

Feb
102

TO: SAC, NEW YORK	1
FROM: SAC, NEW YORK	0
SUBJECT: [REDACTED]	1
DATE: [REDACTED]	1

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. -
BOGOTÁ 8, COL

No. DG-235- NC06 CUBA

RECEIVED
U.S. DEPARTMENT OF JUSTICE
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
WASHINGTON, D.C.

Referencia : Expediente No. 06.123.235
Asunto : Solicitud de Patente para **ÁCIDO
GUANIDIONOACÉTICO COMO ADITIVO PARA PIENSOS**
Solicitante : **ALZCHEM TROSTBERG GMBH**
Fecha de Solicitud : 6 de diciembre de 2006

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **4354** notificado por fijación en lista del 26 de marzo de 2010. Para atender a la mencionada providencia solicité un plazo de treinta (30) días mediante memorial radicado el 23 de junio de 2010.

2. Mediante el Oficio No. **4354** se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

3. De la solicitud de patente:

El Examinador afirma que las "reivindicaciones 1 a 9 que se refieren a la utilización de ácido guanidinoacético y/o de sus sales como aditivo para piensos para animales de cría y de ceba, no se encuentran dentro del campo de la patentabilidad (productos y procedimientos)".

4. Modificación a una Solicitud en Trámite

De conformidad con lo establecido en los artículos 34 y 36 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones y divisiones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende 5 reivindicaciones, y que limita el alcance de la presente solicitud de invención.

En relación con las objeciones formuladas por el Señor Examinador respecto a la patentabilidad de la materia revelada en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

- El nuevo pliego reivindicatorio ha sido revisado con el fin de limitar la materia revelada a composiciones o piensos para animales que se encuentren dentro del campo de patentabilidad de acuerdo con la legislación vigente en Colombia.
- En consecuencia, el nuevo pliego reivindicatorio se encuentra dirigido a revelar un pienso para animales y una composición farmacéutica que comprenden como ingrediente activo el ácido guanidinoacético.

Adicionalmente, deseamos poner de presente que el producto revelado en la presente solicitud comprende como característica técnica la adición de 0.01 g hasta 5.0 g de ácido guanidinoacético y/o sales del mismo, por kg de pienso o de composición terapéutica. Por lo tanto, dicho producto debe considerarse tanto novedoso como inventivo, debido a que contiene pequeñas cantidades de ácido guanidinoacético y/o sales del mismo, lo cual no ha sido revelado con anterioridad en el estado del arte.

CAVELIER

ABOGADOS

Por consiguiente, el nuevo pliego reivindicatorio no extiende el alcance la presente invención y adicionalmente, define claramente la materia reivindicada. De la misma manera, el producto reivindicado en la nueva reivindicación 1 se encuentra definido por los componentes característicos, los cuales diferencian el producto reivindicado frente a los revelados en el estado del arte.

De la misma manera, la excepción de patentabilidad según la cual los segundos usos no son patentables no resulta aplicable al presente caso, por cuando se esta reivindicando un producto del que no existe evidencia de que haya sido revelado con anterioridad por el estado del arte, tal y como lo exige el artículo 21 de la Decisión 486.

5. Anexos.

- Nuevo pliego reivindicatorio con 7 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.

Señora Directora,

Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Bogotá

T.P.A. No. 23.555

COLO-16531-843-001-5

✓ COLO-06758-841-001-8

DVF\DVF\ID-175674\WPCL6758

No. M-2010-175674\DVF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: ALZCHEM TROSTBERG GMB Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Dr.-Albert-Frank-Straße 32, 83308 Trostberg, Alemania Domicilio: Trostberg, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Luz Clemencia de PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 35.456.344 TP 23.555
4	Número de expediente: <u>06.123.235</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA

Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

DVF

740
109

110

REIVINDICACIONES

1. Pienso que comprende de 0.01 g hasta 5.0 g de acido guanidinoacético y/o sales del mismo como aditivo para pienso, por kg de pienso.
2. Composición terapéutica que comprende de 0.01 g hasta 5.0 g de acido guanidinoacético y/o sales del mismo como aditivo, por kg de composición terapéutica.
3. El pienso o la composición terapéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque las sales del acido guanidinoacético, corresponden a sales de acido clorhídrico , acido bromhídrico y/o acido fosfórico.
4. El pienso o la composición terapéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende el componente correspondiente a acido guanidinoacético de 1.0 a 5.0 g/kg de pienso o composición terapéutica.
5. El pienso o la composición terapéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en la forma de polvo, gránulos, pastillas, capsulas, pellets, conglomerados o productos en gel..
6. El pienso o la composición terapéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 in combinación con otros compuestos psicológicamente activos seleccionados del grupo de los carbohidratos, las grasas, los amino ácidos, las proteínas, las vitaminas, los minerales y/o de elementos de traza, particularmente, metionina, betaina, colina y otros grupos donadores de metil psicológicamente activos, y además derivados y mezclas de los mismos.
7. Pienso húmedo o seco que comprende de 0.01 g hasta 5.0 g de acido guanidinoacético y/o sales del mismo por kg de pienso.



US 20040054006A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**

Kaddurah-Daouk et al.

(10) **Pub. No.: US 2004/0054006 A1**

(43) **Pub. Date: Mar. 18, 2004**

(54) **USE OF CREATINE OR CREATINE
ANALOGS FOR THE PREVENTION AND
TREATMENT OF TRANSMISSIBLE
SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES**

(60) Provisional application No. 60/141,025, filed on Jun.
25, 1999.

Publication Classification

(76) Inventors: **Rima Kaddurah-Daouk**, Belmont, MA
(US); **Yazan Mufti**, Amman (JO)

(51) **Int. Cl.⁷ A61K 31/198**
(52) **U.S. Cl. 514/565**

Correspondence Address:
LAHIVE & COCKFIELD, LLP
28 STATE STREET
BOSTON, MA 02109 (US)

(57) **ABSTRACT**

(21) Appl. No.: **10/624,785**

(22) Filed: **Jul. 22, 2003**

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 09/602,466, filed on
Jun. 23, 2000, now abandoned.

The present invention relates to the use of creatine compounds including creatine, creatine phosphate or analogs of creatine, such as creatine-pyruvate, creatine ascorbate, cyclocreatine, 3 guanidinopropionic acid, guanidinoacetate, homocyclocreatine for preventing or treating TSE diseases of the nervous system. The Creatine compounds which can be used in the present method include (1) creatine, creatine phosphate and analogs of these compounds which can act as substrates or substrate analogs for creatine kinase; (2) molecules that mimic the biological activity of creatine (3) molecules that modulate the creatine kinase system.

#3
112

US 2004/0054006 A1

Mar. 18, 2004

10

ribose or the aromatic ring of the base; and an aryl group containing 0-3 substituents chosen independently from the group consisting of: Cl, Br, epoxy, acetoxy, —OG, —C(=O)G, and —CO₂G, where G is independently selected from the group consisting of: C₁-C₆ straight alkyl, C₂-C₆ straight alkenyl, C₁-C₆ straight alkoyl, C₃-C₆ branched alkyl, C₃-C₆ branched alkenyl, C₄-C₆ branched alkoyl; and if E is aryl, E may be connected by an amide linkage;

[0100] e) if R₁ and at least one R₂ group are present, R₁ may be connected by a single or double bond to an R₂ group to form a cycle of 5 to 7 members;

[0101] f) if two R₂ groups are present, they may be connected by a single or a double bond to form a cycle of 4 to 7 members; and

[0102] g) if R₁ is present and Z₁ or Z₂ is selected from the group consisting of —NHR₂, —CH₂R₂ and —NR₂OH, then R₁ may be connected by a single or double bond to the carbon or nitrogen of either Z₁ or Z₂ to form a cycle of 4 to 7 members.

[0103] Creatine, creatine phosphate and many creatine analogs are commercially available. Additionally, analogs of creatine may be synthesized using conventional techniques. For example, creatine can be used as the starting material for synthesizing at least some of the analogs encompassed by formula I. Appropriate synthesis reagents, e.g. alkylating, alkenylating or alkynylating agents may be used to attach the respective groups to target sites. Alternatively, reagents capable of inserting spacer groups may be used to alter the creatine structure. Sites other than the target site are protected using conventional protecting groups while the desired sites are being targeted by synthetic reagents.

[0104] If the creatine analog contains a ring structure, then the analog may be synthesized in a manner analogous to that described for cyclocreatine (Wang, T., *J. Org. Chem.*, 39:3591-3594 (1974)). The various other substituent groups may be introduced before or after the ring is formed.

[0105] Many creatine analogs have been previously synthesized and described (Rowley et al., *J. Am. Chem. Soc.* 93:5542-5551 (1971); McLaughlin et al., *J. Biol. Chem.* 247:4382-4388 (1972); Nguyen, A. C. K., "Synthesis and enzyme studies using creatine analogs", Thesis, Dept. of Pharmaceutical Chemistry, Univ. Calif., San Francisco (1983); Lowe et al., *J. Biol. Chem.* 225:3944-3951 (1980); Roberts et al., *J. Biol. Chem.* 260:13502-13508 (1985); Roberts et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 220:563-571 (1983), and Griffiths et al., *J. Biol. Chem.* 251:2049-2054 (1976)). The contents of all of the forementioned references are expressly incorporated by reference. Further to the forementioned references, Kaddurah-Daouk et al. (WO92/08456; WO90/09192; U.S. Pat. No. 5,324,731; U.S. Pat. No. 5,321,030) also provide citations for the synthesis of a plurality of creatine analogs. The contents of all the aforementioned references and patents are incorporated herein by reference.

[0106] Creatine compounds which currently are available or have been synthesized include, for example, creatine, b-guanidinopropionic acid, guanidinoacetic acid, creatine phosphate disodium salt, cyclocreatine, homocyclocreatine, phosphinic creatine, homocreatine, ethylcreatine, cyclocre-

atine phosphate dilithium salt and guanidinoacetic acid phosphate disodium salt, among others.

[0107] Creatine phosphate compounds also can be synthesized chemically or enzymatically. The chemical synthesis is well known. Annesley, T. M. Walker, J. B., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, (1977), 74, 185-190; Cramer, F., Scheiffele, E., Vollmar, A., *Chem. Ber.*, (1962), 95, 1670-1682.

[0108] Salts of the products may be exchanged to other salts using standard protocols. The enzymatic synthesis utilizes the creatine kinase enzyme, which is commercially available, to phosphorylate the creatine compounds. ATP is required by creatine kinase for phosphorylation, hence it needs to be continuously replenished to drive the reaction forward. It is necessary to couple the creatine kinase reaction to another reaction that generates ATP to drive it forward. The purity of the resulting compounds can be confirmed using known analytical techniques including ¹H NMR, ¹³CNMR Spectra, Thin layer chromatography, HPLC and elemental analysis.

[0109] Modes of Administration

[0110] The creatine compound can be administered to the afflicted individual alone or in combination with another creatine analog or other agent. The other agents could be approved therapies, supplements that protect the nervous system, vitamins, antioxidants, sugars and nutrients among others. The creatine compounds can be administered as pharmaceutically acceptable salts in a pharmaceutically acceptable carrier. The compound may be administered to the subject by a variety of routes, including, but not necessarily limited to, oral (dietary), transdermal, or parenteral (e.g., subcutaneous, intramuscular, intravenous injection, bolus or continuous infusion) routes of administration, for example. An effective amount (i.e., one that is sufficient to produce the desired effect in an individual) of a composition comprising a creatine analog is administered to the individual. The actual amount of drug to be administered will depend on factors such as the size and age of the individual, in addition to the severity of symptoms, other medical conditions and the desired aim of treatment.

[0111] Previous studies have described the administration and efficacy of creatine compounds in vivo. Creatine monohydrate is taken by athletes and body builders at high amounts ranging from 2-30 gms per day. Creatine phosphate has been administered to patients with cardiac diseases by intravenous injection. Up to 8 grams/day were administered with no adverse side effects. The efficacy of selected creatine kinase substrate analogs to sustain ATP levels or delay rigor during ischemic episodes in muscle has been investigated. On one study, cyclocreatine was fed to mice, rats and chicks, and appeared to be well-tolerated in these animals. Newly hatched chicks were fed a diet containing 1% cyclocreatine. In the presence of antibiotics, the chicks tolerated 1% cyclocreatine without significant mortality, although the chicks grew more slowly than control chicks (Griffiths, G. R. and J. B. Walker, *J. Biol. Chem.* 251(7): 2049-2054 (1976)). In another study, mice were fed a diet containing 1% cyclocreatine for 10 days (Annesley, T. M. and J. B. Walker, *J. Biol. Chem.* 253(22): 8120-8125 (1978)). Cyclocreatine has been fed to mice at up to 1% of their diet for 2 weeks or for over 4 weeks without gross adverse effects. Lillie et al., *Cancer Res.*, 53: 3172-3178 (1993). Feeding animals

114
113

US 2004/0054006 A1

Mar. 18, 2004

11

cyclocreatine (e.g., 1% dietary) has been shown to lead to accumulation of cyclocreatine in different organs in mM concentrations. For example, cyclocreatine was reported to be taken up by muscle, heart and brain in rats receiving dietary 1% cyclocreatine. Griffiths, G. R. and J. B. Walker, *J. Biol. Chem.* 251(7): 2049-2054 (1976). As shown previously, antiviral activity of cyclocreatine is observed on administering 1% dietary cyclocreatine. Many of the above-referenced studies show that creatine analogs are been shown to be capable of crossing the blood-brain barrier. Creatine as 1%-3% of the diet was shown to have beneficial effects on Huntington's disease.

[0112] The creatine compound can be formulated according to the selected route of administration (e.g., powder, tablet, capsule, transdermal patch, implantable capsule, solution, emulsion). An appropriate composition comprising a creatine analog can be prepared in a physiologically acceptable vehicle or carrier. For example, a composition in tablet form can include one or more additives such as a filler (e.g., lactose), a binder (e.g., gelatin, carboxymethylcellulose, gum arabic), a flavoring agent, a coloring agent, or coating material as desired. For solutions or emulsions in general, carriers may include aqueous or alcoholic/aqueous solutions, emulsions or suspensions, including saline and buffered media. Parenteral vehicles can include sodium chloride, solution, Ringer's dextrose, dextrose and sodium chloride, lactated Ringer's or fixed oils. In addition, intravenous vehicles can include fluid and nutrient replenishers, and electrolyte replenishers, such as those based on Ringer's dextrose. Preservatives and other additives can also be present. For example, antimicrobial, antioxidant, chelating agents, and inert gases can be added. (See, generally, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, Mack, Ed., 1980). Creatine or analogs could be added to the diet of cattle as a certain percentage of the diet to prevent the occurrence of BSE.

[0113] The term "administration" is intended to include routes of administration which allow the creatine compounds to perform their intended function(s) of preventing, ameliorating, arresting, and/or eliminating disease(s) of the nervous system in a subject. Examples of routes of administration which may be used include injection (subcutaneous, intravenous, parenterally, intraperitoneally, etc.), oral, inhalation, transdermal, and rectal. Depending on the route of administration, the creatine-like compound may be coated with or in a material to protect it from the natural conditions which may detrimentally effect its ability to perform its intended function. The administration of the creatine-like compound is done at dosages and for periods of time effective to reduce, ameliorate or eliminate the symptoms of the nervous system disorder. Dosage regimes may be adjusted for purposes of improving the therapeutic or prophylactic response of the compound. For example, several divided doses may be administered daily or the dose may be proportionally reduced as indicated by the exigencies of the therapeutic situation. Preferably, the composition is administered as a dietary supplement.

[0114] The dietary supplement may be added to typical feed carriers and binders, known in the animal feedstuffs industry. Exemplary carriers include cereal grains and grain or grass byproducts. The term "grain" includes such products as oats, barley, wheat, canola, rye, sorghum, millet, corn, legumes, the latter including alfalfa and clover, and

grasses including bromc, timothy or fescue. Particularly preferred carriers include barley or other grains, grain or legume screenings, and oat groats. Often, an ingredient serves more than one purpose in the supplements of the present invention. For instance, if dextrose is used as an energy source in sufficient quantity, it also acts as a carrier. Similarly, molasses as an energy source also serves as a binder when combined with Molastix (Salsbury Laboratories Ltd., Kitchener, Ontario, Canada). Clays may also be used as binders.

[0115] In addition, the methods of the instant invention comprise creatine compounds effective in crossing the blood-brain barrier.

[0116] Utility

[0117] In the present invention, the creatine compounds can be administered to an individual (e.g., a mammal), alone or in combination with other compounds, for the prevention or treatment of TSEs diseases of the nervous system. As agents for the treatment of diseases of TSEs, creatine compounds can modify creatine kinase/phosphocreatine functions, energy state and cell survival thereby preventing, ameliorating, arresting or eliminating direct and/or indirect effects of disease which contribute to symptoms such as seen in BSE. Other compounds which can be administered together with the creatine compounds include drugs used for the treatment of neurodegenerative diseases or supplements which help preserve nervous system cells such as Q10 and vitamins, such as vitamin E. Also energy enhancing agents could be added such as pyruvate, nicotinamide, and carnitine. The creatine compounds could be developed as supplements added to the diet of the mammals or as medical foods or as drugs.

[0118] A variety of TSE diseases can be prevented or treated with creatine or creatine analogs, including but not limited to BSE. Creatine or analogs of creatine can be used to prevent, reduce the severity of a disease, or reduce symptoms of primary disease episodes. Creatine, creatine phosphate or analogs such as creatine-pyruvate, creatine ascorbate, 3-guanidinopropionic acid and guanidino acetate can be used to treat progressive diseases. Many creatine analogs can cross the blood-brain barrier and hence can affect clinical symptoms.

[0119] Equivalents

[0120] Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, many equivalents to the specific embodiments of the invention described herein. Such equivalents are intended to be encompassed by the following claims.

[0121] The entire contents of all articles, patents and patent applications mentioned herein are expressly incorporated herein by references. The entire contents of U.S. patent application Ser. No. 08/853,174 filed on May 7, 1997 entitled, "Use of Creatine or Creatine Analogs is also hereby incorporated herein by reference.

What is claimed is:

1. A method for treating a subject afflicted with Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs) comprising administering to the subject an effective amount of creatine, creatine phosphate or a creatine compound or a salt thereof, such that said subject is treated for said TSE.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 January 2001 (04.01.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/00212 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/505,
31/415, 43/50, 31/295, 31/185, 31/195, 31/13, 31/16,
31/155, 31/135

(74) Agents: HANLEY, Elizabeth, A. et al.; Lahive & Cock-
field, LLP, 28 State Street, Boston, MA 02109 (US).

(21) International Application Number: PCT/US00/17424

(22) International Filing Date: 23 June 2000 (23.06.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/141,025 25 June 1999 (25.06.1999) US

(71) Applicant: AVICENA GROUP, INC. [US/US]; One
Broadway Suite 600, Cambridge, MA 02142 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant and
(72) Inventor: MUFTI, Yazan [JO/JO]; Communication De-
velopment Co., P.O. Box 3286, Amman 11181 (JO).

Published:
— With international search report.

(72) Inventor: KADDURAH-DAOUK, Rima; 4 Ross Road,
Belmont, MA 02178 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 01/00212 A1

(54) Title: USE OF CREATINE OR CREATINE ANALOGS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF TRANSMIS-
SIBLE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES

(57) Abstract: The present invention relates to the use of creatine compounds including creatine, creatine phosphate or analogs of
creatine, such as creatine-pyruvate, creatine ascorbate, cyclocreatine, 3 guanidinopropionic acid, guanidinoacetate, homocyclocrea-
tine for preventing or treating TSE diseases of the nervous system. The creatine compounds which can be used in the present method

46
115

WO 01/00212

- 22 -

PCT/US00/17424

260:13502-13508 (1985); Roberts et al., Arch. Biochem. Biophys. 220:563-571 (1983), and Griffiths et al., J. Biol. Chem. 251:2049-2054 (1976)). The contents of all of the forementioned references are expressly incorporated by reference. Further to the forementioned references, Kaddurah-Daouk et al. (WO92/08456; WO90/09192; 5 U.S. 5,324,731; U.S. 5,321,030) also provide citations for the synthesis of a plurality of creatine analogs. The contents of all the aforementioned references and patents are incorporated herein by reference.

Creatine compounds which currently are available or have been synthesized include, for example, creatine, b-guanidinopropionic acid, guanidinoacetic acid, creatine 10 phosphate disodium salt, cyclocreatine, homocyclocreatine, phosphinic creatine, homocreatine, ethylcreatine, cyclocreatine phosphate dilithium salt and guanidinoacetic acid phosphate disodium salt, among others.

Creatine phosphate compounds also can be synthesized chemically or enzymatically. The chemical synthesis is well known. Annesley, T.M. Walker, J.B., 15 Biochem. Biophys. Res. Commun., (1977), 74, 185-190; Cramer, F., Scheiffele, E., Vollmar, A., Chem. Ber., (1962), 95, 1670-1682.

Salts of the products may be exchanged to other salts using standard protocols. The enzymatic synthesis utilizes the creatine kinase enzyme, which is commercially available, to phosphorylate the creatine compounds. ATP is required by creatine kinase 20 for phosphorylation, hence it needs to be continuously replenished to drive the reaction forward. It is necessary to couple the creatine kinase reaction to another reaction that generates ATP to drive it forward. The purity of the resulting compounds can be confirmed using known analytical techniques including ¹H NMR, ¹³CNMR Spectra, Thin layer chromatography, HPLC and elemental analysis.

25

Modes of Administration

The creatine compound can be administered to the afflicted individual alone or in combination with another creatine analog or other agent. The other agents could be approved therapies, supplements that protect the nervous system, vitamins, antioxidants, 30 sugars and nutrients among others. The creatine compounds can be administered as pharmaceutically acceptable salts in a pharmaceutically acceptable carrier. The compound may be administered to the subject by a variety of routes, including, but not necessarily limited to, oral (dietary), transdermal, or parenteral (e.g., subcutaneous, intramuscular, intravenous injection, bolus or continuous infusion) routes of 35 administration, for example. An effective amount (i.e., one that is sufficient to produce the desired effect in an individual) of a composition comprising a creatine analog is administered to the individual. The actual amount of drug to be administered will

447
116

WO 01/00212

- 23 -

PCT/US00/17424

depend on factors such as the size and age of the individual, in addition to the severity of symptoms, other medical conditions and the desired aim of treatment.

Previous studies have described the administration and efficacy of creatine compounds *in vivo*. Creatine monohydrate is taken by athletes and body builders at high amounts ranging from 2-30 gms per day. Creatine phosphate has been administered to patients with cardiac diseases by intravenous injection. Up to 8 grams/day were administered with no adverse side effects. The efficacy of selected creatine kinase substrate analogs to sustain ATP levels or delay rigor during ischemic episodes in muscle has been investigated. On one study, cyclocreatine was fed to mice, rats and chicks, and appeared to be well-tolerated in these animals. Newly hatched chicks were fed a diet containing 1% cyclocreatine. In the presence of antibiotics, the chicks tolerated 1% cyclocreatine without significant mortality, although the chicks grew more slowly than control chicks (Griffiths, G. R. and J. B. Walker, *J. Biol. Chem.* 251(7): 2049-2054 (1976)). In another study, mice were fed a diet containing 1% cyclocreatine for 10 days (Annesley, T. M. and J. B. Walker, *J. Biol. Chem.* 253(22): 8120-8125 (1978)). Cyclocreatine has been feed to mice at up to 1% of their diet for 2 weeks or for over 4 weeks without gross adverse effects. Lillie et al., *Cancer Res.*, 53: 3172-3178 (1993). Feeding animals cyclocreatine (e.g., 1% dietary) has been shown to lead to accumulation of cyclocreatine in different organs in mM concentrations. For example, cyclocreatine was reported to be taken up by muscle, heart and brain in rats receiving dietary 1% cyclocreatine. Griffiths, G. R. and J. B. Walker, *J. Biol. Chem.* 251(7): 2049-2054 (1976). As shown previously, antiviral activity of cyclocreatine is observed on administering 1% dietary cyclocreatine. Many of the above-referenced studies show that creatine analogs are been shown to be capable of crossing the blood-brain barrier. Creatine as 1%-3% of the diet was shown to have beneficial effects on Huntington's disease.

The creatine compound can be formulated according to the selected route of administration (e.g., powder, tablet, capsule, transdermal patch, implantable capsule, solution, emulsion). An appropriate composition comprising a creatine analog can be prepared in a physiologically acceptable vehicle or carrier. For example, a composition in tablet form can include one or more additives such as a filler (e.g., lactose), a binder (e.g., gelatin, carboxymethylcellulose, gum arabic), a flavoring agent, a coloring agent, or coating material as desired. For solutions or emulsions in general, carriers may include aqueous or alcoholic/aqueous solutions, emulsions or suspensions, including saline and buffered media. Parenteral vehicles can include sodium chloride, solution, Ringer's dextrose, dextrose and sodium chloride, lactated Ringer's or fixed oils. In addition, intravenous vehicles can include fluid and nutrient replenishers, and electrolyte replenishers, such as those based on Ringer's dextrose. Preservatives and other additives

HE
117

WO 01/00212

PCT/US00/17424

can also be present. For example, antimicrobial, antioxidant, chelating agents, and inert gases can be added. (See, generally, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, Mack, Ed., 1980). Creatine or analogs could be added to the diet of cattle as a certain percentage of the diet to prevent the occurrence of BSE.

5 The term "administration" is intended to include routes of administration which allow the creatine compounds to perform their intended function(s) of preventing, ameliorating, arresting, and/or eliminating disease(s) of the nervous system in a subject. Examples of routes of administration which may be used include injection (subcutaneous, intravenous, parenterally, intraperitoneally, etc.), oral, inhalation,
10 transdermal, and rectal. Depending on the route of administration, the creatine-like compound may be coated with or in a material to protect it from the natural conditions which may detrimentally effect its ability to perform its intended function. The administration of the creatine-like compound is done at dosages and for periods of time effective to reduce, ameliorate or eliminate the symptoms of the nervous system
15 disorder. Dosage regimes may be adjusted for purposes of improving the therapeutic or prophylactic response of the compound. For example, several divided doses may be administered daily or the dose may be proportionally reduced as indicated by the exigencies of the therapeutic situation. Preferably, the composition is administered as a dietary supplement.

20 The dietary supplement may be added to typical feed carriers and binders, known in the animal feedstuffs industry. Exemplary carriers include cereal grains and grain or grass byproducts. The term "grain" includes such products as oats, barley, wheat, canola, rye, sorghum, millet, corn, legumes, the latter including alfalfa and clover, and grasses including brome, timothy or fescue. Particularly preferred carriers include barley
25 or other grains, grain or legume screenings, and oat groats. Often, an ingredient serves more than one purpose in the supplements of the present invention. For instance, if dextrose is used as an energy source in sufficient quantity, it also acts as a carrier. Similarly, molasses as an energy source also serves as a binder when combined with Molastix (Salsbury Laboratories Ltd., Kitchener, Ontario, Canada). Clays may also be
30 used as binders.

 In addition, the methods of the instant invention comprise creatine compounds effective in crossing the blood-brain barrier.

Utility

35 In the present invention, the creatine compounds can be administered to an individual (e.g., a mammal), alone or in combination with other compounds, for the prevention or treatment of TSEs diseases of the nervous system. As agents for the treatment of diseases of TSEs, creatine compounds can modify creatine

44-9
118

WO 01/00212

PCT/US00/17424

30 -

18. The method of claim 8 wherein the creatine compound is 3-guanidinopropionic acid.
19. The method of claim 8 wherein the creatine compound is guanidinoacetate.
20. The method of claim 8 wherein the creatine compound is creatine-pyruvate or creatine ascorbate.
21. The method of claim 8 further comprising coadministering to the subject an effective amount of an approved drug for the treatment of diseases of the nervous system.
22. The method of claim 8 further comprising coadministering to the subject an effective amount of a supplement that protects cells of the nervous system.
23. The method of claim 22, wherein said supplement is selected from the group consisting of vitamins, antioxidants, and energy enhancing agents.
24. The method of claim 8, wherein said creatine compound is administered orally.
25. The method of claim 8, wherein said creatine compound is administered as a food supplement.
26. The method of claim 8, wherein said effective amount is effective to prevent TSEs diseases.
27. The method of claim 25 wherein the creatine compound is creatine-pyruvate or creatine- ascorbate.
28. A method of claim 25 wherein the creatine compound is a guanidino benzoate.
29. A dietary supplement for the treatment or prevention of TSEs in a subject comprising an effective amount of a creatine, creatine phosphate, or a creatine compound or a salt thereof to treat or prevent TSEs in said subject.
30. The dietary supplement of claim 29, wherein said subject is cattle.
31. The dietary supplement of claim 29, wherein said TSE is BSE.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO
(Apoderado)

ASUNTO Radicación 06123235
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio
 Folios 015

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/EP2005/006110
Fecha de Presentación Internacional 7-06-2005

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

- 1.1. Descripción: (Folios: 18 a 30).
- 1.2. Reivindicaciones: 1 a 9 (Folios: 31 y 32), modificadas 1 a 7 (Folio: 111).
- 1.3. Rta del Solicitante: Folios: 106 a 108.
- 1.4. Prioridad: 09 de junio de 2004, DE 102004028193.9, 11 de diciembre de 2004, DE 102004059761.8.

2. **Análisis de la Prioridad:**

El objeto reivindicado en la presente solicitud corresponde a la prioridad.

3. **Objeto de la invención:**

La presente solicitud se titula: "Ácido guanidinoacético como aditivo para piensos".

El objeto de la presente solicitud se refiere a la utilización de ácido guanidinoacético o de sales de ácido guanidinoacético como aditivo para piensos.

Según la descripción, el ácido guanidinoacético es una sustancia propia del cuerpo, que se presenta tanto en animales como en seres humanos, la cual desempeña un cometido primordial en la biosíntesis de la creatina, que se puede asimilar por medio de la nutrición así como también puede formarse por vía endógena. Este ácido posee un efecto antibacteriano y en ensayos con animales se podía emplear con éxito contra infecciones bacterianas.

La creatina se conoce desde hace mucho tiempo como un complemento apropiado para la alimentación y un pienso apropiado. Además, se sabe que una suplementación con creatina conduce a un aumento de la masa corporal. La creatina desarrolla los efectos comprobados como positivos para los seres humanos también en animales, por lo que se ha descrito su utilización en diversos piensos. Sin embargo, la creatina posee la desventaja que en la forma del monohidrato de creatina no tiene ninguna estabilidad pronunciada en las correspondientes soluciones acuosas, transformándose durante un periodo prolongado en creatinina. Esto es un problema sobre todo en soluciones ácidas y, por consiguiente, es importante también para la asimilación por vía oral y la biodisponibilidad de la creatina.

Reivindicaciones 1, 3 a 7: (folio: 111): Pienso que comprende de 0.01 g hasta 5.0 g de ácido guanidinoacético y/o sales del mismo como aditivo para pienso, por Kg de pienso.

Reivindicación 2 (folio: 111): Composición terapéutica que comprende de 0.01 g hasta 5.0 g de ácido guanidinoacético y/o sales del mismo como aditivo, por Kg de composición terapéutica.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que se puedan utilizar como piensos o aditivos para piensos para animales de cría y de ceba y que repercutan positivamente sobre el mejoramiento de la asimilación de piensos, sobre el aumento del rendimiento de ceba, sobre la elevación de la inserción de carne en los músculos, de la calidad de la carne y/o del rendimiento de reproducción.

La solución propuesta por la presente es solicitud consiste en la utilización de ácido guanidinoacético y/o de sales del ácido guanidinoacético como aditivo para piensos.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/55; A23K 1/16; A61P 3/00..

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

A pesar de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, el pienso que se está reclamando y la composición terapéutica no son concisas y no están caracterizadas por sus componentes específicos. Hay que recordar que una composición se caracteriza por sus componentes (principio activo y excipientes o aditivos) y no por las cantidades en que puede estar alguno de sus componentes. De otro lado, el rango de la cantidad de ácido guanidinoacético que está presente en el pienso y composición es demasiado amplio y la reivindicación 1 no menciona cuáles pueden ser los aditivos específicos de la composición y del pienso de tal manera que le de una característica técnica especial al objeto que se reclama.

5. **Análisis de la(s) Oposición(es):** (artículo 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

6. **Determinación del Estado de la Técnica:**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es: Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 9-06-2004 y 11-12-2004.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta y se encontraron anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 20040054006	Use of creatine or creatine analogs for the prevention and treatment of transmissible spongiform encephalopathies	18 de marzo de 2004
D2	WO 01/00212	Use of creatine or creatine analogs for the prevention and treatment of transmissible spongiform encephalopathies	4 de enero de 2001

7. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

7.1. Novedad (artículo 16 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 06123235, se refiere a:

Pienso que comprende de 0.01 g hasta 5.0 g de ácido guanidinoacético y/o sales del mismo como aditivo para pienso, por Kg de pienso.

Composición terapéutica que comprende 0.01 g hasta 5.0 g de ácido guanidinoacético y/o sales del mismo como aditivo, por Kg de composición terapéutica.

La anterioridad: US 2004/0054006 (folios: 112 a 114), se relaciona con: el uso de creatina o análogos de creatina, como por ejemplo el ácido guanidinoacético (ver página 10, párrafo 0106, folio: 113) así como sus sales. Estos compuestos pueden estar en una composición en una cantidad efectiva, para su administración (página 10, párrafo: 0110, folio: 113). La composición es administrada como un suplemento en la dieta, preferiblemente, al cual se le pueden adicionar vehículos típicos para alimentos, conocidos en la industria alimenticia para animales. Ejemplos de aditivos pueden ser: avena, cebada, trigo, canola, centeno, sorgo, maíz, legumbres, trébol, entre otros (página 11, párrafos 0113, 0114, folio: 114). Los compuestos derivados de creatina se pueden emplear para ser agregados en alimentos para mamíferos, como alimentos médicos o como fármacos (ver párrafo: 0117).

La anterioridad: WO 01/00212 (folios: 115 a 119), trata sobre: el uso de creatina o análogos de creatina, entre los cuales está el ácido guanidinoacético (pág. 22, línea 9, folio: 116) y sus sales (pág. 22, línea 16). Las composiciones que lo contienen pueden ser administradas vía oral y pueden ser formuladas como polvos, tabletas, cápsulas, soluciones, emulsiones (pág. 22, línea 33, pág. 23, líneas: 27 a 33, folios: 116 y 117). En el suplemento alimenticio se pueden agregar aditivos típicos para alimentos como cereales y granos, tales como: avena, cebada, trigo, canola, centeno, sorgo, maíz, legumbres, trébol, entre otros (pág. 24, líneas: 20 a 24, folio: 118).

Estos documentos divulgan el ácido guanidinoacético que puede estar presente en formulaciones o composiciones terapéuticas o alimenticias para animales (comúnmente denominados como "piensos") y que tienen aditivos que, por lo demás, son los habitualmente empleados en la industria.

El elemento característico de los piensos y composición terapéutica reivindicados, es

decir, el ácido guanidinoacético y aditivos, ya era conocido en D1 y D2; por lo cual los piensos y composición terapéutica de las reivindicaciones 1 a 7 no pueden considerarse nuevos.

7.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: Pienso que comprende de 0.01 g hasta 5.0 g de ácido guanidinoacético y/o sales del mismo como aditivo para pienso, por Kg de pienso.

Composición terapéutica que comprende 0.01 g hasta 5.0 g de ácido guanidinoacético y/o sales del mismo como aditivo, por Kg de composición terapéutica.

La anterioridad US 2004/0054006 (folios: 112 a 114) enseña el ácido guanidinoacético y que puede estar presente en composiciones alimenticias para ser administradas a mamíferos y dichas formulaciones pueden contener los aditivos normalmente conocidos en la industria alimenticia así como estar presentadas como tabletas, cápsulas, soluciones, emulsiones, entre otras (ver folios: 113 y 114).

La anterioridad: WO 01/00212 (folios: 115 a 119), trata sobre: el uso de creatina o análogos de creatina, entre los cuales está el ácido guanidinoacético (pág. 22, línea 9, folio: 116) y sus sales (pág. 22, línea 16). Las composiciones que lo contienen pueden ser administradas vía oral y pueden ser formuladas como polvos, tabletas, cápsulas, soluciones, emulsiones (pág. 22, línea 33, pág. 23, líneas: 27 a 33, folios: 116 y 117). En el suplemento alimenticio se pueden agregar aditivos típicos para alimentos como cereales y granos, tales como: avena, cebada, trigo, canola, centeno, sorgo, maíz, legumbres, trébol, entre otros (pág. 24, líneas: 20 a 24, folio: 118).

Las anterioridades citadas revelan composiciones de análogos de creatina, entre los cuales se encuentra el ácido guanidinoacético; estas composiciones están dirigidas hacia la administración vía oral como suplemento alimenticio y de uso terapéutico, tal como se observa en las reivindicaciones modificadas de la presente solicitud. Resulta obvio para la persona medianamente versada en la materia que tanto el principio activo como sus aditivos se encuentren en una proporción o cantidad determinada, de acuerdo con lo que se requiera y encontrar la cantidad o rango en que deban estar dentro de la formulación forma parte de la rutina normal de investigación.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de compuestos que se puedan utilizar como piensos o aditivos para piensos para animales de cría y de ceba y que repercutan positivamente sobre el mejoramiento de la asimilación de piensos, sobre el aumento del rendimiento de ceba, sobre la elevación de la

inserción de carne en los músculos, de la calidad de la carne y/o del rendimiento de reproducción, se había resuelto previamente mediante composiciones de ácido guanidinoacético ya conocidos(as). Por esta razón se considera que el pienso y composición terapéutica reivindicados son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

La(s) reivindicación(es) 1 a 7 de esta solicitud no menciona(n) una característica que conceda un efecto inesperado o especial a la composición terapéutica y el pienso, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios(as) para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1 y D2 divulgaban previamente composiciones de ácido guanidinoacético (folios: 112 a 119), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud pienso y composición terapéutica que comprenden ácido guanidinoacético; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual el objeto reivindicado puede carecer de Nivel Inventivo.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 2004/0054006	1 a 7	Novedad y Nivel Inventivo
D2	WO 01/00212	1 a 7	Novedad y Nivel Inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante:

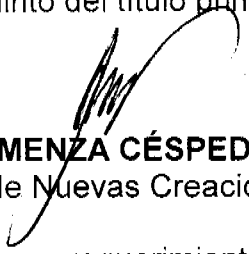
El señor solicitante afirma lo siguiente: "... deseamos poner de presente que el producto revelado en la presente solicitud comprende como característica técnica la adición de 0.01 g hasta 5.0 g de ácido guanidinoacético y/o sales del mismo,... Por lo tanto, dicho producto debe considerarse tanto novedoso como inventivo, debido a que contiene pequeñas cantidades de ácido guanidinoacético y/o sales del mismo..." (Folios: 107 y 108).

En primer lugar, una composición no se debe definir por las cantidades en que se encuentran sus componentes, sino por sus componentes en sí: principio(s) activo(s) y vehículo. En segundo lugar, en gracia de discusión, el rango que propone el señor solicitante es bastante amplio, por lo que es arriesgado afirmar que en ese rango la composición va a presentar ventajas técnicas superiores o diferentes a las composiciones que se encuentran en el estado de la técnica y que tienen los mismos componentes.

Finalmente, es importante decir que ya era conocido el ácido guanidinoacético en el estado de la técnica, sus composiciones y su uso como alimento para animales ("piensos"), por lo cual, la persona medianamente versada en la materia enfrentada al problema técnico objetivo planteado en la presente solicitud puede tomar los documentos D1 y D2 en consideración para resolver el problema indicado.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO No. 3840

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202005