

(21) BR 112019012476-4 A2



* B R 1 1 2 0 1 9 0 1 2 4 7 6 A 2 *

(22) Data do Depósito: 19/12/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 14/04/2020

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

(54) Título: COMPOSIÇÕES DE AMINOÁCIDO E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS E DISTÚRBIOS MUSCULARES

(51) Int. Cl.: A61K 31/198; A23L 33/175; A23L 33/18; A61P 21/06; A61P 21/00.

(30) Prioridade Unionista: 06/01/2017 US 62/443,205; 14/08/2017 US 62/545,358; 19/12/2016 US 62/436,073; 24/10/2017 US 62/576,321; 28/04/2017 US 62/491,776.

(71) Depositante(es): AXCELLA HEALTH INC..

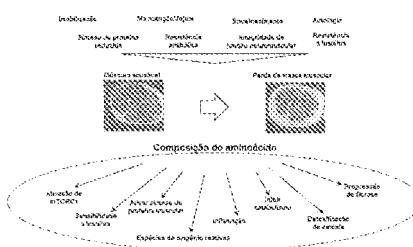
(72) Inventor(es): MICHAEL HAMILL; RAFFI AFEYAN; WILLIAM COMB.

(86) Pedido PCT: PCT US2017067368 de 19/12/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/118957 de 28/06/2018

(85) Data da Fase Nacional: 17/06/2019

(57) Resumo: Esta descrição refere-se a composições que compreendem entidades de aminoácido. A descrição também refere-se a métodos para aumentar a função muscular que compreende administrar uma quantidade eficaz das composições a um indivíduo que precisa do mesmo.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"COMPOSIÇÕES DE AMINOÁCIDO E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS E DISTÚRBIOS MUSCULARES".

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica a prioridade aos documentos de número de série U.S. 62/436.073, depositado em 19 de dezembro de 2016, número de série U.S. 62/443.205, depositado em 6 de janeiro de 2017, número de série U.S. 62/491.776, depositado em 28 de abril de 2017, número de série U.S. 62/545.358, depositado em 14 de agosto de 2017 e número de série U.S. 62/576.321, depositado em 24 de outubro de 2017, o conteúdo dos quais está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

ANTECEDENTES

[002] Há diversas doenças e distúrbios associados à perda degenerativa de massa muscular. A atrofia muscular está associada a diversas doenças sérias, tal como câncer, AIDS, insuficiência renal, doença hepática e insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, o desuso de músculos através de imobilização ou envelhecimento também resulta em atrofia muscular.

[003] A sarcopenia é uma doença caracterizada por perda degenerativa de massa muscular esquelética (tipicamente 0,5 a 1% de perda por ano após a idade de 25), qualidade e força associada ao envelhecimento. A sarcopenia é um componente da síndrome da fragilidade. A fragilidade é uma síndrome geriátrica comum que incorpora um risco elevado de declínios catastróficos em saúde e função entre adultos mais velhos. Os contribuintes para a fragilidade podem incluir sarcopenia, osteoporose e fraqueza muscular.

[004] Assim, há uma necessidade de desenvolver produtos terapêuticos para intensificar a função muscular, tal como para tratar doenças e distúrbios relacionados ao músculo.

SUMÁRIO

- [005] É revelada no presente documento, pelo menos em parte, uma composição que compreende pelo menos quatro entidades de aminoácido diferentes. Em algumas modalidades, a composição tem capacidade para um, dois, três ou todos dentre:
- [006] a) ativar mTORC1;
- [007] b) ativar a síntese de proteína e/ou inibir o catabolismo de proteína;
- [008] c) melhorar, por exemplo, aumentar, a sensibilidade à insulina ou a tolerância à glicose;
- [009] d) reduzir a inflamação; ou
- [010] e) aumentar ou melhorar a miogênese ou crescimento de miotubo.
- [011] Em algumas modalidades, a síntese de proteína é síntese de proteína muscular. Em algumas modalidades, o catabolismo de proteína é catabolismo de proteína muscular.
- [012] Em algumas modalidades, a composição tem capacidade para melhorar um ou mais sintomas metabólicos selecionados dentre um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete ou mais (por exemplo, todos) dentre ativação de mTORC1; sensibilidade à insulina melhorada; ativação de síntese de proteína muscular; sequestro de espécies reativas de oxigênio (ROS); inflamação diminuída; inibição de catabolismo; destoxificação de amônia; e progressão de fibrose diminuída.
- [013] A composição pode ser usada para melhorar ou intensificar a função muscular em um indivíduo. Assim, um método, incluindo um regime de dosagem, para tratar (por exemplo, inibir, reduzir, aliviar ou prevenir) a função muscular e vários distúrbios musculares, doenças ou sintomas dos mesmos com o uso da composição é revelado no presente documento.

[014] Em algumas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido a envelhecimento, lesão, atrofia, infecção ou doença. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem sarcopenia, deterioração muscular, decaimento, atrofia, caquexia, miopatia induzida por esteroide, distrofia muscular ou miopenia.

[015] Em algumas modalidades, uma composição compreende uma entidade de aminoácido de leucina (L), uma entidade de aminoácido de arginina (R), uma entidade de aminoácido de glutamina (Q); e um antioxidante ou sequestrante de espécies reativas de oxigênio (ROS) (por exemplo, uma entidade de N-acetilcisteína (NAC), por exemplo, NAC). Em algumas modalidades, pelo menos uma entidade de aminoácido nas composições não é fornecida como um peptídeo de mais do que 20 resíduos de aminoácido de comprimento.

[016] Em algumas modalidades, a composição compreende, ainda, uma ou mais entidades de aminoácido (EAA). Em algumas modalidades, as entidades de EAA são escolhidas dentre uma, duas, três ou quatro dentre uma entidade de aminoácido de histidina (H), uma entidade de aminoácido de lisina (K), uma entidade de aminoácido de fenilalanina (F) e uma entidade de aminoácido de treonina (T).

[017] Em outro aspecto, uma composição compreende a) uma entidade de aminoácido de leucina (L), uma entidade de aminoácido de arginina (R) e uma entidade de aminoácido de glutamina (Q); e b) um antioxidante ou sequestrante de espécies reativas de oxigênio (ROS), por exemplo, uma entidade de N-acetilcisteína (NAC), por exemplo, NAC; e opcionalmente c) uma entidade de aminoácido essencial (EAA) escolhida dentre uma entidade de aminoácido de histidina (H), uma entidade de aminoácido de lisina (K), uma entidade de aminoácido de fenilalanina (F) e uma entidade de aminoácido de treonina (T) ou uma combinação de duas, três ou quatro das EAAs; desde que: d) pelo

menos uma entidade de aminoácido não seja fornecida como um peptídeo de mais de 20 resíduos de aminoácido de comprimento e, opcionalmente, em que: (i) a entidade de aminoácido de (a) é selecionada a partir da Tabela 2; e (ii) uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de R e a entidade de aminoácido de Q estão presentes em uma quantidade mais alta (% em peso) que a entidade de aminoácido de L.

[018] As composições podem ser também usadas como uma composição dietária, por exemplo, um alimento médico, um alimento funcional ou um suplemento.

[019] Em um aspecto, a invenção apresenta uma composição que inclui aminoácidos livres, em que os aminoácidos incluem arginina, glutamina, N-acetilcisteína; um aminoácido de cadeia ramificada escolhido dentre uma, duas ou todas dentre leucina, isoleucina e valina; e um aminoácido essencial escolhido dentre uma, duas, três ou todas dentre histidina, lisina, fenilalanina e treonina.

[020] Em algumas modalidades, o aminoácido de cadeia ramificada é leucina, isoleucina e valina. Em algumas modalidades, o aminoácido essencial é histidina, lisina, fenilalanina e treonina.

[021] Em algumas modalidades, a composição inclui uma razão entre aminoácidos de cadeia ramificada e aminoácidos totais de cerca de 4:7 a cerca de 1:2.

[022] Em algumas modalidades, a razão em peso (p) entre leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina e treonina é cerca de 2,0: 1,0: 1,0: 3,0: 2,66: 0,3: 0,16: 0,7: 0,16: 0,34.

[023] Em algumas modalidades, o peso total de aminoácidos presentes está entre cerca de 4 g e cerca de 80 g. Em certas modalidades, o peso total de aminoácidos presentes é cerca de 6 g, cerca de 18 g, cerca de 24 g ou cerca de 72 g.

[024] Em certas modalidades, a composição inclui pelo menos 1 g de leucina, pelo menos 0,5 g de isoleucina, pelo menos 0,5 g de valina, pelo menos 1,5 g de arginina, pelo menos 1,33 g de glutamina, pelo menos 0,15 g de N-acetilcisteína, pelo menos 0,08 g de histidina, pelo menos 0,35 g de lisina, pelo menos 0,08 g de fenilalanina e pelo menos 0,17 g de treonina.

[025] Em certas modalidades, a composição inclui pelo menos 3 g de leucina, pelo menos 1,5 g de isoleucina, pelo menos 1,5 g de valina, pelo menos 4,5 g de arginina, pelo menos 3,99 g de glutamina, pelo menos 0,45 g de N-acetilcisteína, pelo menos 0,24 g de histidina, pelo menos 1,05 g de lisina, pelo menos 0,24 g de fenilalanina e pelo menos 0,51 g de treonina.

[026] Em algumas modalidades, os aminoácidos incluem cerca de 10% em peso a cerca de 20% em peso de leucina, cerca de 5% em peso a cerca de 15% em peso de isoleucina, cerca de 5% em peso a cerca de 15% em peso de valina, cerca de 20% em peso a cerca de 40% em peso de arginina, cerca de 15% em peso a cerca de 35% em peso de glutamina, cerca de 1% em peso a cerca de 10% em peso de N-acetilcisteína, cerca de 0,5% em peso a cerca de 5% em peso de histidina, cerca de 3% em peso a cerca de 8% em peso de lisina, cerca de 0,5% em peso a cerca de 5% em peso de fenilalanina e cerca de 1% em peso a cerca de 8% em peso de treonina.

[027] Em qualquer um dos aspectos e modalidades revelados no presente documento, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma e a NAC ou sal da mesma é cerca de 1 a 3: 2 a 4: 2 a 4: 0,1 a 1,5, por exemplo, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma, a NAC ou um sal da mesma, a L-histidina ou um sal da mesma, a L-lisina ou um sal

da mesma, a L-fenilalanina ou um sal da mesma e a L-treonina ou um sal da mesma é cerca de 1 a 3: 0,5 a 1,5 : 0,5 a 1,5 : 2 a 4: 2 a 4: 0,1 a 1,5 : 0,1 a 0,5: 0,2 a 1,0 : 0,1 a 0,5: 0,2 a 0,7. Em algumas modalidades, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma e a NAC ou sal da mesma é cerca de 0,5 a 3: 0,5 a 4: 1 a 4: 0,1 a 2,5, por exemplo, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma e a NAC ou sal da mesma é cerca de 1: 1,5: 2 : 0,15 ou cerca de 1: 1,5: 2 : 0,3. Em qualquer uma das modalidades supracitadas nesse parágrafo, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma e a NAC ou sal da mesma é cerca de 1: 0,75: 2 : 0,15 ou cerca de 1: 0,75: 2 : 0,3.

[028] Em qualquer um dos aspectos e modalidades revelados no presente documento, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou sal da mesma e a NAC ou sal da mesma é cerca de 1: 0,5: 0,5: 1,5 : 2 : 0,15 ou cerca de 1: 0,5: 0,5: 1,5 : 2 : 0,3.

[029] Em algumas modalidades, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma e a NAC ou sal da mesma é cerca de 1 +/- 15%: 1,5 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,15 +/- 15% ou cerca de 1 +/- 15%: 1,5 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,3 +/- 15%. Em qualquer uma das modalidades supracitadas nesse parágrafo, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma e a NAC ou sal da mesma é cerca de 1 +/- 15%: 0,75 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,15 +/- 15% ou cerca de 1 +/- 15%: 0,75 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,3 +/- 15%.

[030] Em qualquer um dos aspectos e modalidades revelados no

presente documento, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou sal da mesma e a NAC ou sal da mesma é cerca de 1 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 1,5 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,15 +/- 15% ou cerca de 1 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 1,5 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,3 +/- 15%.

[031] Em algumas modalidades, a composição inclui, ainda um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[032] Em algumas modalidades, os aminoácidos consistem em leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina e treonina.

[033] É também fornecido um método para tratar sintomas fisiológicos selecionados dentre um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou mais (por exemplo, todos) dentre imobilização, má nutrição, jejum, envelhecimento, autofagia, síntese de proteínas reduzida, resistência anabólica, integridade de junção (por exemplo, integridade de junção neuromuscular), resistência à insulina ou um déficit de energia em um indivíduo que inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara.

[034] Em algumas modalidades, o indivíduo tem sarcopenia. Em algumas modalidades, o indivíduo tem deterioração muscular. Em algumas modalidades, o indivíduo tem decaimento muscular. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular. Em algumas modalidades, o indivíduo tem caquexia. Em algumas modalidades, o indivíduo tem miopatia induzida por fármaco. Em algumas modalidades, o indivíduo tem distrofia muscular. Em algumas modalidades, o indivíduo tem miopenia.

[035] Em certas modalidades, as composições têm capacidade para melhorar atrofia do diafragma induzida por ventilador ou disfunção

diafragmática induzida por ventilador no indivíduo.

[036] Outro aspecto da invenção apresenta um método para tratar sintomas fisiológicos selecionados dentre um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou mais (por exemplo, todos) dentre imobilização, má nutrição, jejum, envelhecimento, autofagia, síntese de proteínas reduzida, resistência anabólica, integridade de junção (por exemplo, integridade de junção neuromuscular), resistência à insulina, biogênese mitocondrial diminuída, anaplerose ou um déficit de energia que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição de qualquer um dos aspectos ou modalidades anteriores.

[037] Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara.

[038] Em certas modalidades, o indivíduo tem deterioração muscular, decaimento muscular, atrofia muscular, caquexia, sarcopenia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[039] Outro aspecto da invenção apresenta um método para intensificar a função muscular inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição de qualquer um dos aspectos ou modalidades anteriores.

[040] Em algumas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido a envelhecimento, lesão, atrofia, infecção ou doença.

[041] Em certas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo deterioração muscular, decaimento muscular, atrofia muscular, caquexia, sarcopenia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[042] Em algumas modalidades, a administração da composição resulta em uma melhora em um ou mais sintomas metabólicos no

indivíduo. Em algumas modalidades, a melhora em um ou mais sintomas metabólicos é selecionada dentre os seguintes: ativação de mTORC1; sensibilidade à insulina melhorada; ativação de síntese de proteína muscular; sequestro de espécies reativas de oxigênio (ROS); inflamação diminuída; inibição de catabolismo; destoxificação de amônia; e progressão de fibrose diminuída.

[043] Em algumas modalidades, a administração da composição reduz a atrofia muscular no indivíduo.

[044] Em algumas modalidades, a administração da composição resulta em anabolismo e catabolismo de tecido muscular.

[045] Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano.

[046] Outro aspecto da invenção apresenta uma composição dietária que inclui a composição de qualquer um dos aspectos ou modalidades anteriores, por exemplo, em que a composição dietária é escolhida dentre um alimento médico, um alimento funcional ou um suplemento.

[047] Outro aspecto da invenção apresenta uma composição de qualquer um dos aspectos ou modalidades anteriores para uso como uma composição dietária, por exemplo, em que a composição dietária é escolhida dentre um alimento médico, um alimento funcional ou um suplemento.

[048] Em algumas modalidades, a composição é para uso no tratamento de um indivíduo que tem ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido ao envelhecimento, lesão, atrofia, infecção ou doença.

[049] Em certas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo deterioração muscular, decaimento muscular, atrofia muscular, caquexia, sarcopenia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[050] Uma modalidade fornece suplemento nutricional, formulação

dietária, alimento funcional, alimento médico, alimento ou bebida que compreende uma composição descrita no presente documento. Outra modalidade fornece um suplemento nutricional, formulação dietária, alimento funcional, alimento médico, alimento ou bebida que compreende uma composição descrita no presente documento para uso no gerenciamento de qualquer uma das doenças ou distúrbios descritos no presente documento.

[051] Uma modalidade fornece um método para manter ou melhorar a saúde muscular, função muscular, desempenho funcional muscular ou força muscular, que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição descrita no presente documento. Outra modalidade fornece um método para fornecer suporte ou suplementação nutricional a um indivíduo que sofre de atrofia muscular que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição descrita no presente documento. Ainda outra modalidade fornece um método para fornecer suporte ou suplementação nutricional que auxilia no gerenciamento de atrofia muscular a um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição descrita no presente documento.

[052] Os recursos e modalidades adicionais da presente invenção incluem um ou mais dentre os seguintes:

[053] Outro aspecto da invenção apresenta uma composição que compreende:

[054] a) uma entidade de aminoácido de L escolhida dentre L-leucina ou um sal da mesma ou β -hidroxi- β -metibutirato (HMB) ou um sal da mesma ou uma combinação de L-leucina ou um sal da mesma e HMB ou um sal da mesma;

[055] b) uma entidade de aminoácido de R escolhida dentre: L-arginina ou um sal da mesma, ornitina ou um sal da mesma ou creatina

ou um sal da mesma ou uma combinação de duas ou três dentre L-arginina ou um sal da mesma, ornitina ou um sal da mesma ou creatina ou um sal da mesma; e

[056] c) L-glutamina ou um sal da mesma;

[057] d) N-acetilcisteína (NAC) ou um sal da mesma; e

[058] e) uma EAA escolhida dentre L-histidina ou um sal da mesma, L-lisina ou um sal da mesma, L-fenilalanina ou um sal da mesma, ou L-treonina ou um sal da mesma, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs. Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-leucina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-leucina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-leucina, ou um sal da mesma.

[059] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-arginina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma.

[060] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-glutamina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma.

[061] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a NAC é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma.

[062] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-

histidina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma.

[063] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-lisina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma.

[064] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-fenilalanina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma.

[065] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-treonina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma.

[066] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, um, dois, três ou quatro dentre metionina (M), triptofano (W), valina (V) ou cisteína (C) estão ausentes ou, se estiverem presentes, estão presentes a um peso percentual da composição (% em peso) menor que 10%. Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a % em peso total de (a) a (e) é maior que a % em peso total de qualquer outra entidade de aminoácido na composição.

[067] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, um, dois, três, quatro ou cinco dos aminoácidos em (a) a (e) são fornecidos como

um dipeptídeo ou tripeptídeo, por exemplo, em uma quantidade de pelo menos 10% em peso da composição. Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, o dipeptídeo é um homodipeptídeo ou heterodipeptídeo de qualquer um dos aminoácidos em (a) a (e), por exemplo, um, dois, três ou quatro de (a) a (e) é um homodipeptídeo ou heterodipeptídeo. Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, o tripeptídeo é um homotripeptídeo ou heterotripeptídeo de qualquer um dentre (a) a (e), por exemplo, um, dois, três ou quatro dentre (a) a (e) são um homotripeptídeo ou heterotripeptídeo.

[068] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, (a) é um dipeptídeo de entidade de aminoácido de L ou um sal da mesma (por exemplo, um dipeptídeo de L-leucina ou um sal do mesmo). Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, (a) é um homodipeptídeo. Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, (a) é um heterodipeptídeo, por exemplo, Ala-Leu.

[069] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, (b) é um dipeptídeo de L-arginina ou um sal do mesmo. Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, (b) é um homodipeptídeo. Em algumas modalidades, (b) é um heterodipeptídeo, por exemplo, Ala-Arg.

[070] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, (c) é um dipeptídeo de L-glutamina ou um sal do mesmo. Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados

no presente documento, (c) é um homodipeptídeo, por exemplo, Gln-Gln. Em algumas modalidades, (c) é um heterodipeptídeo, por exemplo, Ala-Gln.

[071] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento:

[072] f) uma % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é maior que a % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma;

[073] g) a % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma na composição é maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L;

[074] h) a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L;

[075] i) a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é maior que a % em peso da EAA ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs;

[076] j) a % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma na composição é maior que a % em peso da EAA ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs;

[077] k) a % em peso da entidade de aminoácido de L na composição é maior que a % em peso da EAA ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs; ou

[078] l) uma combinação de dois, três, quatro, cinco ou seis dentre (f) a (k).

[079] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 2% maior que a % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma, por exemplo, a % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma é pelo menos 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ou 10% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de R.

[080] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma na composição é pelo menos 10% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L, por exemplo, a % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma na composição é pelo menos 12%, 15%, 20%, 22% ou 25% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L.

[081] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 10% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L, por exemplo, a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 15%, 20%, 25% ou 30% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L.

[082] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 25% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três ou quatro das EAAs, por exemplo, a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 20%, 30%, 40% ou 50% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três ou quatro das EAAs.

[083] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a % em peso da L-glutamina ou sal da mesma na composição é pelo menos 25% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três ou quatro das EAAs, por exemplo, a % em peso da L-glutamina ou sal da mesma na composição é pelo menos 20%, 30%, 40% ou 50% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três ou quatro das EAAs.

[084] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a % em peso da entidade de aminoácido de L na composição é pelo menos 10% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três ou quatro das EAAs, por exemplo, a % em peso da L-glutamina ou sal da mesma na composição é pelo menos 12%, 15%, 20%, 22% ou 25% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três ou quatro das EAAs.

[085] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento:

[086] m) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:4, ou pelo menos 2:5, e não mais do que 3:4, por exemplo, a razão entre entidade de aminoácido de L e entidade de aminoácido de R é cerca de 2:3;

[087] n) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a L-glutamina ou um sal da mesma é pelo menos 1:4 ou pelo menos 1:3 e não mais do que 3:4, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a L-glutamina ou um sal da mesma é cerca de 2:3;

[088] o) a razão entre a L-glutamina ou um sal da mesma e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:2, ou pelo menos 3:4, e não mais do que 11:12, por exemplo, a razão entre a L-glutamina ou um sal da mesma e a entidade de aminoácido de R é cerca de 8:9;

[089] p) a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de L é pelo menos 1:4, ou pelo menos 2:5, e não mais do que 3:4, por exemplo, a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de L é cerca de 2:3;

[090] q) a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a L-glutamina ou um sal da mesma é pelo menos 1:4, ou pelo menos 2:5, e não mais do que 3:4, por exemplo, a razão

entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a L-glutamina ou um sal da mesma é cerca de 1:2;

[091] r) a razão entre a EAA e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:5, ou pelo menos 1:3, e não mais do que 2:3, por exemplo, a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de R é cerca de 4:9; ou

[092] s) uma combinação de dois, três, quatro, cinco ou seis dentre (m) a (r).

[093] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a composição compreende, ainda, uma ou mais dentre uma entidade de aminoácido de isoleucina (I) e uma entidade de aminoácido de valina (V), por exemplo, tanto a entidade de aminoácido de I quanto a entidade de aminoácido de V estão presentes.

[094] Em certas modalidades:

[095] t) a % em peso da entidade de aminoácido de L na composição é maior ou igual à % em peso da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação;

[096] u) a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação na composição é maior ou igual à % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma;

[097] v) a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação na composição é menor que a % em peso da entidade de aminoácido de R;

[098] w) a % em peso da entidade de aminoácido de R e da L-glutamina ou um sal da mesma na composição é maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação;

[099] x) a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação é maior que a EAA ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, na composição;

[0100] y) a % em peso da entidade de aminoácido de I em combinação com a entidade de aminoácido de L ou a entidade de aminoácido de V é maior que a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, na composição;

[0101] z) a % em peso da entidade de aminoácido de V é maior que a EAA ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, na composição; ou

[0102] aa) uma combinação de dois, três, quatro, cinco, seis ou sete dentre (t) a (z).

[0103] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento:

[0104] bb) a % em peso da entidade de aminoácido de R, da L-glutamina ou um sal da mesma e da NAC ou um sal da mesma é pelo menos 30% da composição ou pelo menos 40% da composição, mas não mais do que 70% da composição;

[0105] cc) a % em peso da NAC ou um sal da mesma é pelo menos 1% ou pelo menos 2%, mas não mais do que 10% da composição;

[0106] dd) a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação é pelo menos 20% ou pelo menos 25%, mas não mais do que 60% da composição;

[0107] ee) a % em peso da entidade de aminoácido de R, da L-glutamina ou um sal da mesma e da NAC ou um sal da mesma é pelo menos 40% ou pelo menos 50%, mas não mais do que 80% da composição;

[0108] ff) a % em peso da EAA, ou a combinação de duas, três ou

quatro das EAAs, na composição é pelo menos 5% ou pelo menos 10%, mas não mais do que 25%, por exemplo, a % em peso da EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, é cerca de 12% ou cerca de 14%; ou

[0109] gg) uma combinação de dois, três, quatro ou cinco dentre (bb) a (ff).

[0110] Em certas modalidades:

[0111] hh) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de I é pelo menos 3:2 ou pelo menos 7:4 e não mais do que 5:2 ou não mais do que 3:1, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de I é cerca de 2:1;

[0112] ii) a razão entre entidade de aminoácido de L e entidade de aminoácido de V é pelo menos 3:2 ou pelo menos 7:4 e não mais do que 5:2 ou não mais do que 3:1, por exemplo, a razão entre L e V é cerca de 2:1;

[0113] jj) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é maior que 1:3, maior que 1:2 e menor que 3:4, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é cerca de 2:3;

[0114] kk) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a L-glutamina ou um sal da mesma é maior que 1:4, maior que 3:8 e menor que 5:6 ou menor que 6:7, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a L-glutamina ou um sal da mesma é cerca de 3:4;

[0115] ll) a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e o aminoácido de L é maior que 1:4, maior que 3:8 e menor que 3:4 ou menor que 5:6, por exemplo, a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de L é cerca de 2:3; ou

[0116] mm) uma combinação de dois, três, quatro ou cinco dentre (hh) a (ll).

[0117] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento:

[0118] nn) a razão entre a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de V é pelo menos 5:1 ou pelo menos 75:1 e não mais do que 1,5 para 1 ou não mais do que 2:1, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de I é cerca de 1:1;

[0119] oo) a razão entre a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 0,5:6 ou pelo menos 0,75:3 e não mais do que 2:3 ou não mais do que 1,5:3, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de I é cerca de 1:3;

[0120] pp) a razão entre a entidade de aminoácido de I e a L-glutamina ou um sal da mesma é pelo menos 1:8 ou pelo menos 1:4 e não mais do que 3:4 ou não mais do que 1:2, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de I e a L-glutamina ou um sal da mesma é cerca de 3:8;

[0121] qq) a razão entre o aminoácido de I e a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, é maior que 1:3, maior que 1:2 e menor que 5:6 ou menor que 6:7, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de I e a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, é cerca de 3:4; ou

[0122] rr) uma combinação de dois, três ou quatro dentre (nn) a (qq).

[0123] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento:

[0124] ss) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de V é pelo menos 3:2 ou pelo menos 7:4 e não mais do que 3:1 ou não mais do que 4:1, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de V é cerca de 2:1;

[0125] tt) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade

de aminoácido de R é maior que 1:3, maior que 3:6 e menor que 3:4, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é cerca de 2:3;

[0126] uu) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a L-glutamina ou um sal da mesma é maior que 1:4, maior que 1:2 e menor que 5:6 ou menor que 6:7, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a L-glutamina ou um sal da mesma é cerca de 3:4;

[0127] vv) a razão entre o aminoácido de I e a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, é maior que 1:3, maior que 1:2 e menor que 5:6 ou menor que 6:7, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de I e a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, é cerca de 3:4; ou

[0128] ww) uma combinação de dois, três ou quatro dentre (ss) a (vv).

[0129] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento:

[0130] xx) a razão entre a entidade de aminoácido de V e a L-glutamina ou um sal da mesma é pelo menos 1:8 ou pelo menos 1:4 e não mais do que 3:4 ou não mais do que 1:2, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de I e a L-glutamina ou um sal da mesma é cerca de 3:8;

[0131] yy) a razão entre a entidade de aminoácido de V e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:9 ou pelo menos 2:9 e não mais do que 2:3 ou não mais do que 1:2, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de V e a entidade de aminoácido de R é 1:3;

[0132] zz) a razão entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de V em combinação com a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma e a NAC ou um sal da mesma é pelo menos 1:4 ou pelo menos 1:3 e não mais do que 7:9 ou não mais do que 8:9, por exemplo, a razão é

cerca de 6:9;

[0133] aaa) a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de V em combinação é pelo menos 1:5 ou pelo menos 1:4 e não mais do que 2:3 ou não mais do que 3:4, por exemplo, a razão é cerca de 1:3; ou

[0134] bbb) uma combinação de dois, três ou quatro dentre (xx) a (aaa).

[0135] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento:

[0136] ccc) uma % em peso da entidade de aminoácido de L na composição é maior que a % em peso da NAC ou um sal da mesma;

[0137] ddd) uma % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é maior que a % em peso da NAC ou um sal da mesma;

[0138] eee) uma % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma na composição é maior que a % em peso da NAC ou um sal da mesma; ou

[0139] fff) uma combinação de dois ou três dentre (ccc) a (eee).

[0140] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, pelo menos um dentre (a) a (d) é um aminoácido livre, por exemplo, dois, três ou quatro dentre (a) a (d) são um aminoácido livre, por exemplo, pelo menos 50% em peso do peso total da composição é uma ou mais entidades de aminoácido na forma livre.

[0141] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, pelo menos um dentre (a) a (d) está em uma forma de sal, por exemplo, um, dois, três ou quatro dentre (a) a (d) estão em uma forma de sal, por exemplo, pelo menos 10% em peso do peso total da composição é uma ou mais entidades de aminoácido na forma de sal.

[0142] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a composição tem capacidade para um, dois, três, quatro ou todos dentre:

[0143] a) ativar mTORC1;

[0144] b) ativar a síntese de proteína e/ou inibir o catabolismo de proteína;

[0145] c) melhorar, por exemplo, aumentar, a sensibilidade à insulina ou a tolerância à glicose;

[0146] d) reduzir a inflamação; ou

[0147] e) melhorar ou aumentar miogênese.

[0148] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma e a NAC ou um sal da mesma é cerca de 1 a 3: 2 a 4: 2 a 4: 0,1 a 1,5, por exemplo, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma, a NAC ou um sal da mesma, a L-histidina ou um sal da mesma, a L-lisina ou um sal da mesma, a L-fenilalanina ou um sal da mesma e a L-treonina ou um sal da mesma é cerca de 1 a 3: 0,5 a 1,5 : 0,5 a 1,5 : 2 a 4: 2 a 4: 0,1 a 1,5 : 0,1 a 0,5: 0,2 a 1,0 : 0,1 a 0,5: 0,2 a 0,7.

[0149] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma e a NAC ou sal da mesma é cerca de 0,5 a 3: 0,5 a 4: 1 a 4: 0,1 a 2,5, por exemplo, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma e a NAC ou sal da mesma é cerca de 1: 1,5: 2 : 0,15 ou cerca de 1: 1,5: 2 : 0,3. Em qualquer uma das

modalidades supracitadas nesse parágrafo, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma e a NAC ou sal da mesma é cerca de 1: 0,75: 2 : 0,15 ou cerca de 1: 0,75: 2 : 0,3.

[0150] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou sal da mesma e a NAC ou sal da mesma é cerca de 1: 0,5: 0,5 : 1,5: 2 : 0,15 ou cerca de 1: 0,5: 0,5: 1,5 : 2 : 0,3.

[0151] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou sal da mesma e a NAC ou sal da mesma é cerca de 1 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 1,5 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,15 +/- 15% ou cerca de 1 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 0,5 +/- 15%: 1,5 +/- 15%: 2 +/- 15%: 0,3 +/- 15%.

[0152] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a composição compreende cerca de 0,5 g a cerca de 10 g da entidade de aminoácido de L, cerca de 0,25 g a cerca de 5 g da entidade de aminoácido de I, cerca de 0,25 g a cerca de 5 g da entidade de aminoácido de V, cerca de 0,5 g a cerca de 20 g da entidade de aminoácido de R, cerca de 1 g a cerca de 20 g da L-glutamina ou um sal da mesma e cerca de 0,1 g a cerca de 5 g da NAC ou um sal da mesma, por exemplo, a composição compreende cerca de 1 g da entidade de aminoácido de L, cerca de 0,5 g da entidade de aminoácido de I, cerca de 0,5 g da entidade de aminoácido de V, cerca de 1,5 g da entidade de aminoácido de R, cerca de 2 g da L-glutamina ou um sal da

mesma e cerca de 0,15 g, cerca de 0,3 g ou cerca de 0,3 g de NAC ou um sal da mesma. Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a composição compreende cerca de 0,15 g de NAC. Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a composição compreende cerca de 0,3 g de NAC.

[0153] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a composição compreende cerca de 1 g da entidade de aminoácido de L, cerca de 0,5 g da entidade de aminoácido de I, cerca de 0,5 g de entidade de aminoácido de V, cerca de 0,75 g de entidade de aminoácido de R, cerca de 2 g de L-glutamina ou um sal da mesma e cerca de 0,15 g ou cerca de 0,3 g de NAC ou um sal da mesma. Nas modalidades, a composição compreende cerca de 0,15 g de NAC. Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a composição compreende cerca de 0,3 g de NAC. Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a composição compreende cerca de 4 g da entidade de aminoácido de L, cerca de 2 g da entidade de aminoácido de I, cerca de 1 g da entidade de aminoácido de V, cerca de 3 g da entidade de aminoácido de R, cerca de 4 g da L-glutamina ou um sal da mesma e cerca de 0,9 g da NAC ou um sal da mesma.

[0154] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a composição compreende cerca de 0,5 g a cerca de 15 g da entidade de aminoácido de L, cerca de 0,25 g a cerca de 10 g da entidade de aminoácido de I, cerca de 0,25 g a cerca de 10 g da entidade de aminoácido de V, cerca de 0,5 a cerca de 25 g da entidade de

aminoácido de R, cerca de 0,5 g a cerca de 20 g da L-glutamina ou um sal da mesma, cerca de 0,1 a cerca de 5 g da NAC ou um sal da mesma, cerca de 0,05 g a cerca de 3 g da L-histidina ou um sal da mesma, cerca de 0,05 a cerca de 6 g da L-lisina ou um sal da mesma, cerca de 0,04 a cerca de 2 g da L-fenilalanina ou um sal da mesma e cerca de 0,08 a cerca de 4 g da L-treonina ou um sal da entidade da mesma; por exemplo, cerca de 1 g da entidade de aminoácido de L, cerca de 0,5 g da entidade de aminoácido de I, cerca de 0,5 g da entidade de aminoácido de V, cerca de 1,5 g ou cerca de 1,81 da entidade de aminoácido de R, cerca de 1,33 g da L-glutamina ou um sal da mesma, cerca de 0,15 g ou cerca de 0,3 g da NAC ou um sal da mesma, cerca de 0,08 g da L-histidina ou um sal da mesma, cerca de 0,35 g da L-lisina ou um sal da mesma, cerca de 0,08 g da L-fenilalanina ou um sal da mesma e cerca de 0,17 g da L-treonina ou um sal da mesma.

[0155] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento:

- [0156] a) L-Leucina ou um sal da mesma;
- [0157] b) L-Isoleucina ou um sal da mesma;
- [0158] c) L-Valina ou um sal da mesma;
- [0159] d) L-Arginina ou um sal da mesma;
- [0160] e) L-Glutamina ou um sal da mesma;
- [0161] f) NAC ou um sal da mesma; e
- [0162] g) L-histidina ou um sal da mesma, L-lisina ou um sal da mesma, L-fenilalanina ou um sal da mesma e L-treonina ou um sal da mesma.

[0163] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, L-Leucina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-Leucina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-Leucina, ou um sal da mesma.

[0164] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, L-Isoleucina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-Isoleucina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-Isoleucina, ou um sal da mesma.

[0165] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, L-Valina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-Valina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-Valina, ou um sal da mesma.

[0166] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, L-Arginina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-Arginina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-Arginina, ou um sal da mesma.

[0167] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, L-Glutamina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-Glutamina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-Glutamina, ou um sal da mesma.

[0168] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, NAC é fornecida como uma parte de um dipeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma.

[0169] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a composição compreende uma combinação de 4 a 20 entidades de aminoácido diferentes, por exemplo, uma combinação de 5 a 15 entidades de aminoácido diferentes.

[0170] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, pelo menos duas, três, quatro ou mais entidades de aminoácido não estão compreendidas em um peptídeo de mais do que 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 resíduos de aminoácido de comprimento.

[0171] Outro aspecto da invenção apresenta um método para melhorar a função muscular, em que o método compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição que compreende:

[0172] a) uma entidade de aminoácido de L escolhida dentre L-leucina ou um sal da mesma ou β -hidroxi- β -metibutirato (HMB) ou um sal da mesma;

[0173] b) uma entidade de aminoácido de R escolhida dentre L-arginina ou um sal da mesma, ornitina ou um sal da mesma, ou creatina ou um sal da mesma; e

[0174] c) L-glutamina ou um sal da mesma;

[0175] d) N-acetilcisteína (NAC) ou um sal da mesma; e

[0176] e) uma EAA escolhida dentre L-histidina ou um sal da mesma, L-lisina ou um sal da mesma, L-fenilalanina ou um sal da mesma ou L-treonina ou um sal da mesma ou uma combinação de duas, três ou quatro das EAAs.

[0177] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-Leucina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-Leucina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-Leucina, ou um sal da mesma.

[0178] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-arginina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-

arginina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma.

[0179] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-glutamina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma.

[0180] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a NAC é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma.

[0181] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-histidina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma. Em algumas modalidades, a L-lisina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma.

[0182] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-fenilalanina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma. Em algumas modalidades, a L-treonina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma.

[0183] Outro aspecto da invenção apresenta um método para tratar um ou mais sintomas selecionados dentre imobilização, má nutrição,

jejum, envelhecimento, autofagia, síntese de proteína reduzida, resistência anabólica, integridade da junção, resistência à insulina, biogênese mitocondrial diminuída, anaplerose ou um déficit de energia, em que o método é caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição que compreende:

[0184] a) uma entidade de aminoácido de L escolhida dentre L-leucina ou um sal da mesma ou β -hidroxi- β -metibutirato (HMB) ou um sal da mesma;

[0185] b) uma entidade de aminoácido de R escolhida dentre L-arginina ou um sal da mesma, ornitina ou um sal da mesma, ou creatina ou um sal da mesma; e

[0186] c) L-glutamina ou um sal da mesma;

[0187] d) N-acetilcisteína (NAC) ou um sal da mesma; e

[0188] e) uma EAA escolhida dentre L-histidina ou um sal da mesma, L-lisina ou um sal da mesma, L-fenilalanina ou um sal da mesma ou L-treonina ou um sal da mesma ou uma combinação de duas, três ou quatro das EAAs.

[0189] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-Leucina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-Leucina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-Leucina, ou um sal da mesma.

[0190] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-arginina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma.

[0191] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-

glutamina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma.

[0192] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a NAC é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma.

[0193] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-histidina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma.

[0194] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-lisina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma.

[0195] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-fenilalanina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma.

[0196] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-treonina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma.

[0197] Outro aspecto da invenção apresenta um método para melhorar ou aumentar a miogênese, em que o método compreende

administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição que compreende:

[0198] a) uma entidade de aminoácido de L escolhida dentre L-leucina ou um sal da mesma ou β -hidroxi- β -metibutirato (HMB) ou um sal da mesma;

[0199] b) uma entidade de aminoácido de R escolhida dentre L-arginina ou um sal da mesma, ornitina ou um sal da mesma, ou creatina ou um sal da mesma; e

[0200] c) L-glutamina ou um sal da mesma;

[0201] d) N-acetilcisteína (NAC) ou um sal da mesma; e

[0202] e) uma EAA escolhida dentre L-histidina ou um sal da mesma, L-lisina ou um sal da mesma, L-fenilalanina ou um sal da mesma ou L-treonina ou um sal da mesma ou uma combinação de duas, três ou quatro das EAAs.

[0203] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-Leucina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-Leucina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-Leucina, ou um sal da mesma.

[0204] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-arginina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma.

[0205] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-glutamina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma.

[0206] Em algumas modalidades de qualquer uma das

composições ou métodos revelados no presente documento, a NAC é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma.

[0207] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-histidina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma.

[0208] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-lisina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma.

[0209] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-fenilalanina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma.

[0210] Em algumas modalidades de qualquer uma das composições ou métodos revelados no presente documento, a L-treonina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma.

[0211] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o indivíduo tem uma doença ou um distúrbio selecionado dentre o grupo que consiste em uma doença muscular rara, atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular, miopenia, fraqueza muscular, fraqueza muscular percebida,

miopatia adquirida por ICU, miopatia relacionada a queimaduras, um distúrbio neuromuscular, distrofia diafragmática induzida por ventilador, disfunção diafragmática, hiponatremia, hipocalemia, uma deficiência de cálcio, hipercalcemia, esclerose lateral amiotrófica e uma doença de fraqueza óssea.

[0212] Em algumas modalidades, por exemplo, de qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o indivíduo foi ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido a envelhecimento, lesão, atrofia muscular, infecção, doença, derrame ou fratura ou outro trauma.

[0213] Em algumas modalidades, por exemplo, de qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o indivíduo por uma cirurgia do manguito rotador, cirurgia do joelho, cirurgia do quadril, substituição de articulação, cirurgia de reparo de lesão ou usou um gesso antes da administração da composição.

[0214] Em algumas modalidades, por exemplo, de qualquer um dos métodos descritos no presente documento, o indivíduo é tratado com uma composição, por exemplo, qualquer composição conforme descrito no presente documento.

BREVES DESCRIÇÕES DOS DESENHOS

[0215] A Figura 1 representa os sintomas de pacientes que precisam de intensificação muscular, tal como pacientes com atrofia muscular, antes da administração de uma composição que compreende entidades de aminoácido, conforme descrito no presente documento, (parte superior) e a melhora em pacientes que precisa de intensificação muscular após administração da composição (parte inferior).

[0216] As Figuras 2A e 2B são gráficos que mostra a massa magra da perna (kg) da perna de indivíduos que receberam a composição de aminoácido ou placebo antes e após passarem por imobilização. Os dados representam média +/- erro padrão da média.

[0217] As Figuras 3A e 3B são gráficos que mostra o torque máximo por avaliação de força da perna de indivíduos que receberam a composição de aminoácido ou placebo antes e após passarem por imobilização. Os dados representam média +/- S.E.M.

DESCRÍÇÃO DETALHADA

[0218] A presente invenção fornece, pelo menos em parte, métodos e composições que compreendem pelo menos quatro entidades de aminoácido diferentes. Em algumas modalidades, a composição tem capacidade para um, dois, três ou todos dentre:

[0219] a) ativar mTORC1;

[0220] b) ativar a síntese de proteína e/ou inibir o catabolismo de proteína;

[0221] c) melhorar, por exemplo, aumentar, a sensibilidade à insulina ou a tolerância à glicose;

[0222] d) reduzir a inflamação; ou

[0223] e) melhorar, por exemplo, aumentar, a miogênese ou crescimento de miotubo.

[0224] Em algumas modalidades, pelo menos uma entidade de aminoácido nas composições não é fornecida como um peptídeo de mais do que 20 resíduos de aminoácido de comprimento.

[0225] Em algumas modalidades, uma composição compreende uma entidade de aminoácido de leucina (L), uma entidade de aminoácido de arginina (R), uma entidade de aminoácido de glutamina (Q); e um antioxidante ou sequestrante de espécies reativas de oxigênio (ROS) (por exemplo, uma entidade de N-acetilcisteína (NAC), por exemplo, NAC). Em algumas modalidades, pelo menos uma entidade de aminoácido não seja um peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento.

[0226] Em algumas modalidades, a composição compreende, ainda, uma ou mais entidades de aminoácido (EAA). Em algumas

modalidades, as entidades de EAA são escolhidas dentre uma, duas, três ou mais (por exemplo, todos) dentre uma entidade de aminoácido de histidina (H), uma entidade de aminoácido de lisina (K), uma entidade de aminoácido de fenilalanina (F) e uma entidade de aminoácido de treonina (T).

[0227] Em algumas modalidades, a composição tem capacidade para melhorar um ou mais sintomas fisiológicos selecionados dentre um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez ou mais (por exemplo, todos) dentre imobilização, má nutrição, jejum, envelhecimento, autofagia, sínteses de proteínas reduzida, resistência anabólica, integridade de junção neuromuscular, resistência à insulina, biogênese mitocondrial diminuída, anaplerose, miogênese ou um déficit de energia.

[0228] A composição pode ser administrada a um indivíduo para fornecer um efeito benéfico em um ou ambos dentre melhorar a função muscular ou tratar (por exemplo, reverter, reduzir, atenuar ou prevenir) uma doença ou distúrbio muscular. Em algumas modalidades, a composição pode ser administrada para tratar (por exemplo, reverter, reduzir, atenuar ou prevenir) um indivíduo que tem ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido a envelhecimento, lesão, atrofia, infecção ou doença. Em algumas modalidades, a administração da composição resulta em uma melhora em um, dois ou mais dentre força, estamina ou resistência em um indivíduo, por exemplo, em um ser humano. Em algumas modalidades, a administração da composição resulta em uma melhora, por exemplo, um aumento, em um, dois ou mais dentre área em corte transversal do músculo, qualidade de fibra e massa muscular magra em um indivíduo, por exemplo, em um ser humano.

[0229] Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem sarcopenia,

deterioração muscular, decaimento, atrofia, caquexia, miopatia por esteroide, distrofia muscular ou miopenia. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma fratura ou outro trauma. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por fármaco. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por estatina. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por esteroide. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por imunossupressor. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por quimioterápico. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por álcool.

[0230] Em algumas modalidades, o indivíduo exibe perda muscular relacionada a um ou ambos dentre imobilização ou desuso muscular após lesão. Em algumas modalidades, o indivíduo passou por, ou está se recuperando de, uma cirurgia, por exemplo, cirurgia do manguito rotador, cirurgia do joelho ou cirurgia do quadril ou usou um gesso antes da administração da composição. Em algumas modalidades, o indivíduo passou por, ou está se recuperando de, uma miopenia relacionada a fratura antes da administração da composição. Em algumas modalidades, o indivíduo passou por, ou está se recuperando de, uma substituição de articulação antes da administração da composição. Em algumas modalidades, o indivíduo passou por, ou está se recuperando de, uma cirurgia de reparo de lesão.

[0231] Em algumas modalidades, o indivíduo tem, ou está se recuperando de, distrofia diafragmática induzida por ventilador ou disfunção diafragmática induzida por ventilador antes da administração da composição. Em algumas modalidades, o indivíduo teve uma ou ambas dentre miopatias adquiridas por ICU relacionadas a queimaduras.

[0232] Em algumas modalidades, o indivíduo tem caquexia relacionada a doença, por exemplo, uma caquexia relacionada a

doença selecionada dentre doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), insuficiência cardíaca congestiva (CHF), doença renal crônica (CKD) e câncer antes da administração da composição.

[0233] Em algumas modalidades, o indivíduo tem fraqueza muscular percebida, por exemplo, síndrome de fadiga crônica. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma fraqueza muscular associada a câncer. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um distúrbio neuromuscular, por exemplo, miastenia grave ou síndrome miastênica de Lambert-Eaton. Em algumas modalidades, o indivíduo tem distrofia muscular, por exemplo, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular fácio-escápulo-umeral ou distrofia miotônica. Em algumas modalidades, o indivíduo tem miopatia inflamatória, por exemplo, polimiosite ou dermatomiosite.

[0234] Em algumas modalidades, o indivíduo tem um, dois ou mais (por exemplo, todos) dentre baixos níveis de sódio (por exemplo, hiponatremia), baixos níveis de potássio (por exemplo, hipocalemia) ou uma deficiência de cálcio ou níveis de cálcio relativamente altos (por exemplo, hipercalcemia).

[0235] Em algumas modalidades, o indivíduo tem fraqueza muscular associada a dano nervoso, por exemplo, neuralgia ou neuropatia periférica. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença de fraqueza óssea, por exemplo, osteomalacia, osteogênese imperfeita, raquitismo ou Hipofosfatasia.

[0236] Em algumas modalidades, o indivíduo experimentou um derrame ou um ataque isquêmico temporário. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença autoimune, por exemplo, doença de Graves.

[0237] Em algumas modalidades, o indivíduo tem hipotirooidismo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem esclerose lateral amiotrófica (ALS).

[0238] É também fornecido um método para tratar um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou mais (por exemplo, todos) dentre imobilização, má nutrição, jejum, envelhecimento, autofagia, síntese de proteínas reduzida, resistência anabólica, integridade de junção (por exemplo, integridade de junção neuromuscular), resistência à insulina, biogênese mitocondrial diminuída, um déficit de energia ou anaplerose em um indivíduo que inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica que inclui componentes de aminoácido definidos. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem sarcopenia, deterioração muscular, decaimento, atrofia, caquexia, miopatia induzida por esteroide, distrofia muscular ou miopenia. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma fratura ou outro trauma. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por fármaco. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por estatina. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por esteroide. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por imunossupressor. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por quimioterápico. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por álcool.

[0239] O indivíduo pode exibir uma melhora em função muscular após a administração de uma composição que compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q; e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC, por exemplo, NAC. Em algumas modalidades, a composição compreende, ainda, uma ou mais entidades de EAA, por exemplo, uma, duas, três ou mais (por exemplo, todas) dentre uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de

aminoácido de T. Por exemplo, a composição pode ser administrada ao indivíduo por um período de tratamento de, por exemplo, duas semanas, três semanas, quatro semanas, cinco semanas, seis semanas, sete semanas, oito semanas, nove semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas ou mais longo a uma dose de, por exemplo, cerca de 4 gramas totais por dia a cerca de 80 gramas totais por dia (por exemplo, um total de cerca de 18 g por dia, 48 g por dia, 68 g por dia ou um total de cerca de 72 g por dia).

[0240] O tratamento com a composição pode resultar em função muscular melhorada em um indivíduo, por exemplo, por um, dois, três, quatro, cinco ou mais (por exemplo, todos) dentre ativar mTORC1; melhorar a sensibilidade à insulina; ativar a síntese de proteína muscular; sequestrar espécies reativas de oxigênio (ROS); diminuir inflamação (por exemplo, inflamação muscular); inibir catabolismo; desintoxicar amônia; ou diminuir progressão de fibrose.

[0241] As melhorias em função muscular podem ser avaliadas realizando-se métricas selecionadas dentre um, dois, três, quatro ou todos dentre um teste de força isométrica máxima do joelho (por exemplo, para determinar alterações em força muscular), imaginologia por ressonância magnética (MRI, por exemplo, para determinar o volume de músculo total, por exemplo, volume de músculo da coxa), biópsia de músculo (por exemplo, para determinar a qualidade da fibra muscular), uma varredura por absorciometria por raios x de dupla energia (DEXA) (por exemplo, para determinar a composição do corpo, incluindo massa magra e massa sem gordura) e miografia de impedância elétrica (EIM) (por exemplo, para determinar a saúde do músculo, tal como propriedades resistivas e capacitivas de tecido muscular e sensibilidade a atrofia relacionada a desuso).

[0242] Em algumas modalidades, a composição é para uso como

um medicamento para melhorar a função muscular em um indivíduo. Em algumas modalidades, a composição é para uso como um medicamento para tratar uma doença ou distúrbio muscular em um indivíduo.

[0243] Em algumas modalidades, a composição é para uso na fabricação de um medicamento para melhorar a função muscular em um indivíduo. Em algumas modalidades, a composição incluindo entidades de aminoácido é para uso na fabricação de um medicamento para tratar uma doença ou distúrbio muscular em um indivíduo.

[0244] Adicionalmente, a composição é útil como um suplemento dietário.

[0245] Uma modalidade fornece suplemento nutricional, formulação dietária, alimento funcional, alimento médico, alimento ou bebida que compreende uma composição descrita no presente documento. Outra modalidade fornece um suplemento nutricional, formulação dietária, alimento funcional, alimento médico, alimento ou bebida que compreende uma composição descrita no presente documento para uso no gerenciamento de qualquer uma das doenças ou distúrbios descritos no presente documento.

[0246] Uma modalidade fornece um método para manter ou melhorar a saúde muscular, função muscular, desempenho funcional muscular ou força muscular, que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição descrita no presente documento. Outra modalidade fornece um método para fornecer suporte ou suplementação nutricional a um indivíduo que sofre de atrofia muscular que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição descrita no presente documento. Ainda outra modalidade fornece um método para fornecer suporte ou suplementação nutricional que auxilia no gerenciamento de atrofia muscular a um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo que

precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição descrita no presente documento.

Definições

[0247] Os termos usados nas reivindicações e relatório descritivo são definidos conforme apresentado abaixo a não ser que especificado de outro modo.

[0248] Deve-se observar que, conforme usado no relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um," "uma" e "a" "o" incluem referentes no plural, exceto quando o contexto afirmar, claramente, de outro modo.

[0249] Conforme usado no presente documento, o termo "entidade de aminoácido" se refere a um aminoácido em uma ou ambas dentre forma livre ou forma de sal, um resíduo de aminoácido de um peptídeo (por exemplo, de um dipeptídeo, oligopeptídeo ou polipeptídeo), um derivado de um aminoácido, um precursor de um aminoácido ou um metabólito de um aminoácido.

[0250] Conforme usado no presente documento, o termo "entidade de aminoácido de XXX" refere-se a uma entidade de aminoácido que, se for um aminoácido livre, compreende XXX livre ou XXX em forma de sal; se for um peptídeo, refere-se a um peptídeo que compreende um resíduo de XXX; se for um derivado, refere-se a um derivado de XXX; se for um precursor, refere-se a um precursor de XXX; e se for um metabólito, refere-se a um metabólito de XXX. Por exemplo, quando XXX é leucina (L), então, a entidade de aminoácido de L refere-se a L livre ou L na forma de sal, um peptídeo que compreende um resíduo de L, um derivado de L, um precursor de L ou um metabólito de L; em que XXX é arginina (R), então, a entidade de aminoácido de R refere-se a R livre ou R na forma de sal, um peptídeo que compreende um resíduo de R, um derivado de R, um precursor de R ou um metabólito de R; em que XXX é glutamina (Q), então, a entidade de aminoácido de Q refere-se a

Q livre ou Q na forma de sal, um peptídeo que compreende um resíduo de Q, um derivado de Q, um precursor de Q ou um metabólito de Q; em que XXX é N-acetilcisteína (NAC), então, a entidade de aminoácido de NAC refere-se a NAC livre ou NAC na forma de sal, um peptídeo que compreende um resíduo de NAC, um derivado de NAC, um precursor de NAC ou um metabólito de NAC; em que XXX é histidina (H), então, a entidade de aminoácido de H refere-se a H livre ou H na forma de sal, um peptídeo que compreende um resíduo de H, um derivado de H, um precursor de H ou um metabólito de H; quando XXX é lisina (K), então, a entidade de aminoácido de K refere-se a K livre ou K na forma de sal, um peptídeo que compreende um resíduo de K, um derivado de K, um precursor de K ou um metabólito de K; em que XXX é fenilalanina (F), então, a entidade de aminoácido de F refere-se a F livre ou F na forma de sal, um peptídeo que compreende um resíduo de F, um derivado de F, um precursor de F ou um metabólito de F; ou, quando XXX é treonina (T), então, a entidade de aminoácido de T refere-se a T livre ou T na forma de sal, um peptídeo que compreende um resíduo de T, um derivado de T, um precursor de T ou um metabólito de T.

[0251] "Cerca de" e "aproximadamente" devem, de modo geral, significar um grau aceitável de erro para a quantidade medida dada a natureza ou precisão das medições. Os graus exemplificativos de erro estão dentro de 20 por cento (%), tipicamente, dentro de 10% e, mais tipicamente, dentro de 5% de um dado valor ou faixa de valores.

[0252] Um "aminoácido" refere-se a um composto orgânico que tem um grupo amino (-NH₂), um grupo ácido carboxílico (-C(=O)OH) e uma cadeia lateral ligada através de um átomo de carbono e inclui aminoácidos essenciais e não essenciais, assim como aminoácidos naturais e não naturais.

[0253] Os aminoácidos proteogênicos mostrados abaixo são conhecidos por abreviações de três letras ou uma letra adicionalmente

a seus nomes completos. Para um dado aminoácido, essas abreviações são usadas de forma intercambiável no presente documento. Por exemplo, Leu, L ou leucina referem-se ao aminoácido leucina; Ile, I ou isoleucina referem-se ao aminoácido isoleucina; Val, V ou valina referem-se ao aminoácido valina; Arg, R ou arginina referem-se ao aminoácido arginina; e Gln, Q ou glutamina referem-se ao aminoácido glutamina. Similarmente, o derivado de aminoácido não natural N-acetilcisteína pode ser denominado, de forma intercambiável, "NAC" ou "N-acetilcisteína." Os aminoácidos podem estar presentes como isômeros D ou L. A não ser que indicado de outro modo, os aminoácidos referidos no presente documento são isômeros L de aminoácidos.

Tabela 1. Nomes e abreviações de aminoácidos

Aminoácido	Três letras	Uma letra
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Ácido aspártico	Asp	D
Cisteína	Cys	C
Ácido glutâmico	Glu	E
Glutamina	Gln	Q
Glicina	Gly	G
Histidina	His	H
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Fenilalanina	Phe	F
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptofano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V

[0254] Um "aminoácido de cadeia ramificada" é um aminoácido selecionado dentre leucina, isoleucina e valina.

[0255] O termo "quantidade eficaz", conforme usado no presente documento, significa uma quantidade de um aminoácido ou composição farmacêutica que é suficiente para modificar de modo significativo e positivo os sintomas e/ou as afecções a serem tratadas (por exemplo, fornecer uma resposta clínica positiva). A quantidade eficaz de um ingrediente ativo para uso em uma composição farmacêutica variará com a afecção particular que é tratada, a gravidade da afecção, a duração do tratamento, a natureza da terapia concomitante, o ingrediente (ou ingredientes) ativo particular que é empregado, o excipiente (ou excipientes) e/ou carreador (ou carreadores) farmaceuticamente aceitável utilizado e fatores similares dentro do conhecimento e perícia do médico responsável

[0256] Uma "composição farmacêutica" descrita no presente documento compreende pelo menos um aminoácido e um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é usada como um produto terapêutico, um nutracêutico, um alimento médico ou como um suplemento.

[0257] O termo "farmaceuticamente aceitável", conforme usado no presente documento, refere-se aminoácidos, materiais, excipientes, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico sólido, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicações excessivas, proporcionalmente a uma relação risco/benefício razoável.

[0258] Uma composição, formulação ou produto é "terapêutico" se fornecer efeito clínico benéfico. Um efeito clínico benéfico pode ser mostrado reduzindo-se a progressão de uma doença e/ou aliviando-se um ou mais sintomas da doença.

[0259] Uma "dose unitária" ou "dosagem unitária", conforme usado no presente documento, significa uma quantidade ou dose de medicamento preparada em uma embalagem ou recipiente individual para conveniência, segurança ou monitoramento. Uma "dose unitária" ou "dosagem unitária" compreende o produto farmacêutico ou produtos farmacêuticos na forma em que são comercializados para uso, com uma mistura específica de ingredientes ativos e componentes inativos (excipientes), em uma configuração particular (tal como invólucro de cápsula, por exemplo) e repartidos em uma dose particular.

[0260] Conforme usado no presente documento, os termos "tratar", "que trata" ou "tratamento" referem-se, em uma modalidade, a aliviar, por exemplo, função muscular diminuída (por exemplo, em relação a um indivíduo saudável), uma doença muscular ou um distúrbio muscular (isto é, desacelerar ou parar ou reduzir o desenvolvimento da doença ou distúrbio ou pelo menos um dos sintomas clínicos do mesmo). Em outra modalidade, "tratar", "que trata" ou "tratamento" refere-se a aliviar ou aliviar pelo menos um parâmetro físico, incluindo aqueles que podem não ser discerníveis pelo paciente. Em ainda outra modalidade, "tratar", "que trata" ou "tratamento" refere-se a modular um sintoma de função muscular diminuída (por exemplo, em relação a um indivíduo saudável), uma doença muscular ou um distúrbio muscular, fisicamente, (por exemplo, estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente, (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico), ou ambos. Em ainda outra modalidade, "tratar", "que trata" ou "tratamento" refere-se a prevenir ou atrasar o início ou desenvolvimento ou progressão de função muscular diminuída (por exemplo, em relação a um indivíduo saudável), uma doença muscular ou um distúrbio muscular.

Determinação de porcentagem em peso de aminoácido e razões de aminoácido em uma composição

[0261] A razão em peso de um aminoácido particular ou

aminoácidos particulares em uma composição ou mistura de aminoácidos é a razão do peso do aminoácido particular ou aminoácidos na composição ou mistura em comparação com o peso total de aminoácidos presentes na composição ou mistura. Esse valor é calculado dividindo-se o peso do aminoácido particular ou dos aminoácidos particulares na composição ou mistura pelo peso de todos os aminoácidos presentes na composição ou mistura.

Composições que compreendem Entidades de Aminoácido

[0262] A presente revelação fornece composições, por exemplo, composições farmacêuticas, que compreendem entidades de aminoácido. Essas composições farmacêuticas são constituídas por entidades de aminoácido que incluem aminoácidos em uma ou ambas dentre forma livre ou forma de sal, resíduos de aminoácido de um peptídeo (por exemplo, de um dipeptídeo, oligopeptídeo ou polipeptídeo), derivados de um aminoácido, precursores de um aminoácido ou metabólitos de um aminoácido. Por exemplo, as composições podem incluir uma entidade de aminoácido de leucina (L), uma entidade de aminoácido de arginina (R), uma entidade de aminoácido de glutamina (Q); e um antioxidante ou sequestrante de espécies reativas de oxigênio (ROS), por exemplo, uma entidade de N-acetilcisteína (NAC), por exemplo, NAC (Tabela 2). Em particular, pelo menos uma entidade de aminoácido não seja um peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento.

Tabela 2. As entidades de aminoácido incluem aminoácidos, precursores, metabólitos e derivados das composições descritas no presente documento.

	Exemplificativa Aminoácido	Precursors	Metabólitos	Derivados
L	L-Leucina	Oxo-leucina	HMB (beta-hidroxi-beta-metilbutirato); Oxo-leucina; Isovaleril-CoA	D-Leucina; N-Acetyl-Leucina
I	L-Isoleucina	2-Oxo-3-metil-valerato; Treonina	2-Oxo-3-metil-valerato; Metilbutril-CoA	D-Isoleucina; N-Acetyl-Isoleucina
V	L-Valina	2-Oxo-valerato	Isobutril-CoA; 3-HIB-CoA; 3-HIB	D-Valina; N-Acetyl-Valina
R	L-Arginina	Argininossuccinato; Citrulina; Aspartato; Glutamato	Ornitina; Citrulina; Agmatina; Creatina	D-Arginina; N-Acetyl-Arginina;
Q	L-Glutamina	Glutamato	Carbamol-P; Glutamato	D-glutamina; N-Acetyl-Glutamina;
NAC	N-Acetylcisteína	Serina; Acetylserina; Cistationina;	Glutationa; Cistationina; Homocisteína; Metionina	D-Cisteína; L-Cisteína; Cistina; Cisteamina
H	L-Histidina	Histidinol; Histidinal; Ribose-5-fosfato	Carnosina; Histamina; Urocanato	D-Histidina; N-Acetyl-Histidina
K	L-Lisina	Diaminopimelato; Aspartato	Trimetil-lisina; Carnitina; Sacaropina	D-Lisina; N-Acetyl-Lisina
F	L-Fenilalanina	Fenilpiruvato	Tirosina	D-Fenilalanina; N-Acetyl-Fenilalanina
T	L-Treonina	Homosserina; O-FosfoHomosserina	Oxobutirato	D-Treonina; N-Acetyl-Treonina

[0263] Em algumas modalidades, o peso total da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de R, da entidade de aminoácido de Q; e sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de N-NAC, por exemplo, NAC, pode ser maior que o peso total de outras entidades de aminoácido na composição. Em certas modalidades, dois, três ou mais (por exemplo, todos) dentre metionina (M), triptofano (W) ou valina (V) podem estar ausentes da entidade de composição de aminoácido ou, se estiverem presentes, estar presentes em menos do que 2 % em peso (p).

[0264] Em algumas modalidades, uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de R e a entidade de aminoácido de Q estão presentes em uma quantidade mais alta (% em peso) que a entidade de aminoácido de L; A entidade de aminoácido de R pode estar presente, por exemplo, em uma quantidade de pelo menos 2% em peso, pelo menos 3% em peso, pelo menos 4% em peso, pelo menos 5% em peso, pelo menos 6% em peso, pelo menos 7% em peso ou pelo menos 8% em peso maior que a entidade de aminoácido de L. A entidade de aminoácido de Q pode estar presente, por exemplo, em uma quantidade de pelo menos 2% em peso, pelo menos 3% em peso, pelo menos 4% em peso, ou pelo menos 5% em peso maior que a entidade de aminoácido de L.

[0265] Em algumas modalidades, a composição compreende, ainda, entidades de aminoácido de cadeia ramificada (BCAA), por exemplo, uma ou ambas dentre uma entidade de aminoácido de isoleucina (I) e uma entidade de aminoácido de valina (V). Em algumas modalidades, tanto a entidade de aminoácido de I quanto a entidade de aminoácido de V estão presentes. Em certas modalidades, a entidade de L está presente em uma quantidade mais alta (% em peso) que uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de V (por exemplo, a entidade de L está presente em uma quantidade de pelo menos 10% em peso, pelo menos 15% em peso, pelo menos 20% em peso, pelo menos 25% em peso, pelo menos 30% em peso, pelo menos 35% em peso, pelo menos 40% em peso, pelo menos 45% em peso ou pelo menos 50% em peso maior que uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de V).

[0266] Em algumas modalidades, a composição compreende, ainda, uma ou mais entidades de aminoácido (EAA). Em certas modalidades, as entidades de EAA são escolhidas dentre uma, duas,

três ou quatro dentre uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de aminoácido de T.

[0267] Em uma modalidade, a entidade de aminoácido de H está presente. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de H está presente em uma quantidade de pelo menos 0,5% em peso, pelo menos 0,6% em peso, pelo menos 0,7% em peso, pelo menos 0,8% em peso, pelo menos 0,9% em peso, pelo menos 1,0% em peso, pelo menos 1,1% em peso, pelo menos 1,2% em peso, pelo menos 1,3% em peso ou pelo menos 1,4% em peso da composição.

[0268] Em uma modalidade, a entidade de aminoácido de K está presente. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de K está presente, por exemplo, a entidade de aminoácido de K está presente em quantidade de pelo menos 2% em peso, pelo menos 3% em peso, pelo menos 4% em peso, pelo menos 5% em peso ou pelo menos 6% em peso da composição.

[0269] Em uma modalidade, a entidade de aminoácido de F está presente. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de F está presente em uma quantidade de pelo menos 0,5% em peso, pelo menos 0,6% em peso, pelo menos 0,7% em peso, pelo menos 0,8% em peso, pelo menos 0,9% em peso, pelo menos 1,0% em peso, pelo menos 1,1% em peso, pelo menos 1,2% em peso, pelo menos 1,3% em peso ou pelo menos 1,4% em peso da composição.

[0270] Em uma modalidade, a entidade de aminoácido de T está presente. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de T está presente em quantidade de pelo menos 0,5% em peso, pelo menos 1% em peso, pelo menos 1,5% em peso, pelo menos 2% em peso, pelo menos 2,5% ou pelo menos 3% em peso da composição.

[0271] Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de H, a entidade de aminoácido de K, a entidade de aminoácido de F e a

entidade de aminoácido de T estão presentes na composição.

[0272] Em algumas modalidades, a entidade de aminoácido de L é selecionada dentre o grupo que consiste em um precursor, um metabólito e um derivado. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de L é selecionada dentre o grupo que consiste em L-leucina, β -hidroxi- β -metil-butirato (HMB), oxo-leucina, isovaleril-CoA, D-leucina e n-acetilleucina. Em uma modalidade, a entidade de aminoácido de L é L-leucina. Em outra modalidade, a entidade de aminoácido de L é HMB.

[0273] Em algumas modalidades, a entidade de aminoácido de R é selecionada dentre o grupo que consiste em um precursor, um metabólito e um derivado. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de R é selecionada dentre o grupo que consiste em L-arginina, D-arginina, ornitina, argininossuccinato, citrulina, aspartato, glutamato, agmatina e N-acetil-arginina. Em uma modalidade, a entidade de aminoácido de R é L-arginina. Em uma modalidade, a entidade de aminoácido de R é creatina. Em outra modalidade, a entidade de aminoácido de R é ornitina.

[0274] Em algumas modalidades, a entidade de aminoácido de Q é selecionada dentre o grupo que consiste em um precursor, um metabólito e um derivado. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de Q é selecionada dentre o grupo que consiste em L-glutamina, glutamato, carbamoil-P, glutamato, D-glutamina e n-acetilglutamina. Em uma modalidade, a entidade de aminoácido de Q é L-glutamina.

[0275] Em algumas modalidades, a entidade de aminoácido de NAC é selecionada dentre o grupo que consiste em um precursor, um metabólito e um derivado. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de NAC é selecionada dentre o grupo que consiste em NAC, serina, acetilserina, cistationina, cistationina, homocisteína, metionina,

glutationa, D-cisteína e L-cisteína. Em uma modalidade, a entidade de NAC é NAC. Em uma modalidade, a entidade de NAC é glutationa.

[0276] Em algumas modalidades, a entidade de aminoácido de I é selecionada dentre o grupo que consiste em um sal, um precursor, um metabólito e um derivado. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de I é selecionada dentre o grupo que consiste em L-isoleucina, 2-oxo-3-metil-valerato, treonina, 2-oxo-3-metil-valerato, metil-butiril-CoA, D-isoleucina e N-acetil-isoleucina. Em uma modalidade, a entidade de aminoácido de I é L-isoleucina.

[0277] Em algumas modalidades, a entidade de aminoácido de V é selecionada dentre o grupo que consiste em um precursor, um metabólito e um derivado. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de V é selecionada dentre o grupo que consiste em L-valina, 2-oxo-valerato, isobutril-CoA, 3-HIB-CoA, 3-HIB, D-valina e N-acetil-valina. Em uma modalidade, a entidade de aminoácido de I é L-valina.

[0278] Em algumas modalidades, a entidade de aminoácido de H é selecionada dentre o grupo que consiste em um precursor, um metabólito e um derivado. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de H é selecionada dentre o grupo que consiste em L-histidina, histidinol, histidinal, ribose-5-fosfato, carnosina, histamina, urocanato, D-histidina e N-acetil-histidina. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de H é um aminoácido, por exemplo, L-histidina. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de H é um precursor, por exemplo, histidinol, histidinal ou ribose-5-fosfato. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de H é um metabólito, por exemplo, carnosina, histamina ou urocanato. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de H é um derivado, por exemplo, D-histidina ou N-acetil-histidina.

[0279] Em algumas modalidades, a entidade de aminoácido de K é selecionada dentre o grupo que consiste em um precursor, um

metabólito e um derivado. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de K é selecionada dentre o grupo que consiste em L-lisina, diaminopimelato, aspartato, trimetil-lisina, carnitina, sacaropina, D-lisina e N-acetil-lisina. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de K é um aminoácido, por exemplo, L-lisina. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de K é um precursor, por exemplo, diaminopimelato ou aspartato. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de K é um metabólito, por exemplo, trimetil-lisina, carnitina ou sacaropina. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de K é um derivado, por exemplo, D-lisina ou N-acetil-lisina.

[0280] Em algumas modalidades, a entidade de aminoácido de F é selecionada dentre o grupo que consiste em um precursor, um metabólito e um derivado. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de F é selecionada dentre o grupo que consiste em L-fenilalanina, fenilpiruvato, tirosina, D-fenilalanina e N-acetil-fenilalanina. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de F é um aminoácido, por exemplo, L-fenilalanina. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de F é um precursor, por exemplo, fenilpiruvato. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de F é um metabólito, por exemplo, tirosina. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de F é um derivado, por exemplo, D-fenilalanina e N-acetil-fenilalanina.

[0281] Em algumas modalidades, a entidade de aminoácido de T é selecionada dentre o grupo que consiste em um precursor, um metabólito e um derivado. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de T é selecionada dentre o grupo que consiste em L-treonina, homosserina, O-fosfo-homoserina, oxobutirato, D-treonina e N-acetil-treonina. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de T é um aminoácido, por exemplo, L-treonina. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de T é um precursor, por exemplo, homosserina

ou O-fosfo-homosserina. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de T é um metabólito, por exemplo, oxobutirato. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de T é um derivado, por exemplo, D-treonina ou N-acetil-treonina.

[0282] Em algumas modalidades, o derivado de uma entidade de aminoácido compreende um éster de aminoácido (por exemplo, um éster alquílico, por exemplo, um éster etílico ou um éster metílico de uma entidade de aminoácido) ou um ceto ácido.

[0283] Em algumas modalidades, a composição compreende L-leucina ou um metabólito de leucina (por exemplo, HMB), L-arginina ou um metabólito de L-arginina (por exemplo, creatina ou ornitina), L-glutamina e NAC ou um metabólito de NAC, por exemplo, glutationa. Em uma modalidade, a composição compreende L-leucina, L-arginina, L-glutamina e NAC. Em uma modalidade, a composição compreende HMB, creatina, L-glutamina e glutationa. Em uma modalidade, a composição compreende HMB, ornitina, L-glutamina e glutationa. Em uma modalidade, a composição compreende HMB, L-arginina, L-glutamina e NAC. Em uma modalidade, a composição compreende L-leucina, creatina, L-glutamina e NAC. Em uma modalidade, a composição compreende L-leucina, ornitina, L-glutamina e NAC. Em uma modalidade, a composição compreende L-leucina, L-arginina, L-glutamina e glutationa. Em algumas modalidades, a composição compreende, ainda, uma ou mais entidades de EAA. Em certas modalidades, as entidades de EAA são escolhidas dentre uma, duas, três ou quatro dentre uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de aminoácido de T.

[0284] Em algumas modalidades, a entidade de NAC é mais estável que cisteína. Em certas modalidades, a entidade de NAC não compreende cisteína. Em algumas modalidades, a entidade de NAC

promove a formação de glutationa (GSH).

[0285] Em algumas modalidades, a razão em peso (p) entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q e a entidade de aminoácido de NAC é cerca de 1 a 3: 2 a 4: 2 a 4: 0,1-2,5. Em certas modalidades, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q e a entidade de aminoácido de NAC é cerca de 2: 3: 2,66 : 0,3. Em certas modalidades, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q e a entidade de aminoácido de NAC é cerca de 2: 3: 2,66 : 0,6.

[0286] Em algumas modalidades, a composição compreende uma razão entre aminoácidos de cadeia ramificada e aminoácidos totais de cerca de 4:7 a cerca de 1:2.

[0287] Em algumas modalidades, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q, a entidade de aminoácido de NAC, a entidade de aminoácido de H, a entidade de aminoácido de K, a entidade de aminoácido de F e a entidade de aminoácido de T é cerca de 1 a 3: 0,5 a 1,5 : 0,5 a 1,5 : 2 a 4: 2 a 4: 0,1 a 0,5: 0,1 a 0,5: 0,2 a 1,0 : 0,1 a 0,5: 0,2 a 0,7. Em certas modalidades, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q, a entidade de aminoácido de NAC, a entidade de aminoácido de H, a entidade de aminoácido de K, a entidade de aminoácido de F e a entidade de aminoácido de T é cerca de 2,0: 1,0 : 1,0 : 3,0 : 2,66 : 0,3: 0,16 : 0,7 : 0,16 : 0,34. Em certas modalidades, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de

aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q, a entidade de aminoácido de NAC, a entidade de aminoácido de H, a entidade de aminoácido de K, a entidade de aminoácido de F e a entidade de aminoácido de T é cerca de 2,0: 1,0 : 1,0 : 3,0 : 2,66 : 0,3: 0,16 : 0,7 : 0,16 : 0,68.

[0288] Em algumas modalidades, o peso total de aminoácidos presentes está entre cerca de 4 g e cerca de 80 g. Em certas modalidades, o peso total de aminoácidos presentes é cerca de 6 g, cerca de 18 g, cerca de 24 g, cerca de 48 g, cerca de 68 g ou cerca de 72 g.

[0289] Em algumas modalidades, a composição compreende pelo menos 1 g da entidade de aminoácido de L, pelo menos 0,5 g da entidade de aminoácido de I, pelo menos 0,5 g da entidade de aminoácido de V, pelo menos 1,5 g da entidade de aminoácido de R, pelo menos 1,33 g da entidade de aminoácido de Q, pelo menos 0,15 g da entidade de aminoácido de NAC, pelo menos 0,08 g da entidade de aminoácido de H, pelo menos 0,35 g da entidade de aminoácido de K, pelo menos 0,08 g da entidade de aminoácido de F e pelo menos 0,17 g da entidade de aminoácido de T. Em algumas modalidades, a composição compreende pelo menos 1 g da entidade de aminoácido de L, pelo menos 0,5 g da entidade de aminoácido de I, pelo menos 0,5 g da entidade de aminoácido de V, pelo menos 1,5 g da entidade de aminoácido de R, pelo menos 1,33 g da entidade de aminoácido de Q, pelo menos 0,3 g da entidade de aminoácido de NAC, pelo menos 0,08 g da entidade de aminoácido de H, pelo menos 0,35 g da entidade de aminoácido de K, pelo menos 0,08 g da entidade de aminoácido de F e pelo menos 0,17 g da entidade de aminoácido de T.

[0290] Em algumas modalidades, a composição compreende pelo menos 3 g da entidade de aminoácido de L, pelo menos 1,5 g da entidade de aminoácido de I, pelo menos 1,5 g da entidade de

aminoácido de V, pelo menos 4,5 g da entidade de aminoácido de R, pelo menos 3,99 g da entidade de aminoácido de Q, pelo menos 0,45 g da entidade de aminoácido de NAC, pelo menos 0,24 g da entidade de aminoácido de H, pelo menos 1,05 g da entidade de aminoácido de K, pelo menos 0,24 g da entidade de aminoácido de F e pelo menos 0,51 g da entidade de aminoácido de T. Em algumas modalidades, a composição compreende pelo menos 3 g da entidade de aminoácido de L, pelo menos 1,5 g da entidade de aminoácido de I, pelo menos 1,5 g da entidade de aminoácido de V, pelo menos 4,5 g da entidade de aminoácido de R, pelo menos 3,99 g da entidade de aminoácido de Q, pelo menos 0,9 g da entidade de aminoácido de NAC, pelo menos 0,24 g da entidade de aminoácido de H, pelo menos 1,05 g da entidade de aminoácido de K, pelo menos 0,24 g da entidade de aminoácido de F e pelo menos 0,51 g da entidade de aminoácido de T.

[0291] Em algumas modalidades, os aminoácidos compreendem cerca de 10% em peso a cerca de 20% em peso da entidade de aminoácido de L, cerca de 5% em peso a cerca de 15% em peso da entidade de aminoácido de I, cerca de 5% em peso a cerca de 15% em peso da entidade de aminoácido de V, cerca de 20% em peso a cerca de 40% em peso da entidade de aminoácido de R, cerca de 15% em peso a cerca de 35% em peso da entidade de aminoácido de Q, cerca de 1% em peso a cerca de 10% em peso da entidade de aminoácido de NAC, cerca de 0,5% em peso a cerca de 5% em peso da entidade de aminoácido de H, cerca de 3% em peso a cerca de 8% em peso da entidade de aminoácido de K, cerca de 0,5% em peso a cerca de 5% em peso de fenilalanina e cerca de 1% em peso a cerca de 8% em peso de treonina.

[0292] Em algumas modalidades, pelo menos uma entidade de aminoácido é um aminoácido livre, por exemplo, uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou mais (por exemplo, todas) entidades de

aminoácido são um aminoácido livre. Em algumas modalidades, a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q e a entidade de aminoácido de NAC são entidade de aminoácido livre. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q e a entidade de aminoácido de NAC são aminoácido livre. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q, a entidade de aminoácido de NAC, a entidade de aminoácido de H, a entidade de aminoácido de K, a entidade de aminoácido de F e a entidade de aminoácido de T são um aminoácido livre.

[0293] Em algumas modalidades, pelo menos uma entidade de aminoácido está em uma forma de sal, por exemplo, uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou mais (por exemplo, todas) dentre as entidades de aminoácido está em uma forma de sal. Em algumas modalidades, em que a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q e a entidade de aminoácido de NAC estão em uma forma de sal. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q e a entidade de aminoácido de NAC estão em uma forma de sal. Em certas modalidades, a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q, a entidade de aminoácido de NAC, a entidade de aminoácido de H, a entidade de aminoácido de K, a entidade de aminoácido de F e a entidade de aminoácido de T está em uma forma de sal.

[0294] Em algumas modalidades, a composição compreende uma combinação de 2 a 20 entidades de aminoácido diferentes, por exemplo, 5 a 15 entidades de aminoácido diferentes.

[0295] Em algumas modalidades, a composição compreende, ainda, uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez ou mais (por exemplo, todas) dentre serina, glicina, glutamina, HMB, arginina, L-leucina, citrulina, glutamina, ornitina, L-cisteína, cistina ou glutationa.

[0296] Em algumas modalidades, a composição compreende, ainda, entidades de EAA (por exemplo, entidades de EAA escolhidas dentre uma, duas, três ou quatro dentre uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de aminoácido de T) e uma fonte de proteína de EAAs.

[0297] Em outras modalidades, a composição compreende, ainda, uma fonte de proteína de EAAs em vez de entidades de EAA (por exemplo, entidades de EAA escolhidas dentre uma, duas, três ou quatro dentre uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de aminoácido de T). Em algumas modalidades, a composição compreende leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina e treonina.

[0298] Em algumas modalidades, a composição compreende arginina, glutamina, N-acetilcisteína; um BCAA escolhido dentre uma, duas ou todas dentre leucina, isoleucina e valina; e um aminoácido essencial EAA escolhido dentre uma, duas ou todas dentre histidina, lisina e treonina.

[0299] Em algumas modalidades, o BCAA é leucina.

[0300] Em algumas modalidades, o BCAA é isoleucina.

[0301] Em algumas modalidades, o BCAA é valina.

[0302] Em algumas modalidades, o BCAA é leucina e isoleucina.

- [0303] Em algumas modalidades, o BCAA é leucina e valina.
- [0304] Em algumas modalidades, o BCAA é isoleucina e valina.
- [0305] Em algumas modalidades, o BCAA é leucina, isoleucina e valina.
- [0306] Em algumas modalidades, a EAA é histidina.
- [0307] Em algumas modalidades, a EAA é lisina.
- [0308] Em algumas modalidades, a EAA é treonina.
- [0309] Em algumas modalidades, a EAA é histidina e lisina.
- [0310] Em algumas modalidades, a EAA é lisina e treonina.
- [0311] Em algumas modalidades, a EAA é histidina, lisina e treonina.
- [0312] Um aspecto da presente revelação fornece uma composição que comprehende aminoácidos livres e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, de modo que os aminoácidos incluam leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina e treonina.
- [0313] Um aspecto da presente revelação fornece uma composição que comprehende aminoácidos livres e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, de modo que os aminoácidos consistam em leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina e treonina.
- [0314] Em algumas modalidades, a composição inclui uma razão entre aminoácidos de cadeia ramificada e aminoácidos totais de cerca de 4:7 a cerca de 1:2. Em uma modalidade, a composição inclui uma razão entre aminoácidos de cadeia ramificada e aminoácidos totais de cerca de 4:7. Em uma modalidade, a composição inclui uma razão entre aminoácidos de cadeia ramificada e aminoácidos totais de cerca de 1:2.
- [0315] Em algumas modalidades, leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina e treonina estão presentes em uma razão em peso de cerca de 2,0: 1,0 :

1,0 : 3,0 : 2,66 : 0,3 : 0,16 : 0,7 : 0,16 : 0,34.

[0316] Em algumas modalidades, a arginina compreende arginina HCl. Em algumas modalidades, leucina, isoleucina, valina, arginina HCl, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina e treonina estão presentes em uma razão em peso de cerca de 2,0: 1,0 : 1,0 : 3,62 : 2,66 : 0,3: 0,16: 0,7: 0,16 : 0,34.

[0317] Em algumas modalidades, leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina e treonina estão presentes em uma razão em peso de cerca de 2: 1 : 1 : 3 : 4 : 0,5 : 0,16 : 0,5 : 0,16 : 0,34.

[0318] Em algumas modalidades, os aminoácidos leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina e treonina estão presentes em uma razão em peso de cerca de 2: 1 : 1 : 3 : 2,67 : 0,3 : 0,17 : 0,5 : 0,17 : 0,34.

[0319] Em algumas modalidades, o peso total de aminoácidos presentes está entre cerca de 4 g e cerca de 80 g. Em algumas modalidades, o peso total de aminoácidos presentes está entre cerca de 4 g e cerca de 15 g (por exemplo, cerca de 6 g). Em algumas modalidades, o peso total de aminoácidos presentes está entre cerca de 15 g e cerca de 20 g (por exemplo, cerca de 18 g). Em algumas modalidades, o peso total de aminoácidos presentes está entre cerca de 20 g e cerca de 40 g (por exemplo, cerca de 24 g). Em algumas modalidades, o peso total de aminoácidos presentes está entre cerca de 40 g e cerca de 80 g (por exemplo, cerca de 72 g).

[0320] Em algumas modalidades, a composição inclui pelo menos 1 g de leucina, pelo menos 0,5 g de isoleucina, pelo menos 0,5 g de valina, pelo menos 1,5 g de arginina, pelo menos 1,33 g de glutamina, pelo menos 0,15 g de N-acetilcisteína, pelo menos 0,08 g de histidina, pelo menos 0,35 g de lisina, pelo menos 0,08 g de fenilalanina e pelo menos 0,17 g de treonina.

[0321] Em algumas modalidades, a composição inclui cerca de 1 g de leucina, cerca de 0,5 g de isoleucina, cerca de 0,5 g de valina, cerca de 1,5 g de arginina, cerca de 1,33 g de glutamina, cerca de 0,15 g de N-acetilcisteína, cerca de 0,08 g de histidina, cerca de 0,35 g de lisina, cerca de 0,08 g de fenilalanina e cerca de 0,17 g de treonina.

[0322] Em algumas modalidades, a composição inclui pelo menos 3 g de leucina, pelo menos 1,5 g de isoleucina, pelo menos 1,5 g de valina, pelo menos 4,5 g de arginina, pelo menos 3,99 g de glutamina, pelo menos 0,45 g de N-acetilcisteína, pelo menos 0,24 g de histidina, pelo menos 1,05 g de lisina, pelo menos 0,24 g de fenilalanina e pelo menos 0,51 g de treonina. Em uma modalidade, a composição inclui cerca de 3 g de leucina, cerca de 1,5 g de isoleucina, cerca de 1,5 g de valina, cerca de 4,5 g de arginina, cerca de 3,99 g de glutamina, cerca de 0,45 g de N-acetilcisteína, cerca de 0,24 g de histidina, cerca de 1,05 g de lisina, cerca de 0,24 g de fenilalanina e cerca de 0,51 g de treonina.

[0323] Em algumas modalidades, a composição includes cerca de 4,0 g de leucina, cerca de 2,0 g de isoleucina, cerca de 2,0 g de valina, cerca de 6,0 g de arginina (ou cerca de 7,2 g de arginina HCl), cerca de 5,33 g de glutamina, cerca de 0,6 g de N-acetilcisteína, cerca de 0,32 g de histidina, cerca de 1,4 g de lisina, cerca de 0,32 g de fenilalanina e cerca de 0,68 g de treonina.

[0324] Em algumas modalidades, os aminoácidos incluem cerca de 10% em peso a cerca de 20% em peso de leucina, cerca de 5% em peso a cerca de 15% em peso de isoleucina, cerca de 5% em peso a cerca de 15% em peso de valina, cerca de 20% em peso a cerca de 40% em peso de arginina, cerca de 15% em peso a cerca de 35% em peso de glutamina, cerca de 1% em peso a cerca de 10% em peso de N-acetilcisteína, cerca de 0,5% em peso a cerca de 5% em peso de histidina, cerca de 3% em peso a cerca de 8% em peso de lisina, cerca de 0,5% em peso a cerca de 5% em peso de fenilalanina e cerca de 1%

em peso a cerca de 8% em peso de treonina.

[0325] Uma **Composição de Aminoácido** exemplificativa inclui leucina, isoleucina, valina, arginina HCl, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina e treonina como seus componentes de aminoácido definidos em uma razão em peso de 2,0: 1,0 : 1,0 : 3,62 : 2,66 : 0,3: 0,16: 0,7: 0,16 : 0,34 (Tabela 3). A **Composição de Aminoácido** inclui leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina e treonina como seus componentes de aminoácido definidos em uma razão em peso de 2,0: 1,0 : 1,0 : 3,0 : 2,66 : 0,3: 0,16: 0,7: 0,16 : 0,34.

Tabela 3. Componentes de aminoácido exemplificativos da composição.

Aminoácido	razão em peso	g/embalagem	g/dose 1	Dose em g total 1	g/dose 2	g total dose diária 2
Leucina	2,0	1,0	1,0	3	4	12
Isoleucina	1,0	0,5	0,5	1,5	2	6
Valina	1,0	0,5	0,5	1,5	2	6
Arginina HCl	3,62	1,81	1,81	5,43	7,24	21,72
Glutamina	2,66	1,33	1,33	3,99	5,32	15,96
N-acetilcisteína	0,3	0,15	0,15	0,45	0,6	1,8
Histidina	0,16	0,08	0,08	0,24	0,32	0,96
Lisina	0,7	0,35	0,35	1,05	1,4	4,2
Fenilalanina	0,16	0,08	0,08	0,24	0,32	0,96
Treonina	0,34	0,17	0,17	0,51	0,68	2,04
<u>Aminoácidos totais</u>		<u>~ 6 g</u>	<u>~ 6 g</u>	<u>~ 18 g</u>	<u>~ 24 g</u>	<u>~ 72 g</u>

[0326] A composição é administrada em embalagens incluindo cerca de 6 g de aminoácidos totais.

[0327] Em algumas modalidades, a composição é administrada três vezes por dia a uma dose de cerca de 6 g de aminoácidos totais. Em algumas modalidades, cerca de 18 g, cerca de 22, cerca de 24 g, cerca de 68 g ou cerca de 72 g aminoácidos totais são administrados por dia para, por exemplo, intensificar a função muscular em um indivíduo (por

exemplo, o indivíduo tem ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido a envelhecimento, lesão, atrofia, infecção ou doença). Em algumas modalidades, cerca de 18 g , cerca de 22, cerca de 24 g, cerca de 68 g, ou cerca de 72 g de aminoácidos totais são administrados por dia para, por exemplo, tratar um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou mais (por exemplo, todos) dentre imobilização, má nutrição, jejum, envelhecimento, autofagia, síntese de proteínas reduzida, resistência anabólica, integridade de junção (por exemplo, integridade de junção neuromuscular), resistência à insulina, biogênese mitocondrial diminuída, anaplerose ou um déficit de energia em um indivíduo que precisa do mesmo.

[0328] Em algumas modalidades, a composição é administrada três vezes por dia a uma dose de cerca de 24 g de aminoácidos totais. Em algumas modalidades, cerca de 48 g de aminoácidos totais administrados por dia. Em algumas modalidades, cerca de 68 g de aminoácidos totais administrados por dia. Em algumas modalidades, cerca de 72 g aminoácidos totais são administrados por dia para intensificar a função muscular em um indivíduo (por exemplo, o indivíduo tem ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido a envelhecimento, lesão, atrofia, infecção ou doença). Em algumas modalidades, cerca de 68 ou cerca de 72 g de aminoácidos totais são administrados por dia para, por exemplo, tratar um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou mais (por exemplo, todos) dentre imobilização, má nutrição, jejum, envelhecimento, autofagia, síntese de proteínas reduzida, resistência anabólica, integridade de junção (por exemplo, integridade de junção neuromuscular), resistência à insulina, biogênese mitocondrial diminuída, anaplerose ou um déficit de energia em um indivíduo que precisa do mesmo.

[0329] A revelação também fornece uma composição que compreende pelo menos quatro entidades de aminoácido diferentes, em

que a composição tem capacidade para um, dois, três ou todos dentre:

- [0330] a) ativar mTORC1;
- [0331] b) ativar a síntese de proteína e/ou inibir o catabolismo de proteína;
- [0332] c) melhorar, por exemplo, aumentar, a sensibilidade à insulina ou a tolerância à glicose; ou
- [0333] d) reduzir a inflamação;
- [0334] desde que pelo menos uma entidade de aminoácido não seja um polipeptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento.
- [0335] A revelação também fornece uma composição que compreende pelo menos quatro entidades de aminoácido diferentes, em que a dita composição, quando administrada a um indivíduo, resulta em um, dois, três ou todos dentre:
 - [0336] a) ativar mTORC1;
 - [0337] b) ativar a síntese de proteína e/ou inibir o catabolismo de proteína;
 - [0338] c) melhorar a sensibilidade à insulina ou a tolerância à glicose; ou
 - [0339] d) reduzir a inflamação;
 - [0340] desde que pelo menos uma entidade de aminoácido não seja um polipeptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento.
 - [0341] Em algumas modalidades, a síntese de proteína é síntese de proteína muscular. Em algumas modalidades, o catabolismo de proteína é catabolismo de proteína muscular.
 - [0342] Em algumas modalidades, a composição que ativa mTORC1 compreende um ou mais aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), um ou mais aminoácidos condicionalmente essenciais (CEAAs), um ou mais aminoácidos essenciais (EAAs) e um antioxidante ou sequestrante

de espécies reativas de oxigênio (ROS).

[0343] Em algumas modalidades, a pelo menos uma entidade de aminoácido que ativa a síntese de proteínas ou inibe o catabolismo de proteína compreende um ou mais BCAAs, um ou mais CEAAs, uma ou mais EAAs e um antioxidante ou sequestrante de ROS.

[0344] Em algumas modalidades, a pelo menos uma entidade de aminoácido que melhora a sensibilidade à insulina ou tolerância à glicose compreende um ou mais BCAAs, um ou mais CEAAs, uma ou mais EAAs e um antioxidante ou sequestrante de ROS.

[0345] Em algumas modalidades, a pelo menos uma entidade de aminoácido que reduz inflamação compreende um ou mais BCAAs, um ou mais CEAAs, uma ou mais EAAs e um antioxidante ou sequestrante de ROS.

[0346] Em algumas modalidades, o BCAA compreende uma entidade de aminoácido de L.

[0347] Em algumas modalidades, os BCAAs compreendem uma entidade de aminoácido de L e uma entidade de aminoácido de I.

[0348] Em algumas modalidades, os BCAAs compreendem uma entidade de aminoácido de L e uma entidade de aminoácido de V.

[0349] Em algumas modalidades, os BCAAs compreendem uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de V e uma entidade de aminoácido de I.

[0350] Em algumas modalidades, o CEAA compreende uma entidade de aminoácido de R.

[0351] Em algumas modalidades, o CEAA compreende uma entidade de aminoácido de Q.

[0352] Em algumas modalidades, o CEAA compreende uma entidade de aminoácido de R e uma entidade de aminoácido de Q.

[0353] Em algumas modalidades, o antioxidante ou sequestrante de ROS compreende uma entidade de NAC, por exemplo, NAC.

[0354] Em algumas modalidades, as entidades de EAA são escolhidas dentre uma, duas, três ou quatro dentre uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de aminoácido de T.

[0355] Em algumas modalidades, a composição tem capacidade para ativar mTORC1 em pelo menos 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, conforme detectado com o uso de um ensaio para medir fosforilação de substrato de mTORC1, por exemplo, fosforilação de P-rpS6, por exemplo, um ELISA e/ou ensaio de quinase celular, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 1, por exemplo, em relação a uma composição de referência (por exemplo, uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e L-glutamina; uma composição de aminoácido que compreende L-arginina, L-glutamina e NAC; L-glutamina; ou NAC).

[0356] Em algumas modalidades, a composição tem capacidade para fosforilar um substrato de mTORC1, por exemplo, fosforilação de P-rpS6 em pelo menos 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, conforme detectado com o uso de ensaio para medir a fosforilação de substrato de mTORC1, por exemplo, fosforilação de P-rpS6, por exemplo, um ELISA e/ou ensaio de quinase celular, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 1, por exemplo, em relação a uma composição de referência (por exemplo, uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e L-glutamina; uma composição de aminoácido que compreende L-arginina, L-glutamina e NAC; L-glutamina; ou NAC).

[0357] Em algumas modalidades, a composição tem capacidade

para aumentar a miogênese em pelo menos 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, conforme detectado contendo-se células mioblastos, por exemplo, células C2C12, por exemplo, por uma mancha nuclear, por exemplo, uma mancha de Hoechst, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 2, por exemplo, em relação a uma composição de referência (por exemplo, uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e L-glutamina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e NAC; L-glutamina e NAC; L-glutamina; NAC; ou uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-arginina, L-glutamina, NAC, L-histidina, L-lisina, L-fenilanina e L-treonina).

[0358] Em algumas modalidades, a composição tem capacidade para aumentar a contagem de células mioblastos em pelo menos 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, conforme detectado contando-se células mioblastos, por exemplo, células C2C12, por exemplo, por uma mancha nuclear, por exemplo, uma mancha de Hoechst, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 2, por exemplo, em relação a uma composição de referência (por exemplo, uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e L-glutamina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e NAC; L-glutamina e NAC; L-glutamina; NAC; ou uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-arginina, L-glutamina, NAC, L-histidina, L-lisina, L-fenilanina e L-treonina).

[0359] Em algumas modalidades, a composição tem capacidade para aumentar crescimento de miotubo em pelo menos 20%, 25%, 30%,

35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, detectando-se um aumento de MyoD e/ou Miogenina em, por exemplo, células C2C12, por exemplo, conforme detectado com o uso de imuno-histoquímica, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 3, por exemplo, em relação a uma composição de referência (por exemplo, uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e L-glutamina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e NAC; L-glutamina e NAC; L-glutamina; NAC; ou uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-arginina, L-glutamina, NAC, L-histidina, L-lisina, L-fenilanina e L-treonina).

[0360] Em algumas modalidades, a composição tem capacidade para aumentar MyoD e/ou Miogenina em pelo menos 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, conforme detectado detectando-se um aumento de MyoD e/ou Miogenina em, por exemplo, células C2C12, por exemplo, conforme detectado com o uso de imuno-histoquímica, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 3, por exemplo, em relação a uma composição de referência (por exemplo, uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e L-glutamina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e NAC; L-glutamina e NAC; L-glutamina; NAC; ou uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-arginina, L-glutamina, NAC, L-histidina, L-lisina, L-fenilanina e L-treonina).

[0361] Em algumas modalidades, a composição tem capacidade para ativar a síntese de proteínas e/ou inibir o catabolismo de proteínas em pelo menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%,

75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, conforme detectado com o uso de um ensaio para medir Taxas Sintéticas Fracionárias (FSR) em miotubos cultivados ou roedores, por exemplo, em relação a uma composição de referência.

[0362] Em algumas modalidades, a composição tem capacidade para inibir o catabolismo de proteína em pelo menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, conforme detectado com o uso de um ensaio para medir a atividade proteossômica, por exemplo, atividade proteossômica em tecido muscular, por exemplo, atividade proteossômica em tecido muscular esquelético, por exemplo, em relação a uma composição de referência.

[0363] Em algumas modalidades, a composição tem capacidade para melhorar a sensibilidade à insulina ou tolerância à glicose em pelo menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, conforme detectado com o uso de um ensaio para medir a eliminação de glicose estimulada por insulina ou a secreção de insulina induzida por glicose em miotubos cultivados ou roedores, por exemplo, em relação a uma composição de referência.

[0364] Em algumas modalidades, a composição tem capacidade para reduzir a inflamação em pelo menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, conforme detectado com o uso de um ensaio para medir a produção de citocina ou colágeno em células ou *in vivo*, por exemplo, em relação a uma composição de referência.

[0365] Em algumas modalidades, a composição de referência compreende uma única entidade de aminoácido, por exemplo, uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de I, uma entidade de aminoácido de V, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q ou uma entidade de aminoácido de NAC,

cada uma avaliada separadamente como um aminoácido livre, ou uma combinação de entidades de aminoácido (por exemplo, uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de I e uma entidade de aminoácido de V; uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e uma entidade de aminoácido de NAC; uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de I, uma entidade de aminoácido de V, uma a entidade de aminoácido de R e uma entidade de aminoácido de Q). Em certas modalidades, a composição de referência compreende veículo (por exemplo, PBS ou salina).

Produção das composições de aminoácido

[0366] Os aminoácidos usados para produzir as composições podem ser aglomerados e/ou instantanizado para auxiliar na dispersão e/ou solubilização.

[0367] As composições de aminoácido da presente revelação podem ser produzidas com o uso de aminoácidos e derivados de aminoácido das seguintes fontes, ou outras fontes podem ser usadas: por exemplo, Mescla Instantanizada FUSI-BCAA™ (L-Leucina, L-Isoleucina e L-Valina em razão em peso de 2:1:1), L-Leucina, L-Arginina HCl, L-Glutamina e outros aminoácidos Instantanizados FUSIL™ podem ser obtidos junto à Ajinomoto Co., Inc; N-acetil-cisteína pode ser obtida junto à Spectrum Chemical.

[0368] Para produzir as composições de aminoácido da presente revelação, as seguintes etapas gerais podem ser usadas: os materiais de partida (aminoácidos e excipientes individuais) podem ser mesclados em uma unidade de mescla, seguido por verificação de uniformidade de mescla e teor de aminoácido e preenchimento do pó mesclado de embalagens do tipo stick pack ou outra forma de dosagem unitária. O conteúdo das embalagens do tipo stick pack ou outras formas de dosagem unitárias pode ser dispersado em água no momento de uso

para administração oral.

Formulações

[0369] As composições farmacêuticas da presente revelação podem estar em uma forma adequada para o uso oral (por exemplo, como tabletes, pastilhas, cápsulas duras ou moles, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós ou grânulos dispersíveis, xaropes ou elixires, produtos alimentícios médicos, nutracêuticos), para uso tópico (por exemplo, como cremes, pomadas, géis ou soluções ou suspensões aquosas ou oleosas), para administração por inalação (por exemplo, como um pó finamente dividido), para administração parenteral (por exemplo, como uma solução aquosa ou oleosa estéril para dosagem intravenosa, subcutânea, intramuscular ou como um supositório para dosagem retal) ou para administração enteral (por exemplo, por meio de alimentação por tubo).

Excipientes

[0370] As composições de aminoácido da presente revelação podem ser compostas ou formuladas com um ou mais excipientes. Os exemplos não limitantes de excipientes adequados incluem um elemento gustativo, um saborizante, um agente de tamponamento, um conservante, um estabilizante, um aglutinante, um agente de compactação, um lubrificante, um intensificador de dispersão, um agente de desintegração, um agente saborizante, um adoçante e um agente corante.

[0371] Em algumas modalidades, o excipiente compreende um agente de tamponamento. Os exemplos não limitantes de agentes de tamponamento incluem ácido cítrico, citrato de sódio, carbonato de magnésio, bicarbonato de magnésio, carbonato de cálcio e bicarbonato de cálcio.

[0372] Em algumas modalidades, o excipiente compreende um conservante. Os exemplos não limitantes de tais conservantes

adequados incluem antioxidantes, tal como alfa-tocoferol e ascorbato, e antimicrobianos, tais como parabenos, clorobutanol e fenol.

[0373] Em algumas modalidades, uma composição compreende um aglutinante como um excipiente. Os exemplos não limitantes de aglutinantes adequados incluem amidos, amidos pré-gelatinizados, gelatina, polivinilpirrolidona, celulose, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, etilcelulose, poliacrilamidas, poliviniloxoazolidona, polivinilálcoois, C12-C18 álcool de ácido graxo, polietileno glicol, polióis, sacarídeos, oligossacarídeos e combinações dos mesmos.

[0374] Em algumas modalidades, a composição compreende um lubrificante como um excipiente. Os exemplos não limitantes de lubrificantes adequados incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, óleos vegetais hidrogenados, esterotex, monoestearato de polioxietileno, talco, polietileno glicol, benzoato de sódio, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de magnésio e óleo mineral leve.

[0375] Em algumas modalidades, a composição compreende um intensificador de dispersão como um excipiente. Os exemplos não limitantes de dispersantes adequados incluem amido, ácido algínico, polivinilpirrolidonas, goma guar, caulim, goma xantana, bentonita, celulose de madeira purificada, glicolato de amido de sódio, silicato isoamorfo e celulose microcristalina como tensoativos emulsificantes de alto HLB.

[0376] Em algumas modalidades, a composição compreende um desintegrador como um excipiente. Em algumas modalidades, o desintegrador é um desintegrador não efervescente. Os exemplos não limitantes de desintegradores não efervescentes adequados incluem amidos, tal como amido de milho, amido de batata, amidos pré-gelatinizados e modificados dos mesmos, adoçantes, argilas, tal como

bentonita, celulose microcristalina, alginatos, glicolato de amido de sódio, gomas, tal como agar, guar, alfarrobeira, caraia, pecitina e tragacanto. Em algumas modalidades, o desintegrador é um desintegrador efervescente. Os exemplos não limitantes de desintegradores efervescentes incluem bicarbonato de sódio em combinação com ácido cítrico e bicarbonato de sódio em combinação com ácido tartárico.

[0377] Em algumas modalidades, o excipiente compreende um agente saborizante. Os agentes saborizantes podem ser escolhidos dentre óleos de sabores sintéticos e aromáticos saborizantes; óleos naturais; extratos de plantas, folhas, flores e frutas; e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente saborizante é selecionado dentre óleos de canela; óleo de gaultéria; óleos de hortelã pimenta; óleo de cravo-da-índia; óleo de feno; óleo de anis; eucalipto; baunilha; óleo cítrico, tal como óleo de limão, óleo de laranja, óleo de uva e toronja; e essências de fruta, incluindo maçã, pêssego, pera, morango, framboesa, cereja, ameixa, abacaxi e damasco.

[0378] Em algumas modalidades, o excipiente compreende um adoçante. Os exemplos não limitantes de adoçantes adequados incluem glicose (xarope de milho), dextrose, açúcar invertido, frutose e misturas dos mesmos (quando não usada como carreador); sacarina e seus vários sais, tal como o sal de sódio; adoçantes à base de dipeptídeo, tal como aspartame; compostos de di-hidrocalcona, glicirrizina; Stevia Rebaudiana (Esteviosídeo); derivados de cloro de sacarose, tal como sucralose; e álcoois de açúcar, tal como sorbitol, manitol, silitol e similares. São também contemplados hidrolisados de amido hidrogenado e o adoçante sintético 3,6-di-hidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona-2,2-dióxido, particularmente o sal de potássio (acessulfame-K), sais de sódio e cálcio dos mesmos.

[0379] Em algumas modalidades, a composição compreende um

agente corante. Os exemplos não limitantes de agentes de cor adequados incluem cores de alimento, fármaco e cosméticos (FD&C), cores de fármaco e cosmético (D&C) e cores externas de fármaco e cosmético (Ext. D&C). Os agentes corantes podem ser usados como tinturas ou suas lacas correspondentes.

[0380] Os excipientes particulares podem incluir um ou mais dentre: ácido cítrico, lecitina , (por exemplo Alcolec F100), adoçantes (por exemplo, sucralose, NF micronizado por sucralose, acessulfame de potássio (por exemplo Ace-K)), um intensificador de dispersão (por exemplo, goma xantana (por exemplo, Ticaxan Rapid-3)), saborizantes (por exemplo, creme de baunilha nº 4306, Laranja Nat WONF nº 1326, lima 865.0032U e limão 862.2169U), um agente de mascaramento de amargor (por exemplo, 936.2160U) e corantes naturais ou artificiais (por exemplo, Amarelo FD&C 6).

Métodos de Tratamento

[0381] A composição, conforme descrito no presente documento, pode ser administrada para melhorar, por exemplo, intensificar, a função muscular, por exemplo, em um paciente com uma doença ou distúrbio muscular. A presente revelação também fornece um método para tratar um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez ou mais (por exemplo, todos) sintomas fisiológicos selecionados dentre imobilização, má nutrição, jejum, envelhecimento, autofagia, sínteses de proteínas reduzida, resistência anabólica, integridade de junção neuromuscular, resistência à insulina, biogênese mitocondrial diminuída, anaplerose ou um déficit de energia. O método inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[0382] Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença ou distúrbio muscular. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio muscular é uma distrofia. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio muscular é uma distrofia miotônica. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio muscular é DM1.

[0383] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio muscular é uma miopatia induzida por fármaco. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio muscular é uma miopatia induzida por estatina. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio muscular é uma miopatia induzida por esteroide. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio muscular é uma miopatia induzida por imunossupressor. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio muscular é uma miopatia induzida por quimioterápico. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio muscular é uma miopatia induzida por álcool.

[0384] Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma fratura ou outro trauma. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por fármaco. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por estatina. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por esteroide. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por imunossupressor. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por quimioterápico. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por álcool. Em algumas modalidades, o método inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição para tratar imobilização. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[0385] Em algumas modalidades, o método inclui administrar a um

indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição para tratar má nutrição. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[0386] Em algumas modalidades, o método inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição para tratar jejum. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[0387] Em algumas modalidades, o método inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição para tratar envelhecimento. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[0388] Em algumas modalidades, o método inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição para tratar autofagia. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[0389] Em algumas modalidades, o método inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição para tratar síntese de proteínas reduzida. Em algumas modalidades, o

indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[0390] Em algumas modalidades, o método inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição para tratar resistência anabólica. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[0391] Em algumas modalidades, o método inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição para tratar integridade de junção (por exemplo, integridade de junção neuromuscular). Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[0392] Em algumas modalidades, o método inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição para tratar resistência à insulina. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[0393] Em algumas modalidades, o método inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição para tratar biogênese mitocondrial diminuída. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas

modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[0394] Em algumas modalidades, o método inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição para tratar anaplerose. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[0395] Em algumas modalidades, o método inclui administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição para tratar um déficit de energia. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[0396] A presente revelação fornece métodos para intensificar a função muscular que incluem administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição que inclui componentes de aminoácido definidos. Em algumas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido a envelhecimento, lesão, atrofia, infecção ou doença. Em algumas modalidades, a composição reduz a atrofia muscular no indivíduo.

[0397] Em certas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo deterioração muscular, decaimento, atrofia, caquexia, sarcopenia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebeu tratamento anterior com

uma composição que inclui componentes de aminoácido definidos (por exemplo, um indivíduo virgem).

[0398] Em algumas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo deterioração muscular. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebeu tratamento anterior com uma composição que inclui componentes de aminoácido definidos (por exemplo, um indivíduo virgem).

[0399] Em algumas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo decaimento muscular. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebeu tratamento anterior com uma composição que inclui componentes de aminoácido definidos (por exemplo, um indivíduo virgem).

[0400] Em algumas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo atrofia muscular. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebeu tratamento anterior com uma composição que inclui componentes de aminoácido definidos (por exemplo, um indivíduo virgem).

[0401] Em algumas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo caquexia. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebeu tratamento anterior com uma composição que inclui componentes de aminoácido definidos (por exemplo, um indivíduo virgem).

[0402] Em algumas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo sarcopenia. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebeu tratamento anterior com uma composição que inclui componentes de aminoácido definidos (por exemplo, um indivíduo virgem).

[0403] Em algumas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado

como tendo miopatia induzida por fármaco. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebeu tratamento anterior com uma composição que inclui componentes de aminoácido definidos (por exemplo, um indivíduo virgem).

[0404] Em algumas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo distrofia muscular. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebeu tratamento anterior com uma composição que inclui componentes de aminoácido definidos (por exemplo, um indivíduo virgem).

[0405] Em algumas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo miopenia. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebeu tratamento anterior com uma composição que inclui componentes de aminoácido definidos (por exemplo, um indivíduo virgem).

[0406] Em algumas modalidades, o indivíduo tem fraqueza muscular, por exemplo, fraqueza muscular de um, dois, três ou mais (por exemplo, todos) dentre músculo esquelético, músculo cardíaco ou músculo liso. Em certas modalidades, o indivíduo tem fraqueza muscular em um, dois, três, quatro, cinco, seis ou mais (por exemplo, todos) dentre um músculo do pescoço, um músculo do torso, um músculo do braço, um músculo do ombro, um músculo da mão, um músculo da perna ou um músculo do pé.

[0407] Em algumas modalidades, o indivíduo passou por uma cirurgia, por exemplo, cirurgia do manguito rotador, cirurgia do joelho ou cirurgia do quadril ou usou um gesso antes da administração da composição. Em uma modalidade, o indivíduo passou por cirurgia do manguito rotador antes da administração da composição. Em uma modalidade, o indivíduo passou por cirurgia do joelho antes da administração da composição. Em uma modalidade, o indivíduo passou

por cirurgia do quadril antes da administração da composição. Em uma modalidade, o indivíduo usou gesso antes da administração da composição.

[0408] Em algumas modalidades, o indivíduo tem fraqueza muscular percebida, por exemplo, síndrome de fadiga crônica.

[0409] Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma fraqueza muscular associada a câncer.

[0410] Em algumas modalidades, o indivíduo tem um distúrbio neuromuscular, por exemplo, miastenia grave ou síndrome miastênica de Lambert-Eaton.

[0411] Em algumas modalidades, o indivíduo tem distrofia muscular, por exemplo, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular fácio-escáculo-umeral ou distrofia miotônica. Em algumas modalidades, o indivíduo tem miopatia inflamatória, por exemplo, polimiosite ou dermatomiosite.

[0412] Em algumas modalidades, o indivíduo tem um, dois ou mais (por exemplo, todos) dentre baixos níveis de sódio (por exemplo, hiponatremia), baixos níveis de potássio (por exemplo, hipocalcemia) ou uma deficiência de cálcio ou níveis de cálcio relativamente altos (por exemplo, hipercalcemia).

[0413] Em algumas modalidades, o indivíduo tem fraqueza muscular associada a dano nervoso, por exemplo, neuralgia ou neuropatia periférica. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença de fraqueza óssea, por exemplo, osteomalacia, osteogênese imperfeita, raquitismo ou Hipofosfatasia.

[0414] Em algumas modalidades, o indivíduo experimentou um derrame ou um ataque isquêmico temporário. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença autoimune, por exemplo, doença de Graves.

[0415] Em algumas modalidades, o indivíduo tem hipotirooidismo.

Em algumas modalidades, o indivíduo tem esclerose lateral amiotrófica (ALS). Em algumas modalidades, administrar a composição resulta em uma melhora em um ou mais sintomas metabólicos no indivíduo. Em certas modalidades, o um ou mais sintomas metabólicos são selecionados dentre os seguintes: ativação de mTORC1; sensibilidade à insulina melhorada; ativação de síntese de proteína muscular; sequestro de espécies reativas de oxigênio (ROS); inflamação diminuída; inibição de catabolismo; destoxificação de amônia; e progressão de fibrose diminuída.

[0416] Em algumas modalidades, a composição reduz a atrofia muscular.

[0417] Em algumas modalidades, a composição resulta em anabolismo e catabolismo de tecido muscular no indivíduo.

[0418] Em algumas modalidades, administrar a composição resulta em ativação de mTORC1 no indivíduo. Em algumas modalidades, a composição também reduz a atrofia muscular.

[0419] Em algumas modalidades, administrar a composição resulta em sensibilidade à insulina melhorada no indivíduo. Em algumas modalidades, a composição também reduz a atrofia muscular.

[0420] Em algumas modalidades, administrar a composição resulta em ativação de síntese de proteína muscular no indivíduo. Em algumas modalidades, a composição também reduz a atrofia muscular.

[0421] Em algumas modalidades, administrar a composição resulta em sequestro de espécies reativas de oxigênio (ROS) no indivíduo. Em algumas modalidades, a composição também reduz a atrofia muscular.

[0422] Em algumas modalidades, administrar a composição resulta em inflamação diminuída no indivíduo. Em algumas modalidades, a composição também reduz a atrofia muscular.

[0423] Em algumas modalidades, administrar a composição resulta em catabolismo inibido no indivíduo. Em algumas modalidades, a

composição também reduz a atrofia muscular.

[0424] Em algumas modalidades, administrar a composição resulta em destoxificação de amônia no indivíduo. Em algumas modalidades, a composição também reduz a atrofia muscular.

[0425] Em algumas modalidades, administrar a composição resulta em progressão de fibrose diminuída no indivíduo. Em algumas modalidades, a composição também reduz a atrofia muscular.

[0426] Em algumas modalidades, a composição resulta em uma melhora em um ou ambos dentre perda muscular ou função muscular relacionada a um ou a ambos dentre imobilização ou desuso muscular após lesão em um indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo passou por uma cirurgia, por exemplo, cirurgia do manguito rotador, cirurgia do joelho ou cirurgia do quadril ou usou um gesso antes da administração da composição. Em algumas modalidades, o indivíduo passou por uma miopenia relacionada a fratura no quadril. Em algumas modalidades, o indivíduo passou por substituição de articulação. Em algumas modalidades, o indivíduo passou por uma cirurgia de reparo de lesão.

[0427] Em algumas modalidades, o indivíduo tem distrofia diafragmática induzida por ventilador ou disfunção diafragmática induzida por ventilador. Em algumas modalidades, o indivíduo teve uma ou ambas dentre miopatias adquiridas por ICU relacionadas a queimaduras.

[0428] Em algumas modalidades, o indivíduo tem caquexia relacionada a doença, por exemplo, uma caquexia relacionada a doença selecionada dentre doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), insuficiência cardíaca congestiva (CHF), doença renal crônica (CKD) e câncer.

[0429] Em algumas modalidades, a composição é administrada com um segundo agente.

[0430] A presente revelação fornece também um método para reduzir a atrofia muscular que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição descrita no presente documento.

[0431] A presente revelação fornece também uma composição descrita no presente documento para uso como um medicamento.

[0432] A presente revelação fornece uma composição descrita no presente documento para uso como um medicamento para intensificar a função muscular.

[0433] A presente revelação fornece uma composição descrita no presente documento para uso como um medicamento para tratar um ou mais sintomas selecionados dentre o grupo que consiste em imobilização, má nutrição, jejum, envelhecimento, autofagia, síntese de proteínas reduzida, resistência anabólica, integridade de junção neuromuscular, resistência à insulina, biogênese mitocondrial diminuída e anaplerose.

[0434] A presente revelação fornece uma composição descrita no presente documento para uso na fabricação de um medicamento para intensificar a função muscular. A presente revelação fornece um uso de uma composição para a fabricação de um medicamento para tratar um ou mais sintomas selecionados dentre o grupo que consiste em imobilização, má nutrição, jejum, envelhecimento, autofagia, síntese de proteínas reduzida, resistência anabólica, integridade de junção neuromuscular, resistência à insulina, biogênese mitocondrial diminuída e anaplerose.

Regimes de Dosagem

[0435] A composição pode ser administrada de acordo com um regime de dosagem descrito no presente documento para, por exemplo, intensificar a função muscular em um indivíduo (por exemplo, um ser humano, tal como um ser humano com atrofia muscular). A composição

pode ser administrada de acordo com um regime de dosagem descrito no presente documento para tratar (por exemplo, inibir, reduzir, atenuar ou prevenir) um distúrbio, por exemplo, uma doença muscular em um indivíduo (por exemplo, um ser humano). Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença muscular rara. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma fratura ou outro trauma. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por estatina. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por esteroide. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por imunossupressor. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por quimioterápico. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma miopatia induzida por álcool.

[0436] Em algumas modalidades, a composição pode ser fornecida a um paciente para intensificar a função muscular e/ou tratar uma doença ou distúrbio muscular (por exemplo, atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia) em um paciente em um regime de dosagem único ou múltiplo. Em algumas modalidades, as doses podem ser administradas, por exemplo, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, quatro vezes ao dia, cinco vezes ao dia, seis vezes ao dia, sete vezes ao dia ou mais. Em algumas modalidades, a composição é administrada por pelo menos 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias ou 2 semanas. Em algumas modalidades, a composição é administrada por pelo menos 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas ou mais. Em algumas modalidades, a composição pode ser administrada cronicamente, por

exemplo, mais de 30 dias, por exemplo, 31 dias, 40 dias, 50 dias, 60 dias, 3 meses, 6 meses, 9 meses, um ano, dois anos ou três anos).

[0437] Em algumas modalidades, a composição é administrada em uma dose de cerca de 4 g e cerca de 80 g aminoácidos totais, por exemplo, uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia, quatro vezes por dia, cinco vezes por dia ou seis vezes por dia (por exemplo, três vezes por dia). Em algumas modalidades, a composição é administrada em uma dose de cerca de 5 g a cerca de 15 g, cerca de 10 g a cerca de 20 g, cerca de 20 g a cerca de 40 g, ou cerca de 30 g a cerca de 50 g aminoácidos totais, por exemplo, uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia, quatro vezes por dia, cinco vezes por dia ou seis vezes por dia (por exemplo, três vezes por dia).

[0438] Em algumas modalidades, a composição é administrada em uma dose de cerca de 5 g a cerca de 15 g (por exemplo, cerca de 6 g aminoácidos totais), por exemplo, uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia, quatro vezes por dia, cinco vezes por dia ou seis vezes por dia (por exemplo, três vezes por dia). Em uma modalidade, cerca de 18 g aminoácidos totais são administrados por dia para intensificar a função muscular em um indivíduo (por exemplo, o indivíduo tem ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido a envelhecimento, lesão, atrofia, infecção ou doença).

[0439] Em algumas modalidades, a composição é administrada em uma dose de cerca de 5 g a cerca de 15 g (por exemplo, cerca de 6 g aminoácidos totais), por exemplo, uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia, quatro vezes por dia, cinco vezes por dia ou seis vezes por dia (por exemplo, três vezes por dia). Em uma modalidade, cerca de 18 g de aminoácidos totais são administrados por dia para tratar uma doença ou distúrbio muscular (por exemplo, atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia) em um

indivíduo. Em uma modalidade, cerca de 23 g de aminoácidos totais são administrados por dia para tratar uma doença ou distúrbio muscular (por exemplo, atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia) em um indivíduo. Em uma modalidade, cerca de 48 g de aminoácidos totais são administrados por dia para tratar uma doença ou distúrbio muscular (por exemplo, atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia) em um indivíduo. Em uma modalidade, cerca de 68 g de aminoácidos totais são administrados por dia para tratar uma doença ou distúrbio muscular (por exemplo, atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia) em um indivíduo. Em uma modalidade, cerca de 72 g de aminoácidos totais são administrados por dia para tratar uma doença ou distúrbio muscular (por exemplo, atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia) em um indivíduo.

[0440] Em algumas modalidades, a composição é administrada em uma dose de cerca de 15 g a cerca de 40 g (por exemplo, cerca de 24 g aminoácidos totais), por exemplo, uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia, quatro vezes por dia, cinco vezes por dia ou seis vezes por dia (por exemplo, três vezes por dia). Assim, cerca de 68 g ou cerca de 72 g aminoácidos totais são administrados por dia para intensificar a função muscular em um indivíduo (por exemplo, o indivíduo tem ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido a envelhecimento, lesão, atrofia, infecção ou doença).

[0441] Em algumas modalidades, a composição é administrada em uma dose de cerca de 15 g a cerca de 40 g (por exemplo, cerca de 24

g aminoácidos totais), por exemplo, uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia, quatro vezes por dia, cinco vezes por dia ou seis vezes por dia (por exemplo, três vezes por dia). Assim, cerca de 68 g ou cerca de 72 g de aminoácidos totais são administrados por dia para tratar uma doença ou distúrbio muscular (por exemplo, atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia) em um indivíduo.

[0442] Em algumas modalidades, a composição é administrada a cada 2 horas, a cada 3 horas, a cada 4 horas, a cada 5 horas, a cada 6 horas, a cada 7 horas, a cada 8 horas, a cada 9 horas ou a cada 10 horas para intensificar a função muscular em um indivíduo (por exemplo, o indivíduo tem ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido a envelhecimento, lesão, atrofia, infecção ou doença).

[0443] Em algumas modalidades, a composição é administrada antes de uma refeição (por exemplo, um, dois ou mais (por exemplo, todos) dentre café-da-manhã, almoço ou jantar). Em algumas modalidades, a composição é administrada concomitantemente com uma refeição (por exemplo, um, dois ou mais (por exemplo, todos) dentre café-da-manhã, almoço ou jantar). Em algumas modalidades, a composição é administrada depois de uma refeição (por exemplo, um, dois ou mais (por exemplo, todos) dentre café-da-manhã, almoço ou jantar).

[0444] Composições Dietárias

[0445] A composição incluindo entidades de aminoácido pode ser uma composição dietária, por exemplo, escolhida dentre um alimento médico, um alimento funcional ou um suplemento.

[0446] A composição incluindo entidades de aminoácido pode ser para uso como uma composição dietária, por exemplo, escolhida dentre um alimento médico, um alimento funcional ou um suplemento. Em

algumas modalidades, a composição dietária é para uso em um método que compreende administrar a composição a um indivíduo.

[0447] Em algumas modalidades, a composição é para uso no tratamento de um indivíduo que tem ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido ao envelhecimento, lesão, atrofia, infecção ou doença.

[0448] Em certas modalidades, o indivíduo tem ou é identificado como tendo deterioração muscular, decaimento muscular, atrofia muscular, caquexia, sarcopenia, miopatia por esteroide ou distrofia muscular.

[0449] Em algumas modalidades, o indivíduo tem um ou ambos dentre diabetes tipo 2 ou um BMI relativamente alto.

[0450] Em algumas modalidades, a composição promove a perda de peso no indivíduo.

[0451] Em algumas modalidades, a administração da composição dietária resulta em uma melhora em um ou mais sintomas metabólicos no indivíduo, por exemplo, um ou mais sintomas metabólicos são selecionados dentre os seguintes: metabolismo de ácido graxo livre e lipídio aumentado, função mitocondrial melhorada, escurecimento de tecido adiposo branco (WAT), espécies reativas de oxigênio diminuídas (ROS), níveis aumentados de glutationa (GSH), inflamação hepática diminuída, baloneamento hepatocelular diminuído, função de barreira intestinal melhorada, secreção de insulina aumentada ou tolerância à glicose. Em certas modalidades, a administração da composição resulta em uma melhora em um ou mais sintomas metabólicos após um período de tratamento de 24 horas.

[0452] Métodos para Fornecer um Aminoácido a um Indivíduo

[0453] A presente revelação apresenta um método para fornecer entidades de aminoácido a um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição descrita no

presente documento, por exemplo, uma composição que compreende uma entidade de aminoácido de leucina (L), uma entidade de aminoácido de arginina (R), uma entidade de aminoácido de glutamina (Q); e um antioxidante ou sequestrante de espécies reativas de oxigênio (ROS), por exemplo, uma entidade de N-acetilcisteína (NAC), por exemplo, NAC. Em algumas modalidades, pelo menos uma entidade de aminoácido não seja um peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, a composição compreende, ainda, uma ou mais entidades de EAA, por exemplo, uma, duas, três ou mais (por exemplo, todas) dentre uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de aminoácido de T.

[0454] A presente revelação também apresenta um método para aumentar uma, duas, três ou mais (por exemplo, todas) entidades de aminoácido em um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz da composição que descrita no presente documento. Em algumas modalidades, a administração da composição resulta em um aumento nas entidades de aminoácido em um, dois, três ou mais (por exemplo, todos) dentre sangue, plasma ou soro do indivíduo, por exemplo, em uma amostra de sangue, plasma ou soro do indivíduo.

Biomarcadores

[0455] Qualquer um dos métodos revelados no presente documento pode incluir avaliar ou monitorar a efetividade de administrar uma composição descrita no presente documento a um indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo precisa de intensificação de função muscular (por exemplo, um indivíduo que tem deterioração muscular, decaimento muscular, atrofia muscular, caquexia, sarcopenia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia).

[0456] Em algumas modalidades, o valor da efetividade para

composição no tratamento de um indivíduo compreende uma medida dos níveis de um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, quatorze, quinze ou mais (por exemplo, todos) dentre os seguintes:

- [0457] a) miostatina;
 - [0458] b) mioglobina;
 - [0459] c) Cortisol-AM;
 - [0460] d) proteína C-reativa.
 - [0461] e) insulina;
 - [0462] f) citocinas (por exemplo, um, dois, três, quatro, cinco, seis ou mais (por exemplo, todos dentre IL-1A RBM, IL-1RA, IL-1 RI, IL-1 RII, IL-12, IL-18 ou MCP-1);
 - [0463] g) GDF-11;
 - [0464] h) P3NP;
 - [0465] i) IGF-1;
 - [0466] j) IGFBP1;
 - [0467] k) IGFBP3;
 - [0468] l) FGF21;
 - [0469] m) DHEAS;
 - [0470] n) mTORC1;
 - [0471] o) Gcn2; ou
 - [0472] p) proteína quinase ativada por AMP (AMPK).
- [0473] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos revelados no presente documento, a medida de um ou mais dentre a) a p) é obtida a partir de uma amostra adquirida do indivíduo, por exemplo, um indivíduo que precisa de intensificação de função muscular (por exemplo, um indivíduo que tem deterioração muscular, decaimento muscular, atrofia muscular, caquexia, sarcopenia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia). Em algumas modalidades, a amostra é escolhida dentre uma amostra de sangue (por exemplo, uma

amostra de plasma) ou uma amostra de músculo.

[0474] Em algumas modalidades, o indivíduo é avaliado antes do recebimento, durante ou após o recebimento da composição.

[0475] Em algumas modalidades, a administração da composição (por exemplo, a uma dose de cerca de 4 g a cerca de 80 g de aminoácidos totais, por exemplo, cerca de 6 g, cerca de 12 g, cerca de 18 g ou cerca de 24 g três vezes ao dia) resulta em uma melhora de um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, quatorze, quinze ou mais (por exemplo, todos) dentre os seguintes:

[0476] a) miostatina;

[0477] b) mioglobina;

[0478] c) Cortisol-AM;

[0479] d) proteína C-reativa.

[0480] e) insulina;

[0481] f) citocinas (por exemplo, um, dois, três, quatro, cinco, seis ou mais (por exemplo, todos dentre IL-1A RBM, IL-1RA, IL-1 RI, IL-1 RII, IL-12, IL-18 ou MCP-1);

[0482] g) GDF-11;

[0483] h) P3NP;

[0484] i) IGF-1;

[0485] j) IGFBP1;

[0486] k) IGFBP3;

[0487] l) FGF21;

[0488] m) DHEAS;

[0489] n) mTORC1;

[0490] o) Gcn2; ou

[0491] p) proteína quinase ativada por AMP (AMPK).

[0492] Em algumas modalidades, a administração da composição ao indivíduo resulta em uma diminuição em níveis de um, dois, três, quatro, cinco, seis ou mais (por exemplo, todos) dentre mioglobina,

miostatina, GDF-11, cortisol-AM, proteína C-reativa, insulina ou citocinas (por exemplo, um, dois, três, quatro, cinco, seis ou mais (por exemplo, todos dentre IL-1A RBM, IL-1RA, IL-1 RI, IL-1 RII, IL-12, IL-18 ou MCP-1) no indivíduo (Tabela 4). Em algumas modalidades, a administração da composição ao indivíduo resulta em um aumento em níveis de um, dois, três, quatro, cinco, seis ou mais (por exemplo, todos) dentre P3NP, IGF-1, IGFBP1, IGFBP3, FGF-21, DHEAS ou mTORC1 no indivíduo (Tabela 4).

[0493] Tabela 4. Biomarcadores para determinar o efeito da composição sobre a biologia muscular.

Biomarcador	Categoria	Alteração Esperada em	Resposta à Composição	Informações adicionais em relação à alteração de biomarcador em síntese e/ou decomposição muscular
Mioglobina	Biologia muscular	Para baixo		Diminuição sugere uma redução em decomposição e autofagia
Miostatina, GDF-11	Biologia muscular	Para baixo		A miostatina atua para inibir a síntese muscular – a diminuição em níveis indica anabolismo aumentado Alteração em níveis de GDF-11 para informar, ainda, alterações à biologia muscular
P3NP	Biologia muscular	Para cima		P3NP é liberado durante síntese de colágeno no músculo P3NP em circulação

Biomarcador	Categoria	Alteração	Esperada	Informações adicionais em
em		Resposta à	relação à alteração de	síntese
e/ou decomposição		Composição	e	decomposição
				aumentado indica crescimento muscular, reparo muscular e fibrose
Cortisol-AM	Endócrino	Para baixo		Moléculas endócrinas envolvidas na regulação de síntese de proteína como estimuladores/potenciadores ou inibidores
proteína C-reativa	Endócrino	Para baixo		Aumento em níveis de potenciador e diminuição em níveis de inibidor sustentam anabolismo líquido
IGF-1,				A diminuição indica moderação em resistência à insulina e manipulação de glicose aumentada e sensibilidade anabólica
IGFBP1,				
IGFBP3,				
FGF21,				
DHEAS				
Insulina	(tolerância à glicose)	Para baixo		
IL1ARBM,				
IL1RA, IL1RI,				
IL1RII, IL-12,	Inflamação	Para baixo		
IL-18, MCP-1,				
citocinas				

Biomarcador	Categoria	Alteração	Informações adicionais em
Esperada	em	relação à alteração de	relação à alteração de
Resposta à		biomarcador em síntese	biomarcador em síntese
Composição		e/ou decomposição	e/ou decomposição
muscular			
			O perfil geral desses biomarcadores podem fornecer, ainda, avaliação dinâmica em resposta de interleucina à composição

[0494] Em algumas modalidades, a administração da composição (por exemplo, a uma dose de cerca de 4 g e cerca de 80 g de aminoácidos totais, por exemplo, cerca de 6 g, cerca de 12 g, cerca de 18 g ou cerca de 24 g três vezes ao dia) resulta em uma melhora em um, dois, três, quatro, cinco ou mais (por exemplo, todos) dentre a) a f) após um período de tratamento de cerca de 24 horas, cerca de 72 horas, cerca de 1 semana, cerca de 2 semanas, cerca de 3 semanas, cerca de 4 semanas, cerca de 5 semanas, cerca de 6 semanas, cerca de 7 semanas, cerca de 8 semanas, cerca de 9 semanas, cerca de 10 semanas, cerca de 11 semanas ou 12 semanas. Em certas modalidades, a administração da composição resulta em uma melhora em um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, quatorze, quinze ou mais (por exemplo, todos) dentre a) a r) após um período de tratamento de cerca de 2 semanas.

MODALIDADES NUMERADAS

[0495] A invenção é, ainda, descrita com referência às modalidades numeradas a seguir.

[0496] 1. Uma composição que compreende:

[0497] a) uma entidade de aminoácido de leucina de (L), uma entidade de aminoácido de arginina de (R) e uma entidade de

aminoácido de glutamina de (Q); e

[0498] b) um antioxidante ou sequestrante de espécies reativas de oxigênio (ROS), por exemplo, uma entidade de N-acetilcisteína (NAC), por exemplo, NAC; e, opcionalmente

[0499] c) uma entidade de aminoácido essencial (EAA) escolhida dentre uma entidade de aminoácido de histidina (H), uma entidade de aminoácido de lisina (K), uma entidade de aminoácido de fenilalanina (F) e uma entidade de aminoácido de treonina (T) ou uma combinação de dois, três ou quatro das EAAs;

[0500] desde que:

[0501] d) pelo menos uma entidade de aminoácido não seja fornecida como um peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento, e, opcionalmente, em que

[0502] (i) a entidade de aminoácido de (a) é selecionada a partir da Tabela 2; e

[0503] (ii) uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de R e a entidade de aminoácido de Q estão presentes em uma quantidade mais alta (% em peso) que a entidade de aminoácido de L.

[0504] 2. A composição da modalidade 1, em que a composição compreende um aminoácido e três entidades de aminoácido.

[0505] 3. A composição da modalidade 1, em que a composição compreende um precursor de aminoácido e três entidades de aminoácido.

[0506] 4. A composição da modalidade 1, em que a composição compreende um metabólito de aminoácido e três entidades de aminoácido.

[0507] 5. A composição da modalidade 1, em que a composição compreende um derivado de aminoácido e três entidades de aminoácido.

[0508] 6. A composição da modalidade 1, em que a composição

compreende dois aminoácidos e duas entidades de aminoácido.

[0509] 7. A composição da modalidade 1, em que a composição compreende dois precursores de aminoácido e duas entidades de aminoácido.

[0510] 8. A composição da modalidade 1, em que a composição compreende dois metabólitos de aminoácido e duas entidades de aminoácido.

[0511] 9. A composição da modalidade 1, em que a composição compreende dois derivados de aminoácido e duas entidades de aminoácido.

[0512] 10. A composição da modalidade 1, em que a composição compreende três aminoácidos e uma entidade de aminoácido.

[0513] 11. A composição da modalidade 1, em que a composição compreende três precursores de aminoácido e uma entidade de aminoácido.

[0514] 12. A composição da modalidade 1, em que a composição compreende três metabólitos de aminoácido e uma entidade de aminoácido.

[0515] 13. A composição da modalidade 1, em que a composição compreende três derivados de aminoácido e uma entidade de aminoácido.

[0516] 14. A composição da modalidade 1 ou 2, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R e uma a entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0517] 15. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 380, em que a composição compreende L-leucina, R-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0518] 16. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 381, em que a

composição compreende L-leucina, argininossuccinato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0519] 17. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 382, em que a composição compreende L-leucina, citrulina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0520] 18. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 383, em que a composição compreende L-leucina, aspartato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0521] 19. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 384, em que a composição compreende L-leucina, L-glutamato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0522] 20. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 385, em que a composição compreende L-leucina, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0523] 21. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 386, em que a composição compreende L-leucina, agmatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0524] 22. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 387, em que a composição compreende L-leucina, creatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0525] 23. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 388, em que a composição compreende L-leucina, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por

exemplo, uma entidade de NAC.

[0526] 24. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 389, em que a composição compreende L-leucina, N-acetil-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0527] 25. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 428, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0528] 26. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 429, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0529] 27. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 430, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0530] 28. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 431, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0531] 29. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 432, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0532] 30. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 445, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e NAC.

[0533] 31. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 446, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R,

uma entidade de aminoácido de Q e serina.

[0534] 32. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 447, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e acetilserina.

[0535] 33. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 448, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cistationina.

[0536] 34. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 449, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e glutationa.

[0537] 35. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 450, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e homocisteína.

[0538] 36. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 451, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e metionina.

[0539] 37. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 452, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e D-cisteína.

[0540] 38. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 453, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0541] 39. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 454, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cistina.

[0542] 40. A composição da modalidade 1, 2, 14, 380 ou 428, em que a composição compreende L-leucina, L-arginina, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0543] 41. A composição da modalidade 1, 2, 14, 381 ou 429, em

que a composição compreende L-leucina, argininossuccinato, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0544] 42. A composição da modalidade 1, 2, 14, 382 ou 431, em que a composição compreende L-leucina, citrulina, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0545] 43. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 383, em que a composição compreende L-leucina, aspartato, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0546] 44. A composição da modalidade 1, 2, 14, 380 ou 445, em que a composição compreende L-leucina, L-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e NAC.

[0547] 45. A composição da modalidade 1, 2, 14, 381 ou 446, em que a composição compreende L-leucina, argininossuccinato, uma entidade de aminoácido de Q e serina.

[0548] 46. A composição da modalidade 1, 2, 14, 382 ou 447, em que a composição compreende L-leucina, citrulina, uma entidade de aminoácido de Q e acetilserina.

[0549] 47. A composição da modalidade 1, 2, 14, 383 ou 448, em que a composição compreende L-leucina, aspartato, uma entidade de aminoácido de Q e cistationina.

[0550] 48. A composição da modalidade 1, 2, 14, 384 ou 449, em que a composição compreende L-leucina, glutamato, uma entidade de aminoácido de Q e glutationa.

[0551] 49. A composição da modalidade 1, 2, 14, 385 ou 450, em que a composição compreende L-leucina, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e homocisteína.

[0552] 50. A composição da modalidade 1, 2, 14, 386 ou 451, em

que a composição compreende L-leucina, agmatina, uma entidade de aminoácido de Q e metionina.

[0553] 51. A composição da modalidade 1, 2, 14, 387 ou 452, em que a composição compreende L-leucina, creatina, uma entidade de aminoácido de Q e D-cisteína.

[0554] 52. A composição da modalidade 1, 2, 14, 388 ou 453, em que a composição compreende L-leucina, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0555] 53. A composição da modalidade 1, 2, 14, 389 ou 454, em que a composição compreende L-leucina, N-acetil-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e cistina.

[0556] 54. A composição da modalidade 1, 2, 14, 428 ou 445, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e NAC.

[0557] 55. A composição da modalidade 1, 2, 14, 429 ou 446, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e serina.

[0558] 56. A composição da modalidade 1, 2, 14, 430 ou 447, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e acetilserina.

[0559] 57. A composição da modalidade 1, 2, 14, 432 ou 448, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e cistationina.

[0560] 58. A composição da modalidade 1, 2, 14, 433 ou 449, em que a composição compreende L-leucina, a entidade de aminoácido de R, L-glutamina e glutationa.

[0561] 59. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 450, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e homocisteína.

[0562] 60. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 451, em que a

composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e metionina.

[0563] 61. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 452, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e D-cisteína.

[0564] 62. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 453, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e L-cisteína.

[0565] 63. A composição da modalidade 1, 2, 14 ou 454, em que a composição compreende L-leucina, uma entidade de aminoácido de R, um glutamato e cistina.

[0566] 64. A composição da modalidade 1, 2, 14, 380 ou 445, em que a composição compreende L-leucina, L-arginina, L-glutamina e NAC.

[0567] 65. A composição da modalidade 1, 2, 14, 381 ou 446, em que a composição compreende L-leucina, argininossuccinato, glutamato e serina.

[0568] 66. A composição da modalidade 1, 2, 14, 382 ou 447, em que a composição compreende L-leucina, citrulina, carbamoil-P e acetilserina.

[0569] 67. A composição da modalidade 1, 2, 14, 383 ou 448, em que a composição compreende L-leucina, aspartato, D-glutamina e cistationina.

[0570] 68. A composição da modalidade 1, 2, 14, 384 ou 449, em que a composição compreende L-leucina, glutamato, L-glutamina e glutationa.

[0571] 69. A composição da modalidade 1, 2, 14, 385 ou 450, em que a composição compreende L-leucina, ornitina, glutamato e homocisteína.

[0572] 70. A composição da modalidade 1, 2, 14, 386 ou 451, em

que a composição compreende L-leucina, agmatina, carbamoil-P e metionina.

[0573] 71. A composição da modalidade 1, 2, 14, 387 ou 452, em que a composição compreende L-leucina, creatina, D-glutamina e D-cisteína.

[0574] 72. A composição da modalidade 1, 2, 14, 388 ou 453, em que a composição compreende L-leucina, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0575] 73. A composição da modalidade 1, 2, 14, 389 ou 454, em que a composição compreende L-leucina, N-acetil-arginina, argininossuccinato e cistina.

[0576] 74. A composição da modalidade 1 ou 3, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0577] 75. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R e uma entidade de aminoácido de Q, e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0578] 76. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, L-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0579] 77. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, argininossuccinato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0580] 78. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, citrulina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por

exemplo, uma entidade de NAC.

[0581] 79. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, aspartato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0582] 80. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, glutamato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0583] 81. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0584] 82. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, agmatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0585] 83. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, creatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0586] 84. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0587] 85. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, N-acetil-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0588] 86. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a

composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0589] 87. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0590] 88. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0591] 89. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0592] 90. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0593] 91. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e NAC.

[0594] 92. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e serina.

[0595] 93. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e acetilserina.

[0596] 94. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de

R, uma entidade de aminoácido de Q e cistationina.

[0597] 95. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e glutationa.

[0598] 96. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e homocisteína.

[0599] 97. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e metionina.

[0600] 98. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e D-cisteína.

[0601] 99. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0602] 100. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e uma entidade de NAC.

[0603] 101. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cistina.

[0604] 102. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, L-arginina, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0605] 103. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, argininossuccinato, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0606] 104. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, citrulina, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0607] 105. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, aspartato, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0608] 106. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, L-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e NAC.

[0609] 107. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, argininossuccinato, uma entidade de aminoácido de Q e serina.

[0610] 108. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, citrulina, uma entidade de aminoácido de Q e acetilserina.

[0611] 109. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, aspartato, uma entidade de aminoácido de Q e cistationina.

[0612] 110. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, glutamato, uma entidade de aminoácido de Q e glutationa.

[0613] 111. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e homocisteína.

[0614] 112. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, agmatina, uma entidade de aminoácido de Q e metionina.

[0615] 113. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a

composição compreende oxo-leucina, creatina, uma entidade de aminoácido de Q e D-cisteína.

[0616] 114. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0617] 115. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, N-acetil-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e cistina.

[0618] 116. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e NAC.

[0619] 117. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e serina.

[0620] 118. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e acetilserina.

[0621] 119. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e cistationina.

[0622] 120. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e glutationa.

[0623] 121. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e homocisteína.

[0624] 122. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e metionina.

[0625] 123. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a

composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e D-cisteína.

[0626] 124. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e L-cisteína.

[0627] 125. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma glutamato e cistina.

[0628] 126. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, L-arginina, L-glutamina e NAC.

[0629] 127. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, argininossuccinato, glutamato e serina.

[0630] 128. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, citrulina, carbamoil-P e acetilserina.

[0631] 129. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, aspartato, D-glutamina e cistationina.

[0632] 130. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, N-acetil-glutamina, L-glutamina e glutationa.

[0633] 131. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, ornitina, glutamato e homocisteína.

[0634] 132. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, agmatina, carbamoil-P e metionina.

[0635] 133. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, creatina, D-glutamina e D-

cisteína.

[0636] 134. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0637] 135. A composição da modalidade 1, 3 ou 74, em que a composição compreende oxo-leucina, N-acetil-arginina, argininossuccinato e cistina.

[0638] 136. A composição da modalidade 1 ou 4, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e uma antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0639] 137. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, L-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0640] 138. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, argininossuccinato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0641] 139. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, citrulina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0642] 140. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, aspartato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0643] 141. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, glutamato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma

entidade de NAC.

[0644] 142. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0645] 143. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, agmatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0646] 144. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, creatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0647] 145. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0648] 146. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, N-acetil-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0649] 147. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0650] 148. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0651] 149. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a

composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0652] 150. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0653] 151. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0654] 152. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e NAC.

[0655] 153. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e serina.

[0656] 154. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e acetilserina.

[0657] 155. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cistationina.

[0658] 156. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e glutationa.

[0659] 157. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e homocisteína.

[0660] 158. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a

composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e metionina.

[0661] 159. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e D-cisteína.

[0662] 160. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0663] 161. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cisteína.

[0664] 162. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cistina.

[0665] 163. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, L-arginina, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0666] 164. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, argininossuccinato, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0667] 165. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, citrulina, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0668] 166. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, aspartato, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0669] 167. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a

composição compreende HMB, L-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e NAC.

[0670] 168. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, argininossuccinato, uma entidade de aminoácido de Q e serina.

[0671] 169. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, citrulina, uma entidade de aminoácido de Q e acetilserina.

[0672] 170. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, aspartato, uma entidade de aminoácido de Q e cistationina.

[0673] 171. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, glutamato, uma entidade de aminoácido de Q e glutationa.

[0674] 172. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e homocisteína.

[0675] 173. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, agmatina, uma entidade de aminoácido de Q e metionina.

[0676] 174. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, creatina, uma entidade de aminoácido de Q e D-cisteína.

[0677] 175. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0678] 176. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, N-acetyl-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e cistina.

[0679] 177. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a

composição comprehende HMB, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e NAC.

[0680] 178. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição comprehende HMB, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e serina.

[0681] 179. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição comprehende HMB, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e acetilserina.

[0682] 180. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição comprehende HMB, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e cistationina.

[0683] 181. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição comprehende HMB, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e glutationa.

[0684] 182. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição comprehende HMB, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e homocisteína.

[0685] 183. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição comprehende HMB, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e metionina.

[0686] 184. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição comprehende HMB, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e D-cisteína.

[0687] 185. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição comprehende HMB, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e L-cisteína.

[0688] 186. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição comprehende HMB, uma entidade de aminoácido de R, um glutamato e cistina.

[0689] 187. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a

composição compreende HMB, L-arginina, L-glutamina e NAC.

[0690] 188. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, argininossuccinato, glutamato e serina.

[0691] 189. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, citrulina, carbamoil-P e acetilserina.

[0692] 190. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, aspartato, D-glutamina e cistationina.

[0693] 191. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, N-acetil-glutamina, L-glutamina e glutationa.

[0694] 192. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, ornitina, glutamato e homocisteína.

[0695] 193. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, agmatina, carbamoil-P e metionina.

[0696] 194. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, creatina, D-glutamina e D-cisteína.

[0697] 195. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0698] 196. A composição da modalidade 1, 4 ou 136, em que a composição compreende HMB, N-acetil-arginina, argininossuccinato e cistina.

[0699] 197. A composição da modalidade 1, ou 4, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0700] 198. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, L-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0701] 199. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, argininossuccinato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0702] 200. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, citrulina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0703] 201. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, aspartato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0704] 202. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, glutamato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0705] 203. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0706] 204. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, agmatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0707] 205. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, creatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0708] 206. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, D-arginina, uma entidade de

aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0709] 207. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, N-acetil-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0710] 208. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e uma antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0711] 209. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0712] 210. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0713] 211. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0714] 212. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0715] 213. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e NAC.

[0716] 214. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a

composição comprehende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e serina.

[0717] 215. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição comprehende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e acetilserina.

[0718] 216. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição comprehende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cistationina.

[0719] 217. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição comprehende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e glutationa.

[0720] 218. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição comprehende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e homocisteína.

[0721] 219. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição comprehende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e metionina.

[0722] 220. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição comprehende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e D-cisteína.

[0723] 221. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição comprehende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0724] 222. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição comprehende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cisteína.

[0725] 223. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição comprehende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cistina.

[0726] 224. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a

composição compreende isovaleril-CoA, L-arginina, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0727] 225. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, argininossuccinato, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0728] 226. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, citrulina, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0729] 227. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, aspartato, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0730] 228. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, L-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e NAC.

[0731] 229. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, argininossuccinato, uma entidade de aminoácido de Q e serina.

[0732] 230. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, citrulina, uma entidade de aminoácido de Q e acetilserina.

[0733] 231. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, aspartato, uma entidade de aminoácido de Q e cistationina.

[0734] 232. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, glutamato, uma entidade de aminoácido de Q e glutationa.

- [0735] 233. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e homocisteína.
- [0736] 234. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, agmatina, uma entidade de aminoácido de Q e metionina.
- [0737] 235. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, creatina, uma entidade de aminoácido de Q e D-cisteína.
- [0738] 236. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.
- [0739] 237. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, N-acetil-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e cistina.
- [0740] 238. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e NAC.
- [0741] 239. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e serina.
- [0742] 240. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e acetilserina.
- [0743] 241. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e cistationina.
- [0744] 242. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e glutationa.

- [0745] 243. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e homocisteína.
- [0746] 244. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e metionina.
- [0747] 245. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e D-cisteína.
- [0748] 246. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e L-cisteína.
- [0749] 247. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, uma entidade de aminoácido de R, a glutamato e cistina.
- [0750] 248. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, L-arginina, L-glutamina e NAC.
- [0751] 249. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, argininosuccinato, glutamato e serina.
- [0752] 250. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, citrulina, carbamoil-P e acetilserina.
- [0753] 251. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, aspartato, D-glutamina e cistationina.
- [0754] 252. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, N-acetil-glutamina, L-glutamina e glutationa.
- [0755] 253. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a

composição compreende isovaleril-CoA, ornitina, glutamato e homocisteína.

[0756] 254. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, agmatina, carbamoil-P e metionina.

[0757] 255. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, creatina, D-glutamina e D-cisteína.

[0758] 256. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0759] 257. A composição da modalidade 1, 4 ou 197, em que a composição compreende isovaleril-CoA, N-acetil-arginina, argininossuccinato e cistina.

[0760] 258. A composição da modalidade 1 ou 5, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e uma antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0761] 259. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, L-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0762] 260. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, argininossuccinato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0763] 261. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, citrulina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0764] 262. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, aspartato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0765] 263. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, glutamato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0766] 264. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0767] 265. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, agmatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0768] 266. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, creatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0769] 267. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0770] 268. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, N-acetil-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0771] 269. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R,

L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0772] 270. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0773] 271. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0774] 272. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0775] 273. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0776] 274. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e NAC.

[0777] 275. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e serina.

[0778] 276. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e acetilserina.

[0779] 277. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cistationina.

- [0780] 278. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e glutationa.
- [0781] 279. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e homocisteína.
- [0782] 280. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e metionina.
- [0783] 281. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e D-cisteína.
- [0784] 282. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.
- [0785] 283. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cisteína.
- [0786] 284. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cistina.
- [0787] 285. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, L-arginina, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.
- [0788] 286. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, argininossuccinato, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.
- [0789] 287. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a

composição compreende D-leucina, citrulina, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0790] 288. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, aspartato, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0791] 289. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, L-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e NAC.

[0792] 290. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, argininossuccinato, uma entidade de aminoácido de Q e serina.

[0793] 291. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, citrulina, uma entidade de aminoácido de Q e acetilserina.

[0794] 292. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, aspartato, uma entidade de aminoácido de Q e cistationina.

[0795] 293. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, glutamato, uma entidade de aminoácido de Q e glutationa.

[0796] 294. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e homocisteína.

[0797] 295. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, agmatina, uma entidade de aminoácido de Q e metionina.

[0798] 296. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, creatina, uma entidade de

aminoácido de Q e D-cisteína.

[0799] 297. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0800] 298. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, N-acetil-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e cistina.

[0801] 299. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e NAC.

[0802] 300. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e serina.

[0803] 301. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e acetilserina.

[0804] 302. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e cistationina.

[0805] 303. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e glutationa.

[0806] 304. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e homocisteína.

[0807] 305. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e metionina.

[0808] 306. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R,

N-acetil-glutamina e D-cisteína.

[0809] 307. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e L-cisteína.

[0810] 308. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma glutamato e cistina.

[0811] 309. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, L-arginina, L-glutamina e NAC.

[0812] 310. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, argininossuccinato, glutamato e serina.

[0813] 311. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, citrulina, carbamoil-P e acetilserina.

[0814] 312. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, aspartato, D-glutamina e cistationina.

[0815] 313. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, N-acetil-glutamina, L-glutamina e glutationa.

[0816] 314. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, ornitina, glutamato e homocisteína.

[0817] 315. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, agmatina, carbamoil-P e metionina.

[0818] 316. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, creatina, D-glutamina e D-cisteína.

[0819] 317. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a composição compreende D-leucina, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0820] 318. A composição da modalidade 1, 5 ou 258, em que a

composição compreende D-leucina, N-acetil-arginina, argininossuccinato e cistina.

[0821] 319. A composição da modalidade 1 ou 5, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e uma antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0822] 320. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, L-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0823] 321. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, argininossuccinato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0824] 322. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, citrulina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0825] 323. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, aspartato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0826] 324. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, glutamato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0827] 325. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0828] 326. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, agmatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0829] 327. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, creatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0830] 328. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0831] 329. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, N-acetil-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0832] 330. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0833] 331. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0834] 332. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0835] 333. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido

de R, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0836] 334. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0837] 335. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e NAC.

[0838] 336. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e serina.

[0839] 337. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e acetilserina.

[0840] 338. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cistationina.

[0841] 339. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e glutationa.

[0842] 340. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e homocisteína.

[0843] 341. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e metionina.

[0844] 342. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e D-cisteína.

[0845] 343. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0846] 344. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cisteína.

[0847] 345. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cistina.

[0848] 346. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, L-arginina, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0849] 347. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, argininossuccinato, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0850] 348. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, citrulina, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0851] 349. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, aspartato, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0852] 350. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, L-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e NAC.

[0853] 351. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, argininossuccinato, uma

entidade de aminoácido de Q e serina.

[0854] 352. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, citrulina, uma entidade de aminoácido de Q e acetilserina.

[0855] 353. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, aspartato, uma entidade de aminoácido de Q e cistationina.

[0856] 354. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, glutamato, uma entidade de aminoácido de Q e glutationa.

[0857] 355. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e homocisteína.

[0858] 356. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, agmatina, uma entidade de aminoácido de Q e metionina.

[0859] 357. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, creatina, uma entidade de aminoácido de Q e D-cisteína.

[0860] 358. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0861] 359. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, N-acetil-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e cistina.

[0862] 360. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e NAC.

[0863] 361. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido

de R, glutamato e serina.

[0864] 362. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e acetilserina.

[0865] 363. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e cistationina.

[0866] 364. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e glutationa.

[0867] 365. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e homocisteína.

[0868] 366. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e metionina.

[0869] 367. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e D-cisteína.

[0870] 368. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e L-cisteína.

[0871] 369. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e cistina.

[0872] 370. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, L-arginina, L-glutamina e NAC.

[0873] 371. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, argininossuccinato,

glutamato e serina.

[0874] 372. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, citrulina, carbamoil-P e acetilserina.

[0875] 373. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, aspartato, D-glutamina e cistationina.

[0876] 374. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, N-acetil-glutamina, L-glutamina e glutationa.

[0877] 375. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, ornitina, glutamato e homocisteína.

[0878] 376. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, agmatina, carbamoil-P e metionina.

[0879] 377. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, creatina, D-glutamina e D-cisteína.

[0880] 378. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, D-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0881] 379. A composição da modalidade 1, 5 ou 319, em que a composição compreende N-acetil-leucina, N-acetil-arginina, argininossuccinato e cistina.

[0882] 380. A composição da modalidade 1 ou 2, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, L-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0883] 381. A composição da modalidade 1 ou 2, em que a

composição compreende uma entidade de aminoácido de L, argininossuccinato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0884] 382. A composição da modalidade 1, 3 ou 4, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, citrulina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0885] 383. A composição da modalidade 1 ou 3, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, aspartato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0886] 384. A composição da modalidade 1 ou 3, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, glutamato, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0887] 385. A composição da modalidade 1 ou 4, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0888] 386. A composição da modalidade 1 ou 4, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, agmatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0889] 387. A composição da modalidade 1 ou 4, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, creatina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0890] 388. A composição da modalidade 1 ou 5, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, D-arginina,

uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0891] 389. A composição da modalidade 1 ou 5, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, N-acetil-arginina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0892] 390. A composição da modalidade 1, 3 ou 384, em que a composição compreende L-leucina, glutamato, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0893] 391. A composição da modalidade 1, 4 ou 385, em que a composição compreende L-leucina, ornitina, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0894] 392. A composição da modalidade 1, 4, ou 386, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, agmatina, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0895] 393. A composição da modalidade 1, 4, ou 387, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, creatina, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0896] 394. A composição da modalidade 1, 4, ou 388, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, D-arginina, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0897] 395. A composição da modalidade 1, 4, ou 389, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, D-arginina, N-acetil-arginina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0898] 396. A composição da modalidade 1 ou 380, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, L-arginina, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0899] 397. A composição da modalidade 1, 2 ou 381, em que a composição compreende a entidade de aminoácido de L, argininossuccinato, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0900] 398. A composição da modalidade 1, 3, 4 ou 382, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, citrulina, carbamoil-P e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0901] 399. A composição da modalidade 1, 3 ou 383, em que a composição compreende a entidade de aminoácido de L, aspartato, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0902] 400. A composição da modalidade 1, 3, ou 384, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, glutamato, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0903] 401. A composição da modalidade 1, 4 ou 385, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, ornitina, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0904] 402. A composição da modalidade 1, 4, ou 386, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, agmatina, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0905] 403. A composição da modalidade 1, 4 ou 387, em que a composição compreende a entidade de aminoácido de L, creatina,

glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0906] 404. A composição da modalidade 1, 5 ou 388, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, D-arginina, carbamoil-P e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0907] 405. A composição da modalidade 1, 5 ou 389, em que a composição compreende a entidade de aminoácido de L, N-acetil-arginina, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0908] 406. A composição da modalidade 1, 380 ou 445, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, L-arginina, L-glutamina e NAC.

[0909] 407. A composição da modalidade 1, 2, 381 ou 446, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, argininossuccinato, glutamato e serina.

[0910] 408. A composição da modalidade 1, 3, 4, 382 ou 447, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, citrulina, carbamoil-P e acetilserina.

[0911] 409. A composição da modalidade 1, 3, 383 ou 448, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, aspartato, glutamato e cistationina.

[0912] 410. A composição da modalidade 1, 3, 384 ou 449, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, glutamato, D-glutamina e glutationa.

[0913] 411. A composição da modalidade 1, 4, 385 ou 448, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, ornitina, N-acetil-glutamina e cistationina.

[0914] 412. A composição da modalidade 1, 4, 386 ou 450, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L,

agmatina, L-glutamina e homocisteína.

[0915] 413. A composição da modalidade 1, 4, 387 ou 451, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, creatina, glutamato e metionina.

[0916] 414. A composição da modalidade 1, 5, 388 ou 454, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, D-arginina, carbamoil-P e D-cisteína.

[0917] 415. A composição da modalidade 1, 5, 389 ou 453, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, N-acetil-arginina, glutamato e L-cisteína.

[0918] 416. A composição da modalidade 1, 380 ou 454, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, L-arginina, L-glutamina e cistina.

[0919] 417. A composição da reivindicação 1, 6 ou 445, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, L-arginina, um aminoácido de Q e NAC.

[0920] 418. A composição da modalidade 1, 2 ou 446, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, argininossuccinato, um aminoácido de Q e serina.

[0921] 419. A composição da modalidade 1, 3 ou 447, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, citrulina, um aminoácido de Q e acetilserina.

[0922] 420. A composição da modalidade 1, 4 ou 448, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, aspartato, um aminoácido de Q e cistationina.

[0923] 421. A composição da modalidade 1, 3 ou 449, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, glutamato, um aminoácido de Q e glutationa.

[0924] 422. A composição da modalidade 1, 4 ou 448, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, ornitina,

um aminoácido de Q e cistationina.

[0925] 423. A composição da modalidade 1, 4 ou 450, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, agmatina, um aminoácido de Q e homocisteína.

[0926] 424. A composição da modalidade 1, 4 ou 451, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, creatina, um aminoácido de Q e metionina.

[0927] 425. A composição da modalidade 1, 5 ou 452, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, D-arginina, um aminoácido de Q e D-cisteína.

[0928] 426. A composição da modalidade 1, 5 ou 453, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, N-acetil-arginina, um aminoácido de Q e L-cisteína.

[0929] 427. A composição da reivindicação 1, 5 ou 454, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, L-arginina, um aminoácido de Q e cistina.

[0930] 428. A composição da modalidade 1 ou 2, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0931] 429. A composição da modalidade 1, 3 ou 4, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0932] 430. A composição da modalidade 1 ou 4, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0933] 431. A composição da modalidade 1 ou 5, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma

entidade de aminoácido de R, D-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0934] 432. A composição da modalidade 1 ou 5, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0935] 433. A composição da modalidade 1, 5 ou 431, em que a composição compreende D-leucina, uma entidade de aminoácido de R, uma L-glutamina e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0936] 434. A composição da modalidade 1, 4 ou 430, em que a composição compreende L-leucina, L-arginina, carbamoil-P e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0937] 435. A composição da modalidade 1, 2, 428 ou 445, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e NAC.

[0938] 436. A composição da modalidade 1, 3, 4, 429 ou 446, em que a composição compreende uma entidade aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e serina.

[0939] 437. A composição da modalidade 1, 4, 430 ou 447, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e acetilserina.

[0940] 438. A composição da modalidade 1, 5, 431 ou 448, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, D-glutamina e cistationina.

[0941] 439. A composição da modalidade 1, 5, 432 ou 449, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e glutationa.

[0942] 440. A composição da modalidade 1, 2, 428 ou 450, em que

a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, L-glutamina e homocisteína.

[0943] 441. A composição da modalidade 1, 3, 4, 429 ou 451, em que a composição compreende uma entidade aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, glutamato e metionina.

[0944] 442. A composição da modalidade 1, 4, 430 ou 452, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, carbamoil-P e D-cisteína.

[0945] 443. A composição da modalidade 1, 5, 431 ou 453, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, D-glutamina e L-cisteína.

[0946] 444. A composição da modalidade 1, 5, 432 ou 454, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, N-acetil-glutamina e cistina.

[0947] 445. A composição da modalidade 1 ou 5, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e NAC.

[0948] 446. A composição da modalidade 1 ou 3, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e serina.

[0949] 447. A composição da modalidade 1 ou 3, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e acetilserina.

[0950] 448. A composição da modalidade 1 ou 3, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cistationina.

[0951] 449. A composição da modalidade 1 ou 4, em que a

composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e glutationa.

[0952] 450. A composição da modalidade 1 ou 4, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e homocisteína.

[0953] 451. A composição da modalidade 1 ou 4, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e metionina.

[0954] 452. A composição da modalidade 1 ou 5, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e D-cisteína.

[0955] 453. A composição da modalidade 1 ou 5, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e L-cisteína.

[0956] 454. A composição da modalidade 1 ou 5, em que a composição compreende uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R, uma entidade de aminoácido de Q e cistina.

[0957] 455. A composição da modalidade 1 ou 2, em que a composição compreende um aminoácido de L, ornitina, uma entidade de aminoácido de Q e um antioxidante ou sequestrante de ROS, por exemplo, uma entidade de NAC.

[0958] 456. A composição da modalidade 1 ou 455, em que a composição compreende L-leucina, ornitina, l-glutamina e NAC.

[0959] 457. A composição da modalidade 1 ou 455, em que a

composição compreende HMB, ornitina, L-glutamina e NAC.

[0960] 458. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, a composição compreende L-leucina ou um metabólito de leucina (por exemplo, HMB), L-arginina ou um metabólito de L-arginina (por exemplo, creatina), L-glutamina e NAC ou um metabólito de NAC, por exemplo, glutationa.

[0961] 459. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, a composição compreende L-leucina ou um metabólito de leucina (por exemplo, HMB), L-arginina ou um metabólito de L-arginina (por exemplo, creatina), L-glutamina e NAC ou um metabólito de NAC, por exemplo, glutationa.

[0962] 460. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores que compreende, ainda, uma entidade de aminoácido de isoleucina (I).

[0963] 461. A composição da modalidade 460, em que a entidade de aminoácido de I é um aminoácido.

[0964] 462. A composição da modalidade 460 ou 461, em que a entidade de aminoácido é L-isoleucina.

[0965] 463. A composição da modalidade 460, em que a entidade de aminoácido de I é um precursor de aminoácido.

[0966] 464. A composição da modalidade 460 ou 463, em que a entidade de aminoácido de I é 2-oxo-3-metil-valerato.

[0967] 465. A composição da modalidade 460 ou 463, em que a entidade de aminoácido de I é treonina.

[0968] 466. A composição da modalidade 460, em que a entidade de aminoácido de I é um metabólito de aminoácido.

[0969] 467. A composição da modalidade 460 ou 466, em que a entidade de aminoácido de I é 2-oxo-3-metil-valerato.

[0970] 468. A composição da modalidade 460 ou 466, em que a entidade de aminoácido de I é metil-butril-CoA.

- [0971] 469. A composição da modalidade 460, em que a entidade de aminoácido de I é um derivado de aminoácido.
- [0972] 470. A composição da modalidade 460 ou 469, em que a entidade de aminoácido de I é D-isoleucina.
- [0973] 471. A composição da modalidade 460 ou 469, em que a entidade de aminoácido de I é N-acetil-isoleucina.
- [0974] 472. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores que compreende, ainda, uma entidade de aminoácido de valina (V).
- [0975] 473. A composição da modalidade 472, em que a entidade de aminoácido de V é um aminoácido.
- [0976] 474. A composição da modalidade 472 ou 473, em que a entidade de aminoácido de V é L-valina.
- [0977] 475. A composição da modalidade 472, em que a entidade de aminoácido de V é um precursor de aminoácido.
- [0978] 476. A composição da modalidade 472 ou 475, em que a entidade de aminoácido de V é 2-oxo-valerato.
- [0979] 477. A composição da modalidade 472, em que a entidade de aminoácido de V é um metabólito de aminoácido.
- [0980] 478. A composição da modalidade 472 ou 477, em que a entidade de aminoácido de V é isobutril-CoA.
- [0981] 479. A composição da modalidade 472 ou 477, em que a entidade de aminoácido de V é 3-HIB-CoA.
- [0982] 480. A composição da modalidade 472 ou 477, em que a entidade de aminoácido de V é 3-HIB.
- [0983] 481. A composição da modalidade 472, em que a entidade de aminoácido de V é um derivado de aminoácido.
- [0984] 482. A composição da modalidade 472 ou 481, em que a entidade de aminoácido de V é D-valina.
- [0985] 483. A composição da modalidade 472 ou 481, em que a

entidade de aminoácido de V é N-acetyl-valina.

[0986] 484. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a composição compreende, ainda, uma ou mais entidades de aminoácido (EAA).

[0987] 485. A composição da modalidade 484, em que as entidades de EAA são escolhidas dentre uma, duas, três ou quatro dentre uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de aminoácido de T.

[0988] 486. A composição da modalidade 485, em que a entidade de aminoácido de H está presente, por exemplo, a entidade de aminoácido de H está presente em uma quantidade de pelo menos 0,5% em peso, pelo menos 0,6% em peso, pelo menos 0,7 % em peso, pelo menos 0,8% em peso, pelo menos 0,9% em peso, pelo menos 1,0% em peso, pelo menos 1,1% em peso, pelo menos 1,2% em peso, pelo menos 1,3 % em peso ou pelo menos 1,4 % em peso da composição.

[0989] 487. A composição da modalidade 486, em que a entidade de aminoácido de H é selecionada dentre o grupo que consiste em um precursor, um metabólito e um derivado.

[0990] 488. A composição da modalidade 486 ou 487, em que a entidade de aminoácido de H é selecionada dentre o grupo que consiste em L-histidina, histidinol, histidinal, ribose-5-fosfato, carnosina, histamina, urocanato, D-histidina e N-acetyl-histidina.

[0991] 489. A composição de qualquer uma das modalidades 485 a 488, em que a entidade de aminoácido de K está presente, por exemplo, a entidade de aminoácido de K está presente em quantidade de pelo menos 2% em peso, pelo menos 3% em peso, pelo menos 4% em peso, pelo menos 5% em peso ou pelo menos 6% em peso da composição.

[0992] 490. A composição da modalidade 489, em que a entidade de aminoácido de K é selecionada dentre o grupo que consiste em um precursor, um metabólito e um derivado.

[0993] 491. A composição da modalidade 488 ou 489, em que a entidade de aminoácido de K é selecionada dentre o grupo que consiste em L-lisina, diaminopimelato, aspartato, trimetil-lisina, carnitina, sacaropina, D-lisina e N-acetil-lisina.

[0994] 492. A composição de qualquer uma das modalidades 485 a 491, em que a entidade de aminoácido de F está presente, por exemplo, a entidade de aminoácido de F está presente em uma quantidade de pelo menos 0,5% em peso, pelo menos 0,6% em peso, pelo menos 0,7 % em peso, pelo menos 0,8% em peso, pelo menos 0,9% em peso, pelo menos 1,0% em peso, pelo menos 1,1% em peso, pelo menos 1,2% em peso, pelo menos 1,3 % em peso ou pelo menos 1,4 % em peso da composição.

[0995] 493. A composição da modalidade 492, em que a entidade de aminoácido de F é selecionada dentre o grupo que consiste em um precursor, um metabólito e um derivado.

[0996] 494. A composição da modalidade 492 ou 493, em que a entidade de aminoácido de F é selecionada dentre o grupo que consiste em L-fenilalanina, fenilpiruvato, tirosina, D-fenilalanina e N-acetil-fenilalanina.

[0997] 495. A composição de qualquer uma das modalidades 485 a 494, em que a entidade de aminoácido de T está presente, por exemplo, a entidade de aminoácido de T está presente em quantidade de pelo menos 0,5% em peso, pelo menos 1% em peso, pelo menos 1,5% em peso, pelo menos 2% em peso, pelo menos 2,5% ou pelo menos 3% em peso da composição.

[0998] 496. A composição da modalidade 495, em que a entidade de aminoácido de T é selecionada dentre o grupo que consiste em um precursor, um metabólito e um derivado.

[0999] 497. A composição da modalidade 495 ou 496, em que a entidade de aminoácido de T é selecionada dentre o grupo que consiste

em L-treonina, homosserina, O-fosfo-homoserina, oxobutirato, D-treonina e N-acetil-treonina.

[01000] 498. A composição de qualquer uma das modalidades 485 a 497, em que a entidade de aminoácido de H, a entidade de aminoácido de K, a entidade de aminoácido de F e a entidade de aminoácido de T estão presentes na composição.

[01001] 499. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 483, em que a composição compreende, ainda, entidades de EAA.

[01002] 500. A composição da modalidade 499, em que as entidades de EAA são escolhidas dentre uma, duas, três ou quatro dentre uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de aminoácido de T e uma fonte de proteína de EAAs.

[01003] 501. A composição da modalidade 499 ou 500, em que as entidades de EAA compreendem uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de aminoácido de T.

[01004] 502. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 483, em que a composição compreende, ainda, uma fonte de proteína de EAAs em vez de entidades de EAA.

[01005] 503. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 483, em que a composição não compreende uma fonte de proteína de EAAs.

[01006] 504. Uma composição que compreende:

[01007] a) uma entidade de aminoácido de L escolhida dentre L-leucina ou um sal da mesma ou β -hidroxi- β -metibutirato (HMB) ou um sal da mesma ou uma combinação de L-leucina ou um sal da mesma e HMB e/ou um sal da mesma;

[01008] b) uma entidade de aminoácido de R escolhida dentre: L-arginina ou um sal da mesma, ornitina ou um sal da mesma ou creatina

ou um sal da mesma ou uma combinação de duas ou três dentre L-arginina ou um sal da mesma, ornitina ou um sal da mesma ou creatina ou um sal da mesma; e

[01009] c) L-glutamina ou um sal da mesma;

[01010] d) N-acetilcisteína (NAC) ou um sal da mesma; e

[01011] e) uma EAA escolhida dentre L-histidina ou um sal da mesma, L-lisina ou um sal da mesma, L-fenilalanina ou um sal da mesma ou L-treonina ou um sal da mesma ou uma combinação de duas, três ou quatro das EAAs.

[01012] 505. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 73 ou 504, em que a L-leucina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-leucina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-leucina, ou um sal da mesma.

[01013] 506. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 73, 504 ou 505, em que a L-arginina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma.

[01014] 507. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 13, 25, 29, 40, 54, 58, 62, 64, 68, 86, 102, 116, 120, 124, 126, 130, 147, 163, 177, 181, 185, 187, 191, 208, 224, 238, 242 ou 504 a 506, em que a L-glutamina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma.

[01015] 508. A composição de qualquer uma das modalidades 504 a 507, em que a NAC é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma.

[01016] 509. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a L-histidina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma, ou um

tripeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma.

[01017] 510. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a L-lisina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma.

[01018] 511. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a L-fenilalanina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma.

[01019] 512. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a L-treonina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma.

[01020] 513. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que pelo menos três ou quatro dos aminoácidos de (a) a (d) não são fornecidos como um peptídeo de mais do que 20 resíduos de aminoácido de comprimento.

[01021] 514. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que uma, duas, três ou quatro dentre metionina (M), triptofano (W), valina (V) ou cisteína (C) estão ausentes, ou se estiverem presentes, estão presentes em menos de 10 % em peso (p) da composição.

[01022] 515. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a % em peso total de (a) a (e) é maior que a % em peso total de qualquer outra entidade de aminoácido na composição.

[01023] 516. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que um, dois, três, quatro ou cinco dentre (a) a (e) são fornecidos como um dipeptídeo ou tripeptídeo, por exemplo, em uma quantidade de pelo menos 10% em peso da composição.

[01024] 517. A composição da modalidade 516, em que o dipeptídeo

é um homodipeptídeo ou heterodipeptídeo de qualquer um dentre (a) a (e), por exemplo, um, dois, três ou quatro dentre (a) a (e) são um homodipeptídeo ou heterodipeptídeo.

[01025] 518. A composição da modalidade 516, em que o tripeptídeo é um homotripeptídeo ou heterotripeptídeo de qualquer um dentre (a) a (e), por exemplo, um, dois, três ou quatro dentre (a) a (e) são um homotripeptídeo ou heterotripeptídeo.

[01026] 519. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que (a) é uma entidade de aminoácido de L dipeptídeo ou um sal da mesma (por exemplo, uma L-leucina dipeptídeo ou um sal da mesma).

[01027] 520. A composição da modalidade 519, em que (a) é um homodipeptídeo ou um heterodipeptídeo, por exemplo, Ala-Leu.

[01028] 521. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que (b) é uma L-arginina dipeptídeo ou um sal da mesma.

[01029] 522. A composição da modalidade 521, em que (b) é um homodipeptídeo ou um heterodipeptídeo, por exemplo, Ala-Arg.

[01030] 523. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que (c) é uma L-glutamina dipeptídeo ou um sal da mesma.

[01031] 524. A composição da modalidade 523, em que (c) é um homodipeptídeo, por exemplo, Gln-Gln, ou em que (c) é um heterodipeptídeo, por exemplo, Ala-Gln.

[01032] 525. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que:

[01033] f) uma % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é maior que a % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma;

[01034] g) a % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma na composição é maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L;

[01035] h) a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L;

[01036] i) a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é maior que a % em peso da EAA ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs;

[01037] j) a % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma na composição é maior que a % em peso da EAA ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs;

[01038] k) a % em peso da entidade de aminoácido de L na composição é maior que a % em peso da EAA ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs; ou

[01039] l) uma combinação de dois, três, quatro, cinco ou seis dentre (f) a (k).

[01040] 526. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 2% maior que a % em peso da L-glutamina ou um da mesma, por exemplo, a % em peso da L-glutamina ou um da mesma é pelo menos 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ou 10% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de R.

[01041] 527. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma na composição é pelo menos 10% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L, por exemplo, a % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma na composição é pelo menos 12%, 15%, 20%, 22% ou 25% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L.

[01042] 528. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 10% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L, por exemplo, a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 15%, 20%, 25% ou 30% maior que

a % em peso da entidade de aminoácido de L.

[01043] 529. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 25% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três ou quatro das EAAs, por exemplo, a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 20%, 30%, 40% ou 50% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três ou quatro das EAAs.

[01044] 530. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a % em peso da entidade de aminoácido de Q na composição é pelo menos 25% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três ou quatro das EAAs, por exemplo, a % em peso da entidade de aminoácido de Q na composição é pelo menos 20%, 30%, 40% ou 50% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três ou quatro das EAAs.

[01045] 531. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a % em peso da entidade de aminoácido de L na composição é pelo menos 10% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três ou quatro das EAAs, por exemplo, a % em peso da entidade de aminoácido de L na composição é pelo menos 12%, 15%, 20%, 22% ou 25% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três ou quatro das EAAs.

[01046] 532. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que:

[01047] m) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:4, ou pelo menos 2:5, e não mais do que 3:4, por exemplo, a razão entre entidade de aminoácido de L e entidade de aminoácido de R é cerca de 2:3;

[01048] n) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a L-glutamina ou um sal da mesma é pelo menos 1:4 ou pelo menos 1:3 e

não mais do que 3:4, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a L-glutamina ou um sal da mesma é cerca de 2:3;

[01049] o) a razão entre a L-glutamina ou um sal da mesma e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:2, ou pelo menos 3:4, e não mais do que 11:12, por exemplo, a razão entre a L-glutamina ou um sal da mesma e a entidade de aminoácido de R é cerca de 8:9;

[01050] p) a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de L é pelo menos 1:4, ou pelo menos 2:5, e não mais do que 3:4, por exemplo, a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de L é cerca de 2:3;

[01051] q) a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a L-glutamina ou um sal da mesma é pelo menos 1:4, ou pelo menos 2:5, e não mais do que 3:4, por exemplo, a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a L-glutamina ou um sal da mesma é cerca de 1:2;

[01052] r) a razão entre a EAA e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:5, ou pelo menos 1:3, e não mais do que 2:3, por exemplo, a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de R é cerca de 4:9; ou

[01053] s) uma combinação de dois, três, quatro, cinco ou seis dentre (m) a (r).

[01054] 533. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que que compreende, ainda, uma ou mais dentre uma entidade de aminoácido de isoleucina (I) e uma entidade de aminoácido de valina (V), por exemplo, tanto a entidade de aminoácido de I quanto a entidade de aminoácido de V estão presentes.

[01055] 534. A composição da modalidade 533, em que:

[01056] t) a % em peso da entidade de aminoácido de L na composição é maior ou igual à % em peso da entidade de aminoácido

de I e da entidade de aminoácido de V em combinação;

[01057] u) a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação na composição é maior ou igual à % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma;

[01058] v) a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação na composição é menor que a % em peso da entidade de aminoácido de R;

[01059] w) a % em peso da entidade de aminoácido de R e da L-glutamina ou um sal da mesma na composição é maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação;

[01060] x) a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação é maior que a EAA ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, na composição;

[01061] y) a % em peso da entidade de aminoácido de I em combinação com a entidade de aminoácido de L ou a entidade de aminoácido de V é maior que a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, na composição;

[01062] aa) a % em peso da entidade de aminoácido de V é maior que a EAA ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, na composição; ou

[01063] y) uma combinação de dois, três, quatro, cinco, seis, sete ou oito dentre (t) a (x).

[01064] 535. A composição da modalidade 533 ou 534, em que:

[01065] z) a % em peso da entidade de aminoácido de R, da L-glutamina ou um sal da mesma e da NAC ou um sal da mesma é pelo menos 30% da composição ou pelo menos 40% da composição, mas

não mais do que 70% da composição;

[01066] aa) a % em peso da NAC ou um sal da mesma é pelo menos 1% ou pelo menos 2%, mas não mais do que 10% da composição;

[01067] bb) a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação é pelo menos 20% ou pelo menos 25%, mas não mais do que 60% da composição;

[01068] cc) a % em peso da entidade de aminoácido de R, da L-glutamina ou um sal da mesma e da NAC ou um sal da mesma é pelo menos 40% ou pelo menos 50%, mas não mais do que 80% da composição;

[01069] dd) a % em peso da EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, na composição é pelo menos 5% ou pelo menos 10%, mas não mais do que 25%, por exemplo, a % em peso da EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, é cerca de 12% ou cerca de 14%; ou

[01070] ee) uma combinação de dois, três, quatro ou cinco dentre (z) a (dd).

[01071] 536. A composição de qualquer uma das modalidades 533 a 535, em que:

[01072] ff) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de I é pelo menos 3:2 ou pelo menos 7:4 e não mais do que 5:2 ou não mais do que 3:1, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de I é cerca de 2:1;

[01073] gg) a razão entre entidade de aminoácido de L e entidade de aminoácido de V é pelo menos 3:2 ou pelo menos 7:4 e não mais do que 5:2 ou não mais do que 3:1, por exemplo, a razão entre L e V é cerca de 2:1;

[01074] hh) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é maior que 1:3, maior que 1:2 e menor que 3:4,

por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é cerca de 2:3;

[01075] ii) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a L-glutamina ou um sal da mesma é maior que 1:4, maior que 3:8 e menor que 5:6 ou menor que 6:7, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a L-glutamina ou um sal da mesma é cerca de 3:4;

[01076] jj) a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e o aminoácido de L é maior que 1:4, maior que 3:8 e menor que 3:4 ou menor que 5:6, por exemplo, a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de L é cerca de 2:3; ou

[01077] kk) uma combinação de dois, três, quatro ou cinco dentre (ff) a (jj).

[01078] 537. A composição de qualquer uma das modalidades 533 a 536, em que:

[01079] ll) a razão entre a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de V é pelo menos 5:1 ou pelo menos 75:1 e não mais do que 1,5 para 1 ou não mais do que 2:1, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de I é cerca de 1:1;

[01080] mm) a razão entre a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:6 ou pelo menos 75:3 e não mais do que 2:3 ou não mais do que 1,5:3, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de I é cerca de 1:3;

[01081] nn) a razão entre a entidade de aminoácido de I e a L-glutamina ou um sal da mesma é pelo menos 1:8 ou pelo menos 1:4 e não mais do que 3:4 ou não mais do que 1:2, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de I e a L-glutamina ou um sal da mesma é cerca de 3:8;

[01082] oo) a razão entre o aminoácido de I e a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, é maior que 1:3, maior que 1:2 e menor que 5:6 ou menor que 6:7, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de I e a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, é cerca de 3:4; ou

[01083] pp) uma combinação de dois, três ou quatro dentre (II) a (oo).

[01084] 538. A composição de qualquer uma das modalidades 533 a 537, em que:

[01085] qq) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de V é pelo menos 3:2 ou pelo menos 7:4 e não mais do que 3:1 ou não mais do que 4:1, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de V é cerca de 2:1;

[01086] rr) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é maior que 1:3, maior que 3:6 e menor que 3:4, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é cerca de 2:3;

[01087] ss) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a L-glutamina ou um sal da mesma é maior que 1:4, maior que 1:2 e menor que 5:6 ou menor que 6:7, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a L-glutamina ou um sal da mesma é cerca de 3:4;

[01088] tt) a razão entre o aminoácido de I e a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, é maior que 1:3, maior que 1:2 e menor que 5:6 ou menor que 6:7, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de I e a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, é cerca de 3:4; ou

[01089] uu) uma combinação de dois, três ou quatro dentre (qq) a (tt).

[01090] 539. A composição de qualquer uma das modalidades 533 a 538, em que:

[01091] vv) a razão entre a entidade de aminoácido de V e a L-

glutamina ou um sal da mesma é pelo menos 1:8 ou pelo menos 1:4 e não mais do que 3:4 ou não mais do que 1:2, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de I e a L-glutamina ou um sal da mesma é cerca de 3:8;

[01092] ww) a razão entre a entidade de aminoácido de V e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:9 ou pelo menos 2:9 e não mais do que 2:3 ou não mais do que 1:2, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de V e a entidade de aminoácido de R é 1:3;

[01093] xx) a razão entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de V em combinação com a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma e a NAC ou um sal da mesma é pelo menos 1:4 ou pelo menos 1:3 e não mais do que 7:9 ou não mais do que 8:9, por exemplo, a razão é cerca de 6:9;

[01094] yy) a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de V em combinação é pelo menos 1:5 ou pelo menos 1:4 e não mais do que 2:3 ou não mais do que 3:4, por exemplo, a razão é cerca de 1:3; ou

[01095] zz) uma combinação de dois, três ou quatro dentre (vv) a (yy).

[01096] 540. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que:

[01097] aaa) uma % em peso da entidade de aminoácido de L na composição é maior que a % em peso da NAC ou um sal da mesma;

[01098] bbb) uma % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é maior que a % em peso da NAC ou um sal da mesma;

[01099] ccc) uma % em peso da L-glutamina ou um sal da mesma na composição é maior que a % em peso da NAC ou um sal da mesma; ou

[01100] ddd) uma combinação de dois ou três dentre (aaa) a (ccc).

[01101] 541. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que pelo menos um dentre (a) a (d) é um aminoácido livre, por exemplo, dois, três ou quatro dentre (a) a (d) são um aminoácido livre.

[01102] 542. A composição de acordo com a reivindicação 541, em que pelo menos 50% em peso do peso total da composição é uma ou mais entidades de aminoácido na forma livre.

[01103] 543. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que pelo menos um dentre (a) a (d) está em uma forma de sal, por exemplo, um, dois, três ou quatro dentre (a) a (d) está em uma forma de sal.

[01104] 544. A composição da reivindicação 541, em que pelo menos 10% em peso do peso total da composição é uma ou mais entidades de aminoácido em uma forma de sal.

[01105] 545. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a composição tem capacidade para um, dois, três, quatro ou todos dentre:

[01106] a) ativar mTORC1;

[01107] b) ativar a síntese de proteína e/ou inibir o catabolismo de proteína;

[01108] c) melhorar, por exemplo, aumentar, a sensibilidade à insulina ou a tolerância à glicose;

[01109] d) reduzir a inflamação; ou

[01110] e) melhorar ou aumentar miogênese.

[01111] 546. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma e a NAC ou um sal da mesma é cerca de 1 a 3: 2 a 4: 2 a 4: 0,1 a 1,5, por exemplo, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade

de aminoácido de R, a L-glutamina ou um sal da mesma, a NAC ou um sal da mesma, a L-histidina ou um sal da mesma, a L-lisina ou um sal da mesma, a L-fenilalanina ou um sal da mesma e a L-treonina ou um sal da mesma é cerca de 1 a 3: 0,5 a 1,5 : 0,5 a 1,5 : 2 a 4: 2 a 4: 0,1 a 1,5 : 0,1 a 0,5: 0,2 a 1,0 : 0,1 a 0,5: 0,2 a 0,7.

[01112] 547. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a composição compreende cerca de 0,5 g a cerca de 15 g da entidade de aminoácido de L, cerca de 0,25 g a cerca de 10 g da entidade de aminoácido de I, cerca de 0,25 g a cerca de 10 g da entidade de aminoácido de V, cerca de 0,5 a cerca de 25 g da entidade de aminoácido de R, cerca de 0,5 g a cerca de 20 g da L-glutamina ou um sal da mesma, cerca de 0,1 a cerca de 5 g da NAC ou um sal da mesma, cerca de 0,05 g a cerca de 3 g da L-histidina ou um sal da mesma, cerca de 0,05 a cerca de 6 g da L-lisina ou um sal da mesma, cerca de 0,04 a cerca de 2 g da L-fenilalanina ou um sal da mesma e cerca de 0,08 a cerca de 4 g da L-treonina ou um sal da entidade da mesma; por exemplo, cerca de 1 g da entidade de aminoácido de L, cerca de 0,5 g da entidade de aminoácido de I, cerca de 0,5 g da entidade de aminoácido de V, cerca de 1,5 g ou cerca de 1,81 da entidade de aminoácido de R, cerca de 1,33 g da L-glutamina ou um sal da mesma, cerca de 0,15 g ou cerca de 0,3 g da NAC ou um sal da mesma, cerca de 0,08 g da L-histidina ou um sal da mesma, cerca de 0,35 g da L-lisina ou um sal da mesma, cerca de 0,08 g da L-fenilalanina ou um sal da mesma e cerca de 0,17 g da L-treonina ou um sal da mesma.

[01113] 548. Um método para melhorar a função muscular, em que o método compreende administrar uma composição de qualquer uma das modalidades anteriores

[01114] 549. O método da modalidade 548, em que a L-leucina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-leucina, ou

um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-leucina, ou um sal da mesma.

[01115] 550. O método da modalidade 548 ou 549, em que a L-arginina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma.

[01116] 551. O método de qualquer uma das modalidades 548 a 550, em que a L-glutamina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma.

[01117] 552. O método de qualquer uma das modalidades 548 a 551, em que a NAC é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma.

[01118] 553. O método de qualquer uma das modalidades 548 a 552, em que a L-histidina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma.

[01119] 554. O método de qualquer uma das modalidades 548 a 553, em que a L-lisina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma.

[01120] 555. O método de qualquer uma das modalidades 548 a 554, em que a L-fenilalanina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma.

[01121] 556. O método de qualquer uma das modalidades 548 a 555, em que a L-treonina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma.

[01122] 557. Um método para tratar um ou mais sintomas selecionados dentre imobilização, má nutrição, jejum, envelhecimento, autofagia, síntese de proteína reduzida, resistência anabólica, integridade da junção, resistência à insulina, biogênese mitocondrial diminuída, anaplerose ou um déficit de energia, em que o método compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição que compreende:

[01123] a) uma entidade de aminoácido de L escolhida dentre L-leucina ou um sal da mesma ou β -hidroxi- β -metibutirato (HMB) ou um sal da mesma;

[01124] b) uma entidade de aminoácido de R escolhida dentre L-arginina ou um sal da mesma, ornitina ou um sal da mesma, ou creatina ou um sal da mesma; e

[01125] c) L-glutamina ou um sal da mesma;

[01126] d) N-acetilcisteína (NAC) ou um sal da mesma; e

[01127] e) uma EAA escolhida dentre L-histidina ou um sal da mesma, L-lisina ou um sal da mesma, L-fenilalanina ou um sal da mesma ou L-treonina ou um sal da mesma ou uma combinação de duas, três ou quatro das EAAs.

[01128] 558. O método da modalidade 557, em que a L-leucina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-leucina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-leucina, ou um sal da mesma.

[01129] 559. O método da modalidade 557 ou 558, em que a L-arginina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma.

[01130] 560. O método de qualquer uma das modalidades 557 a 559, em que a L-glutamina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que

compreende L-glutamina, ou um sal da mesma.

[01131] 561. O método de qualquer uma das modalidades 557 a 560, em que a NAC é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma.

[01132] 562. O método de qualquer uma das modalidades 557 a 561, em que a L-histidina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma.

[01133] 563. O método de qualquer uma das modalidades 557 a 562, em que a L-lisina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma.

[01134] 564. O método de qualquer uma das modalidades 557 a 563, em que a L-fenilalanina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma.

[01135] 565. O método de qualquer uma das modalidades 557 a 564, em que a L-treonina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma.

[01136] 566. Um método para melhorar ou aumentar a miogênese, em que o método compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição de qualquer uma das modalidades anteriores.

[01137] 567. O método da modalidade 566, em que a L-leucina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-leucina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-leucina, ou um sal da mesma.

[01138] 568. O método da modalidade 566 ou 567, em que a L-

arginina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-arginina, ou um sal da mesma.

[01139] 569. O método de qualquer uma das modalidades 566 a 568, em que a L-glutamina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-glutamina, ou um sal da mesma.

[01140] 570. O método de qualquer uma das modalidades 566 a 569, em que a NAC é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende NAC, ou um sal da mesma.

[01141] 571. O método de qualquer uma das modalidades 566 a 570, em que a L-histidina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-histidina, ou um sal da mesma.

[01142] 572. O método de qualquer uma das modalidades 566 a 571, em que a L-lisina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-lisina, ou um sal da mesma.

[01143] 573. O método de qualquer uma das modalidades 566 a 572, em que a L-fenilalanina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-fenilalanina, ou um sal da mesma.

[01144] 574. O método de qualquer uma das modalidades 566 a 573, em que a L-treonina é fornecida como parte de um dipeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma, ou um tripeptídeo que compreende L-treonina, ou um sal da mesma.

[01145] 575. O método de qualquer uma das modalidades 566 a 574, em que o indivíduo tem uma doença ou um distúrbio selecionado dentre o grupo que consiste em uma doença muscular rara, atrofia muscular,

sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular, miopenia, fraqueza muscular, fraqueza muscular percebida, miopatia adquirida por ICU, miopatia relacionada a queimaduras, um distúrbio neuromuscular, distrofia diafragmética induzida por ventilador, hiponatremia, hipocalcemia, uma deficiência de cálcio, hipercalcemia, esclerose lateral amiotrófica e uma doença de fraqueza óssea.

[01146] 576. O método de qualquer uma das modalidades 566 a 575, em de que o indivíduo foi ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido a envelhecimento, lesão, atrofia muscular, infecção, doença, derrame ou fratura ou outro trauma.

[01147] 577. O método de qualquer uma das modalidades 566 a 576, em que o indivíduo por uma cirurgia do manguito rotador, cirurgia do joelho, cirurgia do quadril, substituição de articulação, cirurgia de reparo de lesão ou usou um gesso antes da administração da composição.

[01148] 578. A composição que comprehende aminoácidos livres, em que os aminoácidos comprehendem arginina, glutamina, N-acetilcisteína; um aminoácido de cadeia ramificada escolhido dentre uma, duas ou todas dentre leucina, isoleucina e valina; e um aminoácido essencial escolhido dentre uma, duas, três ou todas dentre histidina, lisina, fenilalanina e treonina.

[01149] 579. A composição da modalidade 578, em que o aminoácido de cadeia ramificada é leucina, isoleucina e valina.

[01150] 580. A composição da modalidade 578, em que o aminoácido essencial é histidina, lisina, fenilalanina e treonina.

[01151] 581. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a composição comprehende uma razão entre aminoácidos de cadeia ramificada e aminoácidos totais de cerca de 4:7 a cerca de 1:2.

[01152] 582. A composição de qualquer uma das modalidades 578 a

581, em que a razão em peso (p) entre leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina e treonina é cerca de 2,0: 1,0 : 1,0 : 3,0 : 2,66 : 0,3: 0,16 : 0,7 : 0,16 : 0,34. [01153] 583. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que o peso total de aminoácidos presentes está entre cerca de 4 g e cerca de 80 g.

[01154] 584. A composição da modalidade 583, em que o peso total de aminoácidos presentes é cerca de 6 g, cerca de 18 g, cerca de 24 g ou cerca de 72 g.

[01155] 585. A composição de qualquer uma das modalidades 578 a 584, em que a composição compreende pelo menos 1 g de leucina, pelo menos 0,5 g de isoleucina, pelo menos 0,5 g de valina, pelo menos 1,5 g de arginina, pelo menos 1,33 g de glutamina, pelo menos 0,15 g de N-acetilcisteína, pelo menos 0,08 g de histidina, pelo menos 0,35 g de lisina, pelo menos 0,08 g de fenilalanina e pelo menos 0,17 g de treonina.

[01156] 586. A composição de qualquer uma das modalidades 578 a 584, em que a composição compreende pelo menos 3 g de leucina, pelo menos 1,5 g de isoleucina, pelo menos 1,5 g de valina, pelo menos 4,5 g de arginina, pelo menos 3,99 g de glutamina, pelo menos 0,45 g de N-acetilcisteína, pelo menos 0,24 g de histidina, pelo menos 1,05 g de lisina, pelo menos 0,24 g de fenilalanina e pelo menos 0,51 g de treonina.

[01157] 587. A composição da modalidades 578 a 584, em que os aminoácidos compreendem cerca de 10% em peso a cerca de 20% em peso de leucina, cerca de 5% em peso a cerca de 15% em peso de isoleucina, cerca de 5% em peso a cerca de 15% em peso de valina, cerca de 20% em peso a cerca de 40% em peso de arginina, cerca de 15% em peso a cerca de 35% em peso de glutamina, cerca de 1% em peso a cerca de 10% em peso de N-acetilcisteína, cerca de 0,5% em

peso a cerca de 5% em peso de histidina, cerca de 3% em peso a cerca de 8% em peso de lisina, cerca de 0,5% em peso a cerca de 5% em peso de fenilalanina e cerca de 1% em peso a cerca de 8% em peso de treonina. 588. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a composição compreende, ainda, um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[01158] 589. A composição de qualquer uma das modalidades 578 a 588, em que os aminoácidos consistem em leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina e treonina.

[01159] 590. Um método para tratar um ou mais sintomas selecionados dentre o grupo que consiste em imobilização, má nutrição, jejum, envelhecimento, autofagia, síntese de proteínas reduzida, resistência anabólica, integridade de junção neuromuscular, resistência à insulina, biogênese mitocondrial diminuída e anaplerose, em que o método compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz da composição de qualquer uma das modalidades anteriores.

[01160] 591. O método da modalidade 590, em que o indivíduo tem uma doença muscular rara.

[01161] 592. O método da modalidade 590 ou 591, em que o indivíduo tem deterioração muscular, decaimento muscular, atrofia muscular, caquexia, sarcopenia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[01162] 593. Um método para intensificar a função muscular que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição das modalidades anteriores.

[01163] 594. O método da modalidade 593, em que o indivíduo tem ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido a envelhecimento, lesão, atrofia, infecção ou doença.

[01164] 595. O método da modalidade 593 ou 594, em que o indivíduo tem ou é identificado como tendo deterioração muscular, decaimento muscular, atrofia muscular, caquexia, sarcopenia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular ou miopenia.

[01165] 596. O método de qualquer uma das modalidades 590 a 595, em que a administração da composição resulta em uma melhora em um ou mais sintomas metabólicos no indivíduo.

[01166] 597. O método da modalidade 596, em que a melhora em um ou mais sintomas metabólicos é selecionada dentre os seguintes: ativação de mTORC1; sensibilidade à insulina melhorada; ativação de síntese de proteína muscular; sequestro de espécies reativas de oxigênio (ROS); inflamação diminuída; inibição de catabolismo; destoxificação de amônia; e progressão de fibrose diminuída.

[01167] 598. O método de qualquer uma das modalidades 590 a 597, em que a administração da composição reduz a atrofia muscular no indivíduo.

[01168] 599. O método de qualquer uma das modalidades 590 a 598, em que a administração da composição resulta em anabolismo e catabolismo de tecido muscular.

[01169] 600. O método de qualquer uma das modalidades 590 a 599, em que o indivíduo é um ser humano.

[01170] 601. Uma composição dietária que compreende a composição de qualquer uma das modalidades 578 a 589, por exemplo, em que a composição dietária é escolhida dentre um alimento médico, um alimento funcional ou um suplemento.

[01171] 602. A composição de qualquer uma das modalidades 578 a 589 para uso como uma composição dietária, por exemplo, em que a composição dietária é escolhida dentre um alimento médico, um alimento funcional ou um suplemento.

[01172] 603. A composição dietária para uso da modalidade 602, em

que a composição é para uso no tratamento de um indivíduo que tem ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido ao envelhecimento, lesão, atrofia, infecção ou doença.

[01173] 604. A composição dietária para uso da modalidade 603, em que o indivíduo tem ou é identificado como tendo deterioração muscular, decaimento muscular, atrofia muscular, caquexia, sarcopenia, miopatia induzida por fármaco ou distrofia muscular.

[01174] 605. Uma composição farmacêutica composição que compreende a composição de qualquer uma das modalidades 1 a 589.

[01175] 606. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 13 ou 504 a 605, em que a entidade de aminoácido de L é escolhida dentre o grupo que consiste em L-leucina, β -hidroxi- β -metibutirato (HMB), oxoleucina, isovaleril-CoA, D-leucina e n-acetil-leucina ou uma combinação dos mesmos.

[01176] 607. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 13 ou 504 a 606, em que a entidade de aminoácido de R é escolhida dentre o grupo que consiste em L-arginina, ornitina, argininossuccinato, citrulina, aspartato, glutamato, agmatina, creatina, D-arginina e N-acetilarginina ou uma combinação dos mesmos.

[01177] 608. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 13 ou 504 a 607, em que a entidade de aminoácido de Q é escolhida dentre o grupo que consiste em L-glutamina, glutamato, carbamoil-P, glutamato, D-glutamina e n-acetylglutamina ou uma combinação dos mesmos.

[01178] 609. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 13 ou 504 a 608, em que a entidade de aminoácido de NAC é escolhida dentre o grupo que consiste em NAC, serina, acetilserina, cistationina, glutationa, homocisteína, metionina, D-cisteína, L-cisteína, cisteamina e cistina ou uma combinação das mesmas.

[01179] 610. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 13

ou 504 a 610, em que a entidade de aminoácido de H é escolhida dentre o grupo que consiste em L-histidina, histidinol, histidinal, ribose-5-fosfato, carnosina, histamina, urocanato, D-histidina e N-acetil-histidina ou uma combinação dos mesmos.

[01180] 611. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 13 ou 504 a 610, em que a entidade de aminoácido de K é escolhida dentre o grupo que consiste em L-lisina, diaminopimelato, aspartato, trimetil-lisina, carnitina, sacaropina, D-lisina e N-acetil-lisina ou uma combinação dos mesmos.

[01181] 612. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 13 ou 504 a 611, em que a entidade de aminoácido de F é escolhida dentre o grupo que consiste em L-fenilalanina, fenilpiruvato, tirosina, D-fenilalanina e N-acetil-fenilalanina ou uma combinação dos mesmos.

[01182] 613. A composição de qualquer uma das modalidades 1 a 13 ou 504 a 612, em que a entidade de aminoácido de T é escolhida dentre o grupo que consiste em L-treonina, homosserina, O-fosfo-homosserina, oxobutirato, D-treonina e N-acetil-treonina ou uma combinação dos mesmos.

[01183] 614. A composição dietária que compreende a composição de qualquer uma das modalidades anteriores, em que as composições dietárias são escolhidas dentre um alimento médico, um alimento funcional ou um suplemento.

[01184] 615. Um método para fornecer entidades de aminoácido a um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz da composição de qualquer uma das modalidades anteriores.

[01185] 617. Um método para fabricar ou produzir uma composição que compreende formar uma composição que compreende o seguinte:

[01186] a) uma entidade de aminoácido de L,

[01187] b) uma entidade de aminoácido de R,

[01188] c) uma entidade de aminoácido de Q;

[01189] d) uma entidade de NAC, por exemplo, NAC; e

[01190] e) uma entidade de EAA escolhida dentre uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de aminoácido de T ou uma combinação de duas, três ou quatro; contanto que:

[01191] f) pelo menos uma entidade de aminoácido não seja um peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento, em que:

[01192] (i) uma entidade de aminoácido de (a) é selecionada a partir da Tabela 2; e

[01193] (ii) uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de R e a entidade de aminoácido de Q estão presentes em uma quantidade mais alta (% em peso) que a entidade de aminoácido de L.

[01194] 618. A composição ou método de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a composição tem capacidade para ativar mTORC1 em pelo menos 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, conforme detectado com o uso de um ensaio para medir fosforilação de substrato de mTORC1, por exemplo, fosforilação de P-rpS6, por exemplo, um ELISA e/ou ensaio de quinase celular, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 1, por exemplo, em relação a uma composição de referência (por exemplo, uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e L-glutamina; uma composição de aminoácido que compreende L-arginina, L-glutamina e NAC; L-glutamina; ou NAC).

[01195] 619. A composição ou método de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a composição tem capacidade para fosforilar um substrato de mTORC1, por exemplo, fosforilação de P-rpS6 em pelo menos 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%,

65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, conforme detectado com o uso de ensaio para medir a fosforilação de substrato de mTORC1, por exemplo, fosforilação de P-rpS6, por exemplo, um ELISA e/ou ensaio de quinase celular, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 1, por exemplo, em relação a uma composição de referência (por exemplo, uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e L-glutamina; uma composição de aminoácido que compreende L-arginina, L-glutamina e NAC; L-glutamina; ou NAC).

[01196] 620. A composição ou método de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a composição tem capacidade para aumentar a miogênese em pelo menos 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, conforme detectado contendo-se células mioblastos, por exemplo, células C2C12, por exemplo, por uma mancha nuclear, por exemplo, uma mancha de Hoechst, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 2, por exemplo, em relação a uma composição de referência (por exemplo, uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e L-glutamina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e NAC; L-glutamina e NAC; L-glutamina; NAC; ou uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-arginina, L-glutamina, NAC, L-histidina, L-lisina, L-fenilanina e L-treonina).

[01197] 621. A composição ou método de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a composição tem capacidade para aumentar a contagem de células mioblastos em pelo menos 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, conforme detectado contando-se células mioblastos,

por exemplo, células C2C12, por exemplo, por uma mancha nuclear, por exemplo, uma mancha de Hoechst, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 2, por exemplo, em relação a uma composição de referência (por exemplo, uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e L-glutamina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e NAC; L-glutamina e NAC; L-glutamina; NAC; ou uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-arginina, L-glutamina, NAC, L-histidina, L-lisina, L-fenilanina e L-treonina).

[01198] 622. A composição ou método de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a composição tem capacidade para aumentar crescimento de miotubo em pelo menos 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99%, detectando-se um aumento de MyoD e/ou Miogenina em, por exemplo, células C2C12, por exemplo, conforme detectado com o uso de imuno-histoquímica, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 3, por exemplo, em relação a uma composição de referência (por exemplo, uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e L-glutamina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e NAC; L-glutamina e NAC; L-glutamina; NAC; ou uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-arginina, L-glutamina, NAC, L-histidina, L-lisina, L-fenilanina e L-treonina).

[01199] 623. A composição ou método de qualquer uma das modalidades anteriores, em que a composição tem capacidade para aumentar MyoD e/ou Miogenina em pelo menos 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou

99%, conforme detectado detectando-se um aumento de MyoD e/ou Miogenina em, por exemplo, células C2C12, por exemplo, conforme detectado com o uso de imuno-histoquímica, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 3, por exemplo, em relação a uma composição de referência (por exemplo, uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e L-glutamina; uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-arginina e NAC; L-glutamina e NAC; L-glutamina; NAC; ou uma composição de aminoácido que compreende L-leucina, L-arginina, L-glutamina, NAC, L-histidina, L-lisina, L-fenilanina e L-treonina).

[01200] 624. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores para uso como um medicamento.

[01201] 625. A composição de qualquer uma das modalidades anteriores para uso em um método conforme descrito no presente documento.

[01202] 626. O uso de uma composição de qualquer uma das modalidades anteriores na fabricação de um medicamento.

[01203] 627. O uso de uma composição de qualquer uma das modalidades anteriores na fabricação de um medicamento para tratar qualquer um dos distúrbios ou afecções descritas no presente documento.

[01204] Embora muitas das modalidades acima sejam mostradas na forma dependente, é contemplado que qualquer uma das modalidades ou combinações das mesmas podem estar na forma independente.

EXEMPLO

[01205] O Exemplo abaixo é apresentado para auxiliar no entendimento das invenções, mas não se destina a ser e não deve ser interpretado como um limite a seu escopo de qualquer forma.

Exemplo 1. Ativação de mTORC1 em Células Musculares com uma Composição de Aminoácido.

[01206] O metabolismo é controlado pelo complexo de sinalização de mTORC1, uma proteína quinase essencial que regula processos celulares, tal como a síntese e a autofagia de proteína. Diversos sinais distintos controlam a atividade de mTORC1, incluindo aminoácidos e fatores de crescimento como insulina, e a regulação adequada é necessária para a manutenção da massa muscular. A desregulação da atividade de mTORC1 está associada a perda de massa muscular (atrofia) em muitas doenças e, de modo contrário, a adição de massa muscular (hipertrofia) exige a sinalização de mTORC1 de indução de síntese de proteína. A capacidade de diferentes aminoácidos de induzir a sinalização de mTORC1 em miotibos foi avaliada com o uso de uma tela alfa-elisa para proteína ribossômica fosforilada S6 (P-rpS6), um substrato importante a jusante de mTORC1 envolvido na promoção de síntese de proteína.

[01207] Nesse exemplo, células musculares murinas foram incubadas com uma composição que inclui aminoácidos e avaliada quanto à ativação de mTORC1. C2C12, células musculares de camundongo, foram obtidas junto ao ATCC (CRL-1772, Manassas, VA). As células foram inoculadas no dia 0 a 1,0E4 células por poço em microplacas tratadas com TC de 96 poços (Corning, Corning, NY) em meio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Corning) suplementado com 10% de soro fetal bovino (Corning) e 0,2% de Primocina (InVivoGen, San Diego, CA) e incubadas por 48 horas a 37 °C, 5% de CO₂. No dia 2, o meio foi trocado por DMEM (Corning) suplementado com 2% de soro de cavalo (Horse Serum, origem na Nova Zelândia, ThermoFisher, Waltham, MA) e 0,2% de Primocina. No dia 5, o meio foi substituído por DMEM fresco suplementado com 2% de soro de cavalo e 0,2% de Primocina.

[01208] No dia 7, o DMEM suplementado com 2% de soro de cavalo e 0,2% de Primocina foi substituído por DMEM sem aminoácido (US Biologicals, Salem, MA) contendo uma concentração de aminoácido personalizada definida com base em 0,5X as concentrações fisiológicas médias em sangue com base em valores publicados no Banco de Dados de Metaboloma Humano (HMDB (Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al., *HMDB: the Human Metabolome Database*. Nucleic Acids Res. janeiro de 2007;35(Database issue):D521-6. [17202168](#)), com Glicose 25 mM, Piruvato de sódio 1 mM e incubado por 2 horas a 37 °C, 5% de CO₂. Em seguida, o meio celular foi substituído por DMEM sem aminoácido (US Biologicals, Salem, MA) contendo uma concentração de aminoácido personalizada definida com base em 0,5X as concentrações fisiológicas médias em sangue com base em valores publicados no HMDB e uma curva de dose de composições de aminoácido definidas listadas na Tabela 5 em 4 doses em relação aos níveis plasmáticos (1X, 2X, 5X e 10X; conforme definido por concentrações de aminoácido médias no banco de dados HMDB). Combinações contendo N-acetilcisteína foram dosadas com 0,2 mM. As células foram tratadas por 30 min a 37 °C, 5% de CO₂. Após o tratamento, as cé lulas foram lavadas 1x em 100 ul de solução salina tamponada com fosfato fria 1X, pH 7,2 (PBS, ThermoFisher). Para a detecção da fosforilação de rpS6 intracelular, o kit de ensaio de quinase celular AlphaScreen SureFire (rpS6 (p-S235/236) e o kit de proteína A AlphaScreen (PerkinElmer, Waltham, MA) foram usados.

Tabela 5. Composições de aminoácido para ensaio de mTORC1.

LRQNAC
LIVRQNAC
LIVRQNACHKFT
LIV
LIVRQ

RQNAC
Q
LIVHKFTMW
NAC

[01209] A Tabela 6 mostra os resultados de dois experimentos independentes que avaliam a capacidade das composições de aminoácido de ativar a sinalização de mTORC1. Os dados são apresentados como fold change de fosforilação de rpS6 intracelular em miotubos C2C12 normalizados à quantidade de proteína total em comparação com células não tratadas. É exibido o fold change médio em P-rpS6 para 12 repetições biológicas calculadas a partir da média de quatro réplicas técnicas. A significância estatística foi determinada por ANOVA de uma via para cada dose de composição em relação a não tratado. As combinações LRQNAC, LIVRQNAC, LIVRQNACHKFT e LIVRHKFTWM mostram ativação significativa de mTORC1 em todas as doses testadas.

Tabela 6. Resposta à dose de ensaio de atividade de mTORC1 às composições descritas na Tabela 5.

	<u>LRQNac</u>						<u>RQNac</u>				
	Média	Desvio padrão	n	signifi-cância	pVal ajustado		Avg	Desvio padrão	n	signifi-cância	pVal ajustado
Não tratado	1	0,1898	12	-	-	Não tratado	1	0,07973	12	-	-
1x	1,262	0,3263	12	ns	0,16	1X	1,046	0,1279	ns	0,8261	0,001
2X	1,358	0,2556	12	*	0,0278	2X	0,8841	0,1355	ns	0,0893	0,0001
5X	1,419	0,3393	12	**	0,0072	5X	0,8741	0,168	ns	0,0557	0,0004
10X	1,472	0,2873	12	**	0,0021	10X	0,773	0,1373	***	0,0001	0,0001
	<u>LIVRQNac</u>						<u>LIVRHKFTMW</u>				
	Média	Desvio padrão	n	signifi-cância	pVal ajustado		Avg	Desvio padrão	n	significânci a	pVal ajustado
Não tratado	1	0,1898	12	-	-	Não tratado	1	0,06904	12	-	-

1X	1,155	0,1604	12	***	0,0001	1X	121	0,1539	12	**	0,0077
2X	1,284	0,2082	12	****	<0,0001	2X	1,293	0,1381	12	***	0,0001
5X	1,264	0,1593	12	****	<0,0001	5X	1,327	0,1486	12	****	<0,0001
10X	1,295	0,2115	12	****	<0,0001	10X	1,398	0,2227	12	****	<0,0001
<u>LIVRQNacHKFT</u>						<u>Nac</u>					
	Média	Desvio padrão	n	significânci a	pVal ajustado		Média	Desvio padrão	n	significânci a	pVal ajustado
Não tratado	1	0,1898	12	-	-	Não tratado	0,9801	0,08963	12	-	-
1X	1,418	0,4031	12	**	0,0073	1X	0,9198	0,1187	12	ns	0,7719
2X	1,35	0,3283	12	*	0,0317	2X	0,8626	0,1092	12	ns	0,1961
5X	1,491	0,317	12	**	0,0012	5X	0,8741	0,1672	12	ns	0,279
10X	1,518	0,294	12	***	0,0006	10X	0,9485	0,1574	12	ns	0,9786
<u>LIV</u>						<u>Q</u>					
	Média	Desvio padrão	N	significânci a	pVal ajustado		Média	Desvio padrão	n	significânci a	pVal ajustado
Não tratado	1	0,07973	12	-	-	Não tratado	1	0,06904	12	-	-
1X	1,065	0,1027	12	ns	0,5381	1X	1,052	0,07853	12	ns	0,3867
2X	1,06	0,1255	12	ns	0,6145	2X	0,9176	0,07366	12	ns	0,0616
5X	1,092	0,1412	12	ns	0,2154	5X	0,8748	0,07727	12	**	0,0016
10X	1,145	0,1199	12	-	0,0169	10X	0,8139	0,1128	12	****	<0,0001
<u>LIVRQ</u>											
	Média	Desvio padrão	N	significânci a	pVal ajustado						
Não tratado	1	0,07973	12	-	-						
1X	1,04	0,1895	12	ns	0,9603						
2X	1,063	0,1176	12	ns	0,801						
5X	1,156	0,1561	12	ns	0,0777						
10X	1,14	0,1861	12	ns	0,1328						

Exemplo 2. Promoção de Miogênese com uma Composição de Aminoácido.

[01210] A miogênese é o processo para formar fibras musculares esqueléticas (miofibras) que contêm as unidades contráteis mínimas (sarcômeros) responsáveis por transdução de força e suporte de carga em eucariotas superiores. Durante o desenvolvimento, as células miogênicas nucleadas únicas se fundem, se diferenciam e induzem a expressão dos complexos citoesqueléticos necessários para contração muscular. Um processo altamente similar é induzido em resposta a lesão do músculo, em que células satélite, ou células-tronco de músculo esquelético, são ativadas, se diferencial e se fundem com miofibras danificadas, contribuindo, assim, para os mionúcleos e sustentando o reparo muscular. As células C2C12 são células miogênicas murinas que, mediante diferenciação, se fundem para formar miotubos multinucleados (miofibras primitivas) que expressam reguladores mestre de expressão gênica específica para músculo, por exemplo, cadeia pesada de miosina, um componente essencial de sarcômeros. As células C2C12 foram selecionadas como um modelo de miogênese e usadas para testar se composições de aminoácido específicas poderiam promover a formação de miotubos e a expressão da cadeia pesada de miosina de marcador específico para miotubo.

[01211] As células de mioblasto murinas C2C12 foram obtidas junto ao ATCC (CRL-1772) e inoculadas no dia 0 a 1,0E4 células por poço em microplacas de polímero óptico de 96 poços revestidas com colágeno I (ThermoFisher) em meio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Corning) suplementado com 10% de soro fetal bovino inativado com calor (HI-FBS, Atlanta Biologicals) e 0,2% de Primocina (InVivoGen) e incubadas de um dia para o outro a 37 °C, 5% de CO₂. No dia 1, as células foram lavadas com 200 µl por poço de meio DMEM sem AA e soro (US Biologicals) e substituídas por 1x HMDB DMEM

(DMEM sem AA contendo aminoácidos em concentrações baseadas nas concentrações fisiológicas médias em sangue com base em valores publicados no Banco de Dados de Metaboloma Humano (Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al., *HMDB: the Human Metabolome Database*. Nucleic Acids Res. janeiro de 2007;35(Database issue):D521-6., que está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade), com Glicose 6 mM, Piruvato de sódio 1 mM e 2% de soro de cavalo dialisado (3,5K MWCO). As células foram tratadas em triplicata com composições de aminoácido definidas (Tabela 7) com concentrações crescentes em relação aos níveis plasmáticos de HMDB (1,25X, 2,5X, 5X, 10X) ou intervenções de controle, Rapamicina 10 nM, Torin1 250 nM e insulina 100 nM, combinações contendo N-acetilcisteína foram dosadas com 1 mM. As células foram diferenciadas por 4 dias a 37 °C, 5% de CO₂ com uma reposição de meio e uma composição de aminoácido adicional ou tratamento de controle no Dia 3. No dia 5, o meio foi removido e as células foram incubadas em 4% de paraformaldeído pré-amornado em PBS por 12 minutos à temperatura ambiente e, então, lavadas 3x em PBS.

Tabela 7. Composições de aminoácido para ensaio de miogênese.

LRQNAC
LIVRQNAC
LIVRQNACHKFT
LIV
LIVRQ
LIVRNAC
LIVRNACHKFT
Q
LIVRHKFTMW
LIVHKFTMW
LIVRHKFTM
LRQNACHKFT

[01212] O imunomanchamento com MHC (MF-20, banco de Estudos de Desenvolvimento sobre Hibridoma da Universidade de Iowa) foi realizado de acordo com o protocolo de imunofluorescência geral de sinalização celular. Brevemente, as células fixadas foram incubadas em tampão bloqueador (5% de soro de cabra normal 0,3% de triton PBS) por 30 a 60 minutos e, então, incubadas de um dia para o outro a 4 °C em anticorpo primário 1:1.000 em tampão de diluição de anticorpo (1% de BSA 0,3% de triton em PBS). No dia seguinte, a placa foi equilibrada à temperatura ambiente, lavada 3 vezes por 5 minutos em PBS à temperatura ambiente e, então, com anticorpo secundário (Fab' anticamundongo Alexa488, 1:2.000) em tampão de diluição de anticorpo por 1 a 2 horas. As células foram lavadas duas vezes por 5 minutos, incubadas em mancha de Hoechst (Sonsas moleculares 1:4.000) por 10 minutos à temperatura ambiente e lavadas mais duas vezes por cinco minutos cada em PBS. O dispositivo molecular HCS foi usado para aquisição e análise de imagens. A imaginologia foi realizada com um 10x objetivo de campo amplo em ambos os canais GFP e UV (FITC e DAPI) e análise foi realizada com o uso de um módulo personalizado no Software MetaExpress que mede a intensidade média de FITC, a intensidade média de FITC e as contagens nucleares.

[01213] A Tabela 8 mostra as respostas à dose para cada composição como um fold-change para valores p não tratados e ajustados para cada grupo de tratamento em comparação com o controle. Os dados são a média de 3 experimentos independentes. As combinações LRQNAC, LIVRQNAC, LIVRQNACHKFT e LIVRHKFTWM mostram um aumento significativo em diferenciação de miotubo (miogênese) a 2,5x, 5x e 10x, com LRQNAC também mostrando um aumento significativo a 1,25x.

Tabela 8. Resultados de ensaio de resposta à dose de miogênese de composições de aminoácido descritas na Tabela 7. É mostrado

o sumário de três experimentos de miogênese, normalizados às células de mioblasto não tratadas.

	LRQNac							LIVRNacHKFT			<FT		
	Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado			Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado	
Não tratado	1,000	0,122	3	-	-		Não tratado	1,000	0,140	3	-	-	
1,25X	1,264	0,283	3	**	0,0029		1,25X	1,054	0,160	3	ns	0,9457	
2,5X	1,449	0,174	3	****	0,0001		2,5X	1,329	0,181	3	***	0,0008	
5X	1,472	0,225	3	****	0,0001		5X	1,406	0,278	3	****	0,0001	
10X	1,275	0,152	3	**	0,0018		10X	1,260	0,157	3	*	0,0104	
	LIVRQNac							Q					
	Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado			Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado	
Não tratado	1,000	0,122	3	-	-		Não tratado	1,000	0,146	3	-	-	
1,25X	1,136	0243	3	ns	0,1539		1,25X	1,127	0,066	3	ns	0,1196	
2,5X	1,281	0,193	3	***	0,0003		2,5X	1,066	0,130	3	ns	0,6767	
5X	1,275	0,095	3	***	0,0004		5X	1,087	0,214	3	ns	0,4175	
10X	1,226	0,191	3	**	0,0045		10X	1,041	0,111	3	ns	0,9299	
	UVRONadHKFT							LIVRHKFTMIA,					
	Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado			Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado	
Não tratado	1,000	0,122	3	-	-		Não tratado	1,000	0,116	3	-	-	
1,25X	1,185	0,132	3	**	0,0073		1,25X	0,843	0,136	3	ns	0,1282	
2,5X	1,305	0,070	3	****	0,0001		2,5X	1,055	0,241	3	ns	0,906	
5X	1,344	0,097	3	****	0,0001		5X	0,991	0,145	3	ns	0,9998	
10X	1,187	0,140	3	**	0,0069		10X	1,038	0,193	3	ns	0,9797	
	LRQNacHKFT							LIVHKFTMW					

	Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado			Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado
Não tratado	1,000	0,134	3	-	-	Não tratado	1,000	0,109	3	-	-	
1,25X	1,110	0,219	3	ns	0,6122	1,25X	0,873	0,128	3	ns	0,2377	
2,5X	1,578	0,299	3	****	0,0001	2,5X	1,036	0,107	3	ns	0,9777	
5X	1,558	0,205	3	****	0,0001	5X	1,006	0,169	3	ns	0,9999	
10X	1,478	0,193	3	****	0,0001	10X	1,053	0,231	3	ns	0,8987	
	LIVRQ						LIVRHKFTM					
	Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado			Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado
Não tratado	1,000	0,149	3	-	-	Não tratado	1,000	0,109	3	-	-	
1,25X	1,422	0,255	3	****	0,0001	1,25X	1,180	0,166	3	ns	0,0776	
2,5X	1,382	0,230	3	****	0,0001	2,5X	1,174	0,274	3	ns	0,0941	
5X	1,376	0,178	3	****	0,0001	5X	1,127	0,193	3	ns	0,3202	
10X	1,223	0,166	3	*	0,029	10X	1,077	0,145	3	ns	0,7543	
	LIVRNac						LIV					
	Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado			Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado
Não tratado	1,000	0,149	3	-	-	Não tratado	1,000	0,149	3	-	-	
1,25X	1,422	0,255	3	ns	0,1409	1,25X	1,259	0,256	3	*	0,0165	
2,5X	1,382	0,230	3	****	0,0001	2,5X	1,223	0,165	3	*	0,0485	
5X	1,376	0,178	3	****	0,0001	5X	1,252	0,188	3	*	0,0205	
10X	1,223	0,166	3	****	0,0001	10X	1,222	0,298	3	ns	0,0503	

Exemplo 3. Promoção de Crescimento de Miotubo com uma Composição de Aminoácido.

[01214] Os miotubos são células multinucleadas e alongadas que expressam reguladores mestre de expressão gênica de músculo esquelético incluindo MyoD e Miogenina. Os miotubos são formados

diferenciando-se mioblastos (células progenitoras de músculo) por aproximadamente 1 semana. Uma vez formados, o tamanho dos miotubos pode ser promovido (por exemplo, insulina) ou inibido (por exemplo, miostatina) com várias moléculas a fim de avaliar os efeitos sobre o tamanho do músculo *in vitro*. As células C2C12 são células miogênicas murinas comumente usadas que, mediante diferenciação, formam miotubos. Os miotubos C2C12 foram usados para testar se composições de aminoácido específicas podem promover o crescimento *in vitro*.

[01215] As células de mioblasto murinas C2C12 (ATCC CRL-1772) foram inoculadas no dia 0 a 1,0E4 células por poço em microplacas de polímero óptico de 96 poços revestidas com colágeno I (ThermoFisher) em meio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Corning) suplementado com 10% de soro fetal bovino inativado com calor (HI-FBS, Atlanta Biologicals) e 0,2% de Primocina (InVivoGen) e incubadas de um dia para o outro a 37 °C, 5% de CO₂. No dia 1, o meio foi lavado e meio de diferenciação (DMEM suplementado com 2% de soro de cavalo) foi adicionado às células e meio de diferenciação fresco foi também aplicado no Dia 3. No Dia 6, as células foram lavadas com DMEM sem aminoácido e, então, tratadas com meio de crescimento basal contendo 0,2% de FBS dialisado e todos os aminoácidos a concentrações de 0,25X encontradas em plasma com base em valores relatados no Banco de Dados de Metaboloma Humano (HMDB). Adicionalmente, as células foram tratadas em triplicata com as composições de aminoácido listadas na Tabela 9 em 4 doses em relação aos níveis plasmáticos (1,25X, 2,5X, 5X, 10X), ou intervenções de controle, Rapamicina 10 nM, Torin1 250 nM e insulina 100 nM, composições contendo N-acetilcisteína foram dosadas com 1 mM.

Tabela 9. Composições de aminoácido para ensaio de crescimento de miotubo.

LRQNAC
LIVRQNAC
LIVRQNACHKFT
LIV
LIVRQ
Q
LIVRHKFTM
LIVHKFTMW
LIVRHKFTMW
LRQNACHKFT
RQNAC
NAC

[01216] Meios de crescimento frescos e tratamentos com AA foram aplicados uma segunda vez no Dia 8. No dia 10, o meio foi removido e as células foram incubadas em 4% de paraformaldeído pré-amornado em PBS por 12 minutos à temperatura ambiente e, então, lavadas 3x em PBS. O imunomanchamento com MHC (MF-20, banco de Estudos de Desenvolvimento sobre Hibridoma da Universidade de Iowa) foi realizado de acordo com o protocolo de imunofluorescência geral de sinalização celular. Brevemente, as células fixadas foram incubadas em tampão bloqueador (5% de soro de cabra normal 0,3% de triton PBS) por 30 a 60 minutos e, então, incubadas de um dia para o outro a 4 °C em anticorpo primário 1:1.000 em tampão de diluição de anticorpo (1% de BSA 0,3% de triton em PBS). No dia seguinte, a placa foi equilibrada à temperatura ambiente, lavada 3 vezes por 5 minutos em PBS à temperatura ambiente e, então, com anticorpo secundário (Fab' anticamundongo Alexa488, 1:2.000) em tampão de diluição de anticorpo por 1 a 2 horas. As células foram lavadas 2 vezes por 5 minutes, incubadas em mancha de Hoechst (Sonsas moleculares

1:4.000) por 10 minutos à temperatura ambiente e lavadas mais 2 vezes por cinco minutos cada em PBS. O dispositivo molecular HCS foi usado para aquisição e análise de imagens. A imaginologia foi realizada com um 10x objetivo de campo amplo em ambos os canais GFP e UV (FITC e DAPI) e análise foi realizada com o uso de uma versão modificada do módulo de angiogênese no Software MetaExpress que mede a área de miotubo total média, largura de miotubo, contagens nucleares totais, contagens nucleares fundidas e contagens nucleares não fundidas.

[01217] A Tabela 10 resume os dados através de dois experimentos para grupo de tratamento 2,5X para a área do poço coberta por miotubos (dados de imagem para área de miotubo é normalizada à contagem nuclear para cada poço, a tabela exibe a média de seis imagens por poço e aproximadamente 6 poços por experimento, 12 poços no total). Consistentemente, LRQNAC, LIVRQNAC, LIVRQNacHKFT, LIVHKFTMW, LRQNacHKFT e RQNAC aumentaram significativamente a área de miotubos no poço de cultura enquanto outras composições, tal como LIV ou Q, não tiveram efeito ou foram inibitórias.

Tabela 10. Resultados de ensaio de resposta à dose de crescimento de miotubo de composições de aminoácido descrito na Tabela 9.

	<u>LRQNac</u>							<u>LIVRKFTM</u>					
	Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado			Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado	
Não tratado	1,000	0,163	12	-	-			Não tratado	1,000	0,163	12	-	-
1,25X	1,342	0,083	5	***	0,0004			1,25X	1,024	0,134	5	ns	0,9871
2,5X	1,314	0,147	5	**	0,001			2,5X	1,003	0,030	6	ns	>0,9999
5X	1,626	0,175	4	****	<0,0001			5X	1,035	0,065	6	ns	0,9342
10X	1,498	0,066	5	****	<0,0001			10X	1,067	0,062	5	ns	0,671
	<u>LIVRQNac</u>							<u>LIVHKFTMW</u>					
	Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado			Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado	
Não tratado	1,000	0,163	12	-	-			Não tratado	1,000	0,163	12	-	-
1,25X	1,324	0,087	6	***	0,0001			1,25X	1,149	0,075	5	ns	0,6107
2,5X	1,444	0,138	6	****	<0,0001			2,5X	0,625	0,492	6	-	0,0162
5X	1,561	0,141	6	****	<0,0001			5X	0,741	0,090	4	ns	0,2217
10X	1,527	0,088	6	****	<0,0001			10X	0,765	0,106	5	ns	0,2326
	<u>LIVRQNacHKFT</u>							<u>LIVRKFTMW</u>					
	Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado			Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado	
Não tratado	1,000	0,163	12	-	-			Não tratado	1,000	0,163	12	-	-
1,25X	1,335	0,273	6	**	0,0024			1,25X	1,102	0,158	6	ns	0,5131
2,5X	1,379	0,201	6	***	0,0007			2,5X	0,997	0,092	6	ns	>0,9999
5X	1,633	0,096	6	****	<0,0001			5X	0,860	0,226	5	ns	0,3045
10X	1,533	0,109	6	****	<0,0001			10X	0,813	0,137	6	ns	0,0811
	<u>LRQNacHKFT</u>							Q					
	Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado			Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado	

	<u>LRQNac</u>								<u>LIVRHkFTM</u>					
Não tratado	1,000	0,163	12	-	-			Não tratado	1,000	0,163	12	-	-	
1,25X	1,377	0,276	5	**	0,0014			1,25X	1,235	0,176	6	**	0,0375	
2,5X	1,471	0,137	6	****	<0,0001			2,5X	1,202	0,254	5	ns	0,1129	
5X	1,355	0,152	4	**	0,0054			5X	1,075	0,070	4	ns	0,8644	
10X	1,405	0,121	5	***	0,0006			10X	1,077	0,152	6	ns	0,7878	
	<u>LIVRQ</u>								<u>RQNac</u>					
	Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado				Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado	
Não tratado	1,000	0,163	12	-	-			Não tratado	1,000	0,163	12	-	-	
1,25X	1,210	0,235	4	ns	0,1307			1,25X	1,270	0,128	6	**	0,001	
2,5X	1,186	0,069	4	ns	0,2059			2,5X	1,324	0,117	6	***	0,0001	
5X	1,127	0,191	4	ns	0,5192			5X	1,293	0,084	6	***	0,0004	
10X	1,112	0,169	6	ns	0,5016			10X	1,317	0,107	6	***	0,0001	
	<u>LIV</u>								<u>Nac</u>					
	Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado				Média	Desvio padrão	n	Sig	pVal ajustado	
Não tratado	0,659	0,145	6	-	-			Não tratado	1,000	0,163	12	-	-	
1,25X	0,963	0,109	6	ns	0,9561			1,25X	1,121	0,085	6	ns	0,223	
2,5X	0,882	0,137	6	ns	0,2881			2,5X	1,036	0,074	6	ns	0,9525	
5X	0,894	0,099	5	ns	0,4302			5X	1,153	0,158	5	ns	0,1171	
10X	0,659	0,145	6	***	0,0001			10X	1,267	0,119	6	**	0,0013	

Sumário dos Exemplos 1 a 3

[01219] Conforme resumido na Tabela 11, através de todos os ensaios e experimentos, apenas as composições de aminoácido da presente revelação tiveram capacidade para induzir significativamente a atividade em comparação com o controle não tratado, para doses entre 2X e 5X.

Tabela 11. Sumário de resultados de ensaio estatisticamente significativos entre doses 2X e 5X.

	MIOGÊNESE	mTOR	CRESCIMENTO
LRQNac	X	X	X
LIVRQNac	X	X	X
LIVRQNacHKFT	X	X	X
LRQNacHKFT	X	NT	X
LIV	X	ns	ns
LIVRQ	X	ns	ns
Q	ns	ns	ns
LIVRHKFTM	ns	NT	ns
LIVHKFTMW	ns	NT	ns
LIVRHKFTMW	ns	X	ns
RQNac	NT	ns	X
Nac	NT	ns	ns
Ns – não significativo			
NT – não testado			

[01220] As doenças musculares são complexas e acionadas por uma pluralidade de mecanismos exclusivos. A recuperação da perda ou lesão muscular exige coordenação de muitos processos biológicos, celulares e moleculares. As composições de aminoácido definidas no presente documento são projetadas para promover o crescimento e a função musculares para uma grande gama de patologias do músculo. As composições de aminoácido descritas neste pedido pode promover o anabolismo celular dependente de mTORC1, a diferenciação de célula muscular e o crescimento muscular, enquanto as composições, tal como LIV e Q, podem apenas influenciar alguns, mas não todos esses processos importantes exigidos para manter a saúde do músculo.

Exemplo 4. Tratamento de Imobilização em Indivíduos com uma Composição de Aminoácido.

[01221] O estudo descrito no presente documento apresenta a administração de uma composição que inclui aminoácidos a indivíduos saudáveis que passam por imobilização unilateral do joelho. O objetivo deste estudo foi determinar o impacto de uma composição de aminoácido sobre a atrofia muscular após 7 dias de imobilização de uma única perna e 14 dias de recuperação pós-imobilização. A composição incluiu cerca de 1 g de L-leucina, cerca de 0,5 g de L-isoleucina, cerca de 0,5 g de L-valina, cerca de 1,5 g de L-arginina (ou 1,81 g de L-arginina HCl), cerca de 1,33 g de L-glutamina, cerca de 0,15 g de N-acetilcisteína, cerca de 0,08 g de L-histidina, cerca de 0,35 g de L-lisina, cerca de 0,08 g de L-fenilalanina e cerca de 0,17 g de L-treonina por embalagem do tipo stick pack para administração em quatro embalagens do tipo stick pack três vezes por dia (por exemplo, um total de cerca de 68 ou 72 g por dia ou cerca de 23 g ou 24 g três vezes por dia).

[01222] Em um estudo clínico, os indivíduos receberam a composição de aminoácido três vezes por dia por 28 dias. Os aminoácidos foram fornecidos na forma de pó para serem dissolvidos em 236,53 ml (8 oz.) de água. Os participantes passaram por imobilização de uma única perna por 7 dias (dias 8 a 15) durante o período de estudo de 28 dias. Um dispositivo de imobilização foi usado por 7 dias de imobilização de uma única perna do joelho dominante (com base em força isométrica máxima da perna) com uma joelheira usada em uma posição de flexão fixa a 140°(por exemplo, uma joelheira Breg).

[01223] Os indivíduos de controle receberam placebo três vezes por dia por 28 dias. O placebo consistiu em uma quantidade de maltodextrina (grau NF) equivalente à quantidade de aminoácidos

administrados, dissolvidos em 236,53 ml (8 oz.) de água. Os participantes passaram por imobilização de uma única perna por 7 dias (dias 8 a 15) durante o período de estudo de 28 dias.

[01224] A medida de resultado primária deste estudo foi segurança e tolerabilidade. Adicionalmente, foi estudada a atrofia muscular por desuso, em particular, o impacto da formulação de aminoácido sobre a atrofia muscular após 7 dias de imobilização de uma única perna. As medidas de resultado secundárias incluíram função muscular baseada em força do joelho, área em corte transversal e volume de músculo, qualidade da fibra muscular e massa muscular magra. A alteração percentual em massa muscular magra nos indivíduos foi determinada com o uso de absortometria por raios x de dupla energia (DEXA). A alteração percentual em torque máximo conforme medido com o uso de uma máquina BioDex (medido em Newton-metros) e alteração percentual no tempo até o torque máximo (medido em segundos) foram também avaliadas. A biópsia do músculo será realizada para determinar a área em corte transversal da fibra muscular (CSA). O tamanho do músculo será também avaliado por meio de MRI. A saúde do músculo será avaliada por medições por miografia de impedância elétrica (EIM). As avaliações foram realizadas na linha de base (dia 1), pré-imobilização (dia 8), pós-imobilização (dia 15) e recuperação (dia 28).

[01225] Os critérios chave para selecionar indivíduos incluíram os seguintes: 1) saudável de modo geral, não fumante; 2) que deseja e capaz de fornecer consentimento informado; 3) homens idade 20 a 45 anos; e 4) BMI entre 25 e 35 kg/m². Os critérios de exclusão incluíram os seguintes: 1) fumantes; 2) indivíduo tem qualquer condição médica, ortopédica ou psiquiátrica concomitante que, na opinião do investigador, poderia comprometer sua capacidade de atender os requisitos do estudo; 3) histórico de câncer dentro dos últimos 5 anos, exceto carcinoma de célula basal, carcinoma de pele não escamoso, câncer de

próstata ou carcinoma *in situ* sem progressão significativa durante os últimos 2 anos; 4) doença infecciosa ortopédica, cardiovascular, pulmonar, renal, hepática significativa, distúrbio imune (que exige cuidados médicos contínuos) ou distúrbio metabólico/endócrino (por exemplo, diabetes, colesterol alto, açúcar no sangue em jejum elevado) ou outra doença que poderia impedir ingestão de suplemento proteico oral e/ou avaliação de segurança e objetivos de estudo; 5) qualquer afecção relacionada a caquexia (por exemplo, relacionada a câncer, tuberculose ou infecção por vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida) ou quaisquer doenças ou distúrbios musculares genéticos; 6) enfermidade concomitante que poderia interferir no estudo (por exemplo, diarreia grave prolongada, regurgitação ou dificuldade de engolir); 7) o indivíduo participou em um estudo produto de investigação menos de 60 dias ou 5 meia-vidas do produto de investigação, o que for mais longo, antes da inscrição nesse estudo; 8) hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do produto de teste; 9) consumo de álcool excessivo (>21 unidades/semana); 10) sensibilidade ou alergia conhecida a aminoácidos ou qualquer ingrediente nessas formulações de teste; 11) cirurgia de desvio gastrointestinal anterior (por exemplo, cirurgia do tipo lapband), doença do intestino irritável ou síndrome do intestino irritável; 12) histórico de diátese hemorrágica, distúrbios de plaquetas ou coagulação ou terapia antiplaquetas/anticoagulação (até 81 mg de aspirina infantil por dia tomados como um profilático são permitidos); 13) histórico pessoal ou familiar de distúrbio de coagulação ou trombose de veia profunda; 14) uso concomitante de corticosteroides, terapia de reposição de testosterona (ingestão, injeção ou transdérmica), qualquer esteroide anabólico, creatina, suplementos de proteína do soro do leite, caseína ou aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) dentro de 45 dias antes da triagem; 15) contraindicações para uma varredura por MRI

(por exemplo, indivíduos com implantes ferromagnéticos não removíveis, marca-passos, clipes de aneurisma ou outros corpos estranhos, ou indivíduos com sintomas claustrofóbicos que poderiam contraindicar uma varredura por MRI); 16) hemoglobina menor que 11,5 mg/dl na triagem; ou 17) plaquetas menores que 150.000/ul (150x109/l) na triagem.

[01226] As constatações desse estudo sugerem que o declínio em massa magra da perna como um resultado de imobilização de membro unilateral (isto é, atrofia por desuso) foi atenuado naqueles que receberam a combinação de aminoácidos LIVRQNACHKFT, em comparação com aqueles que receberam placebo. Esses resultados em indivíduos que passaram por uma imobilização de membro unilateral sugerem que a combinação de aminoácidos atenuou esse declínio em massa magra da perna imobilizada (Figuras 2A e 2B; Tabelas 12 e 13), enquanto mantiveram a força muscular (Figuras 3A e 3B; Tabelas 16 e 17). A perna imobilizada nos grupos que receberam placebo não recuperou sua massa magra até o estado pós-imobilizado ou pré-imobilizado durante o período de recuperação de duas semanas. Em contrapartida, a administração da combinação de aminoácidos manteve e/ou melhorou a massa magra da perna dentro desse período de recuperação de duas semanas em relação àquele dos níveis pós e pré-imobilização (consultar a Figura 2B, colunas recuperação vs. pós-imobilização e recuperação vs pré-imobilização). O declínio em força muscular visto após uma semana de imobilização de membro unilateral no grupo de placebo foi também atenuado pela combinação de aminoácidos (consultar a Figura 3B, coluna pós vs. pré). A perna não imobilizada no grupo que recebeu Placebo ou aminoácido LIVRQNACHKFT não pareceu perder sua massa magra da perna nem sua força muscular até o mesmo ponto que a perna imobilizada correspondente durante o período de joelheira, conforme esperado de

um controle adequado.

Tabela 12. Massa magra da perna (kg) da perna imobilizada por DXA.

	Placebo			LIVRQNACHKFT			N	
	Média	Erro	Padrão da Média	Média	Erro	Padrão da Média		
linha de base (Dia 1)	10,62	0,59	10	11,27	0,48	10		
pré-imobilização (Day 8)	10,42	0,56	10	10,97	0,47	10		
pós-imobilização (Day 15)	10,39	0,51	10	11,5	0,33	9		
recuperação (Dia 28)	10,4	0,75	7	11,7	0,41	6		

Tabela 13. % de alteração em massa magra da perna da perna imobilizada em pontos chave.

	Placebo			LIVRQNACHKFT			N	
	Média	Erro	Padrão da Média	Média	Erro	Padrão da Média		
				Média				
	N			Média				
pós-imobilização vs. pré-imobilização	-0,09	1,02	10	1,26	0,62	9		
recuperação vs. pós-imobilização	-2,79	1,6	7	-0,53	1,02	6		
recuperação vs. pré- imobilização	-3,92	0,99	7	0,37	0,68	6		

[01227] A perna não imobilizada nos grupos de Placebo ou LIVRQNACHKFT não parece perder massa magra até o mesmo ponto que a perna imobilizada correspondente durante o período de joelheira, conforme esperado de um controle adequado. Ademais, a administração de LIVRQNACHKFT parece melhorar a recuperação após a imobilização (isto é, perna imobilizada) ainda mais, em comparação com a perna não imobilizada (Tabelas 14 e 15):

Tabela 14. % de alteração em massa magra da perna na perna não

imobilizada: Placebo.

Dia 15 vs. Dia 8	Dia 28 vs. Dia 15	Dia 28 vs. Dia 8
Média 0,44	-1,85	-1,69
Erro Padrão da Média 0,86	1,12	0,87

Tabela 15. % de alteração em massa magra da perna na perna não imobilizada: LIVRQNACHKFT.

Média 1,13	-1,19	-0,01
Erro Padrão da Média 1,17	0,33	0,78

Tabela 16. Torque máximo (Newton-metros) da perna imobilizada por avaliação de força.

	Placebo		LIVRQNACHKFT	
	Média	Erro	Média	Erro
	PAadrão da Média		Padrão da Média	
	N		N	
linha de base (Dia 1)	253,9	22,59	10 279,9	16,97 9
pré-imobilização (Day 8)	235,6	16,97	283,6	16,029
		10		
pós-imobilização (Day 15)	226,7	24,1	279,6	21,45
		7		7
recuperação (Dia 28)	270,5	37,82	314,4	13,83 5
		3		

Tabela 17. % de alteração em torque máximo da perna imobilizada em pontos chave.

	Placebo		LIVRQNACHKFT	
	Média	Erro	Média	Erro
	Média	N	Média	N
pós-imobilização vs. pré-imobilização	-12,4	7,55	7 -4,5	4,99
recuperação vs. pós-imobilização	13,1	1,85	3 7,1	6,33
recuperação vs. pré-imobilização	-0,5	4,12	3 -1,6	3,5

[01228] Embora a invenção tenha sido particularmente mostrada e descrita em referência a uma modalidade preferencial e várias modalidades alternativas, será entendido pelas pessoas versadas na técnica que várias alterações na forma e detalhes podem ser feitas na

mesma sem se afastar do espírito e escopo da invenção.

[01229] Todas as referências, patentes e pedidos de patente expedidos citados dentro do corpo do presente relatório descritivo são incorporados ao presente documento a título de referência em sua totalidade, para todos os propósitos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição caracterizada pelo fato de que compreende:
 - a) uma entidade de aminoácido de leucina (L), uma entidade de aminoácido de arginina (R), e uma entidade de aminoácido de glutamina (Q);
 - b) uma entidade de N-acetilcisteína (NAC), por exemplo, NAC; e
 - c) uma entidade de aminoácido essencial (EAA) escolhida dentre uma entidade de aminoácido de histidina (H), uma entidade de aminoácido de lisina (K), uma entidade de aminoácido de fenilalanina (F) e uma entidade de aminoácido de treonina (T) ou uma combinação de dois, três ou quatro das EAAs;fornecida em:
 - d) pelo menos uma entidade de aminoácido não é fornecida como um peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento; e em que
 - (i) a entidade de aminoácido de (a) é selecionada a partir da Tabela 2; e
 - (ii) uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de R e a entidade de aminoácido de Q estão presentes em uma quantidade mais alta (% em peso) que a entidade de aminoácido de L.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que pelo menos três ou quatro dentre (a) a (c) não são fornecidos como um peptídeo de mais de 20 resíduos de aminoácido de comprimento.
3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que um, dois, três, ou mais (por exemplo, todos) dentre metionina (M), triptofano (W), valina (V) ou cisteína (C) estão ausentes, ou, se estiverem presentes, estão presentes em menos de 10 % em peso (p).

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a % em peso total de (a) a (c) é maior que a % em peso total de qualquer outra entidade de aminoácido na composição.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que:

f) uma % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é maior que a % em peso da entidade de aminoácido de Q;

g) a % em peso da entidade de aminoácido de Q na composição é maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L;

h) a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L;

i) a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é maior que a % em peso da EAA ou a combinação de duas, três, ou quatro das EAAs;

j) a % em peso da entidade de aminoácido de Q na composição é maior que a % em peso da EAA ou a combinação de duas, três, ou quatro das EAAs;

k) a % em peso da entidade de aminoácido de L na composição é maior que a % em peso da EAA ou a combinação de duas, três, ou quatro das EAAs; ou

l) uma combinação de dois, três, quatro, cinco, ou seis dentre (f) a (k).

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 2% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de Q, por exemplo, a % em peso da entidade de aminoácido de Q é pelo menos 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ou 10% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de R.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a % em peso da entidade de aminoácido de Q na composição é pelo menos 10% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L, por exemplo, a % em peso da entidade de aminoácido de Q na composição é pelo menos 12%, 15%, 20%, 22% ou 25% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 10% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L, por exemplo, a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 15%, 20%, 25% ou 30% maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 25% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três, ou quatro das EAAs, por exemplo, a % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é pelo menos 20%, 30%, 40% ou 50% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três, ou quatro das EAAs.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a % em peso da entidade de aminoácido de Q na composição é pelo menos 25% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três ou quatro das EAAs, por exemplo, a % em peso da entidade de aminoácido de Q na composição é pelo menos 20%, 30%, 40% ou 50% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três, ou quatro das EAAs.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a % em peso da entidade de aminoácido de L na composição é pelo menos 10% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três, ou quatro das EAAs, por exemplo, a % em peso da entidade de aminoácido de Q na composição é pelo menos 12%, 15%, 20%, 22% ou 25% maior que a % em peso da EAA ou da combinação de duas, três, ou quatro das EAAs.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que:

m) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:4, ou pelo menos 2:5, e não mais do que 3:4, por exemplo, a razão entre entidade de aminoácido de L e entidade de aminoácido de R é cerca de 2:3;

n) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de Q é pelo menos 1:4, ou pelo menos 1:3, e não mais do que 3:4, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de Q é cerca de 2:3;

o) a razão entre a entidade de aminoácido de Q e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:2, ou pelo menos 3:4, e não mais do que 11:12, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de Q e a entidade de aminoácido de R é cerca de 8:9;

p) a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três, ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de L é pelo menos 1:4, ou pelo menos 2:5, e não mais do que 3:4, por exemplo, a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de L é cerca de 2:3;

q) a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três, ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de Q é pelo menos 1:4, ou pelo menos 2:5, e não mais do que 3:4, por exemplo, a razão entre

a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de Q é cerca de 1:2;

r) a razão entre a EAA e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:5, ou pelo menos 1:3, e não mais do que 2:3, por exemplo, a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três, ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de R é cerca de 4:9; ou

s) uma combinação de dois, três, quatro, cinco, ou seis dentre (m) a (r).

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que compreende, ainda, uma ou mais dentre uma entidade de aminoácido de isoleucina (I) e uma entidade de aminoácido de valina (V), por exemplo, tanto a entidade de aminoácido de I quanto a entidade de aminoácido de V estão presentes.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que:

t) a % em peso da entidade de aminoácido de L na composição é maior ou igual à % em peso da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação;

u) a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação na composição é maior ou igual à % em peso da entidade de aminoácido de Q;

v) a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação na composição é menor que a % em peso da entidade de aminoácido de R;

w) a % em peso da entidade de aminoácido de R e da entidade de aminoácido de Q na composição é maior que a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da

entidade de aminoácido de V em combinação;

x) a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação é maior que a EAA ou a combinação de duas, três, ou quatro das EAAs, na composição;

y) a % em peso da entidade de aminoácido de I em combinação com a entidade de aminoácido de L ou a entidade de aminoácido de V é maior que a EAA, ou a combinação de duas, três, ou quatro das EAAs, na composição;

aa) a % em peso da entidade de aminoácido de V é maior que a EAA ou a combinação de duas, três, ou quatro das EAAs, na composição; ou

y) uma combinação de dois, três, quatro, cinco, seis, sete, ou oito dentre (t) a (x).

15. Composição, de acordo com a reivindicação 13 ou 14, caracterizada pelo fato de que:

z) a % em peso da entidade de aminoácido de R, da entidade de aminoácido de Q e da NAC ou um sal da mesma é pelo menos 30% da composição ou pelo menos 40% da composição, mas não mais do que 70% da composição;

aa) a % em peso da NAC ou um sal da mesma é pelo menos 1% ou pelo menos 2%, mas não mais do que 10% da composição;

bb) a % em peso da entidade de aminoácido de L, da entidade de aminoácido de I e da entidade de aminoácido de V em combinação é pelo menos 20% ou pelo menos 25%, mas não mais do que 60% da composição;

cc) a % em peso da entidade de aminoácido de R, da entidade de aminoácido de Q e da NAC ou um sal da mesma é pelo menos 40% ou pelo menos 50%, mas não mais do que 80% da composição;

dd) a % em peso da EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, na composição é pelo menos 5% ou pelo menos 10%, mas não mais do que 25%, por exemplo, a % em peso da EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, é cerca de 12% ou cerca de 14%; ou

ee) uma combinação de dois, três, quatro, ou cinco dentre (z) a (dd).

16. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, caracterizada pelo fato de que:

ff) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de I é pelo menos 3:2 ou pelo menos 7:4 e não mais do que 5:2 ou não mais do que 3:1, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de I é cerca de 2:1;

gg) a razão entre entidade de aminoácido de L e entidade de aminoácido de V é pelo menos 3:2 ou pelo menos 7:4 e não mais do que 5:2 ou não mais do que 3:1, por exemplo, a razão entre L e V é cerca de 2:1;

hh) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é maior que 1:3, maior que 1:2 e menor que 3:4, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é cerca de 2:3;

ii) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de Q é maior que 1:4, maior que 3:8 e menor que 5:6 ou menor que 6:7, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de Q é cerca de 3:4;

jj) a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e o aminoácido de L é maior que 1:4, maior que 3:8 e menor que 3:4 ou menor que 5:6, por exemplo, a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três, ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de L é cerca de 2:3; ou

kk) uma combinação de dois, três, quatro, ou cinco dentre (ff) a (jj).

17. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, caracterizada pelo fato de que:

II) a razão entre a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de V é pelo menos 5:1 ou pelo menos, 75:1 e não mais do que 1,5 para 1 ou não mais do que 2:1, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de I é cerca de 1:1;

mm) a razão entre a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:6 ou pelo menos, 75:3 e não mais do que 2:3 ou não mais do que 1,5:3, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de I é cerca de 1:3;

nn) a razão entre a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de Q é pelo menos 1:8 ou pelo menos 1:4 e não mais do que 3:4 ou não mais do que 1:2, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de Q é cerca de 3:8;

oo) a razão entre o aminoácido de I e a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, é maior que 1:3, maior que 1:2 e menor que 5:6 ou menor que 6:7, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de I e a EAA, ou a combinação de duas, três, ou quatro das EAAs, é cerca de 3:4; ou

pp) uma combinação de dois, três, ou quatro dentre (II) a (oo).

18. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 17, caracterizada pelo fato de que:

qq) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de V é pelo menos 3:2 ou pelo menos 7:4 e não mais do que 3:1 ou não mais do que 4:1, por exemplo, a razão entre a entidade

de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de V é cerca de 2:1; rr) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é maior que 1:3, maior que 3:6 e menor que 3:4, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de R é cerca de 2:3;

ss) a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de Q é maior que 1:4, maior que 1:2 e menor que 5:6 ou menor que 6:7, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de Q é cerca de 3:4;

tt) a razão entre o aminoácido de I e a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, é maior que 1:3, maior que 1:2 e menor que 5:6 ou menor que 6:7, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de I e a EAA, ou a combinação de duas, três, ou quatro das EAAs, é cerca de 3:4; ou

uu) uma combinação de dois, três, ou quatro dentre (qq) a (tt).

19. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 18, caracterizada pelo fato de que:

vv) a razão entre a entidade de aminoácido de V e a entidade de aminoácido de Q é pelo menos 1:8 ou pelo menos 1:4 e não mais do que 3:4 ou não mais do que 1:2, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de L e a entidade de aminoácido de Q é cerca de 3:8;

ww) a razão entre a entidade de aminoácido de V e a entidade de aminoácido de R é pelo menos 1:9 ou pelo menos 2:9 e não mais do que 2:3 ou não mais do que 1:2, por exemplo, a razão entre a entidade de aminoácido de V e a entidade de aminoácido de R é 1:3;

xx) a razão entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de V em combinação com a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q e a NAC ou um sal da mesma é pelo menos 1:4 ou pelo menos 1:3 e não

mais do que 7:9 ou não mais do que 8:9, por exemplo, a razão é cerca de 6:9;

yy) a razão entre a EAA, ou a combinação de duas, três ou quatro das EAAs, e a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I e a entidade de aminoácido de V em combinação é pelo menos 1:5 ou pelo menos 1:4 e não mais do que 2:3 ou não mais do que 3:4, por exemplo, a razão é cerca de 1:3; ou

zz) uma combinação de dois, três, ou quatro dentre (vv) a (yy).

20. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que:

aaa) uma % em peso da entidade de aminoácido de L na composição é maior que a % em peso da NAC ou um sal da mesma;

bbb) uma % em peso da entidade de aminoácido de R na composição é maior que a % em peso da NAC ou um sal da mesma;

ccc) uma % em peso da entidade de aminoácido de Q na composição é maior que a % em peso da NAC ou um sal da mesma; ou

ddd) uma combinação de dois ou três dentre (aaa) a (ccc).

21. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que pelo menos um dentre (a) a (d) é um aminoácido livre, por exemplo, dois, três, ou quatro dentre (a) a (d) são um aminoácido livre, por exemplo, pelo menos 50% em peso do peso total da composição é uma ou mais entidades de aminoácido na forma livre.

22. Composição, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que pelo menos 50% em peso do peso total da composição é uma ou mais entidades de aminoácido na forma livre.

23. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que pelo menos um dentre (a) a (d) está em uma forma de sal, por exemplo, um, dois,

três, ou quatro dentre (a) a (d) estão em uma forma de sal, por exemplo, pelo menos 10% em peso do peso total da composição é uma ou mais entidades de aminoácido na forma de sal.

24. Composição, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que pelo menos 10% em peso do peso total da composição é uma ou mais entidades de aminoácido na forma de sal.

25. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a composição tem capacidade para um, dois, três, quatro, cinco, seis, ou todos dentre:

- a) ativar mTORC1;
- b) um ou ambos dentre ativar a síntese de proteína ou inibir o catabolismo de proteína;
- c) melhorar, por exemplo, aumentar, a sensibilidade à insulina ou a tolerância à glicose;
- d) reduzir a inflamação;
- e) melhorar, por exemplo, aumentar, a miogênese; ou
- f) melhorar, por exemplo, aumentar o crescimento de miotubo.

26. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q e a NAC ou um sal da mesma é cerca de 1 a 3: 2 a 4: 2 a 4: 0,1 a 1,5, por exemplo, a razão em peso entre a entidade de aminoácido de L, a entidade de aminoácido de I, a entidade de aminoácido de V, a entidade de aminoácido de R, a entidade de aminoácido de Q, a NAC ou um sal da mesma, a L-histidina ou um sal da mesma, a L-lisina ou um sal da mesma, a L-fenilalanina ou um sal da mesma e a L-treonina ou um sal da mesma é cerca de 1 a 3: 0,5 a

1,5 : 0,5 a 1,5 : 2 a 4: 2 a 4: 0,1 a 1,5 : 0,1 a 0,5: 0,2 a 1,0 : 0,1 a 0,5: 0,2 a 0,7.

27. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a composição compreende cerca de 0,5 g a cerca de 15 g da entidade de aminoácido de L, cerca de 0,25 g a cerca de 10 g da entidade de aminoácido de I, cerca de 0,25 g a cerca de 10 g da entidade de aminoácido de V, cerca de 0,5 a cerca de 25 g da entidade de aminoácido de R, cerca de 0,5 g a cerca de 20 g da entidade de aminoácido de Q, cerca de 0,1 a cerca de 5 g da NAC ou um sal da mesma, cerca de 0,05 g a cerca de 3 g da L-histidina ou um sal da mesma, cerca de 0,05 a cerca de 6 g da L-lisina ou um sal da mesma, cerca de 0,04 a cerca de 2 g da L-fenilalanina ou um sal da mesma e cerca de 0,08 a cerca de 4 g da L-treonina ou um sal da entidade da mesma; por exemplo, cerca de 1 g da entidade de aminoácido de L, cerca de 0,5 g da entidade de aminoácido de I, cerca de 0,5 g da entidade de aminoácido de V, cerca de 1,5 g ou cerca de 1,81 da entidade de aminoácido de R, cerca de 1,33 g da entidade de aminoácido de Q, cerca de 0,15 g ou cerca de 0,3 g da NAC ou um sal da mesma, cerca de 0,08 g da L-histidina ou um sal da mesma, cerca de 0,35 g da L-lisina ou um sal da mesma, cerca de 0,08 g da L-fenilalanina ou um sal da mesma e cerca de 0,17 g da L-treonina ou um sal da mesma.

28. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que uma, duas, três, quatro, ou cinco dentre as entidades de aminoácido são fornecidas como um dipeptídeo ou tripeptídeo, por exemplo, em uma quantidade de pelo menos 10% em peso da composição.

29. Composição, de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que o dipeptídeo é um homodipeptídeo ou

heterodipeptídeo de qualquer uma das entidades de aminoácido (a) a (c), por exemplo, uma, duas, três, ou quatro entidades de aminoácido dentre (a) a (c) são um homodipeptídeo ou heterodipeptídeo.

30. Composição, de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que o tripeptídeo é um homotripeptídeo ou heterotripeptídeo de qualquer uma das entidades de aminoácido (a) a (c), por exemplo, uma, duas, três, ou quatro entidades de aminoácido dentre (a) a (c) são um homotripeptídeo ou heterotripeptídeo.

31. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a entidade de aminoácido de L é escolhida dentre o grupo que consiste em L-leucina, β -hidróxi- β -metibutirato (HMB), oxo-leucina, isovaleril-CoA, D-leucina e n-acetil-leucina ou uma combinação dos mesmos.

32. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a entidade de aminoácido de R é escolhida dentre o grupo que consiste em L-arginina, ornitina, argininosuccinato, citrulina, aspartato, glutamato, agmatina, creatina, D-arginina e N-acetil-arginina ou uma combinação dos mesmos.

33. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a entidade de aminoácido de Q é escolhida dentre o grupo que consiste em L-glutamina, glutamato, carbamoil-P, glutamato, D-glutamina e n-acetilglutamina ou uma combinação dos mesmos.

34. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a entidade de aminoácido de NAC é escolhida dentre o grupo que consiste em NAC, serina, acetilserina, cistationina, glutationa, homocisteína, metionina, D-cisteína, L-cisteína, cisteamina e cistina ou uma combinação das mesmas.

35. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a entidade de aminoácido de H é escolhida dentre o grupo que consiste em L-histidina, histidinol, histidinal, ribose-5-fosfato, carnosina, histamina, urocanato, D-histidina e N-acetil-histidina ou uma combinação dos mesmos.

36. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a entidade de aminoácido de K é escolhida dentre o grupo que consiste em L-lisina, diaminopimelato, aspartato, trimetil-lisina, carnitina, sacaropina, D-lisina e N-acetil-lisina ou uma combinação dos mesmos.

37. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a entidade de aminoácido de F é escolhida dentre o grupo que consiste em L-fenilalanina, fenilpiruvato, tirosina, D-fenilalanina e N-acetil-fenilalanina ou uma combinação dos mesmos.

38. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a entidade de aminoácido de T é escolhida dentre o grupo que consiste em L-treonina, homosserina, O-fosfo-homosserina, oxbutirato, D-treonina e N-acetil-treonina ou uma combinação dos mesmos.

39. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende:

a) uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R e uma entidade de aminoácido de Q;

b) por exemplo, uma entidade de NAC, por exemplo, NAC;

c) uma entidade de EAA escolhida dentre uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de aminoácido de T ou uma combinação de duas, três, ou quatro; e

- d) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis; fornecida em:
 - e) pelo menos uma entidade de aminoácido não é fornecida como um peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento; e em que:
 - (i) a entidade de aminoácido de (a) é selecionada a partir da Tabela 2; e
 - (ii) uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de R e a entidade de aminoácido de Q estão presentes em uma quantidade mais alta (% em peso) que a entidade de aminoácido de L.
40. Método para tratar um ou mais sintomas selecionados dentre imobilização, má nutrição, jejum, envelhecimento, autofagia, síntese de proteína reduzida, resistência anabólica, integridade da junção, resistência à insulina, biogênese mitocondrial diminuída, miogênese diminuída ou crescimento de miotubo, anaplerose ou um déficit de energia, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição que compreende:
- a) uma entidade de aminoácido de leucina (L), uma entidade de aminoácido de arginina (R) e uma entidade de aminoácido de glutamina (Q);
 - b) uma entidade de N-acetilcisteína (NAC), por exemplo, NAC; e
 - c) uma entidade de aminoácido essencial (EAA) escolhida dentre uma entidade de aminoácido de histidina (H), uma entidade de aminoácido de lisina (K), uma entidade de aminoácido de fenilalanina (F) e uma entidade de aminoácido de treonina (T) ou uma combinação de dois, três, ou quatro das EAAs;
- fornecida em:
- d) pelo menos uma entidade de aminoácido não é fornecida

como um peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento; e em que

(i) a entidade de aminoácido de (a) é selecionada a partir da Tabela 2; e

(ii) uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de R e a entidade de aminoácido de Q estão presentes em uma quantidade mais alta (% em peso) que a entidade de aminoácido de L.

41. Método para melhorar a função muscular, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição que compreende:

a) uma entidade de aminoácido de leucina (L), uma entidade de aminoácido de arginina (R) e uma entidade de aminoácido de glutamina (Q);

b) uma entidade de N-acetilcisteína (NAC), por exemplo, NAC; e

c) uma entidade de aminoácido essencial (EAA) escolhida dentre uma entidade de aminoácido de histidina (H), uma entidade de aminoácido de lisina (K), uma entidade de aminoácido de fenilalanina (F) e uma entidade de aminoácido de treonina (T) ou uma combinação de dois, três, ou quatro das EAAs;

fornecida em:

d) pelo menos uma entidade de aminoácido não é fornecida como um peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento; e em que

(i) a entidade de aminoácido de (a) é selecionada a partir da Tabela 2; e

(ii) uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de R e a entidade de aminoácido de Q estão presentes em uma quantidade mais alta (% em peso) que a entidade de aminoácido de L.

42. Método, de acordo com a reivindicação 40 ou 41, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem uma doença ou um distúrbio selecionado dentre o grupo que consiste em uma doença muscular rara, atrofia muscular, sarcopenia, deterioração muscular, decaimento muscular, caquexia, miopatia induzida por fármaco, distrofia muscular, miopenia, fraqueza muscular, fraqueza muscular percebida, miopatia adquirida por ICU, miopatia relacionada a queimaduras, um distúrbio neuromuscular, distrofia diafragmética induzida por ventilador, hiponatremia, hipocalcemia, uma deficiência de cálcio, hipercalcemia, esclerose lateral amiotrófica e uma doença de fraqueza óssea.

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 42, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi ou é identificado como tendo função muscular diminuída devido a envelhecimento, lesão, atrofia muscular, infecção, doença, derrame ou fratura ou outro trauma.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 43, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi submetido a uma cirurgia do manguito rotador, cirurgia do joelho, cirurgia do quadril, substituição de articulação, cirurgia de reparo de lesão ou usou um gesso antes da administração da composição.

45. Composição dietária caracterizada pelo fato de que compreende:

a) uma entidade de aminoácido de L, uma entidade de aminoácido de R e uma entidade de aminoácido de Q;

b) uma entidade de NAC, por exemplo, NAC; e

c) uma entidade de EAA escolhida dentre uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de aminoácido de T ou uma combinação de duas, três, ou quatro; contanto que:

d) pelo menos uma entidade de aminoácido não seja um

peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento.

46. Composição dietária, de acordo com a reivindicação 45, caracterizada pelo fato de que a composição dietária é escolhida dentre um alimento médico, um alimento funcional ou um suplemento.

47. Método para fornecer entidades de aminoácido a um indivíduo caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição que compreende:

a) uma entidade de aminoácido de leucina (L), uma entidade de aminoácido de arginina (R) e uma entidade de aminoácido de glutamina (Q);

b) uma entidade de N-acetilcisteína (NAC), por exemplo, NAC; e

c) uma entidade de aminoácido essencial (EAA) escolhida dentre uma entidade de aminoácido de histidina (H), uma entidade de aminoácido de lisina (K), uma entidade de aminoácido de fenilalanina (F) e uma entidade de aminoácido de treonina (T) ou uma combinação de dois, três ou quatro das EAAs;

fornecida em:

d) pelo menos uma entidade de aminoácido não é fornecida como um peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento; e em que

(i) a entidade de aminoácido de (a) é selecionada a partir da Tabela 2; e

(ii) uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de R e a entidade de aminoácido de Q estão presentes em uma quantidade mais alta (% em peso) que a entidade de aminoácido de L.

48. Método para fabricar ou produzir uma composição caracterizado pelo fato de que compreende formar uma composição que compreende o seguinte:

a) uma entidade de aminoácido de L,

- b) uma entidade de aminoácido de R;
 - c) uma entidade de aminoácido de Q;
 - d) uma entidade de NAC, por exemplo, NAC; e
 - e) uma entidade de EAA escolhida dentre uma entidade de aminoácido de H, uma entidade de aminoácido de K, uma entidade de aminoácido de F e uma entidade de aminoácido de T ou uma combinação de duas, três, ou quatro; contanto que:
 - f) pelo menos uma entidade de aminoácido não seja um peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento, em que:
 - (i) uma entidade de aminoácido de (a) é selecionada a partir da Tabela 2; e
 - (ii) uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de R e a entidade de aminoácido de Q estão presentes em uma quantidade mais alta (% em peso) que a entidade de aminoácido de L.
49. Composição caracterizada pelo fato de que compreende:
- a) uma entidade de aminoácido de leucina (L), uma entidade de aminoácido de arginina (R) e uma entidade de aminoácido de glutamina (Q);
 - b) uma entidade de N-acetilcisteína (NAC), por exemplo, NAC; e
 - c) uma entidade de aminoácido essencial (EAA) escolhida dentre uma entidade de aminoácido de histidina (H), uma entidade de aminoácido de lisina (K), uma entidade de aminoácido de fenilalanina (F) e uma entidade de aminoácido de treonina (T) ou uma combinação de dois, três, ou quatro das EAAs;
- fornecida em:
- d) pelo menos uma entidade de aminoácido não é fornecida como um peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento; e em que

(i) a entidade de aminoácido de (a) é selecionada a partir da Tabela 2; e

(ii) uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de R e a entidade de aminoácido de Q estão presentes em uma quantidade mais alta (% em peso) do que a entidade de aminoácido de L, em que a dita composição é para uso na melhora da função muscular.

50. Composição caracterizada pelo fato de que compreende:

a) uma entidade de aminoácido de leucina (L), uma entidade de aminoácido de arginina (R) e uma entidade de aminoácido de glutamina (Q);

b) uma entidade de N-acetilcisteína (NAC), por exemplo, NAC; e

c) uma entidade de aminoácido essencial (EAA) escolhida dentre uma entidade de aminoácido de histidina (H), uma entidade de aminoácido de lisina (K), uma entidade de aminoácido de fenilalanina (F) e uma entidade de aminoácido de treonina (T) ou uma combinação de dois, três, ou quatro das EAAs;

fornecida em:

d) pelo menos uma entidade de aminoácido não é fornecida como um peptídeo com mais do que 20 resíduos de aminoácidos de comprimento; e em que

(i) a entidade de aminoácido de (a) é selecionada a partir da Tabela 2; e

(ii) uma ou ambas dentre a entidade de aminoácido de R e a entidade de aminoácido de Q estão presentes a uma quantidade mais alta (% em peso) do que a entidade de aminoácido de L, em que a dita composição é para uso em um método, como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes.

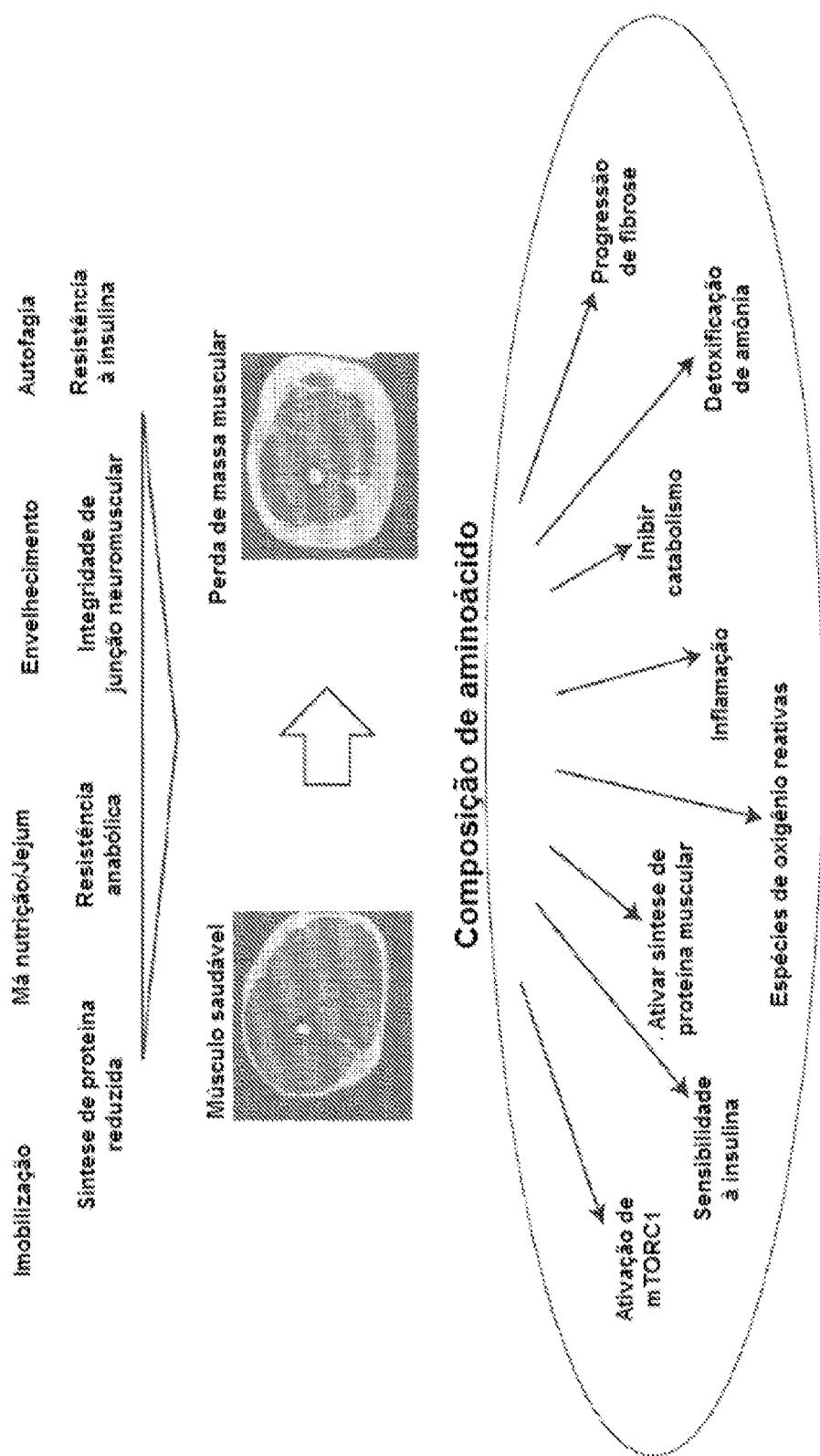


FIG. 1

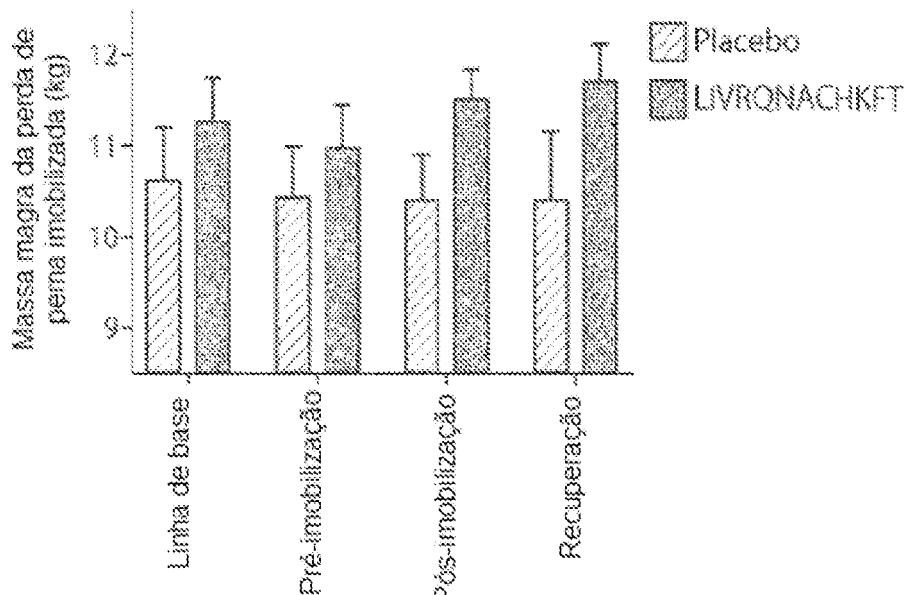


FIG. 2A

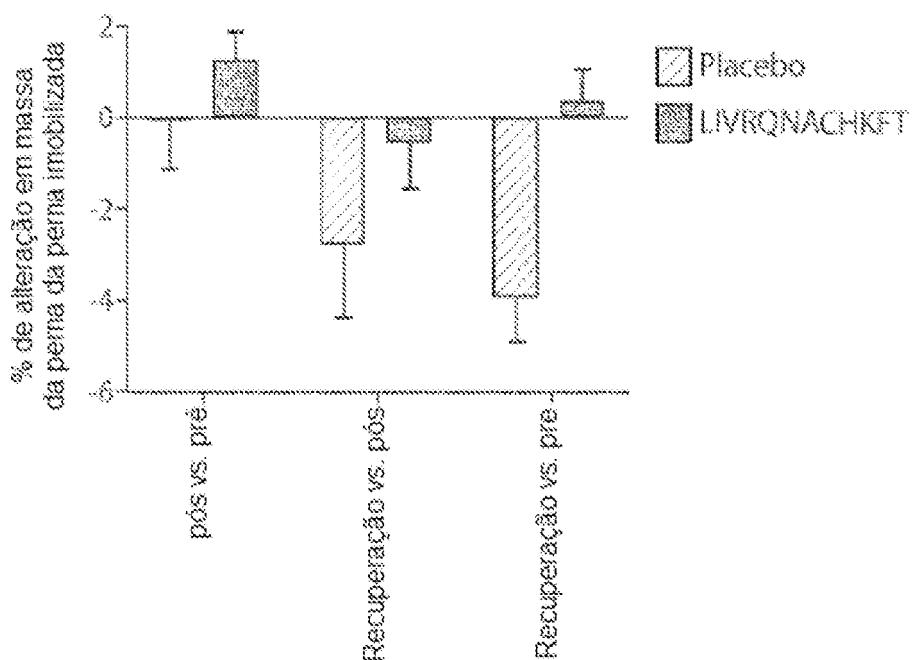


FIG. 2B

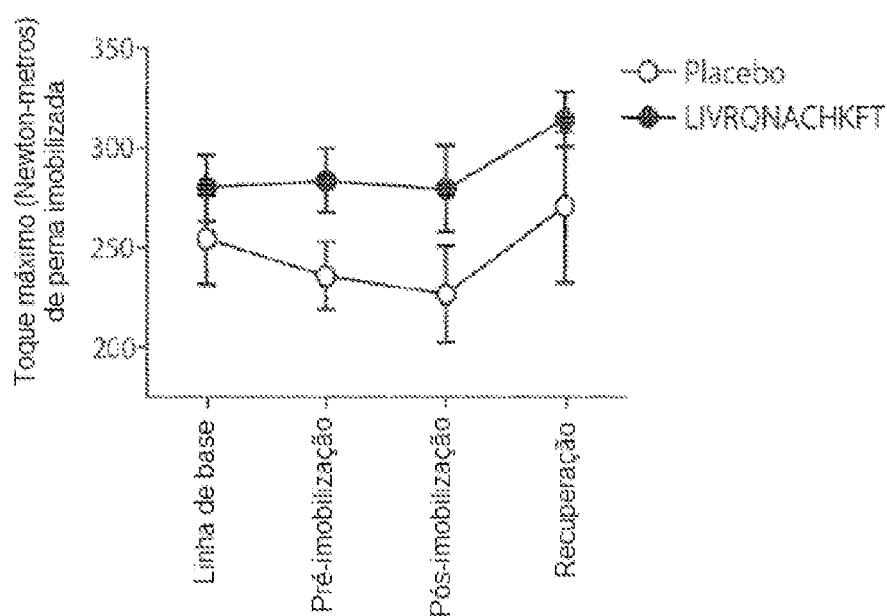


FIG. 3A

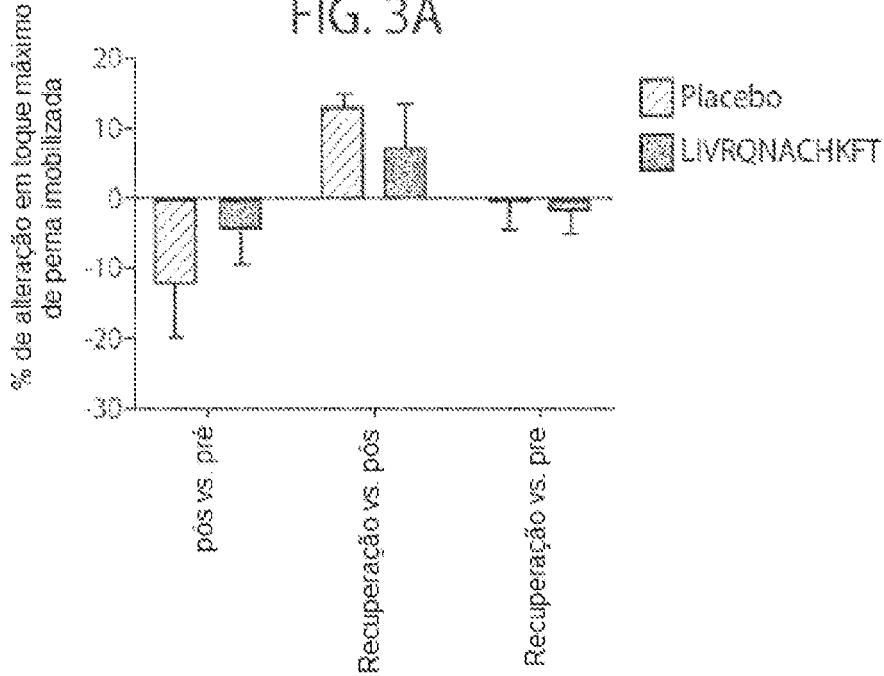


FIG. 3B

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES DE AMINOÁCIDO E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS E DISTÚRBIOS MUSCULARES**".

Esta descrição refere-se a composições que compreendem entidades de aminoácido. A descrição também refere-se a métodos para aumentar a função muscular que compreende administrar uma quantidade eficaz das composições a um indivíduo que precisa do mesmo.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: LISTAGEM DE SEQUÊNCIA EV - 24-06-2019 - P240745.
- Data de Geração do Código: 24/06/2019
- Hora de Geração do Código: 16:46:04
- Código de Controle:
 - Campo 1: 6AFAAB3D31CF07BF
 - Campo 2: 3D1A6102AE7BEE8C