



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

104

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-53596

21. EXPEDIENTE Nº _____

54. TÍTULO "MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA MUSCULAR"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/198

71. SOLICITANTE NESTEC S.A.

DOMICILIO VEVEY, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 27 MAYO 2008

99

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-053596- -00000-0000

Fecha: 2008-05-27 16:14:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Fotos: 84

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

30 Jun 2008

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **NESTEC S.A.**

Dirección: Avenue Nestlé 55, CH-1800
Vevey, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Vevey, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: TISDALE, Michael; GREENBERG, Norman Alan; ELEY, Helen;
MILLER, Kevin Burke.

Dirección: Wellcott, Star Lane, Warwickshire CV35 8LW; 3516 Flag Avenue
North, New Hope, Minnesota 55427; 16 Beech Grove, Higham, Rochester Kent
ME37BB y 2200 Milwaukee Avenue, Minneapolis, Minnesota 55404.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido y Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/045497

Fecha: 28/11/06

Publicación Internacional No. WO 2007/064618 A1

Fecha: 07/06/07

⑥

Título (54) "MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA MUSCULAR"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/198

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US
US

30/11/05
09/03/06

60/741,092
60/780,941

⑨

Comprobante de Pago No. 08-40,065

Fecha: Mayo 20 de 2008

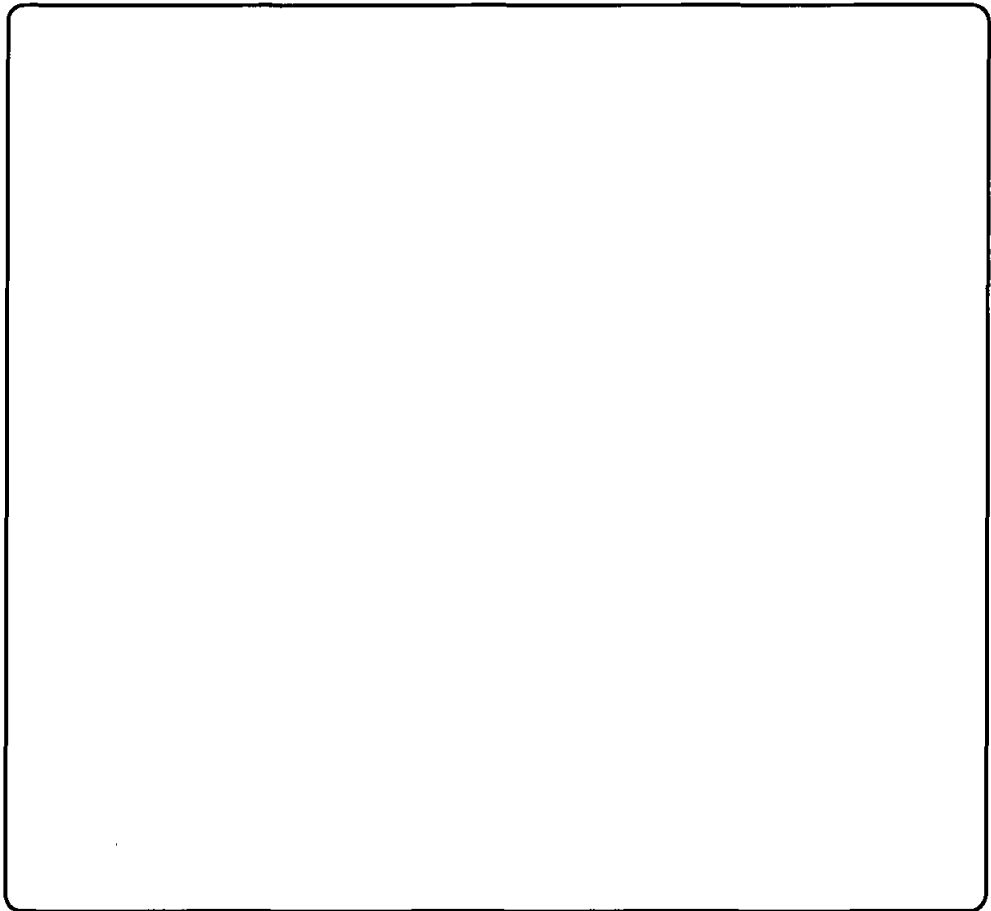
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Notificación de Cambio de Nombre del Solicitante con su traducción y Opinión Escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 40,065
FECHA : MAYO 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-053596- -00000-0000

Fecha: 2008-05-27 16:14:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	574686	20/05/2008	13,600,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

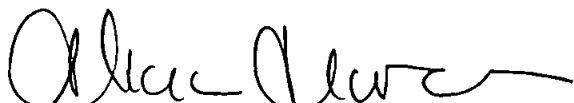
SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No.283/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 01 DE SEPTIEMBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de poder conferido en inglés y español por **NESTEC S.A.**, una sociedad organizada y existe de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey, Suiza, y otorgado a los Doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARÍA y/o ENRIQUE ÁLVAREZ, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Calle 72 No. 5 – 83 (Piso 6°).

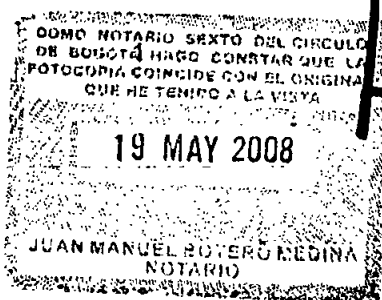
Dado el 5 de agosto de 2004. Firma ilegible de la Señora Paula Nelson, Vice-Presidente de Nestec S.A.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Legalización por parte del suscrito Notario de la firma de la Señora **Paula NELSON** quien desempeña el cargo de **Vice-Presidente** de la compañía **NESTEC S.A.**, una sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de **Suiza**, domiciliada en **Vevey (Suiza)**. Además, dicho Notario certifica que el signatario, según las leyes de **Suiza**, tiene facultad para otorgar el presente documento. Los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos el 24 de marzo de 1997, y de todo ello da fe.

Firma de Jean-Daniel RUMPF.

Sello: Jean-Daniel RUMPF – Notario. Estampilla de 4 Frs.



Traducción Oficial No. 283/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

Legalización No. 7.135. El Notario Jean-Daniel RUMPF, en Vevey, Distrito de Vevey, Cantón de Vaud, Suiza, certifica la firma puesta en la página anterior por la Señora Paula Nelson, Directora adjunta de Nestec S.A., en Vevey, la cual compromete en forma válida con su firma individual.

Dado en Vevey, el once de agosto de dos mil cuatro. Firma ilegible del Notario.

Sello: Jean-Daniel RUMPF – Notario. Estampilla de 4 Frs.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - País: Suiza

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Jean-Daniel RUMPF
3. - obrando en calidad de Notario en Vevey
4. - con sello de Jean-Daniel RUMPF, Notario

CERTIFICADO

5. - En Lausana
6. - El 12 de agosto de 2004
7. - Por la Cancillería de Estado del Cantón de Vaud
8. - Bajo el número 6705
9. - Sello: Cancillería del Consejo de Estado – Libertad y Patria - Emolumento de 25 Fr.
10. - Por el Canciller de Estado, firma de P. Equey.

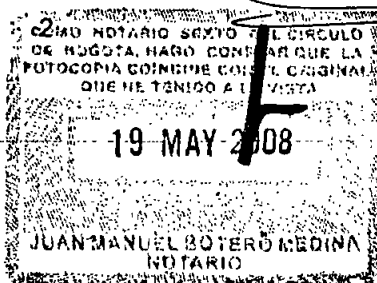
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 283/04.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 1 de septiembre de 2004.

Traducción Oficial No. 283/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/97



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Juan Tamyron

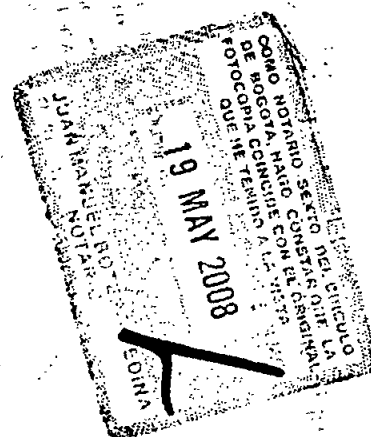
61229

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SEP -2 A 11: 09

lls
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



Los abajo firmados, **NESTEC S.A.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza

con domicilio en **Avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **NESTEC S.A.**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **Avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey, Switzerland**

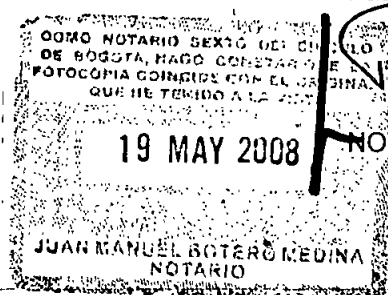
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 5th August 2004

Paula NELSON – Vice President



NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

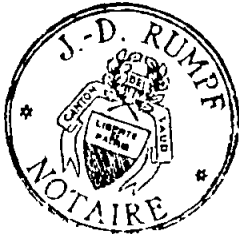
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Vevey {ss

Hoy 11 de Agosto de 2004, compareció PAULA NELSON, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Vicepresidente de NESTEC S.A., la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Vevey, Suiza legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Vevey, Suiza, con fecha 24 Marzo, 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Vevey {ss

On this 11th day of August, 2004, Paula NELSON to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he/she is the Vice President of NESTEC S.A., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Vevey, Switzerland legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

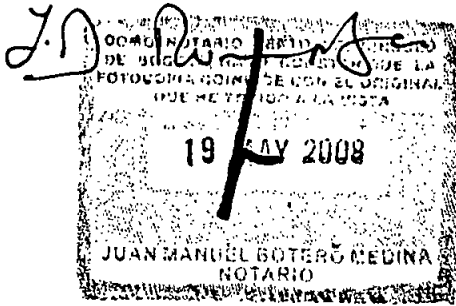
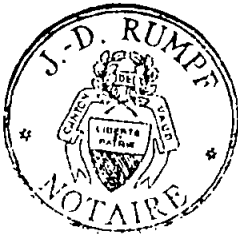
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Vevey, Switzerland, under date of March 24 1997 and hereby certifies that under the laws of said County the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

J.D. Rumpf

Légalisation No 7'135.-

Le notaire JEAN-DANIEL RUMPF, à Vevey, District de Vevey, Canton de Vaud, Suisse, certifie authentique la signature apposée d'autre --- part par Mme Paula NELSON, directrice-adjointe de la société ----- NESTEC S.A., à Vevey, qu'elle engage valablement par sa signature - individuelle. -----

VEVEY, LE ONZE AOÛT DEUX MILLE QUATRE. -----



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

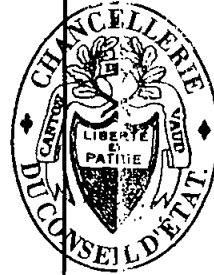
1. Pays: SUISSE

Le présent acte public

2. a été signé par Jean-Daniel Rumpf

3. agissant en qualité de notaire à Vevey

4. est revêtu du sceau/timbre de J.-D. Rumpf notaire



Attesté

5. à Lausanne 6. le 12 août 2004

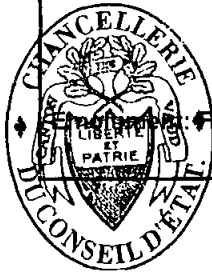
7. par la Chancellerie d'Etat du Canton de Vaud

8. sous No 6705

9. Sceau/timbre:

10. Signature

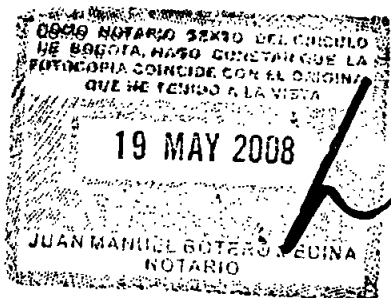
pr le Chancelier d'Etat:



Fr. 25.-

P. Equey

P. Equey



(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	A61K 31/198
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s)	NESTEC S.A.
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es)	TISDALE, Michael; GREENBERG, Norman Alan; ELEY, Helen; MILLER, Kevin Burke.
	60/741,092	30-11-05	US		
	60/780,941	09-03-06	US	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:			(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha:	07/06/07
	Fecha de presentación de la solicitud:			N° publicación:	WO 2007/064618 A1
	No. de solicitud PCT/US2006/045497				
(54) Título:				"MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA MUSCULAR"	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 23:

Un producto nutritivo que comprende al menos uno de los siguientes: un amino ácido de cadena ramificada (BCAA); un precursor de BCAA, un metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA; o una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA, en donde al menos uno del BCAA, precursor de BCAA, metabolito de BCAA, proteína rica en BCAA, y una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA, antagoniza el catabolismo de proteína.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/045497

A. CLASIFICACION DE MATERIA INV. A61K31/198 A61P19/00 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, WPI Dato, EMBASE, CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X, Y	WO 01/56402 A (MUSCLETECH RES AND DEV INC [CA]) 9 de Agosto de 2001 (2001-08-09) reivindicaciones 1-7, 16-18 ---	1-3, 23-25
X	US 5 716 926 A1 (BEALE PAXTÓN K [US] ET AL) 10 de Febrero de 1998 (1998-02-10) Columnas 4-5; reivindicaciones 14, 15 Columna 9 Resumen --- ---/---	1-3, 5, 6, 8, 11, 17, 18, 22-25, 27-30, 33, 38, 40, 42, 43
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
° Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 26 de Marzo de 2007		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 17/04/2007
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Renard, Delphine

11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/045497

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 2003/119888 A1 (ALLEN ANN DE WEES [US]) 26 de Junio de 2003 (2003-06-26) reivindicaciones 10-13, 17	1-3, 17, 18, 23-25, 38, 40, 42
X	SMITH H J ET AL: "Mecanismo de atenuación del factor de inducción de proteólisis en la degradación de proteínas estimulada en músculos por beta-hidroxi-betametilbutirato" CANCER RESEARH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. 64, no. 23, 1 de Diciembre de 2004 (2004-12-01), páginas 8731-8735, XP008063768 ISSN: 0008-5472 Página 8731 Página 8734	1, 12, 21, 22
Y	---	21, 34, 39
X	DE 197 57 250 A1 (FORSSMANN WOLF GEORG PROF DR [DE]) 1 de Julio de 1999 (1999-07-01) Reivindiaciones 1, 11, 12, 20 Página 3, líneas 33, 34	1-3, 5-8, 13, 20, 23-25, 35, 40-42
Y	---	1-3, 13, 24, 25, 35
X	MAY M E ET AL: "Efectos de los aminoácidos de cadena ramificada en el enrollamiento de proteínas" DIABETES/METABOLISM REVIEWS MAY 1989, Vol. 5, no. 3, Mayo de 1989 (1989-05), páginas 227-245, XP009081124 ISSN: 0742-4221 Página 228; tabla 1 Página 230, columna 1 Página 233, columna 2 Página 235, columan 2 Página 236 Página 240	1-3, 12, 13, 16, 23-25
X	US 4 780 475 A1 (CERRA FRANK B [US] ET AL) 25 de Octubre de 1988 (1988-10-25) resumen columnas 1-4; ejemplo 1 reivindicaciones 1, 12	1-4, 17-19, 23-26, 38, 40, 42
X	WO 03/048206 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; CARELLI CLAUDE [FR]) 12 de Junio de 2003 (2003-06-12) reivindicaciones 1-5, 10, 12, 14	1-3, 5, 7, 13-25, 27
	---/---	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/US2006/045497

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 2005/187267 A1 (HAMANN LAWRENCE G [US] ET AL) 25 de Agosto de 2005 (2005-08-25) Reivindicaciones 17, 18	18
Y	---	1, 12-15, 23,34, 35
X	US 2005/181069 A1 (MCCLEARY EDWARD L [US]) 18 de Agosto de 2005 (2005-08-18) página 1; reivindicaciones 15, 18	1, 17, 18, 20, 23, 41,42
X	--- DATABASE WPI Week 199202 Derwent Publications Ltd., Londres, GB; AN 1992-013563 XP002426294 -& JP 03 264525 A (OTSUKA SEIYAKU KYOG) 25 de Noviembre de 1991 (1991-11-25) resumen	1, 17-19, 23-30, 40, 42
X	--- US 6 503 506 B1 (GERMANO CARL [US]) 7 de Enero de 2003 (2003-01-07) columnas 8-9	23, 24
X	----- LYNCH G S: "Nuevas terapias para sarcopenia: mejorando cambios musculo-esqueléticos relacionados con la edad" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 2002 UNITED KINGDOM, Vol. 12, no. 1, 2002, páginas 11-27, XP002426287 ISSN: 1354-3776 Páginas 19-20	1, 11, 12
Y	Página 19	12, 14, 15
X, Y	----- US 4 677 121 A1 (WALSER MACKENZIE [US] ET AL) 30 de Junio de 1987 (1987-06-30) Reivindicaciones 1, 8	34
X, P	----- WO 2006/021409 A (SANTHERA PHARMACEUTICALS SCHWE [CH]; WEYERMANN PHILIPP [CH]; VON SPREC) 2 de Marzo de 2006 (2006-03-02) Reivindicaciones 1-8, 17	1, 10
Y, P	----- MUSCARITOLI ET AL: "Prevención y tratamiento de cachexia de cáncer: nuevos entendimientos para un viejo problema" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Vol. 42, no. 1, Enero de 2006 (2006-01), Páginas 31-41, XP005214915 ISSN: 0959-8049 Páginas 33-36	21, 39
	---/--	

13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/US2006/045497

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	JAMMI N V ET AL: "Inhibidores de molécula pequeña de proteína quinasa dependiente de ARN" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, Vol. 308, no. 1, 15 de Agosto de 2003 (2003-08-15), páginas 50-57, XP004441417 ISSN: 0006-291X Figura 4 Página 50	14, 15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/045497

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 1-22 y 42-43 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/045497

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0156402	A	09-08-2001	AU	5791701 A	14-08-2001
			CA	2399500 A1	09-08-2001
			CZ	20022927 A3	18-06-2003
			EP	1255454 A2	13-11-2002
			JP	2003521256 T	15-07-2003
			MX	PA02007466 A	26-02-2004
US 5716926	A1			NINGUNO	
US 2003119888	A1	26-06-2003		NINGUNO	
DE 19757250	A1	01-07-1999	CA	2315974 A1	01-07-1999
			WO	9932620 A1	01-07-1999
			EP	1042476 A1	11-10-2000
			JP	2002508931 T	26-03-2002
US 4780475	A1			NINGUNO	
WO 03048206	A	12-06-2003	AU	2002364314 A1	17-06-2003
			FR	2833012 A1	06-06-2003
US 2005187267	A1	25-08-2005		NINGUNO	
US 2005181069	A1	18-08-2005		NINGUNO	
JP 3264525	A	25-11-1991		NINGUNO	
US 6503506	B1	07-01-2003	CA	2457624 A1	20-02-2003
			CN	1568196 A	19-01-2005
			EP	1432436 A2	30-06-2004
			JP	2005501061 T	13-01-2005
			OA	12649 A	16-06-2006
			WO	03013438 A2	20-02-2003
US 4677121	A1			NINGUNO	
WO 2006021409	A	02-03-2006	AU	2005276631 A1	02-03-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/045497

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/198 A61P19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 01/56402 A (MUSCLETECH RES AND DEV INC [CA]) 9 August 2001 (2001-08-09) claims 1-7,16-18	1-3, 23-25
X	US 5 716 926 A1 (BEALE PAXTON K [US] ET AL) 10 February 1998 (1998-02-10) columns 4-5; claims 14,15 column 9 abstract	1-3,5,6, 8,11,17, 18, 22-25, 27-30, 33,38, 40,42,43
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2007

Date of mailing of the international search report

17/04/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Renard, Delphine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/045497

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/119888 A1 (ALLEN ANN DE WEES [US]) 26 June 2003 (2003-06-26) claims 10-13,17 -----	1-3,17, 18, 23-25, 38,40,42
X	SMITH H J ET AL: "MECHANISM OF THE ATTENUATION OF PROTEOLYSIS-INDUCING FACTOR STIMULATED PROTEIN DEGRADATION IN MUSCLE BY BETA-HYDROXY-BETA-METHYLBUTYRATE" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. 64, no. 23, 1 December 2004 (2004-12-01), pages 8731-8735, XP008063768 ISSN: 0008-5472 page 8731 page 8734	1,12,21, 22
Y	-----	21,34,39
X	DE 197 57 250 A1 (FORSSMANN WOLF GEORG PROF DR [DE]) 1 July 1999 (1999-07-01) claims 1,11,12,20 page 3, lines 33,34	1-3,5-8, 13,20, 23-25, 35,40-42
Y	-----	1-3,13, 24,25,35
X	MAY M E ET AL: "Effects of branched-chain amino acids on protein turnover." DIABETES/METABOLISM REVIEWS MAY 1989, vol. 5, no. 3, May 1989 (1989-05), pages 227-245, XP009081124 ISSN: 0742-4221 page 228; table I page 230, column 1 page 233, column 2 page 235, column 2 page 236 page 240	1-3,12, 13,16, 23-25
X	US 4 780 475 A1 (CERRA FRANK B [US] ET AL) 25 October 1988 (1988-10-25) abstract columns 1-4; example 1 claims 1,12 -----	1-4, 17-19, 23-26, 38,40,42
X	WO 03/048206 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; CARELLI CLAUDE [FR]) 12 June 2003 (2003-06-12) claims 1-5,10,12,14 -----	1-3,5,7, 13-25,27
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/045497

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/187267 A1 (HAMANN LAWRENCE G [US] ET AL) 25 August 2005 (2005-08-25) claims 17,18	18
Y		1,12-15, 23,34,35
X	US 2005/181069 A1 (MCCLEARY EDWARD L [US]) 18 August 2005 (2005-08-18) page 1; claims 15,18	1,17,18, 20,23, 41,42
X	DATABASE WPI Week 199202 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1992-013563 XP002426294 -& JP 03 264525 A (OTSUKA SEIYAKU KYOG) 25 November 1991 (1991-11-25) abstract	1,17-19, 23-30, 40,42
X	US 6 503 506 B1 (GERMANO CARL [US]) 7 January 2003 (2003-01-07) columns 8-9	23,24
X	LYNCH G S: "Novel therapies for sarcopenia: Ameliorating age-related changes in skeletal muscle" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 2002 UNITED KINGDOM, vol. 12, no. 1, 2002, pages 11-27, XP002426287 ISSN: 1354-3776 pages 19-20 page 19	1,11,12
Y		12,14,15
X,Y	US 4 677 121 A1 (WALSER MACKENZIE [US] ET AL) 30 June 1987 (1987-06-30) claims 1,8	34
X,P	WO 2006/021409 A (SANTHERA PHARMACEUTICALS SCHWE [CH]; WEYERMANN PHILIPP [CH]; VON SPREC) 2 March 2006 (2006-03-02) claims 1-8,17	1,10
Y,P	MUSCARITOLI ET AL: "Prevention and treatment of cancer cachexia: New insights into an old problem" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 42, no. 1, January 2006 (2006-01), pages 31-41, XP005214915 ISSN: 0959-8049 pages 33-36	21,39
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/045497

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JAMMI N V ET AL: "Small molecule inhibitors of the RNA-dependent protein kinase" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 308, no. 1, 15 August 2003 (2003-08-15), pages 50-57, XP004441417 ISSN: 0006-291X figure 4 page 50	14,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/045497

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-22 and 42-43 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/045497

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0156402	A	09-08-2001	AU 5791701 A 14-08-2001
		CA 2399500 A1	09-08-2001
		CZ 20022927 A3	18-06-2003
		EP 1255454 A2	13-11-2002
		JP 2003521256 T	15-07-2003
		MX PA02007466 A	26-02-2004
US 5716926	A1	NONE	
US 2003119888	A1	26-06-2003	NONE
DE 19757250	A1	01-07-1999	CA 2315974 A1 01-07-1999
		WO 9932620 A1	01-07-1999
		EP 1042476 A1	11-10-2000
		JP 2002508931 T	26-03-2002
US 4780475	A1	NONE	
WO 03048206	A	12-06-2003	AU 2002364314 A1 17-06-2003
		FR 2833012 A1	06-06-2003
US 2005187267	A1	25-08-2005	NONE
US 2005181069	A1	18-08-2005	NONE
JP 3264525	A	25-11-1991	NONE
US 6503506	B1	07-01-2003	CA 2457624 A1 20-02-2003
		CN 1568196 A	19-01-2005
		EP 1432436 A2	30-06-2004
		JP 2005501061 T	13-01-2005
		OA 12649 A	16-06-2006
		WO 03013438 A2	20-02-2003
US 4677121	A1	NONE	
WO 2006021409	A	02-03-2006	AU 2005276631 A1 02-03-2006

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

7 de Junio de 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2007/064618 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

A61K 31/198 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2006/045497

(22) Fecha de Registro Internacional: 28 de Noviembre de 2006 (28.11.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/741,092 30 de Noviembre de 2005 (30.11.2005) US
60/780,941 9 de Marzo de 2006 (09.03.2006) US

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (Para AT, US solamente): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- relativo al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii))

(71) Solicitante: (Para AT solamente): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): TISDALE, Michael [GB/GB]; Wellcott, Star Lane, Warwickshire CV35 8LW (GB). GREENBERG, Norman Alan [US/US]; 3516 Flag Avenue North, New Hope, Minnesota 55427 (US). ELEY, Helen [GB/GB]; 16 Beech Grove, Higham, Rochester Kent ME37BB (GB). MILLER, Kevin Burke [US/US]; 2200 Milwaukee Avenue, Minneapolis, Minnesota 55404 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(74) Agente: LOBEL, Gary M.; NOVARTIS, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).

(54) Título: "MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA MUSCULAR"

(57) Resumen: La invención provee métodos para el tratamiento de la pérdida muscular en un individuo. En una realización, la invención incluye la administración a un individuo de una cantidad efectiva de un amino ácido de cadena ramificada (BCAA), un precursor de BCAA, un metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA, una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA o cualquier combinación de los mismos. La invención provee además productos nutritivos para tal administración, incluyendo productos nutritivos que se pueden administrar oralmente.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 June 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/064618 A1

(51) International Patent Classification:

★ A61K 31/198 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/045497

(22) International Filing Date:

28 November 2006 (28.11.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/741,092 30 November 2005 (30.11.2005) US
60/780,941 9 March 2006 (09.03.2006) US

(71) Applicant (for AT, US only): **NOVARTIS AG** [CH/CH];
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GMBH**
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **TISDALE, Michael**
[GB/GB]; Wellcott, Star Lane, Warwickshire CV35 8LW
(GB) **GREENBERG, Norman Alan** [US/US]; 3516 Flag
Avenue North, New Hope, Minnesota 55427 (US). **ELEY, Helen**
[GB/GB]; 16 Beech Grove, Higham, Rochester Kent
ME37BB (GB). **MILLER, Kevin Burke** [US/US]; 2200
Milwaukee Avenue, Minneapolis, Minnesota 55404 (US).

(74) Agent: **LOBEL, Gary M.**; NOVARTIS, Corporate In-
tellectual Property, One Health Plaza, East Hanover, NJ
07936-1080 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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.

(54) Title: METHODS FOR THE TREATMENT OF MUSCLE LOSS

(57) Abstract: The invention provides methods for treating muscle loss in an individual. In one embodiment, the invention includes administering to an individual an effective amount of a branched chain amino acid (BCAA), a BCAA precursor, a BCAA metabolite, a BCAA-rich protein, a protein manipulated to enrich the BCAA content or any combination thereof. The invention further provides nutritional products for such administration, including orally-administrable nutritional products

WO 2007/064618 A1

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

**NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO**

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
2 de Mayo de 2008 (02.05.2008)

Archivo de referencia del solicitante o agente
34705-WO-PCT

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/045497

Para:

LOBEL, Gary M.
NOVARTIS
Corporate Intellectual Property
One Health Plaza
East Hanover, New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de América

NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
28 de Noviembre de 2006 (28.11.2006)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección
NOVARTIS AG
Lichtstrasse 35
CH-4056 Basel
Suiza

País de Nacionalidad
CH

País de Residencia
CH

No. Teléfono
+41-61-324-11-11

No. Facsímile
+41-61-322-75-32

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☒ la persona ☐ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección
NESTEC S.A.
Avenue Nestlé 55
CH-1800 Vevey
Suiza

País de Nacionalidad
CH

País de Residencia
CH

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☒ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338.70.90

Funcionario autorizado
Cruz Juan
e-mail pt12.pct@wipo.int

Teléfono No.: +41 22 338 74 12

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LOBEL, Gary M.
NOVARTIS
Corporate Intellectual Property
One Health Plaza
East Hanover, NJ 07936-1080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 02 May 2008 (02.05.2008)		IMPORTANT NOTIFICATION	
Applicant's or agent's file reference 34705-WO-PCT			
International application No. PCT/US2006/045497		International filing date (day/month/year) 28 November 2006 (28.11.2006)	
1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address NOVARTIS AG Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel Switzerland		State of Nationality CH	State of Residence CH
		Telephone No. +41-61-324-11-11	
		Facsimile No. +41-61-322-75-32	
		Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address NESTEC S.A. Avenue Nestlé 55 CH-1800 Vevey Switzerland		State of Nationality CH	State of Residence CH
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
3 Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:			
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 90		Authorized officer Cruz Juan e-mail pt12.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 12	

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:		PCT																									
Ver forma PCT/ISA/220		OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																										
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/045497	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 28.11.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30.11.2005																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. A61K31/198 A61P19/00																											
Solicitante NOVARTIS AG																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.				☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☒	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases de la opinión																									
☒	Casilla No. II	Prioridad																									
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																									
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																									
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de la ISA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Fecha de Terminación de esta opinión Ver forma PCT/ISA/210	Funcionario Autorizado Renard, Delphine Teléfono +49 89 2399-4744																									

Forma (PCT/ISA/237) (Carátula) (Abril 2005)

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

- ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en, el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
- ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
- ☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
- ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
- ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ La validez de la reivindicación de prioridad no se ha considerado porque la Autoridad de búsqueda Internacional no tiene en su posesión una copia de la solicitud anterior cuya prioridad ha sido reivindicada, ó cuando se requiera , una traducción de la solicitud anterior. Sin embargo, esta opinión se ha establecido en el supuesto que la fecha relevante (Reglas 43bis 1 y 64.1) es la fecha de prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 1-22 y 42-43 (IA), 1, 2, 23, 24, 42 (parcialmente)

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1-22 y 42-43 (IA) se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere una búsqueda internacional (*especifique*):
ver hoja separada

- ☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 1, 2, 23, 24, 42 (parcialmente) son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*)
ver hoja separada

- ☒ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. 1, 2, 23, 24, 42 (parcialmente) son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*)
ver hoja separada

- ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 1, 2, 23, 24, 42 (parcialmente)

- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de búsqueda de forma y manera aceptable para ésta.

☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b).

- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

- ☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

Casilla No. V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N) Si: Reivindicaciones 9-10, 14-15, 31-32, 36-37, 39
No: Reivindicaciones 1-8, 11-13, 16-30, 33-35, 38, 40-43

Nivel Inventivo (IS) Si: Reivindicaciones
No: Reivindicaciones 1-43

Aplicabilidad Industrial (IA) Si: Reivindicaciones 23-41
No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70.10)

y/o

2. Revelaciones no escritas (Reglas 43bis.1 y 70.9)

ver forma 210

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hicieron las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la cuestión si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

- 1) La presente solicitud está relacionada con el uso de: un amino ácido de cadena ramificada (BCAA), un precursor de BCAA, un metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA, una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA o cualquier combinación de los mismos para el tratamiento de la pérdida muscular y a un producto nutritivo adecuado para este uso.

Se reivindica un método para el tratamiento de la pérdida muscular que comprende la administración de una cantidad efectiva de al menos uno de un amino ácido de cadena ramificada (BCAA), un precursor de BCAA, un metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA, una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA o cualquier combinación, y opcionalmente un segundo agente tal como insulina, factor de crecimiento 1 del tipo insulina o inhibidor de PKR (reivindicaciones 1-22), un producto nutritivo que comprende al menos uno de un amino ácido de cadena ramificada (BCAA), un precursor de BCAA, un metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA, una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA o cualquier combinación, y opcionalmente un segundo agente tal como insulina, factor de crecimiento 1 del tipo insulina o inhibidor de PKR (reivindicaciones 23-41) y administrar a un individuo que se puede beneficiar de una cantidad efectiva de al menos un amino ácido de cadena ramificada (BCAA), un precursor de BCAA, un metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA, una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA o cualquier combinación (reivindicaciones 42-43).

Re Item III.

- 2.1) Las reivindicaciones 1-22 y 42-43 están dirigidas a un método de tratamiento terapéutico cuya materia objeto es considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT.

En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la material objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I)PCT).

- 2.2) La solicitud no cumple los requerimientos del Artículo 5 y 6 PCT, porque las reivindicaciones 1, 2, 23, 24 y 42 no son claras, ni están suficientemente sustentadas.

Las presentes reivindicaciones 1, 2, 23, 24 y 42 se relacionan con compuestos definidos por los términos "precursor de BCAA", "metabolito de BCAA", "proteína rica en BCAA", "proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA" y "pluralidad de BCAAs". Estos términos no definen claramente los compuestos a los que se refieren.

Adicionalmente, los compuestos definidos por los términos "proteína rica en BCAA", "proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA" y "pluralidad de BCAAs" no tienen sustento en la descripción de la

presente solicitud.

En consecuencia, la búsqueda se ha realizado para aquellas partes de las reivindicaciones que parecen ser claras, estar sustentadas y reveladas, a saber, aquellas partes que se relacionan con los compuestos revelados en las reivindicaciones 3, 8, 9, 11, 12.

Re Item V.

3) Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 01/56402 A (MUSCLETECH RES AND DEV INC [CA]) Agosto 9 de 2001 (2001-08-09).
- D2: US-A1-5 716926 (BEALE PACTON K [US] ET AL) Febrero 10 de 1998 (1998-02-10)
- D3: US 2003/119888 A1 (ALLEN ANN DE WEES [US]) Junio 26 de 2003 (2003-06-26)
- D4: SMITH H J ET AL: "MECHANISM OF THE ATTENUATION OF PROTEOLYSIS-INDUCING FACTOR STIMULATED PROTEIN DEGRADATION IN MUSCLE BY BETA-HYDROXY-BETA-METHYLBUTYRATE" (El mecanismo de atenuación del factor inductor de proteólisis estimuló la degradación de proteína en el músculo por beta-hidroxi-beta-metilbutirato) CANCER RESEARCH, AMERICAN ASOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. no. 64, no. 23, Diciembre 1 de 2004 (2004-12-01), páginas 8731-8735, XP^008063768 ISSN: 0008-5472.
- D5: DE 197 57 250 A1 (FORSSMANN WOLF GEORG PROF DR [DE]) Julio 1 de 1999 (1999-07-01)
- D6: MAY M E ET AL: "Effects of branched chain amino acids on protein turnover" (Efectos de los amino ácidos de cadena ramificada en el recambio de proteína) DIABETES-METABOLISM REVIEWS, Mayo 1999, vol. 5, no. 3, Mayo 1989 (1989-05), páginas 227-245, XP009081124 ISSN: 0742-4221
- D7: US-A1-4 780 475 (CERRA FRANK B [US] ET AL) Octubre 14 de 1988 (1988-10-25)
- D8: WO 03/048206 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; CARELLI CLAUDE [FR]) Junio, 12 de 2003 (2003-06-12)

- D9: US 2005/187267 A1 (HAMANN LAWRENCE G [US] ET AL) Agosto 25 de 2005 (2005-08-25)
- D10: US 2005/181069 A1 (MCCLEARY eDGARD L [US]) Agosto 18 de 2005 (2005-08-18)
- D11: DATABASE WPI Week 199202 Derwent Publications Ltd., Londres GB; AN 1992-013563 XP 002426294 -& JP 03 264525 A (OTSUKA SEIYAKU KYOG) Noviembre 25 de 1991 (1991-11-25)
- D12: US-B1-6 503 506 (GERMANO CARL [US]) Enero 7 de 2003 (2003-01-07).
- D13: LYNCH G S: "Novel therapies for sarcopenia: Ameliorating age-related changes in skeletal muscle" (Terapias novedosas para la sarcopenia: Alivio de los cambios relacionados con la edad en el músculo esquelético) EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 2002 UNITED KINGDOM, vol. 12, no. 1, 2002, páginas 11-27, XP002426287 ISSN: 1354-3776
- D14: US-A1-4 677 121 (WALTER MACKENZIE [US] ET AL) Junio 30 de 1987 (1987-06-30)
- D15: WO 2006/021409 A (SAMTHERA PHARMACEUTICALS SCHWE [CH]); WEYERMANN PHILIPP [CH]; VON SPREC) Marzo 2 de 2006 (2006-03-02)
- D16: MUSCARITOLI ET AL: "Prevention and treatment of cancer cachexia: New insights onto an old problem" (Prevención y tratamiento de la caquexia por cáncer: Nuevo endendimiento de un problema viejo" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 42, no. 1, Enero 1 de 2006 (2006-01), páginas 31-41, XP005214915 ISSN: 0959-8049
- D17: JAMMI N V ET AL: "Small molecule inhibitors of the RNA-dependent protein kinase" (Inhibidores de molécula pequeña de la proteína quinasa dependiente de ARN) BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIA PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 308, no. 1, Agosto 15 de 2003 (2003-08-15), páginas 50-57, XP004441417 ISSN: 006-291X.

Asumiendo una prioridad válida de la presente solicitud, los documentos P D15 y D16 citados en el reporte de búsqueda internacional no se tratan durante la fase PCT.

4) Novedad

4.1) La materia objeto de la reivindicaciones 1-8, 11-13, 16-30, 33-35, 38, 40-43 no es nueva en el sentido del Artículo 33(2) PCT. Se ha citado un número representativo de documentos.

- El documento D1 revela un complemento alimenticio que contiene amino ácidos tales como glutamina, y di-, tri-, polipéptidos unidos del mismo, leucina, isoleucina, valina y su uso para aumentar la masa muscular magra (cf. reivindicaciones 1-7, 16-18).

- El documento D2 revela el uso combinado de piruvato o piruvato unido a amino ácido, con una proteína anabólica (que contiene amino ácidos, cf. col. 4), incluyendo opcionalmente materiales tales como grasas, vitaminas, minerales, carbohidrato para aumentar la masa corporal o tejido muscular (cf. resumen, reivindicaciones 14-15 y col. 5). La composición de proteína de piruvato/anabólica puede ser tomada oralmente en la forma de alimento (cf. col. 9). Esta composición puede ser administrada a pacientes que tienen cáncer o SIDA (cf. reivindicaciones 25-26).

- El documento D3 revela una composición que comprende amino ácidos libres (arginina, leucina, isoleucina y valina) y su uso para estimular el crecimiento del músculo (cf. reivindicaciones 10-13 y 17).

- El documento D4 revela un complemento oral con la combinación de HMB, arginina y glutamina, que aumenta la masa muscular y el peso corporal en pacientes con desgaste asociado con el cáncer y el SIDA (cf. página 8734). Adicionalmente, se ha mostrado el efecto del HMB en la degradación de proteína inducida por PIF.

- El documento D5 revela el uso combinado de un péptido con el factor de crecimiento 1 del tipo insulina para tratar la pérdida muscular (cf. reivindicaciones 12 y 20).

- El documento D6 revela leucina, alfa-cetoisocaproato como inhibidores de la degradación de proteína (cf. página 228), el uso de leucina así como otros amino ácidos para mejorar la síntesis de proteína (cf. páginas 230-231), el sinergismo entre la insulina y los amino ácidos para estimular la síntesis de proteína (cf. página 230), la ingestión oral de leucina que induce un aumento de la insulina en plasma (cf. página 233), y la eficacia de las soluciones de amino ácidos con BCAA enriquecido (cf. páginas 234 y 240).

- El documento D7 revela el uso de una preparación enteral que contiene amino ácidos tales como isoleucina, leucina y valina para disminuir el catabolismo de proteína muscular y aumentar la síntesis de proteína (cf. col. 1-3).
- El documento D8 revela un complemento alimenticio que comprende péptidos y su uso para el tratamiento de la pérdida muscular (cf. reivindicaciones 10, 12, 14).
- El documento D9 revela el uso de un compuesto bicíclico con BCAA o HMB o insulina, para tratar la pérdida muscular después de una cirugía electiva, masa ósea reducida, densidad o crecimiento (cf. reivindicaciones 17 y 18).
- El documento D10 revela la administración parental u oral de nutracéuticos que contienen amino ácidos libres para la prevención de la pérdida muscular y el mantenimiento de la masa muscular (cf. reivindicaciones 15, 17, 18).
- El documento D11 revela una infusión nutritiva que contiene amino ácidos libres y dipéptido de glutamina y su uso para prevenir el catabolismo de proteínas musculares (cf. resumen).
- El documento D12 revela un complemento nutritivo, que se puede administrar oralmente, que comprende superóxido dismutasa y BCAA (cf. ejemplo).
- El documento D13 revela el uso de HMB, HMB combinada con glutamina y arginina y purivato para el tratamiento del desgaste muscular (cf. páginas 19-20).
- El documento D14 revela el uso de ácido alfa-cetoisocapróico para la reducción de la degradación de proteína muscular

En este contexto, también debe notarse que el tratamiento de una enfermedad dada usando un compuesto ya conocido para el tratamiento de dicha enfermedad, no se puede hacer novedoso declarando un mecanismo de actividad biológica novedoso.

- 4.2) El documento D17 revela el compuesto descrito en la reivindicación 15 así como otras moléculas pequeñas como inhibidores de PKR.

5) Nivel Inventivo

En la medida que la materia objeto de las reivindicaciones pueda ser novedosa, aplican las siguientes observaciones al requerimiento de nivel inventivo.

- 5.1) A la luz del documento D7 como la técnica previa más cercana, el problema que subyace esta solicitud puede verse como la provisión de derivados de BCAA alternativos como inhibidores del catabolismo de

proteína.

La técnica previa difiere de la presente solicitud en los derivados de BCAA o la combinación de los derivados de BCAA usados como inhibidores del catabolismo de proteína.

Alternativamente, los documentos D4, D6 y D11 también pueden ser tomados como la técnica previa más cercana porque revelan composiciones que contienen BCAA o derivados de BCAA como inhibidores del catabolismo de proteína.

Difieren de la presente solicitud en que los inhibidores del catabolismo de proteína descritos tienen una estructura química diferente o una composición diferente.

Sería obvio para el experto usar derivados modificados estructuralmente o la composición modificada de los compuestos revelados en los documentos D4, D6, D7 y D11 con el fin de resolver el problema.

- 5.2) Además de los documentos D1-D3, D5, D8-D10 y D12-D14 revelan composiciones que comprenden BCAA para el tratamiento de la pérdida muscular.

Al presente, en la ausencia de eficacia muscular, que puede por ejemplo, ser demostrada mediante ejemplos comparativos, sería obvio para el experto usar las enseñanzas de D1-D3, D5, D8-D10 y D12-D14 con el fin de tratar la pérdida muscular, y también usar estos compuestos con el fin de proveer los inhibidores del catabolismo de proteína.

- 5.3) Se notará que el uso combinado de los inhibidores de PKR con BCAA no se considera que sustenta un nivel inventivo.

De hecho, se conoce que los inhibidores de proteína quinasa (cf. D13, página 19) y más en particular, el compuesto descrito en la reivindicación 15 (cf. D17) juegan un papel en el crecimiento celular e inhiben la atrofia del músculo esquelético. Al presente, en la ausencia de eficacia mejorada, que puede ser por ejemplo demostrada por medio de ejemplos comparativos, sería obvio para el experto usar inhibidores de PKR con BCAA con el fin de tratar la pérdida muscular.

En consecuencia, la presente solicitud no involucra un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

- 6) Observación adicional

El compuesto beta-cetosciproato parece estar incorrecto como un metabolito de BCAA. Debe ser el

compuesto alfa-cetoisocaproato que es conocido como un metabolito de BCAA.

Re Item VI.

7) Documentos citados

- 7.1) El documento D15 revela el uso de tripéptido para el tratamiento del desgaste muscular.
- 7.2) El documento D16 revela el papel del factor inductor de proteólisis (PIF) en el desgaste muscular.

Re Item VIII.

- 8.1) Las presentes reivindicaciones 1, 4, 16, 21, 23, 26, 39, 42 se refieren a una aplicación terapéutica que está puramente definida funcionalmente ("antagonizar el catabolismo de proteína", "síntesis de proteína", "elevar el nivel de", "catabolismo de proteína mediado directamente o indirectamente por el factor inductor de proteólisis, angiotensina II, PKR, eIF2alfa o cualquier combinación de los mismos"), tal definición no se considera clara porque no es evidente cuáles enfermedades a ser tratadas serán cubiertas.
- 8.2) Las presentes reivindicaciones 42 y 43 no están soportadas por la descripción de la presente solicitud porque su alcance es mayor que el justificado por la descripción.

Favor tener en cuenta que los trabajos de literatura diferente a patente citados, tales como documentos científicos o técnicos o similares, pueden estar sujetos a protección de derechos de autor y/o cualquier otra protección de trabajos escritos según sea apropiado con base en las leyes aplicables. Los textos con derechos de autor no serán copiados o usados en otras publicaciones electrónicas o impresas o re-distribuidos sin el permiso expreso del tenor de los derechos.

XS CPRTENFRDE

BNSDOCID:<XS----2006100103CF-1->

PATENT COOPERATION TREATY

CIP - United States

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

APR 17 2007

PCT

F/E M/D Inv. RF LE PA

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220**FOR FURTHER ACTION**
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/US2006/045497International filing date (day/month/year)
28.11.2006Priority date (day/month/year)
30.11.2005International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/198 A61P19/00Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
☒ Box No. II Priority
☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐ Box No. IV Lack of unity of invention
☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒ Box No. VI Certain documents cited
☐ Box No. VII Certain defects in the international application
☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0; Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Renard, Delphine

Telephone No. +49 89 2399-4744



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/045497

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/045497

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 1-22 and 42-43 (IA), 1, 2, 23, 24, 42 (partly)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-22 and 42-43 (IA) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1, 2, 23, 24, 42 (partly) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

- ☒ the claims, or said claims Nos. 1, 2, 23, 24, 42 (partly) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1, 2, 23, 24, 42 (partly)

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

- ☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(I) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>9-10, 14-15, 31-32, 36-37, 39</u>
	No: Claims	<u>1-8, 11-13, 16-30, 33-35, 38, 40-43</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-43</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>23-41</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

- 1) The present application is related to the use of at least one of: a branched chain amino acid (BCAA), a BCAA precursor, a BCAA metabolite, a BCAA-rich protein, a protein manipulated to enrich the BCAA content or any combination thereof for the treatment of muscle loss and to a nutritional product suitable for this use.

Claimed are a method of treating muscle loss comprising the administration of an effective amount of at least one of a branched chain amino acid (BCAA), a BCAA precursor, a BCAA metabolite, a BCAA-rich protein, a protein manipulated to enrich the BCAA content or any combination, and optionally a second agent such as insulin, insulin-like growth factor 1 or PKR inhibitor (claims 1-22), a nutritional product comprising at least one of a branched chain amino acid (BCAA), a BCAA precursor, a BCAA metabolite, a BCAA-rich protein, a protein manipulated to enrich the BCAA content or any combination, and optionally a second agent such as insulin, insulin-like growth factor 1 or PKR inhibitor (claims 23-41) and administering to an individual who can benefit from an effective amount of at least one of a branched chain amino acid (BCAA), a BCAA precursor, a BCAA metabolite, a BCAA-rich protein, a protein manipulated to enrich the BCAA content or any combination (claims 42-43).

Re. Item III.

- 2.1) Claims 1-22 and 42-43 are directed to a method of therapeutical treatment which subject-matter is considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv)PCT.
Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I)PCT).
- 2.2) The application does not meet the requirements of Article 5 and 6 PCT, because claims 1, 2, 23, 24, and 42 are not clear, nor sufficiently supported.

The present claims 1, 2, 23, 24 and 42 relate to compounds defined by the terms "BCAA precursor", "BCAA metabolite", "BCAA-rich protein", "protein manipulated to enrich the BCAA content" and "plurality of BCAAs". These terms do not clearly define the compounds they refer to.

Furthermore, the compounds defined by the terms "BCAA-rich protein", "protein manipulated to enrich the BCAA content" and "plurality of BCAAs" have no support in

the description of the present application.

Consequently the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely to those parts relating to the compounds disclosed in claims 3, 8, 9, 11, 12.

Re Item V.

3) Reference is made to the following documents:

D1: WO 01/56402 A (MUSCLETECH RES AND DEV INC [CA]) 9 August 2001 (2001-08-09)

D2: US-A1-5 716 926 (BEALE PAXTON K [US] ET AL) 10 February 1998 (1998-02-10)

D3: US 2003/119888 A1 (ALLEN ANN DE WEES [US]) 26 June 2003 (2003-06-26)

D4: SMITH H J ET AL: "MECHANISM OF THE ATTENUATION OF PROTEOLYSIS-INDUCING FACTOR STIMULATED PROTEIN DEGRADATION IN MUSCLE BY BETA-HYDROXY-BETA-METHYLBUTYRATE" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. 64, no. 23, 1 December 2004 (2004-12-01), pages 8731-8735, XP008063768 ISSN: 0008-5472

D5: DE 197 57 250 A1 (FORSSMANN WOLF GEORG PROF DR [DE]) 1 July 1999 (1999-07-01)

D6: MAY M E ET AL: "Effects of branched-chain amino acids on protein turnover." DIABETES/METABOLISM REVIEWS MAY 1989, vol. 5, no. 3, May 1989 (1989-05), pages 227-245, XP009081124 ISSN: 0742-4221

D7: US-A1-4 780 475 (CERRA FRANK B [US] ET AL) 25 October 1988 (1988-10-25)

D8: WO 03/048206 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; CARELLI CLAUDE [FR]) 12 June 2003 (2003-06-12)

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/045497

- D9: US 2005/187267 A1 (HAMANN LAWRENCE G [US] ET AL) 25 August 2005 (2005-08-25)
- D10: US 2005/181069 A1 (MCCLEARY EDWARD L [US]) 18 August 2005 (2005-08-18)
- D11: DATABASE WPI Week 199202 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1992-013563 XP002426294 -& JP 03 264525 A (OTSUKA SEIYAKU KYOG) 25 November 1991 (1991-11-25)
- D12: US-B1-6 503 506 (GERMANO CARL [US]) 7 January 2003 (2003-01-07)
- D13: LYNCH G S: "Novel therapies for sarcopenia: Ameliorating age-related changes in skeletal muscle" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 2002 UNITED KINGDOM, vol. 12, no. 1, 2002, pages 11-27, XP002426287 ISSN: 1354-3776
- D14: US-A1-4 677 121 (WALSER MACKENZIE [US] ET AL) 30 June 1987 (1987-06-30)
- D15: WO 2006/021409 A (SANTHERA PHARMACEUTICALS SCHWE [CH]; WEYERMANN PHILIPP [CH]; VON SPREC) 2 March 2006 (2006-03-02)
- D16: MUSCARITOLI ET AL: "Prevention and treatment of cancer cachexia: New insights into an old problem" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 42, no. 1, January 2006 (2006-01), pages 31-41, XP005214915 ISSN: 0959-8049
- D17: JAMMI N V ET AL: "Small molecule inhibitors of the RNA-dependent protein kinase" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 308, no. 1, 15 August 2003 (2003-08-15), pages 50-57, XP004441417 ISSN: 0006-291X

Assuming a valid priority of the present application, the P-documents D15 and D16 cited in the international search report are not dealt with during the PCT-phase.

4) Novelty

4.1) The subject-matter of claims 1-8, 11-13, 16-30, 33-35, 38, 40-43 is not new in the sense of Article 33(2) PCT. A representative number of documents has been cited:

- Document D1 discloses a food supplement containing amino acids such as glutamine and bounded di-, tri-, polypeptide of it, leucine, isoleucine, valine and its use to increase lean muscle mass (cf. claims 1-7, 16-18).
- Document D2 discloses the combined use of pyruvate or pyruvate bounded to amino acid with an anabolic protein (containing amino-acids, cf. col 4), optionally including materials such as fats, vitamins, minerals, carbohydrate to increase body mass or muscle tissue (cf. abstract, claims 14-15 and col 5). The pyruvate/anabolic protein composition can be orally taken in the form of food (cf. col 9). This composition can be administered to patients having cancer or AIDS (cf. claim 25-26).
- Document D3 discloses a composition comprising free amino acids (arginine, leucine, isoleucine and valine) and its use to stimulate growth of muscle (cf. claims 10-13, and 17).
- Document D4 discloses an oral supplementation with the combination of HMB, arginine and glutamine increasing muscle mass and body weight in patients with cancer and AIDS-associated wasting (cf. page 8734). In addition the effect of HMB on PIF-induced protein degradation has been shown.
- Document D5 discloses the combined use of a peptide with insulin-like growth factor 1 to treat muscle loss (cf. claims 12 and 20).
- Document D6 discloses leucine, alpha-ketoisocaproate as protein breakdown inhibitors (cf. page 228), the use of leucine as well as other amino acids to enhance protein synthesis (cf. pages 230-231), the synergism between insulin and amino acids for stimulating protein synthesis (cf. page 230), the oral ingestion of leucine which induces a rise in plasma insulin (cf. page 233) and the efficacy of BCAA-enriched amino acid solutions (cf. pages 234 and 240).

- Document D7 discloses the use of an enteral preparation containing amino acids such as isoleucine, leucine and valine to decrease muscle protein catabolism and increase protein synthesis (cf. col 1-3).
- Document D8 discloses a food supplement comprising peptides and its use for the treatment of muscle loss (cf. claims 10, 12, 14).
- Document D9 discloses the use of a bicyclic compound with either BCAA or HMB or insulin to treat muscle loss following elective surgery, reduced bone mass, density or growth (cf. claims 17 and 18).
- Document D10 discloses the parentally or orally administration of nutraceuticals containing free amino acids for the prevention of loss muscle and maintenance of muscle mass (cf. claims 15, 17, 18).
- Document D11 discloses a nutritional infusion containing free amino acids and dipeptide of glutamine and its use to prevent catabolism of muscular proteins (cf. abstract).
- Document D12 discloses a nutritional supplement, orally administrable, comprising superoxide dismutase and BCAA (cf. example).
- Document D13 discloses the use HMB, HMB combined with glutamine and arginine and pyruvate for the treatment of muscle wasting (cf. pages 19-20).
- Document D14 discloses the use of alpha-ketoisocaproic acid for the reduction of muscle protein breakdown.

In this context, it should also be noted that the treatment of a given disease using a compound already known for treating said disease cannot be rendered novel by stating a novel biological mechanism of activity.

4.2) Document D17 discloses the compound described in claim 15 as well as other small molecules as PKR inhibitors.

5) Inventive step

In as far as the subject-matter of the claims may be novel, the following observations to the requirement of inventive step apply.

5.1) In the light of document D7 as closest prior art, the problem underlying this application may be seen as the provision of alternative BCAA derivatives as protein catabolism

inhibitors.

The prior art differs from the present application in the BCAA derivatives or the combination of the BCAA derivatives used as protein catabolism inhibitors.

Alternatively documents D4, D6, and D11 might also be taken as closest prior art as they disclose compositions containing BCAA or BCAA derivatives as protein catabolism inhibitors.

They differ from the present application in that the described protein catabolism inhibitors have either a different chemical structure or a different composition.

It would be obvious to the skilled person to use either structurally modified derivatives or modified composition of the compounds disclosed in documents D4, D6, D7 and D11 in order to solve the problem.

- 5.2) In addition the documents D1-D3, D5, D8-D10 and D12-D14 disclose compositions comprising BCAA for the treatment of muscle loss.

At present, in the absence of improved efficacy, which may for example be demonstrated by means of comparative examples, it would be obvious to the skilled person to use the teaching of D1-D3, D5, D8-D10 and D12-D14 in order to treat muscle loss and also to use these compounds in order to provide protein catabolism inhibitors.

- 5.3) It is to be noted that the combined use of PKR inhibitors with BCAA is not considered to further support an inventive step.

Indeed, protein kinase inhibitors (cf. D13, page 19) and in more particular the compound described in claim 15 (cf. D17) are known to play a role in cell growth and to inhibit atrophy in skeletal muscle. At present, in the absence of improved efficacy, which may for example be demonstrated by means of comparative examples, it would be obvious to the skilled person to use PKR inhibitors with BCAA in order to treat muscle loss.

Accordingly, the present application does not involve an inventive step in sense of Article 33(3) PCT.

- 6) Further observation

The compound beta-ketoisocaproate appears to be incorrect as a BCCA metabolite. It

should be the compound alpha-ketoisocaproate which is known as a BCAA metabolite.

Re Item VI.

7) Cited documents

7.1) Document D15 discloses the use of tripeptide for the treatment of muscle wasting.

7.2) Document D16 discloses the role of proteolysis inducing factor (PIF) in muscle wasting.

Re Item VIII.

8.1) The present claims 1, 4, 16, 21, 23, 26, 39, 42 refer to a therapeutical application which is purely functionally defined ("antagonize protein catabolism", "protein synthesis", "raise the level of", "protein catabolism mediated directly or indirectly by proteolysis inducing factor, angiotensin II, PKR, eIF2alpha or any combination thereof"), such definition is not considered clear as it is not evident which diseases to be treated will be covered.

8.2) The present claims 42 and 43 are not supported by the description of the present application as their scope is broader than justified by the description.

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA MUSCULAR

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención provee métodos para el tratamiento de la pérdida muscular en un individuo. En una realización, la invención incluye la administración a un individuo de una cantidad efectiva de un amino ácido de cadena ramificada (BCAA), un precursor de BCAA, un metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA, una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA o cualquier combinación de los mismos. La invención provee además productos nutritivos para tal administración, incluyendo productos nutritivos que se pueden administrar oralmente.

MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA MUSCULAR

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo Técnico

La invención se relaciona generalmente con el tratamiento de la pérdida muscular en un mamífero, y más particularmente, con la administración de uno o más amino ácidos de cadena ramificada (BCAA), un precursor de BCAA, un metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA, una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA o cualquier combinación de los mismos, en el tratamiento de la pérdida muscular. La invención se relaciona además con formulaciones nutritivas adecuadas para tal administración.

2. Técnica Previa

Los amino ácidos son los bloques de construcción monomérica de proteínas, que a su vez comprenden un amplio rango de compuestos biológicos, incluyendo enzimas, anticuerpos, hormonas, moléculas de transporte para iones y moléculas pequeñas, colágeno, y tejidos musculares. Los amino ácidos se consideran hidrofóbicos y hidrofílicos, con base en su solubilidad en agua, y, más particularmente, en las polaridades de sus cadenas laterales. Los amino ácidos que tienen cadenas laterales polares son hidrofílicos, mientras que los amino ácidos que tienen cadenas laterales no polares son hidrofóbicos. Las solubilidades de los amino ácidos, en parte, determinan las estructuras de las proteínas. Los amino ácidos hidrofílicos tienden a construir las superficies de proteínas mientras que los amino ácidos hidrofóbicos tienden a construir las porciones insolubles en agua de las proteínas.

De los 20 amino ácidos comunes, nueve se consideran indispensables (esenciales) en humanos, porque el cuerpo no puede sintetizarlos. En su lugar, estos nueve amino ácidos deben ser obtenidos a través de la dieta de un individuo. Una deficiencia de uno o más amino ácidos puede causar un balance de nitrógeno negativo. Un balance de nitrógeno negativo, por ejemplo, es cuando se excreta más nitrógeno del que se administra. Tal condición puede conducir al deterioro de la actividad enzimática y la pérdida de la masa muscular.

Se ha identificado un número de condiciones de desgaste muscular para las cuales el tratamiento con suplementos de amino ácido ha probado ser benéfico. Por ejemplo, la caquexia es una condición de desgaste corporal severa caracterizada por pérdida de peso marcada, anorexia, astenia, y anemia. La caquexia es una característica común de un número de enfermedades, tales como cáncer, sepsis, falla cardíaca crónica, artritis reumatoide, y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se conocen otras enfermedades y trastornos de desgaste muscular, incluyendo, por ejemplo, sarcopenia, una pérdida de masa muscular relacionada con la edad.

Factor Inductor de proteólisis (PIF)

Se ha encontrado que ciertos tumores pueden inducir la caquexia a través de la producción de una glicoproteína de 24kDa llamada factor inductor de proteólisis (PIF). Un mecanismo de acción propuesto del PIF es disminuir la síntesis de proteína; otro mecanismo propuesto del PIF es una activación de la degradación de proteína; un tercer mecanismo propuesto es una combinación de la disminución mencionada anteriormente en la síntesis de proteína y activación de la degradación de proteína. Existe la teoría que la síntesis de proteína disminuida asociada con el PIF es el resultado de la habilidad del PIF

para bloquear el proceso de traducción de la síntesis de proteína. Otro factor, la angiotensina II (Ang II) ha mostrado efectos similares y pueden estar involucrados en el desgaste muscular observado en algunos casos de caquexia. El papel original del PIF en la ruta ubiquitina-proteosoma es conocido. El PIF produce una liberación aumentada del ácido araquidónico, que es entonces metabolizado a prostaglandinas y ácido 15-hidroxieicosatetraenóico (15-HETE). Se ha mostrado que el 15-HETE produce un aumento significativo en la degradación de proteína y la unión nuclear del factor de transcripción NF- κ B (un factor nuclear que une el potenciador del gen de cadena ligera de inmunoglobulina kappa en células B).

Regulación de la Síntesis de Proteína mediante la Iniciación de Traducción

Existe la hipótesis que el papel del PIF en la inhibición de la síntesis de proteína se debe a la habilidad teórica del PIF de bloquear la traducción mediante la activación de la proteína quinasa dependiente del ARN (PKR) de los factores aguas abajo. La inhibición de la síntesis de proteína por el PIF es atenuada por la insulina a concentraciones fisiológicas e inferiores. Esto sugiere que el PIF puede inhibir la síntesis de proteína en la etapa de iniciación de la traducción, porque la insulina regula la síntesis de proteína a través de la activación de los pasos de unión del ARN (ARNm) en la iniciación de la traducción.

Existen dos pasos en la iniciación de la traducción que son sujeto de regulación: (1) la unión del iniciador de metionil-ARN de transferencia (met-tARN) a la subunidad ribosomal 40s; y (2) la unión del mRNA al complejo de preiniciación 43s.

En el primer paso, el met-tARN se une a la subunidad ribosomal 40s como un complejo ternario con el factor 2 eucariótico de iniciación (eIF2) y

guanosina trifosfato (GTP). Posteriormente, la GTP unida al eIF2 es hidrolizada a guanosina difosfato (GDP) y el eIF2 es liberado de la subunidad ribosomal en un complejo GDP-eIF2. El eIF2 debe entonces intercambiar la GDP por GTP para participar en otra ronda de iniciación. Esto ocurre a través de la acción de otro factor eucariótico de iniciación, eIF2B, el cual media el intercambio de nucleótido guanina en eIF2. El eIF2B es regulado por la fosforilación de eIF2 en su subunidad alfa, que lo convierte de un sustrato a un inhibidor competitivo de eIF2B.

En el segundo paso, la unión del ARNm al complejo de preiniciación 43s requiere un grupo de proteínas referidas colectivamente como eIF4F, un complejo de multisubunidad que consiste de eIF4A (una helicasa del ARN), eIF4B (que funciona en conjunción con eIF4A para desenrollar la estructura secundaria en la región 5' no traducida del ARNm), eIF4E (que se une al remate m⁷GTP presente en el extremo 5' del ARNm), y eIF4G (que funciona como un andamio para eIF4E, eIF4A, y el ARNm). Colectivamente, el complejo eIF4F sirve para reconocer, desdoblar, y guiar el ARNm al complejo de preiniciación 43s. La disponibilidad del eIF4E para la formación del complejo eIF4F parece ser regulada por la proteína 1 de unión a eIF4E represora de traducción (4E-BP1). La 4E-BP1 compite con eIF4G para unirse a eIF4E y es capaz de secuestrar eIF4E en un complejo inactivo. La unión de 4E-BP1 está regulada a través de la fosforilación por el objetivo quinasa mamífero de rapamicina (mTOR), cuando la fosforilación aumentada causa una disminución en la afinidad de 4E-BP1 para eIF4E.

Se cree que el mTOR es activado por la fosforilación e inhibición del complejo de esclerosis tuberosa (TSC) complejo 1-TSC2 mediante señalización a través de la ruta fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) / serina/treonina quinasa (ruta PI3K/AKT). El mTOR también fosforila la p70S6 quinasa, la cual fosforila la proteína ribosomal S6, que se cree que potencia la traducción del ARNm con

una cadena ininterrumpida de residuos de pirimidina adyacentes a la estructura de remate 5'. Las proteínas codificadas por tal ARNm incluyen proteínas ribosomales, factores de elongación de traducción, y las proteínas de unión poli-A.

Factores Anabólicos en la Iniciación de Traducción

Muchos estudios han mostrado que los factores anabólicos, tales como insulina, factores de crecimiento del tipo insulina (IGFs), y los amino ácidos aumentan la síntesis de proteína y causan hipertrofia muscular. Los amino ácidos de cadena ramificada (BCAAs), particularmente leucina, pueden iniciar las rutas de transducción de señal que modulan la iniciación de traducción. Tales rutas usualmente incluyen mTOR. Otros estudios han demostrado que los estímulos mitogénicos, tales como insulina y BCAAs, señalizan mediante eIF2. Como tal, la falta de amino ácido produce una fosforilación aumentada de eIF2- α y una disminución de la síntesis de proteína.

Rutas de Señalización Involucradas en la Síntesis y Degradación de Proteína

Como se notó anteriormente, se conoce que el PIF induce la degradación de proteína mediante la ruta NF- κ B. Por lo tanto, es plausible que la inhibición de la síntesis de proteína por el PIF ocurra mediante un punto de iniciación de señalización común, la cual entonces diverge en dos rutas separadas, una que promueve la degradación de proteína mediante NF- κ B y la otra que inhibe la síntesis de proteína a través del mTOR y/o eIF2.

La AKT es una serina/treonina quinasa, también conocida como la proteína quinasa B (PKB). La activación de AKT ocurre a través de la unión directa de los productos lípidos de inositol del PI3K a su dominio de homología con pleckstrina. La activación dependiente de PI3K de AKT también ocurre a

través de la fosforilación mediada por quinasa dependiente de fosfoinositida (PDK1) de treonina 308, que conduce a la autofosforilación de serina 473. Aunque inicialmente se cree que operan como componentes de distintas rutas de señalización, varios estudios han demostrado que las rutas de señalización de NF- κ B y AKT convergen. Estudios han mostrado que la señalización de AKT inhibe la apoptosis en una variedad de tipos de células *in vitro*, mediada por su habilidad de fosforilar los componentes que regulan la apoptosis, incluyendo I κ K, la quinasa involucrada en la activación de NF- κ B. Así, la activación de AKT estimula la activación de NF- κ B. Aunque esto tendría lugar aguas arriba de la activación de NF- κ B en la secuencia de eventos de señalización, un estudio reporta que la AKT puede ser un objetivo aguas abajo de la NF- κ B. En conjunto, esto sugiere que la AKT está involucrada en una ruta catabólica. Sin embargo, otros datos sugieren que la AKT también está involucrada en los procesos anabólicos a través de la activación del mTOR y la consecuente fosforilación de la p70S6 quinasa y 4E-BP1, conduciendo a un aumento en la síntesis de proteína.

La PKR es una proteína quinasa serina/treonina dependiente de ARN, inducida por interferona responsable del control de una ruta de defensa antiviral. La PKR puede ser inducida por formas de estrés celular diferentes a la interferona. Alguna evidencia sugiere que el factor de necrosis de tumor (TNF)-alfa también actúa a través de la PKR. De forma interesante, tanto la interferona como el TNF-alfa han sido implicados como factores causantes de estados caquéticos. Después de la interacción con los estímulos activadores (p.e., insulina, IGF, BCAAs), se ha reportado que la PKR forma homodímeros y se autofosforila. Como resultado, el PKR es capaz de catalizar la fosforilación de sustratos objetivos, siendo los más caracterizados la fosforilación de Serina 51 sobre la subunidad eIF2- α . El eIF2 entonces secuestra el eIF2B, un componente de traducción limitador de velocidad, produciendo la inhibición de la síntesis de proteína. Estudios recientes sugieren que el PKR se asocia

físicamente con el complejo IKK y estimula la quinasa inductora de NF- κ B- (NIK) mientras fosforila la IKK, produciendo su posterior degradación. Algunos estudios sugieren que el NF- κ B es activado por la PKR mediante un mecanismo independiente de su actividad de eIF2 quinasa, mientras otros estudios indican que se requiere la fosforilación del eIF2- α para la activación del NF- κ B.

La quinasa residente ER del tipo PKR (PERK) es otra quinasa que fosforila eIF2- α y activa NF- κ B. Sin embargo, no es probable que el PIF actúa a través de esta ruta porque la PERK causa la liberación del IKK del NF- κ B, pero no su degradación. Adicionalmente, se ha mostrado que el PIF causa la degradación del IKK durante la activación del NF- κ B.

Tratamientos Conocidos para la Pérdida

El tratamiento de condiciones tales como caquexia usualmente incluyen complementación nutritiva, y, en particular, complementación con amino ácido, en un intento por aumentar la síntesis de proteína. Los tres BCAAs son valina, leucina, e isoleucina. Previamente, se ha mostrado que la leucina funciona, no solamente como un bloque constructor de proteína, sino también como un inductor de las rutas de señalización de señal que modulan la iniciación de traducción. Nuestra novedosa investigación reciente sugiere que los tres BCAAs poseen la habilidad de reducir la degradación de proteína y potenciar la traducción de proteína comparablemente.

La caquexia es tan solo una de las condiciones, trastornos, y enfermedades para las cuales la complementación con amino ácido ha probado ser benéfica. La complementación con amino ácido también se ha usado para tratar la diabetes, hipertensión, altos niveles de colesterol en suero y triglicéridos, enfermedad de Parkinson, insomnio, adicción a drogas y alcohol,

dolor, insomnio, e hipoglicemia. La complementación con BCAAs, en particular, se ha usado para tratar trastornos hepáticos, incluyendo función hepática comprometida, incluyendo cirrosis, trastornos de la vesícula biliar, corea y disquinesia, y trastornos renales, incluyendo uremia. La complementación con BCAA también se ha probado exitosamente en el tratamiento de pacientes que se someten a hemodiálisis, produciendo mejoras en la salud y estado de ánimo generales.

A la fecha, el tratamiento de la pérdida muscular, incluyendo los tratamientos que involucran la complementación nutritiva con amino ácidos, se ha enfocado en la promoción del anabolismo muscular.

Por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente U.S. No. 2004/0122097 a Verlaan et al. describe complementos nutritivos que contienen tanto leucina como proteína para promover la generación del tejido muscular. Los precursores de leucina, tales como piruvato, y metabolitos, tales como β -hidroxi- β -metilbutirato y α -cetoisocaproato, exhibe propiedades similares a las de la leucina. Es de notar, que el β -hidroxi- β -metilbutirato no es producido por los humanos en ninguna cantidad clínica relevante y por lo tanto, debe ser complementado.

Otros han mostrado que la insulina, una hormona anabólica, es capaz de promover la síntesis de proteína cuando se administra en dosis grandes. Así, los enfoques de tratamiento conocidos, aunque proveen algún beneficio a los individuos que sufren de pérdida muscular a través de la generación aumentada de tejido muscular, no afectan la pérdida muscular en sí. Esto es, los métodos conocidos para el tratamiento de la pérdida muscular están dirigidos a aumentar el anabolismo muscular en lugar de disminuir el catabolismo muscular.

Los amino ácidos que comprenden el músculo esquelético están en un estado de flujo constante cuando nuevos amino ácidos, ingresan de la administración por rutas enterales o parenterales o son recirculados, son depositados como proteína y las proteínas actuales son degradadas. La pérdida de músculo puede ser el resultado de muchos factores incluyendo la velocidad disminuida de síntesis de proteína con degradación normal, degradación aumentada con síntesis normal o una exacerbación de la síntesis reducida y la degradación aumentada. Como resultado, las terapias destinadas a aumentar la síntesis solo se dirigen a la mitad del problema en la(s) enfermedad(es) de desgaste muscular.

En consecuencia, existe una necesidad en la técnica de un método para el tratamiento de la pérdida muscular que disminuya el catabolismo muscular y, opcionalmente, aumente el anabolismo muscular.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención provee métodos para el tratamiento de la pérdida muscular en un individuo. En una realización, la invención incluye administrar a un individuo una cantidad efectiva de un amino ácido de cadena ramificada (BCAA), un precursor de BCAA, un metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA, proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA, o cualquier combinación de los mismos. La invención provee adicionalmente productos nutritivos para tal administración, incluyendo productos nutritivos que se pueden administrar oralmente.

En un primer aspecto, la invención provee un método para el tratamiento de la pérdida muscular en un individuo, el método comprende: administrar al individuo una cantidad efectiva de al menos uno de: un amino ácido de cadena ramificada (BCAA); un precursor de BCAA; y un metabolito de BCAA, una

proteína rica en BCAA, una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA, en donde al menos uno del BCAA, un precursor de BCAA, metabolito de BCAA, proteína rica en BCAA, y proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA, antagoniza el catabolismo de proteína.

En un segundo aspecto, la invención provee un producto nutritivo que se puede administrar oralmente que comprende al menos uno de los siguientes: un amino ácido de cadena ramificada (BCAA); un precursor de BCAA, un metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA, una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA, en donde al menos uno del BCAA, Precursor de BCAA, metabolito de BCAA, proteína rica en BCAA, y proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA, antagoniza el catabolismo de proteína.

Los aspectos ilustrativos de la presente invención están diseñados para resolver los problemas descritos en la presente y otros problemas no discutidos, que pueden ser descubiertos por un técnico experto.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Estas y otras características de esta invención serán más fácilmente entendidas a partir de la siguiente descripción detallada de los diferentes aspectos de la invención tomados en conjunción con los dibujos acompañantes que describen varias realizaciones de la invención, en los cuales:

La FIG.1 muestra una gráfica de la depresión de síntesis de proteína by por el factor inductor de proteólisis (PIF) a diferentes concentraciones.

La FIG. 2 muestra una gráfica del efecto de los amino ácidos en la fosforilación del eIF2- α y PIF.

La FIG. 3 muestra una gráfica del efecto de la insulina y el factor 1 de crecimiento del tipo insulina (IGF) sobre la fosforilación del eIF2- α del PIF.

La FIG. 4 muestra la estructura de un inhibidor de proteína quinasa dependiente de ARN (PKR) adecuado para uso en la presente invención.

La FIG. 5 muestra una gráfica del efecto del inhibidor de PKR de la FIG. 4 sobre la actividad proteolítica del PIF.

La FIG. 6 muestra una gráfica del efecto del inhibidor de PKR de la FIG. 4 en la inversión de una reducción de síntesis de proteína mediada por PIF.

La FIG. 7 muestra una gráfica del efecto del inhibidor de PKR de la FIG. 4 sobre la actividad proteolítica de la Angiotensina II.

La FIG. 8 muestra una gráfica del efecto del inhibidor de PKR de la FIG. 4 en la inversión de una reducción de la síntesis de proteína mediada por Angiotensina II.

La FIG 9 muestra un mecanismo alternativo de la degradación de proteína causada por el factor inductor de proteólisis (PIF) e inhibido por los amino ácidos de cadena ramificada, insulina e IGF-1.

La FIG 10 muestra un mecanismo alternativo adicional de degradación de proteína causada por el factor inductor de proteólisis (PIF) a través de la activación de PKR y eIF2 α que es inhibido por los amino ácidos de cadena ramificada, insulina e IGF-1.

Se notará que los dibujos de la invención no están a escala. Los dibujos están destinados a describir solamente aspectos típicos de la invención, y por lo tanto, no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Como se indicó anteriormente, la invención provee métodos y productos relacionados para el tratamiento de la pérdida muscular en un individuo. Más específicamente, los métodos y productos de la invención reducen el catabolismo muscular, particularmente el catabolismo muscular mediado por el factor inductor de proteólisis (PIF).

Como se usa aquí, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren tanto al tratamiento profiláctico como preventivo y curativo o tratamiento modificador de enfermedad, incluyendo el tratamiento de pacientes en riesgo de contraer una enfermedad o que se sospecha que han contraído una enfermedad, así como pacientes que están enfermos o han sido diagnosticados que sufren de una enfermedad o condición médica. Los términos "tratamiento" y "tratar" también se refieren al mantenimiento y/o promoción de la salud en un individuo que no sufre de una enfermedad, pero que pueden ser susceptibles al desarrollo de una condición no saludable, tal como desbalance de nitrógeno o pérdida muscular. En consecuencia, una "cantidad efectiva" es una cantidad que trata una enfermedad o condición médica en un individuo o, más generalmente, provee un beneficio nutritivo, fisiológico, o médico al individuo. Un tratamiento puede estar relacionado con el paciente o doctor. Adicionalmente, aunque los términos "individuo" y "paciente" se usan aquí usualmente para referirse a un humano, la invención no está tan limitada. En consecuencia, los términos "individuo" y "paciente" se refieren a cualquier mamífero que sufre de o está en riesgo de una condición médica, tal como pérdida muscular.

Datos Experimentales

Con el fin de determinar la eficacia de los amino ácidos de cadena ramificada (BCAAs) y otros agentes en la reducción el catabolismo muscular, miotubos C2C12 murinos fueron expuestos al PIF o Angiotensina II en combinación con amino ácidos (incluyendo BCAAs), insulina, factor 1 de crecimiento del tipo insulina (IGF-1), y un inhibidor de PKR. El PIF se extrajo y purificó de tumores MAC16 descritos por Smith et al., *Effect of a Cancer Cachectic Factor on Protein Synthesis/Degradation in Murine C2C12 Myoblasts: Modulation by Eicosapentaenoic Acid*, *Cancer Research*, 59:5507-13 (1999), la cual está incorporada aquí mediante referencia. La degradación de proteína se determine usando el método descrito por Whitehouse et al., *Increased Expression of the Ubiquitin-Proteasome Pathway in Murine Myotubes by Proteolysis-Inducing Factor (PIF) is Associated with Activation of the Transcription Factor NF- κ B*, *British Journal of Cancer*, 89:1116-22 (2003), la cual está también incorporada aquí por referencia.

La FIG. 1 muestra una gráfica de la depresión de la síntesis de proteína del PIF a concentraciones en aumento, medida en conteos por minuto (CPM) como un porcentaje de un control que no contiene PIF. Se nota una reducción significativa de la síntesis de proteína, con una depresión máxima de síntesis de proteína que ocurre a una concentración de PIF de 4.2 nM. La actividad proteolítica medida del PIF puede ser descrita más específicamente como la actividad de degradación del tipo ubiquitina.

La FIG. 2 muestra una gráfica del análisis de densitometría de inmunotransferencia Western de eIF2- α fosforilado en miotubos C2C12 incubados con PIF, leucina, isoleucina, valina, metionina, y arginina, tanto sola como en combinación con PIF. La muestra de control fue incubada solamente

en solución salina amortiguada con fosfato (PBS). Como se puede ver en la FIG. 2, el PIF aumenta la fosforilación del eIF2- α significativamente, comparada con el control. Cada uno de los amino ácidos redujo la fosforilación de eIF2- α en la presencia de PIF, comparada con PIF solo. Sin embargo, los BCAAs (p.e., leucina, isoleucina, y valina) redujo tal fosforilación hasta aproximadamente el nivel del control o por debajo, mientras que los niveles de fosforilación inducida por metionina y arginina fueron mayores que los del control. Sorprendentemente, a diferencia de los métodos de tratamiento conocidos dirigidos a aumentar la síntesis de proteína, y cuando la leucina exhibe mayor eficacia que los otros BCAAs, estos datos muestran que todos los BCAAs son aproximadamente igualmente efectivos para reducir la fosforilación inducida por PIF del eIF2- α . De hecho, los niveles de fosforilación resultantes de la incubación de isoleucina y valina no fueron diferentes de los observados con la incubación de leucina.

La FIG. 3 muestra los resultados de experimentos similares que involucran la incubación de insulina e IGF-1, solos o en combinación con PIF. Tanto la insulina como IGF-1 redujeron significativamente la fosforilación de eIF2- α en la presencia de PIF, comparada con PIF solo. Así, la habilidad de los BCAAs para disminuir la degradación de proteína mediada por PIF puede ser complementada o potenciada por la adición de insulina y/o IGF-1 o por tratamientos que aumentan el nivel de insulina y/o IGF-1.

La FIG. 4 muestra la estructura de un inhibidor de PKR útil tanto para disminuir la degradación de proteína inducida por PIF como para aumentar la síntesis de proteína, que se usó como un control positivo de la inhibición de PKR. Las FIGS. 5-8 muestran los resultados de los experimentos que involucran la incubación del inhibidor de PKR en combinación con PIF o Angiotensina II. En la FIG. 5, se puede ver que aunque la PIF aumentó la degradación de proteína hasta 87% cuando se incubó solo, la adición del

inhibidor de PKR revirtió los niveles de degradación de proteína de nuevo a aproximadamente los del control. Igualmente, en la FIG. 6, se puede ver que aunque el PIF redujo la síntesis de proteína hasta aproximadamente 25% cuando se incubó solo, la adición del inhibidor de PKR revirtió los niveles de síntesis de proteína de nuevo a aproximadamente los del control.

Las FIGS. 7 y 8 muestran resultados similares a la incubación del inhibidor de PKR con Angiotensina II. En la FIG. 7, la Angiotensina aumentó la degradación de proteína hasta aproximadamente 51%, comparada con el control. La adición del inhibidor de PKR revirtió esta tendencia, manteniendo los niveles de degradación de proteína a aproximadamente los del control. Igualmente, en la FIG. 8, la Angiotensina II redujo la síntesis de proteína en aproximadamente 40% comparada con el control, aunque la adición del inhibidor de PKR mantuvo los niveles de síntesis de proteína en aproximadamente los del control.

El inhibidor de PKR atenuó las acciones del PIF y la Angiotensina II tanto en la degradación de proteína y la síntesis de proteína. Esto sugiere que el PIF y la Angiotensina II median sus efectos a través de mecanismos similares y a través de un mediador común, que involucra probablemente el PKR. Más específicamente, estos resultados sugieren que el PIF activa el PKR, que a su vez causa la fosforilación del eIF2- α , inhibiendo la unión del iniciador metionil-tARN (met-tARN) a la subunidad ribosomal 40s. Los BCAAs, insulina, e IGF-1 atenuó la fosforilación del eIF2- α causada por el PIF, soportando así la hipótesis que el PIF regula ascendentemente la fosforilación del eIF2- α para inhibir la síntesis de proteína.

Como el PKR puede inhibir la síntesis de proteína y activar NF- κ B, la cual conduce a la degradación de proteína, el PKR es probablemente un componente temprano en la ruta de señalización del PIF.

También existe evidencia que el PKR está involucrado en la regulación de la fosforilación de 4E-BP1. Así, si el PIF se señala a través del PKR, es probable que también pueda reducir la síntesis de proteína a través de la activación mediada por PKR de la serina/treonina fosfatasa PP2A, que puede provocar la desfosforilación del 4E-BP1, la cual a su vez secuestra el eIF4E en un complejo inactivo, evitando la formación del complejo de pre-iniciación 43S.

La FIG. 9 muestra un mecanismo alternativo. Tanto el factor inductor de proteólisis (PIF) como la angiotensina II (Ang II) disminuyen la síntesis de proteína en 40%, y las concentraciones de ambos agentes que son máximamente efectivas en la depresión de la síntesis de proteína son las mismas que las máximamente efectivas en la inducción de degradación de proteína. Los resultados sugieren que tanto la insulina como IGF 1, al menos parcialmente, atenúan la degradación de proteína inducida por el PIF a través de la inhibición de PKR y/o fosforilación de eIF2 α . El mecanismo de activación por PIF y Ang II puede ser a través del PACT (activador de proteína de la proteína quinasa inducida por interferona), un activador de proteína celular de PKR, aunque el PIF también es una molécula polianiónica, y por ende, puede activarse directamente. Sin importar esto, la fosforilación del eIF2 α por el PIF y la Ang II parece ocurrir a través del PKR, porque un inhibidor de PKR atenuó el efecto inhibitor de ambos agentes sobre la síntesis de proteína. El efecto de el PIF y la Ang II sobre la traducción de proteína parece surgir de una fosforilación aumentada de eIF2 α .

La inhibición de la síntesis de proteína en la apoptosis por el factor de necrosis de tumor- α (TNF- α) también está asociada con la fosforilación aumentada de eIF2 α . Sustento adicional para el papel de la fosforilación de eIF2 α en la inhibición de la síntesis de proteína por el PIF y la Ang II, se provee mediante la observación que tanto la insulina como el IGF1, que eran

efectivos para suprimir la inhibición de la síntesis de proteína, atenuaron completamente la inducción de la fosforilación de eIF2 α . Los datos recolectados sugieren que los BCAAs también trabajan a través del mismo mecanismo para inhibir la ruta de degradación iniciada por el PIF. Este estudio provee la primera evidencia de una relación entre la depresión de la síntesis de proteína en el músculo esquelético por el PIF (y Ang II), a través de la activación del PKR, y la fosforilación de eIF2 α , y la degradación potenciada de la proteína miosina miofibrilar, a través de la activación de NF- κ B que produce una expresión y actividad aumentada de la ruta proteolítica ubiquitina-proteasoma. Esto sugiere que los agentes que se dirigen al PKR (p.e., los BCAAs) pueden ser efectivos en el tratamiento de la atrofia muscular en la caquexia por cáncer.

La FIG. 10 muestra un mecanismo alternativo adicional. Como se declaró anteriormente, tanto el factor inductor de proteólisis (PIF) como la angiotensina II (Ang II) aumentan la degradación de proteína a través de la fosforilación de PKR y/o eIF2 α . El NF- κ B puede ser activado por el PIF o un mediador aguas abajo del PIF (PKR y/o eIF2 α) que ocurre a través de la liberación de NF- κ B. En este mecanismo alternativo adicional, el NF- κ B no es parte de la misma cascada de fosforilación a pesar de tener el mismo objetivo para promover el marcado con ubiquitina de proteínas a ser degradadas.

Juntos, los datos anteriores sustentan un número de aspectos novedosos de la presente invención. Primero, los BCAAs se pueden emplear para tratar la pérdida muscular en individuo antagonizando el catabolismo muscular mediado por PIF y/o Angiotensina II, a través de la inhibición de la activación de PKR y/o eIF2 α . Segundo, cada uno de los BCAAs es igualmente efectivo en tal antagonización. Tercero, la co-administración de insulina, IGF-1, y/o un inhibidor de PKR, o el uso de tratamientos para aumentar el nivel de cualquiera o ambos, insulina y IGF-1, puede aumentar la eficacia de los

tratamientos con BCAA antagonizando adicionalmente el catabolismo de proteína, potenciando la síntesis de proteína o ambas.

Los productos nutritivos de la invención pueden, por lo tanto, incluir BCAAs, solos o en combinación con insulina, IGF-1, y/o un inhibidor de PKR. Los BCAAs pueden ser administrados en sus formas libres, como dipéptidos, como tripéptidos, como polipéptidos, como proteína rica en BCAA, y/o como proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA. Los dipéptidos, tripéptidos y polipéptidos pueden incluir dos o más BCAAs. Cuando se incluyen no BCAAs en un dipéptido, tripéptido, o polipéptido, amino ácidos preferidos incluyen alanina y glicina, pero los no BCAAs pueden ser cualquiera de los amino ácidos prescindibles o indispensables (esenciales o no esenciales). Por ejemplo, dipéptidos preferidos incluyen, pero no se limitan a, alanil-leucina, alanil-isoleucina, alanil-valina, glicil-leucina, glicil-isoleucina, y glicil-valina.

Los productos nutritivos de acuerdo con la invención pueden igualmente incluir precursores y/o metabolitos de BCAAs, particularmente precursores y/o metabolitos de leucina, en adición de o en lugar de los BCAAs. Tales productos pueden además incluir cualquier número de ingredientes adicionales, incluyendo, por ejemplo, una proteína, una fibra, un ácido graso, una vitamina, un mineral, un azúcar, un carbohidrato, un agente saborizante, un medicamento, y un agente terapéutico.

Los productos nutritivos de la presente invención pueden ser administrados oralmente, mediante un tubo de alimentación, o parenteralmente. Tales productos se pueden usar en el tratamiento de un individuo que sufre de cualquier número de enfermedades, trastornos o condiciones de desgaste muscular, o cualquier enfermedad, trastorno o condición con la cual se asocia la pérdida muscular, incluyendo, por ejemplo, caquexia, cáncer, pérdida de peso inducida por tumor, sepsis, falla cardíaca

crónica, artritis reumatoide, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sarcopenia, diabetes, hipertensión, niveles altos de colesterol en suero, niveles altos de triglicéridos, enfermedad de Parkinson, insomnio, adicción a drogas, adicción al alcohol, dolor, insomnio, hipoglicemia, función hepática comprometida, incluyendo cirrosis, trastornos de la vesícula biliar, corea, disquinesia, y in trastorno renal, incluyendo uremia.

La anterior descripción de varios aspectos de la invención ha sido presentada para propósitos de ilustración y descripción. No pretende ser exhaustiva o limitar la invención a la forma precisa revelada, o obviamente, muchas modificaciones y variaciones son posibles. Tales modificaciones y variaciones que pueden ser obvias para un experto en la técnica, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones acompañantes.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un método para el tratamiento de pérdida muscular en un individuo, el método comprende: administrar al individuo una cantidad efectiva de al menos uno de:

un amino ácido de cadena ramificada (BCAA);

un precursor de BCAA,

un metabolito de BCAA,

una proteína rica en BCAA; o

una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA,

en donde al menos uno del BCAA, precursor de BCAA, metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA, y una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA, antagoniza el catabolismo de proteína.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de administración incluye administrar una pluralidad de BCAAs.

3. El método de la reivindicación 1, en donde el BCAA se selecciona del grupo que consiste de: leucina, isoleucina, y valina.

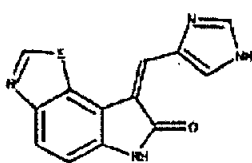
4. El método de la reivindicación 1, en donde al menos uno del BCAA, el precursor de BCAA, metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA; o la proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA promueve la síntesis de proteína.

5. El método de la reivindicación 1, en donde el BCAA es administrado como al menos uno de: un dipéptido, tripéptido, polipéptido o un péptido enriquecido en BCAAs.
6. El método de la reivindicación 5, en donde el dipéptido incluye dos amino ácidos de cadena ramificada.
7. El método de la reivindicación 5, en donde dicho dipéptido, tripéptido o polipéptido comprende al menos un amino ácido prescindible o indispensable, en donde al menos un amino ácido indispensable es un BCAA.
8. El método de la reivindicación 5, en donde el dipéptido incluye uno de alanina y glicina.
9. El método de la reivindicación 5, en donde el dipéptido se selecciona de un grupo que consiste de: alanil-leucina, alanil-isoleucina, alanil-valina, glicil-leucina, glicil-isoleucina, y glicil-valina.
10. El método de la reivindicación 5, en donde el tripéptido incluye al menos dos BCAAs.
11. El método de la reivindicación 1, en donde el precursor de BCAA incluye piruvato.
12. El método de la reivindicación 1, en donde el metabolito de BCAA se selecciona de un grupo que consiste de: β -hidroxi- β -metilbutirato y β -cetoisocaproato.

13. El método de la reivindicación 1, que comprende además: administrar al individuo al menos uno de: insulina y factor de crecimiento 1 del tipo insulina 1 (IGF-1).

14. El método de la reivindicación 1, que comprende además: administrar al individuo un inhibidor de la proteína quinasa dependiente de ARN (PKR).

15. El método de la reivindicación 14, en donde el inhibidor de PKR tiene la estructura:



16. El método de la reivindicación 1, que además comprende:
tratar el individuo para aumentar un nivel de al menos uno de los siguientes: insulina y IGF-1.

17. El método de la reivindicación 1, en donde al menos uno de los siguientes es administrado en un producto nutritivo que se puede administrar oralmente: el BCAA, el precursor de BCAA, el metabolito de BCAA, la proteína rica en BCAA; o la proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA.

18. El método de la reivindicación 17, en donde el producto nutritivo que se puede administrar oralmente incluye además al menos uno de los siguientes: una proteína, una fibra, un ácido graso, una vitamina, un mineral, un azúcar, un carbohidrato, un agente saborizante, un medicamento, y un agente terapéutico.

19. El método de la reivindicación 1, en donde al menos uno de los siguientes es administrado mediante un tubo de alimentación: el BCAA, el precursor de BCAA, el metabolito de BCAA, la proteína rica en BCAA; o la proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA.

20. El método de la reivindicación 1, en donde al menos uno de los siguientes es administrado parenteralmente: el BCAA, el precursor de BCAA, el metabolito de BCAA, y dipéptido o tripéptido que contiene al menos un BCAA.

21. El método de la reivindicación 1, en donde el catabolismo de proteína es mediado directamente o indirectamente por:

- (a) factor inductor de proteólisis (PIF);
- (b) Angiotensina II;
- (c) PKR;
- (d) eIF2 α ; o
- (e) una combinación de los mismos.

22. El método de la reivindicación 1, en donde el individuo tiene al menos uno de las siguientes: caquexia, cáncer, pérdida de peso inducida por tumor, sepsis, falla cardíaca crónica, artritis reumatoide, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sarcopenia, diabetes, hipertensión, niveles altos de colesterol en suero, niveles altos de triglicéridos, enfermedad de Parkinson, insomnio, adicción a drogas, adicción al alcohol, dolor, hipoglicemia, función hepática comprometida, incluyendo cirrosis, trastornos de la vesícula biliar, corea, dysquinesia, y un trastorno renal, incluyendo uremia.

23. Un producto nutritivo que comprende al menos uno de los siguientes: un amino ácido de cadena ramificada (BCAA); un precursor de BCAA, un metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA; o una proteína manipulada

para enriquecer el contenido de BCAA, en donde al menos uno del BCAA, precursor de BCAA, metabolito de BCAA, proteína rica en BCAA, y una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA, antagoniza el catabolismo de proteína.

24. El producto de la reivindicación 23, que comprende una pluralidad de BCAAs.

25. El producto de la reivindicación 23, en donde el BCAA se selecciona de un grupo que consiste de: leucina, isoleucina, y valina.

26. El producto de la reivindicación 23, en donde al menos uno del BCAA, el Precursor de BCAA, el metabolito de BCAA, la proteína rica en BCAA, o la proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA, promueve además la síntesis de proteína.

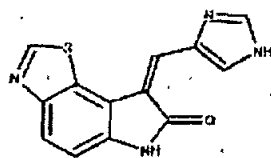
27. El producto de la reivindicación 23, en donde el BCAA es administrado como al menos uno de: un dipéptido, tripéptido o polipéptido.

28. El producto de la reivindicación 27, en donde el dipéptido incluye dos amino ácidos de cadena ramificada.

29. El producto de la reivindicación 27, en donde dicho dipéptido, tripéptido o polipéptido comprende al menos un amino ácido prescindible o indispensable, en donde al menos un amino ácido indispensable es un BCAA.

30. El producto de la reivindicación 27, en donde el dipéptido incluye uno de alanina y glicina.

31. El producto de la reivindicación 27, en donde el dipéptido se selecciona de un grupo que consiste de: alanil-leucina, alanil-isoleucina, alanil-valina, glicil-leucina, glicil-isoleucina, y glicil-valina.
32. El producto de la reivindicación 27, en donde el tripéptido incluye al menos dos BCAAs.
33. El producto de la reivindicación 23, en donde el precursor de BCAA incluye piruvato.
34. El producto de la reivindicación 23, en donde el metabolito de BCAA se selecciona de un grupo que consiste de: β -hidroxi- β -metilbutirato y β -cetoisocaproato.
35. El producto de la reivindicación 23, que comprende además al menos uno de: insulina y factor de crecimiento 1 del tipo insulina (IGF-1).
36. El producto de la reivindicación 23, que además comprende un inhibidor de proteína quinasa dependiente de ARN (PKR).
37. El producto de la reivindicación 36, en donde el inhibidor de PKR tiene la estructura:



38. El producto de la reivindicación 23, que comprende además al menos uno de los siguientes: una proteína, una fibra, un ácido graso, una vitamina, un mineral, un azúcar, un carbohidrato, un agente saborizante, un medicamento, y un agente terapéutico.

39. El producto de la reivindicación 23, en donde el catabolismo de proteína es mediado directamente o indirectamente por:

- (a) factor inductor de proteólisis (PIF);
- (b) Angiotensina II;
- (c) PKR;
- (d) eIF2 α ; o
- (e) una combinación de los mismos.

40. El producto de la reivindicación 23, en donde el producto puede ser administrado oralmente o mediante un tubo de alimentación.

41. El método de la reivindicación 23, en donde al menos uno de los siguientes es administrado parenteralmente: el BCAA, el precursor de BCAA, el metabolito de BCAA, y dipéptido o tripéptido que contiene al menos un BCAA.

42. Administración a un individuo que se puede beneficiar de una cantidad efectiva de al menos uno de: un amino ácido de cadena ramificada (BCAA); un precursor de BCAA, un metabolito de BCAA, una proteína rica en BCAA; y una proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA, en donde al menos uno del BCAA, precursor de BCAA, metabolito de BCAA, proteína rica en BCAA, proteína manipulada para enriquecer el contenido de BCAA, antagoniza el catabolismo de proteína.

43. La administración de la reivindicación 42, en donde el individuo tiene al menos una de las siguientes: caquexia, cáncer, pérdida de peso inducida por tumor, sepsis, falla cardíaca crónica, artritis reumatoide, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sarcopenia, diabetes, hipertensión, niveles altos de colesterol en suero, niveles altos de triglicéridos, enfermedad de

Parkinson, insomnio, adicción a drogas, adicción al alcohol, dolor, insomnio, hipoglicemia, función hepática comprometida, incluyendo cirrosis, trastornos de la vesícula biliar, corea, disquinesia, y un trastorno renal, incluyendo uremia.

FIG. 1

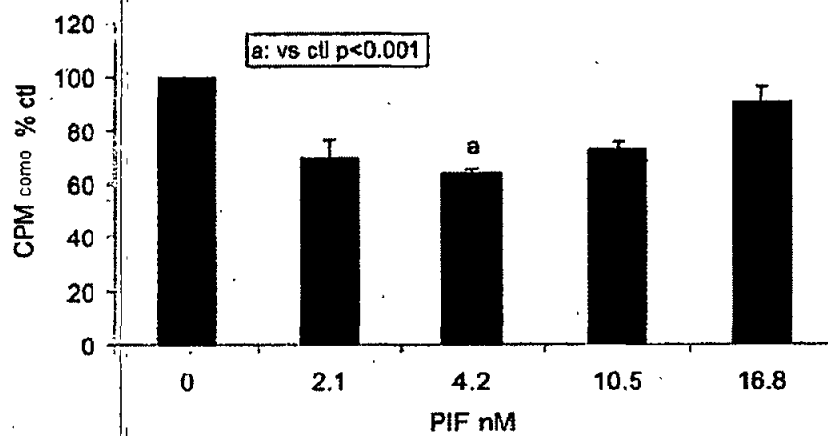


FIG. 2

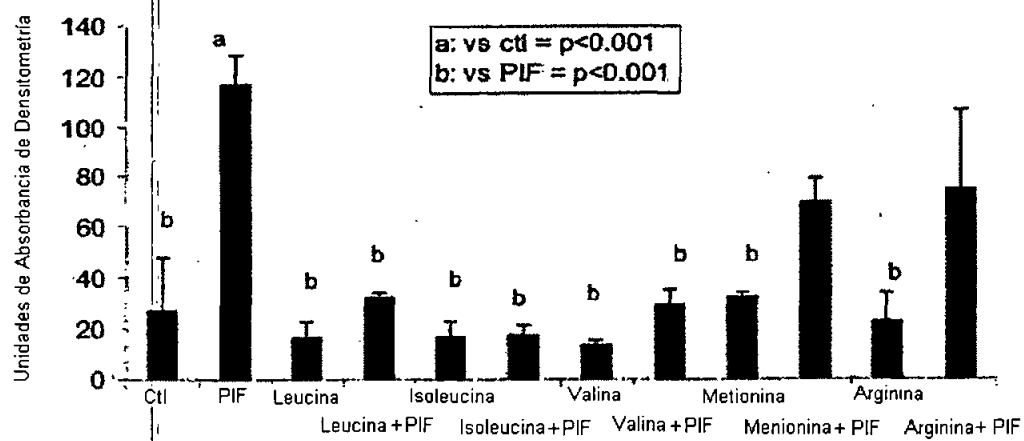


FIG. 3

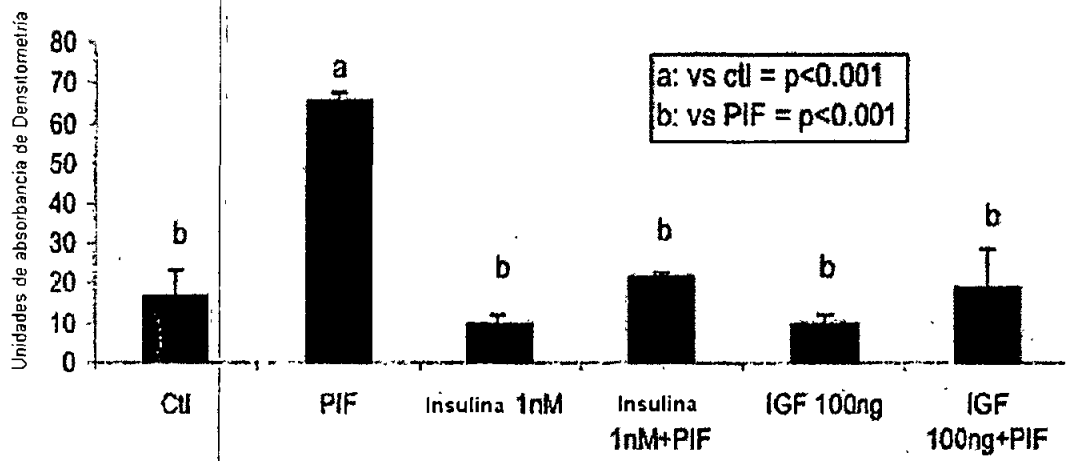


FIG. 4

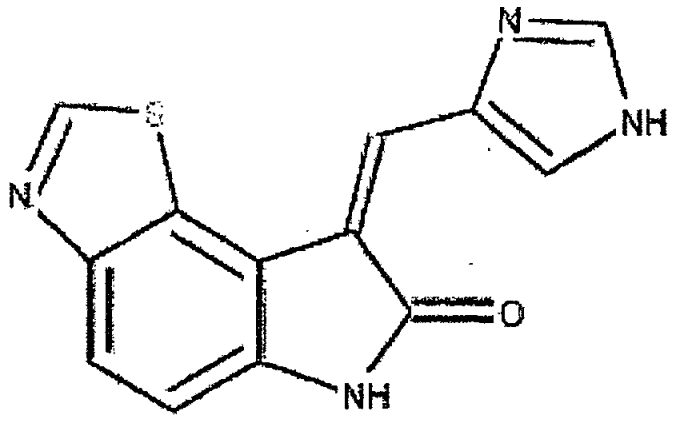


FIG. 5

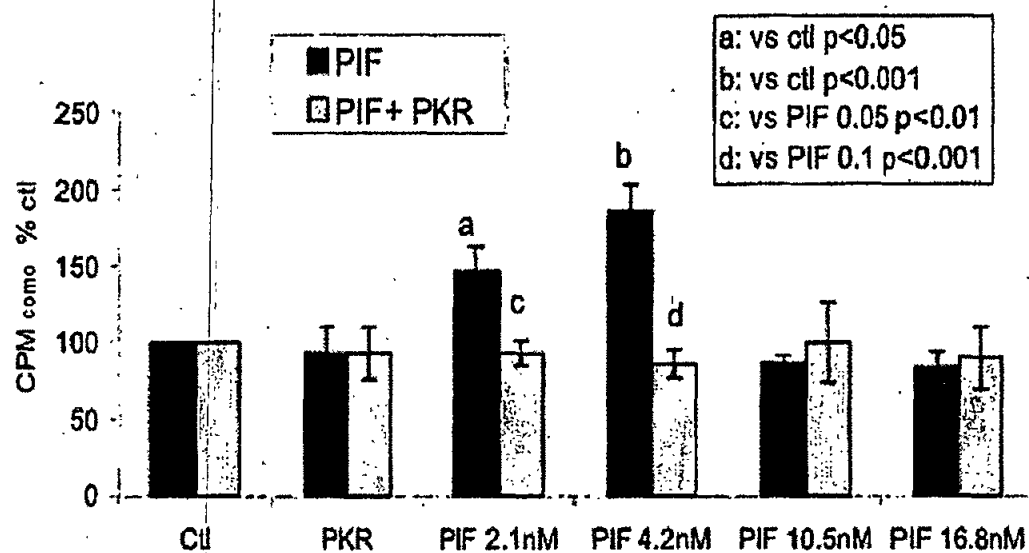


FIG. 6

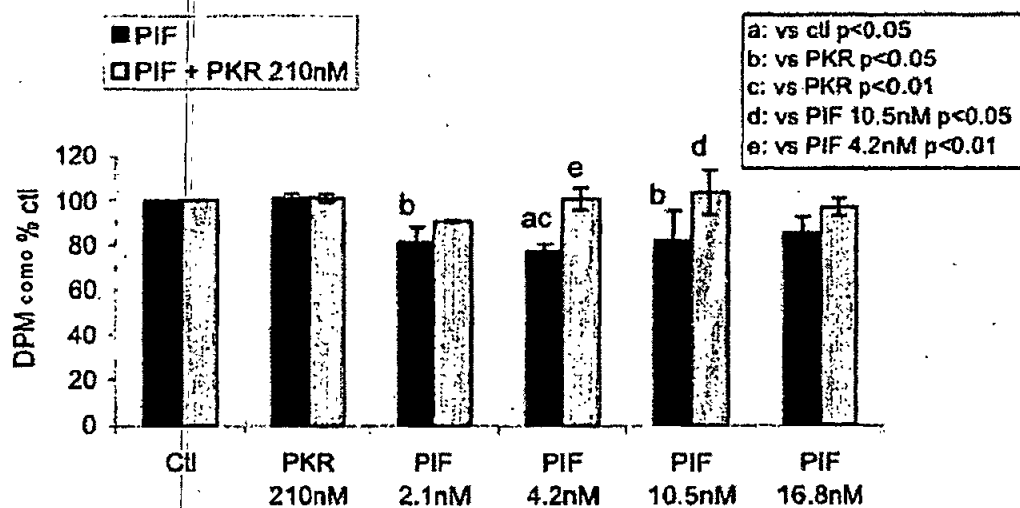


FIG. 7

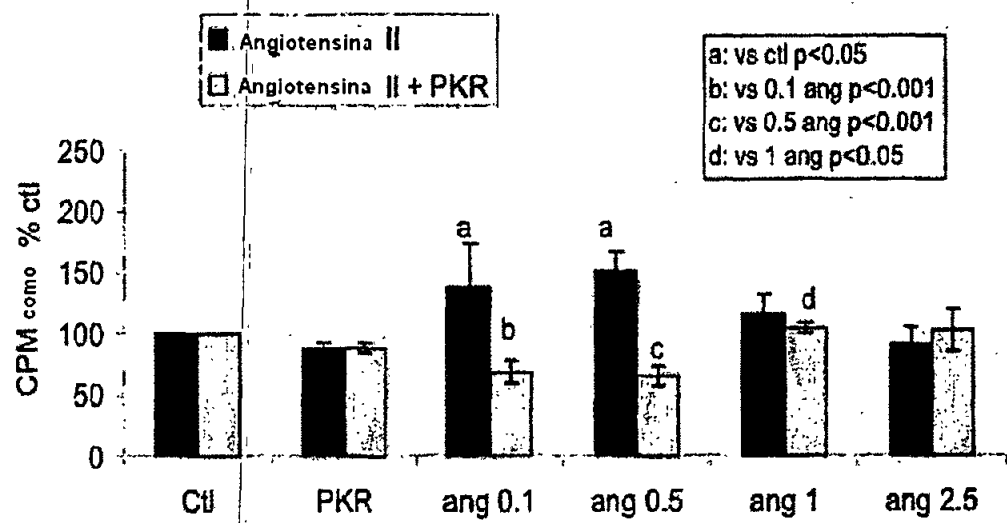
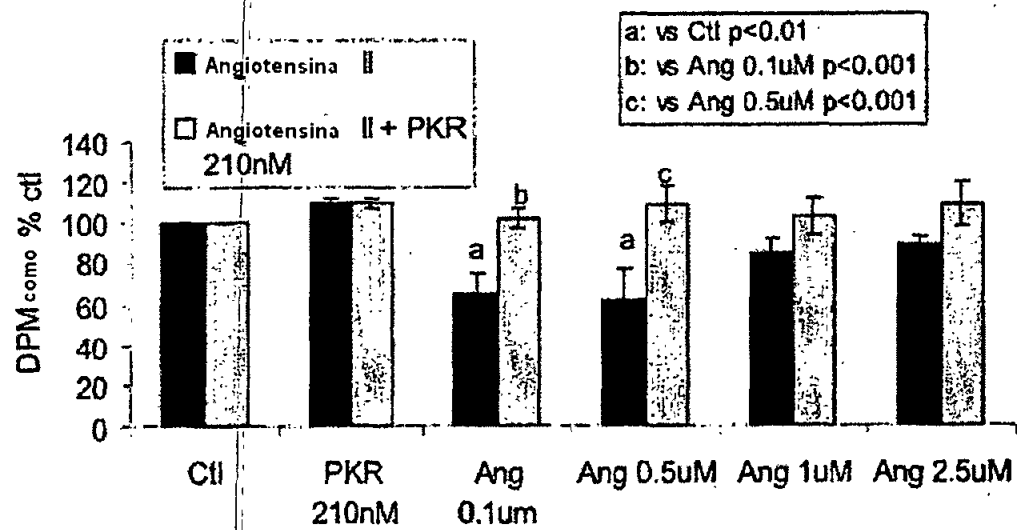
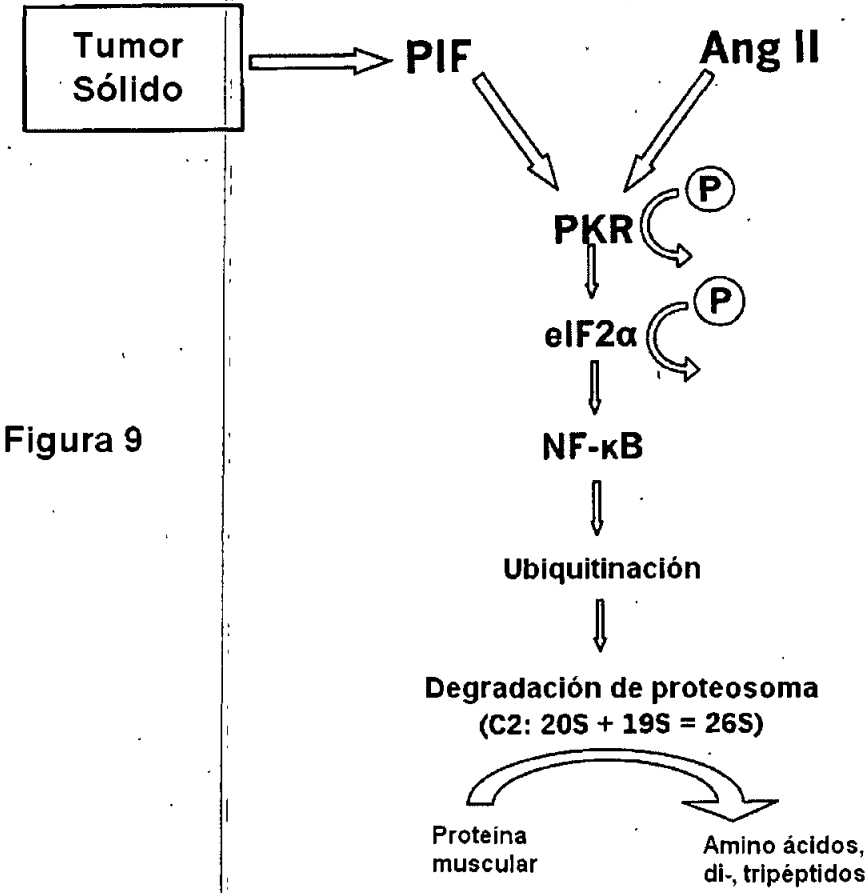


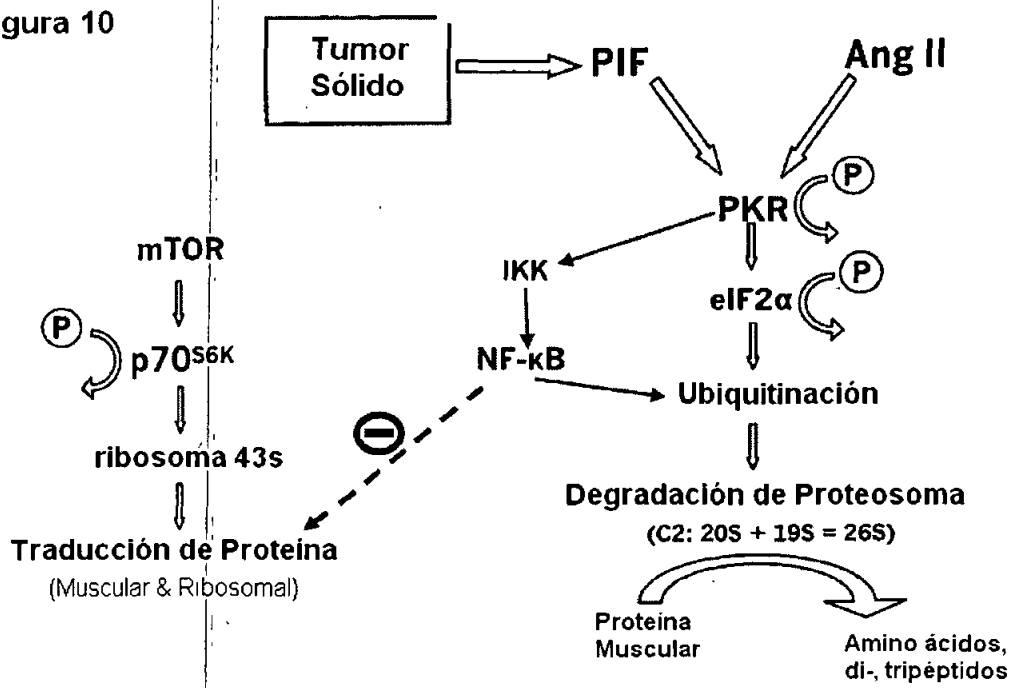
FIG. 8





Mecanismos de la Caquexia por Cáncer

Figura 10



Mecanismos de la Caquexia por Cáncer

85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-053596- -00000-0000

Fecha: 2008-05-27 16:14:21 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACIÓN Folios: 84



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]
- ◆ Descripción de la invención [x]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

[Signature]

Firma Responsable

Fecha 10/02/2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

96

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
NESTEC S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	08 53596
	Solicitud internacional	PCT/US2006/045497
	Fecha inicio fase nacional	30/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

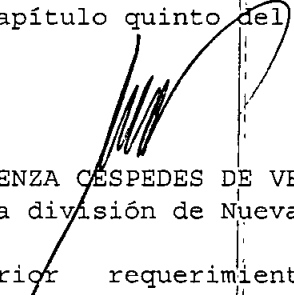
Nº 8673

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 JUL. 2008
jfernand