

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5812 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

Señores
LUNELLA BIOTECH, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “DERIVADOS DE AZITROMICINA Y ROXITROMICINA COMO FÁRMACOS SENOLÍTICOS”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/054231

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 2 de octubre de 2019.

PRIORIDAD: US 62/740,137 del 2 de octubre de 2018.

US 62/750,559 del 25 de octubre de 2018.

US 62/788,187 del 4 de enero de 2019.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada bajo el No. NC2021/0004427 el 29 de noviembre de 2023, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de compuestos senolíticos, que inducen selectivamente la muerte en células senescentes (pág. 1, líneas 5 a 7).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea la identificación de compuestos ya aprobados para uno o más tratamientos que también tengan actividad senolítica (pág. 3, líneas 10 a 20).

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones y presentado bajo el No. NC2021/0004427 el 29 de noviembre de 2023, por ajustarse a los requisitos legales.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente

Oficio N° 5812 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

Las reivindicaciones 1, 3 a 8, 10, 11 y 14, no son claras cuando se reclama lo siguiente: R¹ y R² (...) “y se seleccionan de una señal de focalización a la membrana seleccionada de (...) un ácido graso de cadena corta y un ácido graso de cadena intermedia, una señal de focalización a las mitocondrias seleccionado de trifenílfosfonio (TPP), (...) carboxilo, (...) un éter, un éster, una amina, una amida un areno monocíclico, un areno policíclico, un heteroareno, (...) y un ácido benzoico; y uno o ambos de R1 y R2 es una de una señal de focalización a la membrana seleccionada de (...) un ácido graso de cadena corta y un ácido graso de cadena intermedia y una señal de focalización a las mitocondrias se selecciona de un trifenílfosfonio (TPP)”, son términos imprecisos, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere delimitar adecuadamente la materia que se pretende proteger.

La reivindicación 9 no es clara cuando se reclama: “Un compuesto senolítico caracterizado porque se selecciona de azitromicina, roxitromicina, telitromicina, un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina de conformidad con la reivindicación 1”, puesto que se están particularizando los compuestos específicos que se pretenden reclamar y que no tienen características técnicas adicionales o complementarias aparte de su estructura específica. Además, tampoco es clara cuando se menciona la expresión “análogo” ya que daría lugar a múltiples opciones de diferentes posibilidades que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Se sugiere eliminar dicha reivindicación.

Las reivindicaciones 12 a 15 no son claras cuando en ellas se menciona la expresión “combinado”, que es ambigua, imprecisa y no delimita correctamente un producto tangible susceptible de protección. Se sugiere eliminar la anterior expresión y en su lugar delimitar correctamente cualquier composición farmacéutica de interés.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 2 de octubre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D3	US2008045585	“Macrocyclic Compounds and Methods of Making and Using the Same”	21 de febrero de 2008
D4	GB2472138	“Cyclosporin-mitochondrial targeting group conjugates useful in the treatment of ischaemia/reperfusion injury and neurodegenerative diseases”	26 de enero de 2011

Oficio N° 5812 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

El documento D3¹ divulga compuestos macrocíclicos que son útiles como agentes antiinfecciosos, antiproliferativos, antiinflamatorios y procinéticos (Resumen; Pág. 2, Párr. [0010]; Pág. 9, Párr. [0158]; Pág. 22-27, Párr. [0370]; Reivindicaciones 1 y 19).

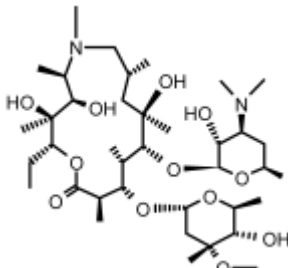
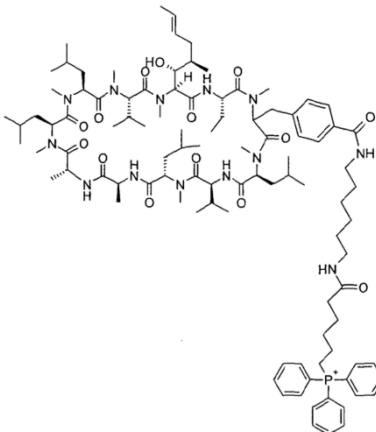
El documento D4² divulga conjugados, o sales farmacéuticamente aceptables, que comprenden un resto de ciclosporina de fórmula (I) unido a uno o más grupos dirigidos mitocondriales que incluyen péptidos dirigidos mitocondriales y cationes lipófilos tales como cationes de fosfonio, arsonio o amonio, flupritina, MKT-077, ceramidas de piridinio, quinolios, cationes liposomales, guanidinas, guanidinas cíclicas, rodaminas o un derivado de piridina. En particular, el grupo objetivo mitocondrial puede ser un catión de trifenilfosfonio o rosamina unido a través de un enlazador al resto de ciclosporina en R3 o R1. Los compuestos pueden ser inhibidores de ciclofilina D, para el tratamiento de lesión por isquemia/reperfusión o enfermedad neurodegenerativa, o como reactivos en ensayos (Resumen; Pág. 10, lín. 13-14; Pág. 22, lín. 6-7; Pág. 33, lín. 1-3; Pág. 41, lín. 3-6).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0004427 el 29 de noviembre de 2023) se refiere a: “Un compuesto senolítico caracterizado porque tiene una fórmula seleccionada de (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

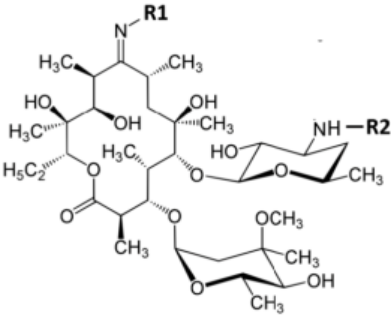
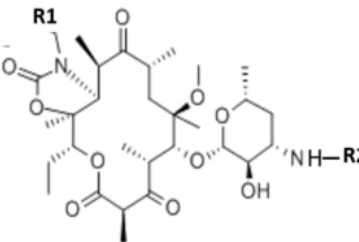
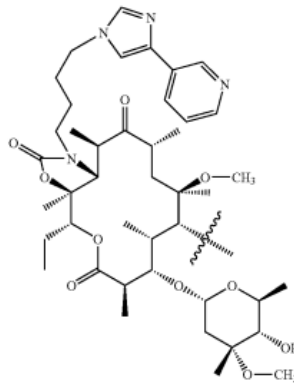
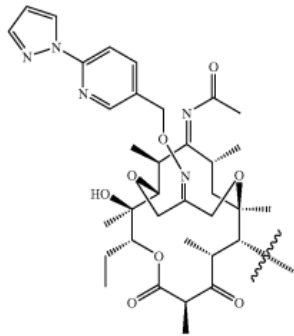
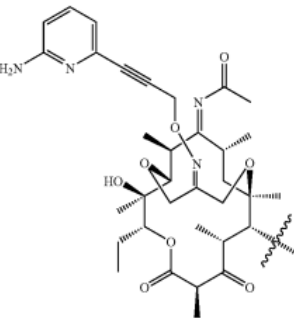
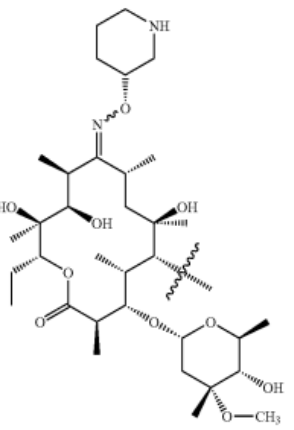
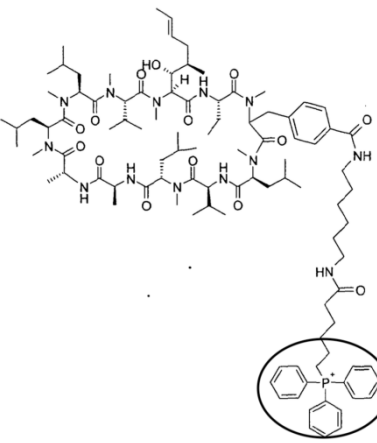
CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D4
Un compuesto senolítico, caracterizada porque tiene una fórmula seleccionada de	Un compuesto:  (Resumen; pág. 2, párr. [0010]; pág. 9, párr. [0158]; pág. 22-27, párr. [0370]; reivindicaciones 1 y 19)	Compuesto senolítico  (resumen; pág. 10, lín. 13-14; pág. 22, lín. 6-7; pág. 33, lín. 1-3; pág. 41, lín. 3-6)

¹<https://patents.google.com/patent/US20080045585?q=US2008045585>

²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=GB&NR=2472138A&KC=A&FT=D&ND=3&date=20110126&DB=&locale=en_EP

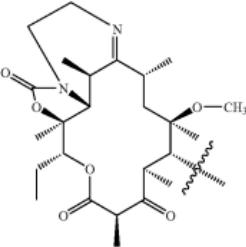
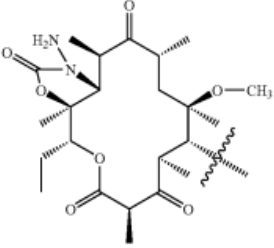
Oficio N° 5812 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

 	T14  (pág. 24) T17  (pág. 24)	
en donde R1 y R2 pueden ser los mismos o diferentes, y se seleccionan de 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, una señal de focalización a las mitocondrias seleccionado de <u>trifenilfosfonio (TPP)</u>, hidrógeno, carboxilo, un alcano de 1 a 6 átomos de carbono, un alcano cíclico de 3 a 10 átomos de carbono, un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un alqueno cíclico de 3 a 10 átomos de carbono, un alquino de 3 a 6 átomos de carbono, una cetona de 3 a 10 átomos de carbono, un aldehído de 3 a 10 átomos de carbono, un ácido carboxílico de 1 a 10 átomos de carbono, un éter, un éster, una amina, una amida un areno monocíclico, un areno policíclico, un heteroareno, un fenol y un ácido benzoico; y uno o ambos de R1 y R2 es una de una señal de focalización a la membrana seleccionada de ácido palmítico, ácido esteárico, ácido mirístico y ácido oleico, un ácido graso de cadena corta y un ácido graso de cadena intermedia y una señal de focalización a las mitocondrias se selecciona de un <u>trifenilfosfonio (TPP)</u>.	T19  T23  (pág. 25)	Una cantidad eficaz de un agente dirigido a mitocondrias unido al extremo N de un resto de ciclosporina o un derivado de TPP (pág. 33, lín 1-3). En donde se encuentran compuestos con extremos de trifenilfosfonio como por ejemplo se muestra a continuación:  (pág. 52 y también pág. 33)

Oficio N° 5812 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

	T31  (pág. 26)	
	T32  (pág. 26)	

El documento D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos macrocíclicos que son útiles como agentes antiinfecciosos, antiproliferativos, antiinflamatorios y procinéticos (resumen; pág. 2, párr. [0010]; pág. 9, párr. [0158]; pág. 22-27, párr. [0370]; Reivindicaciones 1 y 19).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el producto divulgado en el documento D3, consiste en que no divulga compuestos donde uno de R1 y R2 del compuesto sea una señal dirigida a la membrana o dirigida a las mitocondrias.

No hay evidencia de que el incluir específicamente uno de R1 y R2 del compuesto como una señal dirigida a la membrana o dirigida a las mitocondrias proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto del documento D3, puesto que agentes senolíticos ya habían sido previstos en dicho documento (resumen). Al revisar el capítulo descriptivo, no se encuentra algún ensayo, prueba, ejemplo comparativo o argumento que permita atribuir a las menciones estructurales de R1 o R2 algún efecto técnico sorprendente, inesperado o que demuestre nivel inventivo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en el documento D3 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir uno de R1 y R2 del compuesto como una señal dirigida a la membrana o dirigida a las mitocondrias, ya está divulgado en D4 que se refiere a un método para tratar un trastorno cardiovascular (pág. 41, lín 3-6) que comprende una cantidad eficaz de un agente dirigido a mitocondrias unido al extremo N de un resto de ciclosporina o un derivado de TPP, como se observa en las páginas 33 y 52 de dicha anterioridad, en donde se encuentra la fracción de trifenilfosfonio.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un compuesto dirigido a la membrana o dirigida a las mitocondrias del documento

Oficio N° 5812 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

D4 en los compuestos senolíticos del documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, el documento D3 menciona el compuesto azitromicina, como un macrólido conocido (Pág. 1, Párr. [0006]; y las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula I o II (Pág. 2, Párr. [0011]).

Adicionalmente, el documento D4 menciona composiciones para tratar enfermedades cardiovasculares (Pág. 41, lín. 3-6).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 16, no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	US20080045585	1 a 16	Nivel inventivo
D4	GB2472138	1 a 16	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante menciona en la respuesta al segundo examen de patentabilidad, que se han subsanado todas las objeciones presentadas en tal requerimiento, como se describe a continuación:

1) En cuanto a las objeciones relacionadas con claridad del artículo 30 de la decisión 486 de 2000, el solicitante menciona que se ha presentado un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se modificó:

[...] “Se presenta un capítulo reivindicatorio enmendado en el cual el término “por lo menos uno de R1 y R2” se ha sustituido por el término “uno o ambos de R1 y R2”

Adicionalmente en la definición de R1 y R2 se está incluyendo los compuestos que se encuentran dentro de la definición de los términos “señal de focalización a la membrana” y “señal de focalización a las mitocondrias” y se adicionó el número de átomos de carbono de los sustituyentes para limitar el alcance de los compuestos de la invención.

Las reivindicaciones 10 y 11 a 16, se enmendaron para indicar que el compuesto se encuentra en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos” [...]

y con las cuales considera que se han superado las objeciones del examen de fondo.

2) En cuanto a las objeciones relacionadas con la descripción y que se relacionan con el artículo 28 de la decisión 486 de 2000, el solicitante manifiesta que, a partir de las divulgaciones en la descripción la persona con conocimientos normales en la técnica sólo necesita aplicar métodos rutinarios conocidos en la técnica para prescribir una cantidad farmacéuticamente aceptable para una realización dada. Considera el solicitante superada dicha objeción.

3) Con respecto al requisito de novedad, el solicitante manifiesta que:

[...] “no se comparte el punto de vista del examinador ya que la estructura de los compuestos de la reivindicación 9 depende de la estructura de los compuestos de la

Oficio N° 5812 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

reivindicación 1. Por lo tanto, se considera que ninguno de los compuestos divulgados en D2 comprende los sustituyentes R1 y R2 y su posición en la estructura de los compuestos, por lo que consideramos que los compuestos reivindicados son novedosos respecto de D2” [...]

y por tanto considera que se cumple el requisito de novedad.

4) Con respecto al requisito de nivel inventivo y lo que se relaciona con los documentos D3 y D4, el solicitante manifiesta lo siguiente:

[...] “los compuestos divulgados en D3 difieren en los sustituyentes R1 y R2 y la posición de los sustituyentes en los compuestos, por lo que un experto en la técnica no estaría motivado para modificar el compuesto de azitromicina, roxitromicina y telitromicina con los sustituyentes R1 y R2, y menos aún el experto no sería capaz de predecir la actividad biológica de tales sustituciones, por lo que no se sugiere combinarlas con las enseñanzas del documento D4” (...)

El arte previo citado por el examinador no sugiere ningún compuesto dentro del alcance de la materia contenida en las reivindicaciones. Consecuentemente, la invención es nueva e inventiva. [...]

5) El solicitante manifiesta que se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad.

Frente a los anteriores argumentos, esta Oficina se permite responder respectivamente lo siguiente:

1) No le asiste la razón al solicitante puesto que, al revisar el nuevo pliego reivindicatorio, se han encontrado términos que no cumplen el requisito de claridad, en donde no se delimita correctamente la materia reclamada y además otros que se consideran ambiguos e imprecisos y que no permiten comprender el objeto de la solicitud, como se señaló anteriormente. Por lo tanto, se mantienen las objeciones por artículo 30 de la decisión 486 de 2000.

2) Le asiste la razón al solicitante, en cuanto a que se han superado las objeciones relacionadas con el capítulo descriptivo, relacionadas con el artículo 28 de la decisión 486 de 2000.

3) Con respecto al requisito de novedad, también le asiste la razón al solicitante por cuanto se ha superado la objeción relacionada con la superposición o coincidencia de materia con el estado de la técnica.

4) Con relación al requisito de nivel inventivo, es necesario resaltar dos aspectos importantes: el primero, que tal y como se señaló en la tabla comparativa del análisis de patentabilidad mencionada líneas arriba, se observa que los compuestos del documento D4 se encuentran dirigidos a mitocondrias unidos al extremo N de un resto de ciclosporina o un derivado de TPP, como se observa en las páginas 33 y 52 de dicha anterioridad, en donde se encuentra la fracción de trifenilfosfonio. Es decir, complementando las enseñanzas del documento D3, para que así cualquier persona medianamente versada en la materia pudiera llegar a la materia de la presente solicitud.

En segundo lugar, vale la pena anotar que se realizó una revisión cuidadosa del capítulo descriptivo, y se analizó lo mencionado en la: Tabla 1: Resultados de la selección de actividad senolítica para antibióticos de la familia de eritromicina; Tabla 2: Otros compuestos sometidos a prueba por la actividad senolítica bajo el presente enfoque y en las distintas figuras presentadas, y no se encontró evidencia de algún efecto técnico

Oficio N° 5812 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

sorprendente o inesperado que se le pueda atribuir a la diferencia estructural en R¹ o R², propuesta en la presente solicitud, con respecto al documento D3 solo o en combinación con el documento D4. Es decir que no se encuentra evidencia que sustente el nivel inventivo de los compuestos reclamados por el solicitante.

5) A pesar de que el solicitante menciona que se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad, únicamente pagó la tasa por modificación del pliego reivindicatorio, más no la tasa para nuevo examen.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 5812 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0004427		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/054231		2 de octubre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
2/10/2018				X					
Solicitante									
LUNELLA BIOTECH, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1-16					
Palabras clave utilizadas				COMPLEMENTARY INHIBITORS OF MITOCHONDRIAL PROTEIN; COMBINING AZITHROMYCIN AND DOXYCYCLINE; COMPOSITION AZITHROMYCIN WITH ROXITHROMYCIN ANALOG; 14 MACROLIDE 15 MACROLIDE; COMPOSITIONS AZT OR AZI; TELITHROMYCIN ANALOG; ROXITHROMYCIN ANALOG; SENOLYTIC COMPOSITION; SENOLYTIC AGENT; AZITHROMYCIN 3-(1-BUTYL-1H-IMIDAZOL 4-YL)-PYRIDINE; ERYTHROMYCIN COMPOSITION; AZALIDES COMPOSITIONS					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 31/7042, A61K 31/7048, A61P 31/04				
				CPC:					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado ⁽²⁾	
ISA/Patbase	WO2018129007	12/07/2018	-	-				A	
ISA	GB2472138	26/01/2011	1 a 16	Resumen; Pág. 10, lín. 13-14; Pág. 22, lín. 6-7; Pág. 33, lín. 1-3; Pág. 41, lín. 3-6				Y	
ISA/NCBI	Tai, H. (1) <i>Autophagy</i>	2017	-	-				A	
ISA	Tuncbilek M. (2) <i>J Med Chem</i>	2012	-	-				A	
ISA/Patbase	US20180021323	25/01/2018	-	-				A	
ISA/Patbase	US20140187611	3/07/2014	-	-				A	
NCBI	Mutak, S. (3) <i>J. Antibiot.</i>	02/2007	-	-				A	
WIPO	EP2741757	18/06/2014	-	-				A	
	US9044453	2/06/2015	-	-				A	
Patbase	US20050287209	29/12/2005	-	-				A	
	WO2018193117	25/10/2018	-	-				X,P	
Googlepatent	US20080045585	21/02/2008	1 a 16	Resumen; Pág. 2, Párr. [0010]; Pág. 9, Párr. [0158]; Pág. 22-27, Párr. [0370]; Reivindicaciones 1 y 19				Y	
	US20050209172	22/09/2005	-	-				A	
	ES2289188	1/02/2008	-	-				A	



Oficio N° 5812 de 22 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	(1) TAI, H. (2017) Autophagy impairment with lysosomal and mitochondrial dysfunction is an important characteristic of oxidative stress-induced senescence. <i>Autophagy</i> , 13(1):99-113. doi: 10.1080/15548627.2016.1247143. Recuperado desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240829/
	(2) Tuncbilek M. (2012). Synthesis of novel 6-(4-substituted piperazine-1-yl)-9-(β-D-ribofuranosyl) purine derivatives, which lead to senescence-induced cell death in liver cancer cells. <i>J Med Chem</i> . 55(7):3058-65. doi: 10.1021/jm3001532. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22409771/
	(3) Mutak S. (2007) Azalides from azithromycin to new azalide derivatives. <i>J Antibiot</i> , 60(2):85-122. doi: 10.1038/ja.2007.10. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17420561/
(²) Categorías de documentos citados "A" Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. "E" Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. "L" Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. "O" Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. "P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. "T" Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. "X" Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. "Y" Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (13/03/2024)	

