

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 269**

51 Int. Cl.:

A61K 8/64 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2007 PCT/JP2007/061692**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2007 WO07142349**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2007 E 07744984 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2042157**

54 Título: **Composición destinada al crecimiento capilar**

30 Prioridad:

08.06.2006 JP 2006159323

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.05.2017

73 Titular/es:

**AJINOMOTO CO., INC. (100.0%)
15-1 KYOBASHI 1-CHOME, CHUO-KU
TOKYO 104-8315, JP**

72 Inventor/es:

**SHIMADA, MAKI y
TAKINO, YOSHINOBU**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 612 269 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

Composición destinada al crecimiento capilar

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un método no terapéutico de crecimiento capilar que emplea una composición que contiene epsilon-N-(gamma-glutamyl)lisina o una sal de la misma. La composición comprende además opcionalmente un aminoácido particular.

Antecedentes de la técnica

- 10 La alopecia se desarrolla por un complicado entrelazamiento de factores genéticos, la influencia de hormonas masculinas, factores físicos tales como la disminución del flujo sanguíneo hacia el folículo piloso, el envejecimiento y similares, así como el incremento del estrés, el cambio de estilo de vida y similares.

Los agentes de crecimiento capilar convencionales, por ejemplo, agentes de crecimiento capilar que contienen como componentes principales pentadecanoato de glicerilo, adenosina, minoxidil y similares tienen principalmente como objetivo el soporte nutricional, mejora de la circulación sanguínea, la mejoría del cuero cabelludo, un efecto activador de células y similares.

- 15 Se sabe que el pentadecanoato de glicerilo funciona como un material eficiente de aporte de energía para el folículo piloso con un nivel disminuido de metabolismo energético, y que promueve el crecimiento del pelo (FRAGRANCE JOURNAL, Nº 80, 1986, p. 109 – 114). Sin embargo, no proporciona necesariamente un efecto de crecimiento capilar satisfactorio.

- 20 Se sabe que la adenosina y el minoxidil actúan en células de la papila capilar, inducen la producción del un factor de crecimiento celular y activan células de folículo piloso (ver J. Invest. Dermatol., 117, 2001, p. 1.594 – 1.600; FRAGRANCE JOURNAL, Nº 6, 2005, p. 13 – 18; y FRAGRANCE JOURNAL, Nº 3, 2001, p. 39 – 46). Sin embargo, tampoco proporcionan necesariamente un efecto de crecimiento capilar satisfactorio.

Por otro lado, se conoce un cosmético que contiene epsilon-N-(gamma-glutamyl)lisina o una sal de la misma (JP-A-5-301.814). Sin embargo, su objetivo es lo que se denomina un “efecto de piel bonita”.

- 25 Los agentes de crecimiento capilar convencionales y los ingredientes activos contenidos en ellos en los mismos no tienen un efecto de crecimiento capilar suficientemente satisfactorio, y se ha deseado enormemente una composición de crecimiento capilar novedosa que tenga un nuevo mecanismo de acción.

Descripción detallada de la invención

Problemas a resolver por la invención

- 30 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición destinada al crecimiento capilar novedosa que tiene un mecanismo de acción novedoso.

- 35 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos y han encontrado que la epsilon-N-(gamma-glutamyl)lisina y una sal de la misma hacen proliferar células de la papila pilosa y queratinocitos de la epidermis humana y ofrecen un efecto de crecimiento capilar, que dió como resultado la finalización de la presente invención. Adicionalmente, encontraron que los queratinocitos de la epidermis humana se pueden hacer proliferar combinando el agente de crecimiento capilar de la presente invención y un aminoácido particular, que ofrece un efecto de crecimiento capilar más superior.

Por lo tanto, la presente invención abarca las siguientes realizaciones.

- 40 [1] Un método no terapéutico de crecimiento capilar que comprende aplicar una composición que comprende epsilon-N-(gamma-glutamyl)lisina o una sal de la misma a la piel.

[2] Un método no terapéutico de crecimiento capilar que comprende aplicar, a la piel, una composición que comprende epsilon-N-(gamma-glutamyl)lisina o una sal de la misma, y uno o más tipos seleccionados de aminoácidos seleccionados del siguiente primer grupo de aminoácidos y sales de los mismos:

primer grupo de aminoácidos: glutamina, leucina.

- 45 [3] Un método no terapéutico de crecimiento capilar que comprende aplicar, a la piel, una composición que comprende epsilon-N-(gamma-glutamyl)lisina o una sal de la misma, uno o más tipos seleccionados de aminoácidos seleccionados del siguiente primer grupo de aminoácidos y sales de los mismos, y uno o más tipos seleccionados de aminoácidos del siguiente segundo grupo de aminoácidos y sales de los mismos:

primer grupo de aminoácidos: glutamina, leucina

segundo grupo de aminoácidos: lisina, isoleucina, asparagina, arginina, ácido glutámico

[4] El método de crecimiento capilar de las realizaciones mencionadas anteriormente [2] o [3], en donde el índice (B/A) de la masa del primer grupo de aminoácidos (Componente B) respecto a la masa de epsilon-N-(gamma-glutamil)lisina o una sal de la misma (Componente A) es 0,015 – 700.

- 5 [5] El método de crecimiento capilar de las realizaciones mencionadas anteriormente [3] o [4], en donde el índice (C/A) de la masa del segundo grupo de aminoácidos (Componente C) respecto a la masa de epsilon-N-(gamma-glutamil)lisina o una sal de la misma (Componente A) es 0,0005 – 200.

En la presente memoria, la “masa del componente A” significa una masa como glutamilisina, y cuando se utiliza sal de glutamilisina como componente A, se puede utilizar tras una conversión apropiada.

- 10 Similarmente, en la presente memoria, la “masa del componente B” y “masa del componente C” significan la masa de aminoácido en una forma libre a ser contenida como componente B y componente C, y cuando se utiliza una sal de los mismos, se puede utilizar tras una conversión apropiada.

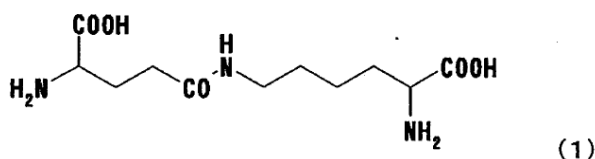
Efecto de la invención

- 15 El método de la presente invención utiliza una composición destinada al crecimiento capilar que estimula la proliferación de células del folículo piloso, tales como células de la matriz del folículo y células de la papila pilosa.

Explicación detallada

La composición destinada al crecimiento capilar se explica secuencialmente a continuación.

La epsilon-N-(gamma-glutamil)lisina (abreviada aquí en lo sucesivo como glutamilisina) para uso en la presente invención es un dipéptido (isopéptido) teniendo una estructura de la siguiente fórmula estructural (1).



- 20 Se pueden utilizar el método descrito en Biochemistry, vol. 2, p. 740 – 745 (1963), JP-A-51-105.014 y similares como un método para obtener la glutamilisina mencionada anteriormente.

- 25 La glutamilisina obtenida como se ha mencionado anteriormente es un polvo blanco inodoro, que es difícil de disolver o insoluble en varios disolventes orgánicos como metanol, etanol, acetona y similares, y soluble en agua alcalina, agua ácida y similares.

La glutamilisina mencionada anteriormente se puede utilizar en la forma de una sal. Utilizando glutamilisina en la forma de una sal, se puede disolver no sólo en el agua alcalina o el agua ácida mencionadas anteriormente, sino también en agua neutra.

- 30 Los ejemplos de dichas formas salinas incluyen sales de metales alcalinos tales como potasio, sodio y similares, sales de metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio y similares, sales de aminas orgánicas tales como amonio, trietanolamina y similares, sales de aminoácidos básicos tales como lisina, arginina y similares, sales de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares, sales de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico y similares, y similares. En consideración a la solubilidad, seguridad y similares, son preferibles las sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y sales de aminoácidos básicos, son más
- 35 preferibles las sales de metales alcalinos y las sales de metales alcalinotérreos, y son particularmente preferibles las sales de metales alcalinos.

A continuación, se describe la epsilon-N-(gamma-glutamil)lisina o una sal de la misma como componente A.

- 40 Cuando se utiliza epsilon-N-(gamma-glutamil)lisina o una sal de la misma en combinación con uno o más tipos seleccionados de aminoácidos seleccionados del primer grupo de aminoácidos y sales de los mismos, se puede mejorar el efecto de proliferación celular de la glutamilisina por si misma sin inhibir el crecimiento celular normal.

A continuación, se describe el primer grupo de aminoácidos como componente B. El primer grupo de aminoácidos consiste en glutamina y leucina. Estos aminoácidos pueden estar en una forma libre o en la forma de una sal. Se pueden utilizar cualquiera de los isómeros ópticos tales como la forma L y forma D, y se puede utilizar también un racemato (formas D y L). Se puede utilizar solamente un tipo de éstos, o una mezcla de dos o más tipos.

- 45 Cuando se utiliza como una composición, la cantidad de componente B a utilizar en la presente invención no está limitada. Sin embargo, la masa del componente B relativa a la masa del componente A (B/A) es preferiblemente

0,015 – 700. Cuando el índice es menor que 0,015, a veces la tasa de proliferación celular puede no incrementar como se espera, y cuando el índice supera 700, a veces puede inhibir la tasa de crecimiento celular. Como la tasa de crecimiento celular se puede mejorar eficientemente, el límite inferior es más preferiblemente 0,1, todavía más preferiblemente 0,2, todavía más preferiblemente 2, especialmente preferiblemente 4, y particularmente preferiblemente 4,8. Por otro lado, como la tasa de proliferación celular no se inhibe, el límite superior es más preferiblemente 300, todavía más preferiblemente 250, aún más preferiblemente 125, especialmente preferiblemente 60, y particularmente preferiblemente 35.

Particularmente, como el efecto de la glutamilsina por si misma se puede mejorar sin inhibir el crecimiento celular normal, la glutamina o una sal de la misma y leucina y una sal de la misma se utilizan preferiblemente en combinación. En este caso, el índice de la cantidad de glutamina o una sal de la misma y de leucina o una sal de la misma es preferiblemente 1:2 – 250:1, más preferiblemente 3:1 – 60:1, y aún más preferiblemente 5:1 – 25:1, en índice de masa.

Además, cuando se utilizan en combinación uno o más tipos de aminoácidos seleccionados del segundo grupo de aminoácidos y sales de los mismos, el efecto de proliferación celular se puede mejorar más. A continuación, se describe el segundo grupo de aminoácidos como componente C. El segundo grupo de aminoácidos consiste en lisina, isoleucina, asparagina, arginina y ácido glutámico. Estos aminoácidos pueden estar en una forma libre o en la forma de una sal. Se puede utilizar cualquiera de los isómeros tales como la forma L y la forma D, y también se puede utilizar un racemato (formas D y L). Se puede utilizar solamente un tipo de éstos, o una mezcla de dos o más tipos. Como la tasa de proliferación celular es particularmente notable, se prefieren lisina e isoleucina, y se prefiere particularmente lisina.

Mientras que la cantidad de componente C a utilizar en la presente invención no está limitada, la masa del componente C relativa a la masa del componente A (C/A) es preferiblemente 0,0005 – 200. Cuando el índice es menor que 0,0005, a veces apenas influencia la mejora del efecto de proliferación celular, y cuando el índice es mayor que 200, a veces inhibe la tasa de proliferación celular. Como se puede activar la célula, el límite inferior es más preferiblemente 0,001, aún más preferiblemente 0,01, todavía aún más preferiblemente 0,025, especialmente preferiblemente 0,03, y particularmente preferiblemente 0,07. Por otro lado, como no se inhibe la tasa de proliferación celular, el límite superior es más preferiblemente 160, todavía más preferiblemente 120, aún más preferiblemente 60, especialmente preferiblemente 30, y particularmente preferiblemente 15.

La composición destinada al crecimiento capilar se puede obtener disolviendo el agente de crecimiento capilar en un disolvente. Los ejemplos específicos del disolvente a utilizar incluyen alcohol simple tal como etanol, alcohol isopropílico y similares; alcohol polivalente tal como glicerol, propilenglicol, butilenglicol y similares; agua y similares. La cantidad del disolvente a utilizar se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con la composición de la composición destinada al crecimiento capilar.

El contenido del componente A en la composición destinada al crecimiento capilar está preferiblemente en el intervalo de 0,0001 – 10% en masa. Cuando el contenido es menor que 0,0001% en masa, el efecto de crecimiento capilar es a veces pobre, y cuando es mayor que 10% en masa, no se puede esperar sustancialmente un incremento en el efecto y los poros en la piel se pueden llenar con el precipitado del componente A. Ya que el efecto de crecimiento capilar se proporciona de forma efectiva, el límite inferior es más preferiblemente 0,0005% en masa, aún más preferiblemente 0,0007% en masa, y particularmente preferiblemente 0,001% en masa. Ya que el efecto se puede proporcionar sin llenar los poros, el valor límite superior es más preferiblemente el 5% en masa, aún más preferiblemente el 2% en masa, y particularmente preferiblemente el 0,1% en masa.

Adicionalmente, la composición destinada al crecimiento capilar puede contener apropiadamente varios componentes utilizados generalmente para productos farmacéuticos, cosméticos y similares, hasta el punto en el que no se inhiba el efecto de la presente invención. Específicamente, se puede añadir un componente acuoso, aceitoso, en polvo, agente tensioactivo, humectante, espesante, colorante, material aromático, antioxidante, ajustador de pH, quelante, conservante, o protector de UV, agente antiinflamatorio, agente blanqueante, agente antienvjecimiento, agente promotor del flujo sanguíneo, agente preventivo de canas y similares.

Aunque la forma de la composición destinada al crecimiento capilar no se limita específicamente, los ejemplos específicos incluyen líquido, pasta, gel, espuma, crema, sólido y similares. Se prefieren líquido y gel ya que pueden proporcionar eficientemente el efecto de crecimiento capilar.

Para ensayar el efecto de crecimiento capilar de la presente invención, se ha empleado un método de ensayo que consiste en medir la tasa de proliferación celular de las células de la papila pilosa y las células de la matriz pilosa, como el descrito en "FRAGRANCE JOURNAL extra edition, N° 13, 1994, p. 105 – 106". Particularmente, el método de ensayo de la presente invención es extremadamente útil en tanto que puede ensayar convenientemente y rápidamente el efecto de crecimiento capilar utilizando células de la papila pilosa y queratinocitos de la epidermis humana (sustitutos de las células de la matriz pilosa). Particularmente, un método de ensayo basado en un ensayo de proliferación de queratinocitos de la epidermis humana (medio libre de aminoácidos) utiliza un medio completamente libre de aminoácidos como una fuente de nutrientes, y es un método de ensayo extremadamente útil que permite la observación conveniente de la proliferación celular en el cuero cabelludo durante la etapa catágena.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a Ejemplos, que no se deben interpretar como limitantes.

Los métodos de ensayo se explican a continuación.

5 <Ensayo de proliferación de células de la papila pilosa>

(1) Se sembraron en placas células de la papila pilosa utilizando un medio de proliferación PCGM: Medio de Crecimiento de Células de la Papila (comprado de TOYOBO CO., LTD, TPGM-250), hasta una densidad de siembra de células de $1,0 \times 10^4$ células/pocillo en una placa de 96 pocillos.

10 (2) Tras el cultivo a 37°C en una atmósfera con un 5% de gas de dióxido de carbono (CO₂) durante un día, se retiró el medio, y se lavaron las células con un medio de evaluación utilizado para ensayos de proliferación celular, esto es, medio DMEM (Medio de Eagle Modificado de Dulbecco) que contiene un 1% de FCS (suero fetal bovino). Entonces, se disolvieron varios componentes del ensayo en un medio de evaluación similar y se añadieron a varias concentraciones (μmol/l).

15 (3) Subsecuentemente, se cultivaron las células dos días más a 37°C en una atmósfera con un 5% de gas de dióxido de carbono (CO₂), y se midió la tasa de proliferación de las células de la papila pilosa mediante el método MTT.

(4) Se calculó el valor relativo de la evaluación en base a la tasa obtenida utilizando un medio libre de varios componentes de crecimiento capilar como 100, y se tomó el valor como la tasa de proliferación.

<Ensayo de proliferación de queratinocitos de la epidermis humana>

20 (1) Se sembraron en placas queratinocitos de epidermis humana utilizando un medio de proliferación libre de suero HuMedia-KB2 (comprado de KURABO INDUSTRIES LTD., KK-2350S) complementado con el aditivo de proliferación HuMedia-KB (comprado de KURABO INDUSTRIES LTD., KK-6150), hasta una densidad de siembra de células de $2,0 \times 10^4$ células/pocillo en una placa de 96 pocillos.

25 (2) Tras el cultivo a 37°C en una atmósfera con un 5% de gas de dióxido de carbono (CO₂) durante un día, se eliminó el medio, y se lavaron las células con un medio de evaluación utilizado para ensayos de proliferación celular, esto es, medio MCDB153. Entonces se disolvieron varios componentes del ensayo en un medio de evaluación similar y se añadieron a varias concentraciones (μmol/l).

30 (3) Subsecuentemente, se cultivaron las células durante 2 días más a 37°C en una atmósfera con un 5% de gas de dióxido de carbono (CO₂), y se midió la tasa de proliferación de queratinocitos de la epidermis humana mediante el método MTT.

(4) Se calculó el valor relativo de la evaluación en base a la tasa obtenida utilizando un medio libre de varios componentes de crecimiento capilar como 100, y se tomó el valor como la tasa de proliferación.

<Ensayo de proliferación de queratinocitos de epidermis humana (medio libre de aminoácidos)>

35 (1) Se cultivaron en placas queratinocitos de la epidermis humana utilizando un medio de proliferación libre de suero HuMedia-KB2 (comprado de KURABO INDUSTRIES LTD., KK-2350S) complementado con un aditivo de proliferación HuMedia-KG (comprado de KURABO INDUSTRIES LTD., KK-6150), hasta una densidad de siembra de células de $2,0 \times 10^4$ células/pocillo en una placa de 96 pocillos.

40 (2) Tras el cultivo a 37°C en una atmósfera con un 5% de gas de dióxido de carbono (CO₂) durante un día, se eliminó el medio, y se lavaron las células con un medio de evaluación utilizado para ensayos de proliferación celular, esto es, medio MCDB153 del que se habían eliminado todos los aminoácidos (medio libre de aminoácidos). Entonces, se añadieron varias composiciones destinadas al crecimiento capilar tal y como se muestra en la Tabla 2 disueltas en medios de evaluación similares.

45 (3) Subsecuentemente, se cultivaron las células durante 2 días más a 37°C en una atmósfera con un 5% de gas de dióxido de carbono (CO₂), y se midió la tasa de proliferación de queratinocitos de la epidermis humana mediante el método MTT.

(4) Se calculó el valor relativo de la evaluación en base a la tasa obtenida utilizando un medio libre de varios aminoácidos y varios componentes de crecimiento capilar como 100, y se tomó el valor como la tasa de proliferación.

[Ejemplo 1, Ejemplos Comparativos 1-2]

Se sometieron los compuestos mostrados en la Tabla 1 a un ensayo de proliferación de queratinocitos de la epidermis humana y a un ensayo de proliferación de células de la papila pilosa a varias concentraciones.

Tabla 1

	Componente de ensayo	Célula de la papila pilosa		Queratinocito	
		Concentración utilizada	Tasa de proliferación (%)	Concentración utilizada	Tasa de proliferación (%)
Ej. 1	glutamilisina	100 $\mu\text{mol/l}$	124	50 $\mu\text{mol/l}$	131
Ej. Com. 1	adenosina	100 $\mu\text{mol/l}$	99	50 $\mu\text{mol/l}$	118
E. Com. 2	minoxidil	100 $\mu\text{mol/l}$	113	50 $\mu\text{mol/l}$	117
Valor del blanco	ninguno	ninguna	100	ninguna	100

- 5 A partir de los aspectos de la proliferación de células de la papila pilosa y de queratinocitos de la epidermis humana, se ha clarificado que la glutamilisina tiene un efecto de proliferación igual o mayor que el de los componentes conocidos de crecimiento capilar adenosina y minoxidil.

[Ejemplos 2-14]

- 10 Las composiciones de los Ejemplos 2-14 se prepararon y sometieron a un ensayo de proliferación de queratinocitos de epidermis humana (medio libre de aminoácidos).

Tabla 2

(mg/L)	Glutamilisina	Primer grupo de aminoácidos		Segundo grupo de aminoácidos						Tasa de proliferación de queratinocitos de la epidermis humana (%)
		Glutamina	Leucina	Lisina	Isoleucina	Asparagina	Arginina	Ácido glutámico		
Ej. 2	27,5	-	-	-	-	-	-	-	127	
Ej. 3	27,5	876	65,5	-	-	-	-	-	148	
Ej. 4	27,5	876	65,5	14,7	-	-	-	-	171	
Ej. 5	27,5	876	65,5	-	1,97	-	-	-	150	
Ej. 6	27,5	876	65,5	-	-	13,2	-	-	134	
Ej. 7	27,5	876	65,5	-	-	-	193	-	156	
Ej. 8	27,5	876	65,5	-	-	-	-	14,7	139	
Ej. 9	13,8	876	65,5	-	-	-	-	-	163	
Ej. 10	13,8	876	65,5	14,7	-	-	-	-	190	
Ej. 11	13,8	876	65,5	-	1,97	-	-	-	174	
Ej. 12	13,8	876	65,5	-	-	13,2	-	-	179	
Ej. 13	13,8	876	65,5	-	-	-	193	-	162	
Ej. 14	13,8	876	65,5	-	-	-	-	14,7	185	
Blanco	-	-	-	-	-	-	-	-	100	

La glutamilisina, que es el agente de crecimiento capilar de la presente invención, proporciona un efecto mejorado de proliferación sobre queratinocitos de la epidermis humana mediante la adición del primer grupo de aminoácidos. Adicionalmente, está claro que el efecto de proliferación sobre queratinocitos de la epidermis humana se mejora más mediante la adición del segundo grupo de aminoácidos.

5 [Ejemplo de Formulación 1]

Se preparó una loción destinada al crecimiento capilar con la composición mostrada en la siguiente Tabla 3.

Loción destinada al crecimiento capilar

Tabla 3

	% en peso
Etanol	50
Glutamilisina	0,1
L-glutamina	1,5
L-leucina	0,3
L-lisina	0,3
L-arginina	0,5
Acetato de tocoferol	0,5
Agua purificada	46,8
	100

REIVINDICACIONES

1. Un método no terapéutico de crecimiento capilar que comprende aplicar una composición que comprende epsilon-N-gamma(glutamil)lisina o una sal de la misma en la piel.
- 5 2. Un método de crecimiento capilar de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende aplicar, en la piel, una composición que comprende epsilon-N-(gamma-glutamil)lisina o una sal de la misma, y uno o más tipos seleccionados de aminoácidos seleccionados del siguiente primer grupo de aminoácidos y sales de los mismos:

primer grupo de aminoácidos: glutamina, leucina.
- 10 3. Un método de crecimiento capilar de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende aplicar, en la piel, una composición que comprende epsilon-N-(gamma-glutamil)lisina o una sal de la misma, uno o más tipos seleccionados de aminoácidos seleccionados del siguiente primer grupo de aminoácidos y sales de los mismos y uno o más tipos seleccionados de aminoácidos seleccionados del siguiente segundo grupo de aminoácidos y sales de los mismos:

primer grupo de aminoácidos: glutamina, leucina

segundo grupo de aminoácidos: lisina, isoleucina, asparagina, arginina, ácido glutámico
- 15 4. El método de crecimiento capilar de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el índice (B/A) de la masa del primer grupo de aminoácidos (Componente B) respecto a la masa de epsilon-N-(gamma-glutamil)lisina o una sal de la misma (Componente A) es 0,015 – 700.
5. El método de crecimiento capilar de las reivindicaciones 3 o 4, en donde el índice (C/A) de la masa del segundo grupo de aminoácidos (Componente C) respecto a la masa de epsilon-N-(gamma-glutamil)lisina o una sal de la misma (Componente A) es 0,0005 – 200.