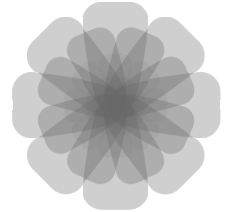


USE OF A CORIOLUS VERSICOLOR-BASED VAGINAL GEL IN PATIENTS WITH PRECANCEROUS HPV LESIONS. A CLINICAL TRIAL PRELIMINARY RESULTS

Authors:

Palacios S. Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer, Madrid.
Cortés J. Private Practice, Palma de Mallorca.
Dexeus D. Woman's Health Institute, Barcelona.
González S. Gabinete Médico Velázquez, Madrid.
López AC. Hospital Quirónsalud Málaga.
Serrano L. Gabinete Médico Velázquez, Madrid.



HPV17-0961

Objective

To evaluate the efficacy of Papilocare®, a Coriolus versicolor-based vaginal gel, to repair cervical mucosa in women with precancerous HPV lesions and consistent colposcopy image.

Methods

Pilot, randomized, open, parallel group, controlled clinical trial.

Currently recruiting 96 positive-HPV women age 30 to 65 with pap result of ASC-US, LSIL or AG-US and concordant colposcopy image, randomized to 3 groups:

- Papilocare® 1 cannula/day for 1 month + 1 cannula/alternate days for 5 months;
- Papilocare® 1 cannula/day for 3 months + 1 cannula/alternate days for 3 months;
- No treatment as usual practice.

Preliminary analysis of secondary endpoints at 3 and 6 months is presented:

- Changes in epithelialization of the cervix evaluated by standard colposcopy and rated by investigator using a 5-point Likert score from 1: severe ectopy to 5: no ectopy.
- Perceived stress evaluated by Perceived Stress Scale (PSSI4).

Papilocare® arms (A+B) were combined for this analysis.

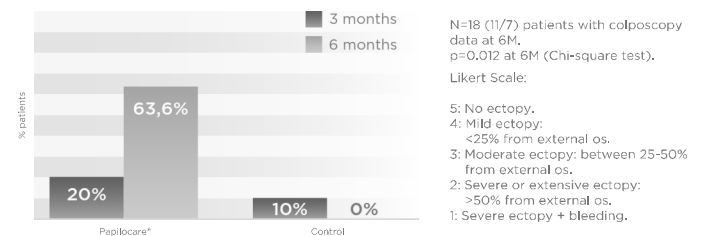
Results

Results of 18 patients with data at 3 and 6 months are available.

Epithelialization evolution results are shown in figure 1. At 6 months, 81.8% of patients in Papilocare® group vs 57.1% in control group showed no or mild ectopy ($p=ns$). At month 6, a trend to reduction of perceived stress was seen in the treatment group in opposite to a significant increase observed in control group (figure 2).

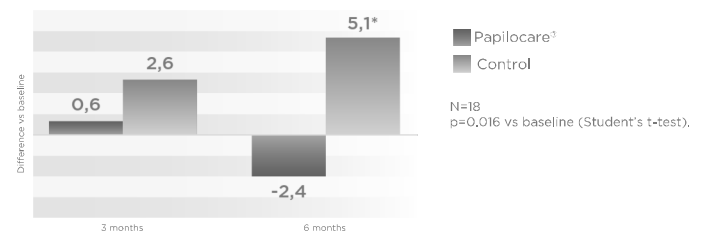
No adverse events reported in treatment group

- Ectopy degree by colposcopy - (% patients with improvement)



- Figure 1: Epithelialization results in both groups -

- Stress evolution by PSSI4 -



- Figure 2: Perceived stress evolution -

Conclusions

In these preliminary results, Papilocare® shows a significant improvement at 6 months on both the cervix epithelialization and the perceived stress reduction; these findings need to be confirmed upon study completion.

EFFICACY OF A *CORIOLUS VERSICOLOR*-BASED VAGINAL GEL TO REPAIR CERVICAL MUCOSA WITH HPV LESIONS. PRELIMINARY RESULTS OF A CLINICAL TRIAL.



HPV17-0960

Authors:

Palacios S. Instituto Palacios de Medicina y Salud de la Mujer. Madrid. Spain.
Cortes J. Private Practice, Palma de Mallorca.
Dexeus D. Woman's Health Institute, Barcelona.
González S. Gabinete Médico Velázquez, Madrid.
López AC. Hospital Quirónsalud Málaga.
Serrano L. Gabinete Médico Velázquez, Madrid.

Objective:

To evaluate the efficacy of Papilocare®, a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel, to repair cervical mucosa in women with precancerous HPV lesions and consistent colposcopy image.

Methods:

Pilot, randomized, open, parallel groups, controlled, clinical trial. Currently recruiting 96 positive-HPV women age 30 to 65 with pap result of ASC-US, LSIL or AG-US and concordant colposcopy image, randomized to 3 groups:

- A) Papilocare® 1 cannula/day for 1 month + 1 cannula/alternate days for 5 months;
- B) Papilocare® 1 cannula/day for 3 months + 1 cannula/alternate days for 3 months;
- C) no treatment as usual practice.

Preliminary analysis of both primary endpoint at 3 and 6 months (% of patients with pap negativization and concordant colposcopy image) and secondary endpoint at 6 month (% of patients with HPV cleared) are presented. Papilocare® arms (A+B) were combined for this evaluation.

Citology and HPV genomic analysis at 3 and 6 months have been centrally-conducted in IECM laboratory (Lugo, Spain).

Positive or negative cervical lesions (LSIL/ ASCUS) determination were all performed via cytology testing in a central laboratory and confirmed with the colposcopy concordance.

Results

Data from 28 patients at 3 months and 17 patients at 6 months are available.

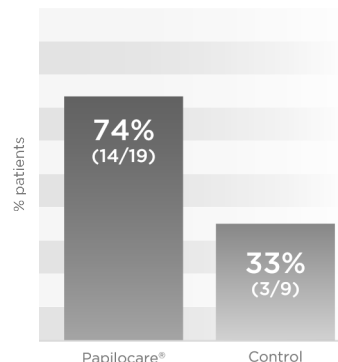
Primary endpoint: data at month 3 are shown in figure 1. At 6 months, 91% (n=11) vs 50% (n=6) of patients negativized cervical lesions for Papilocare® and control groups, respectively (p=ns). The evolution of pap negativization in the treatment group is observed in figure 2.

Results about HPV clearance are presented in figure 3. No adverse events were reported in the treatment groups.

Conclusions

In these preliminary results, Papilocare® shows a significant difference in repairing HPV-cervical lesions at 3 months versus control and a positive trend in both HPV clearance and HPV-cervical lesions repairing at 6 months; these findings need to be confirmed upon study completion.

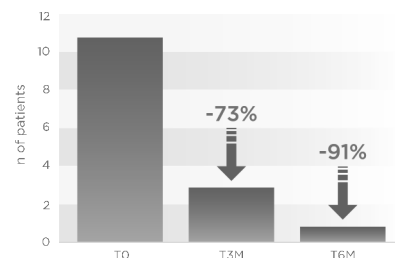
Cervical lesions negativization at 3 months



N=28 patients with Pap data at 3M
p=0.0412 between groups (Chi-square test)

Figure 1: Primary endpoint at month 3.

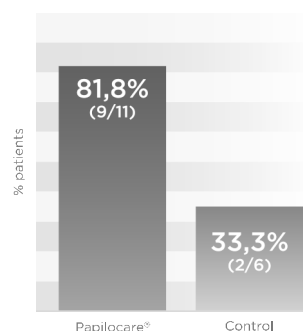
Cervical lesions negativization at 3 and 6 months in the treatment groups



N=11 patients with Pap data at 6M
p=ns

Figure 2: Pap negativization in Papilocare® groups.

HPV clearance



N=17 patients with PCR data
p=0.072 between groups (Chi-square test)

Figure 3: HPV clearance at 6 months.

Basic Science to Global Health Impact

HPV 2017

31ST INTERNATIONAL PAPILLOMAVIRUS CONFERENCE

FEBRUARY 28 – MARCH 4, 2017 | CAPE TOWN, SOUTH AFRICA



PAPILOCARE®

Immunostimulatory effect of a composition comprising *C. versicolor* extract, beta-glucan and *Azadirachta indica* extract vs a composition comprising *C. versicolor* extract and a further beta-glucan and a composition containing *Azadirachta indica* extract alone.

Cytokines Final concentration (pg/mL)	<u>IFN Gamma</u>		
	6h	24h	%change 24h vs 6h
Gel Papilocare (Coriolus Versciolor 0,05% + Neem + Bglucan) 7447	4,1	20,52	400 %
GEL 7454 (B-glucan + Coriolus)	13,53	18,95	40 %
GEL 7452 (Neem Alone)	8,27	9,2	11 %

Cytokines Final concentration (pg/mL)	<u>IL-8</u>		
	6h	24h	%change 24h vs 6h
Gel Papilocare (Coriolus Versciolor 0,05% + Neem + Bglucan) 7447	9354,48	10221,98	9 %
GEL 7454 (B-glucan + Coriolus)	9878,88	10493,21	6 %
GEL 7452 (Neem Alone)	9712,82	9763,71	1 %

Cytokines Final concentration (pg/mL)	<u>IL-2</u>		
	6h	24h	%change 24h vs 6h
Gel Papilocare (Coriolus Versciolor 0,05% + Neem + Bglucan) 7447	2,8	14,29	410 %
GEL 7454 (B-glucan + Coriolus)	9,73	15,91	64 %
GEL 7452 (Neem Alone)	6,49	8,04	24 %

Cytokines Final concentration (pg/mL)	<u>IL-12p70</u>		
	6h	24h	%change 24h vs 6h
Gel Papilocare (Coriolus Versciolor 0,05% + Neem + Bglucan) 7447	1,97	6,83	247 %
GEL 7454 (B-glucan + Coriolus)	3,91	7,88	102 %
GEL 7452 (Neem Alone)	2,81	2,93	4 %

Cytokines Final concentration (pg/mL)	<u>IL-6</u>		
	6h	24h	%change 24h vs 6h
Gel Papilocare (Coriolus Versciolor 0,05% + Neem + Bglucan) 7447	203	1087,58	436 %
GEL 7454 (B-glucan + Coriolus)	882,83	1339,95	52 %
GEL 7452 (Neem Alone)	574	403	-30 %

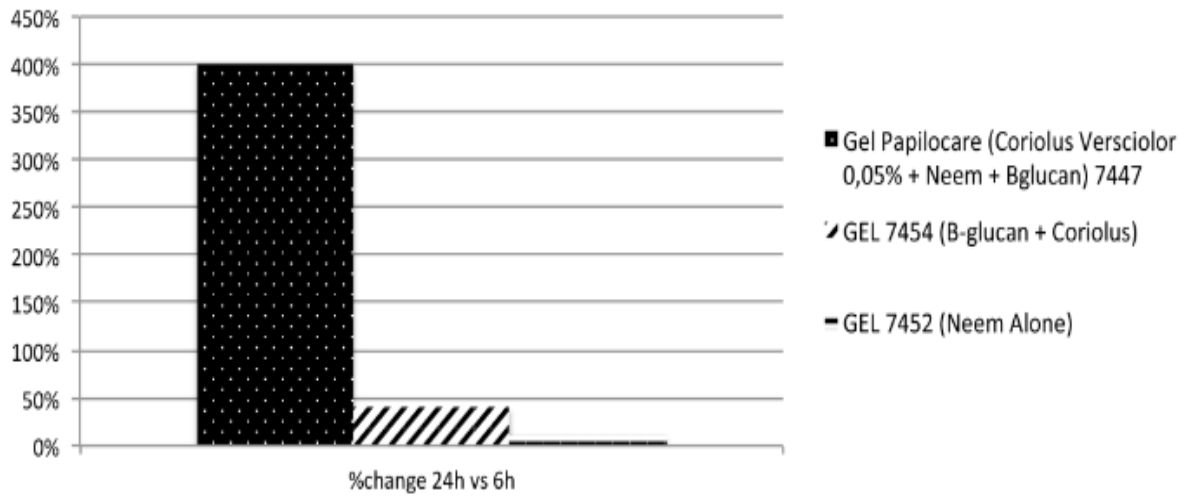
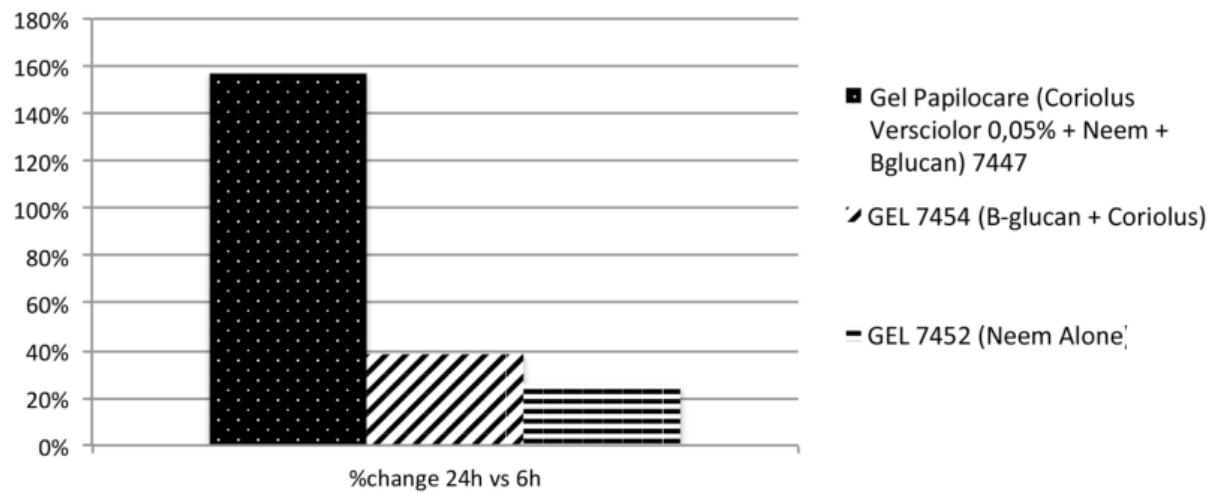
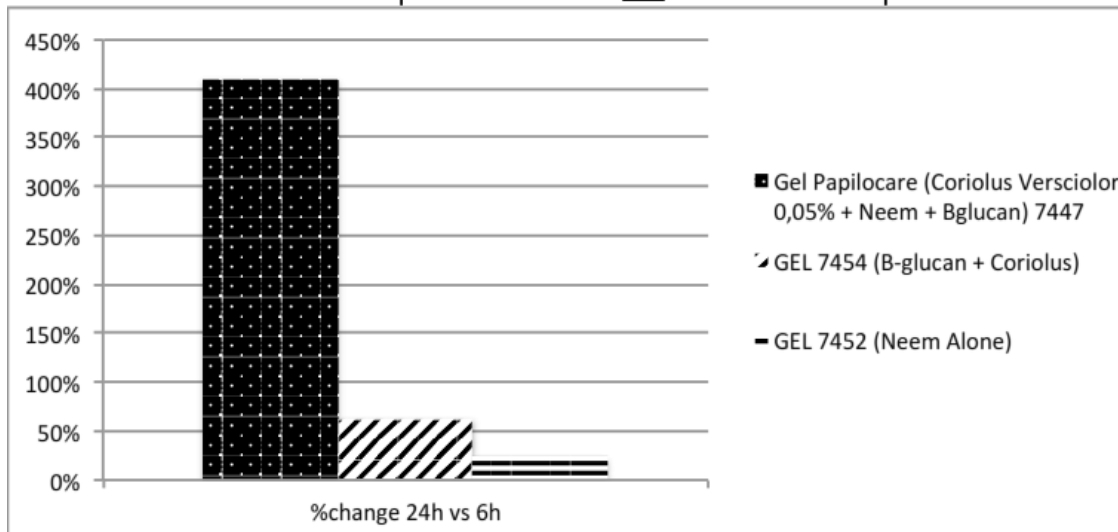
Cytokines Final concentration (pg/mL)	<u>IL-1Beta</u>		
	6h	24h	%change 24h vs 6h
Gel Papilocare (Coriolus Versciolor 0,05% + Neem + Bglucan) 7447	9,45	24,31	157 %
GEL 7454 (B-glucan + Coriolus)	19,83	27,44	38 %
GEL 7452 (Neem Alone)	13,76	17,26	25 %

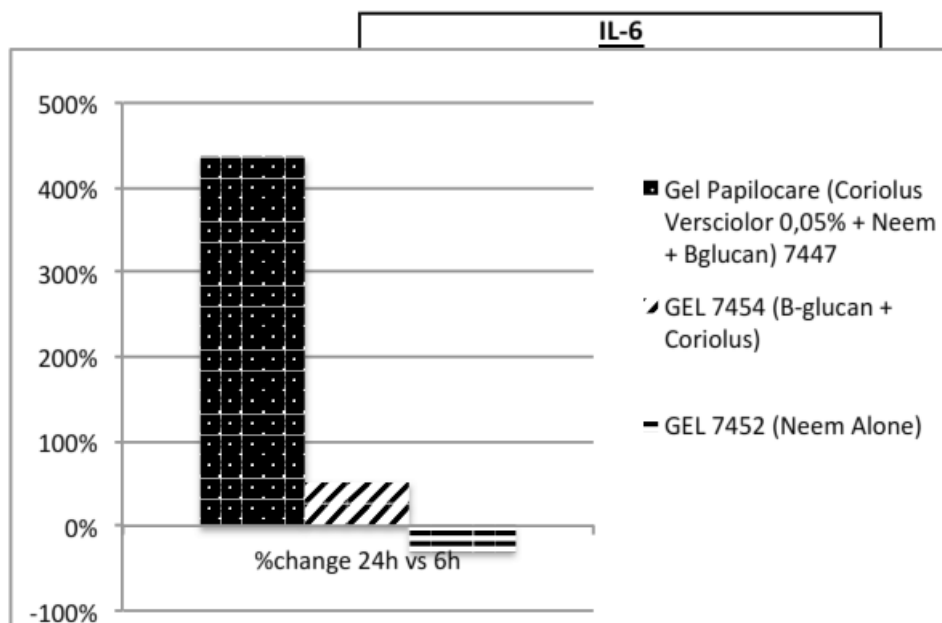
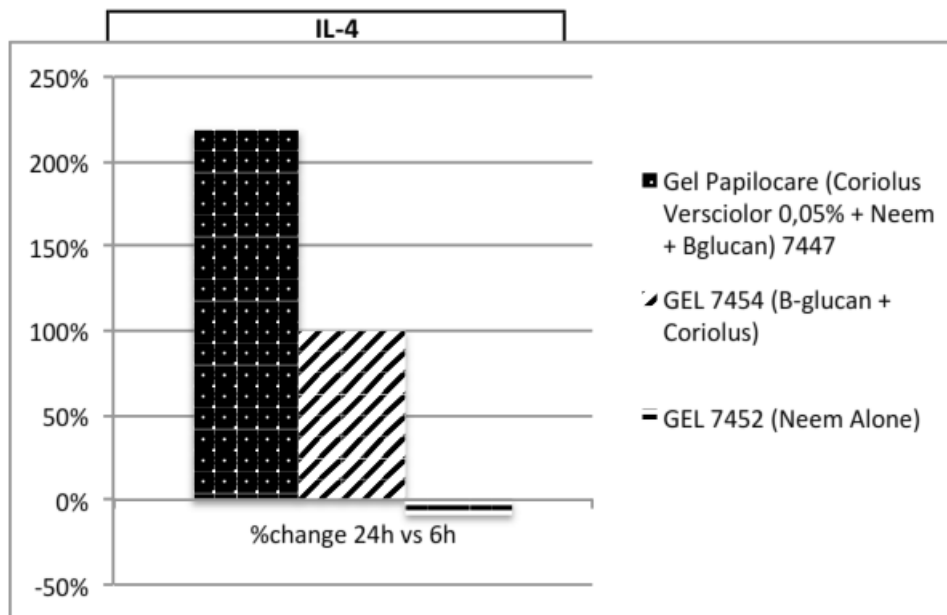
Cytokines Final concentration (pg/mL)	<u>IL-10</u>		
	6h	24h	%change 24h vs 6h
Gel Papilocare (Coriolus Versciolor 0,05% + Neem + Bglucan) 7447	1,34	6,33	372 %
GEL 7454 (B-glucan + Coriolus)	3,48	6,65	91 %
GEL 7452 (Neem Alone)	2,64	3,38	28 %

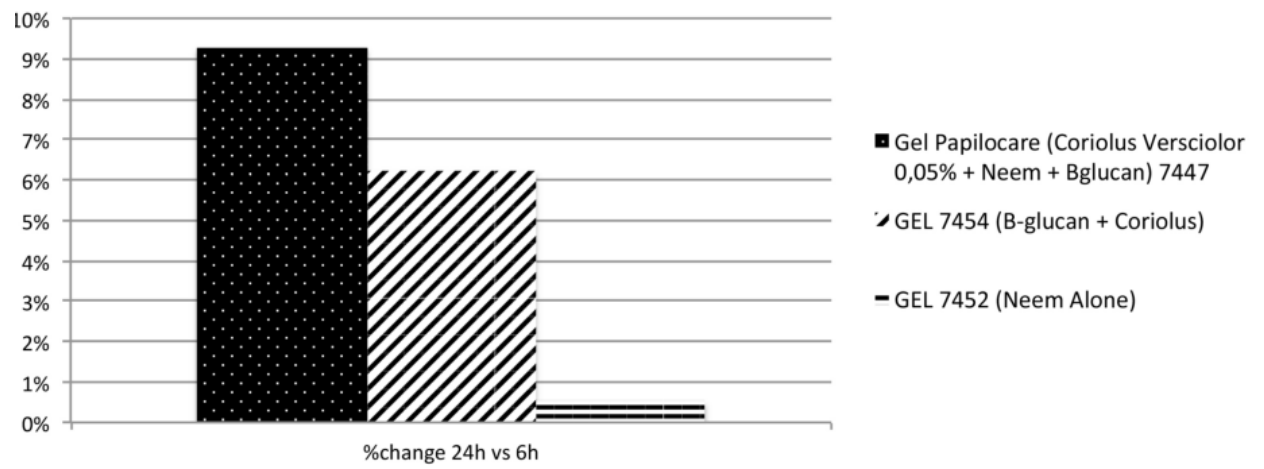
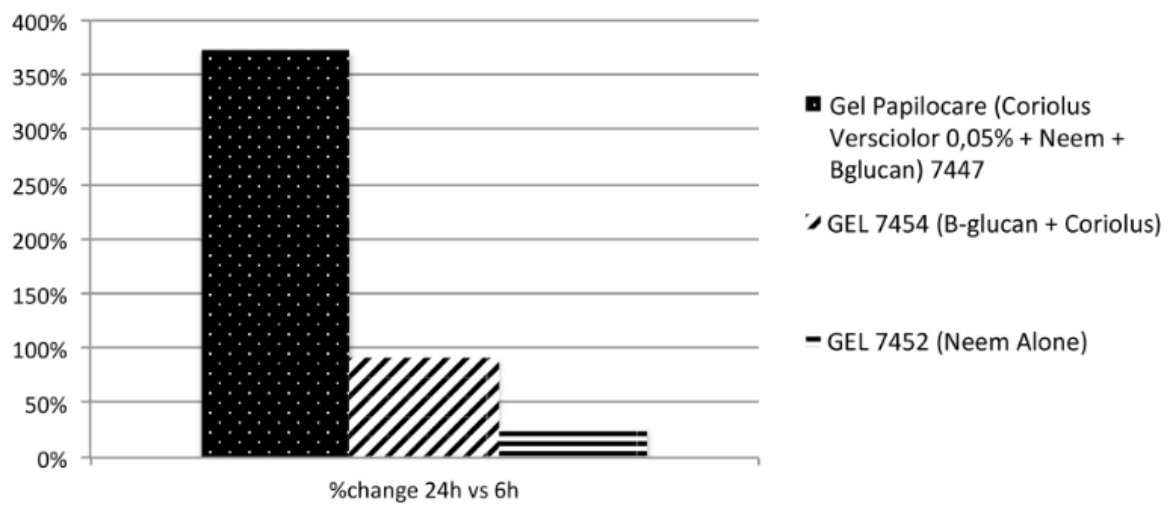
Cytokines Final concentration (pg/mL)	<u>IL-4</u>		
	6h	24h	%change 24h vs 6h
Gel Papilocare (Coriolus Versciolor 0,05% + Neem + Bglucan) 7447	0,8	2,55	219 %
GEL 7454 (B-glucan + Coriolus)	1,49	2,97	99 %
GEL 7452 (Neem Alone)	1,22	1,112	-9 %

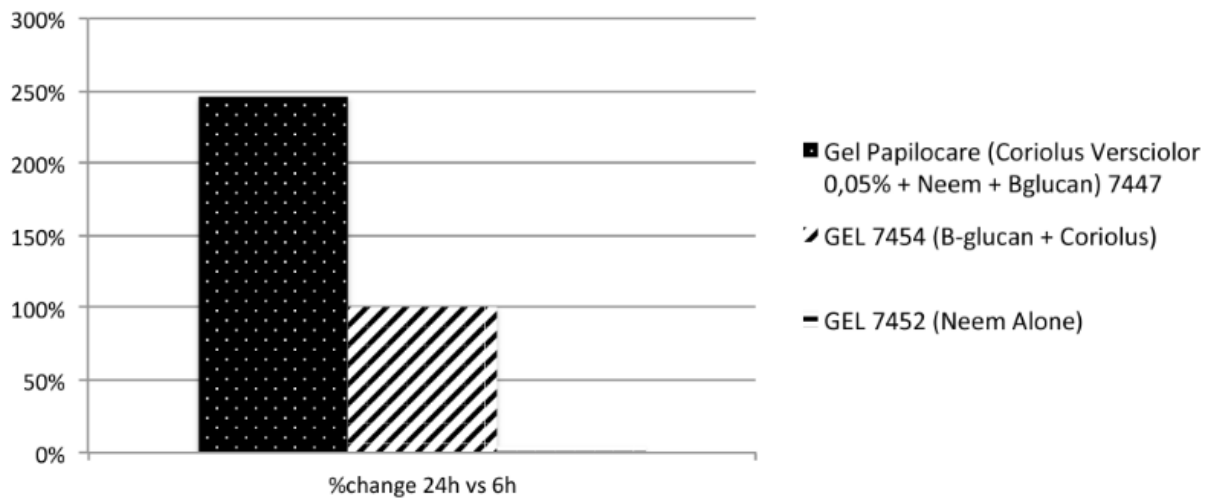
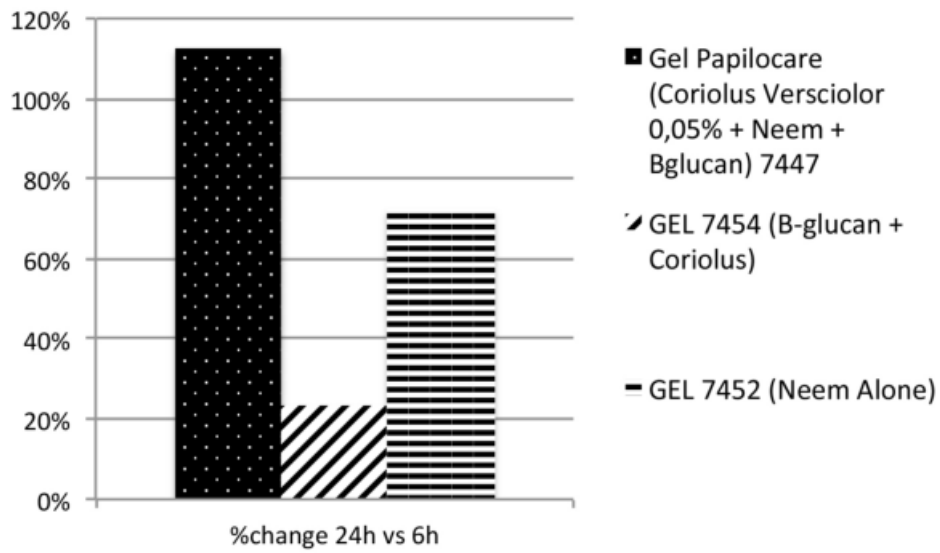
Cytokines Final concentration (pg/mL)	<u>IL-13</u>		
	6h	24h	%change 24h vs 6h
Gel Papilocare (Coriolus Versciolor 0,05% + Neem + Bglucan) 7447	36,14	76,72	112 %
GEL 7454 (B-glucan + Coriolus)	52,78	65,02	23 %
GEL 7452 (Neem Alone)	58,7	101,22	72 %

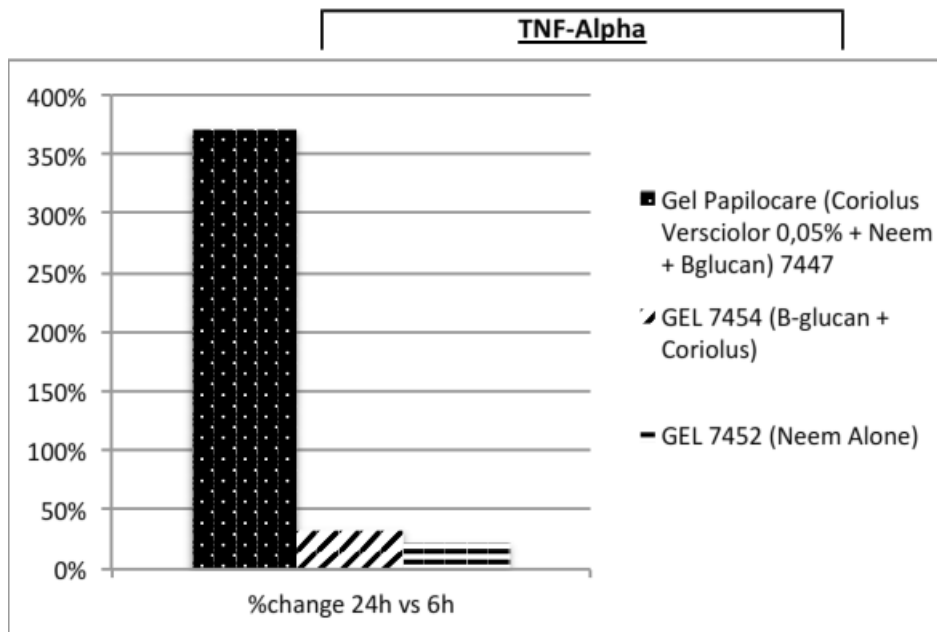
Cytokines Final concentration (pg/mL)	<u>TNF-Alpha</u>		
	6h	24h	%change 24h vs 6h
Gel Papilocare (Coriolus Versciolor 0,05% + Neem + Bglucan) 7447	3,16	14,87	371 %
GEL 7454 (B-glucan + Coriolus)	10,41	13,87	33 %
GEL 7452 (Neem Alone)	7,37	9,03	23 %

IFN Gamma**IL-1Beta****IL-2**

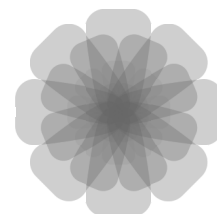


IL-8**IL-10**

IL-12p70**IL-13**



EFFECT OF A NON-HORMONAL CORIOLUS VERSICOLOR VAGINAL GEL AMONG POSITIVE-HPV WOMEN WITH NO COLPOSCOPY CERVICAL LESIONS. A PILOT STUDY PRELIMINARY ANALYSIS.



HPV17-0950

Authors:

Gaslain Y. Procare Health SL, Barcelona.

González S. Gabinete Médico Velázquez, Madrid.

Serrano L. Gabinete Médico Velázquez, Madrid.

Background

The HPV needs to integrate cells in mitotic activity. The reserve cells in metaplastic re-epithelialization process fulfill this condition and therefore are ideal targets for anchoring HPV.

Consequently, well epithelialized cervix with squamous epithelium, with limited extension or nonexistent areas of transformation would provide little suitable environment for inclusive colonization - and therefore oncogenic potential - for HPV.

Objective

To evaluate the effect of a Coriolus versicolor-based vaginal gel (Papilocare®) on cervical epithelialization in positive-HPV women with no colposcopy lesions.

Methods

An exploratory, prospective, non-controlled observational study.

Currently recruiting 20 sexually active positive-HPV women aged >25y with negative pap and no colposcopy cervical lesions during routine clinical visits, treated with Papilocare® once daily for 21 consecutive days.

Results of preliminary analysis are presented:

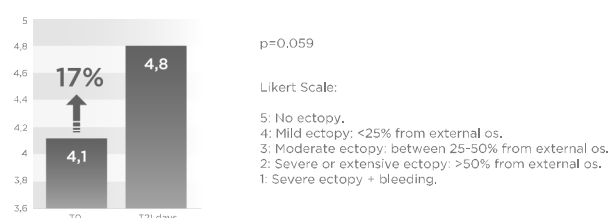
- primary endpoint: change vs baseline in epithelialization degree of the cervix mucosa evaluated by standard colposcopy and rated by investigator from 5 = No ectopy to 1= severe ectopy and bleeding.
- secondary endpoints: changes in vaginal signs and symptoms evaluated by likert score from 7= severe to 28= absence, and patient satisfaction.

Results

Data from 10 patients are presented.
Papilocare® showed:

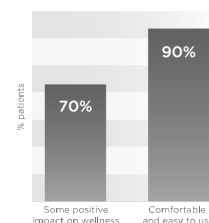
- A positive trend to improve the re-epithelialization of the cervix:
 - Results of mean score are shown in figure 1.
 - 40% of patients improved cervix epithelialization and a score of 5 was observed in 8 women.
- A small trend to improve symptoms was observed (25.9 vs 27.2 baseline vs final; Wilcoxon $p < 0.104$), despite of few symptoms at baseline. Four patients improved the symptoms and signs score and 1 worsened.
- A positive impact on wellness and a comfortable and easy to use consideration (figure 2)

- Epithelialization degree by colposcopy -



- Figure 1: Ectopy reduction after 21 days on Papilocare® treatment -

- Patient satisfaction -



- Figure 2: Patient satisfaction parameters with Papilocare® use -

Conclusions

In these preliminary results, Papilocare® shows a positive trend in the variables analyzed; these findings need to be confirmed upon study completion. Satisfaction with use of Papilocare® was also shown high.

REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica para administración vaginal o cervical que comprende un extracto de *Coriolus versicolor* a una concentración comprendida entre un 0,01 y un 1%, extracto de *Azadirachta indica* a una concentración comprendida entre un 0,005 y un 0,1% y carboximetil beta-glucano a una concentración comprendida entre un 0,025 y un 1%.
2. La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un compuesto activo seleccionado del grupo que consiste en un ácido hialurónico a una concentración comprendida entre un 0,05 y un 5 %, un oligosacárido alfa-glucano y un agente antiinflamatorio a una concentración comprendida entre un 0,01 y un 2 %, donde dicho compuesto antiinflamatorio se selecciona entre magnolol , honokiol y mezclas de los mismos.
3. La composición tópica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que comprende además extracto de *Centella asiatica* a una concentración comprendida entre un 0,005 y un 1 %y/o áloe vera a una concentración comprendida entre un 0,5 y un 5 %.
4. La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 3 que comprende un extracto de *Coriolus versicolor* a una concentración comprendida entre un 0,01 y un 1%, un extracto de *Azadirachta indica* a una concentración comprendida entre un 0,005 y un 0,1%, carboximetil beta-glucano a una concentración comprendida entre un 0,025 y un 1%, ácido hialurónico a una concentración comprendida entre un 0,05 y un 5 %, oligosacárido alfa-glucano a una concentración comprendida entre un 0,05 y un 5 %, magnolol y honokiol a una concentración comprendida entre un 0,01 y un 2 %, un extracto de *Centella asiatica* a una concentración comprendida entre un 0,005 y un 1 % y áloe vera a una concentración comprendida entre un 0,5 y un 5 %.
5. La composición tópica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el extracto de *Coriolus versicolor* y/o uno o más de los compuestos activos adicionales están encapsulados en liposomas.

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2017/0003969**, solicitud de patente de invención a favor de **PROCARE HEALTH IBERIA, S.L** Título: **COMPOSICIONES TÓPICAS QUE COMPRENDEN UN EXTRACTO DE CORIOLUS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 7864 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 27 de junio de 2018.

1. Título

Me permito señalar que el título ha sido modificado a **“COMPOSICIONES TÓPICAS QUE COMPRENDEN UN EXTRACTO DE CORIOLUS VERSICOLOR, EXTRACTO DE AZADIRACHTA Y CARBOXIMETIL BETA-GLUCANO PARA AUMENTAR LA AUTOINMUNIDAD”**, de manera que se define de manera precisa la materia de la presente invención. Por lo tanto, de manera respetuosa solicito que se retire la objeción sobre el título de la invención.

2. Reivindicaciones

Inicialmente, me permito resaltar que las reivindicaciones han sido modificadas de tal forma que ahora incluyen los ingredientes esenciales de la composición, así como sus proporciones en la formulación, en este sentido, considero importante señalar que, si bien la composición exhibida en los ejemplos comprende algunos excipientes y otros componentes en la composición, no es estrictamente necesaria la definición de estos en la reivindicación independiente, puesto que esta define los **componentes técnicos esenciales** de la composición de la presente invención, siendo así una aproximación correcta de la materia evaluada y que tiene debido soporte en el capítulo descriptivo. En este sentido, es relevante recordar también que, de acuerdo con la práctica en patentes, no se considera necesario restringir la invención a una modalidad específica, a no ser que así se requiera debido al estado de la técnica anterior y, como se explica más adelante, los documentos del arte previo no afectan la composición tal cual como ahora se define, por lo tanto, es evidente que la reivindicación 1 corresponde a generalización razonable de las enseñanzas de la descripción y de los ejemplos. En consecuencia, de manera respetuosa solicito que se retire la objeción sobre las reivindicaciones 1 – 6.

Por otra parte, me permito señalar que los términos objetados “agente regenerador de tejidos”, “agente humectante” y “prebiótico”, fueron reemplazados por los correspondientes compuestos particulares que se encuentran debidamente soportados en la descripción de la solicitud y que habían sido previamente definidos en reivindicaciones dependientes. En específico, el término “agente regenerador de tejidos” fue eliminado y, en su lugar se definió el componente “aloe vera”; el término “agente humectante” fue definido como “ácido hialurónico” y el término “prebiótico” se definió como “alfa-glucano”. Por lo tanto, es evidente que las anteriores reivindicaciones 2 y 4 (ahora reivindicaciones 2 y 3) son completamente claras, concisas y precisas. Por lo anterior, de manera respetuosa solicito que se retire la objeción sobre estas.

3. Nivel inventivo

De manera respetuosa me permito expresar nuestro total desacuerdo con la objeción relacionada con la falta de nivel inventivo en la invención definida en la reivindicación 1, puesto que, contrario a las afirmaciones del Señor examinador, la invención que se reclama en la presente solicitud no puede ser derivada de manera obvia a partir del estado del arte, como se explica a continuación.

En primera medida, considero pertinente señalar que la reivindicación 1 se refiere a una composición tópica para administración vaginal o cervical que comprende un extracto de *Coriolus versicolor* a una concentración comprendida entre un 0,01 y un 1%, extracto de *Azadirachta indica* a una concentración comprendida entre un 0,005 y un 0,1% y carboximetil betaglucano a una concentración comprendida entre un 0,025 y un 1%. Por su parte, el documento D1, considerado por el examinador como el estado de la técnica más cercano a la invención de la reivindicación 1, menciona una composición que contiene diferentes hongos o derivados de hongos, entre los que se menciona el *Coriolus versicolor* a una concentración de 5-15% (párrafo 47), también menciona que la composición puede contener betaglucano (párrafos 3 y 43). Sin embargo, el documento D1 no menciona que la composición pueda contener *Azadirachta indica*. En vista de estas divulgaciones, es evidente que el documento D1, por sí solo, no le resta nivel inventivo a la invención de la presente solicitud.

Además, es importante señalar que el documento D1 tampoco menciona que la composición sea tópica para administración vaginal o cervical. Por el contrario, las formas farmacéuticas mencionadas para la composición de dicho documento se mencionan supositorios, pero no se especifica que sean supositorios para administración vaginal e incluso, ni siquiera hace referencia a una administración tópica en específico, en este sentido, es evidente que una persona versada en la materia reconocería que los supositorios son formas farmacéuticas de administración tópica como formas farmacéuticas que se pueden utilizar para llegar a circulación sistémica. Así, es evidente que existen bastantes diferencias entre el documento D1 y la invención de la presente solicitud. Por lo tanto, resalto que no estamos de acuerdo en que el documento D1 describa una composición tópica para administración vaginal o cervical tal como la que aquí se reclama.

En concordancia con lo anterior, la principal diferencia de la composición de la reivindicación 1 con la composición del documento D1 es que la composición reivindicada contiene además extracto de Neem (*Azadirachta indica*) y es para administración vaginal o cervical. Adicionalmente, otra gran diferencia entre dichas composiciones es que en la reivindicación 1 de la presente solicitud se especifica que la concentración de *Coriolus versicolor* en la composición es de 0.01 a 1%, mientras que el documento D1 indica una concentración del 5-15%.

Por otra parte, el señor examinador falla en el análisis de patentabilidad de la presente invención puesto que no sigue los lineamientos del artículo 18 de la Decisión 486, el cual menciona que *“se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para un versado en la materia, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*, por lo cual, la evidencia de un efecto técnico no representa de manera alguna la existencia de nivel inventivo de la invención, sino que, sirve como un indicio de dicho requerimiento. En este sentido, es evidente que el examinador basó su análisis en la evidencia de dicho efecto técnico, dando por entendido que al no presentarse ningún efecto el problema técnico de la presente invención corresponde a simplemente en la modificación de las composición del documento D1. En consecuencia, este error cometido por el señor examinador desvirtúa de manera inadecuada el nivel inventivo de la presente invención, dando como resultado un análisis de patentabilidad equivocado y no basado en los requerimientos de la Decisión 486.

No obstante, a pesar de que la evaluación del nivel inventivo de una invención debe basarse en la no obviedad de esta, es importante considerar que la presentación de un efecto técnico sugiere que dicho requerimiento se cumple, de acuerdo con la GUÍA PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho. En concordancia con esto, me permito resaltar que, contrario a la afirmación del señor examinador, la presente solicitud sí presenta un efecto técnico y, por lo tanto, existe un indicio de nivel inventivo, como se expone a continuación.

El efecto técnico conferido por dichas diferencias entre la presente invención y el documento D1, es que la composición aquí reclamada proporciona un efecto inmunomodulador sorprendentemente alto, en particular teniendo en cuenta que los componentes están a concentraciones muy inferiores a las utilizadas en el documento D1. Partiendo del estado de la técnica anterior más cercano ilustrado por el documento D1, el problema técnico objetivo se podría entender como: ¿cómo proporcionar una composición alternativa a la conocida en el documento D1 con actividad inmunomoduladora?

En vista de dicho problema técnico objetivo, a la fecha de presentación de esta solicitud, un versado en la materia no tendría ninguna sugerencia en el documento D1 de: i) realizar una formulación tópica vaginal, ii) que dicha formulación farmacéutica contara con la combinación los componentes extracto de *Coriolus versicolor*, extracto de *Azadirachta indica* y carboximetil betaglucano, y iii) disminuir la proporción de *Coriolus versicolor* en la formulación esperando tener la misma actividad o incluso mejorarla.

En este sentido, de acuerdo con el análisis del señor examinador, se esperaría que el documento D2 enseñara o al menos sugiriera todas las deficiencias señaladas anteriormente para el documento D1.

Sin embargo, el documento D2 si bien sugiere que el Neem produce efectos en la modulación del sistema inmune, no da ninguna pista al respecto de que sea especialmente conveniente combinar el Neem con *Coriolus versicolor* y carboximetil betaglucano a las concentraciones reivindicadas y de esta manera obtener la composición tal como aquí se reclama.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que el señor examinador de manera errónea realiza un examen en retrospectiva, el cual está prohibido de acuerdo con las indicaciones de la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho. Esto porque para el señor examinador resulta muy fácil, a partir de las enseñanzas de la presente solicitud, obviar el hecho de que el alto efecto inmunomodulador proporcionado por la composición de la reivindicación 1 es el resultado de una interacción sinérgica entre los tres componentes definidos en dicha reivindicación y en su lugar, indicar que un versado en la materia tendría la sugerencia de incluir *Azadirachta indica* en la composición del documento D1.

No obstante, el Anexo 5 se proporcionan los resultados experimentales que demuestran que, efectivamente, se produce dicha interacción sinérgica entre los componentes extracto de *Coriolus versicolor*, extracto de *Azadirachta indica* y carboximetil betaglucano. De hecho, el Anexo 5 muestra el efecto inmunoestimulador de una composición de la invención que comprende extracto de *C. versicolor*, betaglucano y el extracto de *Azadirachta indica* en comparación con una composición que comprende extracto de *C. versicolor* y betaglucano (los componentes que se mencionan en el documento D1). También se compara con una composición que sólo contiene extracto de *Azadirachta indica*.

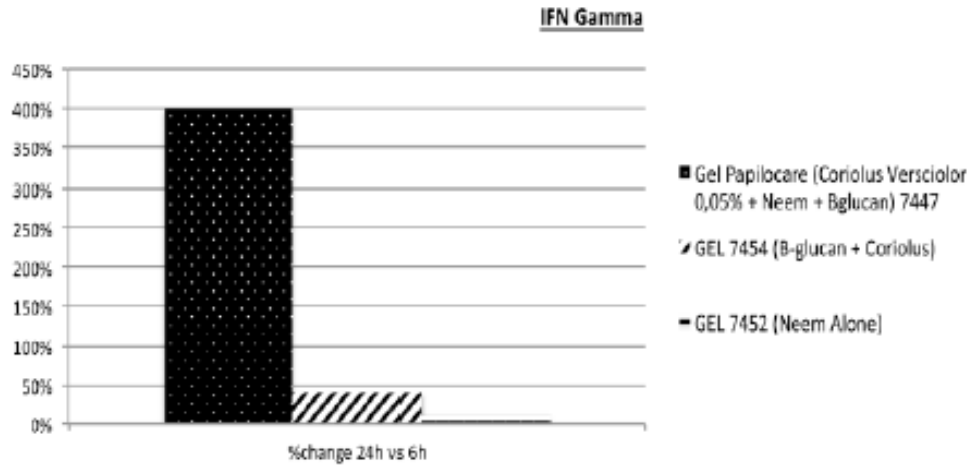
Específicamente, los experimentos arriba mencionados se realizaron como se explica en el ejemplo 2 de la presente solicitud, en este caso, se utilizaron tejidos tridimensionales del epitelio vaginal humano (modelo EpiVaginal™ VLC-100-FT (MatTek)), los cuales se trataron con las siguientes composiciones:

1. gel 7447 Papilocare que contiene extracto de *C. versicolor*, beta-glucano y extracto de *Azadirachta indica*(Neem),
2. gel 7454 que comprende extracto de *C. versicolor*, beta-glucano y
3. gel 7452 que comprende solo extracto de *Azadirachta indica* (Neem).

Es pertinente señalar que el modelo RhVE EpiVaginal VLC-100-FT (MatTek) consiste en células epiteliales de VEC de origen humano normales cultivadas sobre una matriz de colágeno similar a la lámina propia que contiene fibroblastos y células dendríticas y que el sistema de prueba *in vitro* representa el órgano diana del tratamiento e imita de cerca sus propiedades bioquímicas y fisiológicas.

Con el fin de estudiar el efecto de inmunoestimulación de los geles se recogieron los sobrenadantes de los tejidos tratados y se determinaron las citoquinas del mismo modo que en el ejemplo 2 de la presente solicitud. Las citoquinas evaluadas pertenecen al panel proinflamatorio, a saber, IFN-gamma, IFN. Beta, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13 y TNF-alfa. Los niveles de citoquina se midieron a las 6 h (nivel basal) y 24 horas.

Como se demuestra en el Anexo 5, el aumento en los niveles de citoquina a las 24 h después del tratamiento con la composición que contiene extracto de *C. versicolor*, beta-glucano y extracto de *Azadirachta indica* (muestra gel 7447) es significativamente mayor que la suma de los niveles de citoquina después de tratamiento con la composición que contiene extracto de *C. versicolor* y beta-glucano (muestra gel 7454) y los de la composición que sólo contiene extracto de *Azadirachta indica* (Neem) (muestra gel 7452), siempre evaluando en las mismas condiciones, por ejemplo, como se muestra en su actividad sobre el interferón gamma:



Estos resultados demuestran un efecto sinérgico entre el extracto de *C. versicolor*, betaglucano y el extracto de *Azadirachta indica* (Neem) en la inmunoestimulación del tejido vaginal. En este sentido, es relevante señalar que dichos resultados hacen coherente la sorprendente negativización de las lesiones del VPH observadas para esta composición, tal y como se describe en la presente solicitud y se explica de nuevo más adelante.

De acuerdo con los resultados obtenidos y discutidos anteriormente, es evidente que un versado en la materia aun conociendo la actividad inmunorreguladora del Neem no podría haber predicho la actividad sinérgica entre este y el extracto de *C. versicolor* puesto que, a la fecha de presentación de esta solicitud, no existía ninguna enseñanza o sugerencia de que dichos componentes tuvieran dicha actividad sinérgica inmunomoduladora, en consecuencia, es evidente que la composición que aquí se reclama es inventiva en vista de los documentos D1 y D2. Además, tampoco es evidente que combinar estos documentos permita utilizarlos en una composición con buenos efectos en la modulación del sistema inmune a cantidades muy inferiores a las mencionadas en el documento D1.

Por otra parte, es importante resaltar que la composición reivindicada proporciona además del efecto inmunomodulador mejorado, una optimización general de la prevención o tratamiento del trastorno al que va dirigida la invención, que es un trastorno genital causado por un agente infeccioso, entre otros y en especial el virus del papiloma humano (VPH). La optimización general del tratamiento implica, además de una mayor potenciación de la respuesta inmune, ninguna toxicidad o efectos secundarios, así como una mejora de las afecciones ginecológicas adversas que están estrechamente relacionadas con la persistencia de la infección por VPH, concretamente: reepitelización de la mucosa del cuello uterino y mejora del equilibrio de la microbiota vaginal.

Por lo anterior, es claro que existen múltiples efectos técnicos ventajosos en la composición que aquí se reclama y, en consecuencia, dichos efectos son indicios del nivel inventivo que presenta la composición de esta invención.

Adicionalmente, los efectos anteriores se demuestran experimentalmente en la presente solicitud. La reepitelización de la mucosa del cuello uterino se muestra en los ejemplos 4.3 y 4.4. La mejora del estado de la microbiota vaginal (equilibrio) se muestra en el ejemplo 4.3. La falta de toxicidad y los efectos secundarios se demuestran en el ejemplo 3, como se muestra a continuación:

El VHI se evaluó en todas las mujeres. Los resultados mostraban una clara mejora del VHI. La puntuación total media aumentó un 18 % al final del estudio (tabla 4 y figura 3) (ejemplo 4.3).

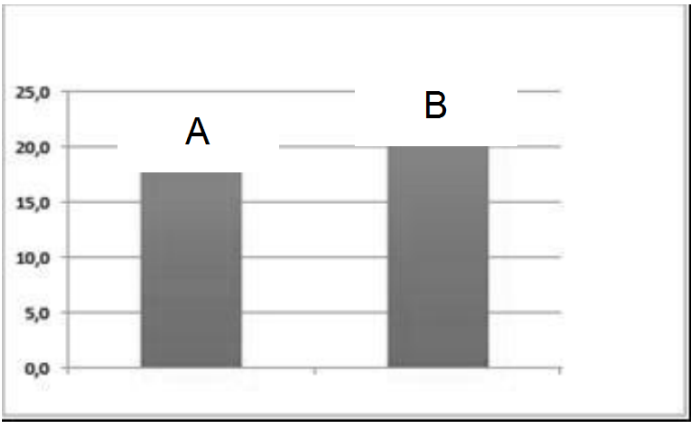


Figura 3

La solicitud también muestra una mejora sorprendente en el tratamiento de las infecciones por VPH. En particular, la solicitud muestra una negativización significativa de las mujeres VPH positivas que muestran lesión intraepitelial baja (LSIL) o neoplasia intraepitelial cervical leve (CIN1) en un estudio clínico piloto con mujeres VPH positivas (ejemplo 4.5).

Los resultados de los ejemplos anteriores se han confirmado mediante la ampliación de los estudios a 96 mujeres con lesiones precancerosas por VPH. Los resultados de los estudios ampliados han sido publicados recientemente (en fecha posterior a presentación de esta solicitud de patente) en la 31ª Conferencia Internacional sobre Virus de Papiloma y se proporcionan anexos 1 – 4. El Anexo 1 ("Efecto de un gel vaginal de *Coriolus versicolor* sobre la salud vaginal en pacientes con lesiones precancerosas por VPH. Resultados preliminares del ensayo clínico") se refiere a la salud vaginal (mejora en el estado de la microbiota vaginal). El Anexo 2 ("Efecto de un gel vaginal no hormonal de *Coriolus versicolor* entre mujeres VPH positivas sin lesiones cervicales colposcópicas. Estudio piloto y análisis preliminar") y Anexo 3 ("Uso de un gel vaginal de *Coriolus versicolor* en pacientes con lesiones precancerosas de VPH. Resultados preliminares de ensayo clínico") se refieren a la reepitelización cervical. El Anexo 4 ("Eficacia de un gel vaginal de *Coriolus versicolor* para reparar la mucosa cervical con lesiones de VPH. Resultados preliminares de ensayo clínico") se refiere a la eficacia del tratamiento con la composición de la invención para tratar las infecciones por VPH y muestra un efecto técnico sorprendente sobre la negativización de lesiones cervicales en mujeres VPH positivas con lesiones precancerosas después de solo 3 meses de administración cervical de la composición de la invención. Al igual que en los ejemplos divulgados en la presente solicitud y la composición reclamada en la reivindicación 1, los estudios ampliados se realizaron usando una composición que comprende 0,05% de extracto de *C. versicolor*.

Todo lo anterior es evidencia clara que demuestra que la composición aquí reivindicada proporciona efectos sorprendentes que no eran previsibles en vista de los documentos de la técnica anterior. Y, en consecuencia, la composición de la reivindicación 1 es inventiva en vista de los documentos D1 y D2.

Adicionalmente, como se mencionó anteriormente, el documento D2 no es suficiente para que un versado en la materia tuviera la sugerencia o indicación precisa para: i) incluir en la composición del documento D1 extracto de *Azadirachta indica* como agente sinérgico de *Coriolus versicolor*, y ii) disminuir la proporción de *Coriolus versicolor*. Por lo tanto, es claro que la reivindicación 1 no es obvia en vista de la combinación de los documentos 1 y 2.

En relación con lo anterior, es evidente que las reivindicaciones 2 – 5, dependientes de la reivindicación 1 también son inventivas.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio
- Anexos 1 a 5

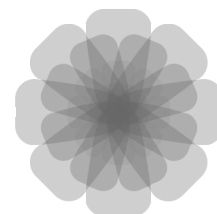
Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de UsaquénCalle 70 A No. 4 – 41

EFFECT OF A *CORIOLUS VERSICOLOR*-BASED VAGINAL GEL ON VAGINAL HEALTH IN PATIENTS WITH PRECANCEROUS HPV LESIONS. CLINICAL TRIAL PRELIMINARY RESULTS.



Authors:

Palacios S. Instituto Palacios de Medicina y Salud de la Mujer. Madrid. Spain.

Cortés J. Private practice. Palma de Mallorca. Spain.

Dexeus D. Woman's Health Institute. Barcelona. Spain.

López AC. Hospital Quirónsalud Málaga. Spain.

Serrano L. Gabinete Médico Velázquez, Madrid. Spain.

HPV17-0962

Objective

To evaluate the efficacy of Papilocare®, a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel, to repair cervical mucosa in women with precancerous HPV lesions and consistent colposcopy image.

Methods

Pilot, randomized, open, parallel groups, controlled clinical trial. Currently recruiting 96 positive-HPV women age 30 to 65 with pap result of ASC-US, LSIL or AG-US and concordant colposcopy image, randomized to 3 groups:

- Papilocare® 1 cannula/day for 1 month + 1 cannula/alternate days for 5 months;
- Papilocare® 1 cannula/day for 3 months + 1 cannula/alternate days for 3 months;
- no treatment as usual practice.

Preliminary analysis of secondary endpoints is presented:

- Changes in Bachmann Vaginal Health Index (score from 5 to 25)
- Patient satisfaction with the use of product, using a 7-point Likert scale, from completely dissatisfied to completely satisfied.

Papilocare® arms (A+B) were combined for this evaluation.

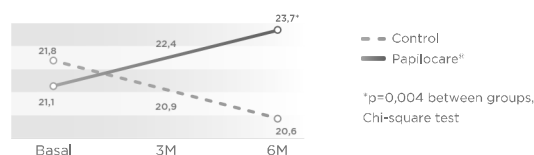
Results

Data from 24 patients at 3 months and 18 at 6 months are available.

At 6 months, patients treated with Papilocare® showed a significant improvement of Bachmann Vaginal Health Index vs patients in control group (figure 1). Results of patient satisfaction are shown in figure 2. No patient reported any degree of dissatisfaction.

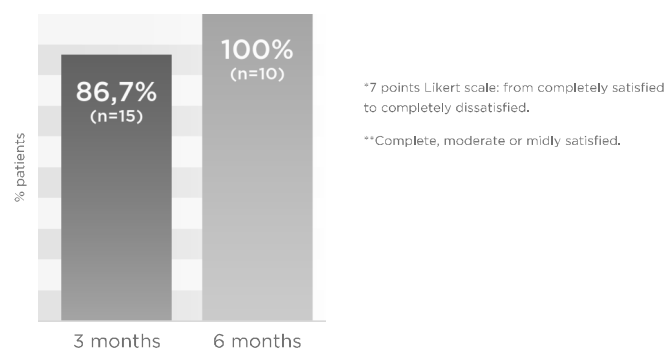
No adverse events reported in treatment groups.

- Bachmann Vaginal Health Index -



- Figure 1: Changes in Bachmann Vaginal Health Index -

- Patient satisfaction by Likert scale* - (% patients with some degree of satisfaction**)



- Figure 2: Patient satisfaction with Papilocare® use -

Conclusions

In these preliminary results, Papilocare® shows a significant difference in improving vaginal health, these findings need to be confirmed upon study completion. Satisfaction with Papilocare® was high.