

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. **NC2020/0005043**

Solicitud de registro Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:
**“MITOFLAVOSCINAS: LA FIJACIÓN COMO OBJETIVO DE ENZIMAS QUE
CONTIENEN FLAVINA ELIMINA CÉLULAS MADRE CANCEROSAS (CSCS)
AL INHIBIR LA RESPIRACIÓN MITOCONDRIAL”.**

Solicitante: **LUNELLA BIOTECH, INC.**

RESPUESTA OFICIO DE FORMA

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. 200779** notificado el 8 de mayo de 2020 y para el cual se solicitó prórroga, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Capítulo I o II

De acuerdo con la solicitud del Examinador, se allega con el presente memorial el reporte del Examen Preliminar Internacional (International Preliminary Report on Patentability - IPRP) correspondiente a la solicitud bajo estudio, con su traducción al castellano.

2. Cesión

Se adjunta el documento de cesión del derecho de los inventores Michael P. LISANTI y Federica SOTGIA al solicitante **LUNELLA BIOTECH, INC.** De tal manera que, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3. Conclusión

Así entonces, es posible establecer que se cumplen los requisitos formales dispuestos en el artículo 39 de la Decisión 486.

4. Anexos

- IPRP junto con su traducción al español
- Documentos de cesión de los inventores a las sociedades solicitantes

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

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

Calle 94 A No. 7 A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono (PBX): 7560770

Bogotá,
MCA/mg
P5415

PATENT COOPERATION TREATY

JUN 29 2020 PM1:42

From the INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING
AUTHORITY

To:

**JOSHUA B. BRADY
NIXON & VANDERHYTE P.C.
901 NORTH GLEBE ROAD, 11TH FLOOR
22203-1808 ARLINGTON, VA**

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)

25 JUN 2020

Applicant's or agent's file reference
JBB6814-0035

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2018/057093

International filing date
(day/month/year) **23 October 2018**
(23.10.2018)

Priority date
(day/month/year) **24 October 2017**
(24.10.2017)

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

ANDREW KOSAR

Telephone No. **571-272-0913**

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING
AUTHORITY

To:

**JOSHUA B. BRADY
NIXON & VANDERHYE P.C.
901 NORTH GLEBE ROAD, 11TH FLOOR
22203-1808 ARLINGTON, VA**

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

JBB6814-0035

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2018/057093

International filing date

(day/month/year) **23 October 2018
(23.10.2018)**

Priority date

(day/month/year) **24 October 2017
(24.10.2017)**

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

ANDREW KOSAR

Telephone No. 571-272-0913

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 JBB6814-0035	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2018/057093	International filing date (<i>day/month/year</i>) 23 October 2018 (23.10.2018)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 24 October 2017 (24.10.2017)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC: A61K 31/03, 33/18; C07C 25/18, 25/22 CPC: A61K 31/03, 33/18; C07C 25/18, 25/22		
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 <u>4</u> sheets, including this cover sheet.
3.	This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (<i>sent to the applicant and to the International Bureau</i>) a total of <u>17</u> 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 23 August 2019 (23.08.2019)	Date of completion of this report 16 June 2020 (16.06.2020)
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 ANDREW KOSAR Telephone No. 571-272-0913

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/US2018/057093

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 1-20 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.* 1-35 received by this Authority on 23 August 2019 (23.08.2019)
- ☒ the drawings:
pages 1/25-25/25 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 16 June 2020 (16.06.2020)
- ☐ 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."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/US2018/057093

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	2-20, 22-28, and 30-35	YES
	Claims	1, 21, and 29	NO
Inventive step (IS)	Claims	2-20, 22-28, and 30-35	YES
	Claims	1, 21, and 29	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-35	YES
	Claims	NONE	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

————— EXPLANATION —————

Claims 1 and 21 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Yagi et al. (hereinafter Yagi).

As per claim 1, Yagi discloses a mitoflavoscin having at least one fatty acid membrane; page 156, last two lines.

As per claim 21, Yagi discloses a mitoflavoscin having at least one fatty acid membrane; page 156, last two lines. Additionally, at page 158, the riboflavin dissolved in soybean oil was injected.

Claim 29 lacks novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Schwarz et al. (hereinafter Schwarz).

As per claim 29, Schwarz discloses a mitoflavin. At page 6105, Figure 2, flavin analogs are identified by expression experiments.

Claims 2-20, 22-28, and 30-35 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the instantly claimed invention.

Claims 1-35 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 1-35 are objected to under PCT Article 6 because the claims are not fully supported by the description. The description does not disclose the claimed invention in a manner sufficiently clear and complete for the claimed invention to be carried out by a person skilled in the art as required by PCT Article 5 because:

- 1) For claim 1-35, flavins are natural occurring products. These compounds are identified only by the ability to inhibit mitochondria function. What chemical compounds are prepared? Clarification is appreciated.
- 2) For claims 24-27, the method of identifying flavins are functional steps.

REPLACEMENT CLAIMS

What is claimed is:

1. A mitoflavoscin having at least one fatty acid membrane-targeting signal.
2. The mitoflavoscin of claim 1, wherein the mitoflavoscin comprises at least one of diphenyleneiodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, a pharmaceutically acceptable salt of diphenyleneiodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, diphenyliodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, and a pharmaceutically acceptable salt of diphenyliodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal,
3. The mitoflavoscin of claim 1, wherein the mitoflavoscin possesses at least one of anticancer activity, anti-aging activity, radiosensitizing activity, photosensitizing activity.
4. The mitoflavoscin of claim 2, wherein the mitoflavoscin possesses at least one of anticancer activity, anti-aging activity, radiosensitizing activity, photosensitizing activity.
5. The mitoflavoscin of claim 1, wherein the mitoflavoscin sensitizes cancer cells to at least one of chemotherapeutic agents, natural substances, and caloric restriction.
6. The mitoflavoscin of claim 2, wherein the mitoflavoscin sensitizes cancer cells to at least one of chemotherapeutic agents, natural substances, and caloric restriction.
7. The mitoflavoscin of claim 1, wherein the at least one fatty acid membrane-targeting signal is selected from palmitic acid, stearic acid, myristic acid, and oleic acid.
8. The mitoflavoscin of claim 2, wherein the at least one fatty acid membrane-targeting signal is selected from palmitic acid, stearic acid, myristic acid, and oleic acid.
9. The mitoflavoscin of claim 1, wherein the mitoflavoscin binds to at least one of flavin adenine dinucleotide and flavin mononucleotide.

10. The mitoflavoscin of claim 8, wherein the mitoflavoscin binds to at least one of flavin adenine dinucleotide and flavin mononucleotide.

11. The mitoflavoscin of claim 1, wherein the mitoflavoscin further comprises a mitochondria- targeting compound.

12. The mitoflavoscin of claim 11, wherein the mitochondria-targeting compound is at least one compound selected from the group comprising a second membrane targeting signal and a mitochondrial ribosome-targeting signal.

13. The mitoflavoscin of claim 12, wherein the second membrane targeting signal is selected from palmitic acid, stearic acid, myristic acid, and oleic acid.

14. The mitoflavoscin of claim 12, wherein the mitochondrial targeting signal is a compound selected from the group comprising tri-phenyl-phosphonium and guanidinium.

15. A method of treating cancer comprising administering to a patient in need thereof of a pharmaceutically effective amount of a mitoflavoscin having at least one fatty acid membrane-targeting signal and a pharmaceutically acceptable carrier.

16. The method of claim 15, wherein the mitoflavoscin comprises at least one of diphenyleneiodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, a pharmaceutically acceptable salt of diphenyleneiodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, diphenyliodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, and a pharmaceutically acceptable salt of diphenyliodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal.

17. A method of treating a microbial infection comprising administering to a patient in need thereof of a pharmaceutically effective amount of a mitoflavoscin having at least one fatty acid membrane-targeting signal and a pharmaceutically acceptable carrier.

18. The method of claim 17, wherein the mitoflavoscin comprises at least one of diphenyleneiodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, a pharmaceutically acceptable salt of diphenyleneiodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, diphenyliodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, and a pharmaceutically acceptable salt of diphenyliodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal.

19. A method of treating an age-related condition or infection comprising administering to a patient in need thereof of a pharmaceutically effective amount of a mitoflavoscin and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the mitoflavoscin has at least one fatty acid membrane-targeting signal.

20. The method of claim 19, wherein the mitoflavoscin comprises at least one of diphenyleneiodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, a pharmaceutically acceptable salt of diphenyleneiodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, diphenyliodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, and a pharmaceutically acceptable salt of diphenyliodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal.

21. A pharmaceutical composition comprising at least one mitoflavoscin, wherein the mitoflavoscin has at least one fatty acid membrane-targeting signal.

22. The pharmaceutical composition of claim 21, wherein the at least one mitoflavoscin comprises at least one of diphenyleneiodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, a pharmaceutically acceptable salt of diphenyleneiodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal, diphenyliodonium having at least one fatty acid membrane-targeting

signal, and a pharmaceutically acceptable salt of diphenyliodonium having at least one fatty acid membrane-targeting signal.

23. The pharmaceutical composition of claim 21, wherein the composition is labelled for at least one of treating a cancer, treating a bacterial infection, treating a pathogenic yeast infection, treating an age-related condition, and reducing the effects of aging.

24. A method of identifying a mitoflavoscin, the method comprising:
performing on a candidate compound known to bind to a flavin-containing enzyme at least one of a phenotypic drug screen and a mitochondrial inhibition screen; and
validating the candidate compound's function as a mitochondrial inhibitor.

25. The method of claim 24, wherein the phenotypic drug screen comprises an ATP-depletion assay.

26. The method of claim 24, wherein the phenotypic drug screening comprises at least one of an extracellular acidification rate assay and an oxygen consumption rate assay.

27. The method of claim 24, further comprising testing the identified mitoflavoscin for at least one of anti-cancer activity and anti-microbial activity.

28. The method of claim 27, wherein the anti-cancer activity tested is mammosphere formation.

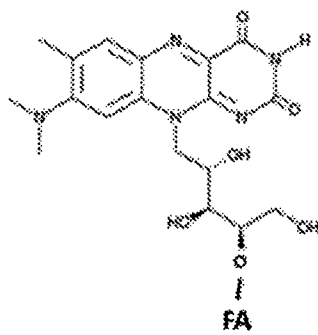
29. A mitoflavin.

30. The mitoflavin of claim 32, further comprising at least one of a membrane-targeting signal and a mitochondrial-targeting signal.

31. A method for inducing riboflavin-deficiency in a cancer stem cell comprising delivering administering at least one mitoflavin.

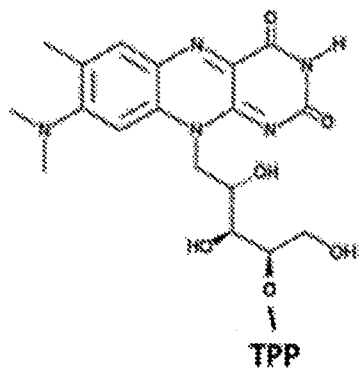
32. The method of claim 31, wherein the mitoflavin comprises at least one of a membrane-targeting signal and a mitochondrial-targeting signal.

33. The mitoflavin of claim 29, comprising the general formula



, wherein FA is a fatty acid.

34. The mitoflavin of claim 29, comprising the general formula



, wherein TPP is a triphenyl phosphonium moiety.

35. The method of claim 24, wherein validating the candidate compound's function as a mitochondrial inhibitor comprises performing, on the candidate compound, at least one of metabolic flux analysis, a mammosphere formation assay, a viability assay, an antibacterial assay, and an antifungal activity assay.

BEFORE THE WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

Applicants: LUNELLA BIOTECH, INC. et al.

International Application No. PCT/US2018/057093 Our Ref.: JBB-6814-0035

International Filing Date: October 23, 2018

Title: MITOFLAVOSCINS: TARGETING FLAVIN-CONTAINING ENZYMES
ELIMINATES CANCER STEM CELLS (CSCS) BY INHIBITING
MITOCHONDRIAL RESPIRATION

August 23, 2019

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 January 3, 2019 ("ISR/WO"), and within the time limits allowed, Applicants respectfully provide the attached Replacement Claims as amended under Article 34. Attached are five (5) new sheets of replacement claims to replace the claims on pages 21-24 of the originally filed application. Applicants provide the following description of amendments made under Article 34. No new matter has been added.

Original claims 1 and 2 are amended. Claims 3-6 are unchanged. Claims 7-13 are amended. Claim 14 is unchanged. Claims 15-22 are amended. Claim 23 is unchanged. Claim 24 is amended. Claims 25 and 26 are unchanged. Claim 27 is amended. Claims 28-32 are unchanged. Claims 33-35 are new. 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, 2, 7, 8, 11-13, and 15-22 recite a fatty acid membrane-targeting signal attached to the mitoflavoscin. The basis for amendments to claims 1, 2, 7, 8, 11-13, and 15-22 may be found in paragraphs [0042] and [0045] of the Specification.

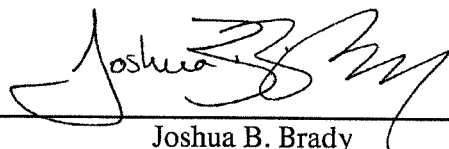
- Claims 9 and 10 are amended for consistency with their respective base claims. The basis for amendments to claims 9 and 10 may be found in original claims 8 and 9, and paragraph [0041] of the Specification.
- Claim 24 is amended to clarify that the candidate compounds bind to a Flavin-containing enzyme, and to recite validating mitochondrial inhibition function. The basis for amendments to claim 24 may be found in the Abstract, paragraphs [0001], [005], and [0028] of the Specification. Claim 27 is amended for consistency with claim 24.
- New claims 33 and 34 recite chemical structures for mitoflavin compounds. The basis for new claims 33 and 34 is Figure 18 and the associated description in the Specification.
- New claim 35 recites assays for validating mitochondrial inhibition function. The basis for new claim 35 may be found in the original Specification at, for example, paragraphs [0031] and [0032] of the Specification.

The original Specification provides support for the Replacement Claims, and no new matter has been added. 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
Demand

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 ADMINISTRACIÓN DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

JUN 29 2020 PM 1:42

Destinatario:

**JOSHUA B. BRADY
NIXON & VANDERHYE P.C.**

**901 NORTH GLEBE ROAD, 11TH FLOOR
22203-1808 ARLINGTON, VA**

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)

Fecha de expedición
(día/mes/año)

25 JUN 2020

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario

JBB6814-0035

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional N°
PCT/US2018/057093

Fecha de presentación internacional
(día/mes/año) **23 Octubre 2018**
(23.10.2018)

Fecha de prioridad (día/mes/año)
24 Octubre 2017
(24.10.2017)

Solicitante

LUNELLA BIOTECH, INC.

1. Se notifica al solicitante que la Administración encargada del examen preliminar internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
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 exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

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 desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas Oficinas) (Artículo 39.1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo del informe de examen preliminar internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía del Solicitante 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 a 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 Administración encargada
del examen preliminar internacional
**COMISIONADO PARA PATENTES MAIL STOP PCT,
ATTN: IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA VA
22313, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
N° de fax: **(571) 273-8300**

Funcionario autorizado

ANDREW KOSAR

571-272-0913

N° de teléfono:

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De: LA ADMINISTRACIÓN DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

Destinatario:

**JOSHUA B. BRADY
NIXON & VENDERHYE P.C.**

**901 NORTH GLEBE ROAD, 11TH FLOOR
22203-1808 ARLINGTON, VA**

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)

Fecha de expedición
(día/mes/año)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario
JBB6814-0035

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional N°
PCT/US2018/057093

Fecha de presentación internacional
(día/mes/año) **23 Octubre 2018**
(23.10.2018)

Fecha de prioridad (día/mes/año)
24 Octubre 2017
(24.10.2017)

Solicitante

LUNELLA BIOTECH, INC.

1. Se notifica al solicitante que la Administración encargada del examen preliminar internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
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 exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

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 desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas Oficinas) (Artículo 39.1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo del informe de examen preliminar internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía del Solicitante 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 a 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 Administración encargada
del examen preliminar internacional
**COMISIONADO PARA PATENTES MAIL STOP PCT,
ATTN: IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA VA
22313-1450, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
N° de fax: **22313-1450**
(571) 273-8300

Funcionario autorizado

ANDREW KOSAR

N° de teléfono: **571-272-0913**

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 JBB6814-0035		PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Ver formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional N° PCT/US2018/057093	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 23 Octubre 2018 (23.10.2018)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24 Octubre 2017 (24.10.2017)	
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP IPC: A61K 31/03, 33/18; C07C 25/18, 25/22 CPC: A61K 31/03, 33/18; C07C 25/18, 25/22			
Solicitante LUNELLA BIOTECH, INC.			

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36. 2. Este INFORME comprende <u>4</u> hojas, incluida la presente hoja de portada. 3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de <u>7</u> hojas, descritas a continuación: ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas, y/u hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración, a menos que estas hojas hubieran sido reemplazadas o canceladas, y cualquier escrito de acompañamiento (ver Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT). ☐ hojas que contienen rectificaciones no tomadas en cuenta por esta Administración porque no estuvieran disponibles en el momento en el que esta Administración comenzó a elaborar este informe, así como los escritos de acompañamiento (Reglas 66.4bis, 70.2.e), 70.16 y 91.2) ☐ hojas de reemplazo y escritos de acompañamiento, que esta Administración considera que, o bien 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 un escrito indicando la base para la modificación en la solicitud tal y como se presentó, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario (ver Regla 70.16.b)). b. ☐ (remitido 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 3ter del Anexo C de las Instrucciones Administrativas).	
4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: ☒ 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 ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención ☒ 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 documentos citados ☐ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional ☒ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional	

Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 23 Agosto 2019 (23.08.2019)	Fecha de finalización del presente informe 16 Junio 2020 (16.06.2020)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional COMISIONADO PARA PATENTES MAIL STOP PCT, ATTN: IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA, VA 22313-1450, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA N° de fax: (571) 273-8300	Funcionario autorizado ANDREW KOSAR N° de teléfono: 571-272-0913

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional N°
PCT/US2018/057093

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base:
☒ de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
☐ de una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según 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, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina Receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:
☐ la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada/enviada
☒ la descripción: páginas **1-20** _____, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
páginas* _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
páginas* _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
☒ las reivindicaciones: números _____, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
números* _____, modificadas (acompañadas de una declaración) según el Artículo 19
números* **1-35** _____ recibidas por esta Administración en fecha **23 Agosto 2019 (23.08.2019)**
☒ los dibujos: páginas **1/25-25/25** _____, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
páginas* _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
Páginas* _____ recibidas por esta Administración 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. ☐ Esta opinión se ha establecido como si (algunas de) las modificaciones listadas más abajo no se hubieran realizado ya que, o bien se considera que van más allá de la divulgación de la invención 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. ☐ Esta opinión se ha establecido:
☐ tomando en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración 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 Administración 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):
☒ esta Administración ha realizado una búsqueda complementaria el **16 Junio 2020 (16.06.2020)**
☐ se han recuperado documentos adicionales durante la búsqueda complementaria
☐ esta Administración 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) Administración(es) _____ ha(n) sido recibido(s) y tomados(s) en consideración para establecer esta opinión (Regla 45bis.8.b) y c))

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°
PCT/US2018/057093

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

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones	2-20, 22-28 y 30-35	SÍ
	Reivindicaciones	1, 21, y 29	NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones	2-20, 22-28, y 30-35	SÍ
	Reivindicaciones	1, 21, y 29	NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-35	SÍ
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

-----EXPLICACIÓN-----

Las reivindicaciones 1 y 21 carecen de novedad en virtud del artículo 33 (2) del PCT, tal como lo anticipan Yagi et al. (en adelante Yagi).

Según la reivindicación 1, Yagi describe una mitoflavoscina que tiene al menos una membrana de ácido graso; página 156, últimas dos líneas.

Según la reivindicación 21, Yagi describe una mitoflavoscina que tiene al menos una membrana de ácido graso; página 156, últimas dos líneas. Además, en la página 158, se inyectó la riboflavina disuelta en aceite de soja.

La reivindicación 29 carece de novedad en virtud del artículo 33 (2) del PCT, tal como anticipa Schwarz et al. (en adelante Schwarz).

Según la reivindicación 29, Schwarz revela una mitoflavina. En la página 6105, Figura 2, los análogos de flavina se identifican mediante experimentos de expresión.

Las reivindicaciones 2-20, 22-28 y 30-35 cumplen los criterios establecidos en el artículo 33 (2) - (3) del PCT, porque la técnica anterior no enseña ni sugiere de manera justa la invención reivindicada al instante.

Las reivindicaciones 1 a 35 cumplen los criterios establecidos en el artículo 33 (4) del PCT y, por lo tanto, tienen aplicación industrial porque la materia objeto de la reclamación puede hacerse o utilizarse en la industria.

Recuadro VIII. Observaciones relativas a la solicitud internacional

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos y sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

Las reclamaciones 1 a 35 están objetadas en virtud del artículo 6 del PCT porque la descripción no respalda plenamente las reclamaciones. La descripción no revela la invención reivindicada de una manera suficientemente clara y completa para que una persona experta en la técnica pueda llevar a cabo la invención reivindicada como lo requiere el Artículo 5 del PCT porque:

1) Para la reivindicación 1-35, las flavinas son productos naturales. Estos compuestos se identifican solo por la capacidad de inhibir la función mitocondrial. ¿Qué compuestos químicos se preparan? Se agradece la aclaración.

2) Para las reivindicaciones 24 a 27, el método para identificar flavinas son pasos funcionales.

REIVINDICACIONES DE REEMPLAZO

Lo que se reivindica es:

1. Una mitoflavoscina que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana.
- 5 2. La mitoflavoscina de conformidad con la reivindicación 1, en donde la mitoflavoscina comprende por lo menos uno del difenilyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana, una sal farmacéuticamente aceptable de difenilyodonio que
10 tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana, difenilyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana, y una sal farmacéuticamente aceptable de difenilyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como
15 objetivo la membrana.
3. La mitoflavoscina de conformidad con la reivindicación 1, en donde la mitoflavoscina posee al menos una actividad de actividad anticancerosa, actividad anti-envejecimiento, actividad radiosensibilizante, actividad
20 fotosensibilizante.
4. La mitoflavoscina de conformidad con la reivindicación 2, en donde la mitoflavoscina posee al menos una actividad de actividad anticancerosa, actividad anti-envejecimiento, actividad radiosensibilizante, actividad
25 fotosensibilizante.

5. La mitoflavoscina de conformidad con la reivindicación 1, en donde la mitoflavoscina sensibiliza las células cancerosas a por lo menos uno de los agentes quimioterapéuticos, sustancias naturales y restricción calórica.

6. La mitoflavoscina de conformidad con la reivindicación 2, en donde la mitoflavoscina sensibiliza las células cancerosas a por lo menos uno de los agentes quimioterapéuticos, sustancias naturales y restricción calórica.

7. La mitoflavoscina de conformidad con la reivindicación 1, en donde por lo menos la señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana se selecciona de ácido palmítico, ácido esteárico, ácido mirístico y ácido oleico.

8. La mitoflavoscina de conformidad con la reivindicación 2, en donde por lo menos la señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana se selecciona de ácido palmítico, ácido esteárico, ácido mirístico y ácido oleico.

9. La mitoflavoscina de conformidad con la reivindicación 1, en donde la mitoflavoscina se enlaza a por lo menos uno de dinucleótido de flavina y adenina y mononucleótido de flavina.

10. La mitoflavoscina de conformidad con la

reivindicación 8, en donde la mitoflavoscina se enlaza a por lo menos uno de dinucleótido de flavina y adenina y mononucleótido de flavina.

11. La mitoflavoscina de conformidad con la
5 reivindicación 1, en donde la mitoflavoscina comprende además un compuesto que fija como objetivo las mitocondrias.

12. La mitoflavoscina de conformidad con la reivindicación 11, en donde el compuesto que fija como objetivo las mitocondrias es por lo menos un compuesto
10 seleccionado del grupo que comprende una segunda señal que fija como objetivo la membrana y una señal que fija como objetivo el ribosoma mitocondrial.

13. La mitoflavoscina de conformidad con la reivindicación 12, en donde la segunda señal que fija como
15 objetivo la membrana se selecciona de ácido palmítico, ácido esteárico, ácido mirístico y ácido oleico.

14. La mitoflavoscina de conformidad con la reivindicación 12, en donde la señal que fija como objetivo las mitocondrias es un compuesto seleccionado del grupo que
20 comprende tri-fenil-fosfonio y guanidinio.

15. Un método de tratamiento de cáncer que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad farmacéuticamente efectiva de una mitoflavoscina que tiene por lo menos una señal de ácido
25 graso que fija como objetivo la membrana y un portador

farmacéuticamente aceptable.

16. El método de conformidad con la reivindicación 15, en donde la mitoflavoscina comprende por lo menos uno de difenilenyodonio que tiene por lo menos una
5 señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana, una sal farmacéuticamente aceptable de difenilenyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana, difenilyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana,
10 y una sal farmacéuticamente aceptable de difenilyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana.

17. Un método de tratamiento de una infección microbiana que comprende administrar a un paciente en
15 necesidad del mismo, una cantidad farmacéuticamente efectiva de una mitoflavoscina que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana y un portador farmacéuticamente aceptable.

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, en donde la mitoflavoscina comprende por lo menos uno de difenilenyodonio que tiene por lo menos una
20 señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana, una sal farmacéuticamente aceptable de difenilenyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana, difenilyodonio que tiene por lo menos
25 objetivo la membrana, difenilyodonio que tiene por lo menos

una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana y una sal farmacéuticamente aceptable de difenilyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana.

5 19. Un método de tratamiento de una condición relacionada con la edad o infección que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad farmacéuticamente efectiva de una mitoflavoscina y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la
10 mitoflavoscina tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana.

 20. El método de conformidad con la reivindicación 19, en donde la mitoflavoscina comprende por lo menos uno de difenilenyodonio que tiene por lo menos una
15 señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana, una sal farmacéuticamente aceptable de difenilenyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana, difenilyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana
20 y una sal farmacéuticamente aceptable de difenilyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana.

 21. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos una mitoflavoscina, en donde la mitoflavoscina
25 tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como

objetivo la membrana.

22. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 21, en donde por lo menos la mitoflavoscina comprende por lo menos uno de difenilenyodonio
5 que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana, una sal farmacéuticamente aceptable de difenilenyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana, difenilyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como
10 objetivo la membrana y una sal farmacéuticamente aceptable de difenilyodonio que tiene por lo menos una señal de ácido graso que fija como objetivo la membrana.

23. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 21, en donde la composición es
15 etiquetada para por lo menos uno del tratamiento de un cáncer, tratamiento de una infección bacteriana, tratamiento de una infección por levadura patógena, tratamiento de una condición relacionada con la edad y reducción de los efectos del envejecimiento.

20 24. Un método para identificar una mitoflavoscina, el método comprende: realizar en un compuesto candidato que se sabe que se enlaza a una enzima que contiene flavina por lo menos en uno de un examen fenotípico de fármacos y un examen de inhibición mitocondrial; y validar
25 la función del compuesto candidato como un inhibidor

mitochondrial.

25. El método de conformidad con la reivindicación 24, en donde el examen fenotípico de fármacos comprende un ensayo de empobrecimiento de ATP.

5 26. El método de conformidad con la reivindicación 24, en donde el examen fenotípico de fármacos comprende por lo menos uno de un ensayo de tasa de acidificación extracelular y un ensayo de tasa de consumo de oxígeno.

10 27. El método de conformidad con la reivindicación 24, que comprende además someter a prueba la mitoflavoscina identificada por al menos una de actividad anticancerosa y actividad antimicrobiana.

15 28. El método de conformidad con la reivindicación 27, en donde la actividad anticancerosa sometida a prueba es la formación de mamóferas.

29. Una mitoflavina.

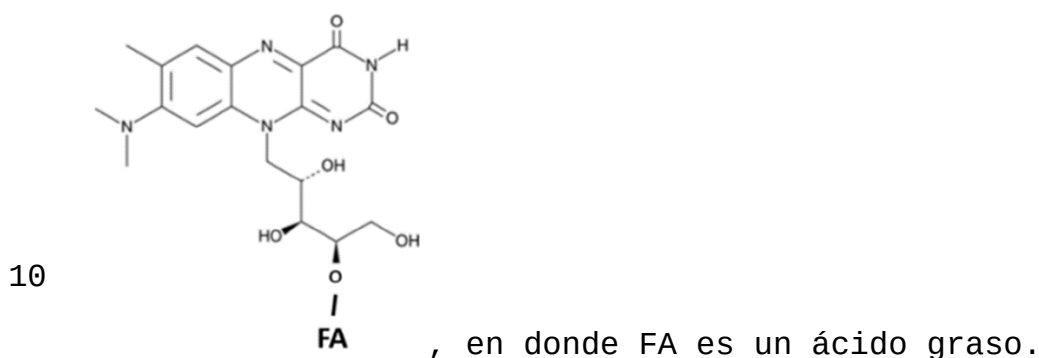
20 30. La mitoflavina de conformidad con la reivindicación 32, que comprende además por lo menos una de una señal que fija como objetivo la membrana y una señal que fija como objetivo las mitocondrias.

31. Un método para inducir una deficiencia de riboflavina en una célula madre cancerosa que comprende la administración de por lo menos una mitoflavina.

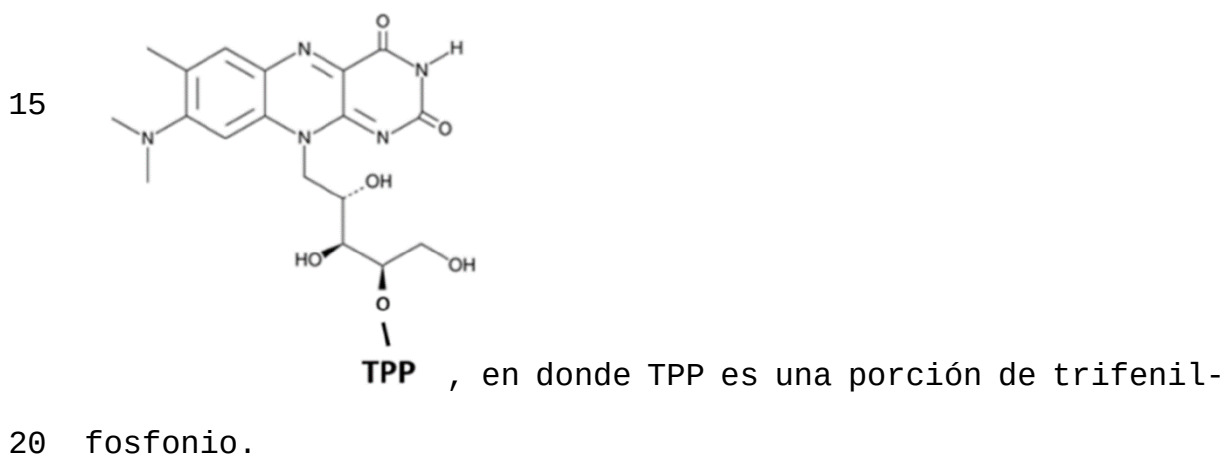
25 32. El método de conformidad con la

reivindicación 31, en donde la mitoflavina comprende por lo menos una de una señal que fija como objetivo la membrana y una señal que fija como objetivo las mitocondrias.

33. La mitoflavina de conformidad con la reivindicación 29, que comprende la fórmula general



34. La mitoflavina de conformidad con la reivindicación 29, que comprende la fórmula general



35. El método de conformidad con la reivindicación 24, en donde la validación de la función del compuesto candidato como un inhibidor mitocondrial comprende realizar, en el compuesto candidato, por lo menos uno del análisis de flujo metabólico, ensayo de formación de mamosferas, ensayo

25

de viabilidad, ensayo antibacteriano y ensayo de actividad antifúngica.

5

10

ANTE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Solicitantes: LUNELLA BIOTECH, INC. et al.

Solicitud Internacional No. PCT/US2018/057093 N/Ref.: JBB-6814-0035

Fecha de Presentación Internacional : Octubre 23, 2018

Título: MITOFLAVOSCINAS: LA FIJACIÓN COMO OBJETIVO DE ENZIMAS QUE
CONTIENEN FLAVINA ELIMINA CÉLULAS MADRE CANCEROSAS (CSCS)
AL INHIBIR LA RESPIRACIÓN MITOCONDRIAL

Agosto 23, 2019

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Comisionado de Patentes
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sr:

ENMIENDA CON ARREGLO AL ARTÍCULO
PCT 34 CARTA EXPLICATIVA

En respuesta al Informe de búsqueda internacional y la Opinión escrita del 3 de enero de 2019 ("ISR / WO"), y dentro de los límites de tiempo permitidos, los Solicitantes respetuosamente presentan las Reivindicaciones de reemplazo adjuntas, según enmendado en virtud del Artículo 34. Se adjuntan cinco (5) nuevas hojas de reivindicaciones de reemplazo para reemplazar las reivindicaciones en las páginas 21-24 de la solicitud presentada originalmente. Los solicitantes proporcionan la siguiente descripción de las modificaciones realizadas en virtud del Artículo 34. No se ha agregado ningún asunto nuevo.

Las reivindicaciones originales 1 y 2 se modifican. Las reivindicaciones 3 a 6 no cambian. Se modifican las reivindicaciones 7 a 13. La reivindicación 14 no ha cambiado. Se modifican las reivindicaciones 15-22. La reivindicación 23 no ha cambiado. La reivindicación 24 se modifica. Las reivindicaciones 25 y 26 no han cambiado. Se modifica la reivindicación 27. Las reivindicaciones 28-32 no cambian. Las reivindicaciones 33-35 son nuevas. La base para las nuevas reivindicaciones se puede encontrar en las reivindicaciones originales y en toda la especificación original. Una base demostrativa para los nuevos reclamos es la siguiente.

- Las reivindicaciones 1, 2, 7, 8, 11-13 y 15-22 recitan una señal dirigida a la membrana de ácido graso unida a la mitoflavoscina. La base para las enmiendas a las reivindicaciones 1, 2, 7, 8, 11-13 y 15-22 se puede encontrar en los párrafos [0042] y [0045] de la especificación.

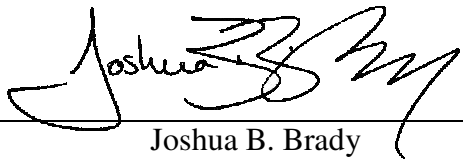
- Las reivindicaciones 9 y 10 se modifican para mantener la coherencia con sus respectivas reivindicaciones básicas. La base para las enmiendas a las reivindicaciones 9 y 10 se puede encontrar en las reivindicaciones originales 8 y 9, y en el párrafo [0041] de la especificación.
- La reivindicación 24 se modifica para aclarar que los compuestos candidatos se unen a una enzima que contiene Flavin y recitar la función de inhibición mitocondrial de validación. La base para las enmiendas a la reivindicación 24 se puede encontrar en el Resumen, párrafos [0001], [005] y [0028] de la especificación. La reivindicación 27 se modifica por coherencia con la reivindicación 24.
- Las nuevas reivindicaciones 33 y 34 recitan estructuras químicas para compuestos de mitoflavina. La base para las nuevas reivindicaciones 33 y 34 es la Figura 18 y la descripción asociada en la especificación.
- La nueva reivindicación 35 recita ensayos para validar la función de inhibición mitocondrial. La base para la nueva reivindicación 35 se puede encontrar en la especificación original en, por ejemplo, los párrafos [0031] y [0032] de la especificación.

La Especificación original brinda soporte para las Reclamaciones de Reemplazo, y no se ha agregado ningún asunto nuevo. 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 & VANDERHYE P.C.

Por:


Joshua B. Brady
Reg. No. 68,190

Anexos:
Hojas de Reemplazo
Demanda

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

Attorney Docket Number	JBB-6814-0035
First Named Inventor	LISANTI, Michael P.

**INVENTOR'S DECLARATION AND ASSIGNMENT FOR UTILITY OR DESIGN PATENT APPLICATION (37 CFR 1.63)
USING AN APPLICATION DATA SHEET (37 CFR 1.76)**

☐ Declaration Submitted With Initial Filing

OR

☐ Declaration Submitted After Initial Filing (surcharge (37 C.F.R. § 1.16(f)) required)

**MITOFLAVOSCINS: TARGETING FLAVIN-CONTAINING ENZYMES ELIMINATES CANCER STEM CELLS
(CSCS) BY INHIBITING MITOCHONDRIAL RESPIRATION**

(Title of the Invention)

As a below named inventor, I hereby declare that:

This declaration is directed to:

☐ the attached application, or

☐ United States Application Number _____, filed _____, or

☒ PCT International application number PCT/US2018/057093, filed October 23, 2018.

The above-identified application was made or authorized to be made by me.

I believe I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

WHEREAS, the undersigned (hereinafter ASSIGNOR), has made an invention in the Application identified above.

WHEREAS, LUNELLA BIOTECH, INC. (hereinafter ASSIGNEE), an entity, having a place of business at 145 Richmond Road, Ottawa, Ontario K1Z 1A1 (Canada), is desirous of acquiring an interest therein;

NOW, THEREFORE, in consideration of ASSIGNOR'S agreement with ASSIGNEE and/or other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, the said ASSIGNOR by these presents hereby sells, assigns, and transfers unto the said ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives, ASSIGNOR'S entire right, title and interest in the United States of America and all foreign countries, in and to the invention as described in the aforesaid application, and to the said application and to all subsequent applications based thereon including any and all continuations, divisions, reissues, and substitutes of said application, and all resulting patents, together with the right of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, Inter-American Convention Relating to Patents, Designs and Industrial Models, and any other international agreements to which the United States of America adheres, and the ASSIGNOR hereby authorizes and requests the Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to ASSIGNEE, for its interest as ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives. It is understood and agreed that ASSIGNEE'S attorneys Nixon & Vanderhye P.C. have represented only ASSIGNEE and will continue to represent only ASSIGNEE with respect to this invention;

ASSIGNOR hereby agrees to transfer a like interest upon request of said ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives, and without further remuneration, in and to any improvements, and applications for patents based thereon, growing out of or related to the said invention;

ASSIGNOR hereby agrees to execute any papers by ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives, deemed essential to ASSIGNEE'S full protection and title in and to the invention hereby transferred; and

ASSIGNOR hereby agrees, upon request of ASSIGNEE, and without further remuneration, to execute any and all papers desired by ASSIGNEE, for the filing and granting of foreign applications and the perfecting of title thereto in ASSIGNEE.

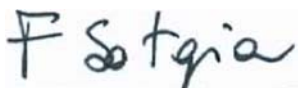
AGREED and executed as noted below:

LEGAL NAME OF INVENTOR/JOINT INVENTOR:

(E.g., Given Name (first and middle (if any)) and Family Name or Surname)

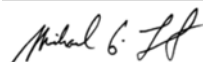
Federica Sotgia

Inventor's Signature:



Date: November 19, 2018

Accepted by Assignee:



President, Lunella Biotech, Inc.

Date: November 19, 2018

Attorney Docket Number	JBB-6814-0182
First Named Inventor	LISANTI, Michael P.

**INVENTOR'S DECLARATION AND ASSIGNMENT FOR UTILITY OR DESIGN PATENT APPLICATION (37 CFR 1.63)
USING AN APPLICATION DATA SHEET (37 CFR 1.76)**

☐ Declaration Submitted With Initial Filing

OR

☐ Declaration Submitted After Initial Filing (surcharge (37 C.F.R. § 1.16(f)) required)

**MITOFLAVOSCINS: TARGETING FLAVIN-CONTAINING ENZYMES ELIMINATES CANCER STEM CELLS
(CSCS) BY INHIBITING MITOCHONDRIAL RESPIRATION**

(Title of the Invention)

As a below named inventor, I hereby declare that:

This declaration is directed to:

☐ the attached application, or

☐ United States Application Number _____, filed _____, or

☒ PCT International application number PCT/US2018/057093, filed October 23, 2018.

The above-identified application was made or authorized to be made by me.

I believe I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

WHEREAS, the undersigned (hereinafter ASSIGNOR), has made an invention in the Application identified above.

WHEREAS, LUNELLA BIOTECH, INC. (hereinafter ASSIGNEE), an entity, having a place of business at 145 Richmond Road, Ottawa, Ontario K1Z 1A1 (Canada), is desirous of acquiring an interest therein;

NOW, THEREFORE, in consideration of ASSIGNOR'S agreement with ASSIGNEE and/or other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, the said ASSIGNOR by these presents hereby sells, assigns, and transfers unto the said ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives, ASSIGNOR'S entire right, title and interest in the United States of America and all foreign countries, in and to the invention as described in the aforesaid application, and to the said application and to all subsequent applications based thereon including any and all continuations, divisions, reissues, and substitutes of said application, and all resulting patents, together with the right of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, Inter-American Convention Relating to Patents, Designs and Industrial Models, and any other international agreements to which the United States of America adheres, and the ASSIGNOR hereby authorizes and requests the Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to ASSIGNEE, for its interest as ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives. It is understood and agreed that ASSIGNEE'S attorneys Nixon & Vanderhye P.C. have represented only ASSIGNEE and will continue to represent only ASSIGNEE with respect to this invention;

ASSIGNOR hereby agrees to transfer a like interest upon request of said ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives, and without further remuneration, in and to any improvements, and applications for patents based thereon, growing out of or related to the said invention;

ASSIGNOR hereby agrees to execute any papers by ASSIGNEE, its successors, assigns, and legal representatives, deemed essential to ASSIGNEE'S full protection and title in and to the invention hereby transferred; and

ASSIGNOR hereby agrees, upon request of ASSIGNEE, and without further remuneration, to execute any and all papers desired by ASSIGNEE, for the filing and granting of foreign applications and the perfecting of title thereto in ASSIGNEE.

AGREED and executed as noted below:

Legal Name of Additional Joint Inventor, if any:

(E.g., Given Name (first and middle (if any)) and Family Name or Surname)

Michael P. Lisanti

Inventor's Signature:



Date: November 19, 2018

Accepted by Assignee:



Date: November 19, 2018

President, Lunella Biotech, Inc.

Número Archivo Abogado	JBB-6814-0035
Primer inventor Nombrado	LISANTI, Michael P.

IDeCLARACIÓN Y ASIGNACIÓN DE INVENTOR PARA APLICACIÓN DE PATENTES DE UTILIDAD O DISEÑO (37 CFR 1.63)
USO DE UNA HOJA DE DATOS DE APLICACIÓN (37 CFR 1.76)

- ☐ Declaración presentada con la presentación inicial
- O**
- ☐ Declaración presentada después de la presentación inicial (recargo (37 C.F.R. § 1.16 (f)) requerido)

MITOFLAVOSCINAS: LA FIJACIÓN COMO OBJETIVO DE ENZIMAS QUE CONTIENEN FLAVINA ELIMINA
CÉLULAS MADRE CANCEROSAS (CSCS) AL INHIBIR LA RESPIRACIÓN MITOCONDRIAL

((Título de la invención))

Como inventor nombrado a continuación, declaro que:

Esta declaración está dirigida a:

- ☐ a solicitud adjunta, o
- ☐ Número de Solicitud de Estados Unidos _____ presentada _____, o
- ☒ Número de Solicitud internacional PCT PCT/US2018/057093 presentada el 23 de octubre de 2018.

La solicitud identificada arriba fue hecha o autorizada para ser hecha por mí.

Considero que soy el inventor original o un inventor conjunto original de una invención reivindicada en la solicitud.

Por la presente, reconozco que cualquier declaración falsa intencional hecha en esta declaración es punible bajo 18 U.S.C. 1001 por multa o prisión de no más de cinco (5) años, o ambos.

POR CUANTO, el abajo firmante (en adelante, el CEDENTE), ha realizado una invención en la Solicitud identificada anteriormente.

POR CUANTO, LUNELLA BIOTECH, INC. (En adelante CESIONARIO), una entidad, que tiene una oficina y lugar de negocios en 145 Richmond Road, Ottawa, Ontario K1Z 1A1 (Canadá), desea adquirir un interés en el mismo;

AHORA, POR TANTO, en consideración del acuerdo del CEDENTE con el CESIONARIO y/u otra consideración buena y valiosa, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por la presente, el CEDENTE mencionado por estos presentes vende, asigna y transfiere a dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, el derecho, el título y el interés completo del CEDENTE en los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros, en y para la invención como se describe en la solicitud mencionada anteriormente, y para dicha solicitud y para todas las solicitudes posteriores basadas en ella, incluyendo todas y cada una de las continuaciones, divisiones, reemisiones y sustitutos de dicha solicitud, y todas las patentes resultantes, junto con el derecho de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, Convención Interamericana sobre Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquier otro acuerdo internacional al que se adhieran los Estados Unidos de América, y el CEDENTE por el presente autoriza y solicita al Comisionado de Patentes y Marcas Registradas que emita dichas Cartas de Patentes al CESIONARIO, por su interés como CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y representantes legales. Se entiende y acuerda que los abogados del CESIONARIO Nixon & Vanderhye P.C. ha representado solo al CESIONARIO y continuará representando solo al CESIONARIO con respecto a esta invención;

El CESIONARIO acuerda transferir un interés similar a solicitud de dicho CEDENTE, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, y sin remuneración adicional, en y para cualquier mejora, y solicitudes de patentes basadas en el mismo, que surjan o estén relacionadas con dicho invento;

El CESIONARIO se compromete a ejecutar cualquier documento del CEDENTE, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que se considere esencial para la protección y el título completo del CESIONARIO en la invención transferida por el presente; y

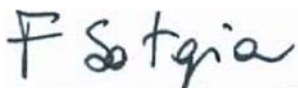
El CESIONARIO acuerda, a solicitud del CEDENTE, y sin remuneración adicional, ejecutar todos y cada uno de los documentos deseados por el CESIONARIO, para la presentación y concesión de solicitudes extranjeras y el perfeccionamiento del título por el CESIONARIO.

ACUERDO y ejecutado como se indica a continuación:

NOMBRE LEGAL DEL INVENTOR / INVENTOR CONJUNTO:

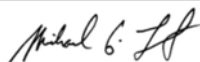
Por ejemplo, nombre de pila (primer y segundo nombre (si corresponde)) y apellido o apellido) Federica Sotgia

Firma del inventor:



Fecha: Noviembre 19, 2018

Aceptado por Cesionario



Presidente, Lunella Biotech, Inc.

Fecha: Noviembre 19, 2018

Número Archivo Abogado	JBB-6814-0182
Primer inventor Nombrado	LISANTI, Michael P.

DECLARACIÓN Y ASIGNACIÓN DE INVENTOR PARA APLICACIÓN DE PATENTES DE UTILIDAD O DISEÑO (37 CFR 1.63)
USO DE UNA HOJA DE DATOS DE APLICACIÓN (37 CFR 1.76)

- ☐ Declaración presentada con la presentación inicial
- ☒ Declaración presentada después de la presentación inicial (recargo (37 C.F.R. § 1.16 (f)) requerido)

MITOFLAVOSCINAS: LA FIJACIÓN COMO OBJETIVO DE ENZIMAS QUE CONTIENEN FLAVINA ELIMINA CÉLULAS MADRE CANCEROSAS (CSCS) AL INHIBIR LA RESPIRACIÓN MITOCONDRIAL

(Título de la invención)

Como inventor nombrado a continuación, declaro que:

Esta declaración está dirigida a:

- ☐ la solicitud adjunta, o
- ☐ Número de Solicitud de Estados Unidos _____ presentada _____, o
- ☒ Número de Solicitud internacional PCT PCT/US2018/057093 presentada el 23 de octubre de 2018.

La solicitud identificada arriba fue hecha o autorizada para ser hecha por mí.

Considero que soy el inventor original o un inventor conjunto original de una invención reivindicada en la solicitud.

Por la presente, reconozco que cualquier declaración falsa intencional hecha en esta declaración es punible bajo 18 U.S.C. 1001 por multa o prisión de no más de cinco (5) años, o ambos.

POR CUANTO, el abajo firmante (en adelante, el CEDENTE), ha realizado una invención en la Solicitud identificada anteriormente

POR CUANTO, LUNELLA BIOTECH, INC. (En adelante CESIONARIO), una entidad, que tiene una oficina y lugar de negocios en 145 Richmond Road, Ottawa, Ontario K1Z 1A1 (Canadá), desea adquirir un interés en el mismo;

AHORA, POR TANTO, en consideración del acuerdo del CEDENTE con el CESIONARIO y/u otra consideración buena y valiosa, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por la presente, el CEDENTE mencionado por estos presentes vende, asigna y transfiere a dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, el derecho, el título y el interés completo del CEDENTE en los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros, en y para la invención como se describe en la solicitud mencionada anteriormente, y para dicha solicitud y para todas las solicitudes posteriores basadas en ella, incluyendo todas y cada una de las continuaciones, divisiones, reemisiones y sustitutos de dicha solicitud, y todas las patentes resultantes, junto con el derecho de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, Convención Interamericana sobre Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquier otro acuerdo internacional al que se adhieran los Estados Unidos de América, y el CEDENTE por el presente autoriza y solicita al Comisionado de Patentes y Marcas Registradas que emita dichas Cartas de Patentes al CESIONARIO, por su interés como CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y representantes legales. Se entiende y acuerda que los abogados del CESIONARIO Nixon & Vanderhye P.C. ha representado solo al CESIONARIO y continuará representando solo al CESIONARIO con respecto a esta invención;

El CESIONARIO acuerda transferir un interés similar a solicitud de dicho CEDENTE, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, y sin remuneración adicional, en y para cualquier mejora, y solicitudes de patentes basadas en el mismo, que surjan o estén relacionadas con dicho invento;

El CESIONARIO se compromete a ejecutar cualquier documento del CEDENTE, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que se considere esencial para la protección y el título completo del CESIONARIO en la invención transferida por el presente; y

El CESIONARIO acuerda, a solicitud del CEDENTE, y sin remuneración adicional, ejecutar todos y cada uno de los documentos deseados por el CESIONARIO, para la presentación y concesión de solicitudes extranjeras y el perfeccionamiento del título por el CESIONARIO.

ACUERDO y ejecutado como se indica a continuación:

NOMBRE LEGAL DEL INVENTOR / INVENTOR CONJUNTO:

ejemplo, nombre de pila (primer y segundo nombre (si corresponde)) y
 apellido o apellidos) Federica Sotgia

IFirma del inventor:



Fecha: Noviembre 19, 2018

Aceptado por Cesionario



Fecha: Noviembre 19, 2018

Presidente, Lunella Biotech, Inc.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BRADY, Joshua, B.
Nixon & Vanderhye P.C.
901 North Glebe Road, 11th Floor
Arlington, VA 22203-1808
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 21 April 2020 (21.04.2020)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference JBB6814-0035	
International application No. PCT/US2018/057093	International filing date (day/month/year) 23 October 2018 (23.10.2018)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address LISANTI, Michael, P. SOTGIA, Federica	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address See Box 3.	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The persons identified in Box 1 are now inventor only.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Chang Yong Su e-mail pct.team1@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	---

PCT

De la Oficina Internacional

**NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE
UN CAMBIO**(Regla PCT 92bis. I y
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Por:

BRADY, Joshua, B.
Nixon y Vanderhye PC
901 North Glebe Road, 11th Floor
Arlington, VA 22203
ESTADOS UNIDOS DE AMERICAFecha de envío (día/mes/año)
21 de abril de 2020 (21.04.2020)Referencia del expediente del solicitante o agente
JBB6814-0035**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**Solicitud internacional No.
PCT / US2018 / 057093Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
23 de octubre de 2018 (23.10.2018)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro con respecto a:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y dirección:

LISANTI, Michael P.
SOTGIA, Federica

Estado de nacionalidad Estado de residencia

Teléfono No.

Fax No.

Dirección de correo electrónico

2. La Oficina Internacional notifica al solicitante que se ha registrado el siguiente cambio con respecto a:

☐ La persona ☐ El nombre ☒ La dirección ☐ La nacionalidad ☐ La residencia

Nombre y dirección:

Ver Caja 3.

Estado de nacionalidad Estado de residencia

Teléfono No.

Fax No.

Dirección de correo electrónico

☐ Notificaciones por correo electrónico autorizado

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

Las personas identificadas en el Cuadro 1 ahora son inventores solamente.

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ La oficina receptora
☐ La autoridad internacional de búsqueda
☐ Autoridad(es) especificada(s) para búsqueda suplementaria☐ La Autoridad Internacional de Examen Preliminar
☐ Las Oficinas designadas en cuestión
☒ Las Oficinas elegidas en cuestión
☐ Otro:La Oficina Internacional de la OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza

Oficial autorizado

Chang Yong Sue-mail pct.team2@wipo.int
Teléfono No. +41 22 338 74 01