

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING
AUTHORITY

To:

**BRADY, JOSHUA B.
NIXAN & VANDERHYTE P.C.
901 N. GLEBE RD., 11TH FLOOR
ARLINGTON, VIRGINIA 22203-1808
UNITED STATES OF AMERICA**

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY (CHAPTER II OF
THE PATENT COOPERATION TREATY)

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year) 29 JAN 2021			
Applicant's or agent's file reference JBB-6814-0102	IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/US2019/054231	<table border="1"> <tr> <td>International filing date (day/month/year) 02 October 2019 (02.10.2019)</td> <td>Priority date (day/month/year) 02 October 2018 (02.10.2018)</td> </tr> </table>	International filing date (day/month/year) 02 October 2019 (02.10.2019)	Priority date (day/month/year) 02 October 2018 (02.10.2018)
International filing date (day/month/year) 02 October 2019 (02.10.2019)	Priority date (day/month/year) 02 October 2018 (02.10.2018)		
Applicant Lunella Biotech INC			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the *PCT Applicant's Guide*.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/US COMMISSIONER FOR PATENTS MAIL STOP PCT, ATTN: IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA, VA 22313-1450, UNITED STATES OF AMERICA Facsimile No. (571)273-8300	Authorized officer SHAOJIA A JIANG Telephone No. 571-272-0627
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING
AUTHORITY

To:

**BRADY, JOSHUA B.
NIXAN & VANDERHYE P.C.
901 N. GLEBE RD., 11TH FLOOR
ARLINGTON, VIRGINIA 22203-1808
UNITED STATES OF AMERICA**

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY (CHAPTER II OF
THE PATENT COOPERATION TREATY)

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

Applicant's or agent's file reference
JBB-6814-0102

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2019/054231

International filing date
(day/month/year) **02 October 2019**
(02.10.2019)

Priority date
(day/month/year) **02 October 2018**
(02.10.2018)

Applicant
Lunella Biotech INC

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the *PCT Applicant's Guide*.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/US
**COMMISSIONER FOR PATENTS MAIL STOP PCT,
ATTN: IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA, VA
22313-1450, UNITED STATES OF AMERICA**

Facsimile No. **(571)273-8300**

Authorized officer

SHAOJIA A JIANG

Telephone No. **571-272-0627**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference JBB-6814-0102	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2019/054231	International filing date (<i>day/month/year</i>) 02 October 2019 (02.10.2019)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 02 October 2018 (02.10.2018)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC: A61K 31/7042, 31/7048; A61P 31/04 CPC: A61K 31/7042; A61K 31/7048; A61P 31/04		
Applicant Lunella Biotech INC		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 13 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - a. ☒ (*sent to the applicant and to the International Bureau*) a total of 10 sheets, as follows:
 - ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2).
 - ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)).
 - b. ☐ (*sent to the International Bureau only*) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____ containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Box No. I Basis of the report
 - ☐ 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 Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and 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

Date of submission of the demand 28 July 2020 (28.07.2020)	Date of completion of this report 12 January 2021 (12.01.2021)
Name and mailing address of the IPEA/US COMMISSIONER FOR PATENTS MAIL STOP PCT, ATTN: IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA, VA 22313-1450, UNITED STATES OF AMERICA Facsimile No. (571)273-8300	Authorized officer SHAOJIA A JIANG Telephone No. 571-272-0627

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/US2019/054231

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on:

- ☒ 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))
- ☐ publication of the international application (Rule 12.4(a))
- ☐ international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

- ☐ the international application as originally filed/furnished, or
- ☒ the description:
pages 1-36 as originally filed/furnished.
pages* _____ received by this Authority on _____
pages* _____ received by this Authority on _____
- ☒ the claims:
Nos. _____ as originally filed/furnished.
Nos.* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
Nos.* 1-50 received by this Authority on 28 July 2020 (28.07.2020)
- ☒ the drawings:
pages 1/15-15/15 as originally filed/furnished.
pages* _____ received by this Authority on _____
pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____

5. ☐ This report has been established:

- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
- ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

6. With regard to top-up searches (Rules 66.1ter and 70.2(f)):

- ☒ A top-up search was carried out by this Authority on 12 January 2021 (12.01.2021)
- ☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.
- ☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.

7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____ has/ have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ restricted the claims.
 - ☐ paid additional fees.
 - ☒ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee.
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid.
 - ☐ neither restricted the claims nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is:

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-14, 16-22 and 38-40 directed to a senolytic composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound having a formula selected from those specified in claim 1; and to a senolytic composition or a composition for use in delaying the onset of an age-related disease, comprising a therapeutic amount of at least one senolytic agent selected from azithromycin, roxithromycin, telithromycin, an azithromycin analog, a roxithromycin analog, and a telithromycin analog.

The senolytic composition will be searched to the extent that the composition encompasses the first compound of claim 1, wherein at least one of R1 and R2 is one of a membrane-targeting signal and a mitochondria-targeting signal [an azithromycin analog].

It is believed that claims 1-5, 8/5, 9-14, 16-22 and 38-40 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first compound of claim 1, described above. Applicant is invited to elect additional composition(s) wherein each additional composition elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a composition comprising a pharmaceutically effective amount of the second structure specified in claim 1, wherein at least one of R1 and R2 is one of a membranetargeting signal and a mitochondria-targeting signal [a roxithromycin analog] (i.e., claims 1-4, 6, 8/6, 9-14, 16-22 and 38-40).

Group II: Claims 23-32, directed to a method for inducing death of senescent cells in a subject, the method comprising administering to the subject a therapeutic amount of a senolytic agent comprising at least one of azithromycin, roxithromycin, telithromycin, an azithromycin analog, a roxithromycin analog, and a telithromycin analog.

Group III: Claims 42-50, directed to a method for screening compounds for senolytic activity.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group 1+ includes the technical feature of a unique composition, which is not required by any other invention of Group 1+.

Box No. IV Lack of unity of invention

Group II includes the technical feature of a method for inducing death of senescent cells in a subject, the method comprising administering to the subject a therapeutic amount of a senolytic agent comprising at least one of azithromycin, roxithromycin, telithromycin, an azithromycin analog, a roxithromycin analog, and a telithromycin analog, not required by Group 1+ or Group III.

Group III includes the technical feature of a method for screening compounds for senolytic activity, not required by Groups 1+ and II.

Common technical features:

The inventions of Group 1+ share the technical feature of a composition comprising a therapeutic amount of a senolytic agent comprising at least one of azithromycin, roxithromycin, telithromycin, an azithromycin analog, a roxithromycin analog, and a telithromycin analog.

Groups 1+ and II-III share the technical feature of a senolytic agent.

Groups 1+ and II also share the technical feature of a senolytic agent comprising at least one of azithromycin, roxithromycin, telithromycin, an azithromycin analog, a roxithromycin analog, and a telithromycin analog.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being obvious over WO 2018/129007 A1 to BIOATLA LLC et al. Published on 12 July 2018 (hereinafter 'Bioatla') which discloses a senolytic composition comprising a therapeutic amount of at least one senolytic agent selected from azithromycin (para [0052]; [0271]-[0272]). While Bioatla does not specifically disclose a composition comprising azithromycin as a senolytic agent within a single embodiment, based on the teachings of Bioatla, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to design a senolytic composition comprising azithromycin, because Bioatla specifically teaches pharmaceutical compositions that can target senolytic cells to treat such disorders as cardiovascular disorders (para [0052]).

The inventions of Group 1+ further share the technical feature of a composition comprising a therapeutic amount of a senolytic agent selected from the compounds specified in claim 1, wherein at least one of R1 and R2 is one of a membrane-targeting signal and a mitochondria-targeting signal.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art as being obvious over Bioatla in view of GB 2472138 A to UCL BUSINESS Pic, published on 26 January 2011 (hereinafter 'Ucl'), as below:

Bioatla discloses a senolytic composition, to treat a cardiovascular condition (para [0052]) comprising a pharmaceutically effective amount of a compound having the first structure of claim 1 wherein one of R1 or R2 is methyl (para [0271]-[0272] 'azithromycin') and wherein the other of R1 or R2 may be a partially charged group (para [0273]-[0274]). Bioatla does not disclose one of R1 and R2 as being a membrane-targeting or mitochondria-targeting signal. Ucl discloses a method of treating a cardiovascular disorder (pg. 41, In 3-6) comprising an effective amount of a mitochondrial-targeting agent (pg. 10, In 13-14; pg. 22, In 6-7) bound to the N-terminus of a cyclosporin moiety (pg. 33, In 1-30 'Tpp'). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Bioatla with those of Ucl, to design a senolytic composition comprising a compound of claim 1, that is bound to a mitochondrial-targeting group via a ring nitrogen, because both Bioatla and Ucl disclose a method of targeting senolytic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat cardiovascular disorders.

As said compositions were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features, that would otherwise unify the inventions of Group 1+ or those of Groups I+-III.

The inventions of Groups I+-III, thus lack unity under PCT Rule 13.

Note reg. Item 4: Claims 15, 33-37 and 41 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are, therefore, not included in the above analysis.

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

☒ all parts.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/US2019/054231

Box No. IV Lack of unity of invention

☐ the parts relating to claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/US2019/054231

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-7, 8/5, 8/6, 8/7, 9-14, 16-22, 38-40, 42-50	YES
	Claims	none	NO
Inventive step (IS)	Claims	2-4, 8, 12, and 13	YES
	Claims	1, 5-7, 9-11, 14-20, 21/17, 22, 38-40, 42-50	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-50	YES
	Claims	none	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

----- EXPLANATION -----

2. Citations and explanations:

Group I: 1-5, 8/5, 9-14, 16-22, 38-40;

Group II: 1-4, 6, 8/6, 9-14, 16-22, 38-40;

Group III: 1-4, 7, 8/7, 9-14, 16-22, 38-40;

Group IV: 42-50

Group I: Claims 1-5, 8/5, 9-14, 16-22 and 38-40

Claims 9, 17, and 38-39 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over WO 2018/129007 A1 to BIOATLA LLC et al. (hereinafter 'Bioatla').

As to Claim 9, Bioatla discloses a senolytic composition comprising a therapeutic amount of at least one senolytic agent selected from an analog of the parent compound azithromycin (para [0052]; [0271]-[0272]). While Bioatla does not disclose a specific senolytic composition comprising the azithromycin analog within a single embodiment, based on the teachings of Bioatla, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to design a senolytic composition comprising azithromycin, through routine experimentation, because Bioatla specifically teaches pharmaceutical compositions that can target senolytic cells to treat such disorders as cardiovascular disorders (para [0052]).

As to Claim 17, Bioatla discloses a composition for use in senescence therapy, the composition comprising a therapeutic amount of at least one senolytic agent selected from an analog of the parent compound azithromycin (para [0052]; [0271]-[0272]). While Bioatla does not disclose a specific senolytic composition comprising the azithromycin analog within a single embodiment, based on the teachings of Bioatla, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to design a senolytic composition comprising azithromycin, through routine experimentation, because Bioatla specifically teaches pharmaceutical compositions that can target senolytic cells to treat such disorders as cardiovascular disorders (para [0052]).

As to Claim 38, Bioatla discloses a composition for use in delaying the onset of age-related disease (para [0052]), the composition comprising a therapeutic amount of at least one senolytic agent selected from azithromycin (para [0052]; [0271]-[0272]). While Bioatla does not disclose a specific senolytic composition comprising azithromycin within a single embodiment, based on the teachings of Bioatla, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to design a senolytic composition comprising azithromycin, through routine experimentation, because Bioatla specifically teaches pharmaceutical compositions that can target senolytic cells to treat such disorders as cardiovascular disorders (para [0052]).

As to Claim 39, Bioatla discloses the composition of claim 38, wherein the age-related disease comprises a cardiovascular disease (para [0052]).

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
	<u>Response to Arguments:</u> In the comments submitted July 28, 2020 with respect to the above ground of rejection, Applicant argues that Biolata is directed to conditionally active proteins and teaches azithromycin only as a parent organic compound for a conditionally active molecule. However, the conditionally active molecules described by Biolata do in fact meet the limitations of the claims. Paragraphs 269-270 describe an active agent attached to a peptide prodrug. Paragraphs 271-275 describe chemical modifications of parent compounds intended to render them conditionally active. In both cases the new compound is reasonably considered to be a derivative or analog of the parent compound. Since the rejected claims specifically describe analogs of azithromycin, roxithromycin, and telithromycin without further limiting the scope of what compounds are considered to be analogs, they are seen to encompass the conditionally active prodrugs and other derivatives described by Biolata. Therefore the rejection is maintained. Claims 1, 5, 10, 16, and 18 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bioatla in view of GB 2472138 A to UCL BUSINESS Pic (hereafter 'Ucl'). As to Claim 1, Bioatla discloses a senolytic composition, to treat a cardiovascular condition (para [0052]) comprising a pharmaceutically effective amount of a compound having the first structure of claim 1 wherein one of R1 or R2 is methyl (para [0271]-[0272] 'azithromycin') and wherein the other of R1 or R2 may be a partially charged group (para [0273]-[0274]). Bioatla does not disclose one of R1 and R2 as being a membrane-targeting or mitochondria-targeting signal. Ucl discloses a method of treating a cardiovascular disorder (pg. 41, In 3-6) comprising an effective amount of a mitochondrial-targeting agent (pg. 10, In 13-14; pg. 22, In 6-7) bound to the N-terminus of a cyclosporin moiety (pg. 33, first compound la). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Bioatla with those of Ucl, to design a senolytic composition comprising a compound of claim 1, that is bound to a mitochondrial-targeting group via an N-terminus, as having enhanced efficacy toward targeting senolytic cells (Bioatla, para [0052]), because both disclose a method of targeting senolytic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat cardiovascular disorders. As to Claim 5, Bioatla discloses the senolytic composition of claim 1 wherein the compound has the formula of claim 5, wherein R1 is methyl and R2 is N(Me)₂ (para [0271]-[0272] 'azithromycin'). Bioatla does not disclose R1 or R2 as a membrane-targeting signal or a mitochondria targeting signal. Ucl discloses a method of treating a cardiovascular disorder (pg. 41, In 3-6) comprising an effective amount of a mitochondrial-targeting agent (pg. 10, In 13-14; pg. 22, In 6-7) bound to the N-terminus of a cyclosporin moiety (pg. 33, first compound la). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Bioatla with those of Ucl, to design a senolytic composition comprising a compound of claim 1, that is bound to a mitochondrial-targeting group via an N-terminus, as having enhanced efficacy toward targeting senolytic cells (Bioatla, para [0052]), because both disclose a method of targeting senolytic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat cardiovascular disorders. As to Claim 10, Bioatla discloses a senolytic composition of claim 9 wherein the senolytic agent is selected from azithromycin (para [0052]; [0271]-[0272]). Bioatla does not disclose one of R1 and R2 as being a membrane-targeting or mitochondria-targeting signal. Ucl discloses a method of treating a cardiovascular disorder (pg. 41, In 3-6) comprising an effective amount of a mitochondrial-targeting agent (pg. 10, In 13-14; pg. 22, In 6-7) bound to the N-terminus of a cyclosporin moiety selected from TPP (pg. 33, first compound la). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Bioatla with those of Ucl, to design a senolytic composition comprising a compound of claim 9, that is bound to a mitochondrial-targeting group via an N-terminus, as having enhanced efficacy toward targeting senolytic cells (Bioatla, para [0052]), because both disclose a method of targeting senolytic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat cardiovascular disorders. As to Claim 16, Ucl discloses the senolytic composition of claim 9 wherein the senolytic composition is in the form of a pill or liquid (pg. 42, In 8-14). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Bioatla with those of Ucl, to design a senolytic composition comprising a compound of claim 9, that is bound to a mitochondrial-targeting group via an N-terminus, as having enhanced efficacy toward targeting senolytic cells (Bioatla, para [0052]), because both disclose a method of targeting senolytic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat cardiovascular disorders.

Box No. V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

As to Claim 18, Bioatla discloses the composition of claim 17 wherein the senolytic agent is selected from azithromycin (para [0052]; [0271]-[0272]). Bioatla does not disclose one of R1 and R2 as being a membrane-targeting or mitochondria-targeting signal. Ucl discloses a method of treating a cardiovascular disorder (pg. 41, In 3-6) comprising an effective amount of a mitochondrial-targeting agent (pg. 10, In 13-14; pg. 22, In 6-7) bound to the N-terminus of a cyclosporin moiety selected from TPP (pg. 33, first compound la). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Bioatla with those of Ucl, to design the claimed senolytic composition as having enhanced efficacy toward targeting senolytic cells (Bioatla, para [0052]), because both disclose a method of targeting senolytic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat cardiovascular disorders.

Response to Arguments: Applicant's arguments, submitted July 28, 2020, with respect to the above ground of rejection, have been fully considered and not found to be persuasive to remove the rejection. Applicant argues that UCL is directed only to the use of triphenylphosphonium cations as targeting moieties for a few specific structures and therefore cannot be taken as suggesting generally attaching this moiety to other structures such as the parent molecules described by Bioatla. However, the statement by UCL regarding these moieties is, "Mitochondrial targeting groups are well known. They have previously been used for directing, for example, antioxidant compounds to the mitochondria." (p. 8 lines 15-18) This indicates that in fact UCL discloses these groups as generally applicable chemical modifications which are already used in the art for a variety of parent compounds. Therefore one of ordinary skill in the art would reasonably have considered them to be among the targeting moieties which could be used in the conditionally active molecules described by Bioalta et al. For this reason the rejection is maintained.

Claims 14/9 and 21/17 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bioatla in view of the article entitled 'Exploiting Mitochondrial Targeting Signals, TPP and bis-TPP, for eradicating cancer stem cells (CSCs)' by OZSVARI et al. (hereinafter 'Ozsvari').

As to Claim 14/9, Bioatla discloses the senolytic composition of claim 9, further comprising a therapeutic amount of a second compound (para [0141];[0142];[0272]). Bioatla does not disclose the second compound as any of those listed in claim 14. Ozsvari discloses a senolytic composition comprising a therapeutic amount of a compound selected from 2-butene-1,4-bis-TPP (abstract; pg. 234, Col 1, para 2). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Bioatla with those of Ozsvari, to design the claimed senolytic composition as having enhanced efficacy toward targeting senolytic cells (Bioatla, para [0052]), because each teaches a method of targeting senolytic or apoptotic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat age related or cancer disorders.

As to Claim 21/17, Bioatla discloses the senolytic composition of claim 17, further comprising a therapeutic amount of a second compound (para [0141];[0142];[0272]). Bioatla does not disclose the second compound as any of those listed in claim 21. Ozsvari discloses a senolytic composition comprising a therapeutic amount of a compound selected from 2-butene-1,4-bis-TPP (abstract; pg. 234, Col 1, para 2). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Bioatla with those of Ozsvari, to design the claimed senolytic composition as having enhanced efficacy toward targeting senolytic cells (Bioatla, para [0052]), because each teaches a method of targeting senolytic or apoptotic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat age related or cancer disorders.

Response to Arguments: Applicant's arguments, submitted July 28, 2020, with respect to the above ground of rejection, have been fully considered and not found to be persuasive to remove the rejection. Applicant has not made any arguments specifically against this rejection, so it is maintained.

Claim 22/17 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bioatla in view of US 2018/0021323 A1 to BIOVENTURES, LLC (hereinafter 'Bioventures').

As to Claim 22/17, Bioatla discloses the composition of claim 17, further comprising a therapeutic amount of an additional compound (para [0141];[0142]). Bioatla does not disclose the second agent as being any of those listed in claim 22. Bioventures discloses a compound selected from silibinin as a senolytic compound (para [0013];[0018]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Bioatla with those by Bioventures to design a senolytic composition because both Bioatla and Bioventures discloses compounds with apoptotic activity as senolytic agents.

Response to Arguments: Applicant's arguments, submitted July 28, 2020, with respect to the above ground of rejection, have been fully considered and not found to be persuasive to remove the rejection. Applicant has not made any arguments specifically against this rejection, so it is maintained.

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
------------------	---

Claims 8 and 21/18 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bioatla in view of Ucl and further in view of Ozsvari.

As to Claim 21/18, Bioatla discloses the senolytic composition of claim 18, further comprising a therapeutic amount of a second compound (para [0141];[0142];[0272]). Bioatla does not disclose the second compound as any of those listed in claim 21. Ozsvari discloses a senolytic composition comprising a therapeutic amount of a compound selected from 2-butene-1,4-bis-TPP (abstract; pg. 234, Col 1, para 2). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Bioatla and Ucl with those of Ozsvari, to design the claimed senolytic composition, as having enhanced efficacy toward targeting senolytic cells (Bioatla, para [0052]), because each teaches a method of targeting senolytic or apoptotic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat age related or cancer disorders.

Response to Arguments: Applicant's arguments, submitted July 28, 2020, with respect to the above ground of rejection, have been fully considered and not found to be persuasive to remove the rejection. Applicant has not made any arguments specifically against this rejection, so it is maintained.

Claim 22/18 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bioatla in view of Ucl in further view of Bioventures.

As to Claim 22/18, Bioatla discloses the composition of claim 18, further comprising a therapeutic amount of an additional compound (para [0141];[0142]). Bioatla does not disclose the second agent as being any of those listed in claim 22. Bioventures discloses a compound selected from silibinin as a senolytic compound (para [0013];[0018]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Bioatla and Ucl with those by Bioventures to design the claimed senolytic composition as having enhanced efficacy toward targeting senolytic cells (Bioatla, para [0052]), because both each of Bioatla, Ucl and Bioventures discloses compounds with apoptotic activity as senolytic agents.

Response to Arguments: Applicant's arguments, submitted July 28, 2020, with respect to the above ground of rejection, have been fully considered and not found to be persuasive to remove the rejection. Applicant has not made any arguments specifically against this rejection, so it is maintained.

Claims 2, 4, 8/5, (12-13)/11, meet the criteria set out in PCT Article 33(2) (3), because the prior art does not teach or fairly suggest the claimed subject matter, specifically,

- R1 or R2 as a membrane targeting agent selected from any of the fatty acids of claim 2;

Bioatla discloses a senolytic composition wherein the compound has the formula of claim 1, wherein R1 is methyl and R2 is N(Me)₂ (para [0271]-[0272] 'azithromycin'). Bioatla does not disclose R1 or R2 as a membrane-targeting signal or a mitochondria targeting signal which is one of the claimed fatty acids.

The article entitled 'Phosphatidylserine-dependent Neuroprotective Signaling Promoted by Docosahexaenoic Acid' by KIM et al. (hereinafter 'Kim') discloses a long-chain fatty acid as a membrane-targeting signal involved in cell survival in age-related disorders (pg. 1, para 1). Kim does not disclose the membrane-targeting agent as a short-chain, medium-chain fatty acid, palmitic, oleic, stearic or myristic acid.

Thus, there is no prior art on record that specifically discloses or fairly suggests a compound of claim 1 comprising the a medium-chain fatty acid as the membrane-targeting signal. Further, it would not have been obvious to one of ordinary skill in the art to design compounds of claim 1 bound with an R1 or R2 as a membrane-targeting agent selected from a fatty acids of claim 2, based on the teachings of the prior art, because as discussed above, none of Kim, Ucl, Bioatla or Auwerx disclose R1 or R2 of Claim 1 as a membrane-targeting agent, wherein the membrane targeting agent is a fatty acid selected from those listed in claim 2.

Claims 2, thus, meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3).

As to Claims 4, 8(5), 11 and 14/10,

Bioatla discloses a senolytic composition wherein the compound has the formula of claim 1, wherein R1 is methyl and R2 is N(Me)₂ (para [0271]-[0272] 'azithromycin'). Bioatla does not disclose R1 or R2 as a mitochondria targeting signal wherein the mitochondrial targeting agent is selected from a substituted-TPP or a bis-TPP.

Box No. V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Kim discloses a long-chain fatty acid as a membrane-targeting signal involved in cell survival in age-related disorders (pg. 1, para 1). Kim does not disclose the membrane-targeting agent as a mitochondrial targeting agent selected from substituted TPPs or bis-TPPs.

Ucl discloses asenolytic composition wherein at least one of R1 or R2 is a mitochondrial-targeting agent (pg. 10, ln 13-14; pg. 22, ln 6-7). Ucl does not disclose the mitochondrial-targeting agent as a substituted TPP or bis-TPP.

Ozsvari disclose mitochondrial targeting agents comprising substituted TPPs such as 2,4-dichlorobenzyl-TPP (abstract; pg. 230, Col 2, para 3, Figure 1, Compound 4). Ozsvari does not disclose the substituted TPP as being bound to a senolytic compound.

Thus, there is no prior art on record that specifically discloses or fairly suggests a compound of claim 1 comprising a substituted TPP or bis-TPP as the membrane-targeting signal that is further bound to a senolytic compound. Further, it would not have been obvious to one of ordinary skill in the art to design compounds of claim 1 bound with an R1 or R2 as a mitochondrial-targeting agent substituted TPPs or bis-TPPs, based on the teachings of the prior art, because as discussed above, none of Kim, Ucl, Bioatla or Ozsvari disclose R1 or R2 of Claim 1, as a mitochondrial-targeting agent selected from substituted TPPs or bis-TPPs.

Claims 4 and 8/5 thus, meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3).

Claims 1-5, 8/5, 9-14, 16-22 and 38-40 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4), because the subject matter can be made or used in industry.

Claims 9, 12, 16-17, 18, and 38-39 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 2014/0187611 A1 to AUWERX et al. (hereinafter 'Auwerx').

As to Claim 9, Auwerx discloses a composition to treat cardiovascular disease (para [0059]) by targeting mitochondrial translation dysfunction and increase a lifespan (abstract), the composition comprises a pharmaceutically effective amount of a compound selected from roxithromycin (para [0071]:[0055]). While Auwerx does not disclose a specific senolytic composition of roxithromycin within a single composition, based on the teachings of Auwerx, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to design a senolytic composition comprising roxithromycin as having enhanced therapeutic efficacy, because Auwerx discloses a method of targeting the cell mitochondria by treatment with an antibiotic such as roxithromycin, which is a method of eliminating senescent cells present in damaged mitochondria due to oxidative stress, in an effort to treat age-related disorders such as cardiovascular diseases (para [0059]).

As to Claim 16, Auwerx discloses the senolytic composition of claim 9 wherein the senolytic composition is in the form of a pill or a liquid (para [0164]).

As to Claim 17, Auwerx discloses a composition to treat cardiovascular disease (para [0059]) by targeting mitochondrial translation dysfunction and increase a lifespan (abstract), the composition comprises a pharmaceutically effective amount of a compound selected from roxithromycin (para [0071]:[0055]). While Auwerx does not disclose a specific senolytic composition of roxithromycin within a single composition, based on the teachings of Auwerx, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to design a senolytic composition comprising roxithromycin as having enhanced therapeutic efficacy, because Auwerx discloses a method of targeting the cell mitochondria by treatment with an antibiotic such as roxithromycin, which is a method of eliminating senescent cells present in damaged mitochondria due to oxidative stress, in an effort to treat age-related disorders such as cardiovascular diseases (para [0059]).

As to Claim 38, Auwerx discloses a composition for use in delaying the onset of an age-related disease by targeting mitochondrial translation dysfunction and increase a lifespan (para [0064]-[0067]), the composition comprises a pharmaceutically effective amount of a compound selected from roxithromycin (para [0071]:[0055]). While Auwerx does not disclose a specific senolytic composition of roxithromycin within a single composition, based on the teachings of Auwerx, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to design a senolytic composition comprising roxithromycin as having enhanced therapeutic efficacy, because Auwerx discloses a method of targeting the cell mitochondria by treatment with an antibiotic such as roxithromycin, which is a method of eliminating senescent cells present in damaged mitochondria due to oxidative stress, in an effort to treat age-related disorders such as cardiovascular diseases (para [0059]).

Box No. V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

As to Claim 39, Auwerx discloses the composition of claim 38 wherein the age-related disease is cardiovascular disease (para [0059]).

Response to Arguments: Applicant's arguments, submitted July 28, 2020, with respect to the above grounds of rejection, have been fully considered and not found to be persuasive to remove the rejection. Applicant argues that Auwerx et al. describes a method of increasing lifespan in a subject comprising inducing a nuclear-mitochondrial OXPHOS protein dyssynchrony, which is not the same as killing senescent cells. However, the claims are directed not to methods of treating a subject, but rather to a composition of matter, which is additionally described as intended for a particular use. Since a chemical compound and its properties are inseparable, a composition of the claimed antibiotics intended for inducing a nuclear-mitochondrial OXPHOS protein dyssynchrony is not seen to be structurally different from a composition of the same agent intended for killing senescent cells. This the fact that Auwerx describes a different mechanism of action does not render the claims patentable over this reference. Therefore the rejection is maintained.

Claims 1, 6, 10, 18 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Auwerx in view of GB 2472138 A to UCL BUSINESS Pic (hereafter 'Ucl').

As to Claim 1, Auwerx discloses a composition to treat cardiovascular disease (para [0059]) by targeting mitochondrial translation dysfunction and increase a lifespan (abstract), the composition comprises a pharmaceutically effective amount of a compound selected from the second structure of claim 1 (para [0071];[0055] 'roxithromycin'). Auwerx does not disclose one of R1 and R2 as being a membrane-targeting or mitochondria-targeting signal and the composition as specifically being a senolytic composition. Ucl discloses a method of treating a cardiovascular disorder (pg. 41, In 3-6) comprising an effective amount of a mitochondrial-targeting agent (pg. 10, In 13-14; pg. 22, In 6-7) bound to the N-terminus of a cyclosporin moiety (pg. 33, first compound 1a). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Auwerx with those of Ucl, to design a senolytic composition comprising a roxithromycin compound of claim 1, that is bound to a mitochondrial-targeting group via an N-terminus, because both disclose a method of targeting the cell mitochondria, which is a method of eliminating senescent cells present in damaged mitochondria due to oxidative stress, in an effort to treat age-related disorders such as cardiovascular diseases (Auwerx, para [0059]).

As to Claim 6, Auwerx discloses the senolytic composition of claim 1 wherein the compound has the formula of claim 6, wherein R1 is O-CH₂-O-(CH₂)₂-OCH₃ and R2 is N(CH₃)₂ (para [0055] .roxithromycin.). Auwerx does not disclose R1 or R2 as a membrane-targeting or mitochondrial-targeting signal. Ucl discloses a method of treating a cardiovascular disorder (pg. 41, In 3-6) comprising an effective amount of a mitochondrial-targeting agent (pg. 10, In 13-14; pg. 22, In 6-7) bound to the N-terminus of a cyclosporin moiety (pg. 33, first compound 1a). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Auwerx with those of Ucl, to design a senolytic composition comprising a roxithromycin compound of claim 1, that is bound to a mitochondrial-targeting group via an N-terminus, because both disclose a method of targeting the cell mitochondria, which is a method of eliminating senescent cells present in damaged mitochondria due to oxidative stress, in an effort to treat age-related disorders such as cardiovascular diseases (Auwerx, para [0059]).

As to Claim 10, Auwerx discloses a senolytic composition of claim 9 wherein the senolytic agent is selected from roxithromycin (para [0052]; [0271]-[0272]). Auwerx does not disclose one of R1 and R2 as being a membrane-targeting or mitochondria-targeting signal. Ucl discloses a method of treating a cardiovascular disorder (pg. 41, In 3-6) comprising an effective amount of a mitochondrial-targeting agent (pg. 10, In 13-14; pg. 22, In 6-7) bound to the N-terminus of a cyclosporin moiety selected from TPP (pg. 33, first compound 1a). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Auwerx with those of Ucl, to design a senolytic composition comprising a compound of claim 9, that is bound to a mitochondrial-targeting group via an N-terminus, because both disclose a method of targeting senolytic cells including targeting the cell mitochondria, to treat cardiovascular disorders (Auwerx, para [0059]).

As to Claim 18, Auwerx discloses the composition of claim 17 wherein the senolytic agent is selected from roxithromycin (para [0071];[0055]). Auwerx does not disclose one of R1 and R2 as being a membrane-targeting or mitochondria-targeting signal. Ucl discloses a method of treating a cardiovascular disorder (pg. 41, In 3-6) comprising an effective amount of a mitochondrial-targeting agent (pg. 10, In 13-14; pg. 22, In 6-7) bound to the N-terminus of a cyclosporin moiety selected from TPP (pg. 33, first

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
	compound la). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Auwerx with those of Ucl, to design a senolytic composition comprising a roxithromycin, that is bound to a mitochondrial-targeting group via an N-terminus, because both disclose a method of targeting the cell mitochondria, which is a method of eliminating senescent cells that are known to have damaged mitochondria due to oxidative stress, in an effort to treat age-related disorders such as cardiovascular diseases. Claims (12-13)/9, (19-20)/17 and 40 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Auwerx in view of WO 2018/129007 A1 to BIOATLA LLC et al. (hereinafter 'Bioatla'). As to Claim (12-13)/9, Auwerx discloses the senolytic composition of claim 9, comprising one therapeutic agent (para [0161]). Auwerx does not disclose the addition of a second agent. Bioatla discloses the senolytic composition of claim 9, further comprising a therapeutic amount of a second agent selected from doxycycline (para [0141];[0142];[0272]) or irinotecan (para [0269]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Auwerx with those of Bioatla, to design a senolytic composition comprising a compound of claim 9, that is bound to a mitochondrial-targeting group via an N-terminus, because each teaches a method of targeting senolytic or apoptotic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat age related or cancer disorders. As to Claim (19-20)/17, Auwerx discloses the senolytic composition of claim 17, comprising one therapeutic agent (para [0161]). Auwerx does not disclose the addition of a second agent. Bioatla discloses the senolytic composition of claim 17, further comprising a therapeutic amount of a second agent selected from doxycycline (para [0141];[0142];[0272]) or irinotecan (para [0269]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Auwerx with those of Bioatla, to design a senolytic composition comprising a compound of claim 17, that is bound to a mitochondrial-targeting group via an N-terminus, because each teaches a method of targeting senolytic or apoptotic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat age related or cancer disorders. As to Claim 40, Auwerx discloses the senolytic composition of claim 38 or 39, comprising one therapeutic agent (para [0161]). Auwerx does not disclose the addition of a second agent. Bioatla discloses the senolytic composition of claim 38 or 39, further comprising a therapeutic amount of a second agent selected from doxycycline (para [0141];[0142];[0272]) or irinotecan (para [0269]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Auwerx with those of Bioatla, to design a senolytic composition comprising a compound of claim 38 or 39, that is bound to a mitochondrial-targeting group via an N-terminus, because each teach a method of targeting senolytic or apoptotic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat age related disorders. Claim 14/9 and 21/17 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Auwerx in view of the article entitled 'Exploiting Mitochondrial Targeting Signals, TPP and bis-TPP, for eradicating cancer stem cells (CSCs)' by OZSVARI et al. (hereinafter 'Ozsvari'). As to Claim 14/9, Auwerx discloses the senolytic composition of claim 9, comprising one therapeutic agent (para [0161]). Auwerx does not disclose the second compound as any of those listed in claim 14. Ozsvari discloses a senolytic composition comprising a therapeutic amount of a compound selected from 2-butene-1,4-bis-TPP (abstract; pg. 234, Col 1, para 2). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Auwerx with those of Ozsvari, to design a senolytic composition comprising a compound of claim 9, that is bound to a mitochondrial-targeting group via an N-terminus, because each teaches a method of targeting senolytic or apoptotic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat age related or cancer disorders. As to Claim 21/17, Auwerx discloses the senolytic composition of claim 17, comprising one therapeutic agent (para [0161]). Auwerx does not disclose the second compound as any of those listed in claim 21. Ozsvari discloses the senolytic composition of claim 17, further comprising a therapeutic amount of a compound selected from 2-butene-1,4-bis-TPP (abstract; pg. 234, Col 1, para 2). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Auwerx with those of Ozsvari, to design a senolytic composition comprising a compound of claim 17, that is bound to a mitochondrial-targeting group via an N-terminus, because each teach a method of targeting senolytic or apoptotic cells that may include targeting the cell mitochondria, to treat age related or cancer disorders. Claim 22/17 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Auwerx in view of US 2018/0021423 A1 to BIOVENTURES, LLC (hereinafter 'Bioventures').

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

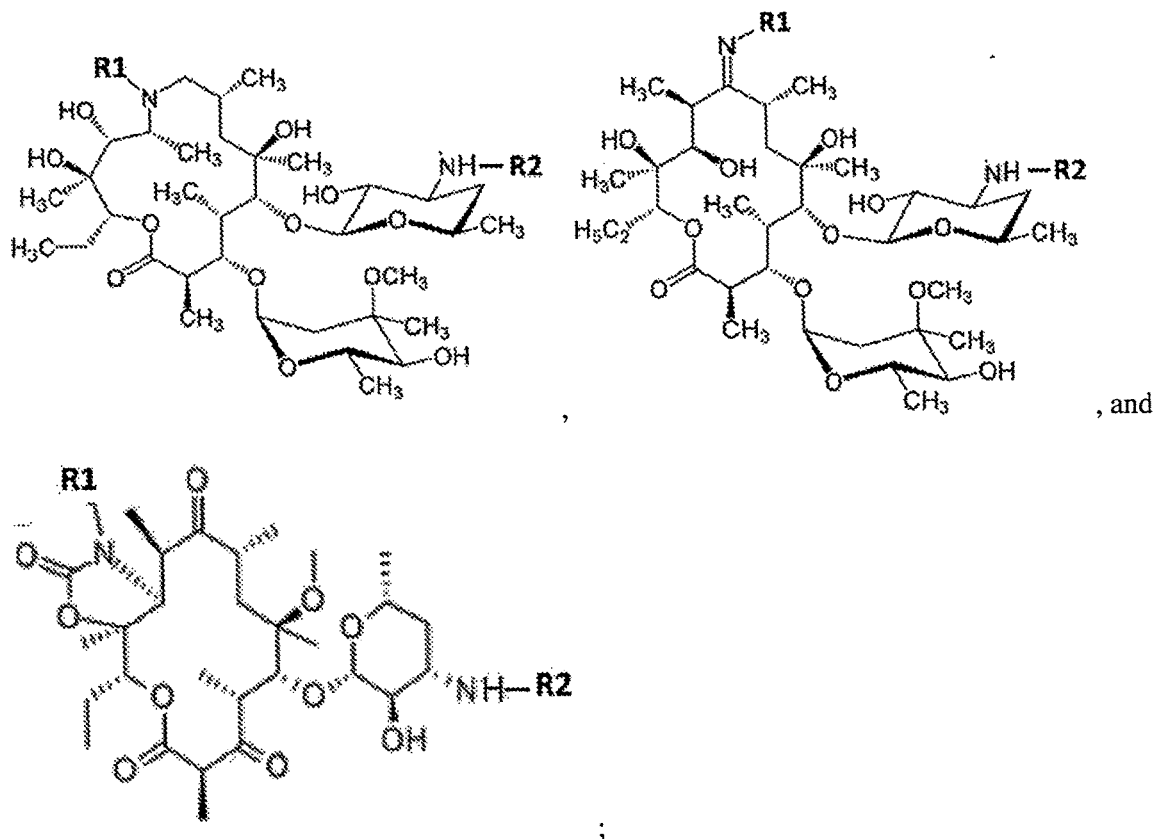
PCT/US2019/054231**Box No. V****Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

As to Claim 22/17, Auwerx discloses the senolytic composition of claim 17, comprising one therapeutic agent (para [0161]). Auwerx does not disclose the second compound as any of those listed in claim 22. Bioventures discloses a compound selected from silibinin as a senolytic compound (para [0013];[0018]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Auwerx with those by Bioventures to design a senolytic composition because both Auwerx and Bioventures disclose compounds with apoptotic activity that can target mitochondria agents.

REPLACEMENT CLAIMS

What is claimed is:

1. A senolytic composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound having a formula selected from



wherein R1 and R2 may be the same or different, and are selected from a membrane-targeting signal, a mitochondria-targeting signal, hydrogen, carboxyl, an alkane, a cyclic alkane, an alkane-based derivative, an alkene, a cyclic alkene, an alkene-based derivative, an alkyne, an alkyne-based derivative, a ketone, a ketone-based derivative, an aldehyde, an aldehyde-based derivative, a carboxylic acid, a carboxylic acid-based derivative, an ether, an ether-based derivative, an ester, an ester-based derivative, an amine, an amino-based derivative, an amide, an amide-based derivative, a monocyclic arene, a polycyclic arene, a heteroarene, an arene-based derivative, a heteroarene-based derivative, a phenol, a phenol-based derivative, a benzoic acid, and a benzoic acid-based derivative; and

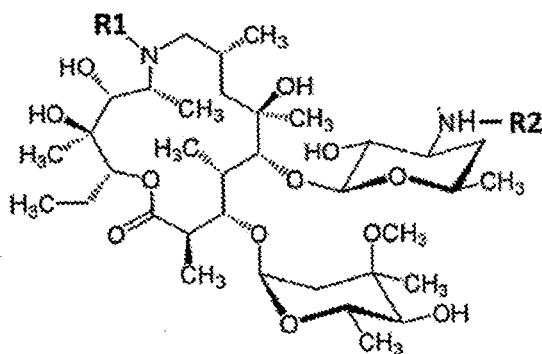
at least one of R1 and R2 is one of a membrane-targeting signal selected from palmitic acid, stearic acid, myristic acid, and oleic acid, a short-chain fatty acid, and a medium-chain fatty acid and a TPP-derivative.

2. The senolytic composition of claim 1, wherein at least one of R1 and R2 is myristic acid.

3. The senolytic composition of claim 1, wherein at least one of R1 and R2 is a membrane-targeting signal selected from a short-chain fatty acid and a medium-chain fatty acid.

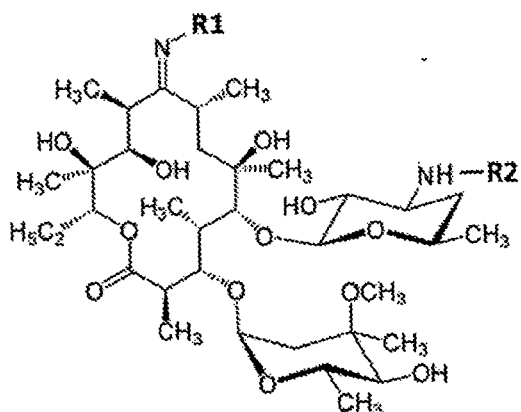
4. The senolytic composition of the claim 3, wherein at least one of R1 and R2 is a TPP-derivative selected from 2-butene-1,4-bis-TPP; 2-chlorobenzyl-TPP; 3-methylbenzyl-TPP; 2,4-dichlorobenzyl-TPP; 1-naphthylmethyl-TPP; p-xylylenebis-TPP; a derivative of 2-butene-1,4-bis-TPP; a derivative of 2-chlorobenzyl-TPP; a derivative of 3-methylbenzyl-TPP; a derivative of 2,4-dichlorobenzyl-TPP; a derivative of 1-naphthylmethyl-TPP; and a derivative of p-xylylenebis-TPP.

5. The senolytic composition of claim 1, wherein the compound has a formula



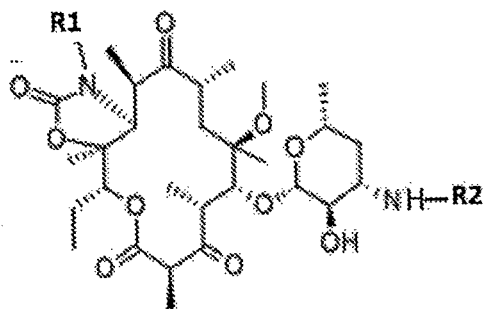
wherein either R1 is methyl and R2 is one of a membrane-targeting signal and a TPP-derivative, or R1 is one of a membrane-targeting signal and a TPP-derivative and NH-R2 is N(CH₃)₂.

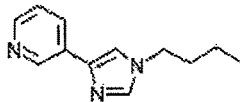
6. The senolytic composition of claim 1, wherein the compound has a formula



wherein either R1 is $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$ and R2 is one of a membrane-targeting signal and a TPP-derivative, or R1 is one of a membrane-targeting signal and a TPP-derivative and $\text{NH}-\text{R}_2$ is $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

7. The senolytic composition of claim 1, wherein the compound has a formula



wherein either R1 is  and R2 is one of a membrane-targeting signal and a TPP-derivative, or R1 is one of a membrane-targeting signal and a TPP-derivative and $\text{NH}-\text{R}_2$ is $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

8. The senolytic composition of any of claims 5-7, wherein either at least one of R1 and R2 is a membrane-targeting signal selected from palmitic acid, stearic acid, myristic acid, oleic acid, a short-chain fatty acid, and a medium-chain fatty acid, or at least one of R1 and R2 is a TPP-derivative selected from 2-butene-1,4-bis-TPP; 2-chlorobenzyl-TPP; 3-methylbenzyl-TPP; 2,4-dichlorobenzyl-TPP; 1-naphthylmethyl-TPP; p-xylylenebis-TPP; a derivative of 2-butene-1,4-bis-TPP; a derivative of 2-chlorobenzyl-TPP; a derivative of 3-methylbenzyl-TPP; a derivative of 2,4-dichlorobenzyl-TPP; a derivative of 1-naphthylmethyl-TPP; and a derivative of p-xylylenebis-TPP.

9. A senolytic composition comprising a therapeutic amount of at least one senolytic agent selected from azithromycin, roxithromycin, telithromycin, an azithromycin analog, a roxithromycin analog, and a telithromycin analog.

10. The senolytic composition of claim 9, wherein the senolytic agent comprises one of an azithromycin analog, a roxithromycin analog, and a telithromycin analog, having a targeting signal comprising at least one of (i) a membrane-targeting signal selected from palmitic acid, stearic acid, myristic acid, oleic acid, a short-chain fatty acid, and a medium-chain fatty acid; and (ii) a TPP-derivative.

11. The senolytic composition of claim 10, wherein the targeting signal is a TPP-derivative selected from 2-butene-1,4-bis-TPP; 2-chlorobenzyl-TPP; 3-methylbenzyl-TPP; 2,4-dichlorobenzyl-TPP; 1-naphthylmethyl-TPP; p-xylylenebis-TPP; a derivative of 2-butene-1,4-bis-TPP; a derivative of 2-chlorobenzyl-TPP; a derivative of 3-methylbenzyl-TPP; a derivative of 2,4-dichlorobenzyl-TPP; a derivative of 1-naphthylmethyl-TPP; and a derivative of p-xylylenebis-TPP.

12. The senolytic composition of any of claims 9-11, further comprising a therapeutic amount of at least one of tetracycline, chlortetracycline, oxytetracycline, demeclocycline, methacycline, doxycycline, minocycline, and tigecycline.

13. The senolytic composition of any of claims 9-11, further comprising a therapeutic amount of at least one of pyruvium, atovaquone, bedaquiline, irinotecan, sorafenib, niclosamide, stiripentol, chloroquine, and rapamycin.

14. The senolytic composition of any of claims 9-11, further comprising a therapeutic amount of at least one of a mitoriboscine, a mitoketoscine, a mitoflavoscine, 2-butene-1,4-bis-TPP; a derivative of 2-butene-1,4-bis-TPP; 2-chlorobenzyl-TPP; a derivative of 2-chlorobenzyl-TPP; 3-methylbenzyl-TPP; a derivative of 3-methylbenzyl-TPP; 2,4-dichlorobenzyl-TPP; a derivative of 2,4-dichlorobenzyl-TPP; 1-naphthylmethyl-TPP; a derivative of 1-naphthylmethyl-TPP; p-xylylenebis-TPP; and a derivative of p-xylylenebis-TPP.

15. The senolytic composition of any of claims 9-11, further comprising at least one of Vitamin C, berberine, caffeic acid phenyl ester, silibinin, brutieridin, and melitidin.

16. The senolytic composition of claim 9, wherein the senolytic composition is in the form of at least one of a cosmetic, a pill, a lotion, a shampoo, a cream, a soap, a skin cleaner, a

shaving preparation, an after-shave, a gel, a stick, a paste, a spray, an aerosol, a powder, a liquid, an aqueous suspension, an aqueous solution, a foam, a transdermal patch, a tincture, and a vapor.

17. A composition for use in senescence therapy, the composition comprising a therapeutic amount of a senolytic agent comprising at least one of azithromycin, roxithromycin, telithromycin, an azithromycin analog, a roxithromycin analog, and a telithromycin analog.

18. The composition of claim 17, wherein the senolytic agent comprises one of an azithromycin analog, a roxithromycin analog, and a telithromycin analog, having at least one of (i) a membrane-targeting signal selected from palmitic acid, stearic acid, myristic acid, oleic acid, a short-chain fatty acid, and a medium-chain fatty acid; and (ii) a TPP-derivative.

19. The composition of any of claims 17-18, further comprising a therapeutic amount of at least one of tetracycline, chlortetracycline, oxytetracycline, demeclocycline, methacycline, doxycycline, minocycline, and tigecycline.

20. The composition of any of claims 17-18, further comprising a therapeutic amount of at least one of pyrvinium, atovaquone, bedaquiline, irinotecan, sorafenib, niclosamide, stirpentinol, chloroquine, and rapamycin.

21. The composition of any of claims 17-18, further comprising a therapeutic amount of at least one of a mitoriboscine, a mitoketoscine, a mitoflavoscine, 2-butene-1,4-bis-TPP; a derivative of 2-butene-1,4-bis-TPP; 2-chlorobenzyl-TPP; a derivative of 2-chlorobenzyl-TPP; 3-methylbenzyl-TPP; a derivative of 3-methylbenzyl-TPP; 2,4-dichlorobenzyl-TPP; a derivative of 2,4-dichlorobenzyl-TPP; 1-naphthylmethyl-TPP; a derivative of 1-naphthylmethyl-TPP; p-xylylenebis-TPP; and a derivative of p-xylylenebis-TPP.

22. The composition of any of claims 17-18, further comprising at least one of Vitamin C, berberine, caffeic acid phenyl ester, silibinin, brutieridin, and melitidin.

23. A method for inducing death of senescent cells in a subject, the method comprising administering to the subject a therapeutic amount of a senolytic agent comprising at least one of azithromycin, roxithromycin, telithromycin, an azithromycin analog, a roxithromycin analog, and a telithromycin analog.

24. The method of claim 23, wherein the senolytic agent comprises one of an azithromycin analog, a roxithromycin analog, and a telithromycin analog, and at least one of (i) a membrane-targeting signal selected from palmitic acid, stearic acid, myristic acid, oleic acid, a short-chain fatty acid, and a medium-chain fatty acid; and (ii) a TPP-derivative.

25. The method of claim 23, further comprising administering a therapeutic amount of at least one of tetracycline, chlortetracycline, oxytetracycline, demeclocycline, methacycline, doxycycline, minocycline, and tigecycline.

26. The method of claim 23, further comprising administering a therapeutic amount of at least one of pyriminium, atovaquone, bedaquiline, irinotecan, sorafenib, niclosamide, stiripentol, chloroquine, and rapamycin.

27. The method of claim 23, further comprising administering a therapeutic amount of at least one of a mitoriboscin, a mitoketoscin, a mitoflavoscin, 2-butene-1,4-bis-TPP; a derivative of 2-butene-1,4-bis-TPP; 2-chlorobenzyl-TPP; a derivative of 2-chlorobenzyl-TPP; 3-methylbenzyl-TPP; a derivative of 3-methylbenzyl-TPP; 2,4-dichlorobenzyl-TPP; a derivative of 2,4-dichlorobenzyl-TPP; 1-naphthylmethyl-TPP; a derivative of 1-naphthylmethyl-TPP; p-xylylenebis-TPP; and a derivative of p-xylylenebis-TPP.

28. The method of claim 23, further comprising administering at least one of Vitamin C, berberine, caffeic acid phenyl ester, silibinin, brutieridin, and melitidin.

29. A method for delaying the onset of an age-related disease in a subject, the method comprising administering to the subject a therapeutic amount of a senolytic agent comprising at least one of azithromycin, roxithromycin, telithromycin, an azithromycin analog, a roxithromycin analog, and a telithromycin analog.

30. The method of claim 29, wherein the age-related disease comprises at least one of atherosclerosis, arthritis, cancer, cardiovascular disease, cataract, dementia, diabetes, hair loss, hypertension, inflammatory disease, kidney disease, muscular atrophy, neurological disease, osteoarthritis, osteoporosis, pulmonary disease, vertebral disc degeneration, and alopecia.

31. The method of claim 30, wherein the neurological disease comprises at least one of mild cognitive impairment, motor neuron dysfunction, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and macular degeneration.

32. The method of claim 29, wherein the senolytic composition comprises at least one of an oral composition, a topical composition, and an intravenous composition.

33. The method of any of claims 29-32, wherein the senolytic agent comprises the compound of claim 1.

34. The method of any of claims 29-32, further comprising administering a therapeutic amount of at least one of tetracycline, chlortetracycline, oxytetracycline, demeclocycline, methacycline, doxycycline, minocycline, and tigecycline.

35. The method of any of claims 29-32, further comprising administering a therapeutic amount of at least one of pyrimin, atovaquone, bedaquiline, irinotecan, sorafenib, niclosamide, stiripentol, chloroquine, and rapamycin.

36. The method of any of claims 29-32, further comprising administering a therapeutic amount of at least one of a mitoriboscin, a mitoketoscin, a mitoflavoscin, 2-butene-1,4-bis-TPP; a derivative of 2-butene-1,4-bis-TPP; 2-chlorobenzyl-TPP; a derivative of 2-chlorobenzyl-TPP; 3-methylbenzyl-TPP; a derivative of 3-methylbenzyl-TPP; 2,4-dichlorobenzyl-TPP; a derivative of 2,4-dichlorobenzyl-TPP; 1-naphthylmethyl-TPP; a derivative of 1-naphthylmethyl-TPP; p-xylylenebis-TPP; and a derivative of p-xylylenebis-TPP.

37. The method of any of claims 29-32, further comprising administering at least one of Vitamin C, berberine, caffeic acid phenyl ester, silibinin, brutieridin, and melitidin.

38. A composition for use in delaying the onset of an age-related disease, the composition comprising a therapeutic amount of a senolytic agent comprising at least one of azithromycin, roxithromycin, telithromycin, an azithromycin analog, a roxithromycin analog, and a telithromycin analog.

39. The composition of claim 38, wherein the age-related disease comprises at least one of atherosclerosis, arthritis, cancer, cardiovascular disease, cataract, dementia, diabetes, hair loss, hypertension, inflammatory disease, kidney disease, muscular atrophy, neurological disease, osteoarthritis, osteoporosis, pulmonary disease, vertebral disc degeneration, and alopecia.

40. The composition of any of claims 38 and 39, wherein the senolytic agent further comprises a therapeutic amount of at least one of tetracycline, chlortetracycline, oxytetracycline, demeclocycline, methacycline, doxycycline, minocycline, tigecycline, pyrimin, atovaquone, bedaquiline, irinotecan, sorafenib, niclosamide, stiripentol, chloroquine, rapamycin, a mitoriboscin, a mitoketoscin, a mitoflavoscin, 2-butene-1,4-bis-TPP; a derivative of 2-butene-1,4-bis-TPP; 2-chlorobenzyl-TPP; a derivative of 2-chlorobenzyl-TPP; 3-methylbenzyl-TPP; a derivative of 3-methylbenzyl-TPP; 2,4-dichlorobenzyl-TPP; a derivative of 2,4-dichlorobenzyl-TPP; 1-naphthylmethyl-TPP; a derivative of 1-naphthylmethyl-TPP; p-xylylenebis-TPP; a derivative of

p-xylylenebis-TPP; Vitamin C, berberine, caffeic acid phenyl ester, silibinin, brutieridin, and melitidin.

41. The composition of claim 38, wherein the senolytic agent comprises the compound of any of claims 1-7.

42. A method for screening compounds for senolytic activity, the method comprising:
exposing a cell population to a DNA damaging agent for a first duration to generate a senescent cell population;

treating at least a portion of the senescent cell population with a candidate compound for a second duration to form a treated cell population;

analyzing the treated cell population for at least one marker of senolytic activity.

43. The method of claim 42, wherein the DNA damaging agent comprises bromodeoxyuridine (BrdU).

44. The method of claim 42, wherein the at least one marker of senolytic activity comprises at least one of cell viability, aerobic glycolysis, autophagy, inhibitory activity, and cell proliferation reduction.

45. The method of claim 42, wherein the at least one marker of senolytic activity comprises a quantitatively measurement of autophagic LC3 proteins.

46. The method of claim 42, wherein the first duration is about 8 days.

47. The method of claim 42, wherein the second duration is about 3 days to about 5 days.

48. The method of claim 42, wherein the senescent cell population is exposed to BrdU during the second duration.

49. The method of claim 42, further comprising analyzing at least a portion of the senescent cell population for at least one marker of senolytic activity.

50. The method of claim 42, wherein analyzing the treated cell population for at least one marker of senolytic activity comprises at least one of performing the Sulphorhodamine B assay and measuring cell-induced electrical impedance.

BEFORE THE WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

Applicants: LUNELLA BIOTECH, INC. et al.

International Application No. PCT/US2019/054231 Our Ref.: JBB-6814-0102

International Filing Date: 02 October 2019

Title: AZITHROMYCIN AND ROXITHROMYCIN DERIVATIVES AS SENOLYTIC DRUGS

July 28, 2020

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

AMENDMENT UNDER PCT ARTICLE 34
EXPLANATORY LETTER

In response to the International Search Report and Written Opinion dated March 10, 2020 ("ISR/WO"), and within the time limits allowed, Applicants respectfully provide the attached Replacement Claims as amended under Article 19. Attached are eight (8) new sheets of replacement claims to replace the claims on pages 37-44 of the originally filed application. Applicants provide the following description of amendments made under Article 34. No new matter has been added.

Claims 1-3 are amended. Claim 4 is unchanged. Claims 5-8 are amended. Claim 9 is unchanged. Claim 10 is amended. Claims 11-14 are unchanged. Claim 15 is amended. Claims 16 and 17 are unchanged. Claim 18 is amended. Claims 19-23 are unchanged. Claim 24 is amended. Claims 25-32 are unchanged. Claims 33-37 are amended. Claims 38-40 are unchanged. Claim 41 is amended. Claims 42-50 are unchanged. The basis for the new claims may be found in the original claims and throughout the original Specification. A demonstrative basis for the new claims is as follows.

- Claims 1-3, 5-8, 10, 18, and 24 are amended to specify targeting signal moieties. Support may be found in at least the original claims and paragraph [0009] of the Specification.
- Claim 15 is amended to reference the senolytic composition of any of claims 9-11. Support may be found in at least the original claims and paragraphs [0014], [0017], and [0068] of the Specification.

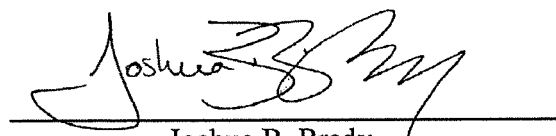
- Claim 33 is amended to reference the compound of claim 1. Support may be found in at least the original claims and paragraph [0009] of the Specification.
- Claims 34-37 are amended to depend from any of claims 29-32. Support may be found in at least the original claims and paragraphs [0014], [0017], [0018], and [0060]-[0061] of the Specification.
- Claim 41 is amended to depend from claim 38, and to recite the compound of any of claims 1-7. Support may be found in at least the original claims and paragraphs [0019]-[0020] and [0069] of the Specification.

The original Specification provides support for the Replacement Claims, and no new matter has been added. Applicant requests entry of these amendments under Article 34. Should a telephone call facilitate further prosecution, the Office is invited to call the undersigned at the number listed below.

Respectfully submitted,

NIXON & VANDERHYE P.C.

By:


Joshua B. Brady
Reg. No. 68,190

Enclosures:

Replacement Sheets

Nixon & Vanderhye, P.C.
901 North Glebe Road, 11th Floor
Arlington, VA 22203-1808
Telephone: (703) 816-4000
Facsimile: (703) 816-4100

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

**De: LA AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

PCT
**NOTIFICACIÓN DE
TRANSMISIÓN DEL
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**
**(Capítulo II del Tratado de Cooperación
en materia de Patentes)**
(Regla 71.1 del PCT)

Para:
JOSHUA B. BRADY
NIXON & VANDERHYE P.C.

901 NORTH GLEBE ROAD, 11TH FLOOR
22203-1808 ARLINGTON, Virginia, Estados
Unidos de América

Referencia del expediente de solicitante o agente: JBB-6814-0102		Notificación Importante
Solicitud Internacional No. PCT/US2019/054231	Fecha de Presentación Internacional 2 octubre 2019 (02.10.2019)	Fecha de Prioridad (día, mes y año) 2 octubre 2018 (02.10.2018)
Solicitante: LUNELLA BIOTECH, INC.		
1. Se notifica al solicitante que la Autoridad del Examen Preliminar Internacional ha emitido el Informe de Examen Preliminar Internacional transmite mediante el presente e Informe de Examen Preliminar Internacional sobre patentabilidad y sus anexos, si lo hay, establecido para la solicitud internacional. 2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.		

3. Si alguna Oficina elegida lo requiere, la Oficina Internacional preparará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a esas Oficinas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o más tarde en ciertas Oficinas) (Artículo 39(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba proporcionarse una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, esa traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del informe de examen preliminar internacional sobre patentabilidad. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

Para obtener más detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía del Solicitante del PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33 (5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33 (2) a (4) sólo servirán para los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27 (5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones o sobre la cuestión de si las reivindicaciones se fundan en la descripción.

Nombre y dirección postal de la IPEA/US
Comisionado para correo de patentes PCT
**ATN: IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA, VA
22313-1450, EUA**

No. de fax: (571)273-8300

Funcionario autorizado:

SHAOJIA A JIANG

No. de teléfono: (571)272-0627

3 de febrero de 2021
1:18 P.M.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

**De: LA ADMINISTRACIÓN DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

PCT
**NOTIFICACIÓN DE
TRANSMISIÓN DEL
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**
(Capítulo II del Tratado de Cooperación
en materia de Patentes)
(Regla 71.1 del PCT)

Para:
JOSHUA B. BRADY
NIXON & VANDERHYE P.C.

901 NORTH GLEBE ROAD, 11TH FLOOR
22203-1808 ARLINGTON, Virginia, Estados
Unidos de América

Fecha de Envío: 29 enero 2021
(29.01.2021)

Referencia del expediente de la solicitante o agente: JBB-6814-0102		Notificación Importante
Solicitud Internacional No. PCT/US2018/033466	Fecha de Presentación Internacional 2 Octubre 2019 (02.10.2019)	Fecha de Prioridad (día, mes y año) 2 Octubre 2018 (02.10.2018)
Solicitante: LUNELLA BIOTECH, INC.		
1. Se notifica al solicitante que la Autoridad del Examen Preliminar Internacional ha emitido el Informe de Examen Preliminar Internacional transmite mediante el presente e Informe de Examen Preliminar Internacional sobre patentabilidad y sus anexos, si lo hay, establecido para la solicitud internacional. 2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.		

3. Si alguna Oficina elegida lo requiere, la Oficina Internacional preparará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a esas Oficinas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o más tarde en ciertas Oficinas) (Artículo 39(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba proporcionarse una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, esa traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del informe de examen preliminar internacional sobre patentabilidad. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

Para obtener más detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía del Solicitante del PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33 (5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33 (2) a (4) sólo servirán para los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27 (5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones o sobre la cuestión de si las reivindicaciones se fundan en la descripción.

Nombre y dirección postal de la IPEA/US
Comisionado para correo de patentes PCT
**ATN: IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA, VA
22313-1450, EUA**

No. de fax: (571)273-8300

Funcionario autorizado:

SHAOJIA A JIANG

No. de teléfono: (571)272-0627

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
 (Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario: JBB-6814-0102		PARA ACCION FUTURA Ver formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT /US2019/054231	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 02 octubre 2019 (02.10.2019)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 02 octubre 2018 (02.10.2018)	
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o clasificación nacional e IPC: IPC: A61K 31/7042, 31/7048; A61P 31/04 CPC: CPC:A61K 31/7042; A61K 31/7048; A61P 31/04			
Solicitante: LUNELLA BIOTECH, INC.			
1. El presente informe es el informe de examen preliminar internacional que se establece por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36. 2. Este INFORME consiste de un total de 13 hojas, incluida la presente hoja de portada. 3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden: a. (X) (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 10 hojas. descritas a continuación (X) hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados, y/u hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad a menos que estas hojas hubieran sido reemplazadas o canceladas, y cualquier carta de acompañamiento (ver Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y sección 607 de la Instrucción Administrativa. () hojas que contienen rectificaciones no tomadas en cuenta por esta Autoridad porque no fueron autorizadas o notificadas a esta Autoridad en el momento en el que esta Autoridad comenzó a elaborar este informe, así como las cartas de acompañamiento en el momento en el que esta Autoridad comenzó a elaborar este informe, así como las cartas de acompañamiento (Reglas 66.4bis, 70.2.e), 70.16 y 91.2).			

() hojas de reemplazo y cartas de acompañamiento, que esta Autoridad considera que las hojas reemplazadas contienen una modificación que se extiende más allá de lo divulgado en la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada, o bien las hojas de reemplazo no se acompañaron de una carta indicando la base para la modificación en la solicitud tal y como se presentó, según se indica en el punto 4 del Recuadro 1 y en el Recuadro Suplementario (ver Regla 70.16.b)).

- b. **(enviado únicamente a la Oficina Internacional)** un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) _____, que contienen una lista de secuencias, en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias (ver párrafo 3o del Anexo C de las Instrucciones Administrativas).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- (X) Recuadro I Base de este informe
- () Recuadro II Prioridad
- () Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
- (X) Recuadro IV Falta de unidad de invención
- (X) Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
- () Recuadro VI Ciertos defectos en la solicitud internacional
- () Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional
- () Recuadro VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional.

Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional:

28 julio 2020 (28.07.2020)

Fecha de finalización del presente informe:

22 enero 2021 (22.01.2021)

Nombre y dirección postal de la IPEA/US
Comisionado para correo de patentes PCT

**COMMISSIONER FOR PATENTS MAIL STOP
PCT, ATTN: IPEA/US P.O. BOX 1450
ALEXANDRIA, VA 22313-1450, EUA**

No. de Fax: **(571)273-8300**

Funcionario autorizado:

SHAOJIA A JIANG

No. de Teléfono: **(571)272-0627**

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base:

- (X) la solicitud internacional en el idioma en que se presentó.
 () una traducción de la solicitud internacional al idioma _____, que es el idioma de una traducción proporcionada para los fines de:
 () búsqueda internacional (según Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
 () publicación de la solicitud internacional (Regla 12.4(a))
 () examen preliminar internacional (según Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a) y b))

2. Por lo que respecta a los elementos de la solicitud internacional, este informe se ha establecido sobre la base de (las hojas de reemplazo que hayan sido proporcionadas a la Oficina Receptora en respuesta a una invitación según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan a este informe):

() la solicitud internacional tal y como inicialmente presentada/proporcionada

(X) la descripción: páginas **1-36**, tal como inicialmente se presentaron/proporcionaron
 páginas* _____ recibidas por esta Autoridad en fecha _____
 páginas* _____ recibidas por esta Autoridad en fecha _____

(X) las reivindicaciones:

Nos. _____, tal como inicialmente se presentaron/proporcionaron

Nos. _____, modificadas (acompañadas de una declaración) según el Artículo 19

Nos. **1-50** recibidas por esta Autoridad en fecha **28 julio 2020 (28.07.2020)**

() los dibujos: páginas **1/15-15/15**, tal como inicialmente se presentaron/proporcionaron

páginas * _____ recibidas por esta Autoridad en fecha _____

Páginas * _____ recibidas por esta Autoridad en fecha _____

() una lista de secuencias - ver Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias

3. () Las modificaciones ha ocasionado la anulación de:

() la descripción, páginas _____

() las reivindicaciones, Nos. _____

() los dibujos, hojas/fig. _____

() la lista de secuencias (precisar): _____

4. Este informe se ha establecido como si (algunas de) las modificaciones anexas a este informe y listadas más abajo no se hubieran realizado ya que, o bien se considera que van más allá de la divulgación de la descripción tal como fue presentada, o bien no se acompañaron de una carta indicando la base para las modificaciones en la solicitud tal y como se presentó, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c) y c-bis)).

- () la descripción, páginas _____
() las reivindicaciones, Nos. _____
() los dibujos, hojas/fig. _____
() la lista de secuencias (*precisar*): _____

5. () Este informe se ha establecido:
() tomando en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Autoridad según la Regla 91 (Reglas 66.1.d-bis) y 70.2(e)).
() sin tomar en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Autoridad según la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2(e)).

6. Por lo que respecta a las búsquedas complementarias (Reglas 66.1ter y 70.2.f):

(**X**) Esta Autoridad realizó una búsqueda complementaria el **12 enero 2021**
(12.01.2021)

() se han recuperado documentos adicionales durante la búsqueda complementaria

() esta Autoridad no ha realizado búsqueda complementaria por considerar que no sería de utilidad.

7. El(los) informe(s) de búsqueda internacional suplementario(s) emitido(s) por la(s) Autoridad (es) _____ ha(n) sido recibido(s) y tomados(s) en consideración para establecer esta opinión (Regla 45bis.8(b) y (c))

** si se aplica el elemento 4, algunas o todas de esas hojas pueden marcarse como "reemplazadas"*

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

Recuadro IV. Falta de unidad de invención

1. (**X**) En respuesta a la invitación para restringir o pagar tarifas adicionales, el solicitante tiene, dentro del límite de tiempo aplicable:
 - () restringió las reivindicaciones
 - () pagó tarifas adicionales
 - () pagó tarifas adicionales bajo protesta y, cuando corresponda, la tarifa de protesta
 - () pagó tarifas adicionales bajo protesta, pero no se pagó la tarifa de protesta aplicable
 - () ni restringió las reclamaciones ni pagó tarifas adicionales.
2. () Esta Autoridad determinó que no se cumple con el requisito de unidad de invención y eligió, de acuerdo con la Regla 68. I, no invitar al solicitante a restringir o pagar tarifas adicionales.
3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de la invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es:
 - () en conjunto con
 - () no se cumple por las siguientes razones:

Esta solicitud contiene las siguientes invenciones o grupos de invenciones que no están tan vinculados como para formar un concepto inventivo general único en virtud de la Regla 13.1 del PCT. Para que todas las invenciones sean buscadas, se deben pagar las tarifas de búsqueda adicionales correspondientes.

Grupo 1 +: Reivindicaciones 1-14, 16-22 y 38-40 dirigidas a una composición senolítica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una fórmula seleccionada entre las especificadas. En la reivindicación 1; y a una composición senolítica o una composición para usar en el retraso de la aparición de una enfermedad relacionada con la edad, que comprende una cantidad terapéutica de al menos un agente senolítico seleccionado entre azitromicina, roxitromicina, telitromicina, un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y telitromicina análogo.

La composición senolítica se buscará en la medida en que la composición abarque el primer compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno de R1 y R2 es una señal de dirección de membrana y una señal de dirección de mitocondrias [un análogo de azitromicina].

Se cree que las reivindicaciones 1-5, 8/5, 9-14, 16-22 y 38-40 se leen en esta primera invención nombrada y, por lo tanto, estas reivindicaciones se buscarán sin cargo en la medida en que abarquen el primer compuesto de reivindicación 1, descrita anteriormente. Se invita al solicitante a elegir composiciones adicionales en las que cada composición adicional elegida requerirá una tarifa de invención adicional. Los solicitantes deben especificar las reivindicaciones que abarcan cualquier compuesto elegido adicionalmente. Los solicitantes deben indicar además, si corresponde, las reivindicaciones que abarcan la primera invención mencionada, si son diferentes de las indicadas anteriormente para este grupo. Si no se identifica claramente cómo se aplicarán las tasas de invención adicionales pagadas a los grupos '+', solo se registrará la primera invención reivindicada. Además, se sugiere una elección ejemplar en la que se seleccionan diferentes variables reales. Una elección ejemplar sería una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de la segunda estructura especificada en la reivindicación 1, en la que al menos uno de R1 y R2 es una señal de orientación a la membrana y una señal de orientación a las mitocondrias [un análogo de roxitromicina] (es decir, las reivindicaciones 1 -4, 6, 8/6, 9-14, 16-22 y 38-40).

Grupo II: Reivindicaciones 23-32, dirigidas a un método para inducir la muerte de células senescentes en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéutica de un agente senolítico que comprende al menos uno de azitromicina, roxitromicina, telitromicina, un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina.

Grupo III: Reivindicaciones 42 a 50, dirigidas a un método para cribar compuestos en cuanto a actividad senolítica.

El grupo de invenciones enumeradas anteriormente no se relaciona con un solo concepto inventivo general en virtud de la Regla 13.1 del PCT porque, en virtud de la Regla 13.2 del PCT, carecen de características técnicas especiales iguales o correspondientes por las siguientes razones:

Características técnicas especiales:

El Grupo 1 + incluye la característica técnica de una composición única, que no es requerida por ninguna otra invención del Grupo 1 +.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

Recuadro IV. Falta de unidad de invención

El Grupo II incluye la característica técnica de un método para inducir la muerte de células senescentes en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica de un agente senolítico que comprende al menos uno de entre azitromicina, roxitromicina, telitromicina, un análogo de azitromicina, una roxitromicina análogo y un análogo de telitromicina, no requerido por el Grupo 1 + o el Grupo III.

El Grupo III incluye la característica técnica de un método para cribar compuestos para actividad senolítica, no requerido por los grupos 1 + e II.

Características técnicas comunes:

Las invenciones del Grupo 1 + comparten la característica técnica de una composición que comprende una cantidad terapéutica de un agente senolítico que comprende al menos uno de entre azitromicina, roxitromicina, telitromicina, un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina.

Los grupos 1 + y 11-111 comparten la característica técnica de un agente senolítico.

Los grupos 1 + y II también comparten la característica técnica de un agente senolítico que comprende al menos uno de entre azitromicina, roxitromicina, telitromicina, un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina.

Sin embargo, estas características técnicas compartidas no proporcionan una contribución sobre la técnica anterior, como es obvio en el documento WO 2018/129007 A1 de BIOATLA LLC et al. Publicado el 12 de julio de 2018 (en adelante 'Bioatla') que da a conocer una composición senolítica que comprende una cantidad terapéutica de al menos un agente senolítico seleccionado entre azitromicina (párr. [0052]; [0271] - [0272]). Si bien Bioatla no describe específicamente una composición que comprenda azitromicina como agente senolítico dentro de una única realización, en base a las enseñanzas de Bioatla, habría sido obvio para un experto en la técnica diseñar una composición senolítica que comprenda azitromicina, porque Bioatla enseña específicamente composiciones farmacéuticas que pueden dirigirse a las células senolíticas para tratar trastornos tales como trastornos cardiovasculares (párrafo [0052]).

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

Recuadro IV. Falta de unidad de invención

Las invenciones del Grupo 1 + comparten además la característica técnica de una composición que comprende una cantidad terapéutica de un agente senolítico seleccionado entre los compuestos especificados en la reivindicación 1, en la que en al menos uno de R1 y R2 es una señal de dirección de membrana y una señal de dirección de mitocondrias.

Esta característica técnica compartida, sin embargo, no proporciona una contribución sobre el estado de la técnica como obvio sobre Bioatla en vista de GB 2472138 A a UCL BUSINESS Pie, publicado el 26 de enero de 2011 (en adelante, 'Ucl'), como se muestra a continuación:

Bioatla describe una composición senolítica, para tratar una afección cardiovascular (para [0052]) que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la primera estructura de la reivindicación 1, en la que uno de R1 o R2 es metilo (para [0271] - [0272] ' azitromicina ') y donde el otro de R1 o R2 puede ser un grupo parcialmente cargado (para [0273] - [0274]). Bioatla <loes no describe uno de R1 y R2 como una señal dirigida a la membrana o dirigida a las mitocondrias. Ucl describe un método para tratar un trastorno cardiovascular (pág. 41, en 3-6) que comprende una cantidad eficaz de un agente dirigido a las mitocondrias (pág. 10, en 13-14; pág. 22, en 6-7) unido a el extremo N-terminal de un resto de ciclosporina (pág. 33, In 1-30 'Tpp'). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Bioatla con las de Ucl, para diseñar una composición senolítica que comprenda un compuesto de la reivindicación 1, que esté unido a un grupo de direccionamiento mitocondrial a través de un anillo de nitrógeno, porque tanto Bioatla como Ucl revelan un método de apuntar a las células senolíticas que puede incluir dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar Desordenes cardiovasculares. Como dichas composiciones eran conocidas en la técnica en el momento de la invención, estas no pueden considerarse características técnicas especiales, que de otro modo unificarían las invenciones del Grupo 1 + o las del Grupo I + -III.

Por tanto, las invenciones de los Grupos I + -III carecen de unidad en virtud de la Regla 13 del PCT.

Nota reg. Ítem 4: Las reivindicaciones 15, 33-37 y 41 no se pueden buscar porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con la segunda y tercera oraciones de la Regla 6.4 (a). Por tanto, estas afirmaciones no se incluyen en el análisis anterior.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

Recuadro IV. Falta de unidad de invención

4. En consecuencia, este informe se ha elaborado con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:

(**X**) todas las partes

() las partes relacionadas con las reivindicaciones núms _____

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

1. Declaración

Novedad (N) Reivindicaciones 1-7, 8/5, 8/7, 9-14, 16-22, 38-40, SI
Reivindicaciones ninguna NO

Actividad inventiva (AI) Reivindicaciones 2-4, 12 y 13 SI
Reivindicaciones 1, 5-7, 9-11, 14-20, 21/17, 22, 38-40, 42-50 NO

Aplicación industrial (AI) Reivindicaciones 1-50 SI
Reivindicaciones ninguna NO

2. Citas y explicaciones

Grupo; 1-5, 8/5, 9-14, 16-22, 38-40;
Grupo II: 1-4, 6, 8/6, 9-14, 16-22, 38-40;
Grupo III: 1-4, 7, 8/7, 9-14, 16-22, 38-40;
Grupo IV: 42-50
Group IV: Claims 1-5, 8/5, 9-14, 16-22 y 38-40

Las reivindicaciones 9, 17 y 38-39 carecen de actividad inventiva según el artículo 33 (3) del PCT, ya que son obvias sobre el documento WO 2018/129007 al de BIOATLA LLC et al. (en adelante, «Bioatla»).

Según la reivindicación 9, Bioatla describe una composición senolítica que comprende una cantidad terapéutica de al menos un agente senolítico seleccionado de un análogo del compuesto azitromicina (para [0052]; [0271]). Si bien Bioatla no divulga una composición senolítica específica que comprenda el análogo de azitromicina dentro de una única realización, basándose en las enseñanzas de Bioatla, habría sido obvio para un experto en la técnica diseñar una composición senolítica que comprenda azitromicina, mediante experimentación de rutina, porque Bioatla enseña específicamente composiciones farmacéuticas que pueden dirigirse a células senolíticas para tratar trastornos tales como trastornos cardiovasculares (párrafo [0052]).

Según la reivindicación 17, Bioatla describe una composición para uso en terapia de senescencia, la composición que comprende una cantidad terapéutica de al menos un agente senolítico seleccionado de un análogo de la patente, compuesto azitromicina (para [0052]; [0271] - [0272]). Si bien Bioatla no describe una composición senolítica específica que comprenda el análogo de azitromicina dentro de una única realización, según las enseñanzas de Bioatla, habría sido obvio para un experto en la materia diseñar una composición senolítica que comprenda azitromicina, mediante experimentación de rutina, porque Bioatla enseña específicamente composiciones farmacéuticas que pueden dirigirse a las células senolíticas para tratar trastornos como cardiovasculares. trastornos (párr. [0052]).

En cuanto a la reivindicación 38, Bioatla describe una composición para su uso en el retraso de la aparición de enfermedades relacionadas con la edad (párrafo [0052]), la composición. que comprende una cantidad terapéutica de al menos un agente senolítico seleccionado de azitromicina (para [0052]; [0271] - [0272]). Si bien Bioatla no describe una composición senolítica específica que comprenda azitromicina dentro de una única realización, basándose en las enseñanzas de Bioatla, habría sido obvio para un experto en la materia diseñar una composición senolítica que comprenda azitromicina, mediante experimentación de rutina, porque Bioatla enseña específicamente composiciones farmacéuticas que pueden dirigirse a células senolíticas para tratar trastornos tales como trastornos cardiovasculares (párrafo [0052]).

Según la reivindicación 39, Bioatla describe la composición de la reivindicación 38, en la que la enfermedad relacionada con la edad comprende una enfermedad cardiovascular (párrafo [0052])

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

Respuesta a los argumentos: En los comentarios presentados el 28 de julio de 2020 con respecto al motivo de rechazo anterior, el Solicitante argumenta que Biolata está dirigido a proteínas condicionalmente activas y enseña azitromicina solo como compuesto orgánico original para una molécula condicionalmente activa. Sin embargo, las moléculas condicionalmente activas descritas por Biolata cumplen de hecho las limitaciones de las reivindicaciones. Los párrafos 269-270 describen un agente activo unido a un profármaco peptídico. Los párrafos 271 a 275 describen las modificaciones químicas de los compuestos parentales destinadas a hacerlos condicionalmente activos. En ambos casos, se considera razonablemente que el nuevo compuesto es un derivado o análogo del compuesto original. Dado que las afirmaciones rechazadas describen específicamente análogos de azitromicina, roxitromicina y telitromicina sin limitar más el alcance de los compuestos que se consideran análogos, se considera que abarcan los profármacos condicionalmente activos y otros derivados descritos por Biolata. Por tanto se mantiene el rechazo.

Las reivindicaciones 1, 5, 10, 16 y 18 carecen de actividad inventiva en virtud del artículo 33 (3) del PCT por ser obvias sobre Bioatla en vista del documento GB 2472138 A de UCL BUSINESS Pic (en adelante, 'Ucl').

Según la reivindicación 1, Bioatla describe una composición senolítica para tratar una afección cardiovascular (párrafo [0052]) que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la primera estructura de la reivindicación 1. donde uno de R1 o R2 es metilo (para [0271] - [0272] 'azitromicina') y donde el otro de R1 o R2 puede ser un grupo parcialmente cargado (para [0273] - [0274]). Bioatla no revela uno de R1 y R2 como una señal dirigida a la membrana o dirigida a las mitocondrias. Ucl describe un método para tratar un trastorno cardiovascular (pág. 41, en 3-6) que comprende una cantidad eficaz de un agente dirigido a las mitocondrias (pág. 10, en 13-14; pág. 22, en 6-7) unido al extremo N-terminal de un resto de ciclosporina (pág. 33, primer compuesto la). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Bioatla con las de Ucl, para diseñar una composición senolítica que comprenda un compuesto de la reivindicación 1, que esté unido a un grupo de direccionamiento mitocondrial a través de un N-tenninus. , por tener una eficacia mejorada para dirigirse a células senolíticas (Bioatla, párr. [0052]), porque ambos describen un método para dirigirse a células senolíticas que puede incluir dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar trastornos cardiovasculares.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

Según la reivindicación 5, Bioatla describe la composición senolítica de la reivindicación 1, en la que el compuesto tiene la fórmula de la reivindicación 5, en la que R1 es metilo y R2 es N (Me) 2 (para [0271] - [0272] 'azitromicina').

Bioatla no describe R1 o R2 como una señal de dirección de membrana o una señal de dirección de mitocondrias. Ucl describe un método para tratar un trastorno cardiovascular (pág. 41, en 3-6) que comprende una cantidad de un agente de direccionamiento mitocondrial (pág. 10, en 13-14; pág. 22, en 6-7) unido al extremo N-terminal de un resto de ciclosporina (pág. 33, primer compuesto 1a). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Bioatla con las de Ucl, para diseñar una composición senolítica que comprenda un compuesto de la reivindicación 1, que esté unido a un grupo de dirección mitocondrial a través de un extremo N, por tener una eficacia mejorada para dirigirse a células senolíticas (Bioatla, párr. [0052]), porque ambos describen un método para dirigirse a células senolíticas que puede incluir dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar trastornos cardiovasculares.

Según la reivindicación 10, Bioatla describe una composición senolítica según la reivindicación 9, en la que el agente senolítico se selecciona de azitromicina (para [0052]; [0271] - [0272]). Bioatla no revela uno de R1 y R2 como una señal dirigida a la membrana o dirigida a las mitocondrias. Ucl describe un método para tratar un trastorno cardiovascular (pág. 41, en 3-6) que comprende una cantidad eficaz de un agente dirigido a las mitocondrias. (pág. 10, en 13-14; pág. 22, en 6-7) unido al extremo N-terminal de un resto de ciclosporina seleccionado de TPP (pág. 33, primer compuesto 1a). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Bioatla con las de Ucl, para diseñar una composición senolítica que comprenda un compuesto de la reivindicación 9, que esté unido a un grupo de direccionamiento mitocondrial a través de un N-terminal. , por tener una eficacia mejorada para dirigirse a células senolíticas (Bioatla, párr. [0052]), porque ambos describen un método para dirigirse a células senolíticas que puede incluir dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar trastornos cardiovasculares.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

Según la reivindicación 16, Ucl describe la composición senolítica de la reivindicación 9, en la que la composición senolítica está en forma de pastilla o líquido (pág. 42, en 8-14). Habría sido obvio para alguien con habilidad ordinaria en el arte para combinar las enseñanzas de Bioatla con las de Ucl, para diseñar una composición senolítica que comprende un compuesto de la reivindicación 9, que está unido a un grupo dirigido a mitocondrias a través de un N-terminal, como si tuviera eficacia mejorada para dirigirse a células senolíticas (Bioatla, párr. [0052]), porque ambos describen un método para dirigirse a células senolíticas que puede incluir dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar trastornos cardiovasculares.

Según la reivindicación 18, Bioatla describe la composición de la reivindicación 17, en la que el agente senolítico se selecciona de azitromicina (para [0052]; [0271] - [0272]). Bioatla no divulga uno de R1 y R2 como una señal dirigida a la membrana o dirigida a las mitocondrias. Ucl describe un método para tratar un trastorno cardiovascular (pág. 41, en 3-6) que comprende una cantidad eficaz de un agente dirigido a las mitocondrias (pág. 10, en 13-14; pág. 22, en 6-7) unido a el extremo N-terminal de un resto de ciclosporina seleccionado de TPP (pág. 33, primer compuesto la). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Bioatla con las de Ucl, para diseñar la composición senolítica reivindicada con una eficacia mejorada para dirigirse a las células senolíticas (Bioatla, párr. [0052]), porque ambos describen un método para dirigirse a las células senolíticas que puede incluir dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar trastornos cardiovasculares.

Respuesta a los argumentos: Los argumentos del solicitante, presentados el 28 de julio de 2020, con respecto al motivo de rechazo anterior, se han considerado en su totalidad y no se ha encontrado que sean persuasivos para eliminar el rechazo. El solicitante argumenta que el UCL está dirigido únicamente al uso de cationes trifenílfosfonio como restos de direccionamiento para unas pocas estructuras específicas y, por lo tanto, no se puede considerar que sugiera unir generalmente este resto a otras estructuras tales como las moléculas parentales descritas por Bioatla. Sin embargo, la declaración de UCL sobre estos restos es, "Los grupos de direccionamiento mitocondrial son bien conocidos. Se han utilizado previamente para dirigir, por ejemplo, compuestos antioxidantes a las mitocondrias". (p. 8 líneas 15-18) Esto indica que de hecho, UCL describe estos grupos como modificaciones químicas generalmente aplicables que ya se usan en la técnica para una variedad de compuestos parentales. Por lo tanto, un experto en la técnica razonablemente los habría considerado entre los restos de direccionamiento que podrían usarse en las moléculas condicionalmente activas descritas por Bioalta et al. Por eso se mantiene el rechazo

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

Las reivindicaciones 14/9 y 21117 carecen de actividad inventiva en virtud del artículo 33 (3) del PCT por ser obvias sobre Bioatla en vista del artículo titulado 'Explotación de señales de focalización mitocondriales, TPP y bis-TPP, para erradicar células madre cancerosas (CSC)' por OZSVARI et al. (en lo sucesivo, «Ozsvari»).

Según la reivindicación 14/9, Bioatla describe la composición senolítica de la reivindicación 9, que comprende además una cantidad terapéutica de un segundo compuesto (para [O 141]; [O 142]; [0272]). Bioatla no da a conocer el segundo compuesto como cualquiera de los enumerados en la reivindicación 14. Ozsvari describe una composición senolítica que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto seleccionado de 2-buten-1,4-bis-TPP (resumen; pág. 234, Col 1, párrafo 2). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Bioatla con las de Ozsvari, para diseñar la composición senolítica reivindicada con una eficacia mejorada para dirigirse a las células senolíticas (Bioatla, párr. [0052]), porque cada una enseña un método de apuntar a células senolíticas o apoptóticas que puede incluir dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar trastornos relacionados con la edad o relacionados con el cáncer.

En cuanto a la reivindicación 21/17, Bioatla describe la composición senolítica de la reivindicación 17, que comprende además una cantidad terapéutica de un segundo compuesto (para [0141]; [0142]; [0272]). Bioatla no revela el segundo compuesto como cualquiera de los enumerados en la reivindicación 21. Ozsvari describe una composición senolítica que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto seleccionado de 2-buten-1,4-bis-TPP (resumen; pág. 234, Col 1, párrafo 2). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Bioatla con las de Ozsvari, para diseñar la composición senolítica reivindicada con una eficacia mejorada para dirigirse a las células senolíticas (Bioatla, párr. [0052]), porque cada una enseña un método para dirigirse a células senolíticas o apoptóticas que puede incluir dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar trastornos relacionados con la edad o cáncer.

Respuesta a los argumentos: los argumentos del solicitante, presentados el 28 de julio de 2020, con respecto al motivo anterior de rechazo, se ha considerado completamente y no se ha encontrado que sea persuasivo para eliminar el rechazo. El solicitante no ha presentado ningún argumento específicamente contra este rechazo, por lo que se mantiene.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

La reivindicación 22/17 carece de actividad inventiva en virtud del artículo 33 (3) del PCT por ser obvia sobre Bioatla en vista del documento US 2018/0021323 A1 de BIOVENTURES, LLC (en adelante, 'Bioventures').

En cuanto a la reivindicación 22/17, Bioatla describe la composición de la reivindicación 17, que comprende además una cantidad terapéutica de un compuesto adicional (para [0141]; [0142]). Bioatla no describe el segundo agente como ninguno de los enumerados en la reivindicación 22. Bioventures describe un compuesto seleccionado de silibinina como compuesto senolítico (párrafo [0013]; [0018]). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Bioatla con las de Bioventures para designar la composición senolítica porque tanto Bioatla y Bioventures describe compuestos con actividad apoptótica como agentes senolíticos.

Respuesta a los argumentos: Los argumentos del solicitante, presentados el 28 de julio de 2020, con respecto al motivo de rechazo anterior, se han considerado en su totalidad y no se ha encontrado que sean persuasivos para eliminar el rechazo. El solicitante no ha presentado ningún argumento específicamente en contra de este rechazo, por lo que se mantiene.

Las reivindicaciones 8 y 21/18 carecen de actividad inventiva en virtud del Artículo 33 (3) del PCT por ser obvias sobre Bioatla en vista de Ucl y además en vista de Ozsvári.

Según la reivindicación 21/18, Bioatla describe la composición senolítica de la reivindicación 18, que comprende además una cantidad terapéutica de un segundo compuesto (para [0141]; [0142]; [0272]). Bioatla no revela el segundo compuesto como cualquiera de los enumerados en la reivindicación 21. Ozsvári describe una composición senolítica que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto seleccionado de 2-buten-1,4-bis-TPP (resumen; pág. 234, Col 1, párrafo 2). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Bioatla y Ucl con las de Ozsvári, para diseñar la composición senolítica reivindicada, que tiene una eficacia mejorada para dirigirse a las células senolíticas (Bioatla, párrafo [0052]), porque cada uno enseña un método de apuntar a senolíticos o células apoptóticas que pueden incluir dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar trastornos relacionados con la edad o relacionados con el cáncer.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

Respuesta a los argumentos: Los argumentos del solicitante, presentados el 28 de julio de 2020, con respecto al rechazo anterior, se han considerado en su totalidad y no se ha encontrado que sean convincentes para eliminar el rechazo. El solicitante no ha presentado ningún argumento específicamente en contra de este rechazo, por lo que se mantiene.

La reivindicación 22/18 carece de actividad inventiva en virtud del Artículo 33 (3) del PCT por ser obvia sobre Bioatla en vista de Ucl en vista adicional de Bioventures.

En cuanto a la reivindicación 22/18, Bioatla describe la composición de la reivindicación 18, que comprende además una cantidad terapéutica de un compuesto adicional (párrafo [0141]; [0142]). Bioatla no describe el segundo agente como ninguno de los enumerados en la reivindicación 22. Bioventures describe un compuesto seleccionado de silibinina como compuesto senolítico (párrafo [0013]; [0018]). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Bioatla y Ucl con las de Bioventures para diseñar la composición senolítica reivindicada por tener una eficacia mejorada para dirigirse a células senolíticas (Bioatla, párrafo [0052]), porque tanto Bioatla, Ucl como Bioventures describen compuestos con actividad apoptótica como agentes senolíticos.

Respuesta a los argumentos: Los argumentos del solicitante, presentados el 28 de julio de 2020, con respecto al motivo de rechazo anterior, se han considerado en su totalidad y no se ha encontrado que sean persuasivos para eliminar el rechazo. El solicitante no ha presentado ningún argumento específicamente en contra de este rechazo, por lo que se mantiene.

Las reivindicaciones 2, 4, 8/5, (12-13) / 11 cumplen los criterios establecidos en el artículo 33 (2) (3) del PCT, porque el estado de la técnica no enseña ni sugiere de manera justa la materia reivindicada, específicamente,

- R1 o R2 como agente de dirección de membrana seleccionado de cualquiera de los ácidos grasos de la reivindicación 2;

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

Bioatla describe una composición senolítica en la que el compuesto tiene la fórmula de la reivindicación 1, en la que R1 es metilo y R2 es N (Me) 2 (para [0271] - [0272] 'azitromicina'). Bioatla no divulga R1 o R2 como señal de dirección de membrana o una señal de dirección de mitocondrias que es uno de los ácidos grasos reivindicados.

El artículo titulado "Señalización neuroprotectora dependiente de fosfatidilserina promovida por el ácido docosahexaenoico" de KIM et al. (en lo sucesivo, "Kim") describe un ácido graso de cadena larga como una señal dirigida a la membrana implicada en la supervivencia celular en trastornos relacionados con la edad (pág. 1, párrafo 1). Kim no describe el agente de dirección de membrana como un ácido graso de cadena corta, de cadena media, palmítico, oleico, esteárico o mirístico.

Por tanto, no existe una técnica anterior registrada que describa específicamente o sugiera razonablemente un compuesto de la reivindicación 1 que comprende un ácido graso de cadena media como señal de dirección a la membrana. Además, no habría sido obvio para un experto en la técnica diseñar compuestos de la reivindicación 1 unidos con un R1 o R2 como un agente dirigido a la membrana seleccionado entre los ácidos grasos de la reivindicación 2, basándose en las enseñanzas de la técnica anterior, porque como se discutió anteriormente, ninguno de Kim, Ucl, Bioatla o Auwerx describen R1 o R2 de la reivindicación 1 como un agente de dirección de membrana, en el que el agente de dirección de membrana es un ácido graso seleccionado de los enumerados en la reivindicación 2.

Por tanto, la reivindicación 2 cumple los criterios establecidos en el artículo 33 (2) - (3) del PCT.

En cuanto a las reivindicaciones 4, 8 (5), 11 y 14/10,

Bioatla describe una composición senolítica en la que el compuesto tiene la fórmula de la reivindicación 1, en la que R1 es metilo y R2 es N (Me) 2 (para [0271] - [0272] 'azitromicina'). Bioatla no divulga R1 o R2 como mitocondrias dirigidas a signa! en el que el agente de direccionamiento mitocondrial se selecciona de una TPP sustituida o una bis-TPP.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

Kim describe un ácido graso de cadena larga como una señal dirigida a la membrana involucrada en la supervivencia celular en los trastornos relacionados con la edad (pág. 1, párrafo 1). Kim no revela el agente que se dirige a la membrana como un agente mitocondrial. agente de direccionamiento seleccionado de TPP sustituidos o bis-TPP.

Ucl da a conocer una composición enolítica en la que al menos uno de R1 o R2 es un agente dirigido a las mitocondrias (pág. 10, en 13-14; pág. 22, en 6-7) TPP orbis-TPP.

Ozsvari describe agentes de dirección mitocondrial que comprenden TPP sustituidos tales como 2,4-diclorobencil TPP (resumen; pág. 230, Col 2, párrafo 3, Figura 1, Compuesto 4). Ozsvari no revela que el TPP sustituido esté unido a un compuesto senolítico. por lo tanto, no existe una técnica anterior registrada que describa específicamente o sugiera de manera justa un compuesto de la reivindicación 1 que comprende un TPP o bis-TPP sustituido como señal de dirección de membrana. que además está ligado a un compuesto senolítico.

Además, no habría sido obvio para un experto en la técnica diseñar compuestos de la reivindicación 1 unidos con un R1 o R2 como TPPs o bisTPPs sustituidos con agentes dirigidos a mitocondrias, basándose en las enseñanzas de la técnica anterior, porque como se discutió anteriormente, ninguno de Kim, Ucl, Bioatla u Ozsvari describen R1 o R2 de la reivindicación 1, como un agente de direccionamiento mitocondrial seleccionado entre TPP o bis-TPP sustituidos.

Por lo tanto, las reivindicaciones 4 y 8/5 cumplen los criterios establecidos en el Artículo 33 (2) - (3) del PCT.

Las reivindicaciones 1 a 5, 8/5, 9 a 14, 16 a 22 y 38 a 40 tienen aplicabilidad industrial según la definición del artículo 33 (4) del PCT, porque la materia en cuestión puede fabricarse o utilizarse en la industria.

Las reivindicaciones 9, 12, 16-17, 18 y 38-39 carecen de actividad inventiva según el artículo 33 (3) del PCT, ya que son obvias en el documento US 2014/0187611 Al de AUWERX et al. (en lo sucesivo, «Auwerx»).

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

En cuanto a la reivindicación 9, Auwerx describe una composición para tratar enfermedades cardiovasculares (párrafo [0059]) dirigiéndose a la disfunción de la traducción mitocondrial y aumentando la vida útil (resumen), la composición comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de roxitromicina (párrafo [0071] : [0055]). Si bien Auwerx no describe una composición senolítica específica de roxitromicina dentro de una única composición, basándose en las enseñanzas de Auwerx, habría sido obvio para un experto en la técnica designar una composición senolítica que comprende roxitromicina con una eficacia terapéutica mejorada, porque Auwerx describe un método para atacar las mitocondrias celulares mediante el tratamiento con un antibiótico como la roxitromicina, que es un método para eliminar las células senescentes presentes en las mitocondrias dañadas debido al estrés oxidativo, en un esfuerzo por tratar trastornos relacionados con la edad tales como enfermedades cardiovasculares (párrafo [0059]).

Según la reivindicación 16, Auwerx describe la composición senolítica de la reivindicación 9, en la que la composición senolítica está en forma de pastilla o líquido (párrafo [0164]).

En cuanto a la reivindicación 17, Auwerx describe una composición para tratar la enfermedad cardiovascular (párrafo [0059]) dirigiéndose a la disfunción de traducción mitocondrial y aumentando la vida útil (resumen), la composición comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de roxitromicina (párrafo [0071] ; [0055]). Si bien Auwerx no describe una composición senolítica específica de roxitromicina dentro de una sola composición, según las enseñanzas de Auwerx, habría sido obvio para un experto en la materia. En el arte de diseñar una composición senolítica que comprende roxitromicina que tiene una eficacia terapéutica mejorada, porque Auwerx describe un método para dirigirse a las mitocondrias celulares mediante el tratamiento con un antibiótico como la roxitromicina, que es un método para eliminar las células senescentes presentes en las mitocondrias dañadas debido al estrés oxidativo, en un esfuerzo para tratar trastornos relacionados con la edad tales como enfermedades cardiovasculares (párrafo [0059]).

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

En cuanto a la reivindicación 38, Auwerx describe una composición para su uso en el retraso de la aparición de una enfermedad relacionada con la edad dirigiéndose a la disfunción de la traducción mitocondrial y aumentando la vida útil (para [0064] - [0067]), la composición comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de roxitromicina (para [0071]: [0055]). Aunque Auwerx no describe una composición senolítica específica de roxitromicina dentro de una única composición, basándose en las enseñanzas de Auwerx, habría sido obvio para un experto en la técnica diseñar una composición senolítica que comprenda roxitromicina con una eficacia terapéutica mejorada, porque Auwerx describe un método para atacar las mitocondrias celulares mediante el tratamiento con un antibiótico como la roxitromicina, que es un método para eliminar las células senescentes presentes en las mitocondrias dañadas debido al estrés oxidativo, en un esfuerzo por tratar trastornos relacionados con la edad como enfermedades cardiovasculares (párrafo [0059]).

Según la reivindicación 39, Auwerx describe la composición de la reivindicación 38, en la que la enfermedad relacionada con la edad es una enfermedad cardiovascular (párrafo [0059]).

Respuesta a los argumentos: Los argumentos del solicitante, presentados el 28 de julio de 2020, con respecto a los motivos de rechazo anteriores, se han considerado en su totalidad y no se ha encontrado que sean persuasivos para eliminar el rechazo.

El solicitante argumenta que Auwerx et al. describe un método para aumentar la esperanza de vida en un sujeto que comprende inducir una disincronía de la proteína OXPHOS nuclear-mitocondrial, que no es lo mismo que matar células senescentes. Sin embargo, las reivindicaciones no están dirigidas a métodos de tratamiento de un sujeto, sino más bien a una composición de materia, que se describe adicionalmente como destinada a un uso particular. Dado que un compuesto químico y sus propiedades son inseparables, una composición de los antibióticos reivindicados destinados a inducir una disincronía de la proteína OXPHOS mitocondrial nuclear no parece ser estructuralmente diferente de una composición del mismo agente destinada a matar células senescentes. El hecho de que Auwerx describa un mecanismo de acción diferente no hace que las reivindicaciones sobre esta referencia sean patentables. Por tanto se mantiene el rechazo.

Las reivindicaciones 1, 6, 1 O, 18 carecen de actividad inventiva con arreglo al artículo 33, apartado 3, del PCT por ser obvias sobre Auwerx en vista del documento GB 2472138 A de UCL BUSINESS Pic (en lo sucesivo, «Ucl»).

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

En cuanto a la reivindicación 1, Auwerx describe una composición para tratar la enfermedad cardiovascular (párrafo [0059]) dirigiéndose a la disfunción de la traducción mitocondrial y aumentando la vida útil (resumen), la composición comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de la segunda estructura de la reivindicación 1 (párrafo [0071]; [0055] 'roxitromicina'). Auwerx no describe uno de R1 y R2 como una señal dirigida a la membrana o dirigida a las mitocondrias y que la composición sea específicamente una composición senolítica. Ucl describe un método para tratar un trastorno cardiovascular (pág. 41, en 3-6) que comprende una cantidad eficaz de un agente dirigido a las mitocondrias (pág. 10, en 13-14; pág. 22, en 6-7) unido a la N -termino de un resto de ciclosporina (pág. 33, primer compuesto la). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Auwerx con las de Ucl, para diseñar una composición senolítica que comprenda un compuesto de roxitromicina de la reivindicación 1, que esté unido a un grupo de direccionamiento mitocondrial a través de un N- terminal, porque ambos describen un método para dirigirse a las mitocondrias celulares, que es un método para eliminar las células senescentes presentes en las mitocondrias dañadas debido al estrés oxidativo, en un esfuerzo por tratar trastornos relacionados con la edad tales como enfermedades cardiovasculares (Auwerx, para 0059).

Según la reivindicación 6, Auwerx describe la composición senolítica de la reivindicación 1, en la que el compuesto tiene la fórmula de la reivindicación 6, en la que R1 es O-CH₂-O- {CH₂} 2-OCH₃ y R2 es N (CH₃) 2 (párr.] roxitromicina.). Auwerx no describe R1 o R2 como una señal dirigida a la membrana o dirigida a las mitocondrias. Ucl describe un método para tratar un trastorno cardiovascular (pág. 41, en 3-6) que comprende una cantidad eficaz de un agente dirigido a las mitocondrias (pág. 10, en 13-14; pág. 22, en 6-7) unido a el extremo N de un resto de ciclosporina (pág. 33, primer compuesto la). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Auwerx con las de Ucl, para designar una composición senolítica que comprenda un compuesto de roxitromicina de la reivindicación 1, que está unido a un grupo de direccionamiento mitocondrial a través de un N-terminal, porque ambos dan a conocer un método de apuntar a la mitocondria celular, que es un método para eliminar las células senescentes presentes en las mitocondrias dañadas due al estrés oxidativo, en un esfuerzo para tratar trastornos relacionados con la edad tales como enfermedades cardiovasculares (Auwerx, párrafo [0059]).

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

Según la reivindicación 10, Auwerx divulga una composición senolítica de clairn 9 en la que el agente senolítico se selecciona de roxitromicina {para [0052]; [0271] - [0272]}. Auwerx no revela ninguno de R1 y R2 como una señal dirigida a la membrana o dirigida a las mitocondrias. Ucl describe un método para tratar un trastorno cardiovascular (pág. 41, en 3-6) que comprende una cantidad eficaz de un fármaco dirigido a las mitocondrias. agente (pág. 10, en 13-14; pág. 22, en 6-7) unido al extremo N-terminal de un resto de ciclosporina seleccionado de TPP (pág. 33, primer compuesto la). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Auwerx con las de Ucl, para diseñar una composición senolítica que comprende un compuesto de la reivindicación 9, que está unido a un grupo dirigido a las mitocondrias a través de un extremo N, porque ambos describen un método para dirigirse a las células senolíticas que incluyen dirigirse a las mitocondrias celulares para tratar trastornos cardiovasculares (Auwerx, párrafo [0059]).

Según la reivindicación 18, Auwerx describe la composición de la reivindicación 17, en la que el agente senolítico se selecciona de la roxitromicina (para [0071]: [0055]). Auwerx no revela uno de R1 y R2 como un señal dirigida a la membrana o dirigida a las mitocondrias. Ucl describe un método para tratar un trastorno cardiovascular (pág. 41, en 3-6) que comprende una cantidad eficaz de un agente dirigido a las mitocondrias (pág. 10, In 13-14; pág. 22, en 6-7) unido al extremo N-terminal de un resto de ciclosporina seleccionado de TPP (pág. 33, primer compuesto la). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Auwerx con las de Ucl, para diseñar una composición senolítica que comprenda una roxitromicina, que esté unida a un grupo de dirección mitocondrial a través de un extremo N, porque ambos revelan un método para atacar las mitocondrias celulares, que es un método para eliminar las células senescentes que se sabe que tienen mitocondrias dañadas debido al estrés oxidativo, en un esfuerzo por tratar los trastornos relacionados con la edad, como las enfermedades cardiovasculares.

Las reivindicaciones (12-13) / 9, (19-20) / 17 y 40 carecen de actividad inventiva en virtud del artículo 33 (3) del PCT por ser obvias sobre Auwerx en vista del documento WO 2018/129007 Al de BIOATLA LLC et al. (en adelante, «Bioatla»).

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

En cuanto a la reivindicación (12-13) / 9, Auwerx describe la composición senolítica de la reivindicación 9, que comprende un agente terapéutico (párrafo [0161]). Auwerx no revela la adición de un segundo agente. Bioatla describe la composición senolítica de la reivindicación 9, que comprende además una cantidad terapéutica de un segundo agente seleccionado entre doxiciclina (para [0141]; [0142]; [0272]) o irinotecan (para [0269]). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Auwerx con las de Bioatla, para diseñar una composición senolítica que comprenda un compuesto de la reivindicación 9, que esté unido a un grupo de direccionamiento mitocondrial a través de un extremo N-terminal. , porque cada uno enseña un método de apuntar a células senolíticas o apoptóticas que puede incluir dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar trastornos relacionados con la edad o relacionados con el cáncer.

En cuanto a la reivindicación (19-20) / 17, Auwerx describe la composición senolítica de la reivindicación 17, que comprende un agente terapéutico (párrafo [0161]). Auwerx no revela la adición de un segundo agente. Bioatla revela la composición senolítica de la reivindicación 17, que comprende además una cantidad terapéutica de un segundo agente seleccionado entre doxiciclina (para [0141]; [0142]; [0272]) o irinotecan (para [0269]). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Auwerx con las de Bioatla, para diseñar una composición senolítica que comprenda un compuesto de la reivindicación 17, que esté unido a un grupo dirigido a las mitocondrias a través de un extremo N-terminal. , porque cada uno enseña un método para apuntar a células senolíticas o apoptóticas que pueden incluyen dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar trastornos relacionados con la edad o relacionados con el cáncer.

En cuanto a la reivindicación 40, Auwerx describe la composición senolítica de la reivindicación 38 o 39, que comprende un agente terapéutico (párrafo [0161]). Auwerx no revela la adición de un segundo agente. Bioatla describe la composición senolítica de la reivindicación 38 ó 39, que comprende además una cantidad terapéutica de un segundo agente seleccionado entre doxiciclina (para [0141]; [0142]; [0272]) o irinotecán (para [0269]). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Auwerx con las de Bioatla, para diseñar una composición senolítica que comprenda un compuesto de la reivindicación 38 o 39, que esté unido a un grupo de direccionamiento mitocondrial vía un N -terminus, porque cada uno enseña un método de apuntar a células senolíticas o apoptóticas que puede incluir dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar trastornos relacionados con la edad.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

En cuanto a la reivindicación 14/9 y 21/17 carecen de actividad inventiva en virtud del artículo 33 (3) del PCT por ser obvia sobre Auwerx en vista del artículo titulado 'Explotación de señales de focalización mitocondriales, TPP y bis-TPP, para erradicar células madre cancerosas (CSC) 'por OZSVARI et al. (en lo sucesivo, «Ozsvari»).

En cuanto a la reivindicación 14/9, Auwerx describe la composición senolítica de la reivindicación 9, que comprende un agente terapéutico (párrafo [0161]). Auwerx no divulga el segundo compuesto como ninguno de los enumerados en la reivindicación 14. Ozsvari describe una composición senolítica que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto seleccionado de 2-buten-1,4-bis-TPP (resumen; pág. 234, Col 1, párrafo 2). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Auwerx con las de Ozsvari, para diseñar una composición senolítica que comprenda un compuesto de la reivindicación 9, que esté unido a un grupo dirigido a mitocondrias a través de un extremo N-terminal. , porque cada uno enseña un método de apuntar a células senolíticas o apoptóticas que puede incluir dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar trastornos relacionados con la edad o cancerosos.

En cuanto a la reivindicación 21/17, Auwerx describe la composición senolítica de la reivindicación 17, que comprende un agente terapéutico (párrafo [O 161]). Auwerx no divulga el segundo compuesto como ninguno de los enumerados en la reivindicación 21. Ozsvari divulga la composición senolítica de la reivindicación 17, que además comprende una cantidad terapéutica de un compuesto seleccionado de 2-buten-1,4-bis-TPP (resumen; pág. 234, Col 1, párr.2). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Auwerx con las de Ozsvari, para diseñar una composición senolítica que comprende un compuesto de la reivindicación 17, que está unido a un grupo de direccionamiento mitocondrial vía un N-terminus, porque cada uno enseña un método de apuntar a células senolíticas o apoptóticas que puede incluir dirigirse a las mitocondrias celulares, para tratar trastornos relacionados con la edad o relacionados con el cáncer.

La reivindicación 22/17 carece de actividad inventiva en virtud del artículo 33 (3) del PCT por ser obvia sobre Auwerx en vista del documento US 2018/0021423 A1 de BIOVENTURES, LLC (en adelante, 'Bioventures').

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT /US2019/054231

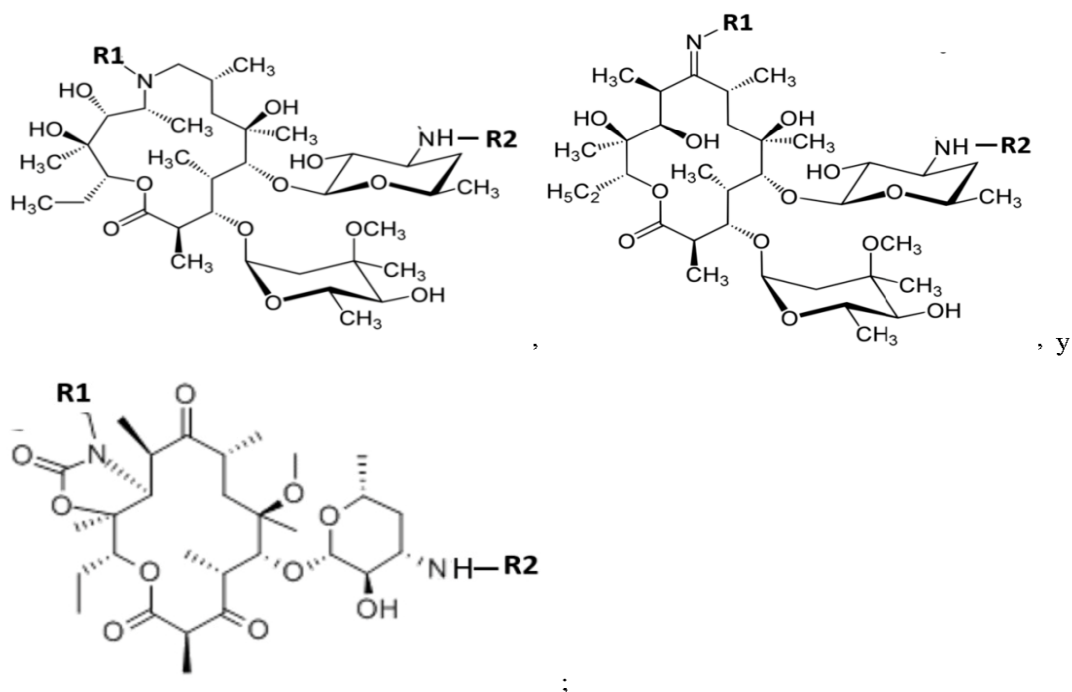
**Recuadro V. Declaración bajo el artículo 35, apartado 2, con respecto a la
novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones
que respaldan dicha declaración**

En cuanto a la reivindicación 22/17, Auwerx describe la composición senolítica de la reivindicación 17, que comprende un agente terapéutico (párrafo [0161]). Auwerx no describe el segundo compuesto como ninguno de los enumerados en la reivindicación 22. Bioventures describe un compuesto seleccionado de silibinina como compuesto senolítico (párrafo [0013]; [0018]). Habría sido obvio para un experto en la técnica combinar las enseñanzas de Auwerx con las de Bioventures para diseñar una composición senolítica porque tanto Auwerx como Bioventures describen compuestos con actividad apoptótica que pueden dirigirse a agentes mitocondriales.

REIVINDICACIONES REEMPLAZADAS

Lo reclamado es:

1. Una composición senolítica, caracterizada porque comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto que tiene una fórmula seleccionada de

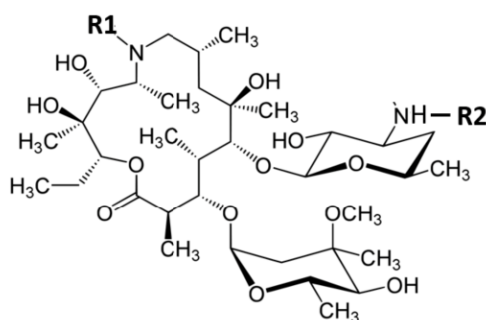


en donde R1 y R2 pueden ser los mismos o diferentes, y se seleccionan de una señal de focalización a la membrana, una señal de focalización a las mitocondrias, hidrógeno, carboxilo, un alcano, un alcano cíclico, un derivado basado en alcano, un alqueno, un alqueno cíclico, un derivado basado en alqueno, un alquino, un derivado basado en alquino, una cetona, un derivado basado en cetona, un aldehído, un derivado basado en aldehído, un ácido carboxílico, un derivado basado en ácido carboxílico, un éter, un derivado basado en éter, un éster, un derivado basado en éster, una amina, un derivado basado en amina, una amida, un derivado basado en amida, un areno monocíclico, un areno policíclico, un heteroareno, un derivado basado en areno, un derivado basado en heteroareno, un fenol, un derivado basado en fenol, un ácido benzoico y un derivado basado en ácido benzoico; y por lo menos uno de R1 y R2 es una de una señal de focalización a la membrana seleccionada de ácido palmítico, ácido esteárico, ácido mirístico y ácido

TRADUCCIÓN

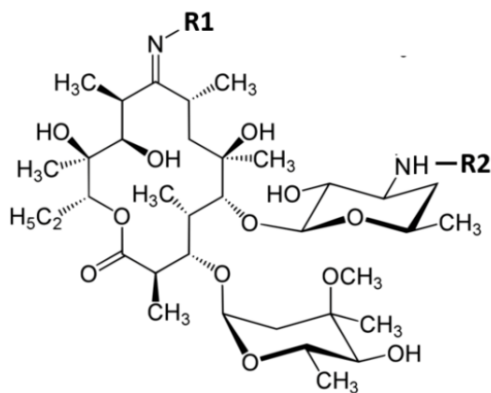
oleico, un ácido graso de cadena corta y un ácido graso de cadena intermedia y un derivado de TPP.

2. La composición senolítica de la reivindicación 1, en donde por lo menos uno de R1 y R2 es ácido mirístico.
3. La composición senolítica de la reivindicación 1, en donde por lo menos uno de R1 y R2 es una señal de focalización a la membrana seleccionada de un ácido graso de cadena corta y un ácido graso de cadena intermedia.
4. La composición senolítica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque por lo menos uno de R1 y R2 es un derivado de TPP seleccionado de 2-buteno-1,4-bis-TPP; 2-clorobencilo-TPP; 3-metilbencilo-TPP; 2,4-diclorobencilo-TPP; 1-naftilmetilo-TPP; p-xililenobis-TPP; un derivado de 2-buteno-1,4-bis-TPP; un derivado de 2-clorobencilo-TPP; un derivado de 3-metilbencilo-TPP; un derivado de 2,4-diclorobencilo-TPP; un derivado de 1-naftilmetilo-TPP; y un derivado de p-xililenobis-TPP.
5. La composición senolítica de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una fórmula.



en donde ya sea R1 es metilo y R2 es uno de una señal de focalización a la membrana y un derivado de TPP, o R1 es uno de una señal de focalización a la membrana y un derivado de TPP y NH-R2 es N(CH₃)₂.

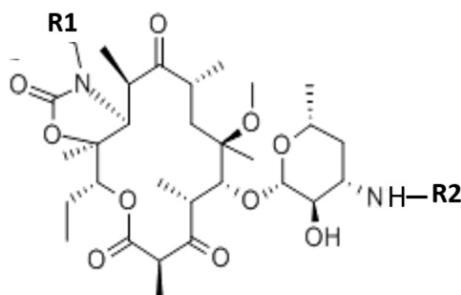
6. La composición senolítica de conformidad de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una fórmula



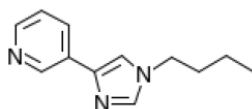
TRADUCCIÓN

en donde ya sea R1 es O-CH₂-O-(CH₂)₂-OCH₃ y R2 es uno de una señal de focalización a la membrana y un derivado de TPP, o R1 es uno de una señal de focalización a la membrana y un derivado de TPP y NH-R2 es N(CH₃)₂.

7. La composición senolítica de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una fórmula



en donde ya sea $R1$ es



y R2 es uno de una señal de focalización a la membrana y un derivado de TPP, o R1 es uno de una señal de focalización a la membrana y un derivado de TPP y NH-R2 es N (CH3)2.

8. La composición senolítica de cualquiera de las reivindicaciones 5-7 en donde ya sea por lo menos uno de R1 y R2 es una señal de focalización a la membrana seleccionada de ácido palmítico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido oleico, un ácido graso de cadena corta y un ácido graso de cadena intermedia, o por lo menos uno de R1 y R2 es un derivado de TPP seleccionado de 2-buten-1,4-bis-TPP; 2-clorobencilo-TPP; 3-metilbencilo-TPP; 2,4-diclorobencilo-TPP; 1-naftilmetilo-TPP; p-xililenobis-TPP; un derivado de 2-buten-1,4-bis-TPP; un derivado de 2-clorobencilo-TPP; un derivado de 3-metilbencilo-TPP; un derivado de 2,4-diclorobencilo-TPP; un derivado de 1-naftilmetilo-TPP; y un derivado de p-xililenobis-TPP.
9. Una composición senolítica, que comprende una cantidad terapéutica de por lo menos un agente senolítico seleccionado de azitromicina, roxitromicina, telitromicina, un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina.
10. La composición senolítica de la reivindicación 9, en donde el agente senolítico comprende uno de un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina, que tiene una señal de focalización que comprende por lo menos uno de (i) una señal de focalización a la membrana seleccionada de ácido palmítico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido oleico, un ácido graso de cadena corta y un ácido graso de cadena intermedia; y (ii) un derivado de TPP.

11. La composición senolítica de la reivindicación 10, en donde la señal de focalización es un derivado de TPP seleccionado de 2-buten-1,4-bis-TPP; 2-clorobencilo-TPP; 3-metilbencilo-TPP; 2,4-diclorobencilo-TPP; 1-naftilmetilo-TPP; p-xililenobis-TPP; un derivado de 2-buten-1,4-bis-TPP; un derivado de 2-clorobencilo-TPP; un derivado de 3-metilbencilo-TPP; un derivado de 2,4-diclorobencilo-TPP; un derivado de 1-naftilmetilo-TPP; y un derivado de p-xililenobis-TPP.
12. La composición senolítica de cualquiera de las reivindicaciones 9-11, comprende además una cantidad terapéutica de por lo menos una de tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, desmeclociclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina y tigeciclina.
13. La composición senolítica de cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde además una cantidad terapéutica de por lo menos uno de pirvinio, atovacuona, bedaquilina, irinotecán, sorafenib, niclosamida, estirpentol, cloroquina y rapamicina.
14. La composición senolítica de cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde comprende además una cantidad terapéutica de por lo menos uno de una mitorriboscina, mitocetoscina, mitoflavoscina, 2-buten-1,4-bis-TPP; un derivado de 2-buten-1,4-bis-TPP; 2-clorobencilo-TPP; un derivado de 2-clorobencilo-TPP; 3-metilbencilo-TPP; un derivado de 3-metilbencilo-TPP; 2,4-diclorobencilo-TPP; un derivado de 2,4-diclorobencilo-TPP; 1-naftilmetilo-TPP; un derivado de 1-naftilmetilo-TPP; p-xililenbis-TPP; y un derivado de p-xililenbis-TPP.
15. La composición senolítica de las reivindicaciones 9-11, que comprende además por lo menos uno de Vitamina C, berberina, éster fenílico de ácido cafeico, silibinina, brutieridina y melitidina.
16. La composición senolítica de reivindicación 9, en donde la composición senolítica está en forma de por lo menos uno de un cosmético, píldora, loción, champú, crema, jabón, limpiador de piel, preparación para la afeitada, producto para después de la afeitada, gel, barra, pasta, atomización, aerosol, polvo, líquido, suspensión acuosa, solución acuosa, espuma, parche transdérmico, tinte y vapor.
17. Una composición para el uso en la terapia de senescencia, la composición comprende una cantidad terapéutica de un agente senolítico que comprende por lo menos uno de azitromicina, roxitromicina, telitromicina, un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina.
18. La composición de conformidad de la reivindicación 17, en donde el agente senolítico comprende uno de un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina, que tiene por lo menos uno de (i) una señal de focalización a la membrana seleccionada de ácido palmítico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido oleico, un ácido graso de cadena corta y un ácido graso de cadena intermedia; y (ii) un derivado de TPP.

19. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 17-18, porque comprende además una cantidad terapéutica de por lo menos una de tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, desmeclociclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina y tigeciclina.
20. La composición de conformidad de las reivindicaciones 17-18, porque comprende además una cantidad terapéutica de por lo menos uno de pirvinio, atovacuona, bedaquilina, irinotecán, sorafenib, niclosamida, estirpentol, cloroquina y rapamicina.
21. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17-18, que comprende además una cantidad terapéutica de por lo menos uno de una mitorriboscina, mitocetoscina, mitoflavoscina, 2-buten-1,4-bis-TPP; un derivado de 2-buten-1,4-bis-TPP; 2-clorobencilo-TPP; un derivado de 2-clorobencilo-TPP; 3-metilbencilo-TPP; un derivado de 3-metilbencilo-TPP; 2,4-diclorobencilo-TPP; un derivado de 2,4-diclorobencilo-TPP; 1-naftilmetilo-TPP; un derivado de 1-naftilmetilo-TPP; p-xililenbis-TPP; y un derivado de p-xililenbis-TPP.
22. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 17-18, porque comprende además por lo menos uno de Vitamina C, berberina, éster fenílico de ácido cafeico, silibinina, brutieridina y melitidina.
23. Un método para inducir la muerte de células senescentes en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica de un agente senolítico que comprende por lo menos uno de azitromicina, roxitromicina, telitromicina, un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina.
24. El método de la reivindicación 23, en donde el agente senolítico comprende uno de un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina, y por lo menos uno de (i) una señal de focalización a la membrana seleccionada de ácido palmítico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido oleico, un ácido graso de cadena corta y un ácido graso de cadena intermedia; y (ii) un derivado de TPP.
25. El método de la reivindicación 23, que comprende además administrar una cantidad terapéutica de por lo menos una de tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, desmeclociclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina y tigeciclina.
26. El método de la reivindicación 23, que comprende además administrar una cantidad terapéutica de por lo menos uno de pirvinio, atovacuona, bedaquilina, irinotecán, sorafenib, niclosamida, estirpentol, cloroquina y rapamicina.
27. El método de la reivindicación 23, que comprende además administrar una cantidad terapéutica de por lo menos uno de una mitorriboscina, mitocetoscina, mitoflavoscina, 2-buten-1,4-bis-TPP; un derivado de 2-buten-1,4-bis-TPP; 2-clorobencilo-TPP; un derivado de 2-clorobencilo-TPP; 3-metilbencilo-TPP; un derivado de 3-metilbencilo-TPP; 2,4-diclorobencilo-TPP; un derivado de 2,4-diclorobencilo-TPP; 1-naftilmetilo-TPP; un derivado de 1-naftilmetilo-TPP; p-xililenbis-TPP; y un derivado de p-xililenbis-TPP.

28. El método de conformidad de la reivindicación 23, que comprende además administrar por lo menos uno de Vitamina C, berberina, éster fenílico de ácido cafeico, silibinina, brutieridina y melitidina.
29. Un método para retardar el inicio de una enfermedad relacionada con la edad en un sujeto, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica de un agente senolítico que comprende por lo menos uno de azitromicina, roxitromicina, telitromicina, un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina.
30. El método de la reivindicación 29, en donde la enfermedad relacionada con la edad comprende por lo menos una de aterosclerosis, artritis, cáncer, enfermedad cardiovascular, cataratas, demencia, diabetes, pérdida del cabello, hipertensión, enfermedad inflamatoria, enfermedad renal, atrofia muscular, enfermedad neurológica, osteoartritis, osteoporosis, enfermedad pulmonar, degeneración de los discos vertebrales y alopecia.
31. El método de la reivindicación 30, en donde la enfermedad neurológica comprende por lo menos una de deterioro cognitivo leve, disfunción de neuronas motoras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y degeneración macular.
32. El método de la reivindicación 29, en donde la composición senolítica comprende por lo menos una de una composición oral, una composición tópica y una composición intravenosa.
33. El método de las reivindicaciones 29-32, en donde el agente senolítico comprende el compuesto de conformidad con la reivindicación 1.
34. El método de las reivindicaciones 29-32, que comprende además administrar una cantidad terapéutica de por lo menos una de tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, desmeclociclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina y tigeciclina.
35. El método de las reivindicaciones 29-32, que comprende además administrar una cantidad terapéutica de por lo menos uno de pirvinio, atovaquona, bedaquilina, irinotecán, sorafenib, niclosamida, estirpento, cloroquina y rapamicina.
36. El método de las reivindicaciones 29-32, que comprende además administrar una cantidad terapéutica de por lo menos uno de una mitorriboscina, mitocetoscina, mito flavoscina, 2-buten-1,4-bis-TPP; un derivado de 2-buten-1,4-bis-TPP; 2-clorobencilo-TPP; un derivado de 2-clorobencilo-TPP; 3-metilbencilo-TPP; un derivado de 3-metilbencilo-TPP; 2,4-diclorobencilo-TPP; un derivado de 2,4-diclorobencilo-TPP; 1-naftilmetilo-TPP; un derivado de 1-naftilmetilo-TPP; p-xililenbis-TPP; y un derivado de p-xililenbis-TPP.

37. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29-32, caracterizado porque comprende además administrar por lo menos uno de Vitamina C, berberina, éster fenílico de ácido cafeico, silibinina, brutieridina y melitidina.
38. Una composición para el uso en el retardo del inicio de una enfermedad relacionada con la edad, la composición comprende una cantidad terapéutica de un agente senolítico que comprende por lo menos uno de azitromicina, roxitromicina, telitromicina, un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina.
39. La composición de la reivindicación 38, en donde la enfermedad relacionada con la edad comprende por lo menos una de aterosclerosis, artritis, cáncer, enfermedad cardiovascular, cataratas, demencia, diabetes, pérdida del cabello, hipertensión, enfermedad inflamatoria, enfermedad renal, atrofia muscular, enfermedad neurológica, osteoartritis, osteoporosis, enfermedad pulmonar, degeneración de los discos vertebrales y alopecia.
40. La composición de las reivindicaciones 38 y 39, en donde el agente senolítico comprende además una cantidad terapéutica de por lo menos uno de tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, desmeclociclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina, tigeciclina, pirvinio, atovacuona, bedaquilina, irinotecán, sorafenib, niclosamida, estirpentol, cloroquina, rapamicina, mitorriboscina, mitocetoscina, mitoflavoscina, 2-buten-1,4-bis-TPP; un derivado de 2-buten-1,4-bis-TPP; 2-clorobencilo-TPP; un derivado de 2-clorobencilo-TPP; 3-metilbencilo-TPP; un derivado de 3-metilbencilo-TPP; 2,4-diclorobencilo-TPP; un derivado de 2,4-diclorobencilo-TPP; 1-naftilmetilo-TPP; un derivado de 1-naftilmetilo-TPP; p-xililenbis-TPP; un derivado de p-xililenbis-TPP; Vitamina C, berberina, éster fenílico de ácido cafeico, silibinina, brutieridina y melitidina.
41. La composición de la reivindicación 38, en donde el agente senolítico comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
42. Un método para seleccionar compuestos por la actividad senolítica, el método comprende: exponer una población de células a un agente que daña el ADN por una primera duración para generar una población de células senescentes; tratar por lo menos una porción de la población de células senescentes con un compuesto candidato por una segunda duración para formar una población de células tratadas; analizar la población de células tratadas por al menos un marcador de la actividad senolítica.
43. El método de la reivindicación 42, en donde el agente que daña el ADN comprende bromodesoxiuridina (BrdU).

TRADUCCIÓN

44. El método de la reivindicación 42, en donde por lo menos el marcador de la actividad senolítica comprende por lo menos una de la viabilidad celular, glicólisis aeróbica, autofagia, actividad inhibitoria y reducción de proliferación de células.
45. El método de la reivindicación 42, en donde por lo menos el marcador de la actividad senolítica comprende una medición cuantitativa de proteínas LC3 autofágicas.
46. El método de la reivindicación 42, en donde la primera duración es aproximadamente 8 días.
47. El método de la reivindicación 42, en donde la segunda duración es de aproximadamente 3 días a aproximadamente 5 días.
48. El método de la reivindicación 42, en donde la población de células senescentes se expone a BrdU durante la segunda duración.
49. El método de la reivindicación 42, que comprende además analizar por lo menos una porción de la población de células senescentes por al menos un marcador de la actividad senolítica.
50. El método de la reivindicación 42, en donde el análisis de la población de células tratadas por al menos un marcador de la actividad senolítica comprende por lo menos uno de la realización del ensayo de sulforrodamina B y la medición de la impedancia eléctrica inducida por células.

TRADUCCIÓN

ANTE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Solicitantes: LUNELLA BIOTECH, INC.

Solicitud Internacional No. PCT /US2019/054231 Nuestra Ref. JBB-6814-0102

Fecha de presentación internacional: 2 de octubre de 2019

Título: NATIVOS DE AZITROMICINA Y ROXITROMICINA DERN COMO DROGAS
SENOLÍTICAS

28 de julio de 2020

Correo del PCT, A atención: ISA / US
Comisionado de Patentes P.O. Box 1450
Alejandría, VA 22313-1450

Señor:

ENMIENDA BAJO EL ARTÍCULO 34 DEL PCT CARTA EXPLICATIVA

En respuesta al Informe de búsqueda internacional y la Opinión escrita del 10 de marzo de 2020 ("ISR/WO"), y dentro de los límites de tiempo permitidos, los solicitantes respetuosamente presentan las reivindicaciones de reemplazo adjuntas tal como se modificaron en virtud del Artículo 19. Se adjuntan ocho (8) nuevas hojas para reemplazar las reivindicaciones en las páginas 37-44 de la solicitud presentada originalmente. Los solicitantes proporcionan la siguiente descripción de las modificaciones realizadas en virtud del Artículo 34. No se ha agregado materia alguna nueva.

Las reivindicaciones 1-3 son modificadas, la reivindicación 4 es original, la reivindicación 5-8 son enmendadas, la reivindicación 9 no ha cambiado. Se modifica la reivindicación 10. Las reivindicaciones 11 a 14 no se modifican. Se modifica la reivindicación 15. Las reivindicaciones 16 y 17 no han cambiado. Se modifica la reivindicación 18. Las reivindicaciones 19 a 23 no se modifican. Se modifica la reivindicación 24.

Las reivindicaciones 25 a 32 no se modifican. Se modifican las reivindicaciones 33 a 37. Las reivindicaciones 38 a 40 no se modifican. Se modifica la reivindicación 41. Las reclamaciones 42 a 50 no se modifican. La base de las nuevas afirmaciones se puede encontrar en las reivindicaciones originales y en toda la Especificación original. Una base demostrativa para las nuevas afirmaciones es la siguiente.

TRADUCCIÓN

- Las reivindicaciones 1-3, 5-8, 10, 18 y 24 se modifican para especificar las fracciones de señal de focalización pueden encontrarse en al menos las reivindicaciones originales y el párrafo [0009] de la Especificación.
- La reivindicación 15 se modifica para hacer referencia a la composición senolítica de cualquiera de las reivindicaciones 9-11. Se puede encontrar apoyo en al menos las reivindicaciones originales y los párrafos [0014], [0017] y [0068] de la Especificación.
- La reivindicación 33 se modifica para hacer referencia al compuesto de la reivindicación 1. Se puede encontrar apoyo en al menos las reivindicaciones originales y el párrafo [0009] de la Especificación.
- Las reivindicaciones 34 a 37 se modifican para depender de cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32. Se puede encontrar apoyo en al menos las reivindicaciones originales y los párrafos [0014], [0017], [0018] y [0060] - [0061] de la Especificación.
- La reivindicación 41 se modifica para depender de la reivindicación 38 y para enumerar el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7. Se puede encontrar apoyo en al menos las reivindicaciones originales y los párrafos [0019] [0020] y [0069] de la Especificación.

La Especificación original brinda soporte para las Reivindicaciones de Reemplazo, y no se ha agregado materia nueva. En caso de que una llamada telefónica facilite un mayor enjuiciamiento, se invita a la Oficina a llamar al suscrito al número que figura a continuación.

Respetuosamente

NIXON & V ANDERHYE P.C.

Por: Rúbrica

Joshua B. Brady
Reg. No. 68,190

Adjuntos:

Hojas de repuesto
Demanda

Nixon & Vanderhye, P.C.
901 North Glebe Road, 11th Floor
Arlington, VA 22203-1808
Teléfono: (703) 816-4000
Facsímil: (703) 816-4100