

Señora

**Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones**

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E.

S.

D.

Re.:Expediente No. **NC2021/0004427**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“DERIVADOS DE AZITROMICINA Y ROXITROMICINA COMO FÁRMACOS SENOLÍTICOS”**.

Solicitante: **LUNELLA BIOTECH, INC.**

## **RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO**

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **5812** notificado el 26 de marzo de 2024, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

### **1. Modificación a las Reivindicaciones**

El Examinador señala que las reivindicaciones de la presente solicitud no son claras por las siguientes razones:

- 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.

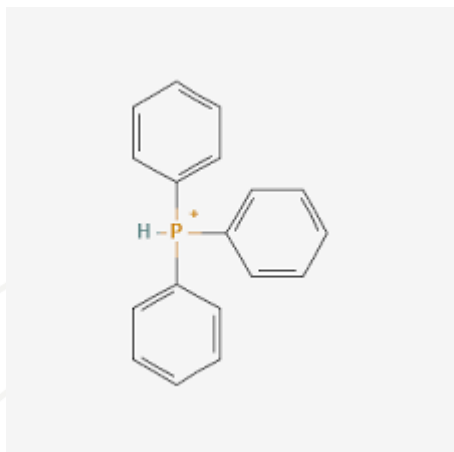
De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por trece (13) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

#### Con respecto a las reivindicaciones 1, 3 a 8, 10, 11 y 14

El examinador afirma que términos como ácido graso de cadena corta, ácido graso de cadena intermedia, trifenilfosfonio, carboxilo, éter, amina, amida, areno monocíclico, areno policíclico, heteroareno y ácido benzoico son imprecisos. El solicitante no está de acuerdo y presenta las siguientes observaciones:

- La página 53 de la descripción (párrafo [0064] de la Publicación Internacional) menciona: «ácidos grasos de cadena corta (por ejemplo, menos de 6 átomos de carbono en la cadena) y ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, 6-12 átomos de carbono en la cadena)».
- El trifenilfosfonio es un compuesto químico conocido en el arte, el cual presenta

la siguiente estructura:



Por lo tanto, no es claro cómo este término podía ser impreciso.

- El ácido benzoico es también un compuesto conocido en el arte y en consecuencia, no es claro cómo este término podría ser impreciso.
- Los términos carboxilo, éter, amina, amida, areno monocíclico, areno policíclico y heteroareno son todos grupos comunes de compuestos de química orgánica. El farmacóforo ya está presente en la fórmula general y, por lo tanto, la persona con un nivel ordinario de conocimientos en la materia entendería que estos grupos funcionales pueden variar dentro de la práctica normal.

#### Con respecto a la reivindicación 9

- La reivindicación 9 ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio.

#### Con respecto a las reivindicaciones 12-15

- Las reivindicaciones 11 a 14 (antes reivindicaciones 12 a 15), se han enmendado para reivindicar una composición farmacéutica caracterizada que comprende un compuesto senolítico de conformidad con la reivindicación 1 en combinación con un compuesto seleccionado de (...). Dicha modificación hace que las reivindicaciones sean claras y concisas.

En este sentido el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de responder a los requerimientos elevados por su Despacho.

## 2. Nivel Inventivo

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo ésta 02 de octubre de 2018.

En esta oportunidad se han citado los documentos:

- D3: US2008045585
- D4: GB2472138

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es inventiva frente a los documentos citados, tal como se muestra a continuación:

Los documentos D3 y D4 no sugieren ninguna forma de una fracción de ácido graso, y mucho menos como la reivindicada por el solicitante. Bajo cualquier combinación posible de D3 y D4, el experto no llegaría a ningún compuesto dentro del ámbito de la reivindicación. El párrafo [0049] de la Publicación Internacional afirma que los compuestos que tienen una señal de focalización, como una señal de focalización a la membrana de ácido graso o una señal de orientación a la mitocondria derivada del TPP, tienen una mayor captación mitocondrial y, como resultado, una mayor potencia. Este efecto es pronunciado en las células que dependen en gran medida de la biogénesis mitocondrial, como las células madre cancerosas y las células senescentes.

El solicitante proporciona los siguientes datos demostrativos. Veamos:

El compuesto XXII, un derivado de azitromicina con una fracción de miristato en el anillo de desosamina, se ensayó a concentraciones de 100  $\mu$ M a 25  $\mu$ M, utilizando el sistema de ensayo xCELLigence: xCELLigence Real-Time Cell Analysis System (ACEA Biosciences Inc.). Como se indica en la descripción, el ensayo utiliza fibroblastos de pulmón MRC-5 tratados con 100 pM de BrdU para inducir senescencia, sembrados en pocillos y tratados con el compuesto XXII o con un control durante 5 días. El control utilizado para dicho ensayo fue un vehículo únicamente conformado de dimetilsulfóxido o DMSO.

Los resultados evalúan la eficacia del tratamiento mediante la medición de la impedancia eléctrica inducida por las células. Este enfoque permite cuantificar el inicio y la cinética de la respuesta celular. Los experimentos se repitieron varias veces de

forma independiente, utilizando muestras por cuadruplicado para cada condición. Los resultados obtenidos se muestran en la gráfica siguiente:



Datos RTCA del ensayo MRC-5

Como puede observarse, los resultados muestran que el Compuesto XXII erradica completamente (> 99%) las células MRC-5 senescentes, incluso más drásticamente que el compuesto no conjugado (compárese este resultado con el de la Fig. 9B, que no muestra ningún impacto en las células MRC-5 normales) y una reducción del 97% en las células MRC-5 senescentes.

Estos resultados demuestran que la señal objetivo de ácido graso aumenta de forma inesperada y no predecible la absorción del compuesto a través de las paredes celulares, aumentando así la eficacia de dicho compuesto conjugado, lo cual representa un ejemplo representativo de la eficacia de las composiciones de la invención y demuestra que solo a través de la conjugación que se realiza en los compuestos descritos, es posible observar los efectos de eliminación de células senescentes.

La evidencia anterior demuestra que la inclusión de uno de R1 y R2 del compuesto como una señal de focalización a la membrana proporciona un compuesto con efectos técnicos inesperados y diferentes que los que se describen en los documentos citados como estado de la técnica por el examinador; así mismo no existiría motivación alguna para obtener de manera obvia y/o evidente dichos compuestos conjugados a partir de dichos documentos, ya que no existe información o sugerencia alguna en el estado del arte citado para obtener los conjugados de la invención y mucho menos observar sus efectos. En vista de lo anterior, la invención resulta no obvia ni deducible a partir

de los documentos citados por el examinador. Por lo anterior, la invención tiene nivel inventivo.

Así pues, es claro entonces que la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas de D3-D4, no llegaría a la materia recitada en las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio de manera obvia u evidente. Por lo tanto, la invención cumple con los requerimientos del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Solicito al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos aquí presentados.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación.

### 3. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

### 4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por trece (13) reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a las reivindicaciones.

Señora Directora,



**Margarita Castellanos Abondano**

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mgm

P5586



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0004427  
Recibo: 24-48707  
Fecha: 21/06/2024

CASTELLANOS & CO. S.A.S.  
NI: 800.174.641  
Pago PSE No: 981665  
CUS: 721599150

Patente PCT  
DERIVADOS DE AZITROMICINA Y ROXITROMICINA COMO FÁRMACOS SENOLÍTICOS

#### Detalle del pago

| Id.   | Rentístico  | Concepto y Servicio                                                        | Cant. | Val. Unit. | Subtotal   |
|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------------|-------|------------|------------|
| 1     | 50005-01-03 | Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET) | 1     | \$ 214,000 | \$ 214,000 |
| TOTAL |             |                                                                            |       |            | \$ 214,000 |

Página 1

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [contactenos@sic.gov.co](mailto:contactenos@sic.gov.co) Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400