



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0710044-2 A2**

(22) Data de Depósito: 02/04/2007  
(43) Data da Publicação: 02/08/2011  
(RPI 2117)



\* B R P I 0 7 1 0 0 4 4 A 2 \*

(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/198 2006.01  
A61P 1/06 2006.01

(54) Título: **TRATAMENTOS USANDO CITRULINA**

(30) Prioridade Unionista: 17/05/2006 US 60/747,493,  
04/04/2006 US 60/789,330, 04/04/2006 US 60/789,330, 17/05/2006  
US 60/747,493

(73) Titular(es): Nestec S.A.

(72) Inventor(es): Candis Kvamme, Kala Marie Kaspar, Nicolaas  
Emile Deutz, Norman Alan Greenberg, Yvette Charlotte Luiking

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007008143 de 02/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/114903 de 11/10/2007

(57) Resumo: TRATAMENTOS USANDO CITRULINA presente invenção refere-se a um método e formulação para o tratamento ou manutenção de condições que seriam beneficiadas pelo aumento ou manutenção dos níveis de arginina no sangue, e tendo melhores características de sabor sobre as suplementações atuais de arginina. Além disso, esta manutenção dos níveis de arginina no sangue será benéfica em doenças agudas ou crônicas com uma taxa de conversão de arginina em citrulina prejudicada. Além disso, a invenção fornece um método para tratar pelo menos uma entre saciedade e dispepsia em um indivíduo. Em uma modalidade, o método inclui administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de L-citrulina.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "TRATAMEN-  
TOS USANDO CITRULINA".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo Técnico da Invenção

5                   A presente invenção refere-se ao tratamento e manutenção de condições que seriam beneficiadas pelo aumento ou manutenção dos níveis de arginina no sangue, e tendo melhores características de sabor do que as atuais suplementações de arginina. Além disso, a invenção refere-se generi-  
camente ao tratamento de saciedade precoce, e mais particularmente, à  
10 administração de L-citrulina para promover o relaxamento de músculos lisos do estômago. Adicionalmente, a invenção refere-se genericamente ao uso de citrulina para os benefícios de maior cicatrização de feridas e melhor mi-  
crocirculação em pacientes com enfraquecimento renal, quando recebem a  
administração antes que a diálise seja iniciada ou enquanto recebem a diáli-  
15 se, ou em ambas situações.

Técnicas Anteriores

A saciedade precoce é a sensação de plenitude antes do consumo de calorias e/ou líquidos adequados. A dispepsia é um distúrbio do sistema digestivo distinguido por sintomas abdominais superiores crônicos  
20 ou recorrentes, incluindo saciedade prematura, desconforto, azia e/ou náusea após a ingestão de alimentos. A saciedade precoce aguda ou prolongada ou dispepsia pode resultar em subnutrição e/ou desidratação. Alguns indivíduos, tais como os pacientes de câncer, aqueles com doenças crônicas tais como vírus da imunodeficiência humana (HIV), e idosos, experimentam  
25 freqüentemente saciedade precoce e/ou dispepsia. Estes indivíduos e mais possivelmente, portanto, experimentam ingestão calórica ou líquida insuficiente, o que pode complicar ainda mais problemas de saúde existentes.

Os métodos conhecidos para tratar saciedade precoce e dispepsia se concentram genericamente na estimulação do apetite individual ou na  
30 administração de suplementos dietéticos ricos em nutrientes e calorias em baixos volumes. Nenhum método é satisfatório. Aumentar o apetite de um indivíduo que experimenta saciedade precoce ou dispepsia simplesmente

aumenta a possibilidade de que o indivíduo continue a comer depois de se sentir cheio ou no início de sintomas dispépticos, causando frequentemente grande desconforto. Os suplementos dietéticos ricos em nutrientes e calorias não são genericamente tão saborosos quanto a dieta individual normal e são, portanto, menos possíveis de serem consumidos nas quantidades necessárias para mitigar os efeitos de má nutrição e/ou desidratação de saciedade precoce ou dispepsia.

Os músculos do estômago fornecem retroalimentação para o cérebro através da estimulação de receptores de estiramento e de nutrientes. Quando o estômago distende como resultado da ingestão de alimentos, os receptores de estiramento são ativados no músculo do estômago, disparando sinais inibitórios no nervo vago, resultando em um desejo de parar de comer. Tal distensão é particularmente evidente no reflexo de acomodação do fundo. Caso os músculos estomacais relaxem, particularmente aqueles do fundo, há uma redução na saciedade que permite que um indivíduo consuma mais alimentos antes de a saciedade ser atingida. Assim sendo, o relaxamento do músculo liso do estômago impede a saciedade precoce, aumentando a quantidade de comida presente no estômago antes da ativação de receptores de estiramento.

Outros métodos para tratar saciedade precoce têm, portanto, se concentrado no relaxamento dos músculos estomacais. O mecanismo bioquímico pelo qual os músculos lisos do estômago são relaxados é conhecido. O óxido nítrico (NO) se liga a um receptor de proteína celular (por exemplo, guanilil ciclase) através da interação com um íon metálico na proteína ou um átomo de enxofre na cisteína. A ligação de NO causa uma mudança na proteína, o que, por sua vez, causa um aumento na concentração do segundo monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). GMPc causa relaxamento do músculo liso, tal como aquele do esfíncter esofágico inferior, fundo, piloro, esfíncter de Oddi, intestino, e ânus. Assim sendo, um aumento em NO levará a um relaxamento aumentado do músculo liso, incluindo os músculos lisos do estômago, particularmente do fundo.

A principal fonte de NO é o aminoácido arginina. A arginina é

metabolizada para dar citrulina e NO por intermédio da enzima óxido nítrico sintase (NOS). Conseqüentemente, um método para tratar saciedade precoce por intermédio do relaxamento dos músculos estomacais poderia incluir o maior consumo de arginina. A dificuldade com este método, entretanto, é

5 que apenas uma parte da arginina consumida por um indivíduo permanece disponível para metabolização para NO. Tanto quanto 60% da arginina ingerida são metabolizados no fígado por arginase antes de entrar na circulação, onde qualquer arginina remanescente pode ser metabolizada para citrulina e NO. Conseqüentemente, esse método requereria a ingestão de uma grande

10 quantidade de um suplemento rico em arginina para induzir um relaxamento de músculos do estômago. Tal grande quantidade de um suplemento dietético em si induziria um efeito de saciedade, contrariando qualquer efeito relaxante produzido pela subseqüente produção de NO. Uma fonte alternativa de arginina é a produção endógena de arginina a partir do aminoácido citru-

15 lina. Esta rota contribui com cerca de 20% para a produção global de arginina do corpo. A citrulina é produzida no intestino e entra na circulação sem ser metabolizada pelo fígado, com uma conversão quase completa em arginina nos rins.

Para esta finalidade, existe uma necessidade de se obter um

20 método para tratar saciedade precoce, que não padeça dos defeitos acima.

Além disso, o uso de alguns aminoácidos dietéticos, incluindo L-arginina, em composições nutricionais orais tem um sabor objetável em pH alcalino. No caso de L-arginina ele é o resultado direto da sua cadeia lateral básica. O pedido de patente nº US 2002/0193342, em nome de Hamman &

25 Calton (2002), "Modifying undesirable tastes", descreve o uso de sucralose para mascarar o sabor de aminoácido livre. A patente nº US 5.780.039, expedida para Greenberg *et al.*, (1998) descreve o sabor melhorado de uma composição nutricional oral que contém arginina e encapsulação de ácidos graxos. O pedido de patente nº US 2002/0068365 em nome de Kuhrts

30 (2002) usa pequenos grânulos revestidos de 80% de L-arginina e 20% de revestimento. O revestimento proporcionou o mascaramento da L-arginina amarga e produziu uma mistura de bebida com liberação prolongada. Os

métodos anteriores, embora eficazes para mascarar os sabores, o problema subjacente do sabor da L-arginina ainda existe.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 A invenção fornece um método para tratar pelo menos uma entre saciedade e dispepsia em um indivíduo. Em uma modalidade, o método inclui administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de L-citrulina.

Um primeiro aspecto da invenção fornece um método para tratar pelo menos uma entre saciedade e dispepsia em um indivíduo, sendo que o método compreende: aumentar a concentração de óxido nítrico (NO) nas  
10 células do indivíduo, onde a maior concentração de NO resulta em um relaxamento de músculos lisos do estômago.

Um segundo aspecto da invenção fornece um suplemento nutricional administrável por via oral, que compreende: uma quantidade de L-citrulina eficaz para causar um aumento em uma concentração de óxido nítrico (NO) nas células de um indivíduo.  
15

Um terceiro aspecto da invenção é melhorar o sabor das composições, que inclui o sabor amargo do aminoácido L-citrulina. Tipicamente, o pH de uma solução é equilibrado através da adição de um ácido, tal como ácido fosfórico, mas este ácido adicional pode aumentar os problemas na  
20 estabilidade de bebidas. Entretanto, a substituição completa ou parcial de L-arginina por L-citrulina resulta em uma bebida com pH mais neutro que não requer ácido suplementar (por exemplo, ácido fosfórico) para equilibrar o pH.

Um quarto aspecto da invenção é um mecanismo eficaz para aumentar ou manter os níveis de arginina no sangue, usando uma suplementação oral de L-citrulina ou L-ornitina. A arginina tem muitos efeitos no  
25 corpo, que incluem modulação da função imunológica, cicatrização de feridas, secreção de hormônios, tônus vascular, sensibilidade à insulina, e função endotelial. Está dentro do âmbito desta invenção que o uso de citrulina para manter os níveis de arginina levaria a benefícios similares.

30 Um quinto aspecto da invenção é um mecanismo de efeito para o tratamento ou profilaxia de uma doença aguda ou crônica em um mamífero, especialmente um ser humano, que se distingue por uma taxa de conver-

são de citrulina em arginina mais baixa do que o normal, compreendendo pelo menos um de citrulina ou um precursor de citrulina, em uma dose diária para o dito mamífero de pelo menos uma quantidade pela qual a taxa de conversão de citrulina em arginina é reduzida.

5 Um sexto aspecto da invenção é o uso de citrulina para os benefícios de maior cicatrização de feridas e melhor microcirculação em pacientes com enfraquecimento renal, quando administrado antes de a diálise ser iniciada ou enquanto recebe a diálise, ou em ambas situações. Isto é, pelo menos parcialmente realizada por produção de uréia e/ou amônia reduzida  
10 pelo mamífero.

Os aspectos ilustrativos da presente invenção são projetados para solucionar os problemas em questão descritos e outros problemas não discutidos, que podem ser descobertos por um versado nessas técnicas.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

15 Como indicado acima, a invenção fornece um método para tratar saciedade precoce e/ou dispepsia em um indivíduo. A invenção fornece ainda produtos para tal tratamento.

Como aqui utilizados, os termos "tratamento", "tratando" e "tratar" referem-se ao tratamento profilático ou preventivo e tratamento curativo  
20 ou modificador de doença, incluindo o tratamento de pacientes em risco de contrair ou suspeitos de terem contraído uma doença, bem como pacientes que estão enfermos ou foram diagnosticados como sofrendo de uma doença ou condição médica. Os termos "tratamento", "tratando" e "tratar" referem-se também à manutenção e/ou produção de saúde em um indivíduo que não  
25 sofre de uma doença, mas que pode estar suscetível ao desenvolvimento de uma condição doentia, tal como saciedade prematura ou dispepsia. Conseqüentemente, uma "quantidade eficaz" é uma quantidade que trata uma doença ou condição médica em um indivíduo ou, mais genericamente, produz um benefício nutricional, fisiológico ou médico para o indivíduo.

30 Como aqui utilizado, o termo "mamífero" inclui, porém sem limitações, roedores, mamíferos aquáticos, animais domésticos tais como cães e gatos, animais de fazendas tais como ovelhas, porcos, gado bovino e ca-

valos, e seres humanos. Quando o termo "mamífero" é usado neste relatório descritivo, contempla-se que ele se aplica também a outros animais que são capazes do efeito apresentado ou pretendido para ser apresentado pelo mamífero.

5                    Como descrito acima, a arginina, de mesma forma que a maioria dos aminoácidos, é amplamente metabolizada no fígado antes da entrada no sistema circulatório. Isto limita a utilidade da arginina como uma fonte de óxido nítrico (NO) para o relaxamento de músculos lisos.

10                    Entretanto, poucos aminoácidos atravessam o fígado com pouca ou nenhuma metabolização. Um desses aminoácidos é a L-citrulina, um precursor de arginina. Da mesma forma que a arginina é convertida em citrulina e NO, a L-citrulina é convertida em arginina nas mitocôndrias. A maior parte da L-citrulina circulante é convertida nos rins, que compreendem tecido altamente ativo de forma metabólica. Assim sendo, a L-citrulina que circula na  
15                    corrente sanguínea é primeiramente convertida em arginina e depois em citrulina e NO nas células.

                          Significativamente, a conversão de L-citrulina em arginina ocorre continuamente, desde que a L-citrulina esteja circulando na corrente sanguínea. Como resultado, a L-citrulina circulante torna possível manter concentrações elevadas de arginina no decorrer do tempo, o que, por sua vez, torna  
20                    possível manter uma liberação regular de NO nas células, causando um relaxamento dos músculos estomacais e um abatimento ou evitação de saciedade precoce. Pelo menos alguns casos de dispepsia estão associados com a contração de músculos lisos do sistema digestivo, particularmente dos  
25                    músculos lisos do estômago. Conseqüentemente, a administração de L-citrulina pode ser usada também para tratar dispepsia.

                          De acordo com a invenção, uma quantidade eficaz de L-citrulina pode ser administrada a um indivíduo por inúmeros métodos, como deve ser reconhecido pelos versados nessas técnicas. Em uma modalidade, uma  
30                    quantidade eficaz de L-citrulina é administrada a um indivíduo em um suplemento nutricional administrável por via oral. Um suplemento de acordo com a invenção pode conter ainda inúmeros ingredientes que proporcionam

um benefício nutricional fisiológico ou médico para um indivíduo. Tais ingredientes incluem, por exemplo, proteínas, fibras solúveis e/ou insolúveis, ácidos graxos, vitaminas, minerais, açúcares e/ou outros carboidratos, sabores, e medicamentos ou outros agentes terapêuticos.

5 O uso de alguns aminoácidos dietéticos, incluindo L-arginina, em composições nutricionais orais têm um sabor objetável em pH alcalino. No caso de L-arginina, ele é o resultado direto da sua cadeia lateral básica. Para melhorar o sabor da composição oral, o pH alto/alcalino da composição é neutralizado através da adição de um ácido (pH baixo). A acidez mais alta  
10 melhora também o sabor destas composições reduzindo os sabores amargos associados ao aminoácido básico (por exemplo, L-arginina).

Complicações adicionais advêm quando ácidos são usados em composições nutricionais. Por exemplo, o ácido fosfórico é freqüentemente usado, mas resulta em teor elevado de fósforo da composição. O aminoácido L-citrulina é um precursor para a L-arginina. Como resultado, propõe-se  
15 que a L-citrulina possa substituir a L-arginina em composições nutricionais. Diferentemente da arginina, a citrulina não é metabolizada pelo fígado depois da entrada na corrente sanguínea através da absorção a partir da dieta ou produção intestinal *de novo*. A citrulina é convertida enzimaticamente em  
20 arginina pelas mitocôndrias por intermédio de uma parte do ciclo de uréia.

Devido ao fato de que o uso de citrulina elimina a necessidade de usar ácido para neutralizar o pH e para compensar os sabores amargos causados pelo aminoácido básico L-arginina, é mais fácil incluir gorduras dietéticas em uma composição nutricional. É um desafio substancial adicio-  
25 nar gorduras dietéticas a composições com pH muito alto ou baixo. Como resultado, propõe-se que a citrulina seja uma alternativa viável à arginina em uma composição dietética, pois ela aumenta as opções na formulação. Como resultado, os benefícios do uso de citrulina incluem redução de ácidos e a capacidade de incorporar lipídeos dietéticos na composição, para melhorar  
30 o valor nutricional da composição.

É um desafio substancial adicionar gorduras dietéticas a composições com pH muito alto ou baixo. As composições nutricionais líquidas que

compreendem L-arginina requerem a inclusão de ácido para compensar o sabor amargo conferido pelo pH alcalino da L-arginina. A substituição de L-arginina por L-citrulina, seja completamente ou em parte, elimina ou reduz a necessidade de grandes quantidades de ácido na composição, respectivamente.

Outro aspecto da invenção é uma composição apropriada para o tratamento ou profilaxia de uma doença aguda ou crônica em um mamífero, especialmente um ser humano, que se distingue por uma taxa de conversão de citrulina em arginina mais baixa do que a normal, compreendendo pelo menos um de citrulina ou um precursor de citrulina, em uma dose diária para o dito mamífero de pelo menos uma quantidade pela qual a taxa de conversão de citrulina em arginina é reduzida.

A deficiência em arginina pode ocorrer dentro de horas de cirurgia ou outros traumatismos como resultado de mudanças fisiológicas no insulto infligido sobre o corpo. A deficiência pode ocorrer também durante sépsis. A deficiência de arginina é, pelo menos em técnica, causada pela atividade aumentada da enzima arginase, e portanto, maior atividade de arginina.

A citrulina pode ser dada por intermédio do trato gastrointestinal em produtos orais e entéricos. A citrulina, de forma endógena, é um produto do metabolismo de glutamina no intestino, gerado a partir de ornitina como parte do ciclo de uréia, e formado por óxido nítrico sintases distribuídas no corpo. A arginina é gerada a partir de citrulina, principalmente no rim, através do seu metabolismo por arginossuccinato sintase (EC 6.3.4.5) e arginossuccinato liase (EC 4.3.2.1).

Pacientes sépticos foram considerados deficientes em arginina como resultado de menor produção de arginina a partir de citrulina e também ingestão dietética inadequada. Isto resultou no uso de fórmulas entéricas enriquecidas em arginina. A arginina é o precursor para óxido nítrico, um vasodilatador conhecido. A produção intensificada de óxido nítrico devido à infusão de arginina foi considerada prejudicial por causa da instabilidade hemodinâmica prevista e da nitrosilação de proteínas. Portanto, estes efeitos

foram estudados durante a suplementação contínua prolongada intravenosa de arginina como um único componente em pacientes com sépsis grave.

### EXEMPLO 1

#### Métodos

5 De acordo com um desenho de estudo duplo-cego controlado com placebo, pacientes de centro de tratamento intensivo (CTI) co sépsis grave/choque séptico (< 48 h; pontuações APACHE II entre 18-41) foram randomizados em um grupo de tratamento com L-arginina-HCl intravenosa por 72 h (1,2  $\mu$ mol/kg.min, n = 9) ou L-alanina isocalórica (placebo; n = 9).  
 10 Todos os pacientes foram tratados com norepinefrina em uma faixa entre 0,08 e 0,9 g/kg.min no início do estudo. As hemodinâmicas foram registradas em intervalos de 2 h durante o protocolo inteiro. O sangue foi amostrado no início e em intervalos de 24 h e analisado quanto os níveis plasmáticos de nitrotirosina. Medições ANOVA repetidas foram usadas; os dados são mé-  
 15 dias  $\pm$  (SEM).

#### Resultados

A nitrotirosina plasmática não diferiu entre pacientes tratados com arginina ou placebo (para comparação, os valores normais são cerca de 1 nM). Nenhuma diferença significativa na pressão sanguínea sistêmica e na  
 20 dose de norepinefrina entre os grupos foi observada.

	Grupo	Início	24	48	72 h	P
Nitrotirosina plas- mática (nM)	PLAC	0,45 $\pm$ 0,04	0,44 $\pm$ 0,05	3,15 $\pm$ 2,4	9,57 $\pm$ 8,39	
	ARG	0,54 $\pm$ 0,07	0,55 $\pm$ 0,10	1,20 $\pm$ 0,49	2,11 $\pm$ 1,31	
MAP (mm de Hg)	PLAC	78 $\pm$ 3	79 $\pm$ 4	82 $\pm$ 4	86 $\pm$ 4	T (0,09)
	ARG	82 $\pm$ 4	81 $\pm$ 3	85 $\pm$ 4	84 $\pm$ 5	

PLAC, placebo; ARG, tratados com arginina. Medições ANOVA repetidas; T, efeito do tempo.

#### Conclusões:

25 A infusão de arginina não intensifica o efeito oxidante sobre as proteínas plasmáticas e não afeta a pressão sanguínea sistêmica. Portanto,

os efeitos prejudiciais de arginina sobre a tensão oxidante ou a condição hemodinâmica em pacientes sépticos graves não estão presentes. Portanto, a administração de citrulina leva a uma correção da deficiência em arginina, em alguns casos possivelmente elevando os níveis de arginina sobre os níveis normais estabelecidos, e teoriza-se que esta elevação seja a maneira de o corpo encontrar uma demanda excessiva em algumas situações fisiologicamente estressantes. Acredita-se que estes níveis sejam seguros, pois não se acredita em converter citrulina em excesso em arginina.

Estudos recentes demonstraram que o nível em pacientes sob hemodiálise é elevado antes e depois da corrida de diálise (Chuang *et al.*, *Clinica Chimica Acta* 364:216 (2006)). A citrulina também é elevada antes e depois da corrida de diálise. Entretanto, o nível de arginina foi diminuído em 36% enquanto que o nível de citrulina foi diminuído em 258% durante o mesmo tratamento com diálise. Esta redução maior em citrulina levanta a possibilidade de usar citrulina como um substituto de arginina para pacientes sob diálise que estão precisando de melhor cicatrização de feridas devido a diabetes e falta de mobilidade.

A arginina excessiva demonstrou causar problemas renais adicionais em pacientes com rins comprometidos (Efron e Barbul, *J. Renal Nutr.* 9(3):142 (1999)). A citrulina pode ser usada para suprir arginina por intermédio de conversão no corpo. Adicionalmente, a citrulina tem menos um grupo amino do que a arginina. Isto reduz a quantidade de amônia e uréia produzida e diminui a tensão sobre o rim já comprometido.

Assim sendo, o uso de citrulina no lugar de arginina poderia permitir maiores benefícios de cicatrização de feridas e microcirculação em pacientes com rins enfraquecidos antes de ser iniciada a diálise e enquanto estão recebendo diálise.

Em outro aspecto desta invenção, a arginina tem muitos efeitos sobre o corpo, que incluem modulação da função imunológica, cicatrização de feridas, secreção de hormônios, tônus vascular, sensibilidade à insulina e função endotelial. Está dentro do âmbito desta invenção que o uso de citrulina para manter os níveis de arginina levaria a benefícios similares.

A descrição precedente dos vários aspectos da invenção foi apresentada com propósitos ilustrativos e descritivos. Não se pretende ser exaustivo ou limitar a invenção à forma precisa descrita, e obviamente, muitas modificações e variações são possíveis. Pretende-se que tais modificações e variações, que possam ficar evidentes para os versados nessas técnicas, estejam incluídas dentro do âmbito da invenção como definidas pelas reivindicações apensadas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar, especificamente, reduzir ou inibir, pelo menos uma entre saciedade e dispepsia em um mamífero, sendo que o método compreende: aumentar uma concentração de óxido nítrico (NO) nas células do mamífero, em que a maior concentração de NO resulta em um relaxamento de músculos lisos do estômago.
- 5
2. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o mamífero é um ser humano.
3. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a etapa de aumentar inclui administrar ao indivíduo uma quantidade de L-citrulina.
- 10
4. Método, de acordo com a reivindicação 3, em que a quantidade de L-citrulina é eficaz para causar um aumento na concentração de NO nas células do mamífero.
5. Método, de acordo com a reivindicação 4, em que pelo menos uma parte da quantidade de L-citrulina é metabolizada para formar arginina.
- 15
6. Método, de acordo com a reivindicação 5, em que pelo menos uma parte da arginina é metabolizada para formar citrulina e NO.
7. Método, de acordo com a reivindicação 3, em que a quantidade de L-citrulina é incluída em um suplemento nutricional administrável por via oral.
- 20
8. Método, de acordo com a reivindicação 7, em que o suplemento inclui ainda pelo menos um entre: uma proteína, uma fibra solúvel, uma fibra insolúvel, um ácido graxo, uma vitamina, um mineral, um carboidrato, um agente flavorizante, um medicamento, e um agente terapêutico.
- 25
9. Método, de acordo com a reivindicação 8, em que o carboidrato compreende pelo menos um açúcar.
10. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o dito mamífero tem pelo menos uma condição ou doença que tem saciedade precoce aumentada ou causa dispepsia.
- 30
11. Método, de acordo com a reivindicação 10, em que o mamífero está sofrendo de uma doença crônica.
12. Método, de acordo com a reivindicação 11, em que a doença

crônica é selecionada no grupo que consiste em: vírus da imunodeficiência humana (HIV), subnutrição, câncer, COPD, doenças que causam emaciação crônica, anorexia, anorexia relacionada à idade comumente observada em idosos, sarcopenia, distúrbios psicológicos que incluem depressão, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, ou combinações das mesmas.

13. Método, de acordo com a reivindicação 10, em que o mamífero é de tratamento com nutrição pós-parenteral, cirurgia de desvio gástrico.

14. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o mamífero está sendo tratado de câncer.

15 15. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o mamífero está sofrendo de pelo menos uma entre: subnutrição e desidratação.

16. Suplemento nutricional administrável por via oral, compreendendo: uma quantidade de L-citrulina eficaz para causar um aumento na concentração de óxido nítrico (NO nas células de um mamífero).

15 17. Suplemento nutricional, de acordo com a reivindicação 16, em que o aumento na concentração de NO é eficaz para causar um relaxamento de um músculo liso do estômago.

18. Suplemento nutricional, de acordo com a reivindicação 17, em que o relaxamento do músculo liso do estômago é eficaz para aliviar uma sensação de saciedade no indivíduo.

19. Suplemento nutricional, de acordo com a reivindicação 16, compreendendo ainda pelo menos um dos seguintes: uma proteína, uma fibra solúvel, uma fibra insolúvel, um ácido graxo, uma vitamina, um mineral, um carboidrato, um agente flavorizante, um medicamento, e um agente terapêutico.

20. Método para melhorar o sabor de um suplemento para aumentar ou manter os níveis sanguíneos de arginina, sendo que o método compreende: administrar uma composição que contém L-citrulina ou L-ornitina, um precursor ou sal de L-citrulina ou L-ornitina, ou uma combinação dos mesmos.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que o sabor é melhorado através da neutralização do pH alcalino de uma composição que

contém L-arginina através da substituição de L-arginina por L-citrulina.

22. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que o sabor melhorado é uma redução no amargor.

23. Método, de acordo com a reivindicação 18, em que o sabor  
5 melhorado se deve à adição de gorduras dietéticas.

24. Método para facilitar a adição de gorduras dietéticas a um suplemento para aumentar ou manter os níveis sanguíneos de arginina, sendo que o método compreende: administrar uma composição que contém L-citrulina ou L-ornitina, um precursor ou sal de L-citrulina ou L-ornitina, ou  
10 uma combinação dos mesmos.

25. Método para o tratamento ou profilaxia de uma doença aguda ou crônica que é caracterizada por uma taxa de conversão de citrulina em arginina mais baixa do que a normal, sendo que o método compreende: administrar uma composição que contém L-citrulina ou L-ornitina, um precursor ou sal de L-citrulina ou L-ornitina, ou uma combinação dos mesmos.  
15

26. Método, de acordo com a reivindicação 25, em que uma quantidade que contém L-citrulina ou L-ornitina, um precursor ou sal de L-citrulina ou L-ornitina ou uma combinação dos mesmos é pelo menos a quantidade pela qual a taxa de conversão de citrulina em arginina é reduzi-  
20 da.

27. Método, de acordo com a reivindicação 25, em que a composição é administrada a um mamífero.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, em que o mamífero é um ser humano.

29. Composição apropriada para o tratamento ou profilaxia de uma doença aguda ou crônica em um mamífero, em que a doença é caracterizada por uma taxa de conversão de citrulina em arginina mais baixa do que a normal, sendo que a composição compreende: pelo menos um entre citrulina ou um precursor de citrulina; em uma dose diária para o dito mamífero de pelo menos uma quantidade pela qual a taxa de conversão de citrulina em arginina é reduzida.  
25  
30

30. Composição, de acordo com a reivindicação 29, em que o

mamífero é um ser humano.

31. Método para o tratamento ou profilaxia de uma doença aguda ou crônica em um mamífero, em que a doença é caracterizada por uma taxa de conversão de citrulina em arginina mais baixa do que a normal, sendo que o método compreende: administrar uma dose diária de pelo menos um entre citrulina ou um precursor de citrulina ao dito mamífero, de pelo menos uma quantidade pela qual a taxa de conversão de citrulina em arginina é reduzida.

32. Método de acordo com a reivindicação 31, em que o mamífero é um ser humano.

33. Método, de acordo com a reivindicação 32, em que a quantidade de L-citrulina é eficaz para causar um aumento na concentração de NO nas células do indivíduo.

34. Método, de acordo com a reivindicação 31, em que pelo menos uma parte da quantidade de L-citrulina é metabolizada para formar arginina.

35. Método, de acordo com a reivindicação 31, em que pelo menos uma parte da arginina é metabolizada para formar citrulina e NO.

36. Método, de acordo com a reivindicação 31, em que a quantidade de L-citrulina está incluída em um suplemento nutricional administrável por via oral.

37. Método, de acordo com a reivindicação 31, em que o suplemento inclui ainda pelo menos um entre: uma proteína, uma fibra solúvel, uma fibra insolúvel, um ácido graxo, uma vitamina, um mineral, um carboidrato, um agente flavorizante, um medicamento, e um agente terapêutico.

38. Método para tratar ou modular a função imunológica, cicatrização de feridas, secreção de hormônios, tônus vascular, sensibilidade à insulina, e função endotelial, sendo que o método compreende administrar a um mamífero uma composição que contém L-citrulina ou L-ornitina, um precursor ou sal de L-citrulina ou L-ornitina, ou uma combinação dos mesmos.

39. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que o dito mamífero é um ser humano.

40. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que a dita L-citrulina ou L-ornitina, um precursor ou sal de L-citrulina ou L-ornitina, ou uma combinação dos mesmos modula a sensibilidade à insulina.

5 41. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que pelo menos uma parte da quantidade de L-citrulina ou L-ornitina, um precursor ou sal de L-citrulina ou L-ornitina, ou uma combinação dos mesmos é metabolizada para formar arginina.

42. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que o dito mamífero está com enfraquecimento renal.

10 43. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que o dito mamífero recebe a administração da dita composição antes de iniciar a diálise ou enquanto está recebendo diálise, ou antes de a diálise ser iniciada e enquanto está recebendo diálise.

15 44. Método, de acordo com a reivindicação 43, em que a quantidade de amônia ou uréia ou amônia e uréia produzida pelo mamífero é diminuída.

45. Método, de acordo com a reivindicação 43, em que a tensão sobre o rim é diminuída.

**RESUMO**

Patente de Invenção: **"TRATAMENTOS USANDO CITRULINA"**.

A presente invenção refere-se a um método e formulação para o tratamento ou manutenção de condições que seriam beneficiadas pelo aumento ou manutenção dos níveis de arginina no sangue, e tendo melhores características de sabor sobre as suplementações atuais de arginina. Além disso, esta manutenção dos níveis de arginina no sangue será benéfica em doenças agudas ou crônicas com uma taxa de conversão de arginina em citrulina prejudicada. Além disso, a invenção fornece um método para tratar pelo menos uma entre saciedade e dispepsia em um indivíduo. Em uma modalidade, o método inclui administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de L-citrulina.