

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. **19461** notificado el 06 de noviembre de 2024, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

Señala el Examinador que la reivindicación 1 no es clara por cuanto la expresión *“señal de focalización a membrana”* en ambigua y no queda claro si es una opción entre los radicales propuestos o si está definida por los mismos radicales mencionados.

De otro lado se objeta el uso de las expresiones *“ácido graso de cadena corta”* y *“ácido graso de cadena intermedia”* en las reivindicaciones 3 a 8, así como el uso de 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”* en la reivindicación 9.

Finalmente, se considera que los sustituyentes R1 y R2 no encuentran el debido soporte y se solicita limitarlos a los ejemplos encontrados en la Descripción.

En respuesta a las objeciones de claridad, se desea indicar que el Solicitante discrepa de la opinión del Examinador por las siguientes razones:

En primer lugar, a partir de la lectura de la reivindicación 1, resulta claro que la señal de focalización de membrana es una de las posibles selecciones de los radicales R1 y R2. Del mismo modo, al final de la reivindicación 1 se menciona cuáles son los posibles componentes específicos que pueden ser dicha señal de focalización de membrana. De esta manera no se considera que dicha alternativa afecte la claridad de la reivindicación 1.

Por otra parte, el soporte para la señal de focalización de membrana se encuentra específicamente en las páginas 10, 12, 36, 45 y 60 de la Descripción.

Adicionalmente, la Descripción en las páginas 33 y 34 menciona:

- *“Se debe apreciar que los derivados que tienen una señal de focalización, tal como una señal de focalización a la membrana de ácido graso o una señal de focalización a las mitocondrias de derivado de TPP, tienen una absorción mitocondrial incrementada y, como resultado, una potencia incrementada. Este efecto es pronunciado en células que dependen en gran medida de la biogénesis mitocondrial, tales como células madre cancerosas y células senescentes.”. La descripción en la página 60 menciona: “La adición de una señal de focalización a la membrana o una señal de focalización a las mitocondrias a la azitromicina, roxitromicina o telitromicina, incrementa significativamente la absorción mitocondrial del conjugado resultante, y mejora consecuentemente la actividad senolítica.”. Adicionalmente, la página 65 de la descripción menciona: “El ejemplo posterior, compuesto XXII, muestra un derivado de azitromicina, en el cual R1 es metilo y R2 es una señal de focalización a la membrana de ácido graso. En este ejemplo, R2 es una porción de ácido graso, de la señal de focalización a la membrana ácido mirístico. Se debe apreciar que el compuesto XXII se puede formar, a modo de ejemplo, a través de la mirostoilación, una técnica de lipidación conocida en el campo. Este ejemplo de un compuesto senolítico tiene una absorción mitocondrial incrementada en relación con la azitromicina, y como resultado una actividad senolítica incrementada”.*

Ahora bien, las expresiones “ácido graso de cadena corta”, “ácido graso de cadena intermedia” y “un compuesto senolítico caracterizado porque se selecciona de azitromicina, roxitromicina, telitromicina, un análogo de azitromicina, un análogo de roxitromicina y un análogo de telitromicina” resultan suficientemente claras para una

persona del oficio normalmente versada en la materia que tiene acceso a conocimientos básicos y a la Descripción de la presente solicitud. Lo anterior, conforme a lo establecido en la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en donde se señala (ver Sección 4.4.1):

- *“La descripción debe estar escrita en el lenguaje comprensible para la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica teniendo en cuenta que su nivel de conocimientos es más elevado que el nivel de conocimientos del público en general, pero no excede lo que puede esperarse de una persona debidamente calificada, por lo que no debe repetirse la explicación detallada de técnicas convencionales y habituales”*
(énfasis adicionado)

En vista de lo anterior, debe considerarse que las expresiones utilizadas a lo largo de la Descripción y Reivindicaciones sean aquellas normalmente empleadas en el campo técnico de la invención, lo cual sucede en el presente caso. Por lo tanto, no se considera necesario incluir información adicional que limite de manera innecesaria el alcance de las reivindicaciones.

En último lugar, se desea insistir en que el Solicitante tiene la facultad de reivindicar una generalización razonable de los ejemplos encontrados en la Descripción. Esto no quiere decir que las reivindicaciones deban estar limitadas únicamente a los ejemplos, según solicita el Examinador, toda vez que esto permitiría que el alcance protegido pueda ser fácilmente vulnerado sin cometer una infracción del derecho. Tal como señala la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (ver Sección 4.4.2):

- *“La invención puede estar suficientemente descrita si se aporta:
Un sólo ejemplo o un número razonable de ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, junto con sus conocimientos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no sólo algunas especies particulares reivindicadas, sin que requiera de un esfuerzo inventivo. En tal caso, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción”*.
(énfasis adicionado)

De este modo, se considera que la presente invención es clara y concisa, cumpliendo con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Nivel Inventivo

Para esta oportunidad, el Examinador ha citado nuevamente el documento D3: NC2021/0004427 y ha citado un nuevo documento D7: WO2016172615, considerando que la combinación de las enseñanzas de estos dos documentos afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Solicitante respetuosamente discrepa de la opinión del Examinador por las siguientes razones:

El Examinador afirma que una diferencia entre las reivindicaciones del solicitante y D3 es que *«uno de R1 y R2 son sustituyentes seleccionados independientemente entre átomos de H, metilo y grupos carbonilo»*. Esto es inexacto y da lugar a un examen que no tiene en cuenta realmente la materia reivindicada. La reivindicación independiente 1 recita, en parte, *«uno o ambos de R1 y R2 es una señal de focalización a la membrana, en donde la señal de focalización a la membrana se selecciona de ácido palmítico, ácido esteárico, ácido mirístico y ácido oleico, un ácido graso de cadena corta y un ácido graso de cadena intermedia»*. Como se desprende de las estructuras ilustradas, el resultado es un grupo acilo unido por amida, o una fracción de ácido graso unida a un nitrógeno en la estructura base. El Examinador no identifica una estructura remotamente comparable en el estado de la técnica citado.

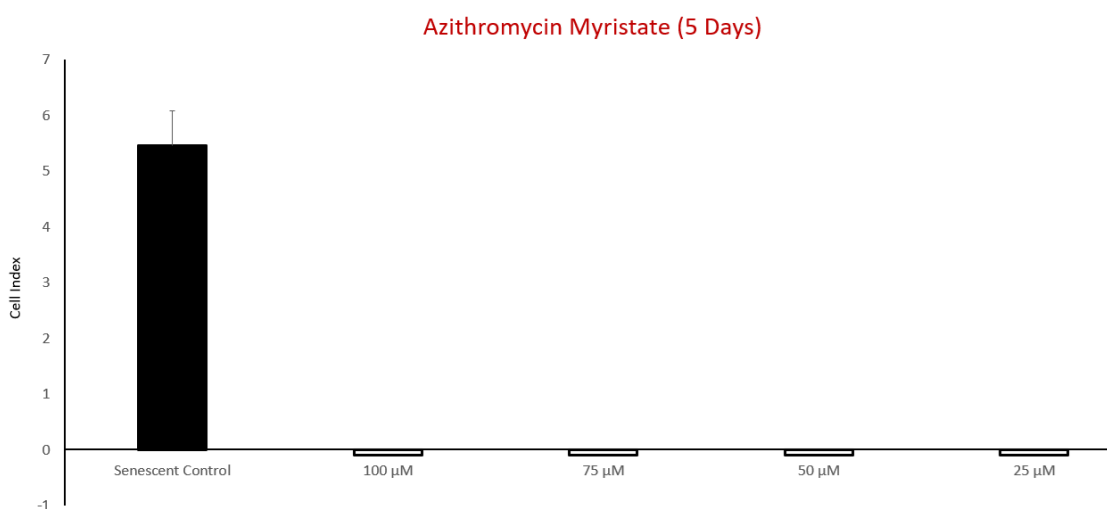
La tabla comparativa del Examinador parece basarse en D7 para justificar una modificación, pero el Solicitante y sus químicos orgánicos de nivel de doctorado no han podido determinar cómo o por qué algo en D7 sería relevante para las reivindicaciones de la presente solicitud. D7 se refiere a derivados del ácido N-acetil-murámico. La Tabla 1 en D7 describe grupos funcionales para el 3-amino del anillo oxano. Ninguno de los grupos de la Tabla 1 son las señales de focalización a la membrana mencionadas en la reivindicación 1. Por lo tanto, incluso si se conjugara un grupo funcional D7 con un compuesto D3, el resultado no estaría dentro del ámbito de las reivindicaciones de la presente solicitud.

Además, D7 guarda silencio **absoluto** sobre las razones para conjugar cualquier compuesto de D3 con un grupo de la Tabla 1 de D7, y mucho menos sobre cualquier base para modificar los compuestos de D3 y esperar algún éxito. Por ejemplo, ¿por

qué elegir los lugares de conjugación reflejados en las reivindicaciones del Solicitante? ¿Por qué elegir la modificación de la lipidación en ese lugar? ¿Por qué se esperaría que el compuesto resultante tuviera alguna actividad deseable? Los documentos del estado de la técnica citados en el Oficio acá respondido simplemente no proporcionan base alguna para abordar estas cuestiones, y mucho menos para abordarlas de una manera que dé lugar a las reivindicaciones de la presente solicitud.

La Descripción ilustra varias estructuras para los derivados reivindicados, e incluye una variedad de pruebas anecdóticas relativas a la mejor absorción y actividad de estos derivados. Sin embargo, el Solicitante desea proporcionar los siguientes resultados experimentales adicionales, en los cuales el compuesto XXII, un derivado de azitromicina con una fracción de miristato en el anillo de desosamina, se ensayó a concentraciones de 100 μM a 25 μM , utilizando el sistema de ensayo xCELLigence: xCELLigence Real-Time Cell Analysis System (ACEA Biosciences Inc.).

Como se describe en el último párrafo de la página 69 y primero de la página 70 de la Descripción, el ensayo utiliza fibroblastos de pulmón MRC-5 tratados con 100 pM BrdU para inducir senescencia, sembrados en pocillos y tratados con el Compuesto XXII o un control durante 5 días. La estructura del Compuesto XXII se proporciona en la página 66 de la descripción. El control fue un vehículo solo 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. A continuación se reporta una figura con los resultados obtenidos:



RTCA Data MRC-5 assay

Los resultados demuestran que el Compuesto XXII erradica completamente (> 99%) las células MRC-5 senescentes - drásticamente más que el compuesto no conjugado (compárese con 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.

De esta manera, se determinó que la señal de orientación de ácidos grasos aumenta la captación del compuesto a través de las paredes celulares, aumentando la eficacia del compuesto no conjugado.

Estos resultados son totalmente coherentes con la Descripción y no resultan obvios o evidentes a partir de lo conocido en D3 y/o D7.

En consecuencia, la materia reivindicada es novedosa e inventiva con respecto al estado de la técnica citada, cumpliendo así con las disposiciones de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

3. Conclusión

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

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/jms
P5586