



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial



CARTA PATENTE N.º PI 0511842-5

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0511842-5

(22) Data do Depósito : 07/06/2005

(43) Data da Publicação do Pedido : 22/12/2005

(51) Classificação Internacional : A23K 1/16; A23K 1/18

(30) Prioridade Unionista : 09/06/2004 DE 10 2004 028 193.9; 11/12/2004 DE 10 2004 059 761.8

(54) Título : Uso de ácido guanidino acético como aditivo para ração animal

(73) Titular : ALZCHEM TROSTBERG GMBH, Sociedade Alemã. Endereço: Dr. Albert-Frank-Str. 32, 83308 Trostberg, Alemanha (DE).

(72) Inventor : Thomas Gastner. Endereço: Garchingstrasse 16A, 84549 Engelsberg, Alemanha. Cidadania: Alemã.; Hans-Peter Krimmer. Endereço: Wiesenstrasse 3, 84558 Kirchweidach, Alemanha. Cidadania: Alemã.

Prazo de Validade : 20 (vinte) anos contados a partir de 07/06/2005, observadas as condições legais.

Expedida em : 12 de Agosto de 2014.

Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Reis Moreira
Diretor de Patentes



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE ÁCIDO GUANIDINO ACÉTICO COMO ADITIVO PARA RAÇÃO ANIMAL"**.

Descrição

A presente invenção refere-se ao uso de ácido guanidino acético ou de sais de ácido guanidino acético como aditivo de ração.

Ácido guanidino acético é uma substância endógena em animais e seres humanos que desempenha um papel central na biossíntese de creatina. Creatina pode ser ambos, extraída da dieta, e também ser formada endogenamente. Sua biossíntese provém de glicina e L-arginina. Em mamíferos, primariamente nos rins, mas também no fígado e pâncreas, o grupo guanidino de L-arginina é clivado pela enzima aminotransferase e um grupo N-C-N é transferido à glicina. A L-arginina é convertida neste caso em L-ornitina. O ácido guanidino acético assim formado é convertido na etapa seguinte em creatina usando a enzima transmetilase, em vertebrados isto ocorre exclusivamente no fígado. Aqui, a S-adenosil metionina age como grupo doador de metila. A creatina, então, se difunde na circulação sangüínea e é assim transportada aos órgãos-alvo. O transporte através da membrana celular para dentro das células ocorre, neste caso, através de um transportador específico de creatina.

Também é do conhecimento geral que ácido guanidino acético possua atividade antibacteriana e tenha sido utilizado com sucesso em experimentos animais contra infecções bacterianas (*Staphylococcus aureus*) (Preparation for protecting mammals against infection) (Stanley Drug Products Inc., EUA). Neth. Appl. (1976), 7 páginas NL 7411216).

K. Keshavarz e H. L. Fuller descrevem no Journal of Nutrition, 101 : 855-862 (1971) a ação de arginina e metionina na formação de creatina em galinhas. A alimentação básica usada neste contexto foi misturada, inter alia, também com 1,112% de ácido guanidino acético (glicociamina), que subsequente, também em combinação com metionina, levou a uma significativa diminuição da engorda e da utilização da alimentação.

Com relação a uma superdosagem de metionina, por outro lado,

sabe-se que efeitos adversos associados a isso podem ser atenuados por administração de ácido guanidino acético (Interrelations of choline and methionine in growth and the action of betaine in replacing them. McKittrick, D. S. Univ. of California, Berkeley, Archives of Biochemistry (1947), 15 133-55).

5 A creatina acima mencionada tem um papel importante na energia do metabolismo da célula, sendo que fosfocreatina de alta energia, em adição ao trifosfato de adenosina (ATP), é uma importante reserva de energia para o músculo. No estado de repouso do músculo, ATP pode transferir um grupo fosfato para creatina, fosfato creatina sendo formado que está,
10 então, em equilíbrio direto com ATP. Durante o trabalho muscular é de importância crítica restabelecer os estoques de ATP tão rápido quanto possível. A fosfocreatina está disponível, portanto, nos primeiros segundos de carga muscular máxima. Esta fosfocreatina pode transferir um grupo fosfato a difosfato de adenosina pela enzima creatina quinase em uma reação muito
15 rápida e assim reformar ATP. Isto também é denominado reação de Lohmann.

 Sabe-se, há muito tempo, que creatina é um suplemento alimentar e de rações apropriado. No caso de trabalho muscular extenuante e de longa duração, as reservas de creatina, que naturalmente estão presentes
20 no corpo, são rapidamente exauridas. Por esta razão, em particular no caso de atletas de competição, a administração-alvo de creatina tem tido efeitos benéficos na estamina e desempenho, sendo desconhecidos processos de melhoramento indesejados no corpo ou produtos degenerados desvantajosos. A razão para isto é que creatina é excretada pelo corpo como creatinina
25 no caso de excesso de fornecimento.

 Além disso, sabe-se que a suplementação com creatina leva a um aumento na massa corporal. Isto, no início, é imputado à maior absorção de água pelo músculo. A longo prazo, creatina leva indiretamente a um aumento na massa muscular (Int J Sports Med 21 (2000), 139-145) através
30 síntese aumentada de proteína ou um reduzido catabolismo de proteína nas miofibrilas. Como um resultado, é assim obtida uma massa corporal aumentada livre de gorduras.

Além da própria creatina, que é monohidrato de creatina, neste ínterim, numerosos sais de creatina, tais como ascorbato de creatina, citrato de creatina, piruvato de creatina, e outros, têm igualmente comprovado serem suplementos alimentares apropriados. Como exemplos deste ponto pode ser feita menção à patente europeia EP 894 083 e ao pedido de patente alemão aberto em inspeção pública DE 197 07 694 A1 como técnica anterior.

Creatina também exhibe em animais os efeitos demonstrados como benéficos em seres humanos, sendo esta a razão de seu uso ter sido, anteriormente, suficientemente descrito em diversas razões. Por exemplo, o pedido de patente internacional WO 00/67 590 descreveu previamente o uso de creatina ou sais de creatina como aditivos alimentares para gado de reprodução e de engorda, como substituição à carne comestível, carne de peixe e/ou aumentadores do desempenho antimicrobiano, hormônios do crescimento, bem como agentes anabólicos. A GB 2 300 103 ensina o uso de creatina na forma de um biscoito para cães, para os quais monohidrato de creatina é oferecido juntamente com carne em uma mistura extrudada. Já que monohidrato de creatina, devido a sua pobre solubilidade, é somente insuficientemente biodisponível, seu uso é recomendado juntamente com outros compostos fisiologicamente ativos, de preferência na forma de sal. O pedido de patente alemão aberto em inspeção pública DE 198 36 450 A1 tem, como assunto principal, o uso de sais de ácido pirúvico, e, em particular, piruvato de creatina, em formulações que são apropriadas para nutrição animal.

A DE 100 03 835 A1 tem, como assunto principal, formulações para condições de desidratação conforme ocorrem geralmente em pessoas mais velhas, em particular aquelas com mobilidade restrita. Neste caso, creatina age como um meio de transporte para água, para desta maneira fornecer umidade aos tecidos mais severamente afetados pelos sintomas de desidratação.

Além de suas propriedades fisiológicas benéficas incontestadas, creatina, entretanto, tem a desvantagem de, como monohidrato de creatina,

não ter uma estabilidade pronunciada nas soluções aquosas correspondentes, convertendo-se ela própria, em um período de tempo relativamente longo, em creatinina. Este é um problema, especialmente em soluções ácidas, e desta forma também é de importância para a ingestão oral e biodisponibilidade de creatina. O pH do estômago de 1 até 2 pode, dependendo do tempo de residência, levar a uma significativa quebra da creatina para formar creatinina. Por exemplo, em seres humanos verificou-se que após aplicação oral de creatina, somente cerca de 15 até 30% pode ser reabsorvido pela musculatura (Greenhaff, P. L., Factors Modifying creatine Accumulation in Human Skeletal Muscle. Em: Creatine, From Basic Science to Clinical Application Medical Science Symposia Series Volume 14, 2000, 75-82).

Finalmente, pode ser feita referência à contribuição por John W. Poutsika (Department of Biology For dham University Nova Iorque; em: American Journal of Physiology). Neste artigo de 1956, os efeitos de folacina, vitamina B₁₂ e compostos de metilação também são descritos na presença de ácido guanidino acético na engorda e nível de creatina muscular em ratos jovens. No que se refere à engorda, atribui-se ao ácido guanidino acético, neste artigo, uma atividade inibitória.

Ácido guanidino acético não teve nenhum efeito no nível de creatina muscular quando ele foi administrado em combinação com folacina e vitamina B₁₂. No caso de uma administração adicional de metionina, o teor de creatina na musculatura do esqueleto e no músculo cardíaco aumentou. Com base nessas observações, concluiu-se que ácido guanidino acético é formado, no corpo, a partir de arginina e glicina, que são ambos, como aminoácidos, principalmente responsáveis pela engorda suportada por metionina.

As desvantagens da técnica anterior, no que se refere à creatina, produziram o objeto da presente invenção, de encontrar compostos que podem ser empregados como rações ou aditivos alimentares para reprodução e engorda de gado e têm um efeito benéfico no aperfeiçoamento da absorção da ração, aumentando o desempenho da engorda, aumentando o ganho de massa muscular, a qualidade da carne e/ou o desempenho da re-

produção. Os compostos deveriam ter instabilidade, a menor possível, em particular em solução aquosa, e de preferência não serem convertidos em creatina até a aplicação ou absorção fisiológica. As rações ou aditivos de rações usados não deveriam eles próprios desenvolver quaisquer efeitos fisiologicamente desvantajosos e deveriam ser prontamente detectáveis. Segundo aspectos comerciais, foi de importância primária para as substâncias a serem usadas de acordo com a invenção, também, o fato de que elas deveriam ser capazes de serem produzidas de uma maneira economicamente vantajosa.

10 Este objeto foi obtido pelo uso de ácido guanidino acético e/ou sais de ácido guanidino acético como aditivo de ração para criação e engorda do gado, predominantemente em dietas vegetarianas para aumentar o desempenho da engorda, ganho de massa muscular, qualidade da carne e/ou desempenho de reprodução.

15 A expressão usada aqui "dieta predominantemente vegetariana" descreve uma dieta que, de preferência, não contém componentes animais, em concordância com as diretrizes legais na União Européia. A única exceção, neste caso, é uma possível adição de ração de peixe. Além disso, uma "dieta predominantemente vegetariana", de acordo com esta invenção, também deve ser considerada como significando uma substituição parcial da ração de peixe ou ração de carne por ácido guanidino acético.

25 Surpreendentemente, no uso da invenção, verificou-se que os compostos reivindicados de fato, têm as propriedades desejadas de acordo com o objeto, já que eles podem ser produzidos de uma maneira simples e econômica, por exemplo, por métodos, tais como a reação de glicina e cianamida em soluções aquosas (Productions of guanidino fatty acids (Vassel, Bruno; Janssens, Walter D.) (1952), US 2 620 354; Method of preparation of guanidino fatty acids (Vassel, Bruno; Garst, Roger) (1953), página 5 US 2 654 779).

30 Em contraste, a creatina e monohidrato de creatina, ácido guanidino acético e sais dos mesmos, além disso, exibem uma estabilidade significativamente maior na solução ácida aquosa e não são convertidos em

creatina até estarem sob condições fisiológicas. Surpreendentemente, é particularmente vantajosamente provado que o ácido guanidino acético e seus sais, usados de acordo com a invenção em contraste com creatina, são de fato não convertidos em creatina até após a reabsorção, principalmente no

5 fígado. Portanto, em contraste com creatina, a maior parte dos compostos administrados ou alimentados, ácido guanidino acético e/ou sais de ácido guanidino acético, não são degradados por reações com instabilidade, por exemplo no estômago, e excretados antes da reabsorção, mas estão de fato disponíveis nas correspondentes reações metabólicas fisiológicas.

10 Ácido guanidino acético e sais do mesmo podem ser usados de acordo com a invenção, mas novamente em contraste à creatina e derivados da mesma, com atividade idêntica em dosagem significativamente menor. As vantagens do uso reivindicado na invenção não poderiam ser previstas em sua totalidade, em particular porque atribuiu-se aos ácidos guanidino acéticos,

15 cos, por exemplo em galinhas, uma atividade adversa na utilização da ração e engorda.

O uso reivindicado de ácido guanidino acético e sais do mesmo como aditivo de ração mostrou ser muito eficaz, por exemplo, para aves, tais como, por exemplo, galinhas, perús, patos e gansos, mas também para porcos.

20

A presente invenção, em uma outra modalidade, usando ácido guanidino acético e/ou seus sais apropriados do mesmo, fornece suplemento ou alternativamente aditivo de ração em aquaculturas, de preferência como substituição parcial ou total de ração de peixe e/ou aumentadores do

25 desempenho antimicrobiano, onde o uso proposto é preferido para tipo salmão (Salmonides) e tipo camarão (Natania).

Aumentadores do desempenho antimicrobiano são substâncias tais como, por exemplo, carbadox, olaquinox, salinomicina, monensina, avilamicina ou flavomicina. Esses são empregados em particular para evitar a

30 disseminação de doenças em animais. Além disso, deve-se conseguir eficácia aumentada na produção animal. Aumentadores do desempenho antimicrobiano também são empregados para evitar a transmissão das zoonoses

em seres humanos; e portanto permitir a produção de rações animais seguras e de alta qualidade.

A presente invenção também refere-se ao uso de ácido guanidino acético e/ou sais do mesmo para a produção de uma composição terapêutica para gado de reprodução e de crescimento que pode ser empregado para aumentar a resistência do sistema imune e para aperfeiçoar o desempenho da reprodução.

A composição terapêutica descrita, em uma modalidade preferida, é de preferência usada em aves e/ou porcos.

Para os propósitos da presente invenção, em princípio todos os sais de ácido guanidino acético são apropriados e são aceitáveis em termos de fisiologia nutricional. Para o uso de acordo com a invenção, em particular sais de ácido guanidino acético têm expediente, obtidos com ácido clorídrico, ácido bromídrico e ácido fosfórico. Misturas de ácido guanidino acético com um ou mais desses sais ou outras misturas dos sais uns com os outros também podem ser usadas.

Como uma outra vantagem do uso de acordo com a invenção, provou-se que ácido guanidino acético e sais do mesmo podem ser empregados em uma ampla faixa de dosagem. Doses diárias em galinhas, por kg de massa viva, estão, por exemplo, na faixa entre cerca de 10 mg e cerca de 1200 mg, em particular na faixa de cerca de 50 mg até cerca de 250 mg. Doses individuais estão geralmente na faixa de cerca de 10 mg e cerca de 600 mg, de preferência na faixa de cerca de 25 até cerca de 125 mg. No caso de porcos, doses diárias, por kg de massa viva, estão, por exemplo, na faixa de cerca de 10 mg e cerca de 1000 mg, em particular na faixa de cerca de 25 mg a cerca de 150 mg. Doses individuais estão geralmente na faixa de cerca de 10 mg até cerca de 500 mg, de preferência na faixa de cerca de 10 mg até cerca de 500 mg, de preferência na faixa de cerca de 10 até 100 mg.

No que se refere ao uso descrito como aditivo de alimentação, dependendo da espécie animal, doses preferidas de cerca de 0,01 até cerca de 100 g/kg de alimentação ou composição terapêutica entram em consideração, quantidades de cerca de 1,0 até cerca de 5,0 g sendo consideradas

como particularmente preferidas.

Já que o uso reivindicado é de preferência realizado no campo não-veterinário de uso, formas de aplicação de aditivos de alimentação mostraram-se particularmente apropriadas que representam pós, grânulos, pastilhas, cápsulas, péletes ou produtos em gel (hidrocolóides). É preferido aqui, dependendo do respectivo pedido de patente específico, usar ácido guanidino acético e sais do mesmo como aditivo alimentar em combinação com outros compostos fisiologicamente ativos, em particular carboidratos, gorduras, aminoácidos (por exemplo creatina), proteínas, vitaminas, minerais, elementos traço e derivados dos mesmos e quaisquer misturas derivadas dos mesmos sendo particularmente apropriadas. É dada preferência à metionina, betaína e colina e também a outros doadores do grupo metila fisiologicamente ativos. Betaína e colina, na presença de homocisteína, podem ser convertidas em metionina no corpo, que especialmente desempenha um papel na síntese de creatina a partir de ácido guanidino acético. Aqui, grupos metila são requisitados serem transferidos de S-adenosilmetionina com formação de homocisteína. Se betaína ou colina está insuficientemente presente, metionina é consumida e um déficit de metionina pode ocorrer no metabolismo.

A mortalidade do gado de reprodução e de crescimento, como um resultado de elevadas temperaturas ambiente, é um problema em muitos países, especialmente no verão. No contexto desta invenção, verificou-se surpreendentemente que suplementação com ácido guanidino acético ou sais do mesmo leva à mitigação das consequências do stress por calor, em particular evitando ou diminuindo a mortalidade desses animais sob stress de calor, isto é, por exemplo, a uma redução da mortalidade como uma consequência de elevadas temperaturas ambiente. Assumiu-se que este efeito é devido à creatina formada a partir do ácido guanidino acético, cuja creatina leva a um fornecimento aperfeiçoado do tecido afetado com água. Efeitos similares também já foram observados com o uso de glicina (US 2004 0043105 A1).

Um outro aspecto da presente invenção é, portanto, o uso de ácido guanidino acético e/ou sais do mesmo para a produção de uma com-

posição de reprodução e de engorda do gado, para prevenção e mitigação das consequências de stress por calor, em particular para redução da mortalidade como um resultado de temperaturas ambiente elevadas. Neste caso, a invenção fornece, em particular, que a composição terapêutica serve em dietas predominantemente vegetarianas como uma substituição parcial e/ou total de ração de peixe, ração de carne, agentes anabólicos (por exemplo estilbenos, esteróides, tireostáticos e antagonistas β), aumentadores do desempenho antimicrobiano e/ou hormônios do crescimento.

Além disso, ácido guanidino acético e sais do mesmo podem ser usados como aditivo alimentar para rações úmidas e secas para cães e gatos, onde resultam efeitos positivos no sistema imunológico e no estado geral dos animais.

No total, por meio da presente invenção, ácido guanidino acético e sais do mesmo são fornecidos a novas aplicações e usos de patentes como rações e aditivos de ração, respectivamente, na nutrição de gado ou como composição de reprodução e de crescimento ou como composição terapêutica para gado de reprodução e de crescimento, que, em contraste aos compostos de creatina previamente utilizados, têm vantagens significativas e surpreendentes. Os exemplos ilustrados aqui posteriormente ilustram a presente invenção.

Exemplos

1. Exemplos de acordo com a invenção

1.1 Uma formulação consistindo em 5000 mg de ácido guanidino acético e 5000 mg de insulina foi introduzida em uma fórmula típica para pellets de ração para suplemento de ração para cavalos.

1.2 Uma formulação consistindo em 7000 mg de ácido guanidino acético e 750 mg de tartarato de carnitina foi introduzida na mistura de base para ração de salmão.

1.3 Como mistura de base, a seguinte formulação foi introduzida homogeneamente em uma ração para porcos comercial: 3000 mg de fosfato de ácido guanidino acético, 3000 mg de creatina, 40 mg de estearato de magnésio, 25 mg de carboximetilcelulose e 135 mg de lactose.

1.4 Ração para galinhas de criação

Verificou-se que a adição de 0,092% em peso de ácido guanidino acético (0,92 g/kg) à alimentação secada ao ar por 42 dias de duração do crescimento, produziu um aumento no peso final de 7% comparado com os métodos de alimentação anteriores sem ácido guanidino acético. Este aumento no peso foi conseguido somente por ganho de carne, mas não por ganho de gordura ou acumulação de água (aperfeiçoamento do índice de massa corporal magra), a carne também exibindo qualidade aperfeiçoada. Além disso, com este aditivo alimentar, o consumo de ração diminuiu cerca de 6%, se comparado com os métodos de alimentação anteriores.

Além disso, verificou-se neste experimento que mesmo uma adição de 0,032% em peso de ácido guanidino acético (0,32 g/kg) à alimentação secada ao ar aumentou o peso final em 3% por 42 dias de duração do crescimento. O consumo alimentar diminuiu em 3% se comparado com os métodos de alimentação anteriores. No grupo de controle contendo uma adição de 0,04% em peso de monohidrato de creatina (0,4 g/kg) à alimentação secada ao ar, por 42 dias de duração do crescimento, em contraste, nenhum aumento no peso final e nenhuma redução de consumo alimentício foram observados.

20 2. Exemplo comparativo (de acordo com EP 920 689)

O efeito da adição de creatina na ração para criação de galinhas foi investigado.

Neste estudo verificou-se que a adição de 0,2% de creatina (0,2 g/kg) na ração secada ao ar durante 41 dias de crescimento produziu um aumento no peso final de 4% comparado com os métodos de alimentação anteriores (sem adição de creatina). Este aumento no peso foi conseguido somente por ganho de carne, mas não por ganho de gordura (aperfeiçoamento do índice de massa corporal magra), a carne portanto contendo uma qualidade aperfeiçoada. O consumo de ração diminuiu em cerca de 2-3% comparado com os métodos de alimentação anteriores.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de ácido guanidino acético e/ou sais do mesmo, caracterizado pelo fato de que é como aditivo de ração para gado de reprodução e de engorda em dietas predominantemente vegetarianas para aperfeiçoar a absorção de alimento, para aumentar o desempenho do crescimento, ganho de carne muscular, qualidade da carne e/ou desempenho de reprodução.
5
2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para aves e/ou porcos.
3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que, como sais de ácido guanidino acético, é feito uso de sais de ácido clorídrico, ácido bromídrico e/ou ácido fosfórico.
10
4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o componente de ácido guanidino acético é usado em doses individuais de 0,01 até 100 g, e mais preferentemente 1,0 até 5,0 g/kg de alimentação ou composição terapêutica.
15
5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é na forma de pós, grânulos, pastilhas, cápsulas, péletes, conglomerados ou produtos em gel.
6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é em combinação com outros compostos fisiologicamente ativos selecionados do grupo de carboidratos, gorduras, aminoácidos, proteínas, vitaminas, minerais e/ou traços de elementos, em particular metionina, betaína, colina e outros doadores do grupo metila fisiologicamente ativos, e também derivados dos mesmos e misturas dos mesmos.
20
25

RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE ÁCIDO GUANIDINO ACÉTICO COMO ADITIVO PARA RAÇÃO ANIMAL".**

A presente invenção refere-se ao uso de ácido guanidino acético e/ou sais do mesmo como aditivos alimentícios, em dietas predominantemente vegetarianas, em particular, o uso sendo feito de sais com ácido clorídrico, ácido bromídrico e ácido fosfórico. O uso dirige-se especialmente a doses individuais de 0,01 até 100 g/kg de ração na forma de pós, grânulos, pastilhas ou cápsulas, sendo que o aditivo alimentar também é capaz de ser usado em combinação com outras matérias-primas fisiologicamente ativas de valor. O uso reivindicado que é apropriado especialmente para gado de reprodução e de crescimento, recorreu a um composto que, em particular, é estável em solução aquosa, sob condições fisiológicas pode ser convertido em creatina, e, em contraste com outros derivados de guanidina, está completamente disponível a setores fisiológicos de uso.