al mismo tiempo la energía y requisitos nutritivos para un paciente que sufre de heridas crónicas o pacientes susceptibles de desarrollar heridas crónicas. La osmolalidad baja da como resultado una incidencia reducida de diarrea e incontinencia fecal.

60

Descripción detallada

En un aspecto, la invención provee el uso de leucina en la preparación de una composición para el uso en un método destinado al tratamiento y/o prevención de úlceras por presión, escaras por presión, úlceras por decúbito y/o úlceras producidas por alimentos diabéticos, dicho método comprendiendo la administración entérica a un paciente de una dosis de composición en la que la proteína representa entre el 10 y 40% del contenido calórico total de la composición; el hidrato de carbono representa entre el 15 y 90% del contenido calórico total de la composición; y

65

ES 2 282 880 T3

en la que la proteína proporciona entre 1 y 5 gramos de leucina por dosis, dicha dosis proporcionando entre 150 y 400 kcal.

5 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la glicina en la preparación de una composición para el uso en un método destinado al tratamiento y/o prevención de úlceras por presión, escaras de presión, úlceras por decúbito y/o úlceras producidas por alimentos diabéticos, dicho método comprendiendo la administración entérica a un paciente de una dosis de composición en la que la proteína representa entre el 10 y 40% del contenido calórico total de la composición; el hidrato de carbono representa entre el 15 y 90% del contenido calórico total de la composición; y en la que la proteína proporciona entre 0,5 y 5 gramos de glicina por dosis, dicha dosis proporcionando entre 150 y 400 kcal.

10 Otro aspecto de la invención provee una composición para la administración entérica a pacientes en la que la proteína representa entre el 10 y 40% del contenido calórico total de la composición; la materia grasa representa entre el 10 y 50% del contenido calórico total de la composición; y los hidratos de carbono representan entre el 15 y 80% del contenido calórico total de la composición, dicha composición comprendiendo

(i) entre 4 y 20 mg de leucina por kcal; y

20 (ii) entre 2 y 32 mg de glicina por kcal y/o entre 3 y 32 mg de prolina por kcal.

La presente invención también provee una composición para la administración entérica a pacientes en la que la proteína representa entre el 10 y 40% del contenido calórico total de la composición; la materia grasa representa entre el 10 y 50% del contenido calórico total de la composición; y los hidratos de carbono representan entre el 15 y 90% del contenido calórico total de la composición, dicha composición comprendiendo:

25 (i) entre 2 y 32 mg de glicina por kcal;

(ii) entre 3 y 32 mg de prolina por kcal; y

30 (iii) entre 0,004 y 1 mg de manganeso por kcal.

El término “proteína” como se utiliza aquí se refiere a aminoácidos libres y cadenas de aminoácidos enlazadas por enlaces peptídicos (p. ej. péptidos, oligopéptidos y polipéptidos). Preferiblemente, la presente composición comprende la proteína en forma de aminoácidos enlazados por enlaces peptídicos.

35 El término “porción” como se utiliza aquí se refiere a la cantidad que es administrada, o significa que es para administrar a un sujeto en un único acto de administración. Normalmente, tal acto de administración es completado en 30 minutos, preferiblemente en 15 minutos. Un tamaño de porción típico es un vaso lleno. A modo de resumen, la tabla 1 muestra la distribución calórica preferida, perfil del aminoácido y cantidades de otros ingredientes según las formas de realización preferidas de la presente composición rica en glicina. En una forma de realización preferida el perfil del aminoácido y las cantidades de otro ingrediente son expresados por porción de 250 kcal. En otra forma de realización preferida el perfil del aminoácido y las cantidades de otro ingrediente son expresados por porción de 200 ml.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 282 880 T3

TABLA 1

Formulación rica en glicina

5	Ingrediente	Preferido	Más preferido	El más preferido
	Glicina (gramo por porción)	0,5 – 8	0,75 – 5	0,8 - 3
	Distribución calórica			
10	Grasa (en %)	10 – 50	15 – 40	20 - 30
	Proteína (en %)	10 – 40	20 – 40	25 - 35
15	Carbohidratos (en %)	15 – 90	20 – 50	25 - 40
	Densidad calórica (kcal/ml)	0,75 – 2	1,1 - 1,5	1,2 - 1,4
	Perfil del aminoácido			
20	Prolina (gramo por porción)	1,5 – 8	2 – 5	2,5- 4
	Arginina (gramo por porción)	0,5 – 8	1 – 5	2 - 4
	Glutamina (gramo por porción)	0,5 – 8	1 – 5	2,5 - 5
25	Leucina (gramo por porción)	0,5 – 8	1,5 – 5	2,5 - 5
	Carnosina (gramo por porción)	0,05 – 8	0,1 – 5	0,2 - 2
	Mineral			
30	Manganeso (mg por porción)	1 – 250	1,5 – 100	3 - 50
	Hierro (mg por porción)	2 – 100	5 – 30	6 - 10
35	Zinc (mg por porción)	2-100	5 – 30	7,5 - 15
	Fibras			
	Fibra indigerible (gramo por porción)	0,01 – 25	0,02 – 10	0,05 - 1
	Vitamina			
40	ácido ascórbico (mg por porción)	10 – 2000	100-1000	200 - 750
	vitamina A (mg RE por porción)	50 – 2000	100-1000	200 - 500

Perfil del aminoácido: composición rica en glicina

La presente composición conteniendo glicina preferiblemente comprende por porción al menos uno seleccionado del grupo consistente en:

- a. entre 1,5 y 8 gramos, más preferiblemente entre 2 y 5 gramos, incluso más preferiblemente al menos 2,5 gramos, más preferiblemente entre 2,5 y 4 gramos de prolina.
- 55 b. entre 1,5 y 8 gramos, más preferiblemente entre 1 y 5 gramos, incluso más preferiblemente al menos 2 gramos, más preferiblemente entre 2 y 4 gramos de arginina.
- c. entre 1,5 y 8 gramos, más preferiblemente entre 1 y 5 gramos, incluso más preferiblemente al menos 2,5 gramos, más preferiblemente entre 2,5 y 4 gramos de glutamina.
- 60 d. entre 1,5 y 8 gramos, más preferiblemente entre 1 y 5 gramos, incluso más preferiblemente al menos 2,5 gramos, más preferiblemente entre 2,5 y 4 gramos de leucina; y
- 65 e. entre 0,05 y 8 gramos, más preferiblemente entre 0,1 y 5 gramos, incluso más preferiblemente al menos 0,2 gramos, más preferiblemente entre 0,2 y 2 gramos de carnosina y/o β -alanina.

ES 2 282 880 T3

5 Preferiblemente, la presente composición rica en glicina comprende por porción al menos dos, más preferiblemente al menos tres, incluso más preferiblemente todos los elementos del grupo anterior. Preferiblemente, la presente composición rica en glicina comprende al menos glicina y prolina, más preferiblemente al menos glicina, prolina y arginina, incluso más preferiblemente al menos glicina, prolina, arginina y glutamina, más preferiblemente al menos glicina, prolina, arginina, glutamina y leucina en la cantidad especificada arriba.

Perfil del aminoácido: composición rica en leucina

10 La presente composición conteniendo leucina preferiblemente comprende por porción al menos uno seleccionado del grupo consistente en:

- 15 a. entre 1,5 y 8 gramos, más preferiblemente entre 2 y 5 gramos, incluso más preferiblemente al menos 2,5 gramos, más preferiblemente entre 2,5 y 4 gramos de prolina.
- b. entre 1,5 y 8 gramos, más preferiblemente entre 1 y 5 gramos, incluso más preferiblemente al menos 2 gramos, más preferiblemente entre 2 y 4 gramos de arginina.
- 20 c. entre 1,5 y 8 gramos, más preferiblemente entre 1 y 5 gramos, incluso más preferiblemente al menos 2,5 gramos, más preferiblemente entre 2,5 y 4 gramos de glutamina.
- d. entre 1,5 y 8 gramos, más preferiblemente entre 1 y 5 gramos, incluso más preferiblemente al menos 2,5 gramos, más preferiblemente entre 2,5 y 4 gramos de glicina y
- 25 e. entre 0,05 y 8 gramos, más preferiblemente entre 0,1 y 5 gramos, incluso más preferiblemente al menos 0,2 gramos, más preferiblemente entre 0,2 y 2 gramos de carnosina y/o β -alanina.

30 Preferiblemente la presente composición rica en leucina comprende por porción al menos dos, más preferiblemente al menos tres, incluso más preferiblemente todos los elementos del grupo anterior. Preferiblemente la presente composición rica en leucina comprende al menos glicina y/o prolina, más preferiblemente al menos glicina y prolina, incluso más preferiblemente al menos glicina, prolina y arginina, más preferiblemente al menos glicina, prolina, arginina, glutamina y leucina en la cantidad especificada arriba.

35 A modo de resumen, la Tabla II muestra la distribución calórica preferida, perfil del aminoácido y cantidades de otros ingredientes de una forma de realización preferida de la presente composición rica en leucina. En una forma de realización preferida el perfil del aminoácido y las cantidades de otro ingrediente son expresados por porción de 250 kcal. En otra forma de realización preferida el perfil del aminoácido y las cantidades de otro ingrediente son expresados por porción de 200 ml.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 282 880 T3

TABLA II

Formulación rica en leucina

Ingrediente	Preferido	Más preferido	El más preferido
Leucina (gramo por porción)	1-7	1,25-5	1,5-3
Distribución calórica			
Grasa (en %)	10 – 50	15 – 40	20-30
Proteína (en %)	10-40	20-40	25 - 35
Carbohidratos (en %)	15-90	20-50	25-40
Densidad calórica (kcal/ml)	0,75-2	1,1-1,5	1,2-1,4
Perfil del aminoácido			
Prolina (gramo por porción)	1,5 – 8	2-5	2,5 - 4
Arginina (gramo por porción)	0,5 – 8	1 – 5	2-4
Glutamina (gramo por porción)	0,5 – 8	1-5	2,5-5
Glicina (gramo por porción)	0,5 – 8	0,75 – 5	0,8 - 3
Carnosina (gramo por porción)	0,05 – 8	0,1 – 5	0,2 - 2
Mineral			
Manganeso (mg por porción)	1 – 250	1,5 – 100	3 - 50
Hierro (mg por porción)	2 – 100	5 – 30	6 - 10
Zinc (mg por porción)	2 – 100	5 – 30	7,5 - 15
Fibras			
Fibra indigerible (gramo por porción)	0,01- 25	0,02- 10	0,05 - 1
Vitamina			
ácido ascórbico (mg por porción)	10-2000	100-1000	200-750
vitamina A (mg RE por porción)	50-2000	100-1000	200-500

50 *Distribución calórica*

La proteína en la presente composición preferiblemente representa entre el 10 y 40% del contenido calórico total de la composición, más preferiblemente entre el 20 y 40%, incluso más preferiblemente al menos el 25%, más preferiblemente entre el 25 y 35%.

55 La presente composición preferiblemente comprende caseína y o proteína de lactosuero.

60 La grasa en la presente composición preferiblemente representa entre el 10 y 50% del contenido calórico total de la composición, más preferiblemente entre el 15 y 40%, incluso más preferiblemente al menos el 20%, más preferiblemente entre el 20 y 30%.

65 El carbohidrato en la presente composición preferiblemente representa entre el 15 y 90%, preferiblemente entre el 15 y 80% del contenido calórico total de la composición; más preferiblemente al menos el 20%, incluso más preferiblemente entre el 20 y 50%, más preferiblemente entre el 25 y 40%.

La presente composición preferiblemente tiene una densidad calórica entre 0,75 y 2,5 kcal/ml, más preferiblemente al menos 1 kcal/ml, incluso más preferiblemente entre 1,1 y 1,5 kcal/ml, más preferiblemente entre 1,2 y 1,4 kcal/ml.

ES 2 282 880 T3

El término contenido calórico como se usa en la presente invención se refiere a las calorías proporcionadas por los ingredientes nutritivos y utilizables por el cuerpo humano. Así, el contenido calórico de fibras indigeribles es en el mejor de los casos muy bajo.

5 *Fibras*

Otro aspecto de la presente invención describe un método para la prevención o tratamiento de lesiones crónicas tales como úlceras por presión, dicho método comprendiendo la administración de fibras solubles indigeribles (o moderadamente digeribles) a un paciente. La fibra soluble reduce la incidencia y gravedad de la incontinencia fecal y/o diarrea. La reducción de la incontinencia fecal y diarrea posteriormente genera una reducción de la humedad de la piel y de concentraciones bacterianas cerca de la herida. Por lo tanto se reduce la incidencia e infecciones de heridas.

Preferiblemente la presente composición comprende por porción entre 0,01 y 25 gramos, más preferiblemente entre 0,02 y 15 gramos, incluso más preferiblemente al menos 1 gramo, más preferiblemente entre 1 y 15 gramos de fibras solubles indigeribles.

Cofactores

La presente fórmula nutritiva preferiblemente contiene cofactores enzimáticos y otros componentes que estimulan más el proceso de la cicatrización de heridas. En una forma de realización preferida la presente formulación rica en glicina contiene por porción entre 1 mg y 250 mg, preferiblemente entre 1,5 y 100 mg de manganeso, incluso más preferiblemente al menos 2 mg, más preferiblemente entre 3 y 50 mg de manganeso.

El zinc soporta la división celular, la síntesis tisular y juega un papel en la inmunidad y es preferiblemente incorporado en una cantidad equivalente entre 2 mg y 100 mg, más preferiblemente al menos 5 mg, incluso más preferiblemente entre 5 y 30 mg, más preferiblemente entre 7,5 y 15 mg de zinc por porción.

El hierro mejora la hidroxilación de la prolina. Por lo tanto, el hierro es preferiblemente incorporado en una cantidad equivalente a entre 2 mg y 100 mg, más preferiblemente al menos 5 mg, incluso más preferiblemente entre 5 y 30 mg, más preferiblemente entre 6 y 10 mg de hierro por porción.

El ácido ascórbico tiene una importancia adicional particular en la presente fórmula completa nutritiva. El ácido ascórbico cataliza la conversión de prolina a hidroxiprolina, un precursor del colágeno, y de ese modo participa en el crecimiento del tejido y en la cicatrización de heridas. El término ácido ascórbico, como se utiliza en la presente invención, incluye vitamina C (ácido ascórbico) y equivalentes del ácido ascórbico, que son compuestos que pueden ser transformados en ácido ascórbico en el cuerpo, tales como ácido dehidroascórbico, palmitato de ascorbilo y otros ésteres de ascorbilo. Preferiblemente la presente composición contiene entre 10 y 2000 mg de ácido ascórbico, más preferiblemente entre 30 y 1000 mg, incluso más preferiblemente al menos 200 mg, más preferiblemente entre 200 y 750 mg de ácido ascórbico por porción.

Se ha informado de que la vitamina A también tiene grandes efectos en las células epiteliales. Por lo tanto, la presente composición contiene entre 50 y 2000 mcg equivalentes de retinol (RE) de vitamina A, más preferiblemente entre 100 y 1000 mcg de RE, más preferiblemente entre 200 y 500 mcg de RE.

45 *Tratamiento y prevención*

La presente invención describe un método para el tratamiento y prevención de lesiones crónicas, particularmente el tratamiento y/o prevención de úlceras por presión, úlceras venosas de las piernas, úlceras del pie diabético y quemaduras. La composición puede ser usada también ventajosamente en pacientes con cicatrización de heridas mermada provocada por el uso de agentes quimioterapéuticos. En una forma de realización particularmente preferida, el presente método describe el tratamiento de pacientes que padecen una enfermedad crónica, incluso más preferiblemente pacientes que padecen lesiones crónicas y/o pacientes susceptibles de desarrollar lesiones crónicas, especialmente pacientes que padecen úlceras por presión, llagas por presión, úlceras por decúbito y/o úlceras diabéticas alimentarias. La presente invención particularmente describe un método para estimular la cicatrización de heridas. Además, la presente invención describe un método para prevenir o tratar la reducción en la síntesis de proteína y/o colágeno en la piel, particularmente en piel dañada y para estimular la síntesis de proteína y/o colágeno en la piel, particularmente la piel dañada.

60 *Viscosidad*

Es deseable que la presente composición exhiba una viscosidad baja en condiciones ambientales puesto que la composición es principalmente ingerida a través de una paja o administrada entéricamente a través de un tubo. La viscosidad baja facilitará una administración fácil. La viscosidad puede ser disminuida de manera adecuada por incorporación de al menos una parte de la proteína como aminoácido, di-, o tripéptido. Por lo tanto, preferiblemente la fracción de la proteína comprende al menos 20% en peso de proteína de bajo peso molecular seleccionada del grupo consistente en aminoácido, di-, y/o tripéptido en base al peso en seco de la fracción de la proteína, más preferiblemente al menos 40% en peso, incluso más preferiblemente al menos 60% en peso. Más preferiblemente la fracción

ES 2 282 880 T3

de la proteína comprende al menos 10% en peso de aminoácido en base al peso en seco total de la fracción de la proteína, incluso más preferiblemente al menos 25% en peso, más preferiblemente al menos 40% en peso. Preferiblemente al menos 10%, más preferiblemente al menos 25% y más preferiblemente al menos 40% de la glicina en la presente composición es provista como aminoácido, di-, o tripéptido, preferiblemente como aminoácido. De forma similar, también la prolina, arginina, glutamina y leucina son provistas como componentes de bajo peso molecular en la presente composición.

La presente formulación completa nutritiva preferiblemente tiene una viscosidad limitada. Por lo tanto, según una forma de realización preferida la presente composición tiene una viscosidad por debajo de 50 mPas con un índice de cizallamiento de 100 s^{-1} y 20°C , más preferiblemente por debajo de 25 mPas con un índice de cizallamiento de 100 s^{-1} y 20°C , incluso más preferiblemente por debajo de 20 mPas con un índice de cizallamiento de 100 s^{-1} y 20°C , más preferiblemente por debajo de 15 mPas con un índice de cizallamiento de 100 s^{-1} a 20°C .

Cuando se usa el término viscosidad en el presente documento, éste se refiere al parámetro físico que puede ser adecuadamente determinado usando un reómetro Carri-Med CSL. La geometría usada es de forma cónica (cono acrílico de 6 cm 2 grados) y el espacio entre placa y geometría se fija en $55 \mu\text{m}$. Se usa un índice de cizallamiento de rampa lineal continua de 0 a 150 s^{-1} en 20 segundos. El termostato del reómetro se fija a la temperatura apropiada (p. ej. 20°C).

20 *Osmolalidad*

En otro aspecto, la ocurrencia e incidencia de lesiones crónicas pueden ser reducidas por administración de una fórmula entérica con una osmolalidad baja. Una osmolalidad alta aumenta la diarrea y la incontinencia fecal. Por lo tanto, la presente formulación tiene preferiblemente una osmolalidad por debajo de 800 mOsm/kg, preferiblemente por debajo de 700 mOsm/kg, incluso más preferiblemente por debajo de 650 mOsm/kg, más preferiblemente por debajo de 600 mOsm/kg.

Porción

Una porción de la presente composición preferiblemente tiene un volumen de entre 50 y 1100 ml, más preferiblemente un volumen de entre 100 y 500 ml, incluso más preferiblemente un volumen de entre 150 y 400 ml, más preferiblemente entre 150 y 300 ml. Preferiblemente el volumen administrado al paciente se encuentra dentro de los límites indicados arriba. El paciente puede tener dificultad para ingerir la composición administrada en una forma muy concentrada o con un volumen alto. Una porción de la presente composición preferiblemente proporciona entre 150 y 400 kcal, más preferiblemente entre 175 y 325 kcal, incluso más preferiblemente al menos 200 kcal, incluso más preferiblemente entre 225 y 275 kcal, más preferiblemente 250 kcal. Preferiblemente, la cantidad de calorías administrada al paciente por porción se encuentra dentro de los límites indicados arriba pues de lo contrario el paciente puede coger sobrepeso lo que puede estimular la formación de lesiones crónicas.

En una forma de realización particularmente preferida, la presente composición es envasada en divisiones de porción.

Como se deducirá inmediatamente de lo anterior, la presente composición puede también ser adecuadamente definida por su contenido en aminoácidos y otros ingredientes por kcal. Las formas de realización preferidas pueden ser simplemente calculadas según los valores dados arriba, p. ej. la presente composición comprende preferiblemente entre 4 y 20 mg de leucina por kcal (entre 1 y 5 gramos por 250 kcal); entre 2 y 32 mg de glicina por kcal, y/o entre 3 y 32 mg de prolina por kcal (1,5 g y 8 gramos de prolina por 250 kcal).

Concentraciones

La presente invención también se refiere a una composición completa nutritiva en forma líquida que contiene una alta concentración de glicina. Estas composiciones pueden ser apropiadamente usadas en un método para el tratamiento y/o prevención de lesiones crónicas. Las concentraciones preferidas de glicina y/o leucina, opcionalmente combinadas con otros ingredientes beneficiosos pueden ser calculadas a partir de la cantidad administrada por porción como se ha indicado anteriormente dividiendo dicha cantidad por el volumen más preferido de una porción, es decir, 200 ml. En una forma de realización la presente invención provee una composición líquida donde la proteína representa entre el 10 y 40% del contenido calórico total de la composición; el carbohidrato representa entre el 15 y 90% del contenido calórico total de la composición, y que comprende entre 2,5 y 40 gramos de glicina por litro, preferiblemente entre 3,75 y 25 gramos de glicina por litro, más preferiblemente entre 4 y 12 gramos de glicina por litro (correspondiente a entre 0,5 y 8 gramos, entre 0,75 y 5 gramos, y entre 0,8 y 3 gramos de glicina por 0,2 litro respectivamente).

De forma similar, los otros pesos por porción como se representa en la Tabla I y se ha descrito aquí arriba pueden ser convertidos a los rangos de concentración apropiada. Preferiblemente, la presente composición cumple tanto los requisitos de peso por porción como los requisitos de concentración según la presente invención.

ES 2 282 880 T3

Preparaciones reconstituibles

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a preparaciones reconstituibles, polvos preferiblemente reconstituibles, que, mezclados con un volumen predeterminado de líquido producen un producto nutritivo líquido como se describe en este caso arriba, p. ej. una proteína del producto nutritivo líquido representa entre el 10 y 40% del contenido calórico total de la composición; el carbohidrato representa entre el 15 y 90% del contenido calórico total de la composición y la grasa representa entre el 10 y 50% del contenido calórico total de la composición y entre 0,5 y 8 gramos de glicina por porción y/o entre 2 y 32 gramos de glicina por litro. Se obtiene una porción del presente producto nutritivo líquido preferiblemente a partir de la preparación reconstituible por el proceso de añadir una cantidad predeterminada de polvo reconstituible con un volumen predeterminado de líquido, preferiblemente agua (esterilizada). El volumen predeterminado de líquido se sitúa preferiblemente entre 100 y 1000 ml, más preferiblemente entre 150 y 500 ml, incluso más preferiblemente entre 175 y 300 ml.

15 **Ejemplos**

Ejemplo 1

20 *Formulación entérica líquida para estimular la cicatrización de heridas (una porción igual a 200 ml)*

Se obtuvo una formulación entérica acuosa con un contenido calórico de 250 kcal a partir de los ingredientes siguientes:

25 Materia proteínica 25% de las calorías totales (15,6 gramos);

caseinato; dipéptido glicina-glutamina, aminoácido libre prolina; aminoácido libre arginina; aminoácido libre leucina y carnosina proporcionando:

30 0,9 gramos de glicina (4,5 gramos por litro)

2 gramos de prolina (10 gramos por litro)

3 gramos de arginina (15 gramos por litro)

35 3 gramos de leucina (15 gramos por litro)

1 gramo de carnosina (5 gramos por litro)

40 Carbohidrato 45% de las calorías totales (28 gramo);

Sólidos de maíz, sacarosa

Grasa 30% de las calorías totales (8,6 gramos);

45 Aceite de maíz 14% en peso; aceite de canola 30% en peso; MCT (aceite de coco) 50% en peso; lecitina de soja 6% en peso)

Minerales:

50 Na 100 mg, K 300 mg, Cl 160 mg, Ca 450 mg, P 364 mg, Mg 84 mg, Fe 6 mg, Zn 9 mg, Cu 1350 µg, Mn 2,5 mg, F 0,38 mg, Mo 38 µg, Se 64 µg, Cr 26 µg, I 50 µg,

Vitaminas:

55 Vit. A 238 µg-RE; Carotenoides: 1,5 mg; Vit. D 2,6 µg, Vit. E 37,6 mg alfa-TE, Vit. K 20 mg, Vit. B1 0,56 mg, Vit. B2 1,26 mg, Niacina 6,8 mg NE, Ácido pantoténico 2,0 mg, Vit. B6 1,3 mg, Ácido fólico 200 µg, Vit. B12 1,6 µg, Biotina 15 µg, Vit C 250 mg,

Otro:

60 Colina 138 mg.

Osmolalidad: 500 mOsm (estimada)

65 Densidad calórica: 1,0 kcal/ml.

Ejemplo 2

*Efectos de la leucina, prolina y glicina en la cicatrización de heridas*5 *Introducción*

Se usó como modelo una oreja de conejo para cuantificar la cinética de la proteína en la epidermis, en la dermis así como en toda la piel tras la administración de diferentes dietas entéricas. Se determinaron el nivel de síntesis fraccional (FSR) y el nivel de descomposición fraccional (FBR) usando isótopos estables en el método como se ha descrito [Zhang, X.J., *et Al.*, Metabolism of skin and muscle protein is regulated differently in response to nutrition. Am J Physiol, 1998. 274(3 Pt 1): p.E484-92]. El nivel de síntesis es una medida para el nivel de síntesis de la proteína en el área dañada y el nivel de descomposición es una medida para la degradación de la proteína. Durante la cicatrización de heridas la proteína en síntesis es superior al nivel de degradación.

15 *Método*

En este estudio se usaron conejos blancos machos New Zealand de un año, con un peso de 9-10 libras, alojados individualmente y alimentados con Lab Chow HF #5326 (Purina Mill Inc., St. Louis, MO) para mantener su peso. En el día 1, se provocó una herida quirúrgica con un espesor parcial de la piel en la espalda y se colocaron catéteres en la arteria carótida y vena yugular bajo anestesia general. Los animales tuvieron libre acceso a alimento Rabbit Chow y agua durante los 3 primeros días después de la herida. A las 5:00 PM del día 3, se colocó un tubo de alimentación en el estómago bajo anestesia general y los animales ayunaron durante toda la noche. En el día 4 a las 8:00 am, los conejos fueron divididos en 4 grupos y cada grupo recibió entonces una dieta entérica diferente (ver abajo). El grupo 1 recibió una dieta entérica rica en prolina y rica en glicina (PG); El grupo 2 recibió una dieta entérica rica en prolina y rica en leucina (PL); el grupo 3 recibió una dieta entérica rica en prolina, rica en glicina y rica en leucina (PGL); y el grupo 4 recibió una dieta de control (Con). La composición de la dieta PL, PG, PGL y de control se presenta abajo. Las dietas de los grupos 1-4 sólo difirieron en la composición de la proteína de la dieta entérica (ver Tabla 1). Los aminoácidos añadidos fueron compensados isonitrógenamente en la fracción de caseína, es decir, cada gramo de aminoácido añadido fue compensado por una menor cantidad de caseína.

Al mismo tiempo se infundieron trazadores isotópicos en la línea venal durante 8 horas durante las cuales las soluciones de prueba fueron constantemente infundidas en el tubo de alimentación (ver Zhang, X.J., *et al.*, Am J Physiol, 1998. 274(3 Pt 1): p. E484-92). Se recogió sangre de la línea arterial cada hora. En la 8ª hora se tomaron muestras de tejido de la zona de la herida bajo anestesia general. Los primeros análisis de datos fueron los índices de síntesis de la proteína y descomposición de la proteína. En el segundo análisis se analizaron la síntesis de la proteína y la descomposición de la proteína en los conejos que siguieron el tratamiento. Los resultados están representados en la Tabla 2. El análisis de los subgrupos fue realizado en conejos que no tenían los siguientes criterios: infección de herida o sepsis. Se usó el análisis de varianza ANOVA para calcular la importancia estadística. El estudio fue un ensayo controlado de doble ciego con placebo aleatorio, con una configuración como en Zhang, X.J., *et al.*, Am J Physiol, 1998. 274(3 Pt 1): p. E484-92.

TABLA 1

Composiciones proteínicas de PL, PG, PGL y Control (Con)

Proteína	PG	PL	PGL	Con
Alanina	350	270	270	270
Arginina	1500	1500	1500	1500
Acido glutámico/Glutamina	1430	1530	1620	1748
Glicina	450	110	450	154
Leucina	530	1570	1350	785
Prolina	1000	1050	940	770

ES 2 282 880 T3

Ingredientes Control (Con), PL, PG y PGL

Composición media del producto de Control por 100 ml:

5 Energía 125 kcal/525 kJ

10 Proteína (30 En %) = 10,0 g (caseína 6,2 g; proteína de lactosuero 1,5 g; arginina 1,5 g). Carbohidratos (45 En%) = 14,2 g (glucosa 0,1 g, lactosa 1,7 g, maltosa 0,4 g, sacarosa 5,0 g, polisacáridos 6,5 g, otro 0,5 g). Grasa (25 En %) = 3,5 g (saturada 0,4 g, monoinsaturada 2,1 g, poliinsaturada 1,0 g, ácido linoléico 0,80 g, ácido α -linoléico 0,17 g.). Minerales: Na 50 mg; K 150 mg; Cl 80 mg; Ca 225 mg; P 182 mg; Mg 42 mg; Oligoelementos: Fe 3,0 mg; Zn 4,5 mg; Cu 675 μ g; Mn 1,25 mg; F 0,19 mg; Mo 19 μ g; Se 32 μ g; Cr 13 μ g; I 25 μ g; Vitaminas: Vit. A 119 μ g RE; carotenoides 0,75 mg; Vit. D 1,3 μ g; Vit. E 18,8 mg α -TE; Vit. K 10,0 μ g; tiamina 0,28 mg; riboflavina 0,63 mg; niacina 3,4 mg NE; Ácido pantoténico 1,0 mg; Vit. B6 0,65 mg; Ácido fólico 100 μ g; Vit. B12 0,79 μ g; Biotina 7,5 μ g; Vit. C 125 mg; otro: Colina 69 mg; osmolaridad 500 mOsmol/L.

Composición de los productos PG, PL y PGL:

20 El contenido energético y la composición de estos productos fueron idénticos al producto del control, excepto que el componente de proteína (30 En %) estaba compuesto por 7,7 g de caseína, 1,5 g de arginina y aminoácidos añadidos (prolina, glicina y/o prolina), donde cada gramo de aminoácido añadido fue compensado isonitrogenamente por una menor cantidad de caseína.

Resultados

25 La Tabla 2 da los valores para FSR menos FBR. Los valores son indicativos de la cinética de la regeneración de la piel. Un valor más alto indica un aumento del índice de regeneración de la piel. El valor FSR-FBR es en consecuencia una medida excelente para predecir la capacidad de cicatrización de heridas de la nutrición entérica.

30 TABLA 2

Cinética de la proteína: medias estimadas \pm error estándar de la media

35	Grupo	FSR¹ -FBR²
	PG	1,84 \pm 2,31 (n=6)
	PL	4,93 \pm 2,45 (n=5)
40	PGL	8,81 \pm 2,31 (n=6) *
	Con	1,07 \pm 2,54 (n=5)
	¹ Nivel de Síntesis Fraccional (FSR), en %/día	
45	² Nivel de descomposición Fraccional (FBR), en %/día	
	* Significativamente diferente del control (p<0,1)	

50 La administración de mayores cantidades de prolina y glicina (PG); prolina y leucina (PL); o prolina, glicina y leucina (PGL) mejoró el nivel de síntesis fraccional - nivel de descomposición fraccional (FSR-FBR). Esto es indicativo del impacto ventajoso del aumento de las cantidades de las combinaciones indicadas arriba de aminoácidos en un método para el tratamiento y/o prevención de lesiones crónicas, es decir, indicativo de los efectos ventajosos de la presente invención.

55 Las composiciones conteniendo aproximadamente al menos 900 mg de prolina/100 ml (p. ej. 1000 mg de prolina/100 ml) y aproximadamente al menos 1250 mg de leucina/100 ml (p. ej. aproximadamente 1400 mg de leucina/100 ml) fueron particularmente eficaces en la mejora del nivel de síntesis fraccional - nivel de descomposición fraccional. Estos resultados son indicativos del uso ventajoso de las composiciones que contienen al menos 10 gramos de prolina por litro; y al menos 5 gramos de leucina por litro, preferiblemente al menos 14 gramos de leucina por litro; en un método para el tratamiento y/o prevención de lesiones crónicas.

60 Una composición enriquecida con prolina, leucina y glicina (grupo PGL) dio resultados excelentes (ver Tabla 2). La síntesis de la proteína neta aumentó espectacularmente en el grupo PGL comparado con la fórmula nutritiva estándar (Con). Este resultado es indicativo del impacto ventajoso de las composiciones que contienen al menos 1 gramo de glicina por litro, preferiblemente al menos 4.5 gramos de glicina por litro; al menos 10 gramos de prolina por litro; y al menos 5 gramos de leucina por litro, preferiblemente al menos 14 gramos de leucina por litro; en un método para el tratamiento y/o prevención de lesiones crónicas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de leucina en la preparación de una composición para el uso en un método para el tratamiento y/o prevención de úlceras por presión, llagas por presión, úlceras por decúbito y/o úlceras diabéticas alimentarias, dicho método comprendiendo la administración entérica a un paciente de una porción de una composición donde la proteína representa entre el 10 y 40% del contenido calórico total de la composición; el carbohidrato representa entre el 15 y 90% del contenido calórico total de la composición; y donde la proteína proporciona entre 1 y 5 gramos de leucina por porción, dicha porción proporcionando entre 150 y 400 kcal.
- 10 2. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además entre 0,5 g y 5 gramos de glicina por porción.
- 15 3. Uso de glicina en la preparación de una composición para el uso en un método para el tratamiento y/o prevención de úlceras por presión, llagas por presión, úlceras por decúbito y/o úlceras diabéticas alimentarias, dicho método comprendiendo la administración entérica a un paciente de una porción de una composición donde la proteína representa entre el 10 y 40% del contenido calórico total de la composición; el carbohidrato representa entre el 15 y 90% del contenido calórico total de la composición; y donde la proteína proporciona entre 0,5 y 5 gramos de glicina por porción, dicha porción proporcionando entre 150 y 400 kcal.
- 20 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además entre 1 y 250 mg de manganeso por porción.
- 25 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además grasa, dicha grasa representando entre el 10 y 50% del contenido calórico total de la composición.
- 30 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además entre 1,5 y 8 gramos de prolina por porción.
- 35 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además
- (i) entre 0,5 y 8 gramos de glutamina por porción, preferiblemente entre 1 y 5 gramos de glutamina por porción;
 - (ii) entre 0,5 y 8 gramos de leucina por porción, preferiblemente entre 1,5 y 5 gramos de leucina por porción; y
 - (iii) entre 0,5 y 8 gramos de arginina por porción, preferiblemente entre 1 y 5 gramos de arginina por porción.
- 40 8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además entre 0,05 y 5 gramos de carnosina y/o β -alanina por porción, preferiblemente entre 0,1 y 2,5 gramos de carnosina y/o β -alanina por porción.
- 45 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además
- (i) entre 2 y 100 mg de hierro por porción;
 - (ii) entre 2 y 100 mg de zinc por porción; y
 - (iii) entre 10 - 2000 mg de ácido ascórbico por porción, preferiblemente entre 100 y 1000 mg de ácido ascórbico por porción.
- 50 10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición es un líquido y tiene una viscosidad inferior a 25 mPas con un índice de cizallamiento de 100 s^{-1} y 20°C , preferiblemente una viscosidad inferior a 20 mPas con un índice de cizallamiento de 100 s^{-1} y 20°C .
- 55 11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además entre 0,01 y 25 gramos de fibra soluble indigerible por porción.
- 60 12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición tiene una osmolalidad por debajo de 800 mOsm/kg, preferiblemente por debajo de 700 mOsm/kg.
- 65 13. Composición para la administración entérica a pacientes donde la proteína representa entre el 10 y 40% del contenido calórico total de la composición; la grasa representa entre el 10 y 50% del contenido calórico total de la composición; y los carbohidratos representan entre el 15 y 80% del contenido calórico total de la composición, dicha composición comprendiendo
- (i) entre 4 y 20 mg de leucina por kcal; y
 - (ii) entre 2 y 32 mg de glicina por kcal y/o entre 3 y 32 mg de prolina por kcal.

ES 2 282 880 T3

14. Composición para la administración entérica a pacientes donde la proteína representa entre el 10 y 40% del contenido calórico total de la composición; la grasa representa entre el 10 y 50% del contenido calórico total de la composición; y los carbohidratos representan entre el 15 y 90% del contenido calórico total de la composición, dicha composición comprendiendo:

- 5
- (i) entre 2 y 32 mg de glicina por kcal;
 - (ii) entre 3 y 32 mg de prolina por kcal; y
 - 10 (iii) entre 0,004 y 1 mg de manganeso por kcal.

15. Composición según la reivindicación 14, comprendiendo además:

- 15
- (i) entre 2 y 32 mg de arginina por kcal
 - (ii) entre 2 y 32 mg de glutamina por kcal; y
 - (iii) entre 2 y 32 mg de leucina por kcal.

20 16. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 13-15, comprendiendo además:

- (i) entre 0,008 y 0,4 mg de hierro por kcal;
- (ii) entre 0,008 y 0,4 mg de zinc por kcal; y
- 25 (iii) entre 0,04 y 8 mg de ácido ascórbico por kcal.

17. Uso según la reivindicación 1, para tratar o prevenir la reducción de síntesis de proteína o colágeno en la piel o para estimular la síntesis de proteína y o colágeno en la piel.

30

35

40

45

50

55

60

65