

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 753**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2009 E 09797440 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2300008**

54 Título: **Suplementación de propano-1,2,3-triol y agua en individuos en ayunas**

30 Prioridad:

16.07.2008 EP 08160550

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

02.06.2016

73 Titular/es:

**LÜCK, STEPHAN (100.0%)
Keplerstr. 19
50823 Köln, DE**

72 Inventor/es:

LÜCK, STEPHAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 572 753 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

Suplementación de propano-1, 2, 3-triol y agua en individuos en ayunas

La presente invención proporciona composiciones líquidas que contienen glicerol para la preparación de un medicamento para reducir la hipoglucemia en sujetos humanos en ayunas sin afectar a la relación de intercambio respiratorio del ayuno.

5 **Antecedentes de la invención**

Durante el ayuno, el metabolito glicerol natural (propano-1,2,3-triol), un componente de los triacilglicéridos, se libera en el proceso de lipólisis. En las etapas finales de la vía gluconeogénica se convierte fácilmente en glucosa, principalmente en el hígado. Se ha demostrado que la regulación del metabolismo hepático de glicerol desempeña un papel fundamental en ayunas [Patsouris, D. et al., J. Clin. Invest. 114:4-103 (2004)].

10 Suponiendo un gasto energético total de 10.000 kJ por día, deben oxidarse aproximadamente 250 g de grasa corporal para satisfacer la demanda energética. Esto es equivalente a aproximadamente 1 mol de ácidos grasos libres típicos tales como ácido palmítico o ácido esteárico. En el contexto de la lipólisis, esto significa una liberación de, como mucho, 1/3 mol de glicerol, es decir, aproximadamente 30 g, que puede ser convertido en 30 g de glucosa. La demanda diaria de glucosa del cerebro humano adulto y de otros tejidos estrictamente dependientes de la glucosa es del orden de 100 g -
15 160 g. Como consecuencia de este déficit de glicerol fisiológico en seres humanos en ayunas, otros precursores de glucosa, en particular los aminoácidos, se convierten en sustratos de gluconeogénesis, resultando en pérdidas indeseables de proteínas, en particular durante las primeras etapas del ayuno [Owen, O. E. et al., Am. J. Clin. Nutr. 68: 12-34 (1998)]. Los animales, con menor masa cerebral con relación a su peso corporal que los seres humanos, generalmente muestran un equilibrio más favorable de demanda de glucosa y liberación de glicerol durante el ayuno. De esta manera, algunas especies se las arreglan para sobrevivir largos periodos en ayunas sin pérdida de proteínas [Bernard, S. F. et al., J. Exp. Biol. 205: 2745-2754 (2002)]. Se ha mostrado en mamíferos que la infusión de glicerol inhibe la gluconeogénesis a partir de otros precursores [Steele, R. et al., Am. J. Physiol. 221: 883-888 (1971)]. Esto sugiere generalmente que las pérdidas de proteína por gluconeogénesis en seres humanos en ayunas pueden reducirse mediante
20 suplementación de glicerol. En contraste con la ingestión de glucosa y otros hidratos de carbono, la suplementación de glicerol no aumenta las concentraciones de glucosa en plasma en sujetos sanos en ayunas. Además, la aplicación de glicerol no incrementa la producción de glucosa hepática más allá de las condiciones de control en ayunas sin carga exógena de glicerol [Trimmer, J. K. et al., Am. J. Physiol. 280: E657-E668 (2001)]. Esto significa que la suplementación de glicerol no afectará al estado metabólico del ayuno: la oxidación de ácidos grasos sigue siendo la principal fuente de suministro de energía. Debido a que la suplementación de glicerol adecuada durante el ayuno mejora la disponibilidad de glucosa, reduce los efectos indeseables tales como la hipoglucemia, pérdida de proteínas por gluconeogénesis y aumento de los niveles de cuerpos cetónicos.

Además de la producción de glucosa endógena, la hidratación es un tema crítico durante el ayuno. La reducción de la ingesta de alimentos reduce también la ingesta de agua. Los individuos en ayunas prácticamente nunca adaptan sus hábitos de bebida de manera espontánea y suficiente para compensar estas pérdidas. Por lo tanto, los consultores
35 nutricionales establecen estrictos esquemas de ingesta de líquidos para los sujetos en ayunas. El simple hecho de beber mayores cantidades de agua pura rara vez se cumple con éxito, ya que disminuye la osmolaridad de los fluidos corporales, lo que a su vez conduce a una rápida excreción de agua a través de la vía adyretina. La aplicación de soluciones de glicerol iso o hiper osmóticas durante el ayuno a corto y largo plazo no sólo proporcionará un sustrato para la gluconeogénesis, sino también inducirá una hidratación más duradera. Tal como se ha indicado anteriormente, el glicerol es un metabolito natural y no tóxico en grandes dosis (las leyes alimentarias europeas permitan la aplicación de las cantidades adecuadas o "quantum satis"). Cuando se consume, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. El espacio de distribución del glicerol depende de las concentraciones plasmáticas: En el rango de concentraciones plasmáticas bajas (<5 mmol/l) se aproxima a 0,3 l por kg de peso corporal. Con concentraciones más grandes, el espacio de distribución se incrementa a aproximadamente 0,6 l/kg, es decir, cerca del volumen total de agua corporal
40 [Beylot, M. et al., J. Lipid. Res. 28: 414-422 (1987); Robergs, R. A. et al., Sports Med. 26: 145-167 (1998)]. Para concentraciones plasmáticas menores de 1 mmol/l, el glicerol es reabsorbido totalmente por los riñones. Por encima de este límite, tanto la reabsorción tubular como la excreción renal aumentan sobre una gran gama de concentraciones.

Además de servir como sustrato para la gluconeogénesis, el glicerol puede ser oxidado en muchos tejidos o puede ser usado para la re-esterificación de ácidos grasos [van Hall, G. et al., J. Physiol. 543: 1047-1058 (2002)]. Sin embargo, esto sólo se produce a un ritmo lento, de manera que la tasa de desaparición de glicerol es mucho más lenta que, por ejemplo, la de la glucosa. Teniendo en cuenta la lenta tasa de desaparición y el gran volumen de distribución, las soluciones de glicerol isoosmóticas o hiperosmóticas conducirán a efectos de hidratación duraderos.

Las personas que se enfrentan situaciones en las que es imposible o inconveniente orinar (por ejemplo, conducción de automóviles durante una distancia larga, diversos contextos ocupacionales), tienden a abstenerse del consumo de fluido con el fin de reducir la necesidad de orinar. Las personas mayores, que de por sí presentan una menor ingesta de fluidos,
55

frecuentemente se someten a deshidratación intencionada por la tarde y por la noche con el fin de evitar la necesidad de orinar con frecuencia durante la noche. La situación empeora si no se consume ni fluido ni comida, ya que a la deshidratación puede añadirse la hipoglucemia. Tanto la hipoglucemia y deshidratación reducen la aptitud mental y física, lo que puede ser peligroso en algunas situaciones. En los ancianos, por ejemplo, aumentará el riesgo de caídas. En este campo de aplicación, los sujetos pueden beneficiarse también de la hidratación y del efecto anti-hipoglucemiante de las presentes soluciones de glicerol.

El documento WO 94/25031 divulga un régimen de ejercicio que mejora la resistencia al ejercicio y el rendimiento. El régimen incluye la hidratación antes del ejercicio con una solución de glicerol combinada con hidratación durante el ejercicio con una solución basada en glicerol para prolongar los efectos de hidratación. El primer régimen de solución de glicerol antes del ejercicio comienza 2 horas antes del ejercicio y termina 1/2 h antes de que comience el ejercicio. La hidratación durante el régimen de ejercicio combina glicerol con carbohidratos y sodio para compensar además el agotamiento de glucógeno y las pérdidas de sodio con el sudor durante el ejercicio. Además, los documentos WO 06/008552 y CA-A-2233033 divulgan composiciones (re)hidratantes acuosas que comprenden glicerol.

El problema subyacente en la presente invención es el suministro insuficiente de glicerol endógeno observado en sujetos sometidos deliberadamente a ayuno. La presente invención presenta glicerol como un agente adecuado que ayuda a prevenir la hipoglucemia y las pérdidas de proteínas por gluconeogénesis en dichos contextos.

Breve descripción de la invención

Se encontró que las soluciones que proporcionan cantidades y concentraciones adecuadas de glicerol pueden ser usadas para estabilizar las concentraciones de glucosa en sangre en sujetos en ayunas, reduciendo de esta manera la dependencia de los cuerpos cetónicos y la transformación gluconeogénica de aminoácidos en glucosa. Más preferentemente, dichas preparaciones son composiciones líquidas e, incluso más preferentemente, dichas composiciones líquidas son bebidas que contienen glicerol. En una realización preferente adicional, la concentración de glicerol en la composición es de 0,2 a 1 mol/l. En una realización adicional, la preparación comprende compuestos adicionales que mejoran la palatabilidad y/o suplementos nutricionales adicionales, tales como electrolitos, vitaminas, aditivos relacionados con las vitaminas, proteínas, aminoácidos, colorantes, agentes aromatizantes, agentes estabilizantes y aditivos funcionales. De esta manera, la presente invención proporciona:

(1) el uso de una composición líquida que contiene glicerol para la preparación de un medicamento para reducir la hipoglucemia en sujetos humanos en ayunas sin afectar a la relación de intercambio respiratorio en ayunas;

(2) una realización preferente del aspecto (1), en el que la preparación líquida es una bebida que contiene glicerol en el intervalo de 0,2 a 1,0 mol/l, preferentemente de 0,4 a 0,8 mol/l;

(3) una composición líquida que contiene glicerol para reducir la hipoglucemia en sujetos humanos en ayunas sin afectar a la relación de intercambio respiratorio en ayunas; y

(4) una realización preferente del aspecto (3), en la que la composición líquida es una bebida que contiene glicerol en el intervalo de 0,2 a 1,0 mol/l, preferentemente de 0,4 a 0,8 mol/l.

Breve descripción de las figuras

Fig. 1: Relación de intercambio respiratorio (RER, media \pm SE) en 8 sujetos varones en ayunas después de la administración de una solución isoosmótica de glicerol (290 mmol/l, barras rayadas), solución hiperosmótica de glicerol (580 mmol/l, barras rellenas) y solución de hidratos de carbono (60 g/l, barras blancas). Se consumieron 2 l de cada bebida entre -120 y -40 min.

Fig. 2: Concentraciones de glucosa en sangre (media \pm SE) en 8 sujetos varones en ayunas después de la administración de la solución isoosmótica de glicerol (290 mmol/l, barras rayadas), solución hiperosmótica de glicerol (580 mmol/l, barras rellenas) y solución de hidratos de carbono (60 g/l, barras blancas). Se consumieron 2 l de cada bebida entre -120 y -40 min.

Descripción detallada de la invención

La presente invención describe el uso de glicerol en una preparación líquida y una composición líquida para apoyar a los sujetos en ayunas. El ayuno incluye el ayuno de corta y larga duración. De esta manera, la preparación/composición líquida según la invención puede aplicarse en aplicaciones médicas controladas por un médico. El glicerol se libera a partir del tejido adiposo durante el ayuno y se convierte en glucosa mediante la gluconeogénesis, principalmente en el hígado. Debido a una relación desfavorable de masa cerebral y demanda global de energía, los seres humanos en ayunas liberan mucho menos glicerol (aproximadamente 30 g por día) que la requerida para satisfacer las demandas de glucosa del cerebro (aproximadamente 120 g por día) y otros tejidos dependientes de glucosa. Como consecuencia, los

5 aminoácidos y otros precursores de glucosa se convierten en sustratos de la gluconeogénesis y los cuerpos cetónicos tienen que ser derivados a partir de ácidos grasos libres para compensar el déficit de energía restante del cerebro. El glicerol suministrado por las composiciones de la presente invención mejora la disponibilidad de glucosa para el cerebro durante el ayuno. De esta manera, reduce los efectos no deseados tales como la hipoglucemia, pérdida de proteínas por gluconeogénesis y el aumento de los niveles de cuerpos cetónicos. Debido a que la capacidad de producción de glucosa endógena es limitada, el glicerol no aumenta los niveles de glucosa en sangre en sujetos sanos en ayunas (Fig. 2). Además, la relación de intercambio respiratorio durante el ayuno no se ve prácticamente afectada por la aplicación de glicerol (Fig. 1). Esto significa que el glicerol, en contraste con los hidratos de carbono, no incrementa la contribución de hidratos de carbono al suministro de energía. En otras palabras: el glicerol no afecta al estado metabólico en ayunas.

10 Dependiendo del gasto total de energía, y por lo tanto de la liberación de glicerol endógeno, así como de la masa cerebral, un adulto en ayunas requerirá una suplementación de glicerol del orden de 100 g \pm 40 g por día (4,2 g \pm 1,7 g por hora) para obtener el efecto metabólico óptimo del glicerol. Las soluciones de la presente invención contienen al menos 0,2 mol/l, preferentemente de 0,3 a 1 mol/l, más preferentemente de 0,4 a 0,8 mol/l.

15 Cabe señalar que las soluciones que contienen concentraciones demasiado altas de glicerol pueden conducir potencialmente a trastornos estomacales, vómitos y diarrea en sujetos sanos. De manera similar, el consumo rápido de grandes dosis puede conducir a la deshidratación cerebral resultando en dolores de cabeza, mareos y visión borrosa.

De manera similar, la aplicación de glicerol puede causar hipervolemia y está contraindicada en sujetos con función cardíaca reducida o con enfermedades hepáticas o renales, o cuando no se desea la reducción del flujo de orina.

Por lo tanto, en otro aspecto de presente invención, las composiciones no contienen más de 1 mol/l de glicerol.

20 Además, en un aspecto adicional, la composición contiene aditivos tales como electrolitos, vitaminas, aditivos relacionados con vitaminas, aminoácidos, proteínas, colorantes, agentes aromatizantes, y agentes estabilizantes.

25 Los electrolitos añadido se seleccionan de entre el grupo de sodio, potasio, calcio, cloruro, fósforo y magnesio. Las concentraciones demasiado altas de electrolitos podrían tener efectos negativos sobre la reabsorción de electrolitos y el rendimiento físico general, de manera que el rango de concentraciones se selecciona de manera que se obtengan efectos positivos y no negativos. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la presente invención, la concentración de electrolitos en la composición es:

10-400 mg/l de sodio, preferentemente de aproximadamente 300 mg/l; y/o

10-300 mg/l de potasio, preferentemente de aproximadamente 200 mg/l; y/o

10-200 mg/l de cloruro, preferentemente de aproximadamente 150 mg/l; y/o

30 10-200 mg/l de fósforo, preferentemente de aproximadamente 150 mg/l; y/o

5-200 mg/l de magnesio, preferentemente de aproximadamente 100 mg/l; y/o

5-200 mg/l de calcio, preferentemente de aproximadamente 100 mg/l.

35 En un aspecto adicional, se añaden a la solución vitaminas y/o aditivos relacionados con vitaminas. En una realización preferente, las vitaminas y/o aditivos relacionados con vitaminas añadidos se seleccionan de entre vitamina B1, vitamina B11, vitamina B12, vitamina C y L-carnitina. Más preferentemente, las concentraciones preferentes de las vitaminas y aditivos relacionados con vitaminas añadidos dependen de un suministro insuficiente o una demanda específica y son:

1-100 mg/l ácido ascórbico (vitamina C), preferentemente de aproximadamente 30 mg/l; y/o

0,50-5 mg/l de tiamina (vitamina B1), preferentemente de aproximadamente 1,0 mg/l; y/o

100-600 μ g/l ácido fólico/folat/pteroil glutamato (vitamina B11), preferentemente de aproximadamente 400 μ g/l; y/o

40 1-10 μ g/l cobalamina (vitamina B12), preferentemente de aproximadamente 5 μ g; y/o

100-4.000 mg de L-carnitina, preferentemente de aproximadamente 1.000 mg.

45 En un aspecto adicional, se añaden agentes aromatizantes y colorantes para conferir un aspecto atractivo a la composición. Los agentes colorantes y aromatizantes adecuados se eligen de entre todos los aditivos autorizados, especialmente agentes aromatizantes y colorantes naturales (compuestos fenólicos y compuestos isoprenoides, tales como fenólicos carotenoides, flavonoides, terpenos).

En un aspecto adicional, la composición contiene agentes estabilizantes. En una realización más preferente, los agentes

estabilizadores se eligen de entre el grupo de ácido benzoico, ácido propiónico y antioxidantes.

En una realización adicional, la presente invención comprende una composición instantánea, a partir de la cual puede generarse, por disolución en agua, la composición líquida de la presente invención. Esta composición instantánea puede estar disponible en forma de polvo o líquido almibarado o pasta.

5 El ejemplo siguiente explicará adicionalmente los beneficios de la presente invención.

Ejemplo

La determinación de la relación de intercambio respiratorio tras la administración de hidratos de carbono, una solución de glicerol isoosmótica e hiperosmótica.

10 La relación de intercambio respiratorio (RER) tras la administración de hidratos de carbono (60 g/l), solución de glicerol isoosmótica (290 mmol/l) e hiperosmótica (580 mmol/l) se estudió en 8 sujetos varones de edades comprendidas entre 22 y 35 años. Después de una noche de ayuno, cada sujeto consumió 2 l de una solución (entre -120 min y -40 minutos en la Fig1). Todos los sujetos tenían que ingerir todos los tipos de solución, sin embargo, en orden aleatorio. El consumo de oxígeno y la salida de CO₂ para la determinación de RER se midieron durante periodos de 5 minutos en los tiempos indicados en la Fig. 1. Simultáneamente, se tomaron muestras de sangre y se analizaron para determinar la glucosa en plasma y la concentración de hemoglobina, así como el hematocrito. Las mediciones RER confirmaron que todos los sujetos estaban en un estado de ayuno. En contraste con la solución de hidratos de carbono, RER se mantuvo en el rango de ayuno después de la administración de las bebidas de glicerol. Como era de esperar, la concentración de glucosa en sangre no se vio afectada por la aplicación de glicerol, pero aumentó después de la ingestión de hidratos de carbono (Fig. 2). En conjunción con los resultados RER (Fig. 1), esto muestra que el consumo de glicerol no tiene ningún efecto apreciable sobre el metabolismo de la energía durante el ayuno.

15

20

REIVINDICACIONES

1. El uso de una composición líquida que contiene glicerol para la preparación de un medicamento para reducir la hipoglucemia de sujetos humanos en ayunas sin afectar a la relación de intercambio respiratorio en ayunas.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, en el que la composición líquida es una bebida que contiene glicerol en el intervalo de 0,2 a 1,0 mol/l, preferentemente en el intervalo de 0,29 a 1,0 mol/l.
3. Uso según la reivindicación 1 o 2, en el que la preparación líquida comprende compuestos adicionales que mejoran la palatabilidad y/u suplementos nutricionales adicionales, tales como electrolitos, vitaminas, aditivos relacionados con vitaminas, proteínas, aminoácidos, colorantes, agentes aromatizantes y agentes estabilizantes.
- 10 4. Uso según la reivindicación 3, en el que los electrólitos se seleccionan de entre sodio, potasio, magnesio, calcio, cloruro y fósforo.
5. Uso según la reivindicación 3 o 4, en el que el contenido de nutrientes minerales por litro de la preparación líquida es
- 10-400 mg de sodio, preferentemente de aproximadamente 300 mg; y/o
- 10-300 mg de potasio, preferentemente de aproximadamente 200 mg; y/o
- 10-200 mg de cloruro, preferentemente de aproximadamente 150 mg; y/o
- 15 10-200 mg de fósforo, preferentemente de aproximadamente 150 mg; y/o
- 5-200 mg de magnesio, de preferencia alrededor de 100 mg; y/o
- 5-200 mg de calcio, preferentemente de aproximadamente 100 mg.
6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que
- 20 (i) las vitaminas y los aditivos relacionados con vitaminas se seleccionan de entre vitamina B1, vitamina B11, vitamina B12, vitamina C y L-carnitina y en los que preferentemente el contenido de vitaminas y aditivos relacionados con vitaminas por litro es de 1-100 mg de vitamina C, preferentemente de aproximadamente 30 mg; y/o de 0,50-5 mg de vitamina B1, preferentemente de aproximadamente 1,0 mg; y/o de 100-600 µg de vitamina B11, preferentemente de aproximadamente 400 µg; y/o de 1-10 µg de vitamina B12, preferentemente de aproximadamente 5 µg; y/o de 100-4000 mg de L-carnitina, preferentemente de aproximadamente 1.000 mg; y/o
- 25 (ii) el agente aromatizante se selecciona de entre agentes y colorantes aromatizantes naturales, preferentemente compuestos fenólicos y compuestos isoprenoides, tales como fenólicos, carotenoides, flavonoides, terpenos; y/o
- (iii) el agente estabilizante se selecciona de entre ácido benzoico, ácido propiónico y antioxidantes.
7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la preparación líquida se prepara a partir de un concentrado líquido o sólido.
- 30 8. Una composición líquida que contiene glicerol para su uso en la reducción de la hipoglucemia en sujetos humanos en ayunas sin afectar a la relación de intercambio respiratorio en ayunas.
9. Composición líquida para su uso en la reducción de la hipoglucemia de sujetos humanos en ayunas según la reivindicación 8, que es una bebida que contiene glicerol de 0,2 a 1,0 mol/l, preferentemente de 0,29 a 1,0 mol/l.
- 35 10. Composición líquida para su uso en la reducción de la hipoglucemia de sujetos humanos en ayunas según la reivindicación 8 o 9, que comprende además compuestos que mejoran la palatabilidad y/o suplementos nutricionales adicionales, tales como electrolitos, vitaminas, aditivos relacionados con vitaminas, proteínas, colorantes, aminoácidos, agentes aromatizantes y agentes estabilizantes.
11. Composición líquida para su uso en la reducción de la hipoglucemia de sujetos humanos en ayunas según la reivindicación 10, en el que los electrólitos se seleccionan de entre sodio, potasio, magnesio y calcio, cloruro y fósforo.
- 40 12. Composición líquida para su uso en la reducción de la hipoglucemia de sujetos humanos en ayunas según la reivindicación 10 o 11, en el que el contenido de electrolitos por litro es
- 10-400 mg de sodio, preferentemente de aproximadamente 300 mg; y/o
- 10-300 mg de potasio, preferentemente de aproximadamente 200 mg; y/o

10-200 mg de cloruro, preferentemente de aproximadamente 150 mg; y/o

10-200 mg de fósforo, preferentemente de aproximadamente 150 mg; y/o

5-200 mg de magnesio, de preferencia alrededor de 100 mg; y/o

5-200 mg de calcio, preferentemente de aproximadamente 100 mg.

5 13. Composición líquida para su uso en la reducción de la hipoglucemia de sujetos humanos en ayunas según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que

10 (i) las vitaminas y los aditivos relacionados con vitaminas se seleccionan de entre el grupo de vitamina B1, vitamina B11, vitamina B12, vitamina C y L-carnitina y en la que preferentemente el contenido de vitaminas y aditivos relacionados con vitaminas por litro es de 1 - 100 mg de vitamina C, más preferentemente de aproximadamente 30 mg; y/o de 0,50-5 mg de vitamina B1, más preferentemente de aproximadamente 1,0 mg; y/o de 100 - 600 µg de vitamina B11, más preferentemente de aproximadamente 400 µg; y/o de 1-10 µg de vitamina B12, más preferentemente de aproximadamente 5 µg; y/o de 100 - 4000 mg de L-carnitina, más preferentemente de aproximadamente 1.000 mg; y/o

15 (ii) el agente aromatizante se selecciona de entre agentes aromatizantes y colorantes naturales, preferentemente compuestos fenólicos y compuestos isoprenoides, tales como fenólicos, carotenoides, flavonoides, terpenos; y/o

(iii) el agente estabilizante se selecciona de entre el grupo de ácido benzoico, ácido propiónico y antioxidantes.

14. Composición líquida para su uso en la reducción de la hipoglucemia de sujetos humanos en ayunas según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en la que la composición líquida se prepara a partir de un concentrado líquido o sólido.

20

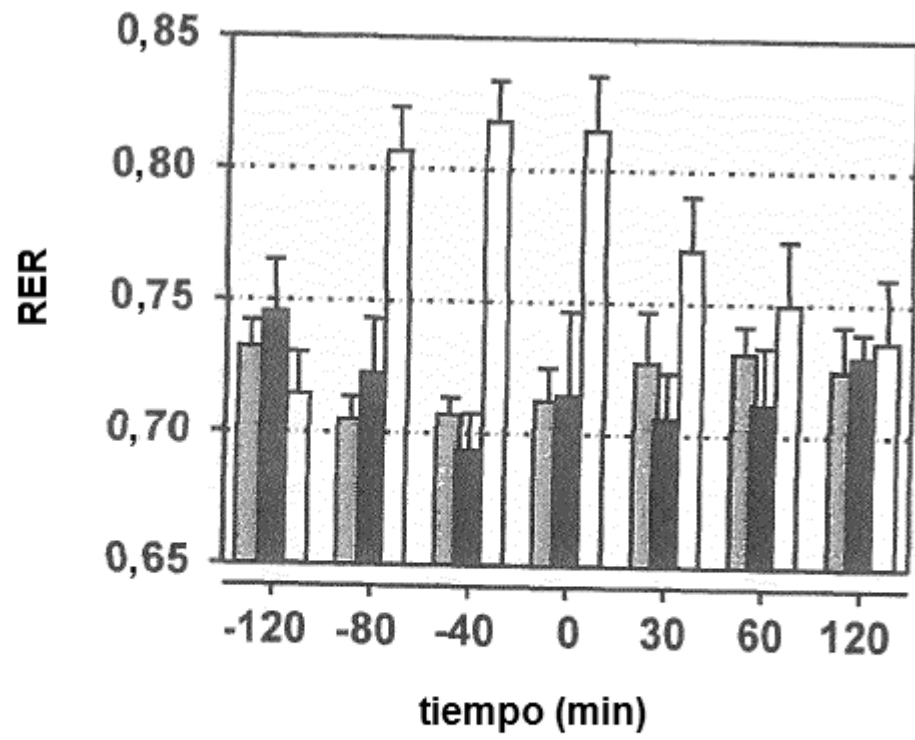


Fig. 1

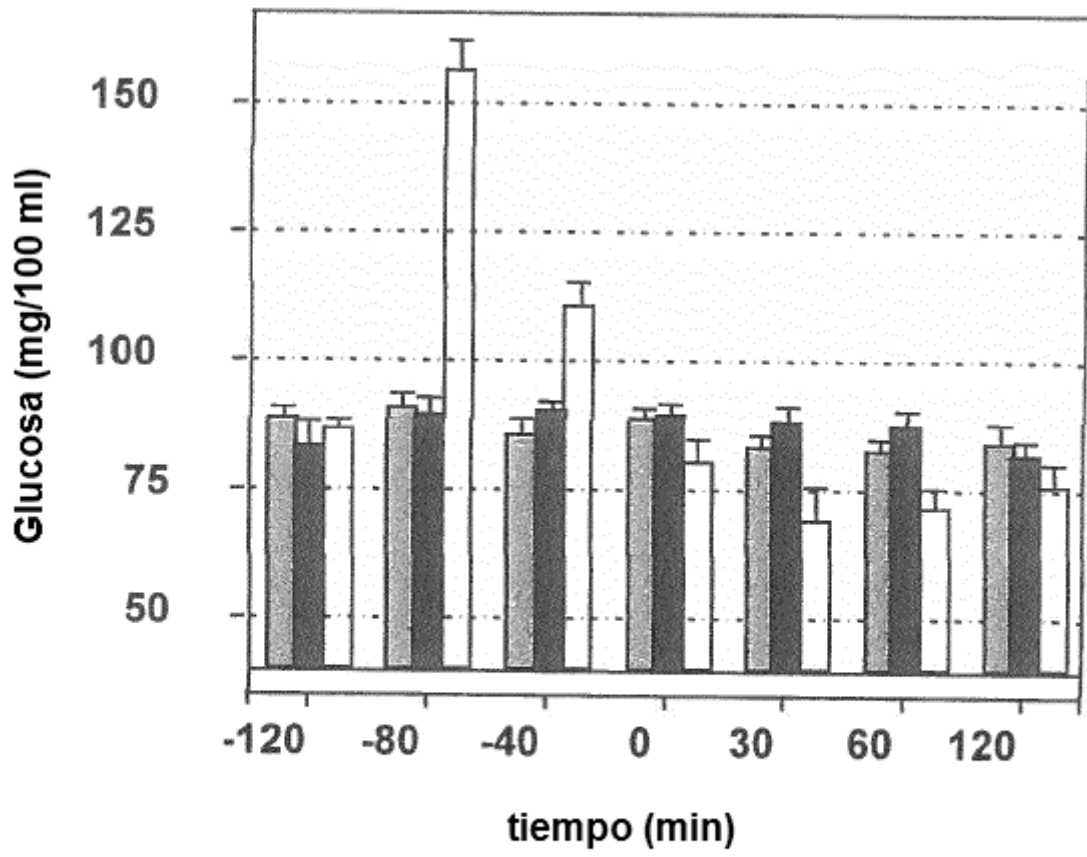


Fig. 2.