



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112018012410-9 B1



(22) Data do Depósito: 16/12/2016

(45) Data de Concessão: 20/12/2022

(54) Título: COMPOSIÇÃO PARA O AUMENTO DA SÍNTESE DE PROTEÍNA E/OU FORÇA FUNCIONAL MUSCULARES EM MAMÍFEROS

(51) Int.Cl.: A23C 9/152; A23K 20/142; A23K 20/174; A23L 33/17.

(30) Prioridade Unionista: 18/12/2015 US 62/269,573; 31/12/2015 US 62/273,880.

(73) Titular(es): LONZA CONSUMER HEALTH INC..

(72) Inventor(es): AOUATEF BELLAMINE; ILYA ZHIVKOVICH; ULLA FREITAS.

(86) Pedido PCT: PCT US2016067238 de 16/12/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/106687 de 22/06/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/06/2018

(57) Resumo: MÉTODO E COMPOSIÇÃO PARA O AUMENTO DA SÍNTESE DE PROTEÍNA E/OU FORÇA FUNCIONAL MUSCULARES EM MAMÍFEROS. É revelado método e composição para preservação de massa e função musculares por aumento da síntese de proteína muscular e/ou diminuição da degradação de proteína muscular em mamíferos. Em uma modalidade, os mamíferos recebem a administração de uma composição de construção de proteína que compreende pelo menos dois de um aminoácido essencial, um derivado de aminoácido e um ácido orgânico nitrogenado. Em uma modalidade particular, a composição de construção de proteína compreende leucina, L-carnitina e creatina. A composição de construção de proteína pode diminuir TNF-alfa e aumentar a expressão de mTOR no músculo.

COMPOSIÇÃO PARA O AUMENTO DA SÍNTESE DE PROTEÍNA E/OU FORÇA
FUNCIONAL MUSCULARES EM MAMÍFEROS

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] O presente pedido se baseia e reivindica prioridade para Pedido de Patente U.S. Provisório N° de Série 62/273.880, depositado em 31 de dezembro de 2015, e Pedido de Patente U.S. Provisório N° de Série 62/269.573, depositado em 18 de dezembro de 2015, ambos incorporados nesse relatório descritivo por referência.

FUNDAMENTOS

[002] Muitos mamíferos podem apresentar deterioração funcional à medida que entram na vida adulta média e tardia. A deterioração funcional está relacionada a um declínio na habilidade para realizar atividades funcionais básicas como, por exemplo, comer e caminhar. A função motora comprometida pode, por sua vez, levar à perda de independência e a uma qualidade de vida diminuída.

[003] Um fator contribuinte importante para a deterioração funcional em mamíferos tanto sedentários quanto fisicamente ativos é a sarcopenia, uma condição relacionada à idade caracterizada por um declínio gradual da massa, força e função musculares. Na sarcopenia, o corpo apresenta uma mudança global da síntese de proteína muscular para a degradação muscular.

[004] As moléculas de aminoácidos proteínogênicas podem ser categorizadas como aminoácidos essenciais e não essenciais. Aminoácidos não essenciais, que podem ser sintetizados no corpo, incluem alanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutâmico, arginina, cisteína, glutamina, tirosina, glicina,

prolina e serina. Aminoácidos essenciais, por exemplo, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina, não podem ser biossintetizados e, ao invés disso, precisam ser consumidos por meio de alimentos ou suplementação. Na síntese de proteína muscular, a disponibilidade de aminoácidos essenciais é um fator limitante de sua produção. Portanto, a suplementação de aminoácidos essenciais pode potencializar a síntese de proteína. A síntese de proteína muscular é ativada pelo alvo mamífero da via de rapamicina (mTOR). A via de mTOR percebe e responde às alterações em aminoácidos e fatores de crescimento como, por exemplo, fator de crescimento insulina-*like* (IGF-1). Em particular, o complexo de mTOR fosforila a proteína ribossômica S6K, que, por sua vez, fosforila a proteína ribossômica S6 e os substratos eIF4B e 4EBP1, promovendo, conseqüentemente, a tradução de mRNA e a síntese de proteína. As proteínas envolvidas na via de mTOR podem servir como biomarcadores para a síntese de proteína.

[005] A via de sinalização pró-inflamatória de NF κ B (p65/p50) também foi implicada na regulação da funcionalidade muscular. Os níveis de proteína de NF κ B estão fortemente supra-regulados na atrofia muscular, enquanto a inibição da via de NF κ B (p65/p50) pode evitar a degradação muscular.

[006] O sistema ubiquitina-proteassoma (UPS) pode facilitar a degradação muscular, degradando proteínas musculares em peptídeos e depois aminoácidos livres. Na via do UPS, proteínas musculares-alvo são marcadas com um sinal de degradação e depois degradadas em peptídeos pelo proteassoma 26s. A via do

UPS pode ser mediada por atrogina-1 e MuRF-1, duas E3 ubiquitina-proteína ligases, e por citocinas como, por exemplo, interleucina (IL)-6, IL-8 e fator de necrose tumoral (TNF)- α , que produzem sinais pró-inflamatórios. Esses fatores podem servir como biomarcadores para degradação de proteína muscular. A degradação e deterioração funcional de proteínas podem estar amplificadas em mamíferos com sarcopenia e em mamíferos mais velhos com estilos de vida sedentários. A construção de proteína muscular exige tanto nova síntese de proteína quanto prevenção da degradação de proteínas. Embora a atividade física, até mesmo em quantidades leves ou moderadas, possa levar à hipertrofia muscular e à funcionalidade aumentada, o desuso muscular resulta em uma diminuição na síntese de proteína e a um aumento na degradação muscular. Além disso, a ativação de mTOR pode ser retardada em adultos mais velhos, levando à síntese diminuída de proteína. Além disso, períodos prolongados de inatividade podem levar a uma resposta sintética de proteína diminuída à suplementação de aminoácidos. A deterioração funcional relacionada à sarcopenia pode ser um loop de reforço, na medida em que perda muscular e funcionalidade diminuída podem interferir com a atividade física. Por sua vez, a atividade física diminuída leva a mais perda muscular e funcionalidade diminuída.

[007] No passado, leucina e creatina eram administradas aos mamíferos a fim de aumentar a massa e força musculares. Em particular, muitos dos suplementos administrados a mamíferos idosos para aumento da síntese de proteína muscular compreendem misturas complicadas e caras de aminoácidos. Por exemplo, a

Patente U.S. Nº 7.790.688, que é incorporada por referência nesse relatório descritivo, revela composições que contêm uma mistura complexa de aminoácidos essenciais, creatina e carboidratos com baixa carga glicêmica. Além disso, é amplamente conhecido na técnica que a ingestão de 20 gramas ou mais de aminoácidos essenciais é necessária para estimulação da síntese de proteína muscular nos idosos. À medida que a ingestão de proteína aumenta, no entanto, a produção de uréia pode aumentar em alguns indivíduos.

[008] Consequentemente, existe uma necessidade por um suplemento que possa aumentar a síntese de proteína muscular, a massa magra, a força funcional e/ou a qualidade de vida global em mamíferos sem ter nenhum efeito adverso substancial em outras funções do corpo. Também existe uma necessidade por um suplemento mais simples e mais barato que possa aumentar a massa muscular e/ou a força funcional levando a um aumento na atividade física em mamíferos idosos e mamíferos com sarcopenia.

SUMÁRIO

[009] A presente revelação é geralmente dirigida a um método e uma composição para aumento da síntese de proteína e/ou força funcional em mamíferos. A presente revelação também é dirigida a um método e uma composição para tornar mais lenta ou retardar perda muscular ou sarcopenia em mamíferos sedentários e fisicamente ativos.

[0010] De acordo com a presente revelação, o método compreende a etapa de administração a um mamífero de uma quantidade eficaz de uma composição de construção de proteína.

De forma especialmente vantajosa, a composição de construção de proteína pode aumentar a síntese de proteína muscular, massa magra, força funcional, atividade física e/ou qualidade de vida global em mamíferos, sem ter nenhum efeito adverso substancial sob outras funções do corpo.

[0011] A composição de construção de proteína pode compreender um suplemento, um produto alimentício ou uma bebida. Por exemplo, a composição de construção de proteína pode ser incorporada em milk-shakes, sucos, barras de cereais, vitaminas incluindo gomas de vitaminas, pós, alimentos, ou pode estar na forma de um suplemento.

[0012] Em uma modalidade, a composição de construção de proteína pode ser administrada a um mamífero que possui uma idade acima de 50% de sua expectativa de vida esperada. Em uma modalidade alternativa, a composição de construção de proteína pode ser administrada a um mamífero que possui uma idade abaixo de 50% de sua expectativa de vida esperada. O mamífero pode regularmente participar de atividades físicas. Em outra modalidade, o mamífero pode ter principalmente ou exclusivamente comportamento sedentário. Em uma modalidade particular, o mamífero é um humano.

[0013] Em uma modalidade, a composição de construção de proteína pode compreender pelo menos dois de quaisquer componentes de aminoácidos essenciais, derivados de aminoácido e/ou ácidos orgânicos nitrogenados, por exemplo, creatina. O componente de aminoácido essencial pode compreender leucina e derivados e/ou sais desta. O derivado de aminoácido pode compreender carnitina e derivados e/ou sais desta. Em uma

modalidade, a composição de construção de proteína compreende um derivado de aminoácido combinado com um componente de aminoácido. Em uma modalidade alternativa, a composição de construção de proteína pode compreender um derivado de aminoácido combinado com um ácido orgânico nitrogenado. Ainda em outra modalidade, a composição de construção de proteína pode compreender uma mistura de um derivado de aminoácido, um componente de aminoácido e um ácido orgânico nitrogenado.

[0014] Em uma modalidade, o derivado de aminoácido compreende L-carnitina. Em uma modalidade particular, o derivado de aminoácido compreende L-tartrato de L-carnitina. Em uma modalidade adicional, a composição de construção de proteína pode conter um ácido orgânico nitrogenado e derivados e/ou sais deste. Em uma modalidade, a composição de construção de proteína pode compreender creatina e derivados e/ou sais desta.

[0015] Em uma modalidade, leucina e sais, metabólitos e/ou derivados desta podem estar presentes no componente de aminoácido em uma concentração maior do que cerca de 5% por massa. Em uma modalidade, um metabólito de leucina, por exemplo, ácido β -hidróxi β -metilbutírico (HMB), pode estar presente no componente de aminoácido. Em uma modalidade, leucina está presente em uma concentração de cerca de 10% a 90% por massa, por exemplo, cerca de 20% a 80% por massa, por exemplo, cerca de 30% a 70% por massa. Em uma modalidade preferida, leucina está presente em uma concentração de cerca de 35 a 65% por massa.

[0016] Em uma modalidade, L-carnitina pode estar presente

no componente de aminoácido em uma concentração maior do que cerca de 5% por massa. L-carnitina pode estar presente em uma forma cristalina substancialmente pura ou como sais, metabólitos e/ou derivados lipídicos e não lipídicos de L-carnitina. Em uma modalidade, L-carnitina está presente em uma concentração de cerca de 10% a 90% por massa, por exemplo, cerca de 20% a 80% por massa, por exemplo, cerca de 25% a 75% por massa, por exemplo, cerca de 30% a 60% por massa. Em uma modalidade preferida, L-carnitina está presente em uma concentração de cerca de 40% a 70% por massa.

[0017] Em uma modalidade, creatina e sais, metabólitos e/ou derivados desta podem estar presentes na composição de suplemento em uma concentração de maior do que cerca de 0,5% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 1% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 5% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 10% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 20% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 40% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 60% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 80% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 90% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 99% por massa. Em uma modalidade preferida, creatina está presente na composição em uma concentração de cerca de 30% até cerca de 45% por massa. Em uma modalidade, creatina pode compreender monoidrato de creatina e creatina quelada, por exemplo, creatina quelada com magnésio e creatina quelada com outro metal. A composição de construção de proteína pode ser administrada ao mamífero regularmente ou ocasionalmente. Por exemplo, a composição de construção de proteína pode ser

administrada ao mamífero pelo menos a cada um a três dias, por exemplo, diariamente. Em uma modalidade, uma porção diária pode ser tomada em uma ou em várias refeições. Cada dose pode ser de cerca de 5 miligramas até cerca de 30.000 miligramas, por exemplo, de cerca de 5 miligramas até cerca de 20.000 miligramas, por exemplo, de cerca de 50 miligramas até cerca de 10.000 miligramas. Cada dose pode ser de cerca de 1 miligrama por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 10.000 miligramas por quilograma por dia, por exemplo, de cerca de 5 miligramas por quilograma por dia até cerca de 5.000 miligramas por quilograma por dia. A composição de construção de proteína pode ser administrada oralmente e pode ser combinada com uma composição alimentícia.

[0018] Em uma modalidade, a composição farmacêutica da presente revelação é combinada com vários aditivos e ingredientes a fim de aprimorar várias propriedades. Por exemplo, a composição de construção de proteína da presente revelação pode ser combinada com um pacote estabilizador para redução das propriedades hidrosscópicas da composição. O pacote estabilizador também pode tornar a composição mais fácil de manipular e/ou derramar, especialmente quando a composição compreende uma composição granular.

[0019] Em uma modalidade, por exemplo, a presente revelação é dirigida a uma composição farmacêutica que compreende uma composição de construção de proteína combinada com um aglutinante de polímero e um pacote estabilizador. O pacote estabilizador pode compreender partículas de óxido, por exemplo, sílica, combinadas com um sal de um ácido carboxílico.

O sal de um ácido carboxílico pode compreender um sal de um ácido graxo, por exemplo, um ácido graxo que possui um comprimento de cadeia de carbono de cerca de 6 átomos de carbono até cerca de 40 átomos de carbono, por exemplo, de cerca de 12 átomos de carbono até cerca de 28 átomos de carbono. Em uma modalidade, o sal do ácido carboxílico compreende um sal de estearato, por exemplo, estearato de cálcio, estearato de sódio, estearato de magnésio, misturas destes e semelhantes. O aglutinante de polímero, por outro lado, pode compreender um polissacarídeo e/ou um polímero formador de película. O aglutinante de polímero, por exemplo, pode compreender amido, por exemplo, um amido modificado, maltodextrina, goma arábica, arabinogalactano, uma gelatina, ou misturas destes.

[0020] Em uma modalidade, a composição farmacêutica pode ainda conter um material de revestimento. O material de revestimento pode compreender uma gordura. O material de revestimento pode formar um revestimento contínuo ou descontínuo sobre a composição farmacêutica. Em uma modalidade, o material de revestimento compreende um azeite de dendê hidrogenado combinado com estearina de palma. Por exemplo, o azeite de dendê hidrogenado e estearina de palma podem ser combinados em uma proporção de peso de cerca de 10:1 até cerca de 1:1, por exemplo, de cerca de 5:1 até cerca de 3:1.

[0021] A presente revelação também é dirigida a um método de produção de uma composição farmacêutica que contém a composição de construção de proteína. O método inclui as etapas de combinação da composição de construção de proteína com um aglutinante de polímero e um pacote estabilizador. Em uma

modalidade, por exemplo, a composição de construção de proteína primeiro é combinada com o aglutinante de polímero por meio de um processo de secagem por pulverização e depois combinada com o pacote estabilizador, que pode compreender uma mistura seca (ou seja, um pó ou material granular). O método pode ainda incluir a etapa opcional de aplicação de um material de revestimento à mistura que contém a composição de construção de proteína, o aglutinante de polímero e o pacote estabilizador. O material de revestimento pode compreender uma gordura, por exemplo, um óleo hidrogenado.

[0022] Em uma modalidade, a composição farmacêutica contém as partículas de óxido, por exemplo, as partículas de sílica, em uma quantidade de cerca de 0,01% até cerca de 1,5% por peso, o sal do ácido carboxílico em uma quantidade de cerca de 0,5% até cerca de 5% por peso e o aglutinante de polímero em uma quantidade de cerca de 8% até cerca de 40% por peso. Quando presente, o material de revestimento pode estar contido na composição de polímero em uma quantidade de cerca de 5% até cerca de 35% por peso.

[0023] Outras características e aspectos da presente revelação são discutidos em maior detalhe abaixo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0024] Uma revelação completa e capacitadora da presente revelação é descrita mais particularmente no restante do pedido, incluindo referência às figuras que a acompanham, nas quais:

As Figuras são representações gráficas dos resultados obtidos no exemplo descrito abaixo.

DEFINIÇÕES

[0025] O termo "MET", ou "equivalente metabólico", significa a proporção da taxa de energia gasta durante uma atividade para a taxa de energia gasta em repouso. Um corpo em repouso possui uma taxa de gasto de energia de 1 MET. Se um corpo realiza uma atividade de 2 MET, o corpo gastou 2 vezes a energia usada pelo corpo em repouso. O termo "atividade física" significa movimento corporal com uma taxa de gasto de energia igual ou maior do que 3 MET. Exemplos não limitantes de "atividade física" incluem andar de bicicleta, atividade sexual, dar à luz, jogging, caminhada em uma velocidade de cerca de 4,82 km/h ou mais, ginástica calistênica, pular corda, correr, correr em velocidade, ou quaisquer combinações destes.

[0026] Em uma modalidade, "atividade física" pode significar um balanço de energia negativo no mamífero, por exemplo, perda de peso, dietas, envelhecimento, gestação e lactação.

[0027] O termo "fisicamente ativo" significa que participa regularmente em movimentos do corpo com uma taxa de gasto de energia maior ou igual a 3 MET.

[0028] Em uma modalidade, "fisicamente ativo" pode significar que atende regularmente aos padrões medicamente recomendados para quantidade, intensidade e tipo de atividade física realizada por um mamífero.

[0029] Os termos "sedentário" ou "atividade sedentária" significam que participa principalmente ou exclusivamente em movimentos do corpo com uma taxa de gasto de energia de menos do que 3 MET. Exemplos não limitantes de atividades

“sedentárias” incluem sono, repouso, se sentar ou reclinar, assistir televisão, escrever, trabalhar em uma mesa, usar um computador, datilografar, caminhar em uma velocidade de menos do que cerca de 4,82 km/h, ou quaisquer combinações destes.

[0030] Em uma modalidade, “sedentário” pode significar uma incapacidade de atender regularmente aos padrões medicamente recomendados para quantidade, intensidade e tipo de atividade física realizada por um mamífero.

[0031] O termo “L-carnitina” pode conter L-carnitina e derivados e/ou sais desta. L-carnitina pode incluir base de L-carnitina ou derivados e/ou sais desta, incluindo L-carnitina cristalina substancialmente pura, quaisquer derivados de ácido graxo desta, acetil L-carnitina, valeril L-carnitina, isovaleril L-carnitina, benzil L-carnitina, L-leucil L-carnitina, L-valil L-carnitina, outras L-amino acil carnitinas, sais de L-amino acil L-carnitina, L-carnitina HCL, L-tartrato de L-carnitina, L-carnitina fumarato, propionil L-carnitina, L-carnitina fosfato, acetil L-carnitina L-aspartato, acetil L-carnitina citrato, acetil L-carnitina maleato, acetil L-carnitina fosfato, acetil L-carnitina fumarato, propionil L-carnitina orotato, acetil L-carnitina orotato, butiril L-carnitina orotato, propionil L-carnitina fumarato, L-carnitina oxalato, L-carnitina sulfato, GPLC glicina propionil L-carnitina e semelhantes.

[0032] O termo “mamífero” inclui qualquer mamífero que possa apresentar degradação ou síntese de músculos esqueléticos e inclui mamíferos humanos, caninos, equinos, felinos, bovinos, ovinos ou suínos.

[0033] A frase "quantidade eficaz" significa uma quantidade de um composto que promove, aumenta, estimula ou encoraja uma resposta à condição ou distúrbio particular ou ao sintoma particular da condição ou distúrbio.

[0034] O termo "suplemento" significa um produto em adição à dieta normal do mamífero, mas pode ser combinado com uma composição alimentícia ou de bebida normal do mamífero. O suplemento pode estar em qualquer forma, mas não limitada a um sólido, líquido, gel, cápsula ou pó. Um suplemento também pode ser administrado simultaneamente ou como um componente de uma composição alimentícia que pode compreender um produto alimentício, uma bebida, uma ração para animal de estimação, um lanche ou uma guloseima. Em uma modalidade, a bebida pode ser uma bebida energética.

[0035] O termo "força funcional" significa habilidade de um indivíduo para realizar competentemente e com segurança as atividades da vida diária. Em uma modalidade, força funcional pode estar associada com energia, potência muscular, agilidade, flexibilidade, equilíbrio e resistência a lesões.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0036] Deve ser subentendido por aqueles habilitados na técnica que a presente discussão é uma descrição de modalidades exemplares apenas, e não visa limitar os aspectos mais amplos da presente revelação.

[0037] A presente revelação é dirigida a um método e uma composição para aumento da síntese de proteína e/ou força funcional musculares em mamíferos. Como será explicado abaixo, a presente revelação é geralmente dirigida a uma composição de

construção de proteína que, quando administrada a um mamífero em uma quantidade eficaz, preserva ou aumenta a massa e função musculares por aumento da síntese de proteína e/ou força funcional musculares e/ou por diminuição da degradação de proteínas. A presente revelação é ainda geralmente dirigida à administração a um mamífero de uma quantidade eficaz de uma composição de construção de proteína que aumenta a síntese de proteína e/ou força funcional musculares.

[0038] Em uma modalidade, a composição de construção de proteína compreende um derivado de aminoácido combinado com pelo menos outro componente. Por exemplo, o derivado de aminoácido pode ser combinado com um aminoácido, um ácido orgânico, ou tanto um aminoácido quanto um ácido orgânico. O derivado de aminoácido pode compreender uma carnitina, por exemplo, L-carnitina. O aminoácido pode compreender um aminoácido essencial. Em uma modalidade, o aminoácido pode compreender leucina. A composição de construção de proteína pode ainda compreender um ácido orgânico, por exemplo, um ácido orgânico nitrogenado. O ácido orgânico pode compreender creatina.

[0039] Os inventores da presente revelação descobriram inesperadamente que os componentes da composição de construção de proteína revelada nesse relatório descritivo trabalham juntos sinergicamente para aumentar a síntese de proteína e/ou força funcional musculares. Surpreendentemente, foi descoberto que a administração de uma composição de construção de proteína que contém L-carnitina, combinada com leucina, creatina, ou tanto leucina quanto creatina a um mamífero pode aumentar a

síntese de proteína e/ou força funcional musculares, diminuindo também a degradação muscular, diminuindo inflamação e aumentando a força superior e inferior do corpo. Em uma modalidade, a composição de construção de proteína também pode conter vitamina D3. De forma especialmente vantajosa, os resultados acima podem ser obtidos sem a administração da dosagem elevada de aminoácidos necessária em composições prévias. Além disso, a composição de construção de proteína da presente revelação não produz efeitos colaterais perceptíveis. Por exemplo, a administração da composição de construção de proteína regularmente pode ser feita sem apresentar nenhuma alteração clinicamente significativa na função renal.

[0040] A composição de construção de proteína da presente revelação pode ser um suplemento nutricional na forma de uma pílula, comprimido ou cápsula. Alternativamente, a composição de construção de proteína pode ser incorporada em um alimento ou bebida. Por exemplo, a composição de construção de proteína pode ser incorporada em um milk-shake, um suco, uma barra de cereal, uma vitamina como, por exemplo, uma goma de vitamina, ou um pó. O pó pode ser misturado com qualquer líquido adequado para ingestão.

[0041] O derivado de aminoácido pode ser qualquer carnitina adequada, por exemplo, L-carnitina e quaisquer derivados e/ou sais desta. L-carnitina é uma amina quaternária que pode ser biossintetizada a partir de lisina e metionina. L-carnitina sabidamente promove beta-oxidação de ácidos graxos de cadeia longa por facilitação de sua transferência através da membrana mitocondrial. L-carnitina pode estar presente em uma forma

cristalina substancialmente pura ou como sais, metabólitos e/ou derivados lipídicos e não lipídicos de L-carnitina.

[0042] Em uma modalidade, L-carnitina pode estar presente na composição em uma concentração maior do que cerca de 5% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 10% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 15% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 20% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 25% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 30% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 35% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 40% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 45% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 50% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 55% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 60% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 65% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 70% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 75% por massa. Em geral, L-carnitina pode estar presente na composição em uma concentração menor do que cerca de 75% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 70% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 65% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 60% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 55% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 50% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 45% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 40% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 35% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 30% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 25% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 20% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 15% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 10% por massa.

[0043] Como estabelecido acima, a composição pode compreender um aminoácido em combinação com o derivado de aminoácido. O aminoácido pode ser leucina e quaisquer derivados, metabólitos, e/ou sais desta. Leucina é um α -aminoácido de cadeia ramificada. Leucina sabidamente estimula a síntese de proteína por meio da associação com fatores de iniciação eucarióticos na tradução. Em uma modalidade, o aminoácido pode compreender um metabólito de leucina, por exemplo, HMB.

[0044] Em uma modalidade, leucina pode estar presente no componente de aminoácido em uma concentração maior do que cerca de 10% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 15% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 20% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 25% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 30% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 35% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 40% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 45% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 50% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 55% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 60% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 65% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 70% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 75% por massa. Em geral, leucina pode estar presente no componente de aminoácido em uma concentração menor do que cerca de 75% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 70% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 65% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 60% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 55% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 50% por massa, por exemplo,

menor do que cerca de 45% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 40% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 35% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 30% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 25% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 20% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 15% por massa.

[0045] Como descrito acima, a composição de construção de proteína pode compreender o derivado de aminoácido em combinação com um aminoácido ou um ácido orgânico ou pode compreender um derivado de aminoácido em combinação tanto com um aminoácido quanto com um ácido orgânico. O ácido orgânico pode ser creatina e derivados e/ou sais desta. Creatina é um ácido orgânico nitrogenado que pode ser biossintetizado a partir de glicina e arginina. Creatina aumenta a formação de ATP e, em uma forma fosforilada, serve como uma reserva de energia em músculos esqueléticos. A creatina pode aumentar a resposta fisiológica ao exercício de alta intensidade e resistência.

[0046] Em uma modalidade, a composição pode incluir creatina e derivados e análogos e/ou sais desta. Em uma modalidade, a composição pode incluir fosfato de creatina; monoidrato de creatina; éster etílico de creatina; quelato de creatina com magnésio; creatina HCl; complexo de creatina-Mg (acetato); complexo fosfocreatina-Mg (acetato); amidas de açúcar de creatina e sais destes, como descrito na Patente U.S. Nº 8.546.369, incorporada por referência nesse relatório descritivo; (Boc)₂-creatina e derivados desta, como descrito na Publicação PCT WO 2014/097335, incorporada por referência

nesse relatório descritivo; outros derivados e sais de creatina; e quaisquer combinações destes.

[0047] Em uma modalidade, creatina pode estar presente no componente de aminoácido em uma concentração maior do que cerca de 15% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 20% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 25% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 30% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 35% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 40% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 45% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 50% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 55% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 60% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 65% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 70% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 75% por massa, por exemplo, maior do que cerca de 80% por massa. Em geral, creatina pode estar presente no componente de aminoácido em uma concentração menor do que cerca de 80% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 75% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 70% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 65% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 60% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 55% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 50% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 45% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 40% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 35% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 30% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 25% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 20% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 15% por massa, por exemplo, menor do que cerca de 10%

por massa.

[0048] Em uma modalidade, a composição pode compreender uma ou mais vitaminas. Em uma modalidade particular, a composição pode compreender vitamina D3. A Vitamina D pode regular a contratilidade muscular. Outras vitaminas podem incluir, sem limitação, vitamina A, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B6, vitamina B9, vitamina B12, vitamina C, vitamina E, vitamina K, riboflavina, niacina, ácido fólico, piridoxina, tiamina, ácido pantotênico, biotina, e quaisquer combinações destas. A composição pode ainda compreender outros minerais, ervas, produtos botânicos e ácidos graxos essenciais. Em uma modalidade, a composição de construção de proteína pode compreender magnésio e/ou sais deste.

[0049] Em uma modalidade, as (uma ou mais) vitaminas podem estar presentes na composição em uma quantidade de cerca de 1 até cerca de 5.000 UI por dose, por exemplo, cerca de 10 até cerca de 2.500 UI por dose, por exemplo, cerca de 50 até cerca de 1.500 UI por dose, por exemplo, cerca de 100 UI até cerca de 1.000 UI por dose, por exemplo, cerca de 250 UI até cerca de 750 UI por dose, por exemplo, cerca de 300 UI até cerca de 600 UI por dose.

[0050] Em uma modalidade, os aminoácidos, derivados de aminoácido, e/ou ácidos orgânicos e derivados e/ou sais destes podem ser incluídos na composição como compostos orgânicos de forma livre. Alternativamente, os componentes podem ser incluídos na composição como proteínas intactas e/ou outras macromoléculas. Em uma modalidade adicional, os aminoácidos, derivados de aminoácido e/ou ácidos orgânicos e derivados e/ou

sais destes podem ser incluídos na composição como uma combinação de compostos orgânicos de forma livre e proteína intactas e/ou outras macromoléculas.

[0051] Os diferentes componentes podem estar presentes na composição de construção de proteína em várias proporções, dependendo da aplicação e o resultado desejado particulares. A proporção de peso entre o derivado de aminoácido e o aminoácido, por exemplo, pode geralmente ser de cerca de 1:10 até cerca de 10:1, por exemplo, de cerca de 1:3 até cerca de 3:1. Em uma modalidade, a proporção de peso entre o derivado de aminoácido e o aminoácido pode ser de cerca de 1:1 até cerca de 1:2.

[0052] A proporção de peso entre o derivado de aminoácido e o ácido orgânico, por outro lado, pode geralmente ser de cerca de 1:10 até cerca de 5:1, por exemplo, de cerca de 1:1 até cerca de 1:5, por exemplo, de cerca de 1:1 até cerca de 1:3. Em uma modalidade particular, a composição de construção de proteína contém o derivado de aminoácido combinado com o aminoácido e o ácido orgânico. A proporção de peso entre o derivado de aminoácido e o aminoácido pode ser cerca de 3:4, enquanto a proporção de peso entre o derivado amino e o ácido orgânico pode ser cerca de 1:2.

[0053] A presente revelação também é dirigida aos métodos de administração da composição de construção de proteína revelada nesse relatório descritivo. L-carnitina, em combinação com leucina e creatina, foi descoberta para aumentar a síntese de proteína e/ou a força funcional em mamíferos. A fim de aumentar a síntese de proteína e/ou a força funcional

musculares, a presente revelação é dirigida a um método de administração a um mamífero de uma quantidade eficaz de uma composição de construção de proteína. As vantagens e benefícios acima podem ser obtidos sem nenhuma consequência adversa. Além disso, em uma modalidade, o mamífero pode não apresentar nenhuma diferença clinicamente substancial da função renal.

[0054] Em uma modalidade, um mamífero recebe a administração de uma quantidade eficaz de uma composição de construção de proteína que contém um componente de aminoácido. O componente de aminoácido pode compreender leucina. Leucina pode ser administrada em uma dosagem de cerca de 5 a 10.000 miligramas por dia, por exemplo, de cerca de 5 até cerca de 5.000 miligramas por dia, por exemplo, de cerca de 50 miligramas até cerca de 3.000 miligramas por dia. A dosagem, por exemplo, pode ser maior do que cerca de 100 miligramas por dia, por exemplo, maior do que cerca de 250 miligramas por dia, por exemplo, maior do que cerca de 500 miligramas por dia, por exemplo, maior do que cerca de 750 miligramas por dia. Com base na massa corporal, a dosagem pode ser de cerca de 1 miligrama por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 1.000 miligramas por quilograma de peso corporal por dia. Por exemplo, a dosagem pode ser de cerca de 5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 750 miligramas por quilograma de peso corporal por dia. Em uma modalidade particular, a dosagem pode ser de cerca de 10 miligramas por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 500 miligramas por quilograma de peso corporal por dia. Em outra modalidade particular, a dosagem pode ser maior do que cerca de 1

miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 10 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 15 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 20 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 25 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 30 miligramas por quilograma de peso corporal por dia ou maior do que cerca de 35 miligramas por quilograma de peso corporal por dia.

[0055] O mamífero também pode receber a administração de uma quantidade eficaz de um derivado de aminoácido. O derivado de aminoácido pode compreender L-carnitina. L-carnitina pode ser administrada em uma dosagem de cerca de 5 a 10.000 miligramas por dia, por exemplo, de cerca de 5 até cerca de 5.000 miligramas por dia, por exemplo, de cerca de 50 miligramas até cerca de 3.000 miligramas por dia. A dosagem, por exemplo, pode ser maior do que cerca de 100 miligramas por dia, por exemplo, maior do que cerca de 250 miligramas por dia, por exemplo, maior do que cerca de 500 miligramas por dia, por exemplo, maior do que cerca de 750 miligramas por dia. Com base na massa corporal, a dosagem pode ser de cerca de 1 miligrama por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 1.000 miligramas por quilograma de peso corporal por dia. Por exemplo, a dosagem pode ser de cerca de 5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 750 miligramas por quilograma de peso corporal por dia. Em uma modalidade particular, a dosagem pode ser de cerca de 10 miligramas por

quilograma de peso corporal por dia até cerca de 500 miligramas por quilograma de peso corporal por dia. Em outra modalidade particular, a dosagem pode ser maior do que cerca de 1 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 10 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 15 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 20 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 24 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 28 miligramas por quilograma de peso corporal por dia ou maior do que cerca de 30 miligramas por quilograma de peso corporal por dia.

[0056] Em uma modalidade, um mamífero recebe a administração de uma quantidade eficaz de uma composição de construção de proteína que contém um ácido orgânico e derivado e/ou sal deste. O ácido orgânico pode compreender creatina. Creatina pode ser administrada em uma dosagem de cerca de 5 a 15.000 miligramas por dia, por exemplo, de cerca de 5 até cerca de 10.000 miligramas por dia, por exemplo, de cerca de 50 miligramas até cerca de 5.000 miligramas por dia. A dosagem, por exemplo, pode ser maior do que cerca de 100 miligramas por dia, por exemplo, maior do que cerca de 500 miligramas por dia, por exemplo, maior do que cerca de 1.000 miligramas por dia, por exemplo, maior do que cerca de 1.250 miligramas por dia. Com base na massa corporal, a dosagem pode ser de cerca de 1 miligrama por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 1.000 miligramas por quilograma de peso corporal por dia. Por

exemplo, a dosagem pode ser de cerca de 5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 750 miligramas por quilograma de peso corporal por dia. Em uma modalidade particular, a dosagem pode ser de cerca de 10 miligramas por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 500 miligramas por quilograma de peso corporal por dia. Em outra modalidade particular, a dosagem pode ser maior do que cerca de 1 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 10 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 15 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 20 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 30 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, maior do que cerca de 40 miligramas por quilograma de peso corporal por dia ou maior do que cerca de 50 miligramas por quilograma de peso corporal por dia.

[0057] A composição de construção de proteína pode ser administrada regularmente, por exemplo, pelo menos duas a quatro vezes por semana. Por exemplo, a composição de construção de proteína pode ser administrada ao mamífero pelo menos a cada um a três dias. Além disso, a composição de construção de proteína pode ser administrada mais de uma vez por dia. Por exemplo, a composição de construção de proteína pode ser administrada ao mamífero uma a quatro vezes por dia. Em uma modalidade particular, a composição de construção de proteína é administrada diariamente. A dosagem pode ser de cerca de 5 a 30.000 miligramas por dia, por exemplo, de cerca

de 5 até cerca de 20.000 miligramas por dia, por exemplo, de cerca de 10 miligramas até cerca de 10.000 miligramas por dia, por exemplo, de cerca de 20 miligramas até cerca de 5.000 miligramas por dia, por exemplo, de cerca de 50 miligramas até cerca de 2.500 miligramas por dia. Com base na massa corporal, a dosagem pode ser de cerca de 1 miligrama por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 10.000 miligramas por quilograma de peso corporal por dia. Por exemplo, a dosagem pode ser de cerca de 5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 7.500 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, por exemplo, de cerca de 10 miligramas por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 5.000 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, por exemplo, de cerca de 15 miligramas por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 2.500 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, por exemplo, de cerca de 20 miligramas por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 1.000 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, por exemplo, de cerca de 25 miligramas por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 750 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, por exemplo, de cerca de 30 miligramas por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 500 miligramas por quilograma de peso corporal por dia, por exemplo, de cerca de 35 miligramas por quilograma de peso corporal por dia até cerca de 250 miligramas por quilograma de peso corporal por dia.

[0058] A composição de construção de proteína pode ser administrada ao mamífero em qualquer forma adequada usando

qualquer via de administração adequada. Por exemplo, a composição pode ser administrada oralmente isoladamente, em combinação com uma composição alimentícia, ou como parte de uma composição alimentícia. A composição também pode ser parte de um suplemento dietético ou como uma composição nutracêutica.

[0059] A composição de construção de proteína pode ser administrada oralmente como um sólido, líquido, suspensão ou gás. A composição pode ser administrada por via bucal ou por administração sublingual. Em uma modalidade, a composição de construção de proteína pode ser administrada como uma cápsula, comprimido, drágea, pílula, pastilha, gota, losango, pó, grânulo, xarope, chá, bebida, película fina, semente, pasta, erva, produto botânico e semelhantes.

[0060] Além de ser administrada oralmente, a dose de suplemento também pode ser administrada com o uso de outras vias, incluindo a via intranasal, intravenosa, intramuscular, intragástrica e semelhantes.

[0061] Quando a composição de construção de proteína é combinada com uma composição de alimento ou bebida, a composição de alimento ou bebida pode compreender qualquer composição adequada para consumo pelo mamífero. Essas composições incluem alimentos ou bebidas completas destinadas a fornecer os requisitos dietéticos necessários para o mamífero ou suplementos alimentares como, por exemplo, guloseimas e lanches. A composição alimentícia pode compreender péletes, uma bebida, uma barra, um alimento preparado contido em uma lata, um milk-shake, um suco, um produto alimentício derivado do leite, ou qualquer outra composição alimentícia funcional.

A composição alimentícia também pode compreender qualquer forma de um suplemento como, por exemplo, uma pílula, gel macio, figurino gomoso, wafer ou semelhantes.

[0062] Uma composição alimentícia ingerida pelo mamífero, além da composição de construção de proteína, também pode ser rica em L-carnitina, leucina e/ou creatina. A composição de construção de proteína da presente revelação, por exemplo, se destina a fornecer L-carnitina, leucina e/ou creatina adicionais, além das quantidades normais contidas em uma dieta-padrão e/ou das quantidades produzidas pelo corpo.

[0063] O mamífero tratado de acordo com a presente revelação pode compreender qualquer mamífero adequado. Por exemplo, o mamífero pode ser humano ou canino. A composição de construção de proteína pode ser alimentada a um mamífero de qualquer idade, por exemplo, desde o parto até a vida adulta no mamífero. Em várias modalidades o mamífero pode ser um humano, um cão, um gato, um cavalo, um porco, um carneiro ou uma vaca. Em muitas modalidades, o mamífero pode estar na vida adulta inicial ou tardia. Por exemplo, o mamífero ativo pode ter qualquer idade que seja pelo menos 10%, por exemplo, pelo menos 15%, por exemplo, pelo menos 20%, por exemplo, pelo menos 25%, por exemplo, pelo menos 30%, por exemplo, pelo menos 35%, por exemplo, pelo menos 40%, por exemplo, pelo menos 45%, por exemplo, pelo menos 50%, por exemplo, pelo menos 55%, por exemplo, pelo menos 60%, por exemplo, pelo menos 65%, por exemplo, pelo menos 70%, por exemplo, pelo menos 75%, por exemplo, pelo menos 85%, por exemplo, pelo menos 90%, por exemplo, pelo menos 95% de sua expectativa de vida esperada. O

mamífero pode ter uma idade tal que seja menos do que cerca de 95%, por exemplo, menos do que cerca de 90%, por exemplo, menos do que cerca de 85%, por exemplo, menos do que cerca de 80%, por exemplo, menos do que cerca de 75%, por exemplo, menos do que cerca de 70%, por exemplo, menos do que cerca de 65%, por exemplo, menos do que cerca de 60%, por exemplo, menos do que cerca de 55%, por exemplo, menos do que cerca de 50%, por exemplo, menos do que cerca de 45%, por exemplo, menos do que cerca de 40%, por exemplo, menos do que cerca de 35%, por exemplo, menos do que cerca de 30%, por exemplo, menos do que cerca de 25%, por exemplo, menos do que cerca de 20%, por exemplo, menos do que cerca de 15%, por exemplo, menos do que cerca de 10% de sua expectativa de vida esperada. Uma determinação da expectativa de vida pode se basear em tabelas atuariais, cálculos ou semelhantes.

[0064] A composição de construção de proteína pode ser administrada ao mamífero de acordo com a presente revelação independentemente da frequência, intensidade ou tipo de atividade física realizada pelo mamífero. O mamífero pode participar em atividades físicas com vários valores de MET. Em uma modalidade, o mamífero pode regularmente participar em atividade física de leve a intensa. Atividade física leve pode ter um MET de cerca de 3 MET até cerca de 6 MET. Atividade física moderada pode ter um MET de cerca de 6 MET até cerca de 10 MET. Atividade física intensa pode ter um MET de cerca de 10 MET ou maior. Em outra modalidade, o mamífero pode participar raramente em atividade física. Ainda em outra modalidade, o mamífero pode levar um estilo de vida sedentário,

em que o mamífero pode raramente ou nunca participar em atividade física. Em um estilo de vida sedentário, um mamífero pode participar principalmente ou exclusivamente em atividades sedentárias.

[0065] A composição de construção de proteína pode ser administrada ao mamífero antes, durante ou depois de um período de atividade física. Alternativamente, a composição pode ser administrada ao mamífero antes, durante ou depois de um período de atividade sedentária. Por exemplo, a composição pode ser administrada ao mamífero durante um período de repouso no leito prolongado ou outro período de inatividade prolongado.

[0066] A composição de construção de proteína é administrada em uma quantidade suficiente para aumentar a síntese de proteína muscular, aumentar a força funcional ou aumentar tanto a síntese de proteína muscular quanto a força funcional muscular sem precisar que o mamífero participe de atividade física.

[0067] A síntese de proteína muscular, em uma modalidade, pode ser determinada por monitoramento dos biomarcadores, da expressão e fosforilação de mTOR e suas proteínas *upstream* e *downstream* relacionadas na via, no músculo esquelético. Especificamente, a expressão de mTOR pode ser determinada e registrada antes e depois de um período de atividade. Para um mamífero tratado de acordo com a presente revelação, a expressão de mTOR antes e depois de um período de tempo pode variar por mais de 10%, por exemplo, por mais de 20%, por exemplo, por mais de 40%, por exemplo, por mais de 60%, por exemplo, por mais de 80%, por exemplo, por mais de 100%, por

exemplo, por mais de 150%, por exemplo, por mais de 200%.

[0068] Em uma modalidade, os mamíferos tratados de acordo com a presente revelação podem ter valores de mTOR totais após um período de atividade que são pelo menos 10%, por exemplo, pelo menos 20%, por exemplo, pelo menos 30%, por exemplo, pelo menos 40%, por exemplo, pelo menos 50%, por exemplo, pelo menos 60%, por exemplo, pelo menos 100% maiores do que o mesmo mamífero que não recebeu a administração da composição de construção de proteína.

[0069] A síntese de proteína pode ser monitorada por androgênios, receptores de androgênio, insulina, IGF-1, receptores de IGF-1 e qualquer estimulador conhecido da síntese de proteína.

[0070] Além da síntese aumentada de proteína muscular, a composição de construção de proteína também pode aumentar a força funcional. Em particular, a composição de construção de proteína pode aumentar a massa muscular magra e a força superior e inferior do corpo. A força funcional pode ser medida por um ponto final composto de medições de força e do músculo. O ponto final composto pode ser o produto dos valores para massa muscular (kg), força da extremidade superior por dinamômetro (kg), força da extremidade inferior por dinamômetro (kg), e teste de caminhada de 6 minutos (metros). Medições comparativas podem ser feitas antes e depois de um período de atividade.

[0071] Em uma modalidade, os mamíferos tratados de acordo com a presente revelação podem ter pontos finais compostos após certo período de tempo que são pelo menos 10%, por exemplo,

pelo menos 25%, por exemplo, pelo menos 50%, por exemplo, pelo menos 75%, por exemplo, pelo menos 100% mais do que o mesmo mamífero que não recebeu a administração do suplemento de L-carnitina.

[0072] A composição de construção de proteína da presente revelação também pode reduzir inflamação. A inflamação, em uma modalidade, pode ser determinada por monitoramento do biomarcador, TNF- α , no músculo esquelético. TNF- α é um marcador inflamatório envolvido na degradação de proteínas. A redução nos valores de TNF- α pode indicar uma redução na degradação de proteínas e perda muscular. Os valores de TNF- α podem ser determinados e registrados antes e depois de um período de atividade. Para um mamífero tratado de acordo com a presente revelação, os valores de TNF- α antes e depois de um período de tempo podem variar por mais de 0,5%, por exemplo, por mais de 1%, por exemplo, por mais de 5%, por exemplo, por mais de 10%, por exemplo, por mais de 20%, por exemplo, por mais de 40%, por exemplo, por mais de 60%, por exemplo, por mais de 80%, por exemplo, por mais de 100%, por exemplo, por mais de 150%, por exemplo, por mais de 200%.

[0073] Em uma modalidade, os mamíferos tratados de acordo com a presente revelação podem ter valores de TNF- α totais após um período de atividade que são pelo menos 0,5%, por exemplo, pelo menos 1%, por exemplo, pelo menos 5%, por exemplo, pelo menos 10%, por exemplo, pelo menos 20%, por exemplo, pelo menos 30%, por exemplo, pelo menos 40%, por exemplo, pelo menos 50%, por exemplo, pelo menos 60%, por exemplo, pelo menos 100% menores do que o mesmo mamífero que não recebeu a administração

da composição de construção de proteína.

[0074] A inflamação reduzida pode levar à degradação diminuída de proteínas.

[0075] Em uma modalidade, as composições da presente revelação podem conter outros aminoácidos incluindo, sem limitação, alanina, arginina, asparagina, aspartato, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina, e quaisquer combinações destes.

[0076] A composição de construção de proteína da presente revelação pode ainda compreender um ou mais excipientes. Excipientes exemplares, mas não limitantes, incluem antiaderentes, por exemplo, estearato de magnésio; aglutinantes, por exemplo, sacarídeos, álcoois de açúcar, gelatina e polímeros sintéticos; revestimentos, por exemplo, celulose, éter hidroxipropil metilcelulose (HPMC), goma-laca, zeína de proteína de milho, gelatina, ácidos graxos e ceras; agentes corantes, por exemplo, titânio óxido e corantes azo; desintegrantes, por exemplo, amido modificado, amido glicolato de sódio e polímeros reticulados, incluindo polivinilpirrolidona e carboximetil celulose sódica; enchimentos, por exemplo, maltodextrina; agentes flavorizantes, por exemplo, menta, alcaçuz, anis, baunilha, e sabores de frutas, incluindo pêssego, banana, uva, morango, mirtilo, framboesa e frutas vermelhas mistas; glidantes, por exemplo, sílica fumegada, talco e carbonato de magnésio; lubrificantes, por exemplo, talco, sílica, e gorduras,

incluindo estearina vegetal, estearato de magnésio e ácido esteárico; conservantes, por exemplo, antioxidantes, vitaminas, retinil palmitato, selênio, os aminoácidos cisteína e metionina, ácido cítrico, citrato de sódio e parabenos; absorventes; adoçantes, por exemplo, sacarose e sucralose; e veículos, por exemplo, vaselina e óleo mineral.

[0077] Em uma modalidade, a composição de construção de proteína da presente revelação pode ser combinada com vários aditivos e componentes que podem aprimorar uma ou mais propriedades da composição. Por exemplo, em uma modalidade, a composição de aditivo pode ser combinada com um pacote estabilizador que pode servir para estabilizar pelo menos uma propriedade da composição. Em uma modalidade particular, por exemplo, um pacote estabilizador pode ser adicionado à composição em uma quantidade suficiente para reduzir as propriedades hidroscópicas da composição e/ou evitar que a composição absorva umidade. Um pacote estabilizador também pode ser combinado com a composição de construção de proteína a fim de melhorar as propriedades de manipulação da composição. Por exemplo, o pacote estabilizador pode permitir que a composição tenha melhores propriedades de fluxo, especialmente quando em forma granular.

[0078] Em uma modalidade, a composição de construção de proteína pode ser combinada com um aglutinante de polímero em conjunto com um pacote estabilizador. Além disso, um material de revestimento também pode ser aplicado à composição após a composição ter sido combinada com o aglutinante de polímero e o pacote estabilizador. O material de revestimento, por

exemplo, pode conter pelo menos uma gordura. De acordo com a presente revelação, os componentes acima podem ser adicionados a qualquer composição farmacêutica adequada em adição à composição de construção de proteína da presente revelação. Por exemplo, os componentes acima podem ser adicionados a qualquer composição farmacêutica que contenha uma carnitina ou um aminoácido.

[0079] O aglutinante de polímero e o pacote estabilizador podem ser combinados com a composição de construção de proteína de uma forma que incorpore homogeneamente o pacote estabilizador no produto. Em uma modalidade, por exemplo, a composição de construção de proteína da presente revelação primeiro é combinada com um aglutinante de polímero, por exemplo, por meio de um processo de secagem por pulverização, e depois combinada com o pacote estabilizador. O aglutinante de polímero pode compreender qualquer polímero farmaceuticamente aceitável adequado, por exemplo, polímeros formadores de película e/ou polissacarídeos. Exemplos particulares de aglutinantes de polímero que podem ser usados de acordo com a presente revelação incluem amido, maltodextrina, goma arábica, arabinogalactano, gelatina, e misturas destes. Em uma modalidade, o aglutinante de polímero é adicionado à composição farmacêutica em uma quantidade de pelo menos cerca de 5% por peso, por exemplo, pelo menos cerca de 8% por peso, por exemplo, pelo menos cerca de 10% por peso, por exemplo, pelo menos cerca de 15% por peso. Um ou mais aglutinantes de polímero estão presentes na composição em uma quantidade menor do que cerca de 50% por peso, por exemplo, em

uma quantidade menor do que cerca de 45% por peso, por exemplo, em uma quantidade menor do que cerca de 40% por peso, por exemplo, em uma quantidade menor do que cerca de 35% por peso, por exemplo, em uma quantidade menor do que cerca de 30% por peso.

[0080] Em uma modalidade, o aglutinante de polímero pode compreender um amido, por exemplo, um amido modificado. O amido, por exemplo, pode ser derivado de milho ou milho ceroso. Em uma modalidade, o amido pode compreender amido HI-CAP100 vendido por "National Starch and Chemical Company".

[0081] Em uma modalidade alternativa, o aglutinante de polímero pode compreender arabinogalactano. Arabinogalactano é um polissacarídeo solúvel que não apenas serve como um aglutinante de polímero, mas também pode fornecer outros benefícios. Por exemplo, arabinogalactano pode aumentar a resposta imune adaptativa em algumas circunstâncias. Arabinogalactano é descrito, por exemplo, na Patente U.S. N° 8.784.844, que é incorporada nesse relatório descritivo por referência.

[0082] Em uma modalidade, arabinogalactano de lariço pode ser usado como o aglutinante de polímero. O arabinogalactano de lariço é um polissacarídeo altamente ramificado que é composto por unidades de galactose e unidades de arabinose na proporção aproximada de 6:1. O arabinogalactano de lariço é extraído de grandes árvores. O polissacarídeo possui um arcabouço de galactano com cadeias laterais de galactose e arabinose. Arabinogalactano está disponível comercialmente por Lonza Ltd.

[0083] Após o aglutinante de polímero ser combinado com a composição de construção de proteína, por exemplo, por meio de um processo de secagem por pulverização, a mistura resultante pode então ser combinada com um pacote estabilizador. Em uma modalidade, o pacote estabilizador compreende partículas de óxido em combinação com um sal de um ácido carboxílico. Em uma modalidade particular, o pacote estabilizador pode compreender um produto seco, por exemplo, um pó ou produto granular, que é combinado com a composição de construção de proteína e o aglutinante de polímero. Foi verificado que a combinação de partículas de óxido e um sal de um ácido carboxílico fornecer diversas vantagens e benefícios quando combinada com a composição de construção de proteína. Por exemplo, foi verificado que o pacote estabilizador estabiliza a composição de construção de proteína e torna a composição menos hidrosscópica. A composição também é mais fácil de manipular e, quando em forma granular, produz um produto que flui livremente.

[0084] As partículas de óxido que podem ser adicionadas à composição farmacêutica podem compreender sílica. Por exemplo, as partículas de óxido podem compreender partículas de sílica precipitadas. As partículas de sílica podem ter um tamanho de partícula (d50, difração a laser de acordo com o Teste ISO 13320) de menos do que cerca de 55 microns, por exemplo, menos do que cerca de 40 microns, por exemplo, menos do que cerca de 30 microns, por exemplo, menos do que cerca de 25 microns, por exemplo, menos do que cerca de 20 microns, por exemplo, menos do que cerca de 15 microns, por exemplo, menos do que cerca de

12 microns, por exemplo, menos do que cerca de 10 microns, por exemplo, menos do que cerca de 8 microns, por exemplo, menos do que cerca de 6 microns, por exemplo, menos do que cerca de 4 microns, por exemplo, menos do que cerca de 2 microns, por exemplo, menos do que cerca de 1 micron. O tamanho de partícula é tipicamente maior do que cerca de 0,5 micron, por exemplo, maior do que cerca de 1 micron. As partículas podem ter uma área de superfície específica (Teste ISO 9277) maior do que cerca de 120 m²/g, por exemplo, maior do que cerca de 130 m²/g, por exemplo, maior do que cerca de 150 m²/g, por exemplo, maior do que cerca de 170 m²/g, por exemplo, maior do que cerca de 200 m²/g, por exemplo, maior do que cerca de 220 m²/g. A área de superfície específica é geralmente menor do que cerca de 500 m²/g. As partículas de óxido, por exemplo, as partículas de sílica, podem estar presentes na composição farmacêutica em uma quantidade maior do que cerca de 0,01% por peso, por exemplo, em uma quantidade maior do que cerca de 0,05% por peso, por exemplo, em uma quantidade maior do que cerca de 0,1% por peso. As partículas de óxido estão geralmente presentes em uma quantidade menor do que 5% por peso, por exemplo, em uma quantidade menor do que cerca de 2% por peso, por exemplo, em uma quantidade menor do que cerca de 1,5% por peso, por exemplo, em uma quantidade menor do que 0,5% por peso.

[0085] Além das partículas de óxido, o pacote estabilizador também pode incluir um sal de um ácido carboxílico. O sal de um ácido carboxílico pode compreender um sal de um ácido graxo. O ácido graxo, por exemplo, pode ter um comprimento de cadeia de carbono de cerca de 6 átomos de carbono até cerca de 40

átomos de carbono, por exemplo, de cerca de 12 átomos de carbono até cerca de 28 átomos de carbono. Em uma modalidade, o sal do ácido carboxílico pode compreender um sal de estearato. Os sais de estearato que podem ser usados incluem estearato de cálcio, estearato de sódio, estearato de magnésio, misturas destes e semelhantes. Em uma modalidade, os sais do ácido carboxílico podem incluir tanto grupos hidrofílicos quanto grupos hidrofóbicos. O sal do ácido carboxílico pode estar presente na composição farmacêutica em uma quantidade maior do que cerca de 0,5% por peso, por exemplo, em uma quantidade maior do que cerca de 1% por peso, por exemplo, em uma quantidade maior do que cerca de 1,5% por peso. O sal do ácido carboxílico está geralmente presente em uma quantidade menor do que cerca de 5% por peso, por exemplo, em uma quantidade menor do que cerca de 4% por peso, por exemplo, em uma quantidade menor do que cerca de 3% por peso.

[0086] Além do aglutinante de polímero e do pacote estabilizador, a composição pode incluir vários outros componentes e ingredientes. Em uma modalidade, por exemplo, a composição pode conter um éster de ácido cítrico, por exemplo, um éster de ácido cítrico de um mono e/ou diglicerídeo de um ácido graxo. A composição também pode conter uma lecitina, por exemplo, uma lecitina obtida de semente de colza, girassol e semelhantes. Os componentes acima podem estar presentes na composição em quantidades relativamente menores, por exemplo, menos do que cerca de 2% por peso, por exemplo, menos do que cerca de 1,5% por peso, por exemplo, menos do que cerca de 1% por peso. Os componentes acima estão geralmente presentes em

uma quantidade maior do que cerca de 0,05% por peso, por exemplo, em uma quantidade maior do que cerca de 0,1% por peso.

[0087] Após os componentes acima serem combinados juntos para formar a composição farmacêutica, a composição pode opcionalmente ser combinada com um material de revestimento. Em uma modalidade, por exemplo, a composição farmacêutica pode compreender uma composição granular à qual é aplicado um material de revestimento que contém uma gordura. O material de revestimento, por exemplo, pode compreender um óleo hidrogenado, por exemplo, azeite de dendê hidrogenado. Em uma modalidade particular, o material de revestimento pode compreender azeite de dendê hidrogenado combinado com estearina de palma. Em uma modalidade, o óleo hidrogenado pode estar presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 5% até cerca de 35% por peso. A estearina de palma, por outro lado, pode estar presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 2% até cerca de 10% por peso. Quando presente juntos, a proporção de peso entre o azeite de dendê hidrogenado e a estearina de palma pode ser de cerca de 10:1 até cerca de 1:1, por exemplo, de cerca de 6:1 até cerca de 2:1. Em uma modalidade, o azeite de dendê hidrogenado e a estearina de palma estão presentes em uma proporção de peso de cerca de 4:1.

[0088] A presente revelação pode ser mais bem compreendida com referência aos exemplos seguintes.

Exemplo N° 1

[0089] Um estudo controlado por placebo, randomizado, duplo-cego, foi realizado para avaliar os efeitos de duas

composições de construção de proteína formuladas de acordo com a presente revelação sobre a síntese de proteína muscular, força funcional muscular, massa corporal magra e qualidade de vida global em adultos mais velhos saudáveis.

[0090] O estudo foi realizado com um tamanho de amostra de 42 adultos mais velhos saudáveis, com 14 indivíduos randomizados para cada braço do estudo de forma duplo-cega em uma proporção de 1:1:1. Cada indivíduo foi selecionado quanto à anuência com os critérios de inclusão e exclusão mostrados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Critérios de inclusão para indivíduos de teste

Adultos saudáveis do sexo masculino ou feminino, com idade de 55 a 70 anos

BMI de 21 kg/m² a 33 kg/m²

Indivíduos em boa condição física de modo que possam realizar o teste de exercício com segurança, como determinado pelo Investigador Qualificado com base na história médica, exame físico, eletrocardiograma e resultados laboratoriais

Indivíduos que sejam sedentários e não engajados atualmente em qualquer exercício regular.

Indivíduos que concordam em manter seu nível atual de atividade e hábitos dietéticos atuais por todo o período do experimento.

Indivíduos que tenham dado autorização informada voluntária, por escrito, para participar no estudo.

Tabela 2. Critérios de exclusão para indivíduos de teste

Indivíduos que são fumantes ou que tenham sido fumantes dentro do último 1 ano da seleção.

Mulheres grávidas ou que estejam amamentando

Indivíduos que apresentaram perda ou ganho de peso de mais do que 4,5 kg (aproximadamente 10 libras) dentro de 3 meses da randomização

Indivíduos diagnosticados com doença cardíaca ativa

Indivíduos com hipertensão não controlada (≥ 140 mmHg)

Indivíduos com déficit ou doença renal ou hepática

Indivíduos com quaisquer doenças importantes dos sistemas gastrointestinal, pulmonar ou endócrino

Indivíduos com uma história de convulsões

Indivíduos com Diabetes Tipo I e Tipo II

Indivíduos com câncer ativo (excluindo carcinoma de célula basal)

Indivíduos com enfermidade neurológica ou psiquiátrica significativa, incluindo doença de Parkinson e distúrbio bipolar

Indivíduos com doença da tireóide instável

Indivíduos que estejam imunocomprometidos (HIV-positivos, em medicação anti-rejeição, artrite reumatóide)

Indivíduos com placas ou parafusos de fixação de metal de uma cirurgia prévia

Indivíduos que estejam tomando anticoagulantes orais (que afinam o sangue) como, por exemplo, warfarin (Coumadin) ou Dabigatran (Pradaxa) ou agentes antiplaquetários como, por exemplo, Clopidogrel (Plavix)

Indivíduos que estejam tomando regularmente medicações NSAID como, por exemplo, aspirina, devem interromper pelo menos uma semana antes dos procedimentos de biópsia muscular com

microagulha.

Indivíduos com uma alergia conhecida a anestésicos

Indivíduos que apresentam atualmente qualquer condição médica que interfira com a habilidade para se submeter a um teste de força física durante o estudo

Indivíduos que tomam atualmente NHPs devem estar usando seu regime de dosagem atual por pelo menos um mês antes do nível de base e devem manter seu regime de dosagem atual por todo o experimento e não devem começar a tomar quaisquer novos NHPs por todo o experimento. Caso o indivíduo deseje parar de tomar o NHP antes de começar o experimento, ele deve fazê-lo pelo menos 1 semana antes da randomização.

Indivíduos que usam drogas ilícitas ou possuem uma história de álcool ou uso abusivo de drogas nos últimos 6 meses

Indivíduos que atualmente consomem mais do que 2 bebidas alcoólicas padronizadas por dia.

Indivíduos que participaram em um experimento de pesquisa clínica dentro de 30 dias antes da randomização.

Indivíduos com uma alergia ou sensibilidade ao ingrediente do produto em investigação.

Indivíduos com déficit cognitivo e/ou que são incapazes de dar autorização informada

Indivíduos que possuem resultados laboratoriais anormais ou qualquer outra condição médica ou psicológica que, na opinião do Investigador Qualificado, possa afetar de forma adversa a habilidade do indivíduo para completar o estudo ou suas medições ou que possa trazer risco significativo ao indivíduo.

[0091] As composições dos três suplementos nutricionais são

mostradas na Tabela 3. Os indivíduos receberam um dos três suplementos com base em se estavam no grupo da Amostra 1, da Amostra 2 ou no grupo de placebo. O grupo da Amostra 1 recebeu 4 gramas da composição designada por dia. O grupo da Amostra 2 recebeu 8 gramas da composição designada por dia. O grupo de placebo recebeu 3 gramas da composição designada por dia. Os indivíduos foram instruídos a esvaziar o conteúdo do sachê da composição designada em uma garrafa de suco de laranja e agitar vigorosamente por 1 min, e depois beber todo o conteúdo da garrafa. Cada sachê para a Amostra 1 e para a Amostra 2 continha 2,2 g de tartrato de L-carnitina. Os indivíduos foram instruídos para começar a tomar o produto no dia seguinte à randomização (Dia 1). Os indivíduos continuaram a tomar o produto por um período de 8 semanas.

[0092] Os indivíduos foram solicitados a manter seus níveis de atividade física e hábitos dietéticos atuais por todo o experimento.

Tabela 3. Composições de suplemento de L-Carnitina e Placebo		
Amostra 1	Ingredientes ativos	Outros ingredientes
		Maltodextrina
		Sacarose
		Dióxido de silício coloidal
		Sabor de frutas vermelhas mistas
		Sucralose
	Ingredientes ativos	Outros ingredientes

Amostra 2	L-carnitina (1500 mg)	Sacarose
	L-Leucina (2.000 mg)	Dióxido de silício coloidal
	Creatina monoidrato (3.000 mg)	Sabor de frutas vermelhas mistas
	Vitamina D3 (400 UI)	Sucralose
Placebo		Ácido tartárico
		Maltodextrina
		Sacarose
		Dióxido de silício coloidal
		Sabor de frutas vermelhas mistas
		Sucralose

[0093] Foram feitas avaliações no Dia 0, no Dia 29 ± 3 e no Dia 57 ± 3 do estudo. No Dia 29, os indivíduos foram contatados por telefone para monitorar eventos adversos e alterações em medicações concomitantes, bem como para estimular a anuência com o estudo regime de dosagem.

[0094] Os dados foram analisados para a população por protocolo, que consistia em todos os participantes que consumiram pelo menos 80% das doses de tratamento ou placebo, não cometeram nenhuma violação importante do protocolo e completaram todas as consultas do estudo e procedimentos conectados à medição da variável primária. A população por protocolo continha 39 indivíduos, na medida em que 3 indivíduos foram excluídos da população original de 42 indivíduos por

violações do protocolo. Para análise estatística, alterações dentro do grupo ao longo de 8 semanas de suplementação, e alterações pré-/pós-testes de força, foram testadas quanto à significância pelo teste-t de Student pareado ou pelo teste não paramétrico "Signed-Ranks Test" de Wilcoxon. As diferenças entre grupos nas alterações em 8 semanas foram testadas quanto à significância pelo teste-t de Student não pareado ou pelo teste não paramétrico "Mann-Whitney U Test". Nas tabelas seguintes, grupos de tratamento com letras sobrescritas diferentes são significantemente diferentes. Valores de probabilidade $P \leq 0,05$ são estatisticamente significantes.

[0095] A massa magra total foi medida para cada participante no Dia 0 e no Dia 57 ± 3 por meio de absorciometria de dupla emissão de energia de raios-X (DXA). Como mostrado na Figura 1 e na Tabela 4, a massa magra total foi significantemente aumentada (+1,01 kg, $P = 0,013$) no grupo da Amostra 2, mas não nos grupos da Amostra 1 (-0,03 kg, $P = 0,915$) ou no grupo de placebo (0,0 kg, $P = 0,986$).

[0096] Como revelado na Figura 2, massa magra do braço diferiu significantemente entre as Amostras 1 e 2 ($P = 0,012$) por volta do final de 8 semanas, com a Amostra 1 mostrando uma ligeira redução (-0,137 kg) na massa do braço e a Amostra 2 demonstrando um pequeno aumento (+0,135 kg) na massa do braço.

[0097] A Figura 3 demonstrou que participantes suplementados com a Amostra 2 também aumentaram a massa muscular da perna (+0,35 kg, $P = 0,005$), o que não se refletiu no grupo de placebo (-0,03 kg, $P = 0,811$). Indivíduos na Amostra 1 também exibiram um pequeno aumento, mas não significante, na

massa magra da perna (+0,17 kg, $P = 0,256$).

[0098] Como ilustrado na Figura 4, a massa magra total não-tronco aumentou significativamente no grupo da Amostra 2 por volta do final do estudo (+0,48 kg, $P = 0,006$). Essa alteração foi significativamente maior do que no grupo de placebo ($P < 0,05$), que tendeu a perder massa magra total não-tronco (-0,10 kg, $P = 0,560$). O grupo da Amostra 1 manteve sua massa magra total não-tronco pela duração do estudo (+0,03 kg, $P = 0,837$).

Tabela 4: Massas magras por DXA no nível de base e no final do estudo para todos os participantes na população de PP (N = 39) .

	Placebo	Amostra 1	Amostra 2	Valores P entre grupos			
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Global ^Δ	Placebo vs. Amostra 1 ^δ	Placebo vs. Amostra 2 ^δ	Amostra 1 vs. Amostra 2 ^δ
	(n)	(n)	(n)				
	Mediana (Min	Mediana (Min	Mediana (Min				
	- Max)	- Max)	- Max)				
	Valor P	Valor P	Valor P				
dentro do	dentro do	dentro do					
Grupo ‡	Grupo ‡	Grupo ‡					
Massa magra total (kg)							
Nível de base (Semana 0)	43,7 ± 9,1 (14) 40,8 (30,4 - 60,1)	44,8 ± 8,8 (11) 40,5 (33 - 60,1)	45,2 ± 8,6 (14) 42,2 (34,9 - 65,2)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	43,7 ± 9,2 (14) 40,8 (29,7 - 60,6)	45,0 ± 8,9 (11) 40,9 (33,5 - 61,6)	46,2 ± 9,7 (14) 43 (35 - 68,6)	-	-	-	-

Alteração do Nível de base até a Semana 8	-0,00 ± 1,04 (14) 0,23 (-2,11 - 1,36) p = 0,986	0,14 ± 1,22 (11) 0,48 (-1,61 - 1,6) p = 0,716	1,01 ± 1,30 (14) 0,98 (-1,37 - 3,41) p = 0,013	0,074	0,978	0,088	0,169
Massa magra do braço (kg)							
Nível de base (Semana 0)	4,91 ± 1,47 (14) 4,8 (3,29 - 7,69)	5,11 ± 1,72 (11) 4,11 (3,21 - 7,42)	4,93 ± 1,43 (14) 4,4 (3,5 - 7,9)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	4,84 ± 1,40 (14) 4,37 (3,06 - 7,22)	4,99 ± 1,68 (11) 4,09 (3,12 - 7,3)	5,07 ± 1,52 (14) 4,66 (3,39 - 7,98)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	-0,071 ± 0,276 (14) 0,015 (-0,55 - 0,42) p = 0,351	-0,123 ± 0,088 (11) -0,12 (-0,3 - -0,02) p < 0,001	0,135 ± 0,252 (14) 0,15 (-0,45 - 0,48) p = 0,067	0,019	0,863	0,061	0,026
Massa magra da perna (kg)							

Nível de base (Semana 0)	14,59 ± 3,13 (14) 13,98 (10,92 - 20,34)	14,30 ± 2,88 (11) 13,07 (10,91 - 19,02)	14,41 ± 3,06 (14) 13,87 (11,29 - 20,98)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	14,6 ± 3,2 (14) 13,6 (10,2 - 20,1)	14,6 ± 3,0 (11) 13,1 (11,7 - 20,1)	14,8 ± 3,2 (14) 14,1 (11,1 - 21,6)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	-0,03 ± 0,46 (14) -0,05 (-0,73 - 0,7) p = 0,811	0,29 ± 0,50 (11) 0,16 (-0,49 - 1,05) p = 0,086	0,35 ± 0,39 (14) 0,38 (-0,35 - 0,99) p = 0,005	0,069	0,185	0,076	0,947
Massa magra total não-tronco (kg)							
Nível de base (Semana 0)	19,5 ± 4,5 (14) 18,4 (14,2 - 27,7)	19,4 ± 4,5 (11) 16,8 (14,2 - 26,4)	19,3 ± 4,4 (14) 17,9 (14,8 - 28,9)	-	-	-	-

Consulta 3 (Semana 8)	19,4 ± 4,6 (14) 17,9 (13,3 - 27)	19,6 ± 4,6 (11) 16,8 (14,8 - 27,4)	19,8 ± 4,7 (14) 18,4 (14,5 - 29,5)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	-0,10 ± 0,64 (14) 0,02 (-1,2 - 1,12) p = 0,560	0,16 ± 0,51 (11) 0,14 (-0,67 - 0,93) p = 0,315	0,48 ± 0,56 (14) 0,54 (-0,48 - 1,22) p = 0,006	0,037	0,499	0,029	0,360
Massa magra do tronco (kg)							
Nível de base (Semana 0)	23,2 ± 10,8 (14) 20,1 (13,9 - 58)	23,9 ± 6,4 (11) 23,2 (16,4 - 39,3)	27,6 ± 11,0 (14) 23,6 (17,5 - 57,4)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	22,4 ± 6,2 (14) 20,2 (14 - 37,9)	22,1 ± 4,0 (11) 22,2 (16,1 - 29,9)	23,0 ± 4,1 (14) 22,5 (17,7 - 31,9)	-	-	-	-

Alteração do Nível de base até a Semana 8	-0,8 ± 10,1 (14) 0,1 (-30,9 - 19,3) p = 0,973*	-1,7 ± 5,1 (11) -0,4 (-17,1 - 0,6) p = 0,271*	-4,6 ± 9,9 (14) -0,2 (-28,4 - 1,7) p = 0,101*	0,943*	0,969*	0,942*	0,997*
--	--	---	---	--------	--------	--------	--------

N, número; DP, desvio-padrão; Min, mínimo; Max, máximo; kg, quilograma

Δ Comparações entre grupos foram feitas usando ANCOVA.

δ Comparações pareadas entre grupos foram feitas usando o procedimento de Tukey.

Comparações entre grupos foram feitas usando o teste-t de Student pareado.

* Foi necessária transformação logarítmica para obter normalidade. Grupos de tratamento com letras sobrescritas diferentes são significantemente diferentes. Valores de probabilidade $P \leq 0,05$ são estatisticamente significantes.

[0099] A força inferior da perna foi avaliada por dinamometria média da perna para cada participante no Dia 0 e no Dia 57 $\pm$ 3. Como mostrado na Figura 5 e na Tabela 5, a força inferior da perna foi significativamente aumentada no grupo da Amostra 2 (+1,0 kg, $P = 0,029$). Esse aumento na dinamometria da perna corresponde à elevação na massa muscular da perna (varredura por DXA) e foi significativamente diferente do grupo de placebo ($P = 0,012$), que exibiu força média da perna reduzida (-2,8 kg, $P = 0,061$) por volta do final de estudo. A Amostra 1 diferiu significativamente do grupo de placebo ($P = 0,023$) e manteve sua força média da perna por toda a duração do estudo (-0,4 kg, $P = 0,764$). Os marcadores da força superior do corpo, incluindo médias das mãos direita e esquerda, bem como a força média do braço, não se alteraram significativamente para qualquer grupo de tratamento.

Tabela 5: Resultados de dinamometria no nível de base e no final do estudo para todos os participantes na população de PP (N = 39) .

	Placebo	Amostra 1	Amostra 2	Valores P entre grupos			
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP				
	(n)	(n)	(n)		Placebo	Placebo	Amostra 1
	Mediana	Mediana	Mediana		vs.	vs.	vs.
	(Min - Max)	(Min - Max)	(Min - Max)	Global ^Δ	Amostra	Amostra 2	Amostra 2
	Valor P	Valor P	Valor P		1 ^δ	^δ	^δ
	dentro do	dentro do	dentro do				
	Grupo	Grupo	Grupo				
Média da mão direita (kg)							
Nível de base (Semana 0)	28,3 ± 10,3 (14)	26,5 ± 10,3 (11)	24,0 ± 9,9 (14)	-	-	-	-
	27,5 (4,5 - 45,6)	26,3 (11,2 - 45,9)	26 (7,6 - 40,8)				
Consulta 3 (Semana 8)	28,6 ± 11,6 (14)	24,9 ± 10,7 (11)	25,6 ± 9,4 (14)	-	-	-	-
	25,2 (3,9 - 49,8)	23,3 (10,3 - 42,3)	25,7 (10 - 41,1)				

Alteração do Nível de base até a Semana 8	0,3 ± 4,9 (14) -0,7 (-4,8 - 14,2) p = 0,819	-1,5 ± 4,2 (11) 0,3 (-11,6 - 4,2) p = 0,257	1,7 ± 6,3 (14) 0,3 (-6,8 - 19,5) p = 0,345	0,383	0,619	0,884	0,358
Média da mão esquerda (kg)							
Nível de base (Semana 0)	27,1 ± 11,2 (14) 26,8 (4,7 - 48,2)	26,2 ± 12,1 (11) 24,8 (9,4 - 52,1)	23,8 ± 10,6 (14) 25,3 (8,3 - 41,5)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	27,3 ± 10,2 (14) 26,2 (5,1 - 42)	25,8 ± 12,1 (11) 26,1 (9,8 - 50,9)	26,2 ± 9,6 (14) 25,3 (10,1 - 40,8)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	0,2 ± 4,3 (14) 1,1 (-7,6 - 7,7) p = 0,869	-0,3 ± 4,1 (11) -0,6 (-10,6 - 4,1) p = 0,791	2,3 ± 4,9 (14) 1,9 (-3,3 - 16,2) p = 0,095	0,363	0,921	0,552	0,366
Média do braço (kg)							

Nível de base (Semana 0)	27,7 ± 10,7 (14) 27,1 (4,6 - 46,9)	26,3 ± 11,2 (11) 25,7 (10,3 - 49)	23,9 ± 10,1 (14) 26,1 (7,9 - 41,1)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	27,9 ± 10,8 (14) 25,3 (4,5 - 45,9)	25,4 ± 11,3 (11) 24,1 (10 - 46,6)	25,9 ± 9,3 (14) 25,6 (10 - 39,9)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	0,2 ± 4,2 (14) 0 (-5,5 - 10) p = 0,828	-0,9 ± 4,0 (11) -0,1 (-11,1 - 4,2) p = 0,455	2,0 ± 5,3 (14) 0,9 (-3,8 - 17,8) p = 0,186	0,354	0,744	0,725	0,322
Média da perna (kg)							
Nível de base (Semana 0)	13,5 ± 6,4 (14) 12,4 (4,5 - 24,5)	15,7 ± 5,1 (11) 16,8 (6,9 - 23,6)	12,3 ± 7,2 (14) 10,5 (4,5 - 24,6)	-	-	-	-

Consulta 3 (Semana 8)	10,7 ± 3,6 (14) 9,9 (6,5 - 19,3)	15,7 ± 5,1 (11) 15,1 (9,4 - 26,6)	13,4 ± 6,2 (14) 13,1 (6 - 23,3)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	-2,8 ± 4,8 (14) ^a -2 (-14,8 - 2,4) p = 0,061 [†]	0,0 ± 4,5 (11) ^b 1,1 (-8,6 - 5,2) p = 0,952 [†]	1,0 ± 2,0 (14) ^b 1,2 (-3,8 - 4,5) p = 0,029 [†]	0,006 [†]	0,016 [†]	0,014 [†]	0,988 [†]

N, número; DP, desvio-padrão; Min, mínimo; Max, máximo; kg, quilograma

Δ Comparações entre grupos foram feitas usando ANCOVA.

δ Comparações pareadas entre grupos foram feitas usando o procedimento de Tukey.

Comparações entre grupos foram feitas usando o teste-t de Student pareado.

† Foi necessária transformação de raiz quadrada para obter normalidade.

Grupos de tratamento com letras sobrescritas diferentes são significantemente diferentes. Valores de probabilidade $P \leq 0,05$ são estatisticamente significantes.

[00100] Os participantes completaram o teste de caminhada de seis minutos no Dia 0 e no Dia 57 ± 3 . A Tabela 6 mostra que os participantes que tomam placebo tiveram uma redução significativa em sua pontuação de falta de ar após caminhada ao final do estudo em relação ao nível de base ($-0,43$, $P < 0,05$). Não houve alterações importantes nos metros totais caminhados, pontuação de falta de ar antes da caminhada, e pontuação de fadiga antes/depois a caminhada em todos os grupos de tratamento.

Tabela 6: Teste de caminhada de seis minutos no nível de base e no final do estudo para todos os participantes na população de PP (N = 39) .

	Placebo	Amostra 1	Amostra 2	Valores P entre grupos			
	Média ± DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo	Média ± DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo	Média ± DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo	Global ^Δ	Placebo vs. Amostra 1 ^δ	Placebo vs. Amostra 2 ^δ	Amostra 1 vs. Amostra 2 ^δ
Metros caminhados em seis minutos (m)							
Nível de base (Semana 0)	526 ± 80 (14) 542 (336 - 633)	458 ± 127 (11) 442 (239 - 695)	432 ± 109 (14) 460 (220 - 540)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	530 ± 100 (14) 560 (220 - 627)	444 ± 119 (11) 497 (220 - 560)	462 ± 113 (14) 490 (238 - 600)	-	-	-	-

Alteração do Nível de base até a Semana 8	3 ± 69 (14) -3 (-116 - 140) p = 0,704 †	-14 ± 107 (11) -8 (-222 - 135) p = 0,617 †	30 ± 70 (14) 27 (-120 - 138) p = 0,126 †	0,310 †	0,326 †	0,961 †	0,449 †
Pontuação de falta de ar antes de caminhar							
Nível de base (Semana 0)	0,00 ± 0,00 (14) 0 (0 - 0)	0,09 ± 0,30 (11) 0 (0 - 1)	0,21 ± 0,80 (14) 0 (0 - 3)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	0,000 ± 0,000 (14) 0 (0 - 0)	0,045 ± 0,151 (11) 0 (0 - 0,5)	0,036 ± 0,134 (14) 0 (0 - 0,5)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	0,00 ± 0,00 (14) 0 (0 - 0) p = 1,000 †	-0,05 ± 0,15 (11) 0 (-0,5 - 0) p = 1,000 †	-0,18 ± 0,67 (14) 0 (-2,5 - 0) p = 1,000 †	0,555¤	0,93¤	0,94¤	1,00 ¤
Pontuação de falta de ar após caminhar							

Nível de base (Semana 0)	1,04 ± 0,91 (14) 1 (0 - 3)	0,55 ± 0,79 (11) 0 (0 - 2)	1,07 ± 2,16 (14) 0 (0 - 7)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	0,61 ± 0,56 (14) 0,5 (0 - 2)	0,41 ± 0,58 (11) 0,5 (0 - 2)	1,00 ± 1,79 (14) 0 (0 - 5)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	-0,43 ± 0,70 (14) -0,5 (-2 - 0,5) p = 0,044 †	-0,14 ± 0,64 (11) 0 (-1,5 - 0,5) p = 0,590 †	-0,07 ± 0,87 (14) 0 (-2 - 2) p = 0,730 †	0,347 ‡	0,45 ‡	0,46 ‡	1,00 ‡
Alteração na pontuação de falta de ar após caminhar							
Nível de base (Semana 0)	1,04 ± 0,91 (14) 1 (0 - 3)	0,45 ± 0,65 (11) 0 (0 - 2)	0,86 ± 1,60 (14) 0 (0 - 5)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	0,61 ± 0,56 (14) 0,5 (0 - 2)	0,36 ± 0,45 (11) 0,5 (0 - 1,5)	0,96 ± 1,70 (14) 0 (0 - 5)	-	-	-	-

Alteração do Nível de base até a Semana 8	-0,43 ± 0,70 (14) -0,5 (-2 - 0,5) p = 0,044 ‡	-0,09 ± 0,66 (11) 0 (-1,5 - 0,5) p = 0,792 ‡	0,11 ± 0,68 (14) 0 (-1 - 2) p = 0,792 ‡	0,155 ¢	0,33 ¢	0,20 ¢	0,98 ¢
Pontuação de fadiga antes de caminhar							
Nível de base (Semana 0)	0,54 ± 0,93 (14) 0 (0 - 3)	0,50 ± 1,02 (11) 0 (0 - 3)	0,21 ± 0,54 (14) 0 (0 - 2)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	0,39 ± 0,92 (14) 0 (0 - 3)	0,18 ± 0,60 (11) 0 (0 - 2)	0,25 ± 0,80 (14) 0 (0 - 3)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	-0,14 ± 0,57 (14) 0 (-1 - 1) p = 0,387 ‡	-0,32 ± 1,27 (11) 0 (-3 - 2) p = 0,461 ‡	0,04 ± 0,95 (14) 0 (-1,5 - 3) p = 0,854 ‡	0,929 ¢	0,98 ¢	0,99 ¢	0,94 ¢
Pontuação de fadiga após caminhar							

Nível de base (Semana 0)	0,82 ± 0,91 (14) 0,5 (0 - 3)	0,82 ± 1,03 (11) 0,5 (0 - 3)	0,64 ± 1,36 (14) 0 (0 - 5)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	0,61 ± 0,86 (14) 0,5 (0 - 3)	0,45 ± 0,88 (11) 0 (0 - 3)	0,93 ± 1,25 (14) 0,25 (0 - 3)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	-0,21 ± 0,64 (14) -0,25 (-1,5 - 1) p = 0,266 †	-0,36 ± 1,38 (11) 0 (-3 - 2,5) p = 0,348 †	0,29 ± 1,17 (14) 0 (-2 - 3) p = 0,394 †	0,254 ‡	0,98 ‡	0,38 ‡	“
Alteração na pontuação de fadiga após caminhar							
Nível de base (Semana 0)	0,29 ± 0,64 (14) 0,25 (-1 - 2)	0,32 ± 0,64 (11) 0 (-0,5 - 2)	0,43 ± 1,33 (14) 0 (0 - 5)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	0,21 ± 0,26 (14) 0 (0 - 0,5)	0,27 ± 0,34 (11) 0 (0 - 1)	0,68 ± 1,05 (14) 0 (0 - 3)	-	-	-	-

Alteração do	-0,07 ±	-0,05 ±	0,25 ± 1,03				
Nível de base	0,68 (14)	0,65 (11)	(14)				
até a Semana 8	0 (-1,5 - 1,5)	0 (-1,5 - 1)	0 (-2 - 2,5)	0,437 ¤	0,92 ¤	0,47 ¤	0,75 ¤
	p = 0,660 †	p = 1,000 †	p = 0,341 †				

N, número; DP, desvio-padrão; Min, mínimo; Max, máximo

Δ Comparações entre grupos foram feitas usando ANCOVA.

δ Comparações pareadas entre grupos foram feitas usando o procedimento de Tukey.

Comparações entre grupos foram feitas usando o teste-t de Student pareado.

† Foi necessária transformação de raiz quadrada para obter normalidade.

¤ Comparações entre grupos foram feitas usando o teste de Kruskal Wallis.

‡ Comparações entre grupos foram feitas usando o "Signed-Rank Test".

Valores de probabilidade $P \leq 0,05$ são estatisticamente significantes.

[00101] A qualidade de vida foi determinada pelas respostas dos participantes ao questionário RAND SF-36 no Dia 0 e no Dia 57 $\pm$ 3 mostrado na Tabela 7. O questionário SF-36 foi desenvolvido em RAND como parte do "Medical Outcomes Study". O grupo da Amostra 1 mostrou uma tendência em direção ao aumento de sua proporção energia/fadiga (+6,1, $P = 0,073$) por volta do final do estudo em relação ao nível de base. Todas as outras medidas de qualidade de vida, incluindo funcionamento físico, funcionamento de papel (físico ou emocional), bem-estar emocional, funcionamento social, dor e saúde geral, não foram significativamente alteradas por qualquer intervenção.

Tabela 7: Resultados do questionário SF-36 no nível de base e no final do estudo para todos os participantes na população de PP (N = 39) .

	Placebo	Amostra 1	Amostra 2	Valor P ^α			
	Média ± DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo ‡	Média ± DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo ‡	Média ± DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo ‡				
				Global ^α	Placebo vs. Amostra 1 ^δ	Placebo vs. Amostra 2 ^δ	Amostra 1 vs. Amostra 2 ^δ
Funcionamento físico							
Nível de base (Semana 0)	88,6 ± 16,2 (14) 97,5 (50 - 100)	86,4 ± 15,2 (11) 95 (60 - 100)	81,1 ± 19,0 (14) 90 (35 - 100)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	88,6 ± 14,6 (14) 97,5 (65 - 100)	85,9 ± 12,0 (11) 85 (60 - 100)	80,7 ± 13,4 (14) 82,5 (50 - 100)	-	-	-	-

Alteração do Nível de base até a Semana 8	0,0 ± 8,3 (14) 0 (-15 - 20) p = 1,000	-0,5 ± 7,2 (11) 0 (-15 - 15) p = 0,890	-0,4 ± 14,9 (14) -2,5 (-25 - 35) p = 0,720	0,713	0,78	0,21	0,63
Funcionamento de papel/físico							
Nível de base (Semana 0)	90,2 ± 19,7 (14) 100 (50 - 100)	97,7 ± 5,1 (11) 100 (87,5 - 100)	90,2 ± 17,1 (14) 100 (50 - 100)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	93,8 ± 12,7 (14) 100 (62,5 - 100)	95,5 ± 11,6 (11) 100 (62,5 - 100)	92,9 ± 16,0 (14) 100 (50 - 100)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	3,6 ± 19,9 (14) 0 (-25 - 50) p = 0,588	-2,3 ± 7,5 (11) 0 (-25 - 0) p = 1,000	2,7 ± 25,6 (14) 0 (-50 - 50) p = 0,833	0,596	0,99	1,00	0,98
Funcionamento de papel/emocional							

Nível de base (Semana 0)	96,4 ± 13,4 (14) 100 (50 - 100)	100,0 ± 0,0 (11) 100 (100 - 100)	97,6 ± 6,1 (14) 100 (83,3 - 100)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	100,0 ± 0,0 (14) 100 (100 - 100)	93,9 ± 13,5 (11) 100 (66,7 - 100)	95,2 ± 12,1 (14) 100 (66,7 - 100)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	3,6 ± 13,4 (14) 0 (0 - 50) p = 1,000	-6,1 ± 13,5 (11) 0 (-33,3 - 0) p = 0,346	-2,4 ± 14,4 (14) 0 (-33,3 - 16,7) p = 0,577	0,319	0,72	0,79	0,99
Energia/fadiga							
Nível de base (Semana 0)	68,9 ± 21,0 (14) 72,5 (25 - 90)	68,2 ± 17,4 (11) 70 (35 - 90)	58,2 ± 20,1 (14) 60 (10 - 80)	-	-	-	-

Consulta 3 (Semana 8)	68,6 ± 16,5 (14) 65 (35 - 100)	77,3 ± 11,7 (11) 80 (60 - 100)	57,5 ± 19,3 (14) 60 (20 - 85)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	-0,4 ± 19,6 (14) ^{a,b} 0 (-40 - 45) p = 0,780	9,1 ± 10,0 (11) ^b 10 (-5 - 25) p = 0,025	-0,7 ± 15,8 (14) ^a 0 (-45 - 15) p = 0,691	0,135	0,419	0,341	0,027
Bem-estar emocional							
Nível de base (Semana 0)	84,9 ± 15,2 (14) 88 (40 - 100)	86,5 ± 7,4 (11) 88 (76 - 100)	76,3 ± 14,2 (14) 82 (48 - 96)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	84,3 ± 12,8 (14) 86 (52 - 100)	87,3 ± 12,2 (11) 92 (60 - 100)	81,1 ± 10,2 (14) 84 (60 - 92)	-	-	-	-

Alteração do Nível de base até a Semana 8	-0,6 ± 13,8 (14) 0 (-32 - 36) p = 0,670	0,7 ± 10,1 (11) 4 (-24 - 12) p = 0,509	4,9 ± 12,8 (14) 4 (-12 - 28) p = 0,261	0,432	0,70	0,54	0,17
Funcionamento social							
Nível de base (Semana 0)	51,8 ± 4,5 (14) 50 (50 - 62,5)	50,0 ± 5,6 (11) 50 (37,5 - 62,5)	48,2 ± 8,3 (14) 50 (25 - 62,5)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	50,0 ± 0,0 (14) 50 (50 - 50)	52,3 ± 9,4 (11) 50 (37,5 - 75)	56,2 ± 19,5 (14) 50 (25 - 100)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	-1,8 ± 4,5 (14) 0 (-12,5 - 0) p = 0,346	2,3 ± 10,9 (11) 0 (-12,5 - 25) p = 0,572	8,0 ± 20,0 (14) 0 (-12,5 - 50) p = 0,202	0,368	0,93	0,78	0,96
Dor							

Nível de base (Semana 0)	84,1 ± 18,3 (14) 90 (45 - 100)	83,4 ± 12,3 (11) 80 (57,5 - 100)	77,7 ± 15,1 (14) 78,8 (42,5 - 100)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	84,8 ± 14,6 (14) 90 (67,5 - 100)	83,0 ± 15,4 (11) 90 (57,5 - 100)	78,0 ± 20,6 (14) 85 (35 - 100)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	0,7 ± 11,0 (14) 0 (-12,5 - 22,5) p = 1,000	-0,5 ± 13,0 (11) 0 (-22,5 - 12,5) p = 1,000	0,4 ± 23,3 (14) -5 (-32,5 - 57,5) p = 0,944	0,900	0,90	0,66	0,92
Saúde geral							
Nível de base (Semana 0)	85,4 ± 14,3 (14) 90 (55 - 100)	85,9 ± 14,3 (11) 90 (50 - 100)	75,7 ± 16,9 (14) 82,5 (40 - 95)	-	-	-	-

Consulta 3 (Semana 8)	83,2 ± 12,3 (14) 80 (60 - 100)	86,0 ± 8,2 (11) 85 (70 - 100)	77,5 ± 13,7 (14) 80 (55 - 100)	-	-	-	-
Alteração do Nível de base até a Semana 8	-2,1 ± 11,4 (14) 0 (-30 - 10) p = 0,892	0,1 ± 12,2 (11) 0 (-15 - 31,2) p = 0,733	1,8 ± 11,9 (14) -2,5 (-15 - 30) p = 0,662	0,930	0,78	0,59	0,25

N, número; DP, desvio-padrão; Min, mínimo; Max, máximo

¤ Comparações entre grupos foram feitas usando o teste de Kruskal Wallis.

δ Comparações pareadas entre grupos foram feitas usando o procedimento de Tukey.

‡ Comparações entre grupos foram feitas usando o teste-t de Student pareado.

Valores de probabilidade $P \leq 0,05$ são estatisticamente significantes.

[00102] Para análise de mRNA, biópsias de músculo foram feitas de participantes (n=38) no Dia 0 e no Dia 57 ± 3 para avaliar o efeito das Amostras 1 e 2 ou placebo sobre os níveis de expressão de mRNA dentro da via de ubiquitina-proteassoma, sinalização de fator de crescimento/proteína e vias de sinalização pró-inflamatórias. mRNA foi isolado de tecido muscular coletado no nível de base e no final do estudo. A partir do mRNA, cDNA foi sintetizado e analisado usando técnicas de RT-PCR. Os genes de sinalização anabólica/de síntese de proteína (receptor de androgênio, receptor de insulina, receptor de IGF-e & de IGF-1), os genes de sinalização catabólica/de degradação de proteína (atrofina-1 e MuFR1) e os genes de citocinas/receptores de citocina (IL-6, receptor de IL-6, TNF α , TNFrSF1A, TNFrSF1B) foram testados em conjunto com GAPDH como o controle endógeno. A expressão de mRNA para as biópsias de músculo coletadas sugere que as Amostras afetam tanto as vias anabólicas quanto as vias catabólicas.

[00103] Para os genes de sinalização de fator de crescimento/proteína, a Tabela 8 revela que não foram observadas diferenças significantes entre grupos; no entanto, houve uma tendência para que ambos os grupos de Carnitina tivessem uma transcrição maior desses genes, comparados com placebo.

[00104] O número de indivíduos (N = 38) para a Tabela 8 é refletido pelo processamento e isolamento de mRNA de biópsias de músculo dos indivíduos feitas no Dia 0 e no Dia 57 ± 3. Foram necessárias amostras de músculo no nível de base e ao

final do estudo para essa análise (para ver as alterações relativas nos marcadores solicitados) e alguns dos indivíduos não tiveram músculo esquelético suficiente para gerar a quantidade de mRNA necessária para efetuar a análise molecular.

Tabela 8: Alterações relativas na quantidade de transcrição gênica (mRNA) do nível de base até o final do estudo para todos os participantes na população de PP (N = 38).

	Placebo	Amostra 1	Amostra 2	Valor P α			
	Média $\pm$ DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo	Média $\pm$ DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo	Média $\pm$ DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo	Global α	Placebo vs. Amostra 1 δ	Placebo vs. Amostra 2 δ	Amostra 1 vs. Amostra 2 δ
Receptor de androgênio							
Alteração da quantidade relativa na transcrição gênica (normalizada para GAPDH) Nível de base comparado com o final do	0,93 $\pm$ 0,43 (14) 0,82 (0,47 - 1,67) p = 0,192 *	0,94 $\pm$ 0,37 (11) 1,01 (0,24 - 1,41) p = 0,335 *	1,10 $\pm$ 0,42 (13) 1,08 (0,61 - 2,26) p = 0,703 *	0,421 *	0,529 *	0,999 *	0,459 *

estudo							
Atrogina-1							
Alteração da quantidade relativa na transcrição gênica (normalizada para GAPDH) Nível de base comparado com o final do estudo	0,98 ± 0,44 (14) 0,94 (0,38 - 1,68) p = 0,375 *	1,51 ± 0,61 (11) 1,25 (0,97 - 2,68) p = 0,013 *	1,25 ± 0,46 (13) 1,1 (0,57 - 2,17) p = 0,142 *	0,030 *	0,545 *	0,025 *	0,205 *
Fator de crescimento insulina-like-1							
Alteração da quantidade relativa na transcrição gênica (normalizada para GAPDH) Nível de	0,52 ± 0,28 (14) 0,52 (0,14 - 1,23) p < 0,001 *	0,74 ± 0,53 (11) 0,62 (0,04 - 1,52) p = 0,070 *	1,04 ± 0,72 (13) 0,86 (0,19 - 2,82) p = 0,404 *	0,122 *	0,223 *	0,990 *	0,143 *

base comparado com o final do estudo							
Receptor de Fator de crescimento insulina-like-1							
Alteração da quantidade relativa na transcrição gênica (normalizada para GAPDH) Nível de base comparado com o final do estudo	1,05 ± 0,65 (14) 0,99 (0,29 - 2,99) p = 0,515 *	1,37 ± 1,21 (11) 1,21 (0,11 - 4,51) p = 0,817 *	1,41 ± 0,86 (13) 1,13 (0,3 - 3,03) p = 0,422 *	0,647 *	0,745 *	0,996 *	0,663 *
IL-6							
Alteração da quantidade relativa na transcrição gênica	0,56 ± 0,37 (14) 0,57 (0,05 - 1,3) p = 0,005 *	1,64 ± 2,09 (11) 0,77 (0,03 - 7,08) p = 0,460 *	1,06 ± 0,69 (13) 0,8 (0,22 - 2,47) p = 0,473 *	0,194 *	0,870 *	0,453 *	0,183 *

(normalizada para GAPDH) Nível de base comparado com o final do estudo							
Receptor de IL-6							
Alteração da quantidade relativa na transcrição gênica (normalizada para GAPDH) Nível de base comparado com o final do estudo	1,06 ± 1,07 (14) 0,74 (0,27 - 4,28) p = 0,249 *	1,29 ± 0,88 (11) 1,17 (0,31 - 3,3) p = 0,885 *	1,28 ± 0,68 (13) 1,2 (0,39 - 2,84) p = 0,455 *	0,371 *	0,949 *	0,584 *	0,368 *
Receptor de insulina							
Alteração da quantidade relativa na	0,97 ± 0,58 (14) 1,02 (0,1 -	1,26 ± 1,36 (11) 0,91 (0,22 -	1,18 ± 0,83 (13) 0,92 (0,09 -	0,813 *	0,966 *	0,933 *	0,799 *

transcrição gênica (normalizada para GAPDH) Nível de base comparado com o final do estudo	2,29) p = 0,235 *	4,96) p = 0,556 *	3,49) p = 0,744 *				
MuRF1							
Alteração da quantidade relativa na transcrição gênica (normalizada para GAPDH) Nível de base comparado com o final do estudo	1,23 ± 0,76 (14) 1,02 (0,48 - 3,24) p = 0,679 *	2,00 ± 1,27 (11) 1,8 (0,9 - 5,44) p = 0,005 *	1,40 ± 1,10 (13) 1,2 (0,37 - 4,68) p = 0,503 *	0,092 *	0,178 *	0,100 *	0,957 *
TNF-α							
Alteração da	0,43 ± 0,37	0,76 ± 1,13	1,13 ± 1,17	0,054 *	0,188 *	0,873 *	0,053 *

quantidade relativa na transcrição gênica (normalizada para GAPDH) Nível de base comparado com o final do estudo	(14) 0,32 (0,02 - 1,28) p = 0,001 *	(11) 0,48 (0,02 - 3,99) p = 0,033 *	(13) 0,57 (0,28 - 4,44) p = 0,320 *				
Superfamília do receptor de TNF 1A							
Alteração da quantidade relativa na transcrição gênica (normalizada para GAPDH) Nível de base comparado com o final do estudo	0,61 ± 0,31 (14) 0,57 (0,17 - 1,15) p = 0,001 *	0,83 ± 0,54 (11) 0,74 (0,18 - 1,91) p = 0,097 *	1,00 ± 0,61 (13) 0,86 (0,35 - 2,67) p = 0,385 *	0,145 *	0,501 *	0,722 *	0,124 *

Superfamília do receptor de TNF 1B							
Alteração da quantidade relativa na transcrição gênica (normalizada para GAPDH) Nível de base comparado com o final do estudo	0,67 ± 0,38 (14) 0,58 (0,18 - 1,44) p = 0,004 *	0,75 ± 0,58 (11) 0,58 (0,09 - 1,92) p = 0,056 *	1,04 ± 0,70 (13) 0,93 (0,21 - 3,1) p = 0,432 *	0,217 *	0,237 *	0,936 *	0,353 *

N, número; DP, desvio-padrão; Min, mínimo; Max, máximo

Δ Comparações entre grupos foram feitas usando ANCOVA.

δ Comparações pareadas entre grupos foram feitas usando o procedimento de Tukey.

Comparações entre grupos foram feitas usando o teste-t de Student pareado. Comparações entre grupos foram feitas usando o teste-t de Student pareado.

Valores de probabilidade $P \leq 0,05$ são estatisticamente significantes.

[00105] As biópsias de músculo feitas no Dia 0 e no Dia 57 $\pm$ 3 de participantes (n=33) foram usadas para avaliar o efeito das Amostras 1 e 2 ou placebo sobre a expressão de proteína/atividade das vias de sinalização de síntese de proteína mTOR/S6K/4EBP1 e pró-inflamatórias NF κ B (p65/p50). Proteína foi isolada de tecido muscular coletado no nível de base e no final do estudo, quando biópsias pré- e pós-exercício foram coletadas. Biópsias de músculo pós-exercício foram obtidas aproximadamente 1 hora após as biópsias pré-exercício. *Western blotting* foi feito com concentrações iguais (40 μ g) de proteína separadas em géis de SDS-PAGE 8-12%, que foram então transferidas para membranas de nitrocelulose, e marcadas imunologicamente com anticorpos específicos para cada proteína de interesse. A detecção desses anticorpos foi feita usando quimioluminescência intensificada (ECL).

[00106] Como mostrado na Tabela 9, houve alterações importantes nos níveis de proteína muscular de participantes que tomam a Amostra 1 e a Amostra 2 da semana 0 (nível de base) até a semana 8 (final do estudo) pré-exercício. Na Tabela 9, a fim de minimizar a variabilidade entre rodadas, as áreas sob a curva foram padronizadas em relação aos microgramas de proteína.

[00107] As Figuras 6-9 ilustram alterações na expressão de mTOR desde o nível de base até a semana 8 em cada grupo de tratamento. Como observado na Tabela 9 e na Figura 9, dentro do grupo, participantes na Amostra 2 mostraram um aumento significativo de 81% na expressão total de mTOR ($p = 0,017$) na semana 8 - pré-exercício em relação aos níveis de mTOR no nível

de base.

[00108] As Figuras 14-17 ilustram alterações em Fosfo-4EBP1 e 4EBP1-Total desde o nível de base até a semana 8 em cada grupo de tratamento. Como mostrado na Tabela 9 e na Figura 15, a Amostra 2 teve uma tendência em direção a uma redução de 24% na fosforilação da proteína de 4EBP-1 ($p = 0,057$) na semana 8 - pré-exercício comparada com a semana 0.

[00109] As Figuras 18-21 ilustram alterações em Fosfo-P65 e P65-Total desde o nível de base até a semana 8 em cada grupo de tratamento. Como observado na Tabela 9 e na Figura 22, o grupo da Amostra 1 mostrou uma diminuição significativa dentro do grupo de 38% para fosforilação por p65 do complexo NF- κ B ($p = 0,021$) quando se compara a semana 0 com a semana 8 - pré-exercício. Como mostrado na Figura 21, houve uma tendência em direção ao grupo da Amostra 1 possuir uma quantidade significativamente reduzida de expressão de p65 total, comparado com o grupo de placebo quando se compara a semana 0 com a semana 8 - pré-exercício ($p = 0,087$).

[00110] Como mostrado na Tabela 9 e na Figura 6, houve também alterações significantes dentro do grupo nos níveis de proteína muscular de participantes que tomam a Amostra 1 e a Amostra 2 da semana 0 (nível de base) até a semana 8 (final do estudo) pós-exercício. Como ilustrado nas Figuras 6-9, a fosforilação de mTOR foi significativamente aumentada por 41% ($p = 0,015$) no grupo da Amostra 1 e reduzida por 35% ($p = 0,051$) no grupo da Amostra 2. No entanto, como a Figura 9 mostra, a expressão total de mTOR foi aumentada por 56% ($p = 0,058$) no grupo da Amostra 2, que era um limite significativo e

pode compensar a diminuição em sua fosforilação para esse grupo na semana 8 - pós-exercício em relação ao nível de base. Como observado na Figura 7, entre grupos, houve uma diferença significativa entre os grupos da Amostra 1 e da Amostra 2 quando se comparam as alterações desde a semana 0 até a semana 8 - pós-exercício de fosfo-mTOR ($p = 0,016$).

[00111] As Figuras 10-13 ilustram alterações em Fosfo-S6K e S6K-Total desde o nível de base até a semana 8 em cada grupo de tratamento. Como observado na Figura 11, a fosforilação de S6K foi significativamente diminuída por 36% ($p = 0,019$) no grupo da Amostra 1 quando se compara a semana 0 com a semana 8 - pós-exercício. Por outro lado, como mostrado na Figura 13, a expressão total de proteína de S6K foi significativamente aumentada por 101% ($p = 0,038$) no grupo da Amostra 1 quando se compara a semana 0 com a semana 8 - pós-exercício, e também tendeu em direção a um aumento significativo de 47% no grupo da Amostra 2 ($p = 0,098$).

[00112] Como ilustrado nas Figuras 14 e 15, a fosforilação de 4EBP-1 foi significativamente diminuída por 56% ($p = 0,04$) e 38% ($p = 0,019$), respectivamente nos grupos da Amostra 1 e da Amostra 2, quando se comparam alterações dentro do grupo na semana 0 com a semana 8 - pós-exercício.

[00113] Como mostrado na Figura 19, a fosforilação da subunidade de p65 de NF- κ B foi significativamente reduzida por 56% ($p = 0,017$) no grupo da Amostra 1 na semana 8 - pós-exercício em relação ao nível de base.

[00114] As Figuras 22 e 23 ilustram alterações em P50-Total desde o nível de base até a semana 8 em cada grupo de

tratamento. Como observado nas Figuras 25 e 26, não houve alterações significantes na expressão total de p50 desde o nível de base até a semana 8 em qualquer um dos grupos de tratamento.

[00115] Na Figura 24, é mostrado um *imunoblot* representativo para cada proteína indicada para cada grupo de tratamento (no nível de base vs. final do estudo, 8 semanas). GAPDH foi usado como um controle de carregamento interno. Na Figura 14, T = total e P = anticorpos fosfo.

[00116] O número de indivíduos (N = 33) para a Tabela 9 é refletido pelo processamento e isolamento de proteína de biópsias de músculo dos indivíduos. Foram necessárias amostras de músculo no nível de base e no final do estudo para essa análise (para ver as alterações relativas nos marcadores solicitados) e alguns dos indivíduos não tiveram músculo esquelético suficiente para gerar a quantidade de proteína necessária para efetuar a análise molecular.

Tabela 9: Quantidade de proteínas na Semana 0 e pré- e pós-exercício na Semana 8 para todos os participantes na população de PP (N = 33) .

	Placebo	Produto Carnipure 1	Produto Carnipure 2	Valor P [¤]			
	Média ± DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo	Média ± DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo	Média ± DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo	Global ^Δ	Placebo vs. produto Carnipure 1 ^δ	Placebo vs. produto Carnipure 2 ^δ	Produto Carnipure 1 vs. produto Carnipure 2 ^δ
AUC de Fosfo-mTOR por micrograma de proteína (x 10¹)							
Semana 0	8,5 ± 4,4	6,8 ± 4,5	7,6 ± 3,4				
Nível de base	(10)	(11)	(12)	-	-	-	-
Pré-exercício	6,8 (2,4 - 15,9)	4,5 (2,3 - 17)	6,9 (2,4 - 15)				
Semana 8	8,5 ± 3,9	7,9 ± 5,4	8,7 ± 4,2				
Pré-exercício	(10)	(11)	(12)	-	-	-	-
	8 (2,8 - 13,3)	5,9 (2,6 - 19)	9,5 (2,7 - 14,7)				

Semana 8 Pós-exercício	7,0 ± 4,8 (10) 5,8 (1,5 - 15,7)	9,6 ± 4,6 (11) 9,7 (2,4 - 16)	5,1 ± 2,1 (11) 4,4 (2 - 8,8)	-	-	-	-
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pré-exercício	0,0 ± 5,5 (10) 0,7 (-10,5 - 7) p = 0,938 *	1,1 ± 5,7 (11) 1,5 (-13 - 9,6) p = 0,442 *	1,1 ± 4,7 (12) 0,4 (-8,3 - 8,8) p = 0,556 *	0,978 *	1,000 *	0,985 *	0,980 *
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pós-exercício	-1,5 ± 3,4 (10) -0,9 (-9,5 - 3,1) p = 0,255 *	2,8 ± 3,3 (11) 2,3 (-2,5 - 7,2) p = 0,015 *	-2,7 ± 3,5 (11) -2 (-8,5 - 2,1) p = 0,051 *	0,016 *	0,078 *	0,800 *	0,016 *
Alteração do pré-exercício para o pós- exercício Semana 8	-1,5 ± 5,6 (10) -2,8 (-9,8 - 9,8) p = 0,245 *	1,7 ± 5,5 (11) 2,8 (-11,1 - 10,5) p = 0,237 *	-3,4 ± 5,3 (11) -1,2 (-11,8 - 3,9) p = 0,105 *	0,067 *	0,246 *	0,776 *	0,061 *
AUC de mTOR Total por micrograma de proteína (x 10 ¹)							

Semana 0	5,6 ± 4,7	6,0 ± 5,3	4,3 ± 4,7				
Nível de base	(10)	(11)	(12)	-	-	-	-
Pré-exercício	5,1 (0,2 - 13,5)	5,9 (0,5 - 17,9)	2,8 (0,7 - 17,7)				
Semana 8 pré- exercício	5,0 ± 5,2 (10) 3,3 (0,1 - 15,9)	7,5 ± 7,0 (11) 6 (0,3 - 18,5)	7,8 ± 7,2 (12) 4,7 (1,4 - 26,1)	-	-	-	-
Semana 8 pós- exercício	6,7 ± 4,4 (10) 5,7 (1,4 - 15,7)	7,4 ± 6,4 (11) 5,6 (1 - 18,7)	7,0 ± 5,5 (11) 4,2 (1,1 - 18,3)	-	-	-	-
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 pré- exercício	-0,7 ± 4,7 (10) -0,3 (-10,7 - 6,7) p = 0,590 *	1,5 ± 5,5 (11) 0,5 (-8,5 - 9,8) p = 0,795 *	3,5 ± 4,3 (12) 2,7 (-0,8 - 10,9) p = 0,017 *	0,122 *	0,758 *	0,112 *	0,364 *
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 pós-	1,0 ± 3,6 (10) 0,8 (-6,6 -	1,5 ± 5,8 (11) 0,8 (-6,7 -	2,4 ± 5,6 (11) 2,1 (-9 -	0,858 *	0,864 *	0,994 *	0,905 *

exercício	6,5) p = 0,121 *	13,7) p = 0,487 *	10,6) p = 0,058 *				
Alteração do pré-exercício para o pós- exercício Semana 8	1,7 ± 4,2 (10) 1,3 (-7,5 - 7,1) p = 0,057 *	-0,0 ± 7,0 (11) 1,1 (-16,5 - 10) p = 0,650 *	-1,3 ± 7,5 (11) -0,3 (-17,3 - 8) p = 0,637 *	0,591 *	0,721 *	0,587 *	0,967 *
AUC de Fosfo-S6K por micrograma de proteína (x 10 ¹)							
Semana 0 Nível de base Pré-exercício	8,3 ± 4,1 (10) 8 (1,7 - 14,3)	10,8 ± 3,4 (11) 9,7 (8,1 - 18)	8,4 ± 4,3 (12) 8 (1,6 - 17,4)	-	-	-	-
Semana 8 Pré-exercício	8,2 ± 4,5 (10) 8,2 (2,8 - 15,9)	11,4 ± 3,6 (11) 11,7 (4,8 - 15,2)	11,2 ± 8,9 (12) 8,4 (3,9 - 35,2)	-	-	-	-
Semana 8 Pós-exercício	9,4 ± 9,4 (10) 7,1 (1,1 - 34,3)	6,9 ± 1,8 (11) 7,2 (4,9 - 10,6)	7,3 ± 4,6 (11) 6 (2 - 17,8)	-	-	-	-

Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pré-exercício	-0,1 ± 4,0 (10) 1,4 (-6,2 - 5,3) p = 0,959 *	0,5 ± 4,5 (11) 0,2 (-9 - 6,5) p = 0,816 *	2,7 ± 7,5 (12) 1,8 (-5,3 - 24,6) p = 0,159 *				
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pós-exercício	1,1 ± 11,1 (10) -0,3 (-8 - 30,8) p = 0,774 *	-3,9 ± 4,0 (11) -2,4 (-13 - 0,9) p = 0,005 *	-0,8 ± 3,4 (11) 0,4 (-9,4 - 4) p = 0,384 *				
Alteração do pré-exercício para o pós- exercício Semana 8	1,1 ± 10,5 (10) -2,8 (-7,9 - 28,9) p = 0,812 *	-4,4 ± 4,8 (11) -3,8 (-9,9 - 5,8) p = 0,019 *	-4,0 ± 7,8 (11) -3,1 (-25,6 - 3,4) p = 0,046 *				
AUC de S6K Total por micrograma de proteína (x 10¹)							
Semana 0 Nível de base Pré-exercício	18,6 ± 14,0 (10) 16,1 (4,7 - 44)	17,7 ± 12,5 (11) 17,3 (0,4 - 41,9)	19,2 ± 9,0 (12) 18,9 (7,5 - 31,7)	-	-	-	-

Semana 8 Pré-exercício	26,6 ± 14,7 (10) 24,1 (1,3 - 57,6)	20,3 ± 12,2 (11) 23 (2 - 43)	19,5 ± 7,3 (12) 20,4 (8,1 - 29,8)	-	-	-	-
Semana 8 Pós-exercício	28,3 ± 28,0 (10) 20,3 (6,4 - 102,4)	35,6 ± 37,1 (11) 18,2 (6,1 - 122,5)	28,3 ± 17,5 (11) 28,2 (6,8 - 57)	-	-	-	-
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pré-exercício	8,0 ± 13,8 (10) 10,8 (-17,8 - 26,9) p = 0,373 *	2,6 ± 13,9 (11) 1,6 (-25,4 - 20,5) p = 0,310 *	0,2 ± 13,0 (12) -0,1 (-23,5 - 20,1) p = 0,833 *	0,825 *	0,841 *	0,861 *	0,998 *
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pós-exercício	9,8 ± 29,5 (10) 1,3 (-24,1 - 83,4) p = 0,180 *	17,9 ± 34,5 (11) 7 (-11,3 - 104,8) p = 0,038 *	9,1 ± 13,3 (11) 4,3 (-11,7 - 31,5) p = 0,098 *	0,665 *	0,692 *	0,996 *	0,739 *
Alteração do pré-exercício	2 ± 37 (10) -11 (-27 -	15 ± 37 (11) 4 (-30 - 99)	10 ± 16 (11) 1 (-12 - 35)	0,919 *	0,920 *	0,946 *	0,997 *

para o pós-exercício Semana 8	101) p = 0,965 *	p = 0,162 *	p = 0,218 *				
AUC de Fosfo-4EBP1 por micrograma de proteína (x 10¹)							
Semana 0	23,1 ± 14,6	27,5 ± 20,6	22,9 ± 12,6				
Nível de base	(10)	(11)	(12)	-	-	-	-
Pré-exercício	21,8 (2 - 41,2)	28,4 (4,3 - 64)	23,3 (6,8 - 52,4)				
Semana 8	14,6 ± 11,1	21,0 ± 21,8	17,5 ± 14,6				
Pré-exercício	(10)	(11)	(12)	-	-	-	-
	12,5 (3,9 - 34)	12,8 (0,4 - 62)	13,2 (2 - 46)				
Semana 8	16,2 ± 10,5	12,2 ± 6,5	13,9 ± 11,9				
Pós-exercício	(10)	(11)	(11)	-	-	-	-
	17,3 (3,4 - 31,1)	9,7 (4,8 - 22,9)	10,9 (1,8 - 33,9)				
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pré-exercício	-8,5 ± 15,4 (10) -1,3 (-34,8 - 6)	-6,5 ± 12,7 (11) -2 (-29,8 - 14,3)	-5,5 ± 16,6 (12) -4,8 (-39 - 21,5)	0,924 *	0,918 *	0,985 *	0,968 *

	p = 0,276 *	p = 0,153 *	p = 0,057 *				
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pós-exercício	-6,9 ± 14,2 (10) -8 (-35,2 - 11,7) p = 0,316 *	-15,3 ± 19,8 (11) -5,5 (-56,1 - 4,3) p = 0,040 *	-8,8 ± 11,1 (11) -4,9 (-25 - 4,2) p = 0,019 *	0,583 *	0,802 *	0,556 *	0,908 *
Alteração do pré-exercício para o pós- exercício Semana 8	1,6 ± 15,0 (10) 2,5 (-28 - 24,7) p = 0,816 *	-8,8 ± 23,6 (11) -0,7 (-54,1 - 17,9) p = 0,898 *	-0,9 ± 15,9 (11) -0,1 (-26,2 - 25,2) p = 0,865 *	0,765 *	0,915 *	0,745 *	0,938 *
AUC de Total 4EBP1 por micrograma de proteína (x 10¹)							
Semana 0 Nível de base Pré-exercício	10,1 ± 5,2 (10) 8,3 (4,8 - 19,9)	20,0 ± 10,6 (11) 18,2 (3,5 - 38,8)	20,8 ± 11,4 (12) 18,7 (3,9 - 47,1)	-	-	-	-
Semana 8 Pré-exercício	21,1 ± 32,3 (10) 10,3 (1,8 - 110,6)	16,4 ± 13,5 (11) 12,4 (5,7 - 42,9)	13,8 ± 7,0 (12) 14,7 (0,8 - 28,2)	-	-	-	-

Semana 8 Pós-exercício	14,6 ± 11,0 (10) 11,7 (1,1 - 34,3)	17,8 ± 7,3 (11) 17,9 (3,8 - 27,9)	16,1 ± 13,6 (11) 12,8 (3,3 - 51,4)	-	-	-	-
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pré-exercício	11,0 ± 33,1 (10) 1,9 (-4,8 - 104,7) p = 0,619 *	-3,6 ± 10,9 (11) -4,3 (-19,7 - 17,6) p = 0,170 *	-7,0 ± 14,3 (12) -2,6 (-38,8 - 10,2) p = 0,151 *	0,827 *	0,967 *	0,821 *	0,916 *
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pós-exercício	4,5 ± 8,9 (10) 2,6 (-7,4 - 21,3) p = 0,819 *	-2,2 ± 12,6 (11) -3 (-23,6 - 17,3) p = 0,817 *	-5,0 ± 11,4 (11) -3,2 (-27,1 - 15,7) p = 0,114 *	0,713 *	0,873 *	0,972 *	0,698 *
Alteração do pré-exercício para o pós- exercício Semana 8	-6,5 ± 31,4 (10) 3,6 (-92,7 - 19,6) p = 0,725 *	1,4 ± 16,5 (11) 5 (-30 - 20,5) p = 0,497 *	3,6 ± 15,5 (11) 0,5 (-10,9 - 43,1) p = 0,607 *	0,461 *	0,428 *	0,773 *	0,828 *
AUC de Fosfo-p65 por micrograma de proteína (x 10 ¹)							

Semana 0	9,0 ± 10,1	19,4 ± 15,2	10,9 ± 10,2				
Nível de base	(10)	(11)	(12)				
Pré-exercício	5,4 (2,1 - 30,9)	16,1 (4,3 - 54,4)	10,3 (2 - 40,3)	-	-	-	-
Semana 8	10,0 ± 8,9	12,1 ± 8,2	11,1 ± 10,2				
Pré-exercício	(10)	(11)	(12)				
	5,3 (1 - 23,8)	9,3 (4,6 - 26,5)	7,9 (1,6 - 32,2)	-	-	-	-
Semana 8	7,4 ± 7,0	8,6 ± 4,3	7,4 ± 4,1				
Pós-exercício	(10)	(11)	(11)				
	8,1 (0,4 - 20,6)	9,5 (1,2 - 18,6)	6,6 (1,2 - 15,4)	-	-	-	-
Alteração da Semana 0 até a Semana 8	1,0 ± 6,8 (10)	-7,4 ± 12,0 (11)	0,2 ± 6,6 (12)				
Pré-exercício	-0,5 (-10,6 - 15) p = 0,837 *	-4 (-37 - 9,8) p = 0,021 *	-0,6 (-8,1 - 16,8) p = 0,705 *	0,488 *	0,508 *	0,973 *	0,574 *
Alteração da Semana 0 até a Semana 8	-1,7 ± 10,5 (10)	-10,8 ± 15,2 (11)	-3,3 ± 10,9 (11)				
	-1,6 (-22,8	-6,6 (-48,9 -	0,5 (-33,7 -	0,522 *	0,737 *	0,497 *	0,946 *

Pós-exercício	- 18,5) p = 0,272 *	5,3) p = 0,017 *	6,2) p = 0,444 *				
Alteração do pré-exercício para o pós- exercício Semana 8	-2,6 ± 9,5 (10) -4,8 (-12,3 - 19,3) p = 0,303 *	-3,5 ± 9,0 (11) 1,5 (-19,8 - 5,4) p = 0,275 *	-3,2 ± 11,3 (11) -0,1 (-25,6 - 8,1) p = 0,701 *	0,302 *	0,330 *	0,407 *	0,982 *
AUC de p65 Total por micrograma de proteína (x 10¹)							
Semana 0 Nível de base Pré-exercício	13,8 ± 11,8 (10) 9,2 (1,7 - 31)	6,8 ± 5,6 (11) 3,5 (1,4 - 18,2)	11,4 ± 8,2 (12) 10,3 (1 - 26,1)	-	-	-	-
Semana 8 Pré-exercício	14,2 ± 9,2 (10) 13,2 (2,6 - 26,5)	6,0 ± 4,6 (11) 5 (1,5 - 16,7)	9,0 ± 5,4 (12) 7,7 (1,5 - 21,1)	-	-	-	-
Semana 8 Pós-exercício	11,1 ± 8,1 (10) 8,3 (3,1 - 27,5)	8,6 ± 7,1 (11) 6 (1,3 - 21,1)	8,8 ± 6,8 (11) 5,8 (2,9 - 26,6)	-	-	-	-

Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pré-exercício	0,4 ± 9,1 (10) 1,5 (-14,7 - 17,6) p = 0,245 *	-0,8 ± 5,9 (11) 0,1 (-11,4 - 9,1) p = 0,775 *	-2,4 ± 8,4 (12) -0,5 (-19,7 - 6) p = 0,787 *	0,103 *	0,087 *	0,372 *	0,617 *
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pós-exercício	-2,7 ± 13,5 (10) -1,9 (-25,2 - 19,3) p = 0,952 *	1,8 ± 7,1 (11) 2,7 (-6 - 19,7) p = 0,565 *	-3,5 ± 9,1 (11) -2,2 (-20,9 - 10,4) p = 0,367 *	0,671 *	0,667 *	0,796 *	0,969 *
Alteração da pré-exercício para Pós-exercício Semana 8	-3,1 ± 9,4 (10) -3,3 (-18,7 - 9,5) p = 0,323	2,6 ± 9,4 (11) 1 (-9,6 - 19,6) p = 0,379	-0,9 ± 10,5 (11) -2,6 (-15,3 - 23,3) p = 0,787	0,509 *	0,478 *	0,773 *	0,821 *
AUC de p50-Total por micrograma de proteína (x 10¹)							
Semana 0 Nível de base Pré-exercício	15,7 ± 6,0 (10) 16,8 (7,7 - 21,9)	13,9 ± 9,2 (11) 9,5 (5,7 - 33,6)	11,6 ± 6,3 (12) 8,5 (3,3 - 21,6)	-	-	-	-

Semana 8 Pré-exercício	18,2 ± 6,5 (10) 19,1 (7,8 - 27,7)	13,8 ± 8,0 (11) 14,3 (6 - 34,7)	12,8 ± 5,3 (12) 11,7 (4,4 - 21,6)	-	-	-	-
Semana 8 Pós-exercício	21,6 ± 14,1 (10) 21,6 (3,2 - 48,4)	10,6 ± 6,7 (11) 9,1 (3,2 - 21,6)	17,4 ± 12,6 (11) 15,5 (4,5 - 41,1)	-	-	-	-
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pré-exercício	2,5 ± 6,0 (10) 1,8 (-9 - 12) p = 0,237 *	-0,0 ± 4,4 (11) 0,5 (-7,1 - 9,6) p = 0,599 *	1,2 ± 5,1 (12) 0,4 (-7,6 - 9,6) p = 0,352 *	0,380 *	0,397 *	0,487 *	0,986 *
Alteração da Semana 0 até a Semana 8 Pós-exercício	5,8 ± 15,2 (10) 1,7 (-12,9 - 37,7) p = 0,683 *	-3,2 ± 10,3 (11) -0,3 (-27,7 - 6,7) p = 0,294 *	5,4 ± 11,7 (11) 1,2 (-10 - 33) p = 0,248 *	0,209 *	0,243 *	0,967 *	0,331 *
Alteração do pré-exercício	3,3 ± 15,6 (10)	-3,2 ± 11,2 (11)	4,2 ± 13,4 (11)	0,174 *	0,165 *	0,778 *	0,419 *

para o pós- exercício Semana 8	2,1 (-14,5 - 37) p = 0,912 *	0,9 (-28,8 - 7,1) p = 0,240 *	4,6 (-11,5 - 33,3) p = 0,727 *				
--------------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------	--	--	--	--

N, número; DP, desvio-padrão; Min, mínimo; Max, máximo; AUC, área sob a curva

Δ Comparações entre grupos foram feitas usando ANCOVA.

δ Comparações pareadas entre grupos foram feitas usando o procedimento de Tukey.

Comparações entre grupos foram feitas usando o teste-t de Student pareado.

* Transformação logarítmica necessária para obter normalidade.

Valores de probabilidade $P \leq 0,05$ são estatisticamente significantes.

[00117] Dados antropométricos e sinais vitais foram tomados para cada participante antes do Dia 0 e no Dia 57 $\pm$ 3. Como observado na Tabela 10, não houve diferenças significantes entre grupos para pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica, bem como para a frequência cardíaca, peso e BMI para todos os pontos do tempo pós-randomização. Dentro dos grupos, houve uma alteração significativa na pressão arterial diastólica para o grupo da Amostra 1, bem como da frequência cardíaca média no grupo da Amostra 2 em relação ao nível de base. Todos os valores de pressão arterial e frequência cardíaca estavam dentro da faixa clínica aceitável.

Tabela 10: Sinais vitais para todos os participantes incluídos no estudo no nível de base e na Semana 8 (N=42).

	Placebo	Amostra 1	Amostra 2	Valor P ^Δ
	Média ± DP (n)	Média ± DP (n)	Média ± DP (n)	
	Mediana (Min - Max)	Mediana (Min - Max)	Mediana (Min - Max)	
	Valor P dentro do Grupo	Valor P dentro do Grupo	Valor P dentro do Grupo	
Pressão arterial sistólica media (mmHg)				
Nível de base (Semana 0)	112,2 ± 9,5 (14) 112,7 (97,3 - 131,3)	119,1 ± 10,3 (14) 117,5 (104,7 - 141,7)	115,7 ± 12,9 (14) 115,7 (96 - 138,3)	-
Consulta 3 (Semana 8)	112,0 ± 11,1 (13) 112,7 (94 - 134,3)	121,2 ± 11,1 (14) 121,3 (101,3 - 140)	118,3 ± 12,9 (14) 118,7 (94 - 142)	-

Alteração do nível de base até a Semana 8	0,4 ± 11,0 (13) 0,3 (-18,7 - 20) p = 0,902	2,1 ± 8,5 (14) 2,7 (-14 - 21) p = 0,373	2,6 ± 12,3 (14) 1,7 (-18 - 20) p = 0,435	0,447
Pressão arterial diastólica média (mmHg)				
Nível de base (Semana 0)	69,2 ± 6,9 (14) 70,2 (54,7 - 78,7)	70,0 ± 7,0 (14) 70,8 (60,7 - 84,7)	71,9 ± 9,1 (14) 73,3 (52,3 - 85,7)	-
Consulta 3 (Semana 8)	69,3 ± 6,1 (13) 69,3 (60 - 80)	74,1 ± 6,3 (14) 73,5 (62,7 - 88)	74,9 ± 11,9 (14) 75,5 (55,3 - 96,7)	-
Alteração do nível de base até a Semana 8	0,1 ± 7,4 (13) -0,3 (-10,7 - 19,3) p = 0,952	4,1 ± 6,0 (14) 5,8 (-11,3 - 11,3) p = 0,024	3,0 ± 7,6 (14) 3,5 (-9,7 - 16,7) p = 0,162	0,223
Frequência cardíaca média (BPM)				
Nível de base (Semana 0)	73,6 ± 12,6 (14) 69,8 (52 - 103,3)	71,6 ± 7,3 (14) 72 (56,3 - 83,3)	71,7 ± 6,9 (14) 72,5 (54,7 - 81,3)	-
Consulta 3 (Semana 8)	68,1 ± 7,2 (13) 69,3 (53,3 - 81,3)	69,9 ± 7,1 (14) 69,2 (56 - 85)	66,6 ± 5,2 (14) 66,7 (58,7 - 74,7)	-
Alteração do nível de base até a Semana 8	-3,2 ± 10,6 (13) -3,3 (-20,7 - 13,3)	-1,7 ± 8,4 (14) -1,3 (-16 - 13,3) p = 0,464	-5,1 ± 7,6 (14) -4,7 (-22,7 - 8) p = 0,024	0,391

	p = 0,297			
Peso (kg)				
Nível de base (Semana 0)	72,1 ± 8,3 (14) 71,2 (60,5 - 86,2)	74,8 ± 13,4 (14) 75,3 (55,8 - 98,2)	76,5 ± 14,2 (14) 72,8 (56 - 102)	-
Consulta 3 (Semana 8)	73,1 ± 8,0 (13) 73 (61,5 - 88)	75,3 ± 13,4 (14) 75 (57 - 97,9)	77,0 ± 14,1 (14) 74,5 (56,5 - 102,3)	-
Alteração do nível de base até a Semana 8	0,23 ± 0,82 (13) 0,2 (-1,5 - 1,8) p = 0,294 †	0,46 ± 1,89 (14) 0,65 (-3,2 - 4,6) p = 0,330 †	0,48 ± 1,23 (14) 0,5 (-2,2 - 3) p = 0,116 †	0,678*
BMI (kg/m²)				
Nível de base (Semana 0)	26,00 ± 1,83 (14) 25,16 (23,49 - 30,18)	26,54 ± 3,03 (14) 26,78 (21,8 - 31,56)	27,60 ± 3,05 (14) 27,31 (22,58 - 32,48)	-
Consulta 3 (Semana 8)	26,22 ± 2,00 (13) 25,6 (23,67 - 30,81)	26,70 ± 2,96 (14) 26,89 (22,27 - 31,46)	27,77 ± 2,89 (14) 27,69 (22,66 - 32,58)	-
Alteração do nível de base até a Semana 8	0,10 ± 0,28 (13) 0,07 (-0,45 - 0,63)	0,16 ± 0,66 (14) 0,24 (-1,17 - 1,51)	0,17 ± 0,47 (14) 0,18 (-0,88 - 1,13)	0,820

	p = 0,239	p = 0,372	p = 0,195	
--	-----------	-----------	-----------	--

N, número; DP, desvio-padrão; Min, mínimo; Max, máximo; mmHg, milímetros de mercúrio; BPM, batidas por minuto.

Δ Comparações entre grupos foram feitas usando ANCOVA.

⌘ Comparações entre grupos foram feitas usando o teste de Kruskal Wallis. Comparações entre grupos foram feitas usando o teste-t de Student pareado.

‡ Comparações dentro do grupo foram feitas usando o "Sign-Rank Test".

Valores de probabilidade $P \leq 0,05$ são estatisticamente significantes.

[00118] Amostras de sangue foram coletadas para cada participante retiradas antes do Dia 0 e no Dia 57 ± 3 para medir parâmetros de hematologia e química clínica. A Tabela 11 demonstra que não houve alterações significantes entre grupos nos parâmetros de hematologia e química clínica para os participantes, com a exceção das concentrações de creatinina ($P = 0,027$), taxa de filtração globular estimada ($P = 0,029$) e aspartato transaminase ($P = 0,034$). No entanto, esses marcadores permaneceram dentro de suas faixas clínicas de referência estabelecidas.

[00119] Houve cinco parâmetros de segurança que mostraram alteração significativa dentro do grupo desde a seleção até o final do estudo (Semana 8). A contagem de células sanguíneas brancas ($P = 0,021$), contagem de linfócitos ($P = 0,022$) e níveis de aspartato transaminase ($P = 0,033$) aumentaram para indivíduos na Amostra 1, enquanto os níveis de cloreto diminuíram significativamente ($P = 0,013$) para esse grupo. A

concentração de creatinina ($P = 0,05$) foi significativamente aumentada para o grupo da Amostra 2. A taxa de filtração globular estimada ($P = 0,069$) não foi significativamente alterada para indivíduos dentro do grupo da Amostra 2. No geral, todos os parâmetros hematológicos e clínicos estavam dentro da faixa clínica aceitável para essa população.

Tabela 11: Parâmetros de hematologia e química clínica para todos os participantes incluídos na seleção e na Semana 8 (N=42) .

	Placebo	Amostra 1	Amostra 2	Valor P ^Δ
	Média ± DP (n)	Média ± DP (n)	Média ± DP (n)	
	Mediana (Min -	Mediana (Min -	Mediana (Min -	
	Max)	Max)	Max)	
	Valor P dentro	Valor P dentro	Valor P dentro	
	do Grupo	do Grupo	do Grupo	
Concentração de hemoglobina (g/l)				
Seleção	138,4 ± 7,9 (14) 137,5 (128 - 156)	144,0 ± 10,0 (14) 143,5 (131 - 159)	140,3 ± 12,6 (14) 136 (124 - 167)	-
Consulta 3 (Semana 8)	138,6 ± 6,5 (14) 138 (128 - 151)	141,6 ± 9,3 (13) 140 (124 - 154)	137,9 ± 12,2 (14) 138 (116 - 159)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	0,3 ± 7,6 (14) 1,5 (-15 - 11) p = 0,834 [‡]	-1,2 ± 6,5 (13) 1 (-14 - 12) p = 0,505 [‡]	-2,4 ± 7,1 (14) 0 (-18 - 7) p = 0,307 [‡]	0,559 [¤]
Hematócrito (l/l)				

Seleção	0,4021 ± 0,0236 (14) 0,4 (0,37 - 0,45)	0,4229 ± 0,0246 (14) 0,43 (0,39 - 0,46)	0,4093 ± 0,0300 (14) 0,4 (0,37 - 0,47)	-
Consulta 3 (Semana 8)	0,4064 ± 0,0178 (14) 0,41 (0,38 - 0,44)	0,4162 ± 0,0260 (13) 0,41 (0,37 - 0,46)	0,4036 ± 0,0310 (14) 0,405 (0,34 - 0,45)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	0,0043 ± 0,0217 (14) 0,005 (-0,04 - 0,04) p = 0,420 ‡	-0,0046 ± 0,0176 (13) -0,01 (-0,04 - 0,03) p = 0,337 ‡	-0,0057 ± 0,0187 (14) 0 (-0,05 - 0,02) p = 0,262 ‡	0,374 ¢
Contagem de células sanguíneas brancas (x E9/l)				
Seleção	5,91 ± 1,16 (14) 5,65 (4,6 - 7,9)	5,88 ± 1,88 (14) 5,3 (3,8 - 9,3)	6,25 ± 1,86 (14) 6 (3,8 - 10,8)	-
Consulta 3 (Semana 8)	5,64 ± 1,32 (14) 5,6 (3,7 - 8,7)	6,59 ± 1,75 (13) 6,4 (4,3 - 10,5)	6,17 ± 1,91 (14) 6,15 (3,9 - 11)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-0,28 ± 1,10 (14) -0,3 (-2,2 - 1,3) p = 0,441 ‡	0,68 ± 0,83 (13) 0,5 (-0,4 - 2,3) p = 0,021 ‡	-0,08 ± 0,87 (14) 0 (-1,4 - 1,2) p = 0,753 ‡	0,054 ¢
Contagem de células sanguíneas vermelhas (x E12/l)				

Seleção	4,48 ± 0,26 (14) 4,47 (3,94 - 5,04)	4,72 ± 0,40 (14) 4,7 (4,01 - 5,34)	4,55 ± 0,35 (14) 4,49 (4,08 - 5,12)	-
Consulta 3 (Semana 8)	4,58 ± 0,22 (14) 4,56 (4,23 - 4,95)	4,66 ± 0,44 (13) 4,61 (3,96 - 5,4)	4,44 ± 0,34 (14) 4,42 (3,87 - 5,01)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	0,09 ± 0,35 (14) 0,03 (-0,41 - 0,93) p = 0,329*	-0,07 ± 0,21 (13) -0,05 (-0,48 - 0,31) p = 0,244*	-0,11 ± 0,30 (14) -0,07 (-0,97 - 0,21) p = 0,212*	0,222*
Volume corpuscular média (fl)				
Seleção	89,9 ± 3,0 (14) 89 (85,1 - 96,3)	89,7 ± 4,6 (14) 88,2 (83,3 - 100,2)	89,9 ± 3,5 (14) 90,8 (81,2 - 93,6)	-
Consulta 3 (Semana 8)	88,6 ± 3,7 (14) 89 (80,5 - 96,3)	89,2 ± 3,0 (13) 89 (84,6 - 93,8)	90,8 ± 3,0 (14) 91,2 (84,4 - 95,3)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-1,28 ± 3,55 (14) -0,15 (-12,6 - 1,4) p = 0,221 †	0,40 ± 1,16 (13) 0,8 (-3 - 1,5) p = 0,077 †	0,86 ± 2,21 (14) 0,4 (-1,9 - 7,2) p = 0,116 †	0,091 †
Hemoglobina corpuscular média (pg)				

Seleção	30,89 ± 1,08 (14) 30,9 (28,9 - 33)	30,61 ± 1,75 (14) 30,15 (28,3 - 35,2)	30,86 ± 1,40 (14) 31,15 (27,7 - 33,3)	-
Consulta 3 (Semana 8)	30,32 ± 1,40 (14) 30,35 (27,3 - 33,2)	30,45 ± 1,10 (13) 30,4 (28,5 - 32,1)	31,04 ± 1,25 (14) 31,35 (28,7 - 33,6)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-0,56 ± 1,42 (14) -0,15 (-5,2 - 0,4) p = 0,162*	0,19 ± 0,36 (13) 0,2 (-0,6 - 0,8) p = 0,070*	0,19 ± 0,74 (14) 0,1 (-0,5 - 2,3) p = 0,371*	0,093*
Concentração de hemoglobina corpuscular media (g/l)				
Seleção	343,6 ± 5,6 (14) 342,5 (336 - 356)	341,1 ± 5,6 (14) 340 (331 - 351)	342,9 ± 6,7 (14) 342,5 (333 - 356)	-
Consulta 3 (Semana 8)	342,2 ± 5,5 (14) 341 (333 - 353)	341,2 ± 5,4 (13) 341 (331 - 349)	342,1 ± 6,0 (14) 340 (335 - 353)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-1,4 ± 6,2 (14) -3 (-11 - 11) p = 0,362 †	0,9 ± 3,9 (13) 1 (-7 - 9) p = 0,331 †	-0,9 ± 5,1 (14) -1,5 (-9 - 6) p = 0,599 †	0,449 †
Largura de distribuição de células vermelhas (%)				

Seleção	13,61 ± 0,40 (14) 13,45 (13,1 - 14,4)	13,91 ± 0,47 (14) 13,9 (12,8 - 14,5)	13,58 ± 0,51 (14) 13,55 (12,8 - 14,4)	-
Consulta 3 (Semana 8)	13,56 ± 0,34 (14) 13,6 (13 - 14,3)	13,83 ± 0,48 (13) 13,7 (13,1 - 14,7)	13,61 ± 0,56 (14) 13,75 (12,3 - 14,4)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-0,06 ± 0,30 (14) -0,05 (-0,9 - 0,4) p = 0,778*	-0,10 ± 0,43 (13) 0 (-1,2 - 0,6) p = 0,123*	0,03 ± 0,41 (14) 0,15 (-0,9 - 0,6) p = 0,685*	0,838
Contagem de plaquetas (x E9/l)				
Seleção	239 ± 34 (14) 246 (186 - 305)	265 ± 63 (14) 254 (190 - 424)	271 ± 65 (14) 268 (145 - 371)	-
Consulta 3 (Semana 8)	235 ± 29 (14) 238 (190 - 273)	275 ± 68 (13) 266 (171 - 430)	258 ± 63 (14) 262 (140 - 362)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-4,6 ± 20,9 (14) 3 (-36 - 42) p = 0,615 †	5,4 ± 15,4 (13) 5 (-19 - 33) p = 0,289 †	-13,0 ± 28,3 (14) -5 (-67 - 41) p = 0,090 †	0,118 ¢
Contagem de neutrófilos (x E9/l)				
Seleção	3,41 ± 0,64 (14) 3,3 (2,4 - 4,5)	3,17 ± 1,36 (14) 2,95 (1,6 - 6,4)	3,59 ± 1,21 (14) 3,25 (2 - 6,4)	-

Consulta 3 (Semana 8)	3,15 ± 0,77 (14) 3,15 (1,6 - 4,8)	3,63 ± 1,32 (13) 3,7 (1,5 - 6)	3,34 ± 1,35 (14) 3,15 (1,6 - 6,8)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-0,26 ± 0,72 (14) -0,55 (-1,1 - 1,1) p = 0,184 ‡	0,44 ± 0,89 (13) 0,2 (-0,8 - 1,9) p = 0,146 ‡	-0,25 ± 0,89 (14) -0,2 (-2,4 - 1) p = 0,421 ‡	0,104 ¢
Contagem de linfócitos (x E9/l)				
Seleção	1,84 ± 0,58 (14) 1,95 (0,8 - 2,9)	1,91 ± 0,59 (14) 1,7 (1,3 - 3)	1,96 ± 0,76 (14) 2 (0,6 - 3,5)	-
Consulta 3 (Semana 8)	1,84 ± 0,56 (14) 1,75 (0,9 - 3)	2,13 ± 0,65 (13) 2 (1,2 - 3,3)	2,03 ± 0,97 (14) 1,8 (0,6 - 4,1)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-0,00 ± 0,53 (14) 0,05 (-1,1 - 0,9) p = 0,944 ‡	0,18 ± 0,23 (13) 0,2 (-0,3 - 0,5) p = 0,022 ‡	0,07 ± 0,95 (14) -0,05 (-0,8 - 3,1) p = 0,555 ‡	0,208 ¢
Contagem de monócitos (x E9/l)				
Seleção	0,457 ± 0,165 (14) 0,4 (0,3 - 0,9)	0,564 ± 0,165 (14) 0,55 (0,3 - 0,9)	0,514 ± 0,141 (14) 0,5 (0,3 - 0,7)	-

Consulta 3 (Semana 8)	0,450 ± 0,170 (14) 0,4 (0,3 - 0,8)	0,600 ± 0,153 (13) 0,6 (0,4 - 1)	0,564 ± 0,128 (14) 0,55 (0,3 - 0,7)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-0,007 ± 0,138 (14) 0 (-0,3 - 0,2) p = 0,928 ‡	0,031 ± 0,111 (13) 0 (-0,1 - 0,3) p = 0,518 ‡	0,050 ± 0,151 (14) 0 (-0,2 - 0,4) p = 0,276 ‡	0,732 ¢
Contagem de eosinófilos (x E9/l)				
Seleção	0,164 ± 0,101 (14) 0,15 (0 - 0,4)	0,186 ± 0,196 (14) 0,1 (0,1 - 0,8)	0,171 ± 0,114 (14) 0,1 (0,1 - 0,5)	-
Consulta 3 (Semana 8)	0,164 ± 0,108 (14) 0,1 (0 - 0,4)	0,169 ± 0,063 (13) 0,2 (0,1 - 0,3)	0,186 ± 0,146 (14) 0,15 (0 - 0,6)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-0,000 ± 0,068 (14) 0 (-0,1 - 0,1) p = 0,824 ‡	-0,000 ± 0,191 (13) 0 (-0,6 - 0,2) p = 0,388 ‡	0,014 ± 0,077 (14) 0 (-0,1 - 0,1) p = 0,774 ‡	0,405 ¢
Contagem de basófilos (x E9/l)				
Seleção	0,007 ± 0,027 (14) 0 (0 - 0,1)	0,036 ± 0,050 (14) 0 (0 - 0,1)	0,036 ± 0,050 (14) 0 (0 - 0,1)	-
Consulta 3 (Semana 8)	0,007 ± 0,027 (14) 0 (0 - 0,1)	0,038 ± 0,051 (13) 0 (0 - 0,1)	0,036 ± 0,063 (14) 0 (0 - 0,2)	-

Alteração da Seleção até a Semana 8	0,000 ± 0,000 (14) 0 (0 - 0) p = 1,000 ‡	0,008 ± 0,028 (13) 0 (0 - 0,1) p = 1,000 ‡	0,000 ± 0,078 (14) 0 (-0,1 - 0,2) p = 1,000 ‡	0,626 ¢
Concentração de glicose em jejum (mmol/l)				
Seleção	5,50 ± 0,33 (14) 5,45 (5 - 6,1)	5,20 ± 0,44 (14) 5,15 (4,6 - 6)	5,33 ± 0,53 (14) 5,2 (4,6 - 6,2)	-
Consulta 3 (Semana 8)	5,37 ± 0,56 (14) 5,3 (4,6 - 6,9)	5,28 ± 0,70 (14) 5,1 (4,3 - 7,1)	5,06 ± 0,76 (14) 5,05 (2,7 - 5,8)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-0,13 ± 0,47 (14) -0,1 (-1,2 - 0,8) p = 0,344 ‡	0,08 ± 0,68 (14) 0 (-0,8 - 1,9) p = 0,969 ‡	-0,27 ± 0,79 (14) -0,15 (-2,5 - 0,6) p = 0,209 ‡	0,762 ¢
Concentração de creatinina (µmol/l)				
Seleção	71,7 ± 13,8 (14) 74 (49 - 90)	72,3 ± 11,1 (14) 73 (53 - 88)	63,8 ± 7,8 (14) 64,5 (49 - 77)	-
Consulta 3 (Semana 8)	73,1 ± 13,1 (14) 72,5 (53 - 92)	71,6 ± 11,4 (14) 69 (53 - 95)	70,7 ± 17,8 (14) 70,5 (33 - 105)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	1,4 ± 7,7 (14) a,b 1,5 (-21 - 12) p = 0,161 ‡	-0,7 ± 7,4 (14) a -0,5 (-17 - 15) p = 0,623 ‡	6,9 ± 15,5 (14) b 5 (-34 - 34) p = 0,050 ‡	0,027 ¢

Taxa de filtração globular estimada (ml/min/1,73 m ²)				
Seleção	84,1 ± 17,9 (14) 81 (59 - 113)	81,0 ± 10,4 (14) 80,5 (64 - 103)	91,5 ± 15,8 (14) 87,5 (69 - 119)	-
Consulta 3 (Semana 8)	81,4 ± 15,4 (14) 84,5 (54 - 102)	83,6 ± 11,1 (14) 78,5 (67 - 105)	83,8 ± 15,7 (14) 81 (62 - 121)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-2,8 ± 15,0 (14) ^{a,b} -3 (-30 - 34) p = 0,345 [‡]	2,6 ± 11,0 (14) ^b 4 (-26 - 24) p = 0,147 [‡]	-7,7 ± 18,9 (14) ^a -9,5 (-38 - 43) p = 0,069 [‡]	0,029 [¤]
Concentração de sódio (mmol/l)				
Seleção	144,36 ± 2,37 (14) 144 (141 - 148)	144,57 ± 2,50 (14) 145 (141 - 150)	142,79 ± 2,49 (14) 143,5 (138 - 146)	-
Consulta 3 (Semana 8)	145,36 ± 2,17 (14) 145 (142 - 150)	144,64 ± 3,18 (14) 145 (140 - 152)	142,86 ± 2,28 (14) 143 (140 - 148)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	1,00 ± 2,60 (14) 1,5 (-2 - 5) p = 0,163 [‡]	0,07 ± 3,00 (14) -1 (-3 - 7) p = 0,944 [‡]	0,07 ± 3,38 (14) 0 (-5 - 9) p = 0,918 [‡]	0,549 [¤]
Concentração de potássio (mmol/l)				
Seleção	5,10 ± 0,47 (14) 5,15 (4 - 5,7)	5,11 ± 0,29 (14) 5,1 (4,8 - 5,6)	4,85 ± 0,46 (14) 4,9 (3,8 - 5,7)	-

Consulta 3 (Semana 8)	5,04 ± 0,59 (14) 5 (4 - 6,4)	5,04 ± 0,38 (14) 5 (4,5 - 5,6)	4,75 ± 0,57 (13) 4,8 (3,6 - 5,9)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-0,06 ± 0,67 (14) -0,05 (-1,3 - 1) p = 0,861 ‡	-0,08 ± 0,46 (14) -0,1 (-1 - 0,6) p = 0,637 ‡	-0,08 ± 0,49 (13) -0,1 (-1,1 - 0,6) p = 0,806 ‡	0,599
Concentração de cloreto (mmol/l)				
Seleção	107,64 ± 1,86 (14) 107 (105 - 112)	108,29 ± 1,77 (14) 109 (105 - 111)	105,50 ± 1,91 (14) 105,5 (103 - 108)	-
Consulta 3 (Semana 8)	106,86 ± 2,35 (14) 106 (103 - 110)	106,50 ± 2,59 (14) 106 (101 - 110)	105,00 ± 2,04 (14) 106 (102 - 108)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-0,79 ± 1,85 (14) -1 (-3 - 3) p = 0,152 ‡	-1,79 ± 2,04 (14) -2 (-5 - 2) p = 0,013 ‡	-0,50 ± 2,24 (14) -1 (-5 - 4) p = 0,393 ‡	0,241 ¢
Bilirrubina total (µmol/l)				
Seleção	9,4 ± 2,7 (14) 9 (6 - 15)	10,2 ± 3,0 (14) 9,5 (7 - 19)	10,9 ± 3,5 (14) 11 (6 - 18)	-
Consulta 3 (Semana 8)	10,4 ± 4,3 (14) 9 (5 - 23)	8,8 ± 2,4 (14) 8 (7 - 15)	11,4 ± 3,3 (14) 11,5 (7 - 18)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	1,0 ± 4,1 (14) 0,5 (-3 - 14) p = 0,671 ‡	-1,4 ± 3,8 (14) -0,5 (-12 - 4) p = 0,219 ‡	0,5 ± 3,2 (14) 1 (-3 - 7) p = 0,776 ‡	0,315 ¢

Aspartato transaminase (U/l)				
Seleção	24,3 ± 4,5 (14) 24 (16 - 34)	23,0 ± 3,6 (14) 22 (18 - 29)	26,1 ± 5,5 (14) 27 (17 - 33)	-
Consulta 3 (Semana 8)	24,3 ± 3,8 (14) 24 (18 - 31)	27,1 ± 7,4 (14) 25 (20 - 48)	26,5 ± 10,1 (13) 24 (17 - 57)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	0,0 ± 4,1 (14) a 0,5 (-11 - 6) p = 0,506 ‡	4,1 ± 6,7 (14) b 2,5 (-4 - 23) p = 0,033 ‡	0,9 ± 11,2 (13) a -1 (-9 - 36) p = 0,503 ‡	0,034 ¢
Alanina transaminase (U/l)				
Seleção	24,9 ± 9,8 (14) 22,5 (12 - 47)	23,1 ± 5,9 (14) 22 (15 - 35)	25,5 ± 7,7 (14) 26 (13 - 38)	-
Consulta 3 (Semana 8)	24,3 ± 5,6 (14) 25 (15 - 35)	25,9 ± 7,3 (14) 24,5 (14 - 41)	25,0 ± 12,2 (14) 22 (14 - 63)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	-0,6 ± 7,0 (14) 1 (-17 - 6) p = 0,753 ‡	2,9 ± 6,2 (14) 4 (-7 - 15) p = 0,150 ‡	-0,5 ± 14,0 (14) -1,5 (-17 - 43) p = 0,223 ‡	0,566*
Gama-glutamyltransferase (U/l)				
Seleção	24,3 ± 12,9 (14) 19,5 (10 - 48)	19,2 ± 10,2 (14) 16 (9 - 50)	23,5 ± 14,0 (14) 19 (9 - 61)	-
Consulta 3 (Semana 8)	23,6 ± 10,0 (14) 20,5 (9 - 44)	20,8 ± 15,9 (14) 14 (10 - 69)	21,7 ± 14,5 (14) 18 (9 - 58)	-

Alteração da Seleção até a Semana 8	-0,7 ± 12,9 (14) -2 (-38 - 16) p = 0,801 ‡	1,6 ± 6,4 (14) 0,5 (-5 - 19) p = 0,779 ‡	-1,8 ± 4,6 (14) -2,5 (-7 - 11) p = 0,074 ‡	0,281 ¢
-------------------------------------	---	--	--	---------

N, número; DP, desvio-padrão; Min, mínimo; Max, máximo; g, gram; L, litro; fl, fentolitro; pg, picograma; mmol, milimol; µmol, micromol; ml, mililitro; min, minutos; m, metros; U, unidades; µg, micrograma; nmol, nanomol.

Δ Comparações entre grupos foram feitas usando ANCOVA. Comparações entre grupos foram feitas usando o teste-t de Student pareado.

* Foi necessária transformação logarítmica para obter normalidade.

¤ Comparações entre grupos foram feitas usando o teste de Kruskal Wallis.

‡ Comparações dentro do grupo foram feitas usando o teste Signed-Rank de Wilcoxon.

Grupos de tratamento com letras sobrescritas diferentes são significativamente diferentes.

Valores de probabilidade $P \leq 0,05$ são estatisticamente significantes.

[00120] Foi realizado um modelo sobre a concentração de creatinina com anuência, grupo de tratamento e sua interação com covariáveis. A Tabela 12 revela que a anuência não estava relacionada com a concentração de creatinina.

Tabela 12: Parâmetros clínicos de creatinina em função da aceitação para participantes de PP na Seleção e na Semana 8 (N=39) .

Concentração de creatinina ($\mu\text{mol/l}$)				
Seleção	71,7 $\pm$ 13,8 (14) 74 (49 - 90)	69,5 $\pm$ 10,3 (11) 70 (53 - 84)	63,8 $\pm$ 7,8 (14) 64,5 (49 - 77)	-
Consulta 3 (Semana 8)	73,1 $\pm$ 13,1 (14) 72,5 (53 - 92)	69,5 $\pm$ 7,6 (11) 68 (53 - 81)	70,7 $\pm$ 17,8 (14) 70,5 (33 - 105)	-
Alteração da Seleção até a Semana 8	1,4 $\pm$ 7,7 (14) a,b 1,5 (-21 - 12) p = 0,161†	0,0 $\pm$ 6,1 (11) a 0 (-7 - 15) p = 0,572†	6,9 $\pm$ 15,5 (14) ^b 5 (-34 - 34) p = 0,050†	0,030 ^α

[00121] O ponto final primário foi um ponto final composto de alterações na Massa corporal média (como medida por varredura por DXA) e força muscular funcional (como medida pelo Teste de caminhada de 6 minutos, Dinamometria corporal inferior e Dinamometria corporal superior) de indivíduos que receberam a administração da Amostra 2, comparados com aqueles que receberam a administração de placebo desde o nível de base até a semana 8. O ponto final composto foi calculado por multiplicação dos resultados de cada pontuação de componente (kg de massa muscular magra x metros caminhados x kg de resistência do corpo inferior x kg de resistência do corpo superior) para derivar uma pontuação composta (expressa em unidades arbitrárias). O percentual de alteração na pontuação composta entre o nível de base e a semana 8 foi derivado para comparação entre a Amostra 2 e Placebo.

Tabela 13: Alteração absoluta e percentual no ponto final composto no nível de base e no final do estudo para todos os participantes na população de PP (N = 39).

	Placebo	Amostra 1	Amostra 2	Valores P entre grupos			
	Média ± DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo	Média ± DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo	Média ± DP (n) Mediana (Min - Max) Valor P dentro do Grupo	Global ^Δ	Placebo vs. Amostra 1 ^δ	Placebo vs. Amostra 2 ^δ	Amostra 1 vs. Amostra 2 ^δ
Ponto final composto (x 10³)							
Nível de base (Semana 0)	11,032 ± 11,501 (14) 7,870 (559 - 39,977)	10,921 ± 11,142 (11) 5,997 (1,269 - 37,560)	6,313 ± 5,485 (14) 4,466 (677 - 19,276)	-	-	-	-
Consulta 3 (Semana 8)	7,611 ± 4,893 (14) 6,334 (360 - 16,803)	10,620 ± 11,893 (11) 6,734 (1,404 - 42,706)	8,367 ± 7,025 (14) 6,475 (1,135 - 26,858)	-	-	-	-
Alteração do nível de base até a	-3,421 ± 8,073 (14) ^a -1,231 (-26,672	-301 ± 3,467 (11) ^{a,b} -374 (-8,681 -	2,054 ± 2,359 (14) ^b 858 (-406 -	0.022*	0.826*	0.021*	0.113*

Semana 8	- 4,814) p = 0,232*	5,146) p = 0,534*	7,582) p = 0,008*				
----------	------------------------	----------------------	----------------------	--	--	--	--

N, número; DP, desvio-padrão; Min, mínimo; Max, máximo; BMI, índice de massa corporal; kg, quilograma; m, metro; cm, centímetro

Δ Comparações entre grupos foram feitas usando ANCOVA.

δ Comparações pareadas entre grupos foram feitas usando o procedimento de Tukey.

Comparações entre grupos foram feitas usando o teste-t de Student pareado.

* Foi necessária transformação logarítmica para obter normalidade.

✕ Comparações entre grupos foram feitas usando o teste de Kruskal Wallis.

‡ Comparações entre grupos foram feitas usando o "Signed-Rank Test".

Grupos de tratamento com letras sobrescritas diferentes são significantemente diferentes.

Valores de probabilidade $P \leq 0,05$ são estatisticamente significantes.

[00122] Como revelado na Figura 25 e na Tabela 11, houve uma alteração absoluta significativa ($P = 0,008$) no ponto final primário composto [MM (kg) x US (kg) x LS (kg) x 6W (m)] para participantes que tomam a Amostra 2 ($n=42$, população ITT). Essa alteração absoluta era significativa, comparada com o grupo de placebo ($P = 0,016$) e se aproximava da significância quando comparada com o grupo da Amostra 1 ($P = 0,077$). Notavelmente, quando expressa como uma percentagem, a alteração absoluta nos pontos finais compostos para o grupo da Amostra 2 se traduziu em um aumento de 63,5 pontos percentuais em relação ao placebo.

Exemplo N° 2

[00123] Como descrito acima, em uma modalidade, a composição de construção de proteína da presente revelação pode ser combinada com um pacote estabilizador para aprimorar uma ou mais propriedades da composição. O exemplo seguinte fornece formulações exemplares, mas não visa limitar a invenção. Na verdade, o pacote estabilizador e o processo para incorporação do pacote estabilizador na composição podem ser usados em qualquer composição farmacêutica adequada e podem não ser limitados unicamente à composição de construção de proteína da presente revelação.

[00124] Em uma modalidade, os componentes seguintes podem ser misturados primeiramente juntos. Os componentes incluem uma composição de construção de proteína de acordo com a presente revelação combinada com um aglutinante de polímero. Na Amostra N° 1, o aglutinante de polímero é amido modificado. Na Amostra N° 2, o aglutinante de polímero é arabinogalactano de lariço. Os componentes abaixo podem ser secos por

pulverização em um grânulo para formar um produto granular. Por exemplo, a pressão do spray pode ser cerca de 2 bar (200 kPa), enquanto a taxa de spray pode ser de cerca de 10 até cerca de 20 gramas por minuto.

	Amostra N° 1				Amostra N° 2			
			(seco)	(umidade incluída)			(seco)	(umidade incluída)
	Quant.	Ensaio	Produto	Produto	Quant.	Ensaio	Produto	Produto
	g	%	g	%	g	%	g	%
Água	1900	0,0%	5	0,50%	1700	0,0%	5	0,50%
L-Carnitina	185	99,9%	185	18,46%	185	99,9%	185	18,46%
Creatina monoidrato	420	87,9%	369	36,92%	420	87,9%	369	36,92%
L-Leucina	246	100,0%	246	24,62%	246	100,0%	246	24,62%
Vitamina D3	0,10	100,0%	0	0,01%	0,10	100,0%	0	0,01%
Estearato de sódio/ésteres de ácido cítrico/ lecitina de semente de colza	10	100,0%	10	1,00%	20	100,0%	20	2,00%
Amido modificado	195	95,0%	185	18,50%	0	95,0%	0	0,00%
Arabino-galactano	0	94,7%	0	0,00%	195	94,7%	185	18,50%

de lariço								
	0	100,0%	0	0,00%	0	100,0%	0	0,00%
Produto isolado					2.000,0			
[g]	560,00	1.400,00	800		0			
Propriedades (granulado, aglomerado.)	Granu- lado	Granu- lado	Granu- lado		Granu- lado			
Tamanho de partícula [µm]	204,59	235,73	136,86		235,96			
d50 do tamanho de partícula [µm]	300,39	331,22	226,10		262,65			
D90 do tamanho de partícula [µm] [µm]	450,04	472,33	411,51		363,10			
Densidade de volume [kg/l]	0,56	0,52	0,58		0,68			
Umidade [%] (100°C/25 min)	2,30	2,18	4,28		3,90			
Umidade [%] (KFT)	0,93	0,86	1,88		2,55			

[00125] Após a produção do produto granular acima, o produto pode ser misturado com um pacote estabilizador. O pacote estabilizador pode compreender uma mistura seca de estearato de cálcio e sílica. O estearato de cálcio pode ser adicionado em uma quantidade de cerca de 2,5% por peso, enquanto a sílica pode ser adicionada em uma quantidade de cerca de 0,2% por peso. Como o pacote estabilizador é uma mistura seca, é produzida uma composição farmacêutica que compreende uma mistura granular. O estearato e sílica serve para estabilizar as partículas granulares.

[00126] À mistura granular, um material de revestimento de gordura pode ser aplicado. O material de revestimento de gordura pode compreender uma combinação de azeite de dendê hidrogenado e estearina de palma. Em uma modalidade, azeite de dendê hidrogenado é adicionado em uma quantidade de 16% por peso, enquanto estearina de palma é adicionada em uma quantidade de 4% por peso da composição farmacêutica resultante. Em uma modalidade alternativa, o azeite de dendê hidrogenado é adicionado em uma quantidade de 24% por peso, enquanto a estearina de palma é adicionada em uma quantidade de 6% por peso da composição farmacêutica.

[00127] Essas e outras modificações e variações à presente invenção podem ser praticadas por aqueles habilitados na técnica, sem se afastar do espírito e escopo da presente invenção, que é mais particularmente apresentada nas reivindicações em anexo. Além disso, deve ser subentendido que aspectos das várias modalidades podem ser intercambiados tanto como um todo quanto em parte. Além disso, aqueles habilitados

na técnica observarão que a descrição apresentada anteriormente é apenas exemplar, e não deve ser considerada como limitante da invenção adicionalmente descrita nas referidas reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para aumento da síntese de proteína muscular esquelético e/ou força funcional em mamíferos saudáveis, caracterizada por compreender uma composição de construção de proteína, a referida composição de construção de proteína compreendendo um derivado de aminoácido combinado com um componente de aminoácido, e um ácido orgânico nitrogenado, em que o componente de aminoácido compreende Leucina, o ácido orgânico nitrogenado compreende creatina, e o derivado de aminoácido compreende L-carnitina; e

em que o ácido orgânico nitrogenado está presente na composição de construção de proteínas a uma concentração de 30% a 80% em massa, com base na massa do derivado de aminoácido, componente de aminoácido e ácido orgânico nitrogenado, e o componente de aminoácido é presente na composição de construção de proteínas em uma concentração de 20% a 30% em massa, com base na massa do derivado de aminoácido, componente de aminoácido e ácido orgânico nitrogenado.

2. Composição farmacêutica, caracterizada por compreender:

uma composição de construção de proteína compreendendo uma carnitina, um aminoácido, e um ácido orgânico, combinada com um aglutinante de polímero e um pacote estabilizador, o pacote estabilizador compreendendo partículas de óxido e um sal de um ácido carboxílico;

em que o ácido orgânico está presente na composição de construção de proteínas a uma concentração de 30% a 80% em massa com base na massa do constituinte de aminoácido e ácido

orgânico, a leucina está presente na composição de construção de proteínas a uma concentração de 20% a 30% em massa, com base na massa do constituinte dos aminoácidos e do ácido orgânico.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que as partículas de óxido compreendem sílica e o sal de um ácido carboxílico compreende um sal de um ácido graxo.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o sal do ácido graxo compreende estearato de cálcio, estearato de sódio, estearato de magnésio, ou misturas destes, e em que o aglutinante de polímero compreende um amido, goma arábica, maltodextrina, arabinogalactano, gelatina, um polissacarídeo ou misturas destes, ou em que o sal de um ácido carboxílico compreende um sal de um ácido graxo, o ácido graxo tendo um comprimento de cadeia de carbono de 6 átomos de carbono até 40 átomos de carbono, como 12 átomos de carbono até 28 átomos de carbono.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o aglutinante de polímero compreende um amido, goma arábica, maltodextrina, arabinogalactano, gelatina, ou misturas destes, e em que as partículas de óxido compreendem sílica e o sal de um ácido carboxílico compreende um sal de estearato, e em que a composição farmacêutica ainda contém um material de revestimento que compreende uma gordura, a sílica estando presente na composição em uma quantidade de 0,1% até 1,5%, o sal de estearato estando presente na composição em uma quantidade de 0,5% até 5% por peso, o

material de revestimento estando presente na composição em uma quantidade de 5% até 40% por peso, a composição de construção de proteína compreendendo uma carnitina.

6. Método de produção de uma composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por compreender:

combinação da composição de construção de proteína com o aglutinante de polímero em um processo de secagem por pulverização;

combinação da composição de construção de proteína e do aglutinante de polímero com o pacote estabilizador, o pacote estabilizador compreendendo uma mistura seca; e

opcionalmente, a aplicação de um material de revestimento após a composição de construção de proteína, o aglutinante de polímero e o pacote estabilizador terem sido combinados.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a composição de construção de proteína compreende uma carnitina, um aminoácido e/ou creatina.

8. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica compreende um produto granular ou em que a composição farmacêutica é formada em comprimidos.

9. Uso de uma quantidade eficaz de uma composição de construção de proteína conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser para fabricação de uma composição para preservação de massa e função musculares por aumento da síntese de proteína muscular ou diminuição da degradação de proteína muscular em

mamíferos.

A alteração na massa magra total a partir do valor basal até a 8ª semana para participantes suplementados com placebo, produto 1 Carnipure ou produto 2 Carnipure na população PP (N=39)

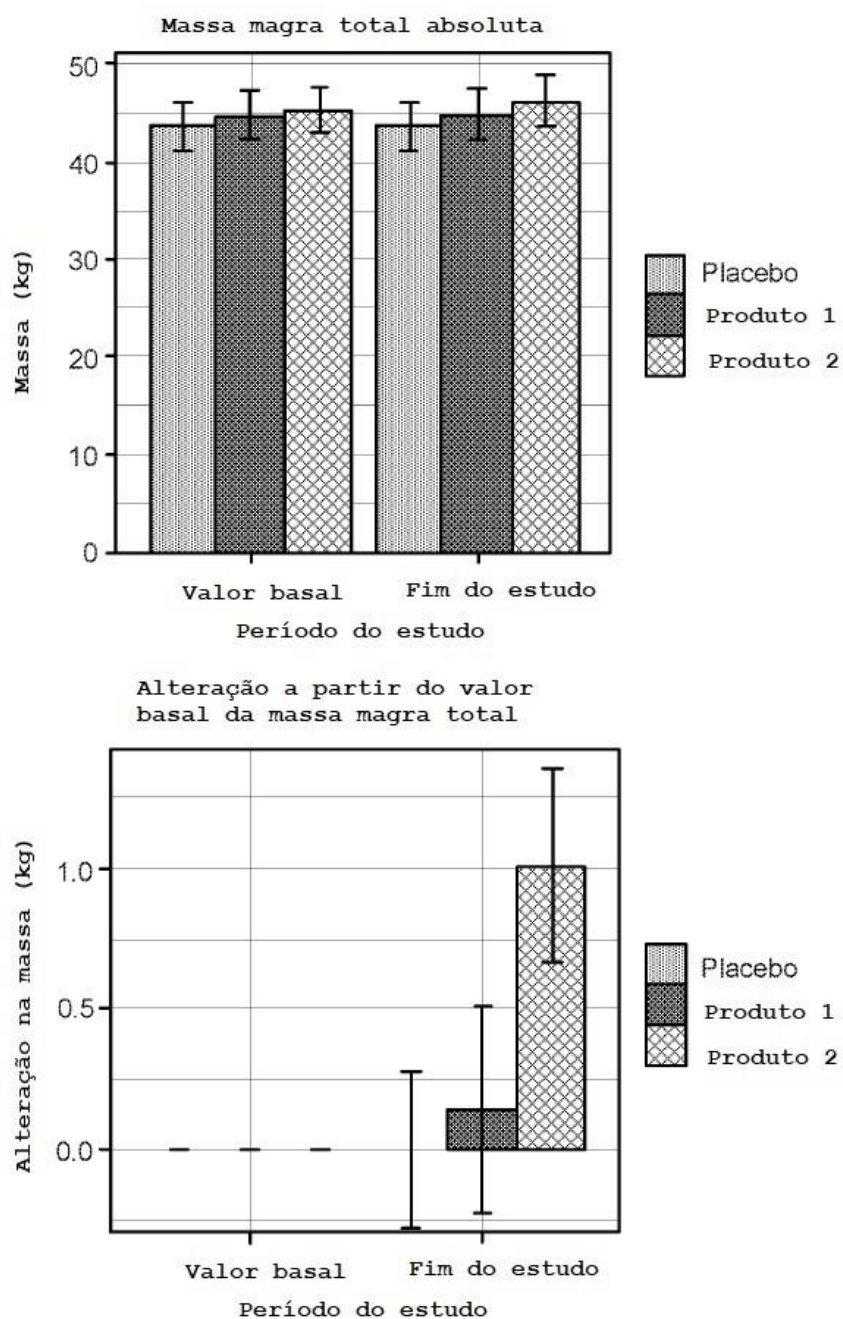


FIG. 1

A alteração na massa magra total: a partir do valor basal até a 8ª semana para participantes suplementados com placebo, produto 1 Carnipure ou produto 2 Carnipure na população PP (N=39)

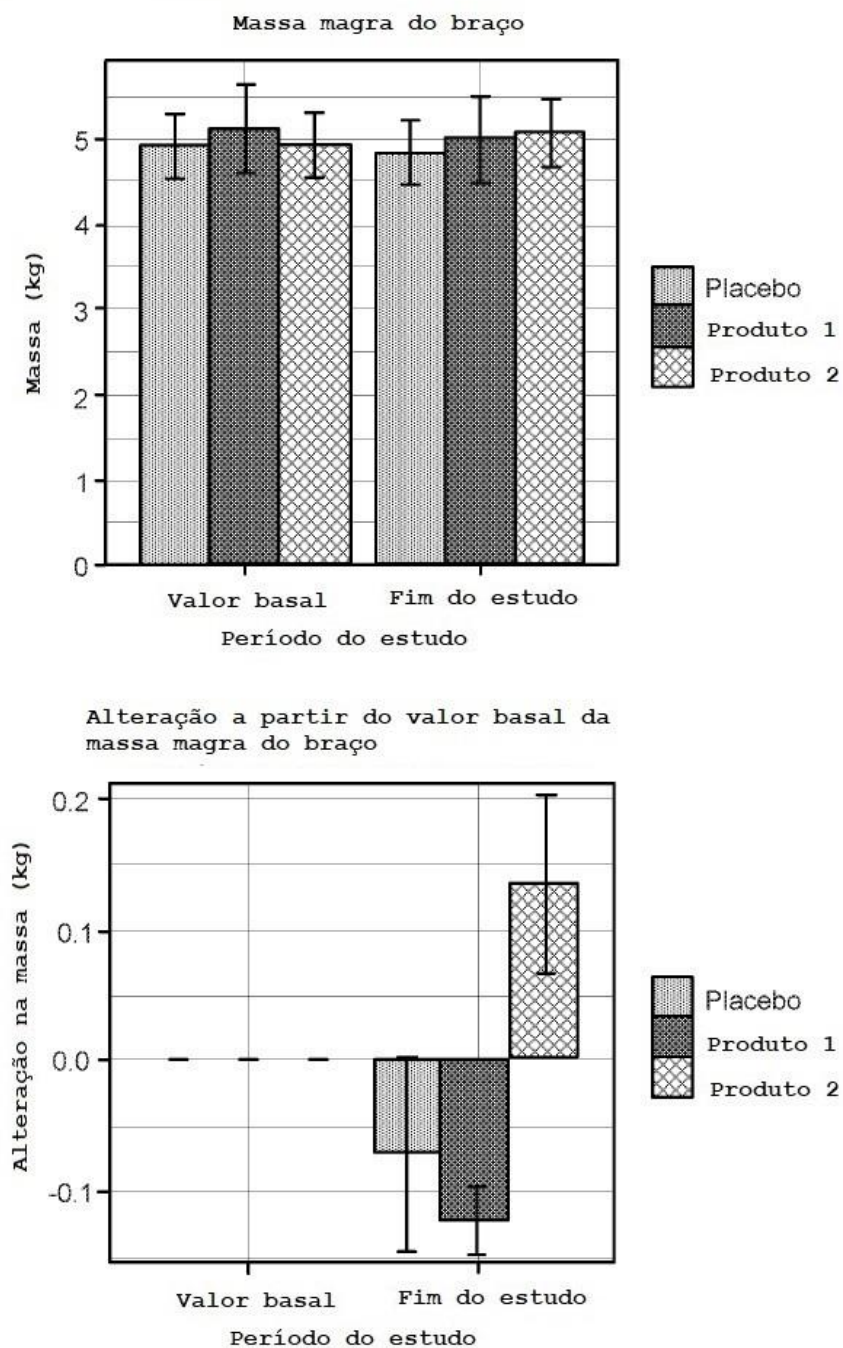


FIG. 2

A alteração na massa magra da perna a partir do valor basal até a 8ª semana para participantes suplementados com placebo, produto 1 Carnipure ou produto 2 Carnipure na população PP (N=39)

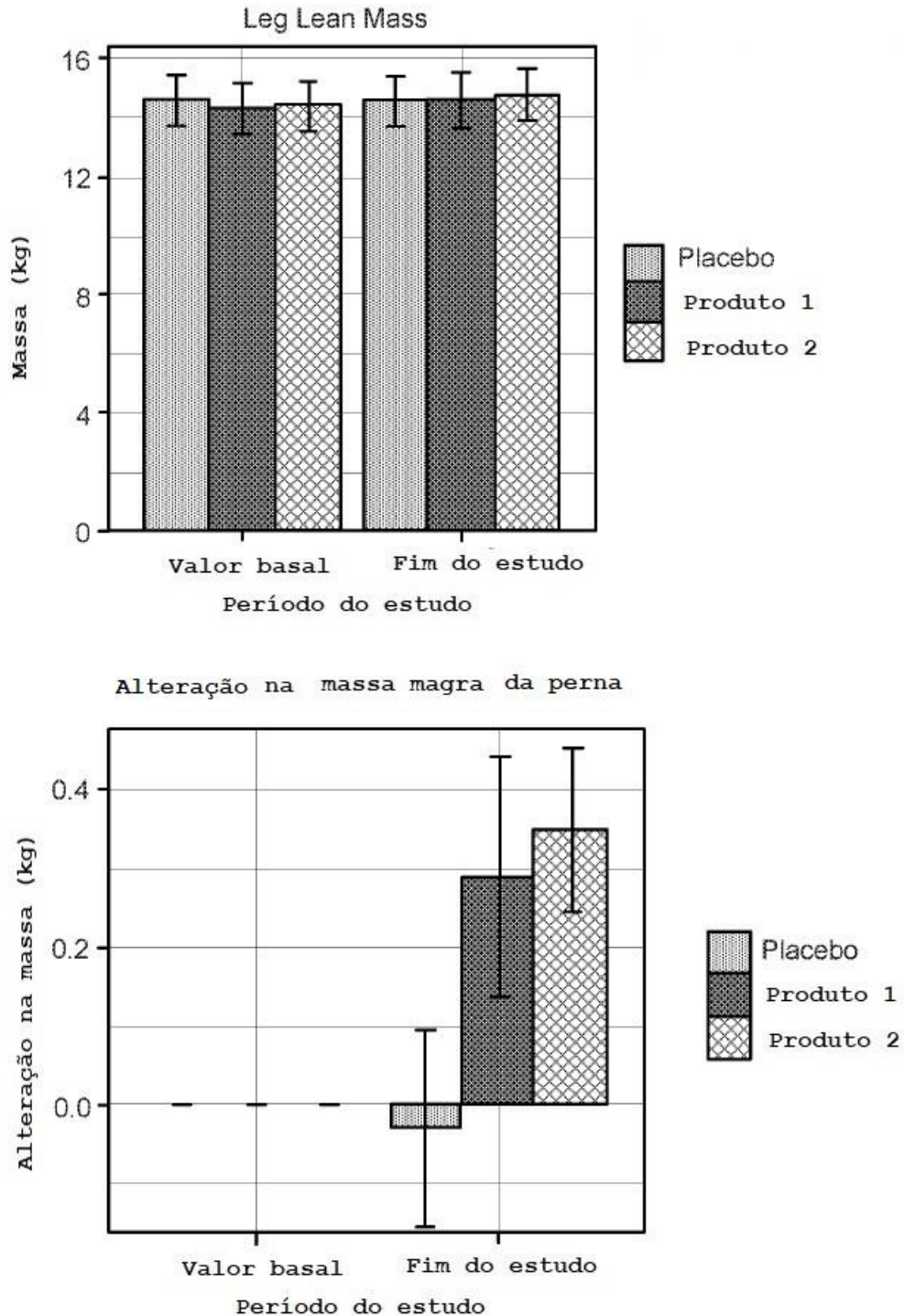


FIG. 3

A alteração na massa magra total não-tronco a partir do valor basal até a 8ª semana para participantes suplementados com placebo, produto 1 Carnipure ou produto 2 Carnipure na população PP (N=39)

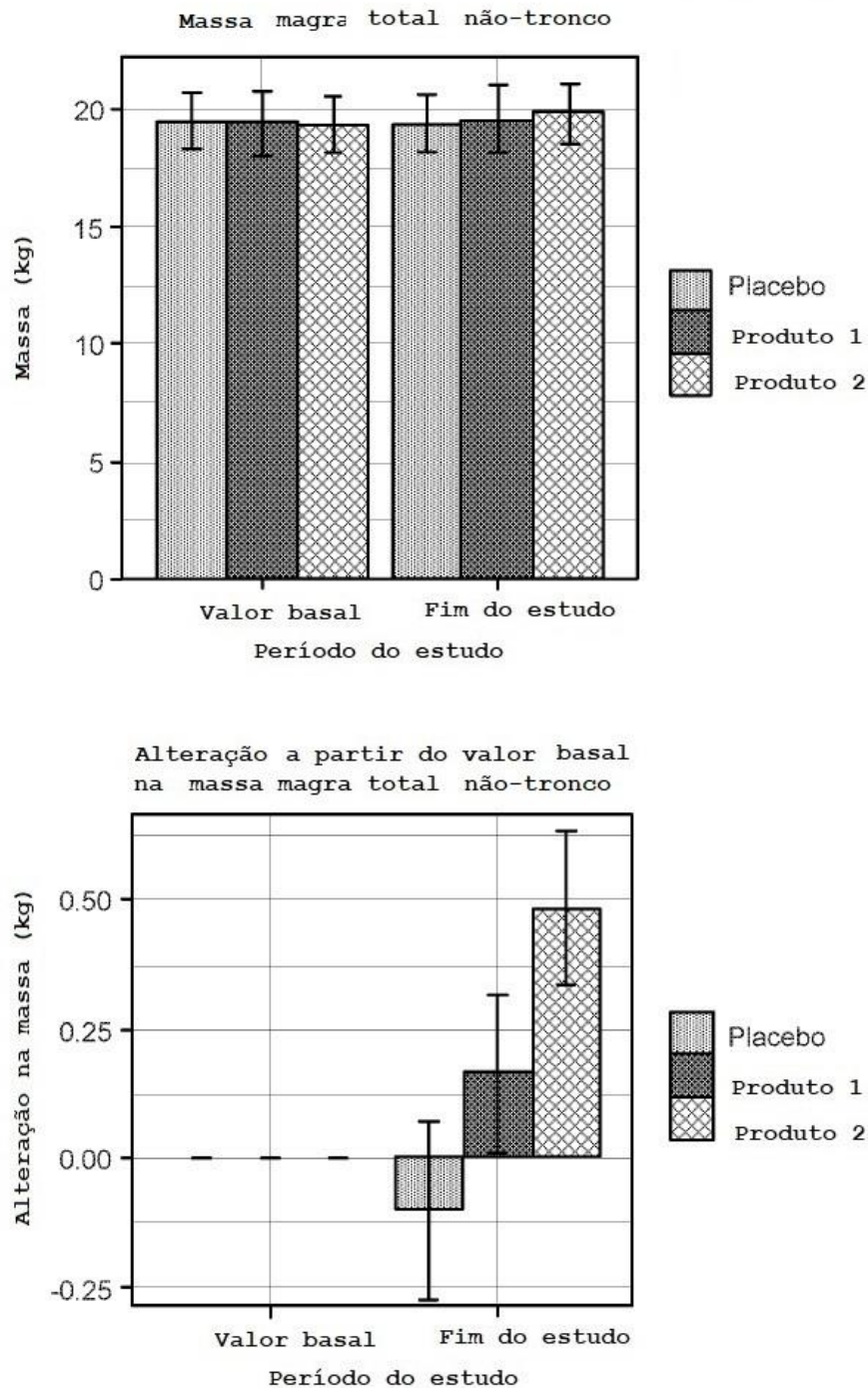


FIG. 4

A alteração na média absoluta da força da perna a partir do valor basal a 8ª semana para participantes suplementados com placebo, produto 1 Carnipure ou produto 2 Carnipure na população PP (N=39)

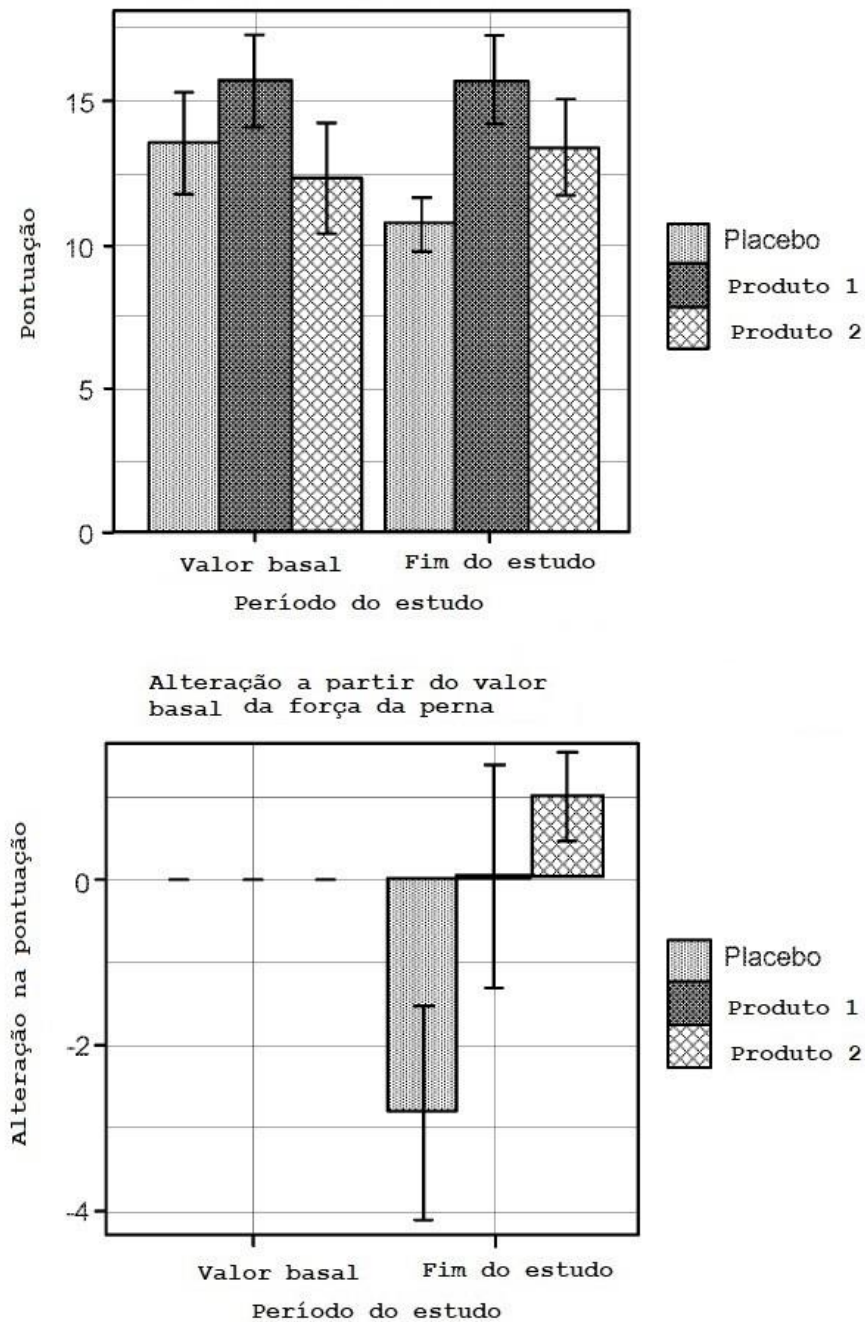


FIG. 5

A AUC por ug de proteína para fosfo-m TOR a partir do valor basal até a 8ª semana para participantes suplementados com placebo, produto 1 Carnipure ou produto 2 Carnipure na população PP (N=33)

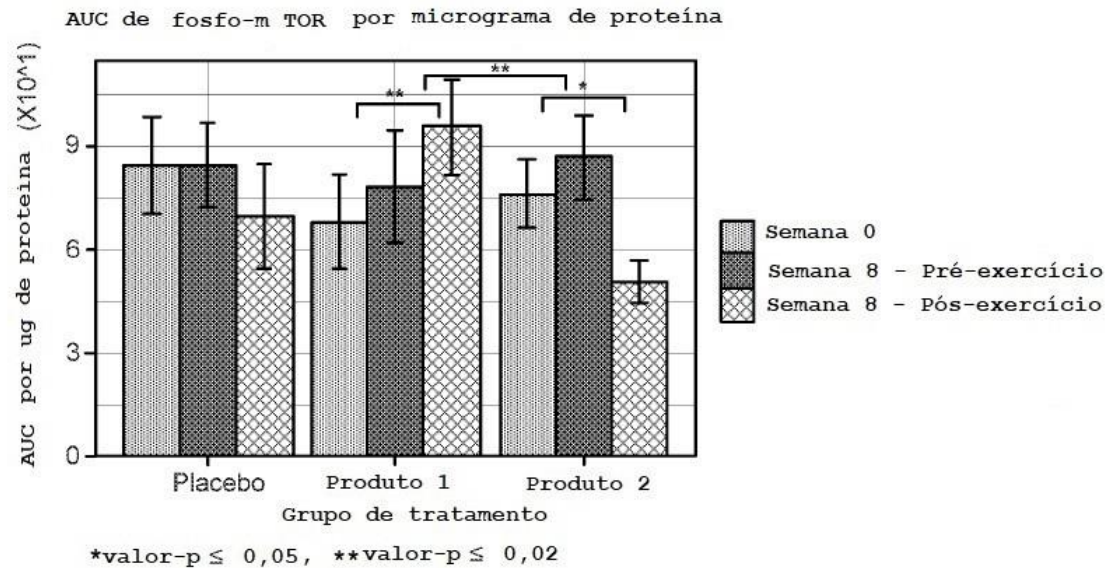


FIG. 6

A alteração em fosfo-m TOR a partir do valor basal até a 8ª semana pré e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto 1 Carnipure ou produto 2 Carnipure na população PP (N=33)

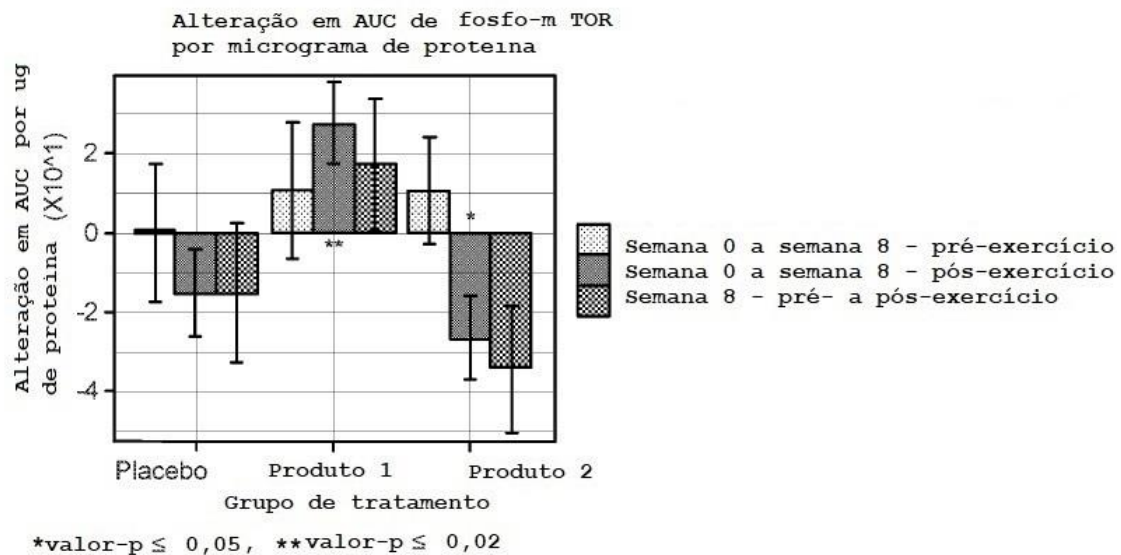


FIG. 7

A AUC por ug de proteína para m TOR total a partir do valor basal até a 8ª semana para participantes suplementados com placebo, produto 1 Carnipure ou produto 2 Carnipure na população PP (N=33)

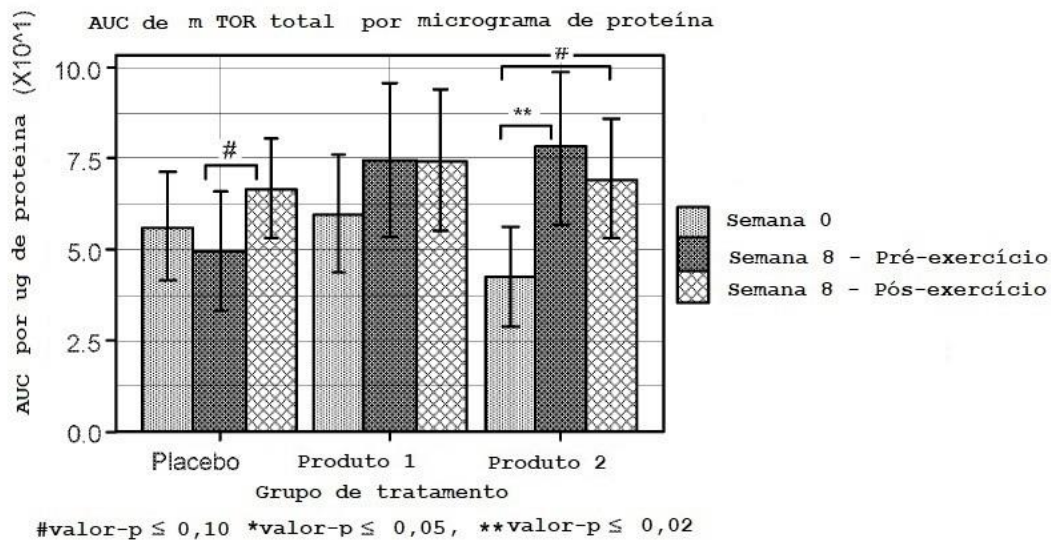


FIG. 8

A alteração em m TOR total a partir do valor basal até a 8ª semana pré e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto 1 Carnipure ou produto 2 Carnipure na população PP (N=33)

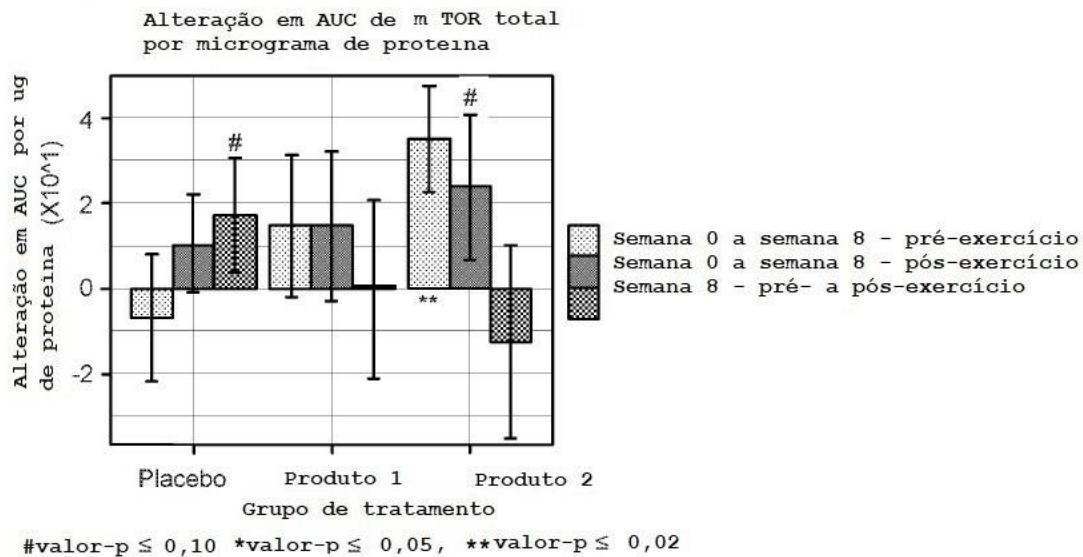


FIG. 9

A AUC por ug de proteína para fosfo-S6K a partir do valor basal até a 8ª semana para participantes suplementados com placebo, produto 1 Carnipure ou produto 2 Carnipure na população PP (N=33)

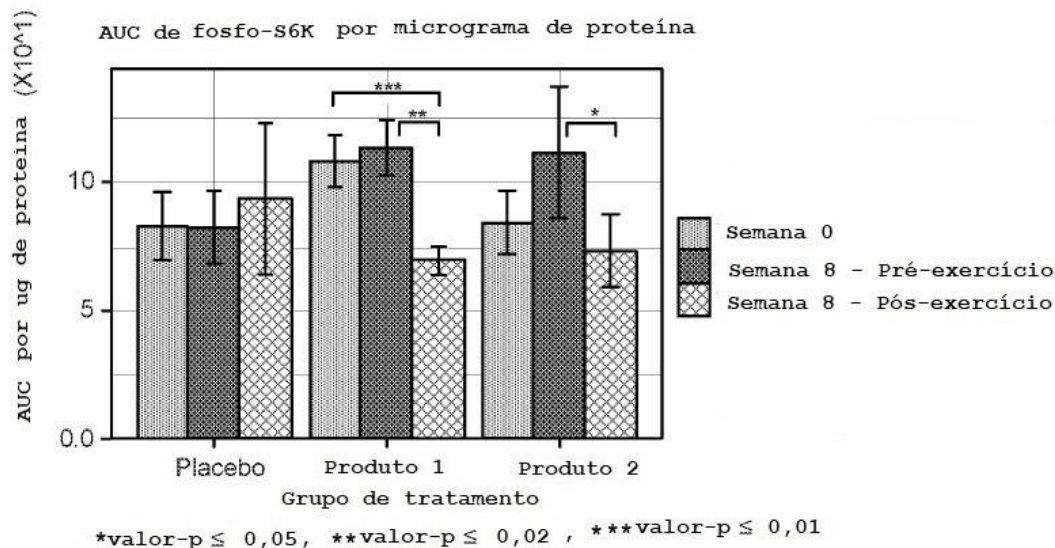


FIG. 10

A alteração em fosfo S6K a partir do valor basal até a 8ª semana pré e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto 1 Carnipure ou produto 2 Carnipure na população PP (N=33)

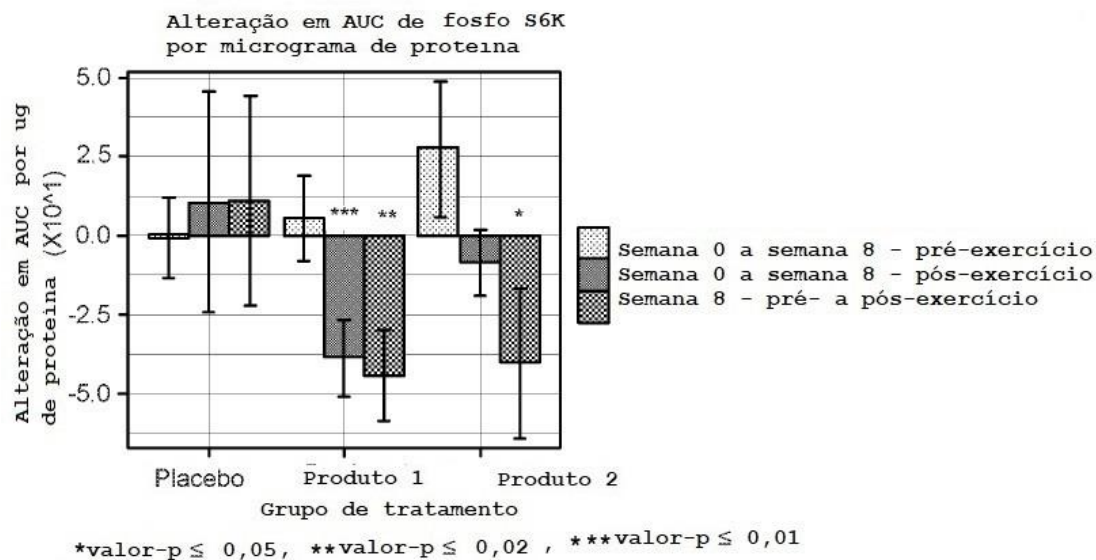


FIG. 11

A AUC por ug de proteína para S6K total a partir do valor basal até a 8ª semana para participantes suplementados com placebo, produto 1 Carnipure ou produto 2 Carnipure na população PP (N=33)

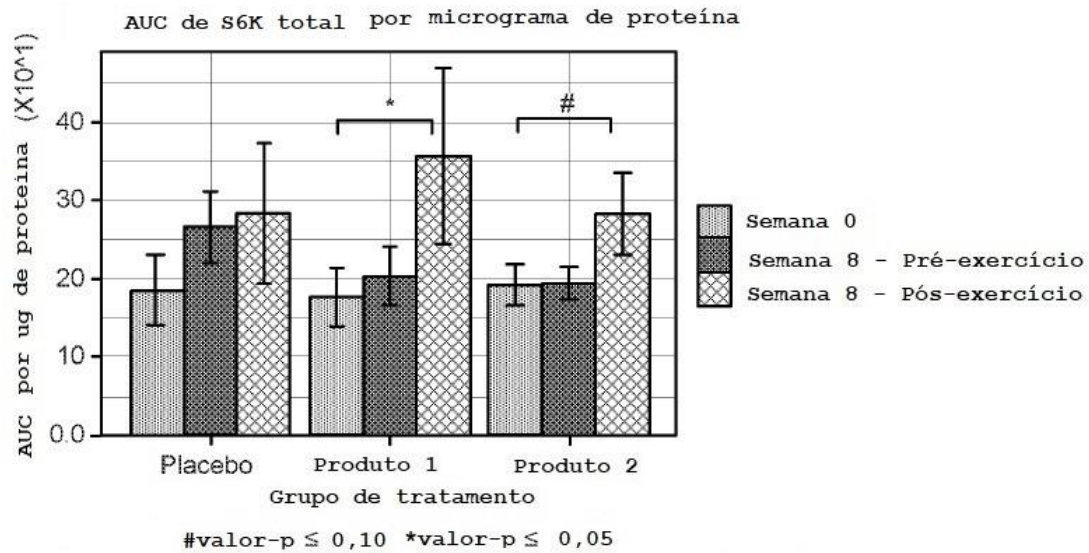


FIG. 12

A alteração em S6K total a partir do valor basal até a 8ª semana pré e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto 1 Carnipure ou produto 2 Carnipure na população PP (N=33)

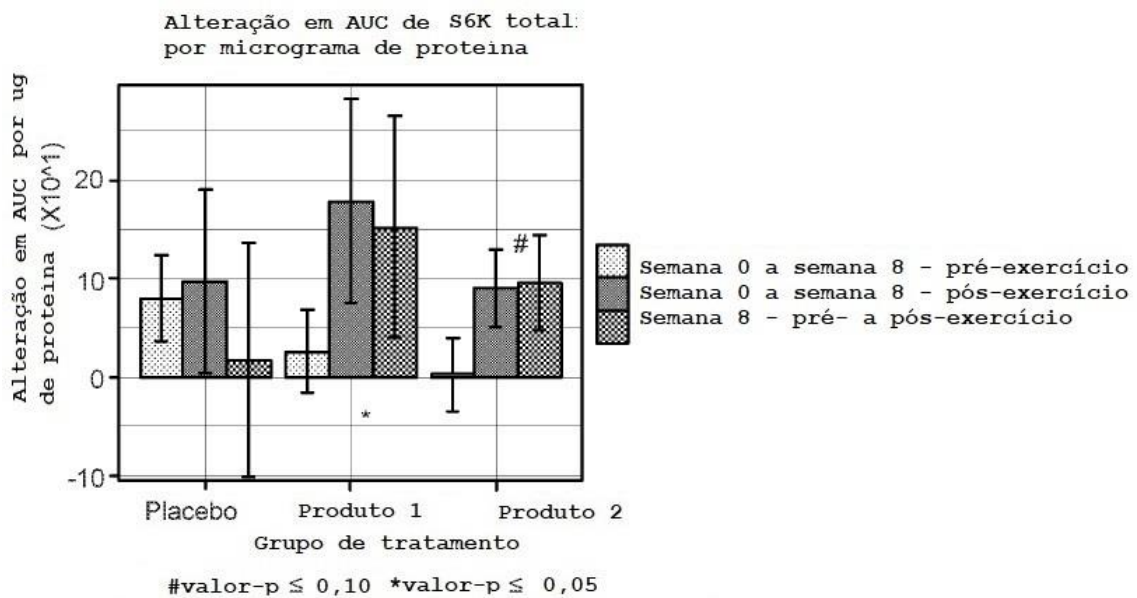


FIG. 13

A AUC por μg de proteína para Fosfo-4EBP1 desde o valor basal até a Semana 8 pré- e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto Carnipure 1 ou produto Carnipure 2 na população PP (N = 33)

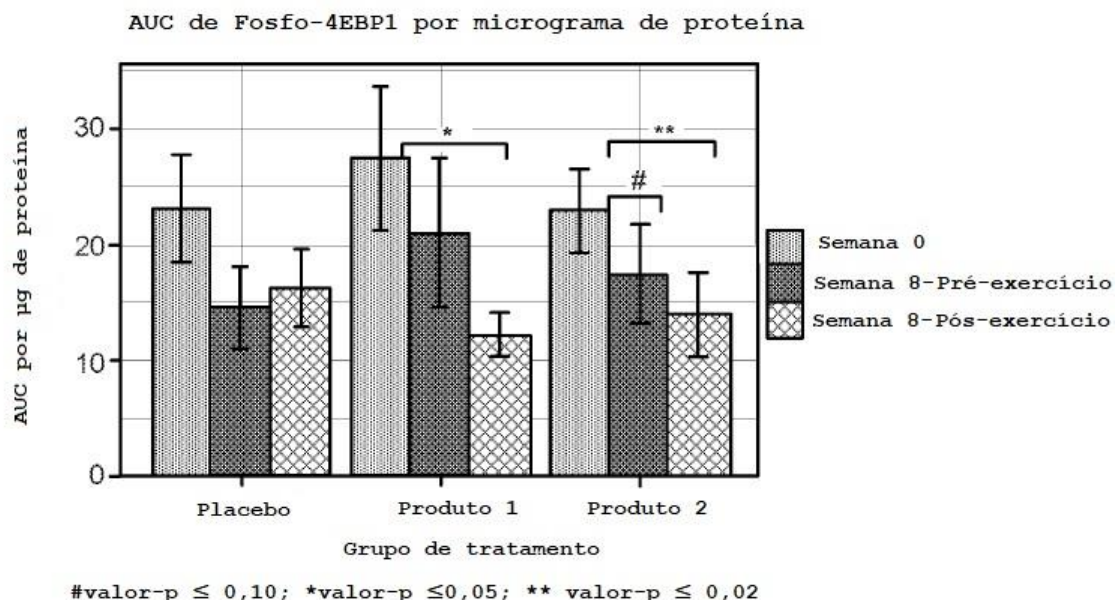


FIG. 14

A alteração em Fosfo-4EBP1 desde o valor basal até a Semana 8 pré- e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto Carnipure 1 ou produto Carnipure 2 na população PP (N = 33)

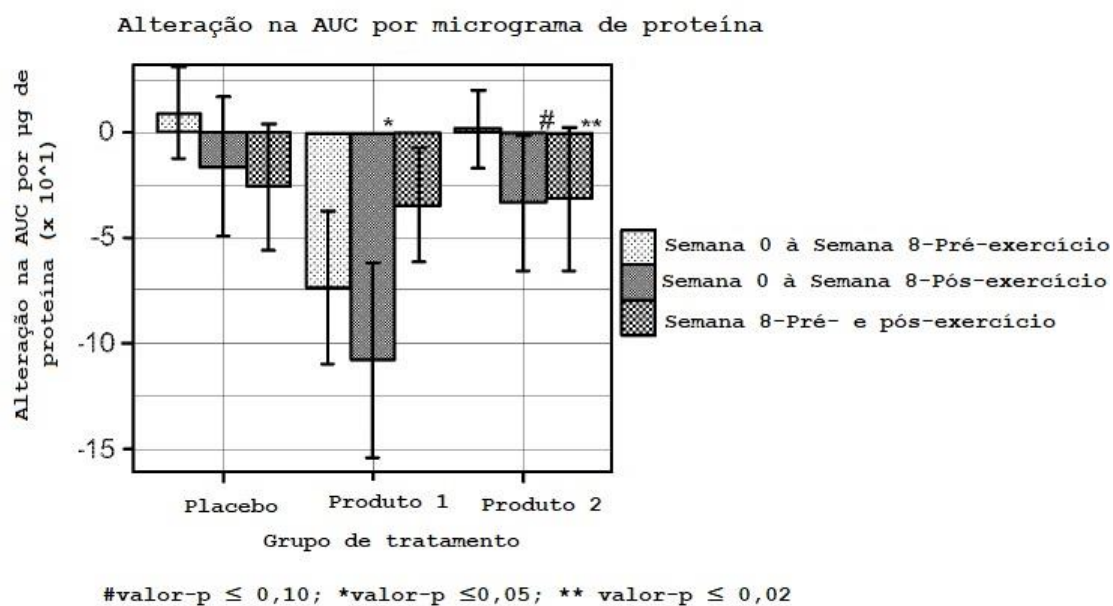


FIG. 15

A AUC por μg de proteína para 4EBP1-Total desde o valor basal até a Semana 8 pré- e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto Carnipure 1 ou produto Carnipure 2 na população PP (N = 33)

AUC de 4EBP1-Total por micrograma de proteína

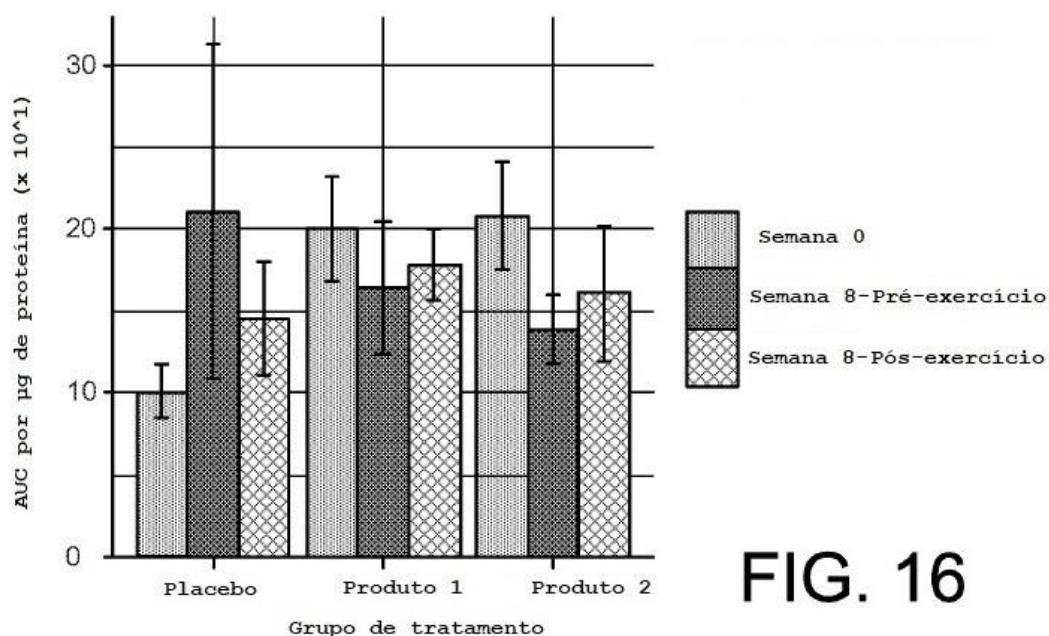


FIG. 16

A alteração em 4EBP1-Total desde o valor basal até a Semana 8 pré- e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto Carnipure 1 ou produto Carnipure 2 na população PP (N = 33)

Alteração na AUC de P65-Total por micrograma de proteína

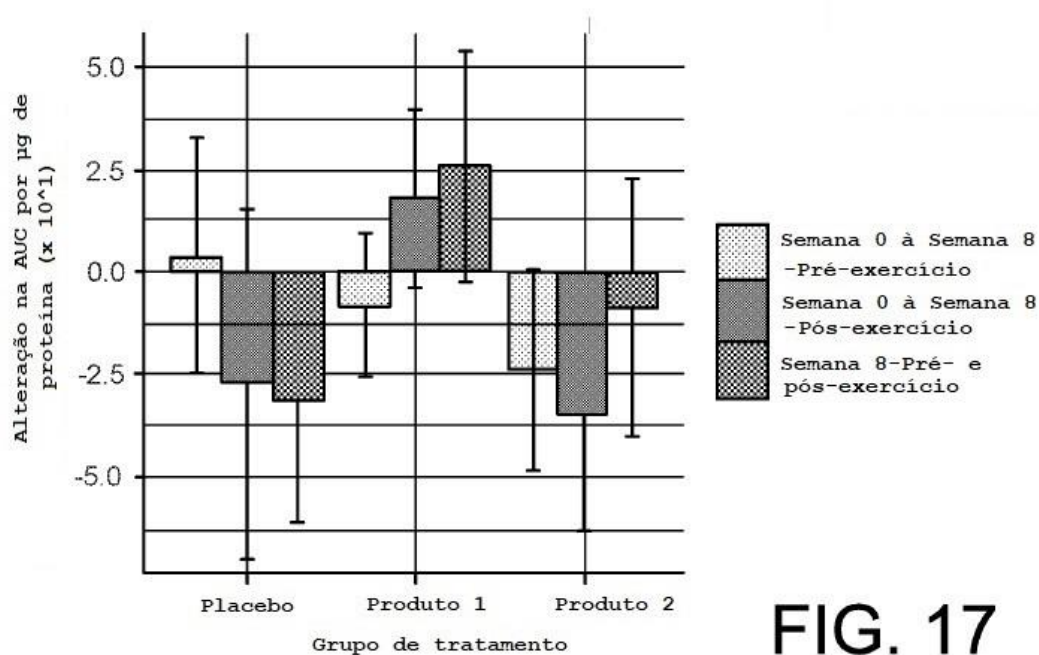
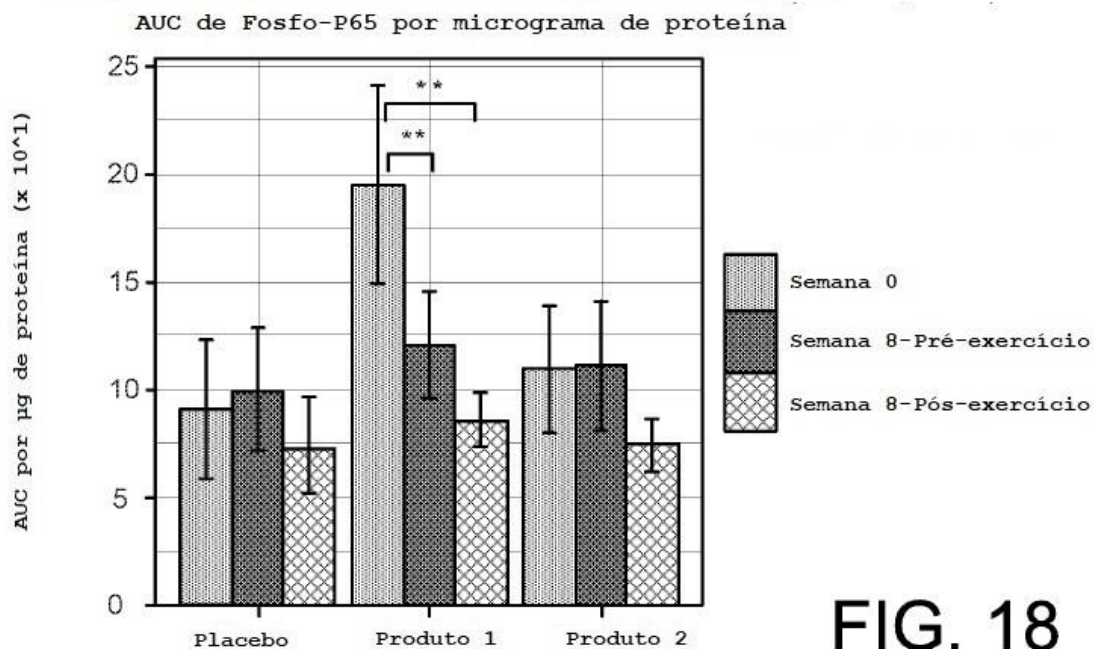


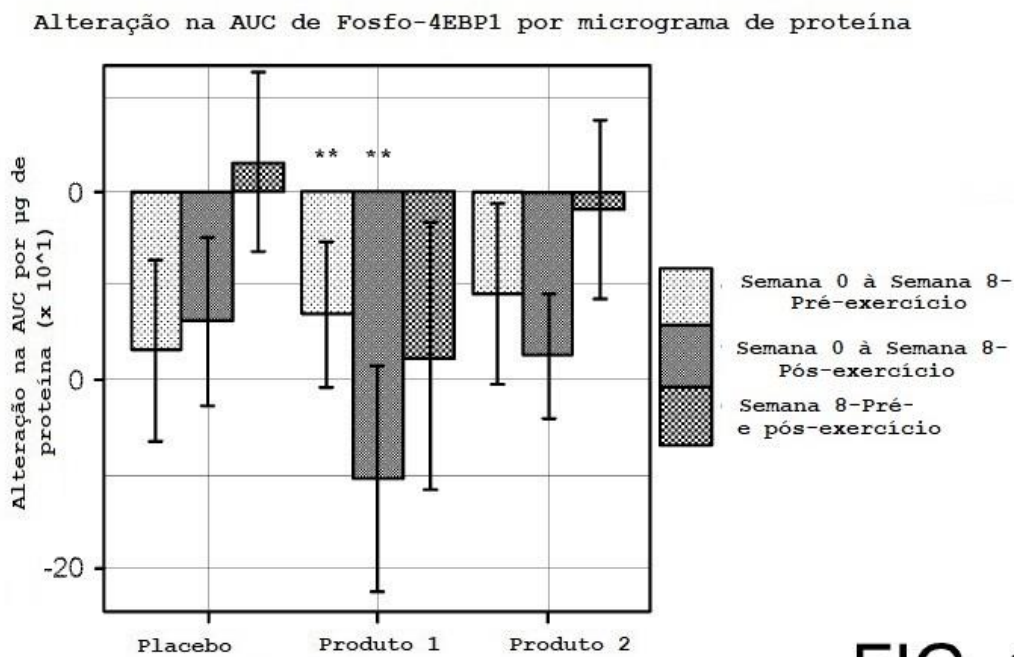
FIG. 17

A AUC por μg de proteína para Fosfo-P65 desde o valor basal até a Semana 8 pré- e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto Carnipure 1 ou produto Carnipure 2 na população PP (N = 33)



** valor- $p \leq 0,02$ Grupo de tratamento

A alteração em Fosfo-P65 desde o valor basal até a Semana 8 pré- e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto Carnipure 1 ou produto Carnipure 2 na população PP (N = 33)



** valor- $p \leq 0,02$ Grupo de tratamento

A AUC por μg de proteína para P65-Total desde o valor basal até a Semana 8 pré- e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto Carnipure 1 ou produto Carnipure 2 na população PP (N = 33)

AUC de P65-Total por micrograma de proteína

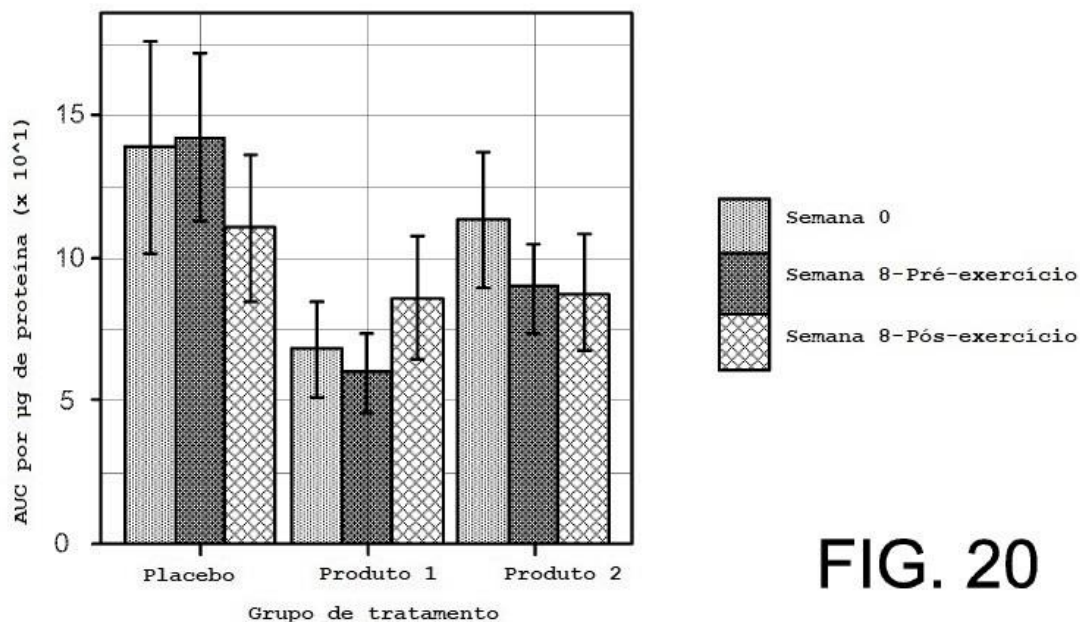


FIG. 20

A alteração em P65-Total desde o valor basal até a Semana 8 pré- e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto Carnipure 1 ou produto Carnipure 2 na população PP (N = 33)

Alteração na AUC de 4EBP1-Total por micrograma de proteína

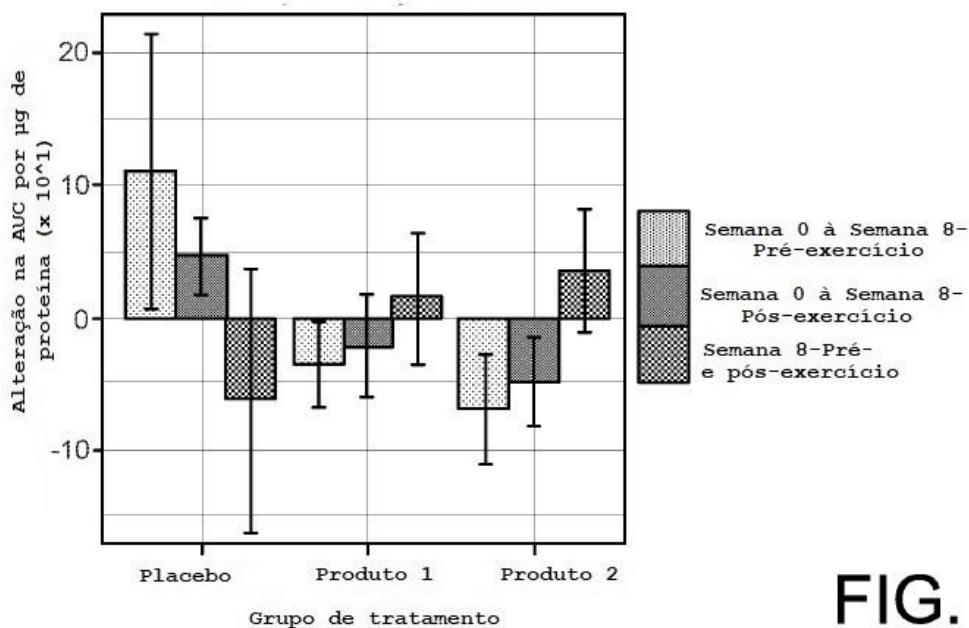


FIG. 21

A AUC por μg de proteína para P50-Total desde o valor basal até a Semana 8 pré- e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto Carnipure 1 ou produto Carnipure 2 na população PP (N = 33)

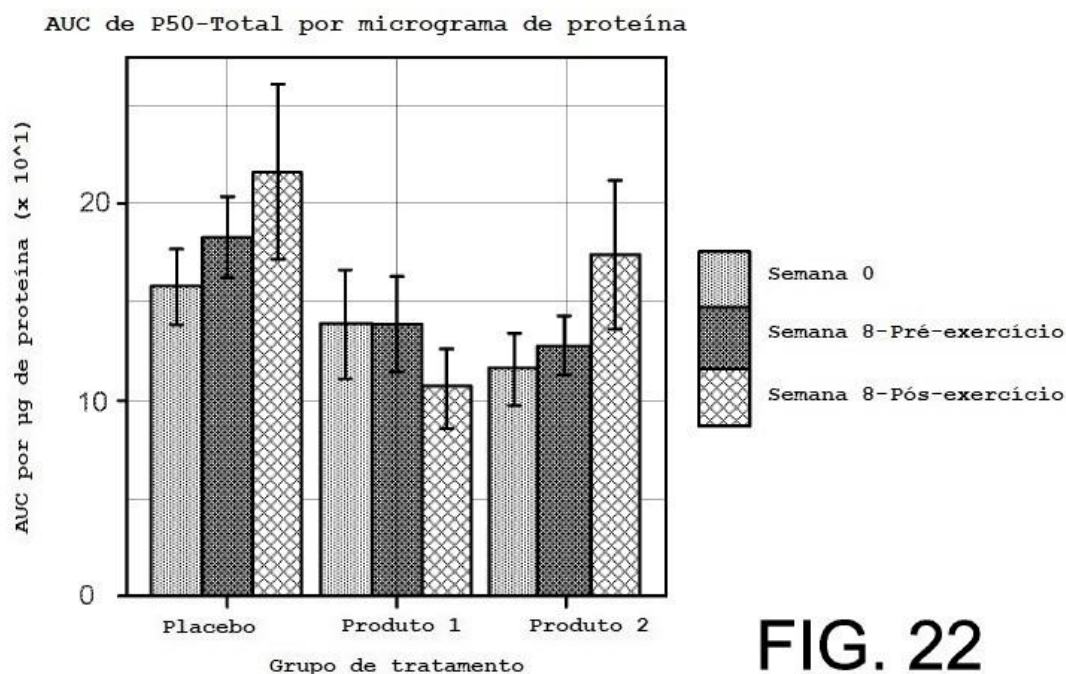


FIG. 22

A alteração em P50-Total desde o valor basal até a Semana 8 pré- e pós-exercício para participantes suplementados com placebo, produto Carnipure 1 ou produto Carnipure 2 na população PP (N = 33)

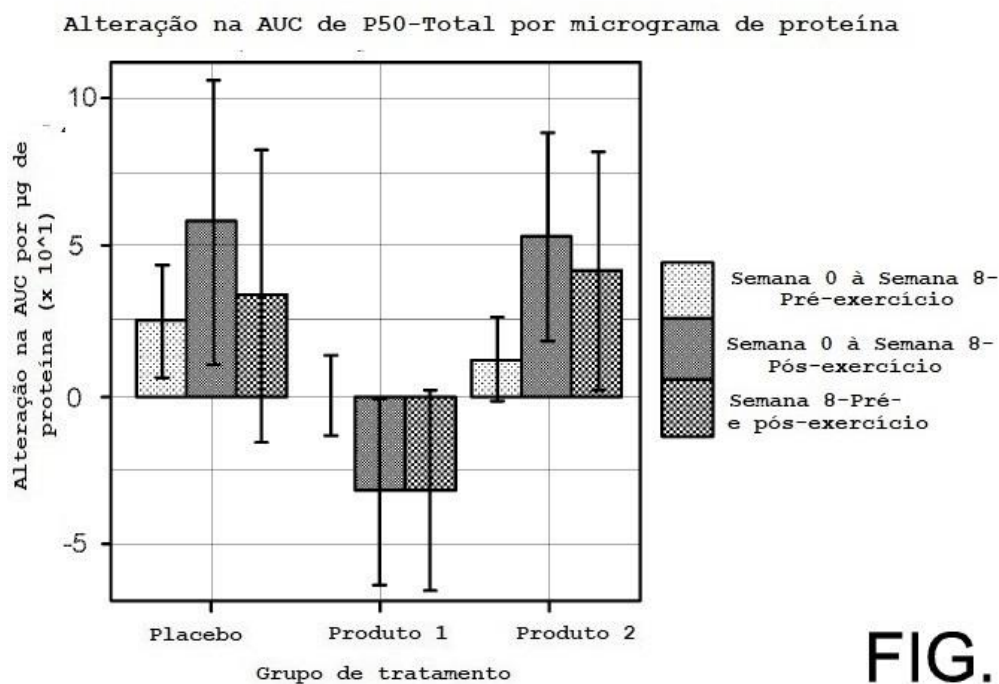


FIG. 23

Um *imunoblot* representativo é mostrado desde o valor basal até a Semana 8 para participantes suplementados com placebo, produto Carnipure 1 ou produto Carnipure 2 na população PP (N = 33)

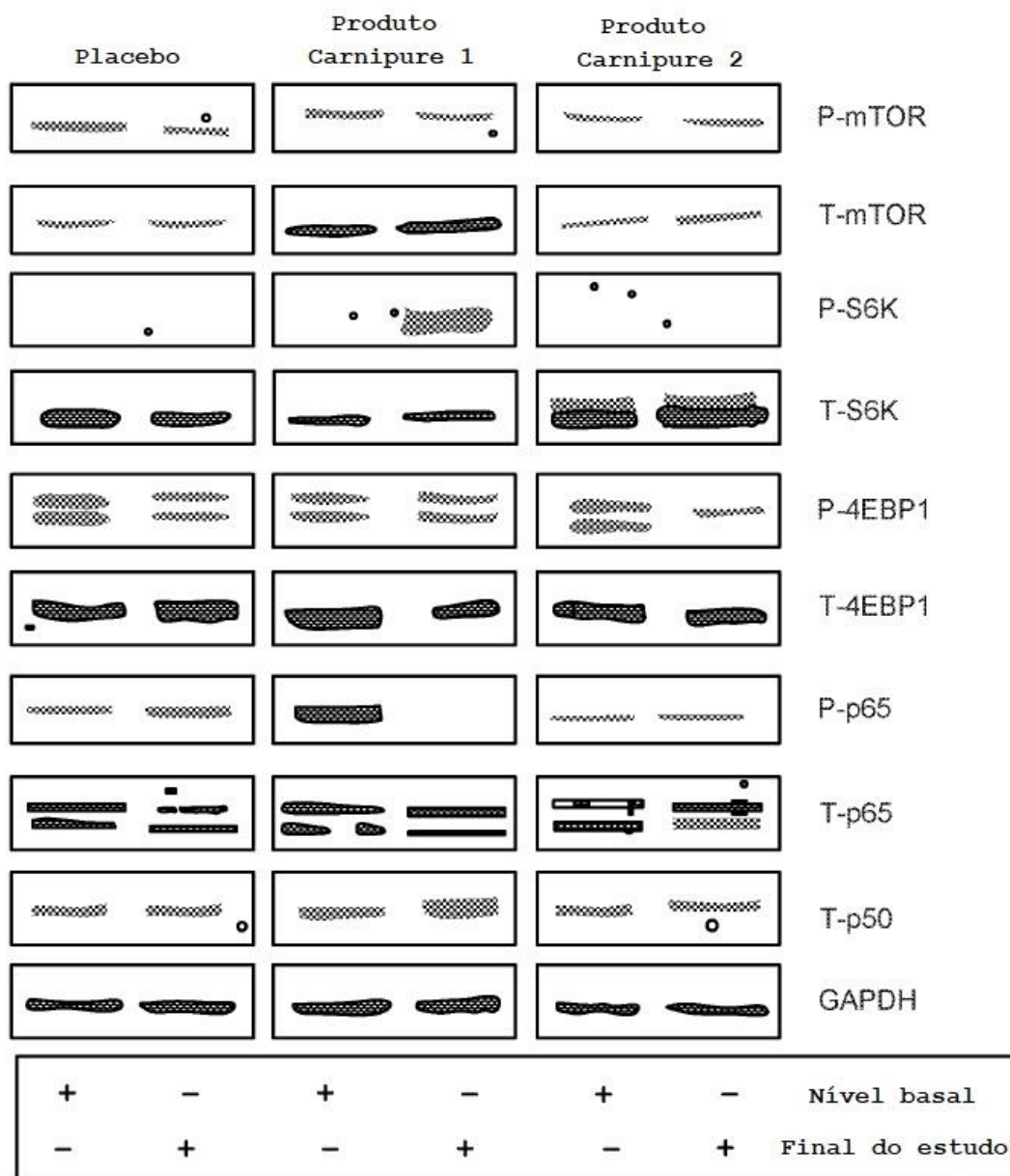


FIG. 24

A alteração na pontuação composta absoluta desde o valor basal até a Semana 8 para participantes suplementados com placebo, produto Carnipure 1 ou produto Carnipure 2 na população PP (N = 33)

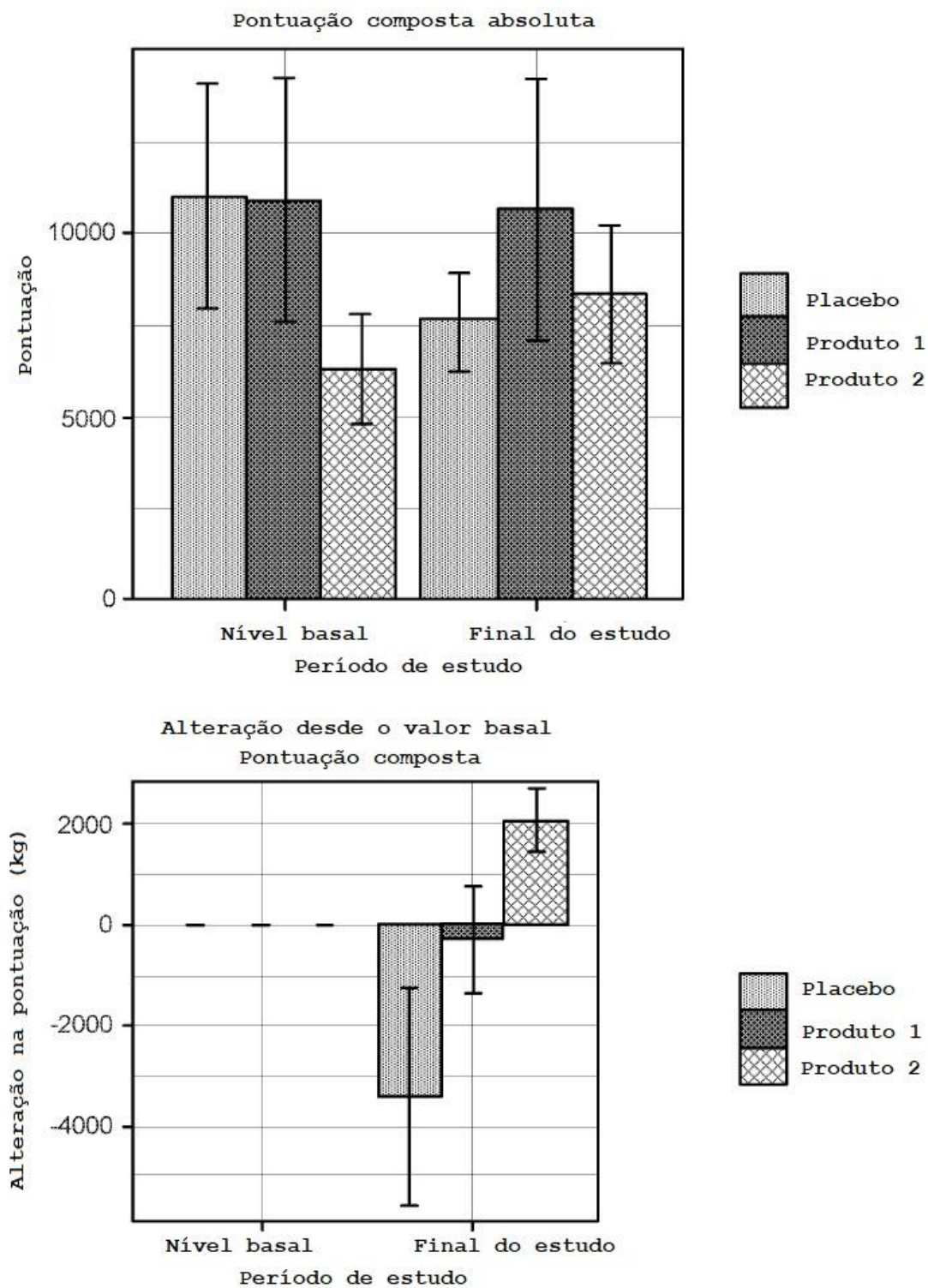


FIG. 25