

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 524**

51 Int. Cl.:

A61K 33/18 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2002 PCT/AU2002/01312**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2003 WO03026681**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2002 E 02766971 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 1439845**

54 Título: **Inactivación del virus del papiloma**

30 Prioridad:

25.09.2001 AU PR790901

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2018

73 Titular/es:

**MCCLOSKEY, JENNY COLLEEN (100.0%)
38 Woodroyd Street
Mount Lawley, Western Australia 6050, AU**

72 Inventor/es:

**MCCLOSKEY, JENNY COLLEEN y
FOX, RICHARD ALAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 667 524 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inactivación del virus del papiloma

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere en general a la inactivación del virus del papiloma y hace referencia en particular a la inactivación *in situ* del virus del papiloma humano (VPH) en el cuello del útero y el canal anal.

Antecedentes de la invención

10 Los virus del papiloma humano están presentes a nivel mundial, afectando a los seres humanos y al reino animal. De los tipos genitales que afectan a los seres humanos hay tipos de alto y de bajo riesgo. Los tipos de alto riesgo están relacionados con el desarrollo de displasia de grado bajo y grado alto y cáncer de cuello uterino. Se han encontrado cepas oncogénicas de VPH en 99,7% de los cánceres de cuello uterino. También se asocian con el carcinoma vulvar, anal y de pene. Los tipos de bajo riesgo están asociados con verrugas genitales y displasia de bajo grado. Se estima que a nivel mundial 325 millones de mujeres tienen lesiones subclínicas por VPH o clínicas relacionadas con el VPH.

15 El cuello uterino es particularmente vulnerable a los efectos de una infección con VPH en la zona de transformación, que es un área en donde las células escamosas estratificadas de la vagina cambian para convertirse en células columnares que revisten el endocérvix y el útero. La displasia cervical puede tener un origen escamoso o glandular. La displasia escamosa es más común, pero la frecuencia de las lesiones glandulares es cada vez mayor. La zona de transición celular se denomina la zona metaplásica, y la mayoría de las lesiones cervicales asociadas al VPH se producen dentro de esta área.

20 La presencia de una infección persistente por VPH se piensa que es un requisito previo para el desarrollo y el mantenimiento del segundo y tercer estadio de neoplasia intraepitelial cervical (CINIII), es decir, displasia grave o precancerosa.

25 El tratamiento actual de la displasia cervical uterina grave (lesiones epiteliales escamosas o glandulares) es mediante una extirpación quirúrgica de las áreas del cuello uterino que posiblemente puedan estar implicadas. El tratamiento requiere inicialmente una citología, colposcopia y biopsia, y luego un tratamiento quirúrgico tal como una escisión con láser, escisión con asa o coagulación en frío del cuello uterino.

30 Las complicaciones de un tratamiento quirúrgico de la displasia cervical uterina incluyen estenosis cervical, constricción y sellado completo del orificio, endometriosis pélvica seguida de hematometra, menstruación dolorosa y prolongada, eversión excesiva del epitelio columnar, infección, hemorragia, dolor, morbilidad psicológica, infertilidad y un cuello uterino incompetente. La enfermedad puede reaparecer después del tratamiento e incluso progresar a cáncer invasivo. Algunas mujeres están abatidas por tener irregularidades en el examen de Papanicolaou, a pesar de que no se consideren graves, y con el fin de aliviar sus preocupaciones, muchas mujeres con lesiones de bajo grado son tratadas innecesariamente. La otra razón para un tratamiento innecesario de las lesiones de bajo grado es la preocupación del médico encargado por si a la paciente no se le presta atención en el seguimiento posterior y por
35 ello progresa a una enfermedad de alto grado.

40 Actualmente no existe un tratamiento para una infección temprana con VPH del cuello uterino (es decir, en donde solo se detecta el virus y no hay cambios clínicamente evidentes), y en la mayoría de las circunstancias el diagnóstico de una infección temprana es pesimista, siendo una de las razones la falta de tratamiento. Los tratamientos actuales son para las consecuencias de los cambios del estadio tardío en las células del cuello uterino (CINI, CINII, CINIII), causadas por una infección con el virus del papiloma humano. Otros tratamientos químicos del cuello uterino están siendo explorados, por ejemplo, imiquimod (un fármaco que actúa estimulando la respuesta inmune corporal contra el VPH) pero hasta la fecha no se han descrito como exitosos.

45 El ano es también particularmente vulnerable a los efectos de una infección con el virus del papiloma humano, en particular en la zona de transformación en donde las células escamosas estratificadas del borde anal cambian a las células epiteliales columnares del recto.

50 El tratamiento actual para la displasia anal es, o bien la extirpación quirúrgica o, en muchos casos, observacional si está presente una infección grave extendida. Si la displasia es muy grave y afecta a toda la circunferencia del canal anal, el tratamiento quirúrgico es extirpar toda la zona y proporcionar una colostomía. Debido a que la operación es tan radical, y la duración en el tiempo del progreso de una displasia anal a cáncer anal no se conoce, generalmente se lleva a cabo un enfoque observacional y se trata al individuo cuando se presenta el cáncer. Actualmente no existe ningún tratamiento contra una infección temprana con el virus del papiloma humano (en donde solo se detecta el virus y no hay cambios evidentes clínicamente) del epitelio del canal anal.

55 La piel de la vulva, el pene y el borde anal se infectan frecuentemente, y se cree que estos son los sitios a partir de los cuales se propaga la infección a los orificios genitales. Actualmente no hay ningún tratamiento contra una infección con virus del papiloma humano de la piel cuando no hay manifestaciones clínicas y la displasia está

ausente. La ablación por láser se ha intentado anteriormente, pero no ha podido erradicar la infección.

Se sabe que el yodo en forma de povidona yodada es eficaz en el tratamiento de muchos virus, incluyendo el virus del papiloma bovino. Este último se describe en D.C. Sokal et al., "Inactivation of papillomavirus by low concentrations of povidone-iodine", Sexually Transmitted Diseases vol. 22, nº 1 (Ene-Feb 1995) 22-24, que sugiere que la povidona yodada u otros agentes podrían reducir la tasa de transmisión sexual del virus del papiloma humano asociado con el cáncer de cuello uterino.

Una solución de povidona yodada tiene una toxicidad tisular relativamente baja y se ha utilizado en formulaciones tópicas para una desinfección, antisepsia de heridas, tratamiento de quemaduras y tratamiento de vaginitis no específica. La povidona yodada está disponible en preparaciones de venta sin receta como una ducha, gel vaginal y supositorio vaginal para el tratamiento sintomático de irritación vaginal menor y picazón.

A modo de ejemplo, el documento de patente de EE.UU. 5.035.883 describe el uso de un complejo de povidona yodada mediante la aplicación de una solución acuosa o alcohólica acuosa del complejo en el tratamiento de trastornos humanos no orales y no periodontales. No se hace una mención específica de la infección vaginal ni de la infección con virus del papiloma.

Una forma de yodo se ha aplicado por vía tópica en el cuello uterino en la prueba de Schiller. En esa prueba, el yodo de Lugol se aplica en el cuello uterino y el cambio de color observado se usa para detectar el tejido infectado con VPH o para delimitar las zonas para el tratamiento. El glucógeno en el epitelio genital completamente diferenciado absorbe el yodo, tiñendo el tejido de color marrón oscuro. La aplicación de yodo se utiliza para distinguir entre una metaplasia (negativa para el yodo) y lesiones asociadas con el VPH (absorción parcial).

Una serie de referencias anteriores describen catéteres intrauterinos con globos inflables individuales, típicamente para el sellado de la entrada a la cavidad uterina. Por ejemplo, en el documento de patente canadiense 1.313.803, el globo, que se infla con el fluido real que se introduce en la cavidad uterina, sella una región extensa en la proximidad del orificio interno. Los dispositivos del documento de publicación de patente europea 0088714 y patente de EE.UU. 5.372.584 son similares en general, salvo que el globo de sellado se encuentra claramente dentro de la cavidad uterina, inmediatamente hacia el interior del orificio interno.

El documento de EE.UU. 4.976.692 se refiere a un catéter útil para la aplicación en el cuello del útero con el fin de inducir el parto en mujeres embarazadas. El catéter comprende un tubo, un globo distal inflable (Bu) que es recibido en el útero y un globo proximal inflable (Bv o By) adaptado para ser recibido en la vagina, en donde la porción del tubo que se conecta está situada entre los dos globos que atraviesan el canal cervical.

El documento de EE.UU. 5.312.343 se refiere a un dispositivo para una perfusión/aspiración segmental de segmentos intestinales, en donde el dispositivo está conformado para una introducción a través del orificio anal e incluye dos segmentos intestinales que están delimitados por cuatro globos inflables para fijar el catéter al orificio anal.

El documento de EE.UU. 6.939.336 se refiere a un método no invasivo para el tratamiento de células afectadas por un virus oncogénico con una sustancia, en donde el método se aplica en la cavidad uterina o los tubos uterinos usando un dispositivo que comprende una copa, que tiene un fondo y una pared, y un eje conectado en un extremo con la parte inferior.

Un objeto de la presente invención es tratar de reducir la incidencia de la displasia cervical uterina (todos los estadios) y los cánceres de cuello uterino, y evitar los tratamientos más radicales de la displasia cervical uterina mediante un tratamiento de la infección temprana con VPH del cuello uterino.

Compendio de la invención

La invención implica, en un aspecto, el concepto de inactivar el virus del papiloma humano en y cerca del canal cervical uterino mediante la aplicación de un agente de inactivación del virus, tal como una sustancia que contiene yodo.

Por consiguiente, la invención proporciona un aparato para el tratamiento de una infección temprana con el virus del papiloma de un cuello uterino humano, tal y como se define en la reivindicación 1.

La descripción proporciona además un método de tratamiento de una infección temprana con el virus de papiloma humano de un orificio de un cuerpo humano o animal incluyendo cualquier canal asociado con un orificio, que comprende aplicar un agente de inactivación del virus en el orificio y/o el canal en una cantidad eficaz para inactivar una porción del virus que infecta el orificio o el canal.

Además, la descripción se refiere a un método para prevenir el desarrollo de un carcinoma o una displasia precancerosa en un orificio de un cuerpo humano o animal, incluyendo cualquier canal asociado con el orificio, que comprende aplicar un agente de inactivación del virus en el orificio y/o el canal en una cantidad eficaz para inactivar una porción del virus de papiloma que infecta el orificio o el canal.

La invención proporciona un aparato para el tratamiento de una infección temprana con el virus de papiloma humano de un orificio de un ser humano, que comprende:

medios de vástago adaptados para la inserción a lo largo del orificio o el canal;

5 medios transportados por los medios de vástago para ocluir una restricción distal con lo que se define una cavidad de tratamiento en el orificio y/o el canal; y

medios para suministrar una cantidad eficaz de un agente para la inactivación de un virus del papiloma en dicha cavidad de tratamiento para aplicar en la superficie del orificio y/o del canal que delimitan dicha cavidad.

10 El orificio y el canal asociado es un cuello uterino de una hembra humana. La restricción distal mencionada anteriormente es el orificio interno y los medios se proporcionan para ocluir el orificio externo con lo que la cavidad de tratamiento definida incluye el orificio externo y la superficie de las paredes vaginales externas adyacentes que comprenden la bóveda vaginal superior, en donde la zona de transformación entre el epitelio cervical y el vaginal se puede extender ocasionalmente. Un agente de inactivación de virus preferido, especialmente con el fin de inactivar el virus del papiloma humano, es una sustancia que contiene yodo. Sustancias adecuadas o eficaces de este tipo se considera que incluyen povidona yodada, y varias otras concentraciones de yodo disponible.

15 El agente para la inactivación del virus del papiloma se aplica preferiblemente de manera que el agente infunda la estructura celular del orificio o del canal a través de la capa de células basales en donde reside el reservorio de VPH, e infunda adicionalmente las numerosas estructuras glandulares y las cavidades en las paredes del canal endocervical. Para este fin, el agente para la inactivación del virus del papiloma se aplica preferiblemente a presión.

20 Preferiblemente, no hay una hipersensibilidad o una reacción adversa grave alérgica o de otro tipo frente a la aplicación del agente de inactivación del virus en el orificio o el canal.

Los medios para ocluir el orificio interno es un globo expandible. Los medios de vástago son ventajosamente una estructura tubular coaxial que define conductos respectivos para el fluido para inflar el globo y para la infusión del agente de inactivación del virus.

25 Los medios para ocluir el orificio externo es un tapón que se ajusta sobre el orificio externo y la estructura celular adyacente y se acopla firmemente a la pared vaginal adyacente.

Breve descripción de los dibujos

La invención se describe adicionalmente, solo a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que.

30 La Figura 1 es un diagrama *in situ* que representa un aparato adecuado para el tratamiento del cuello uterino humano, de acuerdo con la invención; y

Las Figuras 3 a 5 son representaciones gráficas de la carga vírica cervical observada en tres pacientes durante un período posterior al tratamiento, que se presentan en los ejemplos más adelante.

Realizaciones de la invención

35 El aparato 110 ilustrado incluye un vástago coaxial 112 que es portador de un globo expandible 114 en su extremo interior o distal y un tapón cervical 116 en una posición intermedia. La separación del globo 114 y el tapón 116 es tal que, cuando se inserta el dispositivo con el globo desinflado, en el canal endocervical 50 hasta que el tapón cervical se acopla firmemente en la parte superior de la bóveda vaginal sobre el orificio externo 56, el globo 114 está en la región del orificio interno 52 que se abre hacia el útero 54 y en el extremo distal del canal endocervical 50.

40 El tubo interior o del núcleo 120 del vástago 112 se emplea para suministrar un fluido de inflado al globo, por ejemplo, una solución salina, mediante la infusión en el tubo de una jeringa aplicada a un orificio de salida 122. El agente para la inactivación del virus del papiloma humano, como una solución antiviral adecuada, se infunde a través del conducto exterior anular 130 del vástago 112, de nuevo mediante la aplicación de una jeringa a un orificio de salida 132. La solución se infunde para aplicar una presión suficiente para expandir el canal para asegurar que todas las superficies incluyendo las superficies glandulares, están en estrecha proximidad a la solución incluyendo el ectocérvix, el endocérvix glandular y las partes adyacentes de la bóveda vaginal superior. Se considera que pueden ser necesarios ciclos de presión para asegurar que la solución en el canal se mantenga a una concentración máxima. La concentración y la presión de la solución se seleccionan para asegurar que se consigue una concentración virucida eficaz desde el epitelio externo hasta la capa de células basales.

50 Se cree probable que si la invención se emplea para destruir virus en áreas del cuello uterino que ya están mostrando un cambio displásico, tales cambios revertirán posteriormente, ya que se ha observado una regresión espontánea de las lesiones CIN, en donde la reversión se documenta más comúnmente en lesiones de bajo grado.

Una ventaja importante de la invención es que puede proporcionar un tratamiento que no es invasivo ni destructivo.

Como el tratamiento no es invasivo, la integridad del cuello uterino se mantiene sin las complicaciones que se producen con los enfoques quirúrgicos actuales, y de hecho con un tratamiento temprano se puede evitar la necesidad de tratamientos más radicales de la displasia cervical uterina. El tratamiento se puede repetir cuando se produce una reinfección. Debido a que el agente preferido empleado no es costoso, se prevé que el tratamiento y el dispositivo de tratamiento tendrán un uso más extendido en países desarrollados y subdesarrollados. El dispositivo se puede diseñar para un solo uso y posteriormente se puede desechar, o para una utilización de nuevo después de una esterilización intermedia.

Puede ser necesario proporcionar un tubo para eliminar el aire desde el canal endocervical o la bóveda vaginal cuando se administra el yodo.

10 Ejemplos

(i) Preliminarmente

Se han publicado muchos métodos para la detección de virus del papiloma humano a partir de muestras genitales. Hasta ahora estos han sido uno de los dos grupos. El primero son sistemas de consenso cualitativos o degenerados, que pueden detectar una variedad de tipos de VPH, pero no se han utilizado para cuantificar la carga viral. En estos sistemas se diseña un grupo de cebadores para acomodar la mayor cantidad de variación de la secuencia entre los tipos como sea posible. El segundo grupo de ensayos se ha utilizado para cuantificar la carga viral y se limitan por el momento, a la utilización de cebadores específicos del tipo. Por lo tanto, mientras que éstos pueden proporcionar resultados sensibles y precisos, están limitados en su alcance.

Usando el conjunto de cebadores de consenso SPF6 que se dirige al ORF L1 del genoma de VPH, se puede amplificar una amplia gama de tipos de virus. Utilizando la tecnología LightCycler, los productos amplificados se detectan mediante Sybr Green 1, un colorante fluorescente específico de ADN. El colorante no es específico, lo que permite la detección de cualquier tipo de VPH amplificado por los cebadores, y la caracterización del amplicón mediante un análisis de la curva de fusión. La plataforma LightCycler también controla la reacción en tiempo real, lo que permite una cuantificación del número de copias de la diana.

El punto en el que la señal de la amplificación se eleva por encima de la fluorescencia de fondo, conocido como el punto de cruce, se determina para las muestras y una serie de patrones de plásmido. Los puntos de cruce de los patrones se representan frente a su número de copias conocido en una escala semilogarítmica para producir una curva estándar lineal. Los puntos de cruce de las muestras se comparan con esta curva para generar cargas virales cuantitativas. Sin embargo, este resultado no tiene sentido sin una normalización, ya que puede haber una amplia variación en la cantidad de material celular recogido en un hisopo genital. Para facilitar esto, la cantidad de ADN celular en una muestra, y por lo tanto el número de células, se determina mediante una segunda PCR cuantitativa que se dirige al gen de la β -globina que está presente en dos copias por célula. Mediante este método, las cargas virales del VPH se pueden expresar como copias virales por célula.

(ii) Tratamiento

Empleando un prototipo de tratamiento simplificado, una esponja saturada con una solución que contiene yodo y conectada a un depósito de la solución de tratamiento, esta solución se aplicó al ectocérvix de tres mujeres durante un periodo de cinco minutos como un procedimiento ambulatorio. Cada mujer tenía una prueba de Digene Hybrid Capture 2 positiva para cepas de alto riesgo del virus del papiloma humano antes del tratamiento y una carga viral detectable desde el cuello del útero mediante la metodología descrita anteriormente. Las mujeres estaban bien clínicamente sin ninguna enfermedad médica subyacente y no había evidencia de enfermedades de transmisión sexual (STDs) (gonorrea, clamidia, candidiasis, vaginitis bacteriana o infección por VIH). La recogida de la muestra para la carga viral se llevó a cabo mediante la colocación de un hisopo con punta de rayón en el orificio del cuello del útero y rotándolo una vez 360°. La zona de transformación era claramente visible en el ectocérvix en todas las mujeres tratadas. Además se pidió a las mujeres que se abstuvieran de tener relaciones sexuales durante seis semanas después del tratamiento. Después del tratamiento se observó a las mujeres durante 30 minutos y luego se hizo una revisión 24 horas después del tratamiento y a continuación cada semana durante 6 semanas. Se realiza una revisión en curso a los 3, 6, 9 y 12 meses.

No se experimentaron efectos adversos serios por el tratamiento en ninguna de las pacientes, durante o después del tratamiento, o durante el periodo de seguimiento, hasta la fecha. Se produjeron calambres en el útero en las tres pacientes durante el tratamiento, pero no después, y esto se alivió con analgésicos. Se ha demostrado que no había ninguna evidencia de toxicidad clínica de la solución de tratamiento con una duración del tratamiento de 5 minutos. Cada paciente tenía un ligero aumento de la secreción vaginal después del tratamiento, pero no tenía dolor o molestias después de completar el tratamiento, o durante el periodo de seguimiento. La anatomía del cuello uterino se mantuvo normal después del tratamiento, sin embargo, era evidente alguna inflamación menor del ectocérvix y de la bóveda vaginal superior en todas las pacientes en la primera semana del periodo de seguimiento, pero se solucionó en la segunda semana. La función tiroidea era normal al inicio en las tres pacientes y se mantuvo normal hasta 6 semanas en el periodo de seguimiento en la primera y la segunda paciente. La función de la tiroides en la tercera paciente era normal en la primera semana del periodo de seguimiento.

Los resultados se proporcionan en las Tablas 1 a 3 para las respectivas pacientes 1 a 3, y la carga viral se presenta gráficamente en las Figuras 3 a 5 para las pacientes 1 a 3, respectivamente.

(iii) Observaciones sobre los datos de la carga viral de pacientes individuales

5 La paciente 1 mostraba una disminución continua en la relación de Digene a lo largo del tiempo, lo que era consistente en cierta medida con las mediciones de la carga viral durante el periodo de tratamiento (Figura 3). No se detectaron virus en la semana 1 posterior al tratamiento, y se detectaron niveles muy bajos en las semanas 2, 3 y 4 posteriores al tratamiento, en comparación con el nivel previo al tratamiento. Solo se recogió una única muestra cervical en cada visita, de modo que la variabilidad de la muestra en esa paciente no se pudo evaluar. Se observó un pico 5 semanas después del tratamiento y se tomó nota de que la paciente estaba menstruando en ese momento.

15 La paciente 2 tenía una relación de Digene elevada (1706,5) tres meses antes del tratamiento, que disminuyó significativamente en el tiempo del tratamiento (65,1). Las mediciones de la carga viral (Figura 4) eran correspondientemente bajas, y permanecieron así hasta 3 semanas después del tratamiento. En ese momento, la carga viral comenzó a aumentar. No se pudieron detectar VPH en las muestras a las 4 y 5 semanas, sin embargo esto pudo haber sido debido al bajo número de células recogidas en esas muestras (demostrado por una cuantificación baja de la B-globina). La muestra final 6 semanas después del tratamiento contenía más material celular y también proporcionó una cuantificación de la carga viral más alta que cualquier muestra anterior. La medición de Digene (1241) en ese punto confirmó el aumento de la cantidad de VPH presente.

20 La paciente 3 tenía una relación muy baja de Digene en el momento del tratamiento y la mayoría de las muestras recogidas no tenían VPH detectables. Probablemente serían necesarias sondas específicas de tipo para detectar VPH en esas muestras. Esta paciente tenía un área muy grande de epitelio columnar cervical expuesto que ocupaba aproximadamente el 90% de la superficie del ectocérvix. Es significativo en esta paciente que no se encontró ninguna evidencia clínica de toxicidad sistémica de la solución de tratamiento administrada que contenía yodo, permaneciendo la función tiroidea normal 1 semana después del tratamiento. Además, no se observaron complicaciones adicionales del tratamiento en esta paciente, en comparación con las otras dos mujeres. El VPH se seguía detectando 24 horas después del tratamiento, pero era menor que el valor del tratamiento. El VPH no se detectó en las semanas 1, 2 o 3 del periodo de seguimiento que es todo lo que está disponible hasta la fecha.

(iv) Resumen

30 Resumiendo, los datos hasta la fecha muestran que ha habido una reducción del número de copias del virus VPH por célula después del tratamiento, siendo los resultados más impresionantes en la primera paciente. El número de copias del virus por célula se incrementó gradualmente durante el período de seguimiento de la primera y la segunda paciente, lo que sugiere que no se prolongó la reducción de las copias virales. Se anticipa que con duraciones más largas de tratamiento, se producirá una penetración epitelial más profunda de la solución de tratamiento y el efecto del tratamiento se prolongará durante más tiempo. Además, las tres pacientes se trataron con un simple prototipo que no estaba tratando el conducto cervical en donde pueden residir algunos virus. Unos resultados mejorado y sostenidos se anticipan con el dispositivo del tratamiento ilustrado en la Figura 1. Como el tratamiento ha sido bien tolerado en estas tres pacientes, sin efectos secundarios o evidencias de toxicidad sistémica, se espera que el tratamiento también sea bien tolerado durante duraciones más largas del tratamiento hasta que se consiga el efecto necesario del tratamiento. No se administró anestesia a las pacientes tratadas y se prevé que el tratamiento se continuará administrando de forma ambulatoria.

Tabla 1

Paciente 1										
Nombre	Fecha de nacimiento	Muestra	Digene	Fecha de la muestra	Muestra	N° de Lab	B-globina	SPF (prueba nueva)	VPH/célula	
			134,15	13/02/2002						
Paciente 1	25/12/1980	Presentación	18,43	29/04/2002	1	624983E	5319	186500	93,25	
		1 Semana		07/05/2002	2	630101F	124,5	No detectado	0	
		2 Semanas		14/05/2002	3	634094X	2038	7541	3,7	
		3 Semanas		22/05/2002	4	638604X	540,6	2133	3,9	
		4 Semanas		28/05/2002	5	642488E	172,5	233	1,35	
		5 Semanas		05/06/2002	6	647162P	82,6	6456	78,1	
		6 Semanas	2,37	11/06/2002	7	651336H	351,7	2592	7,37	

Tabla 2

Paciente 2													
Nombre	Fecha de nacimiento	Muestra	Fecha de la muestra	Nº de hisopo	Digene	Nº de Lab	B-globina	SPF (prueba neta)	VPH/célula	Promedio	B-globina	PGMY (prueba antigua)	VPH/célula
			19/04/2002	1	1706,5	620015A	727	786000	1081		727	255900	1279
			06/06/2002	1			1278	15470	77,35		1278	28180	140,9
Paciente 2	07/03/ 1979	Pretratamiento (1)	01/07/2002	1		663943J	365,4	478,6	1,3	1,3	365,4	No detectado	
TRATADA 01/07/02		Día 1 (Muestra 2)	02/07/2002	1	65,1	664720Y	258,4	854,6	3,3	12,05	258,4	No detectado	
				2		664094E	136,5	2849	20,8		136,5	No detectado	
		1 Semana (3)	09/07/2002	1		668600D	1922	1029	0,5	0,9	1922	3073	15,4
				2		668601K	1808	2403	1,3		1808	4352	21,8
		2 Semanas (4)	16/07/2002	1		672878X	100	4235	42,35	17,2	100	135800	1358
				2		672879D	467,2	2357	5		467,2	31800	159
				3		672880M	207,6	934,5	4,5		207,6	18580	89,5
		3 Semanas (5)	25/07/2002	1		677934M	3158	236200	75	116,5	3158	39810	199
				2		677935T	3421	541500	158		3421	84920	424,6
		4 Semanas (6)	30/07/2002	1		680705P	65	No detectado		0	65	No detectado	
				2		680706W	82	No detectado			82	No detectado	

Paciente 2													
Nombre	Fecha de nacimiento	Muestra	Fecha de la muestra	Nº de hisopo	Digene	Nº de Lab	B- globina	SPF (prueba neta)	VPH/célula	Promedio	B- globina	PGMY (prueba antigua)	VPH/célula
				3		680707C	64	No detectado			64	No detectado	
		5 Semanas (7)	06/08/2002	1		685785B	160	No detectado		0	160	No detectado	
				2		685784U	15,8	No detectado			15,8	No detectado	
				3		684786H	136	No detectado			136	No detectado	
		6 Semanas (8)	13/08/2002	1	1241	690357Y	1545	1048000	678,3	308	1545	107300	536,5
				2		690358E	211,8	24580	116		211,8	23980	113,2
				3		690359L	69,3	9127	132		69,3	8057	116,8

Tabla 3

Paciente 3										
Nombre	Fecha de nacimiento	Número de muestra	Digene	Fecha de la muestra	Nº de Lab	cebadores SPF	B-globina	VPH/célula		
			7,52	22/05/2002	638956L	25340	2886	8,7		
				13/08/2002				~1		
			18,06	23/08/2002	696493X					
Paciente 3	04/02/1972	Presentación (1)	1,51	26/08/2002	697766Y	No detectado	142,7		5,16	
TRATADA 26/08/02					697767E	No detectado	42,7			
					697768L	1428	276,9	5,16		
		24 horas después (2)			699024N	4385	3769	2,19	1,61	
					699025U	1492	1454	1,03		
					699023G	No detectado	414,9			
		1 Semana (muestra 3)		03/09/2002	703047G	No detectado	26300		0	
					703045T	No detectado	866,8			
					703046A	No detectado	206,1			
		2 Semanas		10/09/2002	707740F	No detectado	234,5		0	
					707741 M	No detectado	130,7			
					707742T	No detectado	129,8			
		3 Semanas		17/09/2002	711857A	No detectado	48,3		0	
					711858G	No detectado	121,2			
					711859N	No detectado	22,9			
		4 Semanas								

Paciente 3									
Nombre	Fecha de nacimiento	Número de muestra	Digene	Fecha de la muestra	Nº de Lab	cebadores SPF	B-globina	VPH/célula	
		5 Semanas							
		6 Semanas							

REIVINDICACIONES

1. Aparato para el tratamiento de una infección temprana con el virus de papiloma de un cuello uterino humano, que comprende:
- medios de vástago adaptados para la inserción a lo largo de un cuello uterino humano;
- 5 un globo expandible transportado por los medios de vástago para ocluir el orificio interno de dicho cuello uterino;
- un tapón que se ajusta sobre el orificio externo y las estructuras celulares adyacentes y se acopla firmemente a la pared vaginal adyacente para ocluir el orificio externo de dicho cuello uterino de una manera tal que la cavidad de tratamiento definida incluye el orificio externo y la superficie de la pared vaginal externa adyacente que comprenden la bóveda vaginal superior; y
- 10 medios para suministrar una cantidad eficaz de un agente para la inactivación del virus del papiloma a dicha cavidad de tratamiento para aplicar a la superficie del cuello uterino que delimita dicha cavidad.
2. Aparato según la reivindicación 1, en el que dicha cavidad de tratamiento se define de modo que dicho agente de inactivación se puede aplicar a presión de manera que el agente se infunde en la estructura celular del orificio o del canal a través de la capa de células basales en donde reside el virus del papiloma humano, y se infunde
- 15 adicionalmente en las numerosas estructuras glandulares y cavidades en las paredes del canal endocervical.
3. Aparato según la reivindicación 2, en el que dichos medios de vástago tienen una estructura tubular coaxial que define los conductos respectivos para el fluido para inflar el globo y para la infusión del agente de inactivación del virus.
- 20 4. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento de una infección con virus del papiloma de un cuello uterino humano, en donde un agente de inactivación del virus se debe aplicar en el cuello uterino en una cantidad eficaz para inactivar una porción del virus que infecta el cuello uterino.
- 25 5. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en la prevención del desarrollo de un carcinoma o una displasia precancerosa en un cuello uterino humano, en donde un agente de inactivación del virus se debe aplicar en el cuello uterino en una cantidad eficaz para inactivar una porción del virus del papiloma que infecta el cuello uterino.

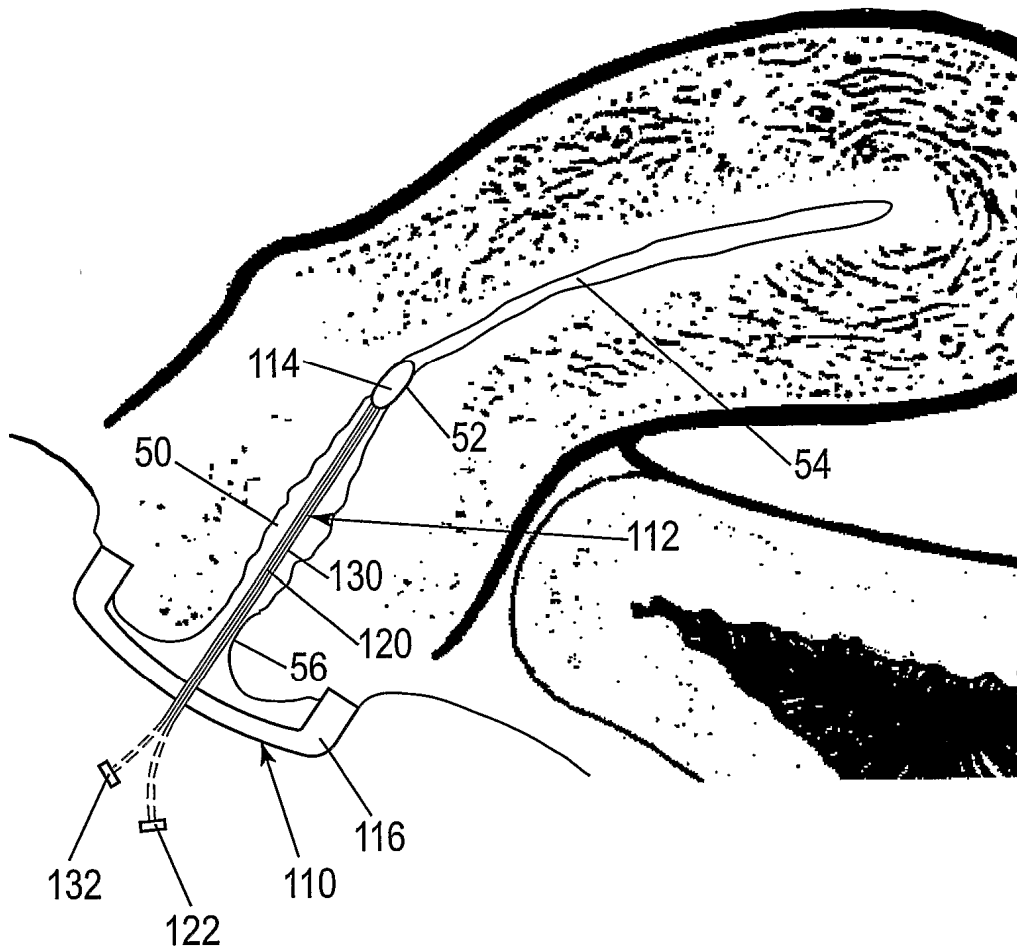


FIG. 1

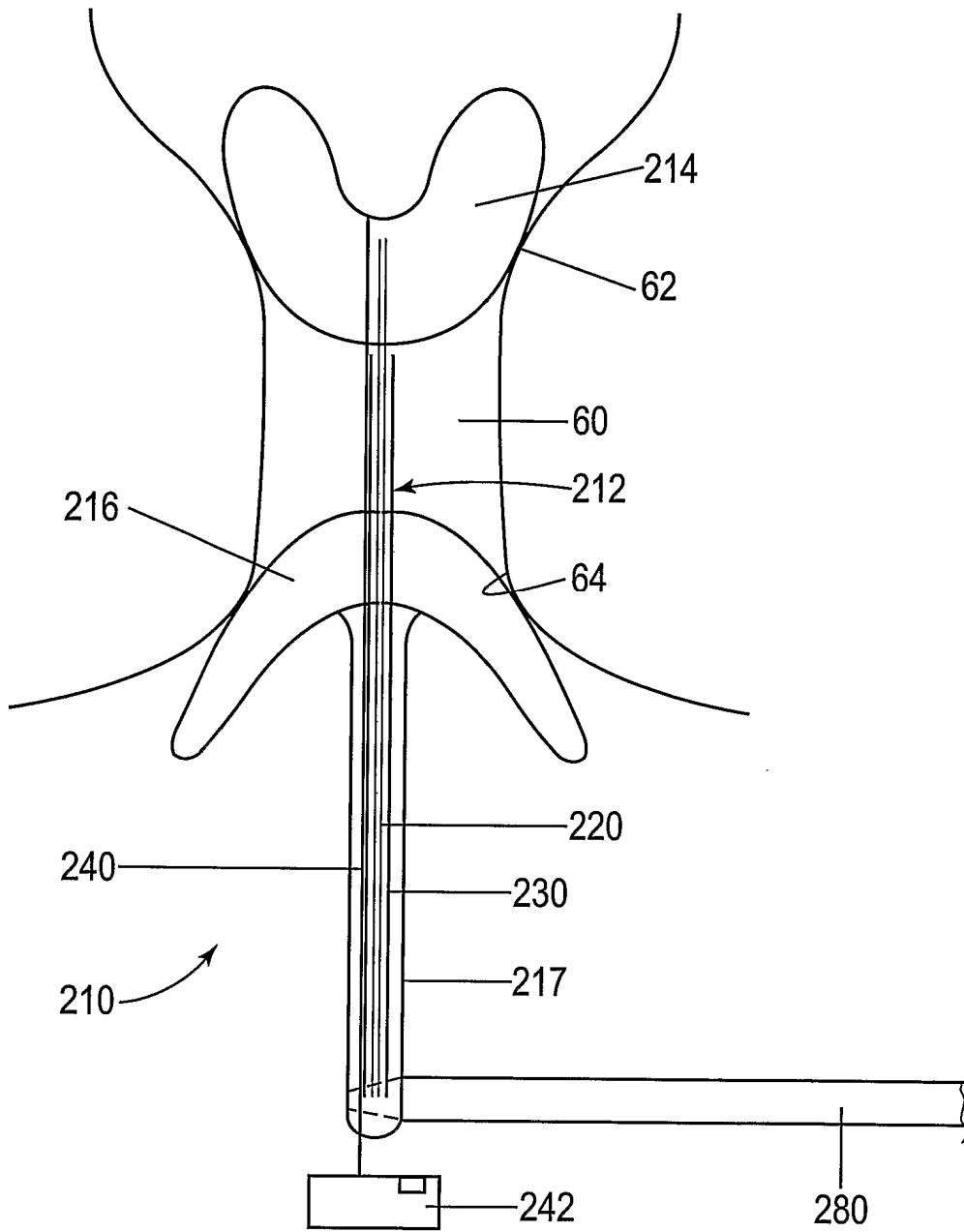


FIG. 2

