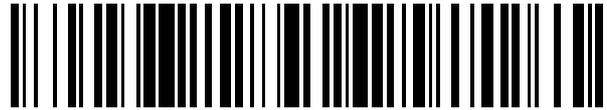


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 324**

21 Número de solicitud: 201930439

51 Int. Cl.:

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

17.05.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

17.11.2020

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID (100.0%)
Plaza de Santa Cruz, 5 bajo
47002 Valladolid ES**

72 Inventor/es:

**MIELGO AYUSO, Juan Francisco;
CÓRDOVA MARTÍNEZ, Alfredo y
CABALLERO GARCÍA, Alberto**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Composición para la regeneración y recuperación muscular**

57 Resumen:

Composición para la regeneración y recuperación muscular.

La presente invención se refiere a una composición que comprende malato de citrulina, cafeína, L-glutamina, taurina, L-arginina y L-leucina. Puede ser una composición farmacéutica o nutricional y se utiliza principalmente para la recuperación y regeneración muscular, especialmente en los casos de ejercicio físico intenso.

ES 2 794 324 A1

DESCRIPCIÓN

Composición para la regeneración y recuperación muscular

- 5 La presente invención se refiere a una composición basada en amino ácidos y al uso de la misma especialmente para la recuperación y regeneración muscular. Se trata de una composición energizante y anticatabólica que está especialmente indicada para su administración oral en casos de ejercicio físico intenso.
- 10 La presente invención se puede encuadrar en el campo de las composiciones farmacéuticas o nutricionales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 La adecuada recuperación es uno de los pilares del deportista ya que necesita estar cuanto antes lo mejor posible para poder seguir entrenando todos los días y poder rendir al máximo en las competiciones. En este sentido, la recuperación nutricional es una de las más importantes ya que aporta todo lo necesario para que tanto energía como estructura muscular sean respuestas. Así las diferentes sociedades internacionales de nutrición deportiva indican que la mejor recuperación post-ejercicio es la ingesta de adecuada cantidad de carbohidratos junto a proteínas de alta calidad. Así la ingesta de maltodextrina con aminoácidos ramificados puede ser una buena opción según estas sociedades. Sin embargo, se considera que se podría mejorar la recuperación si son adicionados otros compuestos.
- 20
- 25 Existen en el mercado productos energizantes, bien en forma de bebidas o en forma sólida (cápsulas, en polvo, etc.), especialmente indicados para su consumo en casos de esfuerzo o ejercicio físico intenso, sin embargo, estos productos solo se han pensado y formulados desde el punto de vista anabólico indicando sus efectos en la regeneración de la fibra muscular. Otros productos solo hacen referencia a un aspecto específico, pero no se conoce ninguno con la combinación que se propone en la presente invención y que presente los efectos de la misma.
- 30

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 35 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición

caracterizada por comprender malato de citrulina, cafeína, L-glutamina, taurina, L-arginina y L-leucina.

5 El malato de citrulina es el nombre que se da a la mezcla equimolar (1:1) de L-Citrulina ($C_6H_{13}N_3O_3$ - ácido 2-Amino-5-(carbamoilamino) pentanoico) y DL-malato ($C_4H_6O_5$, forma ionizada del ácido málico: ácido 2-hidroxi 1,4-butanodioico).

Preferiblemente, la cafeína que comprende la invención es cafeína anhidra.

10 En otra realización preferida, la composición consiste en malato de citrulina, cafeína, L-glutamina, taurina, L-arginina y L-leucina.

En otra realización preferida, la composición además comprende al menos un excipiente o un ingrediente alimenticio.

15

En una realización particular, la composición comprende las siguientes cantidades de los componentes expresados en % en peso respecto a la composición final:

	% mínimo	% máximo
malato de citrulina	25%	35%
cafeína anhidra	0,5%	2,0%
L-glutamina	25%	35%
taurina	5,0%	10%
L-arginina	10%	15%
L-leucina	15%	20%

siendo la suma total de las cantidades de los componentes de la composición el 100%.

20 En otra realización preferida, la composición está en forma adaptada para su administración oral. Dicha forma adaptada se refiere a un estado físico que pueda permitir su administración oral. Preferiblemente, la composición se encuentra en forma de polvo (anhidro) o disuelta en un líquido bebible, tal como agua, zumo, leche, etc.

25 Más preferiblemente, la composición se encuentra en forma de polvo para solución con presentación en sobres monodosis.

En una realización particular, cada sobre monodosis comprende o consiste en:

	cantidad Mínima (g)	cantidad Máxima (g)
Malato de citrulina	3,00	6,00
Cafeína anhidra	0,10	0,20
Glutamina	3,00	5,00
Taurina	0,50	2,00
Arginina	1,00	3,00
Leucina	2,00	4,00

Más preferiblemente, cada sobre monodosis comprende o consiste en:

malato de citrulina	4,0 g
cafeína anhidra	0,1 g
L-glutamina	4,0 g
taurina	2,0 g
L-arginina	1,0 g
L-leucina	3,0 g

La composición de la invención se puede administrar junto con proteínas y
5 carbohidratos.

Así, por ejemplo, en una realización preferida la composición se administra con
carbohidratos que se seleccionan preferiblemente de la lista que comprende:
10 maltodextrina, fructosa y combinaciones de ambos.

En otra realización preferida la composición se administra junto con proteínas de suero
de leche.

En una realización particular, la composición de la invención es una composición
15 farmacéutica. La composición farmacéutica es aquella que tiene al menos una
aplicación en la mejora del bienestar físico o fisiológico o psicológico de un sujeto, que
implique una mejora del estado general de su salud o reducción del riesgo de
enfermedad.

20 En una realización particular, la composición farmacéutica además comprende, al

menos, un vehículo y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El “vehículo” o portador, es preferiblemente una sustancia inerte. La función del vehículo es facilitar la incorporación de otros compuestos, permitir una mejor
5 dosificación y administración o dar consistencia y forma a la composición farmacéutica. Por tanto, el vehículo es una sustancia que se emplea en el medicamento para diluir cualquiera de los componentes de la composición farmacéutica de la presente invención hasta un volumen o peso determinado; o bien que aún sin diluir dichos componentes es capaz de permitir una mejor dosificación y
10 administración o dar consistencia y forma al medicamento. Cuando la forma de presentación es líquida, el vehículo farmacéuticamente aceptable es el diluyente.

El término “excipiente” hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción de cualquiera de los componentes de la composición de la presente invención, estabiliza
15 dichos componentes o ayuda a la preparación de la composición farmacéutica en el sentido de darle consistencia o aportar sabores que lo hagan más agradable. Así pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los componentes unidos como por ejemplo almidones, azúcares o celulosas, función de endulzar, función de colorante, función de protección del medicamento como por ejemplo para aislarlo del
20 aire y/o la humedad, función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra forma de presentación. Por tanto, el término “excipiente” se define como aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas de la composición
25 farmacéutica y su biodisponibilidad. El excipiente “farmacéuticamente aceptable” debe permitir la actividad de los compuestos de la composición farmacéutica, es decir, que sea compatible con dichos componentes.

Además, como entiende el experto en la materia, el excipiente y el vehículo deben ser
30 farmacológicamente aceptables, es decir, que el excipiente y el vehículo estén permitidos y evaluados de modo que no cause daño a los organismos a los que se administra.

Alternativamente a la composición farmacéutica, la composición de la invención
35 también puede ser una composición alimenticia o nutritiva.

El término “composición alimenticia” de la presente invención se refiere a aquel alimento que, con independencia de aportar nutrientes al sujeto que lo toma, afecta beneficiosamente a una o varias funciones del organismo, de manera que proporciona un mejor estado de salud y bienestar. El término “composición alimenticia” de la presente invención se puede emplear como sinónimo de composición nutritiva, alimento funcional o alimento para fines nutricionales específicos o alimento medicinal.

La composición alimenticia de la presente invención puede comprender ingredientes alimentarios. Un ingrediente alimentario es cualquier sustancia o combinación de sustancias comestibles adecuadas para proporcionar sabor, nutrición, color, volumen, textura u otro sabor, estabilidad, acidez, espesor, antiaglomeración, etc.

En una realización particular, la composición alimenticia es un suplemento alimenticio. “Suplemento alimenticio” en el marco de la presente invención se emplea de manera equivalente a complemento alimenticio. El término “suplemento alimenticio” es una composición alimenticia destinada a complementar la alimentación. No se presenta como sustituta de un alimento convencional ni como componente único de una comida o de la dieta alimenticia, sino como complemento de la dieta.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso no terapéutico de la composición definida en el primer aspecto de la invención para la regeneración y recuperación muscular, para mejorar el rendimiento muscular atlético, la fuerza muscular, la masa muscular, el vigor, la resistencia, para mejorar la recuperación fisiológica y para evitar la fatiga. Mas preferiblemente, la invención se refiere al uso no terapéutico de la composición definida en el primer aspecto de la invención para la regeneración y recuperación muscular, especialmente en casos de esfuerzo o ejercicio físico, pudiéndose administrar la composición antes o después de la realización del ejercicio físico.

La composición esta especialmente indicada para deportistas, ancianos y pacientes enfermos.

Otro aspecto de la invención se refiere a la composición definida en el primer aspecto para su uso como medicamento. Más preferiblemente para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con la pérdida y debilitación de masa

muscular, como, por ejemplo, la sarcopenia, fibromialgia o la fatiga. También interviene en la protección frente al estrés oxidativo. Por su efecto en el flujo sanguíneo tiene efecto vasodilatador y por tanto puede contribuir a regular la tensión arterial.

5

En la presente invención, el término “tratamiento” se refiere a combatir los efectos causados como consecuencia de una enfermedad o condición patológica de interés en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano) que incluye:

- (i) inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;
- 10 (ii) aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causar la regresión de la enfermedad o la condición patológica o su sintomatología;
- (iii) estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

15 En la presente invención, el término “prevención” se refiere a evitar la aparición de la enfermedad, es decir, evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano), en particular, cuando dicho sujeto tiene predisposición por la condición patológica.

20 La composición de la invención, bien sea composición farmacéutica o alimenticia, se administra a un sujeto preferiblemente en una dosis diaria de manera que la suma de las cantidades de malato de citrulina, cafeína, L-glutamina, taurina, L- arginina y L-leucina administrada esté entre 9 y 21 gramos diarios, más preferiblemente 14 gr/día. No obstante, la dosis administrada puede ajustarse en función de la edad, peso, condición física del sujeto.

25

De manera más preferida, la dosis administrada diariamente es una dosis de 14,1 gr cuya composición es la siguiente:

Malato de citrulina	4,0 g
Cafeína anhidra	0,1 g
L-glutamina	4,0 g
Taurina	2,0 g
L-arginina	1,0 g
L--leucina	3,0 g

Preferiblemente esta composición se dispone en sobres monodosis, de manera que cada día se administra un sobre.

5 La composición de la presente invención tiene unas propiedades con unos efectos potenciadores de los que destacan:

- mejora el flujo sanguíneo con lo cual retrasa la fatiga,
- la combinación de aminoácidos potencia el efecto anabólico aumentando la producción endógena de hormona del crecimiento,
- tiene también efectos antioxidantes y, por tanto, contribuye a la disminución del
- 10 estrés oxidativo.
- es estimulante nervioso y metabólico mejorando la absorción y la biodisponibilidad y por tanto sus efectos,
- mediante el malato aporta energía pues favorece la formación de ATP (adenosín trifosfato),
- 15 - el malato además también contribuye a disminuir el dolor muscular,
- disminuye la acidosis metabólica además de eliminar el amoniaco y metabolitos tóxicos de nitrógeno,
- es anticatabólico,
- mejora la función inmunológica y por tanto la recuperación.

20

Por todo ello, la presente invención a las dosis propuestas es una combinación perfecta por sus efectos agonistas para facilitar la recuperación y regeneración muscular.

25 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se

30 pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

A continuación, se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los

35 inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención

Ejemplo 1: Preparación de la composición.

A partir de las siguientes cantidades se preparó la composición de la invención:

Malato de citrulina	4,0 g
Cafeína anhidra	0,1 g
L-glutamina	4,0 g
Taurina	2,0 g
L-arginina	1,0 g
L-leucina	3,0 g

La composición se realizó mezclando las cantidades correspondientes de polvo de cada producto (los componentes en polvo se adquirieron de forma independiente en la casa comercial BuckPower™). La mezcla final en forma de polvo se mezcló con agua para ser administrada a los deportistas.

Ejemplo 2: Efecto de la composición de la invención en el daño muscular y recuperación endógena de deportistas

1. Material y métodos.

1.1. Participantes

Veintiocho remeros masculinos de élite (30.43 ± 4.65 años; 23.92 ± 1.85 kg/m² y $8.3 \pm 1.15\%$ de masa grasa) que pertenecían a un club de remo de la primera liga de remo de España (ACT) participaron en este ensayo aleatorio no controlado por placebo. Todos los deportistas realizaron las mismas sesiones de entrenamiento durante el período competitivo consistentes en 1,5 horas por día, 6 días por semana durante 10 semanas. Además, el dietista-nutricionista del club elaboró una dieta individual para cada remero para cada día de la semana. Las dietas se propusieron utilizando pautas de energía y macronutrientes previamente establecidas para un rendimiento atlético adecuado, y se basaron en el volumen y la carga de entrenamiento, y las características personales de cada participante.

Se realizó un examen médico antes de comenzar el estudio para verificar que los participantes no tenían ninguna enfermedad o lesión. Además, todos los participantes declararon no consumir drogas ilegales o tomaron medicamentos u otros productos ergogénicos (incluyendo previamente HMB o creatina) que podrían afectar las variables analíticas estudiadas y/o antropométricas.

Todos los participantes fueron informados completamente de todos los aspectos del estudio y firmaron una declaración de consentimiento informado.

1.2. Protocolo experimental y plan de evaluación.

5 Este estudio se diseñó como un ensayo doble ciego aleatorizado no controlado con placebo para analizar los efectos de la suplementación oral de la composición preparada en el ejemplo 1 (en adelante, la composición de la invención) durante 10 semanas en los niveles de daño muscular (Creatina quinasa – CK) así como en la recuperación muscular medido por la hormona catabólica cortisol, la hormona anabólica testosterona y la relación entre ambas hormonas mediante la índice testosterona/cortisol. Cada día se administró una composición (que corresponde a una dosis) como la preparada en el ejemplo 1.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente en cuatro grupos diferentes utilizando un diseño de bloques estratificado. Un estadístico independiente generó la secuencia de aleatorización:

1. Grupo de control (GCHO, n = 11, altura: 179 ± 10 cm y masa corporal: $75,2 \pm 7,9$ kg) tratados solo con carbohidratos (CHO) en una cantidad de 1 g/kg;
2. Grupo tratado con 1 g/kg de CHO a proteínas de suero de leche (0,3 g/kg) en el que se incluía 3 g de L-leucina (GCHOP, n = 11, altura: 180 ± 7 cm y masa corporal: $75,5 \pm 7,3$ kg) y
3. Grupo tratado con la composición de la invención (GCPW, n = 10, altura: 178 ± 8 cm y masa corporal: $74,5 \pm 6,3$ kg) al que se trataba con 1 dosis del compuesto inventado junto a 1 g/kg de CHO + 0,3 g/kg de proteínas de suero de leche y la composición de la invención.

Todos los participantes asistieron al laboratorio (08:30 h) para la extracción de sangre en dos puntos específicos durante el estudio: 1) al inicio del estudio (T1) y 2) después del tratamiento (T2, el día después de 10 semanas de tratamiento).

30

Los 3 grupos tomaron los tratamientos previamente especificados durante los 6 días de entrenamiento semanal en forma de batido de recuperación en la media hora después de terminar el ejercicio tal como se especifica en los protocolos de recuperación de las más importantes sociedades de nutrición deportiva. Un nutricionista independiente del club hizo los batidos con la cantidad de suplementos

35

individuales, por lo tanto, cada remero e investigador no sabían qué suplementos estaban tomando. Los CHO, concretamente el 75% era maltodextrina y el 25% de fructosa y la proteína de suero de leche se obtuvieron de la casa comercial FullGas® (Fullgas Sport, S.L, 20115 Astigarraga, Guipúzcoa (España).

5

1.3. Análisis de sangre

Se recogieron en cada momento (T1 y T2) muestras de sangre (10 ml) de la vena antecubital de todos los deportistas, en condiciones basales, después de un ayuno nocturno y después de 36 horas sin hacer ejercicio. Además, para la recolección de sangre, los deportistas llegaron al laboratorio a las 8:30 am y al llegar se sentaron cómodamente durante 30 minutos. La muestra de sangre se dejó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de 15 minutos de centrifugación a 4 °C y 3.000 rpm. A continuación, el suero se separó y se almacenó en alícuotas a -20 ° C hasta el análisis. Todos los análisis se realizaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Testosterona total: La testosterona total se midió utilizando kits de ensayo de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) (DRG testosterone ELISA kit®, DRG Instruments GmbH, Marburg / Lahn, Alemania). El coeficiente de variación (CV) intraensayo fue del 4,3% y el CV entre ensayos fue del 9,2%.

Cortisol: Los niveles séricos de cortisol se midieron mediante un ensayo de fluorescencia ligado a enzimas con la ayuda de un analizador multiparamétrico (Minividas®, Biomerieux, Marcy l'Etoile, Francia). Se usó el sustrato, 4-metil umbelipherone, y fue capaz de una emisión fluorescente a 450nm, después de la estimulación a 370nm. El CV intraensayo fue del 5,7% y el CV entre ensayos fue del 6,2%.

Cálculos del ratio testosterona/cortisol: El ratio testosterona/cortisol se calculó a partir de las concentraciones de testosterona total y cortisol.

1.4. Análisis estadístico

Los análisis se realizaron utilizando el software SPSS versión 24.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.) Y Microsoft Excel (Microsoft Excel Software versión 19). Los datos se presentan como medias y desviaciones estándar. Se indicó significación

estadística cuando $p < 0.05$. Los cambios porcentuales de las variables estudiadas en cada grupo de estudio entre las pruebas de referencia (T1) y postratamiento (T2) se calcularon como Δ (%): $[(T2 - T1) / T1] \times 100$. La prueba de Shapiro-Wilk se utilizó para determinar la normalidad de los datos ($n < 50$), por lo tanto, utilizamos fórmulas paramétricas. La prueba de Levene se aplicó para medir la homoscedasticidad de las varianzas.

Además, se usó la prueba de análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas de dos vías para examinar los efectos de las interacciones (tiempo x grupo de suplementación) entre los grupos de suplementación (GCHO, GCHOP y GCPW) para los parámetros de daño muscular (CK) y de recuperación (testosterona/cortisol t ratio testosterona/cortisol).

Los Δ (%) de los parámetros de estudio se compararon utilizando un análisis unidireccional de covarianza con la categoría de suplementos como factor fijo. Se aplicó una prueba post hoc de Bonferroni para las comparaciones por pares entre los grupos. Del mismo modo, las diferencias de T1 a T2 en cada grupo se evaluaron mediante una prueba t dependiente paramétrica o no paramétrica.

Los tamaños del efecto entre los participantes se calcularon utilizando un cuadrado eta parcial (η^2_p). Dado que es probable que esta medida sobreestime los tamaños del efecto, los valores se interpretaron de acuerdo con (40), lo que se indica como que no tiene efecto si $0 \leq \eta^2_p < 0.05$; un efecto mínimo si $0.05 \leq \eta^2_p < 0.26$; un efecto moderado si $0.26 \leq \eta^2_p < 0.64$; y un fuerte efecto si $\eta^2_p \geq 0.64$ (40).

25

2. Resultados

La tabla 1 muestra el comportamiento del daño muscular (creatin-quinasa) y de la recuperación muscular (cortisol, testosterona y ratio testosterona/cortisol) en los 3 grupos de estudio al inicio y al final de 10 semanas de tratamiento. En él se observaron que hubo un comportamiento diferente de estos parámetros a lo largo del estudio en función del grupo de tratamiento ($p < 0.01$). En este sentido, mientras se observó que en T1 salvo el cortisol basal donde se observaron diferencias significativas entre el grupo GCHO y el GCPW ($p < 0.05$) no hubo diferencias significativas entre grupos, en T2 se observaron diferencias significativas en todos los parámetros estudiados entre grupos. Especialmente se observaron diferencias en la

35

CK entre el grupo GCHO y el GCPW, lo que muestra un menor daño muscular en el GCPW que en el grupo GCHO. Por otro lado, el cortisol, la testosterona y ratio testosterona/cortisol mostraron diferencias significativas ($p < 0.01$) entre los grupos GCHO y GCHOP respecto al GCPW en T2, no observándose diferencias entre GCHO respecto al grupo GCHOP ($p > 0.05$). Estos datos muestran una mejor recuperación y un menor estrés endógena en el GCPW que en los otros 2 grupos en T2.

Tabla 1. Comportamiento del daño muscular (creatin-quinasa) y de la recuperación muscular (cortisol, testosterona y ratio testosterona/cortisol) en los 3 grupos de estudio al inicio y al final de 8 semanas de tratamiento.

	T1	T2	P (TXG)	η^2_p
CREATIN-QUINASA (U/L)				
GCHO*	215,22±118.92	326,83±302.70		
GCHOP	264,56±287.02	228,89±174.86	0.004	0.191
GCPW*	266,89±198.28	155,89±112.98 ^a		
CORTISOL				
GCHO*	16,56±2.94	20,37±4.26		
GCHOP	18,98±3.83	19,68±3.87	<0.001	0.329
GCPW*	19.93±4.22 ^a	16,08±2.41 ^{a,b}		
TESTOSTERONA TOTAL				
GCHO*	5,08±1.33	4,52±0.80		
GCHOP	5.12±1.37	5,31±1.67	<0.001	0.282
GCPW*	4.90±0.84	5,88±1.33 ^a		
INDICE TESTOSTERONA / CORTISOL				
GCHO*	32,30±13.10	23,38±6.92		
GCHOP	27.53±7.87	28,66±12.26	<0.001	0.300
GCPW*	25,35±5.23	37,50±10.26 ^{a,b}		

Los datos son expresados en media ± desviación estándar.

P: Interacción tiempo por grupo obtenido mediante una ANOVA de 2 factores:

*: Diferencias significativas entre fases de estudio (T1 Vs T2). $p < 0.05$.

^a: Diferencias significativas respecto al grupo GCHO. $p < 0.05$.

^b: Diferencias significativas respecto al grupo GCHOP. $p < 0.05$.

La tabla 2 muestra el porcentaje de cambio en los parámetros de daño muscular (creatin-quinasa) y de la recuperación muscular (cortisol, testosterona y ratio

testosterona/cortisol) en los 3 grupos de estudio entre el inicio y el final del tratamiento (T1-T2). En ella se observa que hubo diferencias significativas en los cambios a lo largo del estudio entre grupos de estudio ($P < 0.01$). Concretamente y confirmando lo que indica la tabla 1, se observaron diferencias en la creatin-quinasa entre el grupo GCHO ($52,40 \pm 123.13\%$) y el grupo GCPW ($-32,04 \pm 31.05\%$), lo que muestra una mejor recuperación del daño muscular en el GCPW que en el grupo GCHO a lo largo del estudio. Por otro lado, el cortisol, la testosterona y ratio testosterona/cortisol mostraron diferencias significativas ($p < 0.01$) entre los grupos GCHO y GCHOP respecto al GCPW en T2 durante todo el estudio, no observándose diferencias entre GCHO respecto al grupo GCHOP ($p > 0.05$). Estos datos muestran que hubo una mejor recuperación y un menor estrés endógena en el GCPW que en los otros 2 grupos a lo largo del estudio.

Tabla 2. Porcentaje de cambio en los parámetros de daño muscular (creatin-quinasa) y de la recuperación muscular (cortisol, testosterona y ratio testosterona/cortisol) en los 3 grupos de estudio entre el inicio y el final del tratamiento (T1-T2).

	Grupo	Δ (T1-T2)	P	η^2p
CREATIN-QUINASA	GCHO	$52,40 \pm 123.13$		
	GCHOP	$1,67 \pm 44.72$	0.008	0.174
	GCPW	$-32,04 \pm 31.05^a$		
CORTISOL basal	GCHO	$24,65 \pm 25.26$		
	GCHOP	7.75 ± 30.13	<0.001	0.293
	GCPW	$-16.83 \pm 18.23^{a,b}$		
TESTOSTERONA TOTAL	GCHO	$-8,77 \pm 14.38$		
	GCHOP	3.54 ± 21.41	<0.001	0.282
	GCPW	$20.17 \pm 18.38^{a,b}$		
INDICE TESTOSTERONA / CORTISOL	GCHO	$-21,85 \pm 26.58$		
	GCHOP	10.49 ± 58.45	<0.001	0.278
	GCPW	$56.08 \pm 59.36^{a,b}$		

Los datos son expresados en media \pm desviación estándar.

$$\Delta (T1-T2) = ((T2-T1)/T1) \times 100$$

P: Interacción del grupo obtenido mediante una ANOVA de 1 factores

^a: Diferencias significativas respecto al grupo GCHO. $p < 0.05$.

^b: Diferencias significativas respecto al grupo GCHOP. $p < 0.05$.

REIVINDICACIONES

1. Composición caracterizada por comprender:

5

- malato de citrulina,
- cafeína,
- L-glutamina,
- taurina,
- L-arginina y
- L-leucina.

10

2. Composición, según reivindicación 1, caracterizada por comprender además al menos un excipiente o un ingrediente alimenticio.

3. Composición, según reivindicación 1, caracterizada por que consiste en malato de citrulina, cafeína, L-glutamina, taurina, L-arginina y L-leucina.

15

4. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por comprender las siguientes cantidades de los componentes expresados en % en peso respecto a la composición final:

20

	% mínimo	% máximo
malato de citrulina	25%	35%
cafeína anhidra	0,5%	2,0%
L-glutamina	25%	35%
taurina	5,0%	10%
L-arginina	10%	15%
L-leucina	15%	20%

siendo la suma total de las cantidades de los componentes de la composición el 100%.

5. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que está adaptada para su administración oral.

25

6. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que está en forma pulverulenta o bien disuelta en un líquido bebible.

7. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 5 a 6, caracterizada porque está en forma de polvo para solución con presentación en sobres monodosis.

5 8. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 5 a 7, caracterizada porque cada sobre monodosis comprende:

	cantidad mínima (g)	cantidad máxima (g)
Malato de citrulina	3,00	6,00
Cafeína anhidra	0,10	0,20
Glutamina	3,00	5,00
Taurina	0,50	2,00
Arginina	1,00	3,00
Leucina	2,00	4,00

10 9. Composición según reivindicación 8 caracterizada porque cada sobre monodosis comprende:

Malato de citrulina	4,0 g
Cafeína anhidra	0,1 g
L-glutamina	4,0 g
Taurina	2,0 g
L-arginina	1,0 g
L-leucina	3,0 g

15 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque es una composición farmacéutica o una composición alimenticia.

20 11. Uso no terapéutico de la composición definida en cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la regeneración y recuperación muscular, para mejorar el rendimiento muscular atlético, la fuerza muscular, la masa muscular, el vigor, la resistencia, para mejorar la recuperación fisiológica y para evitar la fatiga.

12. Uso según reivindicación 11 para la regeneración y recuperación muscular en casos de ejercicio físico, donde la composición se administra antes o después de la realización de ejercicio físico.
- 5 13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1- 10 para su uso como medicamento.
14. Composición según reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la pérdida o debilitación de masa muscular.
- 10 15. Composición para su uso según reivindicación 14 para su uso en el tratamiento de la sarcopenia o de la fibromialgia.



- ②① N.º solicitud: 201930439
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 17.05.2019
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	GORON A et al.: "Amino acids and sport: a true love story?" Amino Acids Springer-Verlag Wien aut. , 01/08/2018, Vol. 50, Nº 8, Páginas 969 - 980 [recuperado el 04/10/2019], ISSN 0939-4451 (print) ISSN 1438-2199 (electronic), doi: 10.1007/s00726-018-2591-x pubmed: 29855718, todo el documento.	1-15
A	GINGUAY ANTONIN et al.: "Indications and contraindications for infusing specific amino acids (leucine, glutamine, arginine, citrulline, and taurine) in critical illness". Current opinion in clinical nutrition and metabolic care England Mar 2016, 29/02/2016, Vol. 19, Nº 2, Páginas 161 - 169 [recuperado el 04/10/2019], ISSN 1473-6519 (Electronic), doi:10.1097/MCO.0000000000000255 pubmed:26828584, todo el documento.	1-15
A	CA 2692371 A1 (GRISE MICHEL) 11/08/2011, todo el documento; en particular, párrafo [0009]	1-15
A	US 2014072524 A1 (KRUEGER MARCUS) 13/03/2014, Todo el documento; en particular, párrafos [0257] a [0269].	1-15
A	US 2013323324 A1 (CAVALERI FRANCO) 05/12/2013, Todo el documento; ver, por ejemplo, reivindicaciones.	1-15

Categoría de los documentos citados

- X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

- O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 09.10.2019	Examinador A. Maquedano Herrero	Página 1/2
---	---	----------------------

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/195 (2006.01)

A61K31/33 (2006.01)

A61P21/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, SCISEARCH, CA, INTERNET