

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 19461 de 5 de noviembre 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 21 de junio de 2024, 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.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea la identificación de compuestos derivados de azitromicina y roxitromicina ya aprobados para uno o más tratamientos que también tengan actividad senolítica.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones y presentado bajo el No. NC2021/0004427 el 21 de junio de 2024, 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:

Oficio N° 19461 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

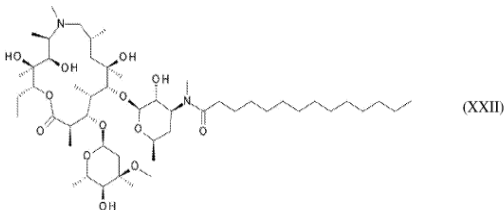
"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara, ya que la expresión "señal de focalización a la membrana" es ambigua, y no queda claro si es una opción entre los radicales propuestos o si está definida por los mismos radicales mencionados posteriormente. La forma en que aparece, seguida de una coma, y luego mencionada al final de la reivindicación, genera confusión. Se sugiere delimitar la "señal de focalización" y describir cómo estos compuestos específicos actúan como tales, en lugar de simplemente mencionarlos. Adicionalmente, se utilizan términos generales “un éter, un éster, una amina, una amida, un areno monocíclico, un areno policíclico, un heteroareno” que abarcan un rango amplio de estructuras químicas sin un sustento específico en la descripción.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 3 a 8 no son claras al utilizar términos como "ácido graso de cadena corta" o "ácido graso de cadena intermedia" sin una definición precisa de sus límites, lo que deja ambigüedades sobre qué compuestos están cubiertos.

Esta oficina informa que, la reivindicación 9 no es clara, y que utiliza la expresión “un compuesto senolítico caracterizado porque se selecciona de azitromicina, roxitromicina, telitromicina, un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina” y no se indican características adicionales que distingan estos compuestos aparte de sus nombres químicos específicos. Además, el uso de la palabra “análogo” es impreciso y podría abarcar un número ilimitado de posibilidades. Se sugiere eliminar esta reivindicación o definir más detalladamente las características estructurales de los análogos reclamados.

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 a 18 no son claras, ya que los sustituyentes R1 y R2, no se encuentran definidos de manera evidente en las estructuras de la selección. Se sugiere la definición de dichos sustituyentes sea presentada, de tal manera que R1 y R2, sean definidos totalmente, conforme los ejemplos aportados en la descripción.

Sustituciones	Sustento de los ejemplos presentados
R1	
R2	

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:

Oficio N° 19461 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D3	US2008045585	“Macrocyclic Compounds and Methods of Making and Using the Same”	21 de febrero de 2008
D7	WO2016172615	“SYNTHETIC N-ACETYL-MURAMIC ACID DERIVATIVES AND USES THEREOF”	10 de noviembre de 2015

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).

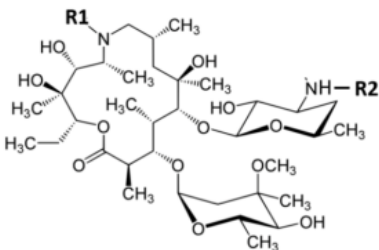
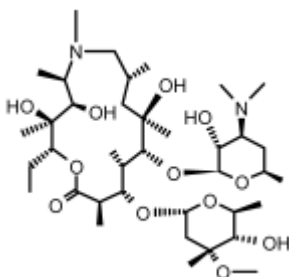
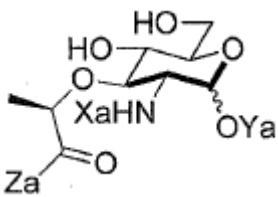
D7² divulga derivados del ácido N-acetil-murámico (NAM) con la Fórmula I, donde Xa se selecciona de un grupo que incluye X1-X59, Ya se elige entre H, monofosfato, uridina difosfato y un enlazador de azida etílica preparado a partir de 2-azido-etanol, y Za se selecciona entre OH, un fluoróforo acoplado a etilendiamina, un péptido y un péptido con fluoróforo acoplado a etilendiamina. El péptido puede ser un monopéptido, dipéptido, tripéptido o pentapéptido. (Descripción; pág. 2. Par. [0025-0030]; Tabla 1 Pág. 44 y 45)

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

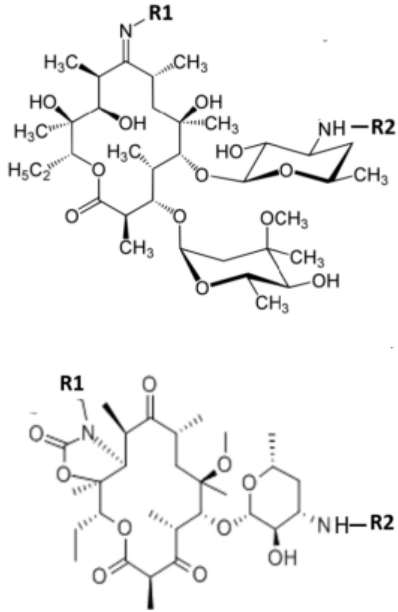
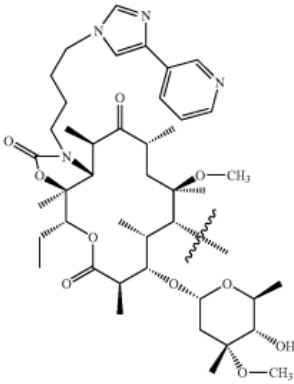
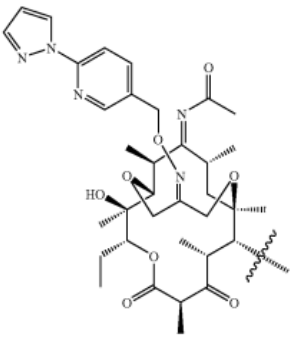
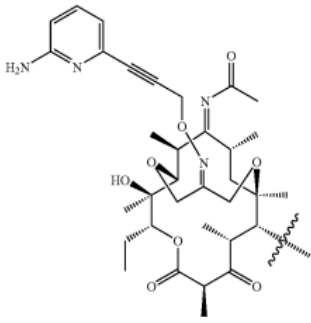
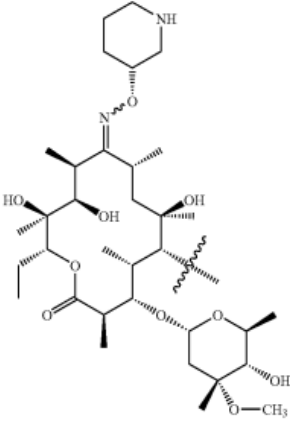
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0004427 el 21 de junio de 2024) se refiere a: “*Un compuesto senolítico caracterizado porque tiene una fórmula seleccionada de (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D7
Un compuesto senolítico, caracterizado porque tiene una fórmula seleccionada de 	Un compuesto:  (Resumen; pág. 2, párr. [0010]; pág. 9, párr. [0158]; pág. 22-27,	Compuesto de Fórmula I  (Descripción; pág. 2. Par. [0025-0030]).

¹<https://patents.google.com/patent/US20080045585?q=US2008045585>
²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/057143527/publication/WO2016172615A1?q=pn%3DWO2016172615A1>

Oficio N° 19461 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

	párr. [0370]; reivindicaciones 1 y 19)  (pág. 24)	T14
en donde R1 y R2 pueden ser los mismos o diferentes, y se seleccionan de una señal de focalización a la membrana, 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, en donde la señal de focalización a la membrana se seleccionada de ácido palmítico, ácido esteárico, ácido mirístico y ácido oleico, un ácido graso de cadena corta y un ácido graso de cadena intermedia.	 (pág. 24)	T17
	 (pág. 24)	T19
	 (pág. 24)	T23

Donde Xa comprende un grupo de X1 a X59, elegible entre H, acetilo, glicol, entre otros.

Xa	Structure	Xa	Structure
1	H	31	Fluorocyclohexyl
2	Acetyl	32	Fluorocyclohexyl
3	Acetyl	33	Fluorocyclohexyl
4	Acetyl	34	Fluorocyclohexyl
5	Acetyl	35	Fluorocyclohexyl
6	Acetyl	36	Fluorocyclohexyl
7	Acetyl	37	Fluorocyclohexyl
8	Acetyl	38	Fluorocyclohexyl
9	Glycol	39	Fluorocyclohexyl
10	Glycol	40	Fluorocyclohexyl
11	Glycol	41	Fluorocyclohexyl

(Descripción; pág. 2. Par. [0025-0030]; Tabla 1 Pág. 44 y 45)

Ya corresponde a H, monofosfato, uridina difosfato, etil azida.

(Descripción; pág. 2. Par. [0025-0030])

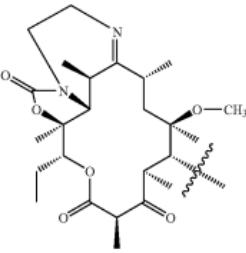
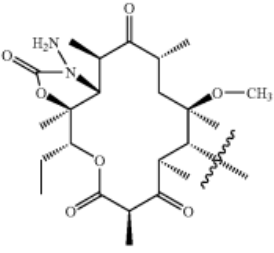
Za corresponde al gupo OH

(Descripción; pág. 2. Par. [0025-0030])



Oficio N° 19461 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

	(pág. 25) T31 	
	(pág. 26) T32 	

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 divulga compuestos donde uno de R1 y R2 son sustituyentes seleccionados independientemente entre átomos de H, grupos metilo y carbonilo.

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, podría obtenerse del documento D7 el cual divulga un grupo extensor que influye en la actividad antiinflamatoria y demuestran un potencial significativo como sustituyentes en formulaciones farmacéuticas debido a su capacidad para modular la señalización celular y la fluidez de las membranas. Su inclusión en cápsulas y

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

comprimidos, junto con emulsionantes y dispersantes que mejoran su absorción, sugiere que pueden ofrecer una alternativa efectiva en la formulación de productos destinados a regular procesos metabólicos y respuestas inflamatorias. Estos ácidos grasos no solo mejoran la biodisponibilidad de los compuestos activos, sino que también facilitan la integración de estos en las rutas de señalización celular, destacando su potencial para optimizar las formulaciones farmacéuticas (Descripción; pág. 2. Par. [0025-0030]; Tabla 1 Pág. 44 y 45).

Adicionalmente los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (n-3 PUFA), además de modular la señalización celular y ejercer efectos antiinflamatorios, facilitan la incorporación de compuestos bioactivos senolíticos en las membranas celulares. Esta función de los n-3 PUFA mejora la fluidez de la membrana, lo que favorece la liberación y biodisponibilidad de dichos compuestos senolíticos. 3

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]).

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 13	Nivel inventivo
D7	WO2016172615	1 a 13	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En cuanto a los argumentos del solicitante respecto a la falta de claridad el solicitante menciona en la respuesta al tercer 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 solicitante refuta las objeciones del examinador argumentando que los términos cuestionados, como “ácido graso de cadena corta”, “ácido graso de cadena intermedia”, “trifenilfosfonio”, y “ácido benzoico”, son bien conocidos en la química y están claramente definidos en la descripción de la patente. Los ácidos grasos de cadena corta e intermedia están descritos en la página 53 de la solicitud, mientras que el trifenilfosfonio y el ácido benzoico son compuestos reconocidos en el campo. Asimismo, los grupos funcionales como carboxilo, éter, amina, amida, areno monocíclico, areno policíclico y heteroareno son comunes y comprensibles para alguien con conocimientos en química orgánica, lo que debería subsanar las objeciones de imprecisión.

3 <https://www.mdpi.com/1422-0067/16/2/3831>

Oficio N° 19461 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

Además, para abordar las objeciones específicas sobre las reivindicaciones afectadas:

- La reivindicación 9 ha sido eliminada del pliego reivindicatorio, subsanando cualquier objeción relacionada.*
- Las reivindicaciones 12-15 (ahora 11-14) han sido modificadas para definir de manera más clara y concisa una composición farmacéutica que incluye un compuesto senolítico conforme a la reivindicación 1, combinado con un compuesto específico, lo que resuelve las objeciones de falta de claridad y concisión.[...]*

De lo anterior esta Oficina se permite indicar que, 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.

En lo referente a la falta de nivel inventivo y lo que se relaciona con los documentos D3 y D4, el solicitante manifiesta lo siguiente:

[...] “El solicitante argumenta que la invención posee nivel inventivo frente a los documentos D3 y D4, ya que estos no sugieren ni motivan la inclusión de una fracción de ácido graso en los compuestos reivindicados. Los datos experimentales presentados demuestran que la conjugación con una señal de focalización a la membrana, como un ácido graso, aumenta inesperadamente la absorción celular y la eficacia del compuesto en la eliminación de células senescentes, un efecto no predecible a partir del estado de la técnica. Así, la invención no es obvia ni deducible, cumpliendo con los requisitos de inventiva. [...]

Frente a los anteriores argumentos, para superar la falta de nivel inventivo, esta Oficina se permite responder respectivamente lo siguiente: es necesario resaltar tres 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 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.

En tercer lugar, aunque se eliminó el trifenilfosfonio (TPP) como sustituyente para R1 o R2 en la reivindicación 1, este compuesto vuelve a ser reclamado en la reivindicación 11, donde se menciona en combinación con otros compuestos específicos. Además, en la respuesta, se presentan resultados del ensayo MRC-5 que demuestran que de incluir

Oficio N° 19461 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

un ácido graso, específicamente el miristato, incrementa de manera inesperada la absorción celular y la eficacia del compuesto conjugado en la eliminación de células senescentes. Sin embargo, estos resultados no pueden extrapolarse a todos los sustituyentes reclamados en las reivindicaciones 1 a 6, ya que los datos presentados solo respaldan la efectividad del miristato, sugiriendo que las reivindicaciones carecen de precisión al no estar suficientemente respaldadas para todos los sustituyentes propuestos. Por otro lado, el estado de la técnica indica que incluir un grupo extensor en uno de los sustituyentes R1 o R2 del compuesto, orientado a la membrana, podría justificarse a partir del documento D7, el cual revela un grupo extensor que influye en la actividad antiinflamatoria y demuestra un alto potencial como sustituyente en formulaciones farmacéuticas. Este enfoque no solo mejora la biodisponibilidad de los compuestos activos, sino que facilita su integración en las vías de señalización celular, subrayando su capacidad para optimizar las formulaciones farmacéuticas (Descripción; pág. 2. Par. [0025-0030]; Tabla 1 Pág. 44 y 45)

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.



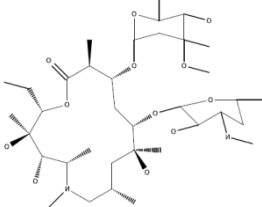
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 19461 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0004427		1°		2°		3°		4°	X
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/054231		2/10/2019							
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 a 13
Palabras clave utilizadas	Structure search  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

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⁾
SIPI	-	-	-	-	-
ISA/Patbase	WO2018129007	12/07/2018	-	-	A
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
Espacenet	US11351167	07/06/2022	-	-	T
WIPO	EP2741757	18/06/2014	-	-	A
	US9044453	2/06/2015	-	-	A

Oficio N° 19461 de 5 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004427

Patbase	US20050287209	29/12/2005	-	-	A
	WO2018193117	25/10/2018	-	-	A
	US2017304195	26/10/2017	-	-	A
	WO18065634	12/04/2018	-	-	A
Orbit	US9629820	25/04/2014	-	-	A
	US8697676	15/04/2014	-	-	A
	US7462643	09/12/2008	-	-	A
STN	WO2022084738	28/04/2022	-	-	A
Googlepatent	³ Papackova, Z., et al	10/02/2014	1-13	Pág. 3832	Y
	WO2016172615	27/10/2016	1-13	(Descripción; pág. 2. Par. [0025-0030]; Tabla 1 Pág. 44 y 45)	Y
	US20080045585	21/02/2008	1 a 13	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
(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/			
		Papackova, Z., & Cahova, M. (2015). Fatty acid signaling: The new function of intracellular lipases. In <i>International Journal of Molecular Sciences</i> (Vol. 16, Issue 2, pp. 3831–3855). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ijms16023831			
(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: (23/10/2024)					