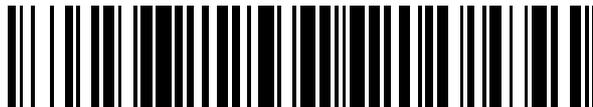


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 772**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/198** (2006.01)

**A23K 20/142** (2006.01)

**A23L 33/175** (2006.01)

**A61P 21/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2016 PCT/JP2016/075871**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17038991**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2016 E 16842020 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3345595**

54 Título: **Composición para el desarrollo muscular y método para desarrollar músculo**

30 Prioridad:

**04.09.2015 JP 2015175052**

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

**14.12.2020**

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF TSUKUBA (50.0%)  
1-1-1, Tennodai  
Tsukuba-shi, Ibaraki 305-8577, JP y  
KYOWA HAKKO BIO CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**OKURA, TOMOHIRO;  
YOON, JI-YEONG;  
SUZUKI, TAKASHI;  
KOMATSU, MIHO;  
IKEDA, TAKESHI y  
KAMIMURA, AYAKO**

74 Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

ES 2 798 772 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 para el desarrollo muscular y método para desarrollar músculo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición para desarrollar músculo, por ejemplo un producto farmacéutico, un alimento (un concepto que incluye un aditivo alimentario), y un pienso (un concepto que incluye un aditivo de piensos) para desarrollar músculo, y además se refiere a un método para desarrollar músculo.

10

**Antecedentes de la técnica**

Por ejemplo, se observa una disminución en la masa muscular en aquellos que tienden a no hacer ejercicio, etc., asimismo debido al efecto del envejecimiento. En particular, es extremadamente difícil para las personas de edad avanzada realizar suficiente ejercicio para mejorar la masa muscular. Las personas de edad avanzada generalmente tienen poca masa muscular y, para vivir de manera segura, a veces se desea aumentar la masa muscular o evitar la disminución de la masa muscular. Además, los atletas necesitan tratar de proporcionar una nutrición efectiva para desarrollar músculo y, a veces, usar un producto farmacéutico, un suplemento, o similar.

15

20

Se conoce el uso de agentes esteroideos y la hormona del crecimiento para el desarrollo muscular; sin embargo, estos tienen un problema con el dopaje y los efectos secundarios. Además, se han dado a conocer composiciones que tienen una actividad de desarrollo muscular (documentos 1 a 4 de patente).

25

**Listado de referencias**

Documentos de patente

Documento 1 de patente: JP-A-2004-168704

Documento 2 de patente: JP-A-2004-292325

30

Documento 3 de patente: JP-A-2004-256513

Documento de patente 4: WO 2004/075905

35

El documento US 2007/248648 describe una composición que comprende 1-15% de malato de citrulina y 0.01-5% en peso de aminoácidos de cadena ramificada.

**Sumario de la invención**

Problemas que debe resolver la invención

40

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para desarrollar músculo. Además, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para desarrollar músculo de un animal cuyo músculo está destinado a ser desarrollado.

45

Medios para resolver los problemas

En el contexto de la presente invención se realizaron estudios exhaustivos para resolver los objetivos anteriores y, como resultado, descubrieron que una composición que contiene citrulina o una sal de la misma y un aminoácido de cadena ramificada o una sal del mismo tiene un excelente efecto de desarrollo muscular, y de este modo completaron la presente invención.

50

Es decir, la presente invención es como se expone a continuación.

55

(1) Una composición para desarrollar músculo, que comprende citrulina o una sal de la misma y un aminoácido de cadena ramificada o una sal del mismo como principios activos.

60

(2) La composición para desarrollar músculo descrita en (1), en la que el aminoácido de cadena ramificada es leucina.

(3) La composición para desarrollar músculo descrita en (1) o (2), en la que se excluyen las composiciones en forma de productos agrícolas y marinos o productos procesados de los mismos.

(4) La composición para desarrollar músculo descrita en (1) o (2), en la que la composición es un producto farmacéutico.

65

(5) La composición para desarrollar músculo descrita en uno cualquiera de (1) a (3), en la que la composición es un alimento.

(6) La composición para desarrollar músculo descrita en uno cualquiera de (1) a (5), en la que la composición es para personas de edad avanzada.

5 (7) La composición para desarrollar músculo descrita en uno cualquiera de (1) a (3), en la que la composición es un pienso.

10 (8) Un método para desarrollar músculo que comprende una etapa de permitir que un sujeto animal cuyo músculo esté destinado a ser desarrollado ingiera citrulina o una sal de la misma y un aminoácido de cadena ramificada o una sal del mismo en una cantidad necesaria para desarrollar músculo del sujeto animal.

15 En la composición y el método según la invención, la cantidad de citrulina o una sal de la misma en términos de citrulina libre es de 10% en peso a 40% en peso de la composición, y la cantidad total de aminoácido o aminoácidos de cadena ramificada o sal o sales del o de los mismos en términos de aminoácido o aminoácidos ramificados libres es de 20% en peso a 80% en peso de la composición.

### Efectos de la invención

20 Según la presente invención, se puede proporcionar una composición para desarrollar músculo, tal como un producto farmacéutico, un alimento, o un pienso, eficaz para desarrollar músculo o mejorar el debilitamiento muscular. Además, según la presente invención, se puede proporcionar un método para desarrollar músculo de un animal, incluyendo un ser humano.

### Breve descripción de los dibujos

25 La figura 1 representa la relación de cambio (%) de la masa corporal total después de 10 semanas frente al período de inicio de un ensayo. En la figura 1, en el eje horizontal, el grupo A realizó ejercicio (N = 11), y el grupo B realizó ejercicio y asimismo ingirió un alimento del ejemplo 1 (N = 6). El eje vertical representa la relación de cambio (%) en la masa muscular de todo el cuerpo 10 semanas después del inicio del ensayo con respecto a antes del inicio del ensayo, y una barra representa la media  $\pm$  desviación estándar de la relación de cambio.

35 La figura 2 representa la relación de cambio (%) de la fuerza de agarre después de 10 semanas frente al período de inicio de un ensayo. En la figura 2, en el eje horizontal, el grupo A realizó ejercicio (N = 11), y el grupo B realizó ejercicio y asimismo ingirió un alimento del ejemplo 1 (N = 6). El eje vertical representa la relación de cambio (%) en la fuerza de agarre 10 semanas después del inicio del ensayo con respecto a antes del inicio del ensayo, y una barra representa la media  $\pm$  desviación estándar de la relación de cambio.

### Formas de realización para poner en práctica la invención

40 En la presente invención, el "desarrollo muscular" se refiere principalmente al aumento de la masa muscular esquelética o la fuerza muscular, y comprende el aumento del peso muscular, etc. Además, una disminución en la masa muscular o la fuerza muscular se denomina debilitamiento muscular; sin embargo, el desarrollo muscular como se usa en la presente memoria es un concepto que asimismo comprende la mejora de la debilidad muscular.

45 La composición para desarrollar músculo de la presente invención (en adelante, en ocasiones denominada "composición de la presente invención") contiene citrulina o una sal de la misma (en adelante, en ocasiones denominada "componente (a)") y un aminoácido de cadena ramificada o una sal del mismo (en adelante, en ocasiones denominado "componente (b)") como principios activos.

50 Los ejemplos de citrulina usados en la composición de la presente invención incluyen L-citrulina, D-citrulina, y DL-citrulina, y se prefiere L-citrulina. La citrulina puede obtenerse mediante un método de síntesis química, un método de producción por fermentación, o similar. Además, la citrulina asimismo se puede obtener comprando un producto disponible comercialmente. Los ejemplos del método de síntesis química para citrulina incluyen los métodos descritos en J. Biol. Chem., 122, 477 (1938) y J. Org. Chem., 6, 410 (1941).

55 Los ejemplos del método de producción por fermentación para L-citrulina incluyen los métodos descritos en los documentos JP-A-53-075387 y JP-A-63-068091. Además, L-citrulina, D-citrulina, y DL-citrulina asimismo se pueden adquirir en diversas compañías.

60 Los ejemplos de la sal de citrulina incluyen sales de adición de ácido, sales metálicas, sales de amonio, sales de amonio orgánico, sales de adición de aminas orgánicas, sales de adición de aminoácidos, y similares.

65 Los ejemplos de las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como hidroclouros, sulfatos, nitratos y fosfatos, y sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, maleatos, fumaratos, citratos, malatos, lactatos,  $\alpha$ -cetoglutaratos, gluconatos, y caprilatos.

Los ejemplos de las sales metálicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio, sales de metales alcalino-térreos tales como sales de magnesio y sales de calcio, sales de aluminio, sales de cinc, y similares.

Los ejemplos de las sales de amonio orgánico incluyen sales de tetrametilamonio, y similares. Los ejemplos de las sales de adición de aminas orgánicas incluyen sales de monoetanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de morfolina, sales de piperidina, y similares. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácidos incluyen sales de glicina, sales de fenilalanina, sales de lisina, sales de aspartato, sales de glutamato, y similares.

Entre las sales de citrulina mencionadas anteriormente, se usa preferentemente un citrato o un malato para los objetivos de la presente invención; sin embargo, se puede usar otra sal; y asimismo, se pueden combinar y usar dos o más sales de manera apropiada. Incidentalmente, las sales de citrulina mencionadas anteriormente se pueden producir y usar según un método conocido *per se*; sin embargo, asimismo pueden usarse productos disponibles comercialmente proporcionados por diversas compañías.

El aminoácido de cadena ramificada usado en la composición de la presente invención es un aminoácido que presenta una cadena alifática ramificada, y ejemplos de los mismos incluyen valina, leucina e isoleucina. Es posible usar un tipo o dos o más tipos en combinación entre estos, y se prefiere particularmente la leucina. Como el aminoácido, se puede usar cualquiera de las formas D, L y DL; sin embargo, se prefiere una forma L.

Además, como el aminoácido de cadena ramificada, se puede usar el extraído y purificado de un animal, una planta, o similar, el obtenido mediante síntesis química, el producido por un método de fermentación, o similar, y asimismo se pueden usar productos comercialmente disponibles proporcionados por diversas compañías.

Los ejemplos de la sal del aminoácido de cadena ramificada mencionado anteriormente incluyen las mismas sales que se describen con respecto a la citrulina, y puede producirse y usarse mediante un método conocido *per se*, y además, se pueden usar los productos disponibles comercialmente proporcionados por diversas compañías.

La composición de la presente invención puede proporcionarse en una formulación general en el campo técnico farmacéutico, tal como un líquido, una emulsión, un gel, una cápsula, un polvo, un gránulo, o un comprimido.

Los contenidos del componente (a) y el componente (b) en la composición de la presente invención varían dependiendo asimismo del modo de administración o similar de la composición; sin embargo, en cuanto al componente (a), la cantidad en términos de citrulina libre es generalmente de 10% en peso a 40% en peso, preferentemente de 15% en peso a 30% en peso. Además, en cuanto al componente (b), la cantidad total en términos de aminoácido ramificado libre es generalmente de 20% en peso a 80% en peso, preferentemente de 30% en peso a 60% en peso.

En cuanto a la relación de contenido entre el componente (a) y el componente (b) en la composición de la presente invención, la cantidad del componente (b) (la cantidad total en términos de aminoácido ramificado libre) con respecto a 1 parte en peso del componente (a) (la cantidad en términos de citrulina libre) es generalmente de 1 parte en peso a 3 partes en peso, preferentemente de 1.5 partes en peso a 2.5 partes en peso.

En la composición de la presente invención, se excluyen las composiciones en forma de productos agrícolas y marinos, o productos procesados de los mismos. Los productos agrícolas y marinos se refieren a productos agrícolas que son productos de la agricultura y productos marinos que se convierten en alimentos o ingredientes alimentarios entre organismos vivos acuáticos tales como peces y mariscos o algas recolectadas de los océanos, ríos, lagos y pantanos, o similares, y los productos procesados de los mismos se refieren a alimentos o ingredientes alimentarios producidos utilizando los productos agrícolas y marinos. Por lo tanto, en la presente invención, la frase "se excluyen las composiciones en forma de productos agrícolas y marinos o productos procesados de los mismos" significa que se excluyen las composiciones en forma de alimentos o ingredientes alimentarios consumidos o tomados en comidas comunes diarias.

La composición para desarrollar músculo de la presente invención puede proporcionarse como un producto farmacéutico para desarrollar músculo (en adelante, denominado en ocasiones "producto farmacéutico de la presente invención"). El producto farmacéutico de la presente invención contiene citrulina o una sal de la misma y un aminoácido de cadena ramificada o una sal del mismo como principios activos, y puede contener además cualquier otro principio activo para el tratamiento. El producto farmacéutico de la presente invención se produce mediante cualquier método bien conocido en el campo técnico farmacéutico mezclando los principios activos junto con un vehículo.

Como modo de administración del producto farmacéutico de la presente invención, se usa preferentemente el que sea más eficaz en el tratamiento, y los ejemplos del mismo incluyen administración oral, y administración parenteral tal como administración intravenosa, intraperitoneal, y subcutánea; sin embargo, se prefiere la administración oral

porque la administración se puede realizar de manera simple y fácil.

Los ejemplos de la formulación que se debe administrar incluyen preparaciones orales tales como un comprimido, un polvo, un gránulo, una píldora, una suspensión, una emulsión, una infusión/decocción, una cápsula, un jarabe, un líquido, un elixir, un extracto, una tintura, y un extracto fluido, y preparaciones parenterales tales como una inyección, gotas, una crema, y un supositorio; sin embargo, se prefieren las preparaciones orales.

Cuando la composición se formula como una preparación oral, se puede usar un aditivo general tal como un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un dispersante, un agente de suspensión, un emulsionante, un diluyente, un agente amortiguador, un antioxidante, un conservante, o un agente aromatizante.

Por ejemplo, una preparación preferida para la administración oral, tal como un comprimido, un polvo, o un gránulo, se puede formular mediante la adición de un excipiente, tal como un sacárido, tal como lactosa, azúcar blanda blanca, glucosa, sacarosa, manitol, o sorbitol, almidón tal como almidón de patata, de trigo, o de maíz, un material inorgánico tal como carbonato de calcio, sulfato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, o cloruro de sodio, celulosa cristalina, o un polvo vegetal tal como polvo de regaliz o polvo de genciana, un disgregante tal como almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carmelosa de sodio, carmelosa de calcio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, o alginato de sodio, un lubricante tal como estearato de magnesio, talco, aceite vegetal hidrogenado, Macrogol, o aceite de silicona, un aglutinante tal como polialcohol vinílico, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carmelosa, gelatina, o una pasta de almidón, un tensioactivo tal como un éster de ácido graso, un plastificante tal como glicerina, o similares.

Una preparación preferida para administración parenteral, tal como una inyección, puede formularse usando un vehículo compuesto de una disolución salina, una disolución de glucosa, o una mezcla de una disolución salina y una disolución de glucosa, o similar. Además, asimismo para estas preparaciones parenterales, se pueden añadir uno o más aditivos seleccionados de entre un diluyente, un conservante, un agente aromatizante, un excipiente, un disgregante, un lubricante, un aglutinante, un tensioactivo, un plastificante, etc., ejemplificados para la preparación oral.

Los contenidos del componente (a) y el componente (b) en el producto farmacéutico de la presente invención varían asimismo dependiendo de la formulación o similar del producto farmacéutico; sin embargo, en cuanto al componente (a), la cantidad en términos de citrulina libre es generalmente de 10% en peso a 40% en peso, preferentemente de 15% en peso a 30% en peso. Además, en cuanto al componente (b), la cantidad total en términos de aminoácido ramificado libre es generalmente de 20% en peso a 80% en peso, preferentemente de 30% en peso a 60% en peso.

La dosis y la frecuencia de dosificación del producto farmacéutico de la presente invención dependen del modo de formulación, la edad y el peso corporal de un paciente, la naturaleza o la gravedad de los síntomas que se deben tratar, etc.; sin embargo, en general, el producto farmacéutico se administra a un adulto (peso corporal: 60 kg) una o varias veces al día en una cantidad tal que la cantidad total del componente (a) y el componente (b) (en términos de citrulina libre y aminoácido ramificado) es de 1 g a 10 g, preferentemente de 2 g a 6 g por día. El período de administración no está particularmente limitado, pero típicamente es de 1 día a 1 año, preferentemente 2 semanas a 3 meses.

Además, la composición de la presente invención puede usarse no solo para un ser humano, sino asimismo para un animal distinto de los seres humanos (en adelante denominado "animal no humano"). Los ejemplos del animal no humano incluyen animales distintos de los seres humanos, tales como mamíferos, aves, reptiles, anfibios y peces.

Por lo tanto, el producto farmacéutico de la presente invención asimismo se puede proporcionar como un producto farmacéutico para desarrollar músculo de un animal no humano. La dosis del producto farmacéutico de la presente invención cuando se administra a un animal no humano varía según la especie y la edad del animal, la naturaleza o la gravedad de los síntomas, etc.; sin embargo, en general, el producto farmacéutico se administra una o varias veces al día en una cantidad tal que la cantidad total del componente (a) y el componente (b) (en términos de citrulina libre y aminoácido ramificado) es de 0.02 g a 0.2 g, preferentemente de 0.03 g a 0.1 g por kilogramo de peso corporal por día.

El período de administración no está particularmente limitado, pero típicamente es de 1 día a 1 año, preferentemente 2 semanas a 3 meses.

La composición de la presente invención asimismo se puede proporcionar como un alimento para desarrollar músculo (en adelante, a veces denominado "alimento de la presente invención"). Incidentalmente, el alimento de la presente invención asimismo comprende un aditivo alimentario.

El aditivo alimentario que es una forma del alimento de la presente invención (en adelante, denominado a veces "aditivo alimentario de la presente invención") puede producirse por el mismo método que el de para la preparación farmacéutica de la presente invención. El aditivo alimentario de la presente invención puede procesarse y producirse en forma de, por ejemplo, un polvo, un gránulo, un pelete, un comprimido, o diversos tipos de líquidos.

El alimento de la presente invención puede estar en cualquier forma de, por ejemplo, bebidas, tales como zumo, refrescos, té, y bebidas de bacterias de ácido láctico, productos lácteos tales como leche fermentada, mantequilla, queso, yogur, leche procesada, y leche desnatada, productos de carne de ganado tales como jamón, salchichas, y filetes de hamburguesa, productos de pasta de carne de pescado tales como kamaboko (pan de pasta de pescado hervido), chikuwa (rollo tubular de pasta de pescado hervida), y Satsuma-age (pastel de pasta de pescado frito), productos de huevo como dashi-maki (tortilla enrollada japonesa), y tofu de huevo, productos de confitería tales como dulces congelados o refrigerados, galletas, jaleas, gomas de mascar, caramelos, y aperitivos dulces, pan, fideos, tsukemono (encurtidos japoneses), productos ahumados, alimentos secos, tsukudani (alimentos hervidos en salsa de soja endulzada), productos alimentarios salados, sopas, aliños, etc., y asimismo pueden ser alimentos embotellados, enlatados, o en bolsas de retorta. Además, el alimento de la presente invención puede estar en la misma forma que el producto farmacéutico de la presente invención.

Además, el alimento de la presente invención puede estar en forma de, por ejemplo, un polvo, una lámina, una cápsula, un comprimido, una gelatina, o similar. Además, el alimento de la presente invención se puede proporcionar como un alimento para usos específicos de la salud para desarrollar músculo, un alimento funcional saludable tal como un alimento funcional nutricional o un alimento o bebida con reivindicaciones funcionales, un alimento de uso especial, tal como un alimento para un paciente o un alimento para una persona de edad avanzada, un alimento complementario para la salud, o similares.

Al alimento de la presente invención y al aditivo alimentario de la presente invención, se les puede añadir un aditivo que se usa generalmente en alimentos, por ejemplo un edulcorante, un colorante, un conservante, un estabilizador espesante, un antioxidante, un agente revelador del color, un agente blanqueador, un agente antifúngico, una base de goma, un agente de amargor, una enzima, un agente abrillantador, un agente de acidez, un aliño, un emulsionante, un agente endurecedor, un agente de producción, un saborizante, un extracto de especias, o similares, descritos en Handbook for Indication of Food Additives (The Japan Food Additives Association, publicado el 6 de junio 1997).

El alimento de la presente invención puede procesarse y producirse usando un método general para producir un alimento, con la excepción de que el componente (a) y el componente (b) se añaden a un alimento, o estos componentes se añaden en forma del aditivo alimentario mencionado anteriormente. Además, el alimento de la presente invención asimismo se puede producir mediante un método modificado del método para producir el producto farmacéutico de la presente invención.

Además, en un caso en el que el alimento de la presente invención es un alimento sólido tal como un gránulo, asimismo se puede producir usando, por ejemplo, un método de granulación tal como granulación en lecho fluido, granulación por agitación, granulación por extrusión, granulación oscilante, granulación mediante corriente gaseosa, granulación por moldeo por compresión, granulación por disrupción, granulación por pulverización, o granulación por chorro, un método de revestimiento tal como revestimiento en bandeja, revestimiento en lecho fluidizado, o revestimiento en seco, un método de inflado tal como secado por inflado, un método de exceso de vapor, un método de una esterilla de espuma, o un método de calentamiento por microondas, un método de extrusión, tal como usando un granulador extrusor o una extrusora, o similar.

Las cantidades de adición del componente (a) y el componente (b) en el alimento de la presente invención se determinan apropiadamente según el tipo de alimento, un efecto esperado por la ingestión del alimento, o similar; sin embargo, el componente (a) y el componente (b) se añaden en cantidades tales que la cantidad total del componente (a) y el componente (b) (en términos de citrulina libre y aminoácido ramificado) es generalmente de 0.1% en peso a 20% en peso, preferentemente de 1% en peso a 10% en peso. Además, los contenidos del componente (a) y el componente (b) en el aditivo alimentario de la presente invención se establecen de tal manera que cuando el aditivo alimentario de la presente invención se añade a un alimento, los contenidos del componente (a) y el componente (b) en el alimento se encuentran dentro del intervalo mencionado anteriormente.

La cantidad de ingestión, la frecuencia de ingestión, y el período de ingestión del alimento de la presente invención son los mismos que la dosis y similares del producto farmacéutico de la presente invención para un ser humano.

En un caso en el que el alimento de la presente invención se proporciona como un alimento funcional saludable, un alimento de uso especial, un alimento complementario saludable, o similar, se prefiere que la cantidad de ingestión por comida calculada a partir de la cantidad de ingestión mencionada anteriormente del alimento de la presente invención esté contenida en el alimento en una forma en la que el alimento se envasa o se rellena en una unidad de cantidad de ingestión por comida. En la presente memoria, el "alimento en una forma en la que el alimento se envasa o se rellena en una unidad de cantidad de ingestión por comida" significa que el alimento en una cantidad que se debe ingerir por comida se envasa o se rellena en un recipiente tal como bolsa, caja, o botella.

La composición de la presente invención asimismo se puede proporcionar como un pienso para desarrollar músculo (en adelante, a veces denominado "pienso de la presente invención"). Incidentalmente, el pienso de la presente invención asimismo comprende un aditivo de pienso.

El aditivo de pienso que es una forma del pienso de la presente invención (en adelante, denominado a veces “aditivo de pienso de la presente invención”) puede producirse según el método para producir el producto farmacéutico de la presente invención de la misma manera como el aditivo alimentario de la presente invención. El aditivo de pienso de la presente invención se procesa y produce en forma de, por ejemplo, un polvo, un gránulo, un pelete, un comprimido, o diversos tipos de líquidos mezclando o disolviendo otro aditivo de pienso según sea necesario.

El pienso de la presente invención puede procesarse y producirse añadiendo el componente (a) y el componente (b), o un aditivo de pienso que contenga estos componentes, a un pienso para un animal no humano, y usando un método general para producir un pienso.

El pienso para un animal no humano puede ser cualquiera siempre que sea un pienso para un animal no humano tal como un mamífero, un pájaro, un reptil, un anfibio, o un pez, y ejemplos del mismo incluyen piensos para mascotas tales como perros, gatos o hámsters, piensos para ganado tal como ganado vacuno o porcino, piensos para aves de corral tales como pollos o pavos, piensos para peces de cultivo tales como atunes, doradas, o colas amarillas jóvenes, y similares.

Los ejemplos del pienso para un animal no humano que se puede usar en la presente invención incluyen cereales, cascarilla y salvado, torta de prensado vegetal, piensos derivados de animales, otros piensos, productos purificados, y similares.

Los ejemplos de los cereales incluyen milo, trigo, cebada, avena, centeno, arroz integral, trigo sarraceno, mijo de cola de zorra, mijo, mijo de corral, maíz, soja, y similares. Los ejemplos de la cascarilla y el salvado incluyen salvado de arroz, salvado de arroz desgrasado, salvado de trigo, gérmenes de trigo, salvado de cebada, salvado de maíz, gérmenes de maíz, y similares.

Los ejemplos de la torta de prensa vegetal incluyen la torta de prensa de soja, la torta de prensa de linaza, la torta de prensa de semillas de algodón, la torta de prensa de cacahuete, la torta de prensa de cártamo, la torta de prensa de coco, la torta de prensa de palma, la torta de prensa de sésamo, la torta de prensa de girasol, la torta de prensa de colza, la torta de prensa de kapok, pastel de mostaza, y similares.

Los ejemplos de piensos derivados de animales incluyen harina de pescado (por ejemplo, harina del océano norte, harina importada, harina integral, harina costera, etc.), soluble de pescado, harina de carne, harina de carne y huesos, harina de sangre, cabello degradado, harina de huesos, subproductos procesados para ganado, harina de plumas, crisálida de gusano de seda, leche desnatada, suero seco, y similares.

Los ejemplos de los otros piensos incluyen tallos y hojas de plantas (por ejemplo, alfalfa, cubo de heno, harina de hojas de alfalfa, polvo de mimosa falsa, etc.), subproductos industriales procesados de maíz (por ejemplo, harina de gluten de maíz, pienso de gluten de maíz, licor de maíz, etc.), productos de almidón procesados (por ejemplo, almidón, etc.), azúcar, productos industriales de fermentación (por ejemplo, levadura, pastel de cerveza, raíz de malta, pastel de alcohol, pastel de fuente de soja, etc.), subproductos agrícolas (por ejemplo, pastel de cítricos procesados, pastel de cuajada de soja, pastel de café, pastel de cacao, etc.), yuca, habas, harina de guar, algas, krill, espirulina, clorella, minerales, y similares.

Los ejemplos de los productos purificados incluyen proteínas (por ejemplo, caseína, albúmina, etc.), aminoácidos, hidratos de carbono (por ejemplo, sacarosa, glucosa, etc.), minerales, vitaminas, y similares.

Además, el pienso de la presente invención asimismo puede producirse como un pienso en forma de un sólido tal como un gránulo usando, por ejemplo, un método de granulación tal como granulación en lecho fluidizado, granulación por agitación, granulación por extrusión, granulación oscilante, granulación mediante corriente gaseosa, granulación por moldeo por compresión, granulación por disrupción, granulación por pulverización, o granulación por chorro, un método de revestimiento tal como revestimiento en bandeja, revestimiento en lecho fluidizado, o revestimiento en seco, un método de inflado tal como secado por inflado, un método de exceso de vapor, un método de una esterilla de espuma, o un método de calentamiento por microondas, un método de extrusión, tal como usando un granulador extrusor o una extrusora, o similar.

Las cantidades de adición del componente (a) y el componente (b) en el pienso de la presente invención se determinan apropiadamente según el tipo de pienso, un efecto esperado por la ingestión del pienso, o similar; sin embargo, el componente (a) y el componente (b) se añaden en cantidades tales que la cantidad total del componente (a) y el componente (b) (en términos de citrulina libre y aminoácido ramificado) es generalmente de 0.1% en peso a 20% en peso, preferentemente de 1% en peso a 10% en peso.

Además, los contenidos del componente (a) y el componente (b) en el aditivo de pienso de la presente invención se establecen de tal manera que cuando el aditivo de pienso de la presente invención se añade a un pienso, los contenidos del componente (a) y el componente (b) en el pienso están comprendidos dentro del intervalo mencionado anteriormente.

La cantidad de ingestión, la frecuencia de ingestión, y el período de ingestión del pienso de la presente invención son los mismos que la dosis y similares de la preparación farmacéutica para un animal no humano.

5 Las composiciones tales como el producto farmacéutico, el alimento, y el pienso de la presente invención como se describen anteriormente exhiben un excelente efecto de desarrollo muscular. Por lo tanto, la composición de la presente invención se usa preferentemente para un atleta cuya masa muscular se desea aumentar y cuya fuerza muscular se desea mejorar, o para una persona de edad avanzada en la que se observa una disminución de la masa muscular, una disminución de la fuerza muscular, o similar, con el envejecimiento. Incidentalmente, en la  
10 presente invención, la "persona de edad avanzada" generalmente se refiere a un ser humano que tiene 60 años o más.

Además, la composición de la presente invención asimismo se usa preferentemente para un animal no humano tal como ganado o aves de corral criados para carne o mano de obra, o un pescado de granja cuya masa muscular se desea aumentar.  
15

La presente invención proporciona además un método para desarrollar músculo de un ser humano y un animal no humano (en adelante, a veces denominado "método de la presente invención"). El método de la presente invención incluye una etapa de permitir que un sujeto animal, cuyo músculo se pretende desarrollar, ingiera citrulina o una sal de la misma y un aminoácido de cadena ramificada o una sal del mismo en una cantidad necesaria para desarrollar músculo en el sujeto animal.  
20

Además, la etapa puede incluir una etapa de realizar ejercicio con una carga mayor que la vida diaria. Los ejemplos del ejercicio que se prefiere para una persona de edad avanzada en la que se observa una disminución de la masa muscular incluyen el entrenamiento de la fuerza muscular, tal como un ejercicio de caminar, correr, o de subir escalones, nadar, y similares. La frecuencia del ejercicio puede ser generalmente de una a siete veces por semana, preferentemente de una a tres veces por semana.  
25

El sujeto animal cuyos músculos se desarrollan incluye seres humanos y animales no humanos. En un caso de seres humanos, el método de la presente invención se aplica preferentemente a atletas cuyo músculo se desea desarrollar, o a personas de edad avanzada en quienes se observa una disminución en la masa muscular o la fuerza muscular. Además, en el caso de animales no humanos, el método de la presente invención se aplica preferentemente a ganado tales como mamíferos criados para carne, tal como ganado vacuno, cerdos, ovejas, cabras, o conejos, o mamíferos criados para trabajo, tales como alpacas, caballos, mulas, camellos, o burros, aves de corral criadas para carne, tales como patos, pollos, gansos, pavos, o codornices, peces de cultivo, tales como atunes, doradas, o aletas amarillas jóvenes, o similares.  
30  
35

En el método de la presente invención, un sujeto animal puede ingerir citrulina o una sal de la misma y un aminoácido de cadena ramificada o una sal del mismo en forma del producto farmacéutico, el alimento, o el pienso de la presente invención descritos anteriormente. Las cantidades de ingestión de citrulina o una sal de la misma y un aminoácido de cadena ramificada o una sal del mismo se determinan según la especie, edad, síntomas, condiciones, etc. del sujeto animal; sin embargo, estos componentes pueden ingerirse en la misma cantidad que la dosis mencionada anteriormente del producto farmacéutico de la presente invención para un ser humano y un animal no humano a la frecuencia mencionada anteriormente para el período mencionado anteriormente.  
40  
45

Según el método de la presente invención, se puede desarrollar el músculo de un ser humano o un animal no humano, preferentemente el músculo esquelético de todo el cuerpo, tal como cabeza, cuello, espalda, extremidades superiores, pecho, abdomen, o extremidades inferiores.  
50

## **Ejemplos**

Los ejemplos de la presente invención se describen a continuación.

### **[Ejemplo 1] Alimento para desarrollar músculo**

55 Se produjo un alimento para desarrollar músculo en forma de polvo, y se envasó en porciones de 3 g. Los contenidos de los principios activos por envase del alimento del ejemplo 1 son los siguientes: L-citrulina: 0.8 g, L-leucina: 1.6 g, L-valina: 0.3 g, y L-isoleucina: 0.3 g.

### **[Ejemplo 1 de ensayo]**

60 Se realizó un ensayo mediante un estudio aleatorizado de etiqueta abierta, de la siguiente manera. Diecisiete mujeres que tienen entre 65 y 80 años, tienen un peso corporal bajo, es decir, tienen un índice de masa corporal (IMC) de 17 o más y menos de 20, se dividieron en dos grupos: grupo A (11 mujeres) y grupo B (6 mujeres), y a ambos grupos se les permitió realizar ejercicio de subir escalones y el ejercicio que se enfoca en el entrenamiento de fuerza muscular principalmente para la parte inferior del cuerpo, una vez por semana durante 9 semanas.  
65

Además, solo al grupo B se le permitió ingerir dos envases del alimento para desarrollar músculo del ejemplo 1 por día (un envase después del desayuno y después del almuerzo) disolviendo los alimentos en agua durante 10 semanas.

5 Cuando se evaluó la efectividad del alimento del ejemplo 1 de la presente invención, se realizó un análisis en los 11 sujetos de ensayo en el grupo A y los 6 sujetos de ensayo en el grupo B de la siguiente manera. La masa muscular de todo el cuerpo y la fuerza de agarre de cada sujeto de ensayo al comienzo del ensayo y 10 semanas después del comienzo del ensayo se evaluaron utilizando un analizador de composición corporal (TANITA CORPORATION, un analizador profesional de composición corporal de múltiples frecuencias, MC-980A) y un  
10 dinamómetro de mano (Takei Scientific Instruments Co., Ltd., dinamómetro de mano digital Grip-D, tipo Smedley, TTK 5401). La relación de cambio (%) se calculó a partir de los valores al comienzo del ensayo y 10 semanas después del comienzo del ensayo, y los resultados de la determinación del promedio y la desviación estándar para cada grupo se muestran en las figuras 1 y 2. Un valor mayor de la relación de cambio indica que la masa muscular de todo el cuerpo y la fuerza de agarre aumentaron.

15 Se realizó un ensayo estadístico de diferencia significativa en la relación de cambio 10 semanas después del comienzo del ensayo desde el comienzo del ensayo mediante un ensayo T no emparejado entre ambos grupos. El símbolo “\*” en la figura 1 indica que existe una diferencia significativa a una tasa crítica del 5% ( $p < 0.05$ ) entre el grupo B y el grupo A.

20 Como se muestra en las figuras 1 y 2, al ingerir el alimento del ejemplo 1, la presente invención que contiene L-citrulina y un aminoácido ramificado tal como L-leucina, la masa muscular de todo el cuerpo 10 semanas después del comienzo del ensayo aumentó significativamente. Además, se confirmó una tendencia en la que asimismo se aumentó la fuerza de agarre.

25 A partir de los resultados anteriores, se demostró que al ingerir los alimentos de la presente invención que contienen L-citrulina y un aminoácido ramificado tal como L-leucina, aumentan la masa muscular de todo el cuerpo y la fuerza de agarre.

30 Si bien la presente invención se ha descrito con detalle haciendo referencia a unas formas de realización específicas, resulta evidente para los expertos en la materia que se pueden introducir diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente invención. La presente solicitud se basa en la solicitud de patente japonesa (solicitud de patente japonesa n° 2015-175052) presentada el 4 de septiembre de 2015, y cuyo contenido completo se incorpora en la presente memoria como referencia. Además, todas las  
35 referencias citadas en la presente memoria se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

#### Aplicabilidad industrial

40 Como se describe con detalle anteriormente, según la presente invención, se puede proporcionar una composición para desarrollar músculo eficaz en el desarrollo muscular de un ser humano y un animal no humano. Además, según la presente invención, se puede proporcionar un método eficaz para desarrollar músculo de un ser humano y un animal no humano.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición para su utilización en el desarrollo muscular que comprende citrulina o una sal de la misma y un aminoácido de cadena ramificada o una sal del mismo como principios activos, en la que la cantidad de citrulina o una sal de la misma en términos de citrulina libre es de 10% en peso a 40% en peso de la composición y la cantidad total de aminoácido(s) de cadena ramificada o sal(es) del/de los mismos en términos de aminoácido(s) ramificado(s) libre(s) es de 20% en peso a 80% en peso de la composición.
- 10 2. Composición para su utilización según la reivindicación 1, en la que el aminoácido de cadena ramificada es la leucina.
3. Composición para su utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que se excluyen las composiciones en forma de productos agrícolas y marinos o productos procesados de los mismos.
- 15 4. Composición para su utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que la composición es un producto farmacéutico.
- 20 5. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición es un alimento.
6. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición es un pienso.
- 25 7. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición es para la utilización en una persona de edad avanzada.
- 30 8. Utilización no terapéutica de una composición que comprende citrulina o una sal de la misma y un aminoácido de cadena ramificada o una sal del mismo para desarrollar músculo, en la que la cantidad de citrulina o una sal de la misma en términos de citrulina libre es de 10% en peso a 40% en peso de la composición y la cantidad total de aminoácido(s) de cadena ramificada o sal(es) o del/de los mismo(s) en términos de aminoácido(s) ramificado(s) libre(s) es de 20% en peso a 80% en peso de la composición.

Fig. 1

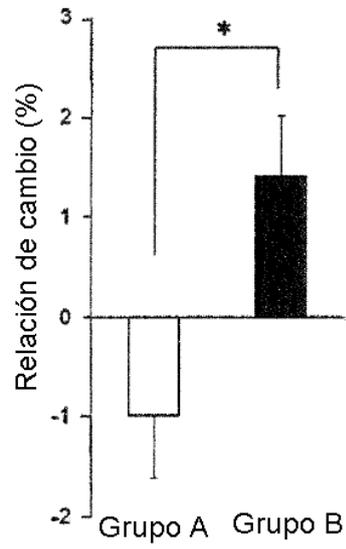


Fig. 2

