



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0520568-9 B1



(22) Data do Depósito: 23/11/2005

(45) Data de Concessão: 08/10/2019

(54) Título: USO DE ESQUELETO DE PAREDE CELULAR DE NOCARDIA RUBRA NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA INFECÇÃO ANTI-HPV

(51) Int.Cl.: A61K 35/74; A61P 31/20.

(30) Prioridade Unionista: 23/09/2005 CN 200510105533.7.

(73) Titular(es): LIAONING GREATEST BIO-PHARMACEUTICAL CO., LTD..

(72) Inventor(es): CE ZHANG; YI ZHANG; XIAOMING HONG; GUOYING ZHANG; JIAN ZHAO.

(86) Pedido PCT: PCT CN2005001977 de 23/11/2005

(87) Publicação PCT: WO 2007/033533 de 29/03/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/03/2008

(57) Resumo: USO DE ESQUELETO DE PAREDE CELULAR DE NOCARDIA RUBRA NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA INFECÇÃO ANTI-HPV. A presente invenção refere-se ao uso de Esqueleto de Parede Celular de Nocardia rubra, especialmente o novo uso do mesmo na preparação de medicamentos anti-HPV.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**USO DE ESQUELETO DE PAREDE CELULAR DE NOCARDIA RUBRA NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA INFECÇÃO ANTI-HPV**".

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se refere ao uso médico de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra*, especialmente ao novo uso do mesmo na preparação de medicamentos contra o vírus papiloma humano (HPV).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] O vírus papiloma humano (HPV) é um tipo de vírus de DNA apenas alojado em epitélios escamosos complexos de pele e mucosa, e não foi cultivado com sucesso fora do corpo. O HPV induz vários tumores ou verrugas papilares benignos de pele e mucosa, alguns dos quais têm carcinogenicidade latente.

[003] Hoje, 120 tipos de HPV foram identificados. O vírus pode ser classificado como tipo de pele e tipo do meato genital de acordo com sua parte dos epitélios infectada no corpo. Cerca de 35 tipos de HPV dentre eles podem infectar o meato genital feminino e cerca de 20 tipos dentre eles são relacionados com o tumor. De acordo com os graus perigosos causados por tipos de HPV diferentes, o HPV pode ser dividido em tipo de alto perigo e tipo de baixo perigo, tipo de baixo perigo inclui, por exemplo, HPV6, 11, 42, 43, 44, CP8304 e similar, que induzem lesões benignas tal como condiloma em meato genital incluindo (neoplasia intraepitelial do colo do útero) CIN-I. Tipos de alto perigo de HPV incluem HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 e similar, que induzem CIN-II, CIN-III e câncer de colo do útero, é especialmente o caso para HPV16 e 18.

[004] Infecção por HPV é uma das doenças infecciosas mais comuns que é transmitida pelo sexo, e está relacionada com a vida se-

xual. Acredita-se pelo versado na técnica que infecção por HPV seja o fator principal de câncer do colo do útero. Infecção por HPV destrói gravemente a saúde das pessoas, até mesmo resulta em morte.

[005] Novos casos infectados podem ser cerca de 10%-15% a cada ano, com base em mulheres em todo o mundo. Infecção por HPV é muito comum em muitos países. A taxa de incidência dentre mulheres jovens tendo sexo frequente é a mais alta; a idade pico de infecção é 18-28 anos de idade. Para a maioria das mulheres, o período infectivo é curto, geralmente 8-10 meses. Mas há ainda 10%-15% dentre mulheres de 35 anos de idade que têm uma tendência de infecção contínua. Essas mulheres infectadas contínuas são as pessoas com alto perigo de desenvolver mais para câncer de colo do útero.

[006] De acordo com uma informação relatada, pessoas infectadas com HPV são 630 milhões em todo o mundo a cada ano. 20 milhões delas estão nos Estados da América. Ainda, existem mais de 5,5 milhões de pessoas que são diagnosticadas como infecção por HPV na América a cada ano, onde mais de um milhão são apresentadas como verruga na genitália. Infecção por HPV está se tornando um problema de saúde pública.

[007] De acordo com as estatísticas feitas pela WHO, mortalidade induzida por câncer de colo do útero está no segundo lugar dentre a morte induzida por câncer e em alguns países desenvolvidos está até mesmo em primeiro lugar. Existem mais de 0,5 milhão de casos de câncer colo do útero ocorrendo a cada ano, e cerca de 0,2 milhão de pessoas são mortas de câncer do colo do útero, com 80% delas sendo nos países desenvolvidos. O câncer colo do útero ocupa 24% do tumor maligno feminino nos países em desenvolvimento e 7% nos países desenvolvidos. No século 21, o câncer de colo do útero se tornou uma das doenças mais severas que destroem a saúde das mulheres no mundo.

[008] De acordo com uma estatística inadequada, na China existem 138 mil mulheres que sofrem de câncer de colo do útero e cerca de 50 mil mulheres que são mortas por câncer de colo do útero a cada ano, que é 25% com base no número total de casos acontecendo em todo o mundo. Mas o que está afligindo os médicos é que várias pacientes podem ser apenas diagnosticados no último período quando o período de terapia precoce variável é perdido porque métodos de avaliação precoces são imperfeitos e, além disso, pacientes recentemente sofrendo de câncer colo do útero são mais jovens.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE INFECÇÃO POR HPV

[009] Não há qualquer método especial para prevenir esta doença. Em geral, interrupção do meio de transmissão de acordo com o tipo de transmissão de HPV é eficaz.

[0010] Pequenas marcas induzidas por HPV podem diminuir espontaneamente, então nenhum tratamento é necessário.

[0011] No entanto, é necessário fazer operação para tratamento de *condyloma acuminatum* porque ele é de grande escala de danificação. Este método, por enquanto, é geralmente com alta taxa de relapso. Terapia física tal como *galvanocautério* ou terapia a laser e similar pode ser também aplicada.

[0012] Em um aspecto, não há nenhum método eficaz para curar infecção por HPV e nenhum medicamento eficaz para curar de câncer colo do útero, mas por outro lado câncer colo do útero é o primeiro cuja sepatoologia é conhecida, e cujo método de avaliação é sem falha. Então é bem possível atingir diagnóstico precoce e tratamento precoce através de avaliação geral. Câncer de colo do útero pode ser o primeiro a ser curado pela humanidade.

[0013] Além disso, muitos países sobretudo aplicam vacina para prevenir de e tratar câncer de colo do útero. Usando a vacina, especialmente usando vacina imune combinatorial especial para estimular a

reação imune forte do corpo, é possível acabar com a infecção por HPV e células de câncer que permaneceram após a operação.

[0014] Hoje, vacinas usadas para tratamento ou prevenção de vírus HPV no mundo incluem:

1. Vacina preventiva é vacina em grânulo do tipo vírus, usada como o antígeno alvo de vacina preventiva de HPV, que é a proteína L1 capsídeo maior e proteína L2 menor do HPV. Uma vez que a proteína de expressão de L1 e L2 pode se auto-agrupar para formar grânulo do tipo vírus que é similar ao grânulo de vírus natural em estrutura e epítipo especiais sem conter DNA de HPV, bons efeitos de imunidade realizando vários experimentos em animais foram obtidos. Testes clínicos I/II foram aprovados e a requente planeja realizar testes III/IV na Europa.

2. Vacina com atividades preventiva e terapêutica é grânulo do tipo vírus quimérico, que é um grânulo de vírus quimérico E7 feito pela proteína capsídeo L1 e polipeptídeo E7, tendo atividades de prevenção e terapêutica. O grânulo de vírus quimérico não pode apenas estimular a produção de anticorpo de neutralização, mas também induzir reação CTL especial de E7 mais forte e atividade antitumor no corpo. No momento, um tipo de vacina de grânulo de vírus quimérico incluindo antígeno alvo L1, L2 e E7 de HPV tipo 16 será testado no teste I de fago clínico.

3. Um tipo de vacina terapêutica é uma vacina de veículo vaccínia que é o veículo de vírus mais comum, usado como vírus vaccínia para matar varíola humana, e tendo história em grande escala, longa, de inoculação aplicada por ser humano. Um teste clínico I de terapia de Câncer de Colo do útero foi realizado na Inglaterra usando vacina de veículo vaccínia e HPV16 e HPV18 expressando proteína E6, E7. Não há nenhum efeito adverso observado. Em alguns pacientes sendo testados, anticorpo especial pode ser detectado, reação de

CTL e citocinas, que são diferentes umas das outras, e podem estar relacionadas com os fagos de câncer. A desvantagem é inibição de reimunização.

4. Vacina de polipeptídeo é também um tipo de vacina terapêutica. Nas pesquisas sobre antígenos, o epítipo reconhecido por CTL é determinado, o que provê a chance de desenvolvimento de vacina de polipeptídeo. Deste modo, é possível aumentar a produção de CTL especial de tumor usando polipeptídeo E6 ou E7 do tipo de HPV16 para imunizar. O experimento clínico de uso de vacina de polipeptídeo de HPV para resistir a tumor relacionado com HPV está em testes clínicos I/II, e não há quaisquer efeitos adversos óbvios observados. Pessoas com antecedentes herdados diferentes devem usar vacina de polipeptídeo diferente combinando com HLA.

5. Vacina de DNA é também um tipo de vacina terapêutica. A função da vacina de DNA é principalmente expressar gene para propósito de carregamento de plasmídeo no corpo, e causar reação imune especial através da expressão do antígeno *in vivo*. No momento, o gene da vacina do DNA para tratamento de HPV é gene E7 de HPV do tipo 16. Este tipo de vacina funcionando através de injeção muscular está no teste de fase I/II clínico. A atividade de imunidade fraca e problema de segurança de vacina de DNA no corpo devem ser apontados.

[0015] Para a pesquisa em vacina de HPV na China, no aspecto de vacina preventiva, pessoas terminaram a construção da linhagem do vírus baciliforme recombinado L1 e L1/L1 do tipo de HPV 16 que foi expressa em células de inseto; observação da formação de grânulo de vírus sob espelho elétrico; construção bem-sucedida de cópia recombinada com expressão de L1/L2 e linhagem de vacina de poxvírus do tipo não-cópia. No aspecto de pesquisa de vacina terapêutica, pessoas construíram o tipo de cópia recombinada expressando proteína

E6/E7 de HPV 16 e linhagem de vacina de poxvírus do tipo não-cópia.

[0016] Resumindo, tratamento de infecção por HPV e câncer de colo do útero com vacina é desejado, e é esperançoso, mas vai levar um longo tempo para ser aplicado por uso clínico. HPV causador de doença de colo do útero inclui vários tipos, mas o presente estudo é apenas focado em HPV tipo 16. Existe ainda alguma limitação no uso e inoculação é restrita pela idade da paciente. Então é desejado preparar medicamento melhor e mais seguro bem como método terapêutico melhor para cura da doença.

[0017] O agente de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* é um medicamento bem-conhecido na técnica. Na técnica anterior ele é usado para tratamento antifúngico tal como para tratamento de infecção causada por *Candida albicans* ou também usado no tratamento de erosão do colo do útero e para anti-herpes simplex e anti-herpes zoster e similar. Mas não há nenhum relato sobre seu uso no tratamento de infecção por HPV.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0018] O propósito da invenção é prover um tipo de medicamento compreendendo Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* e veículo farmacêuticamente aceitável para tratamento de infecção por HPV. Especificamente, a invenção é para prover o uso de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* na preparação de medicamentos contra infecção por HPV.

[0019] Os ditos medicamentos contra infecção por HPV compreendem Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* como agente ativo e veículos farmacêuticamente aceitáveis.

[0020] O veículo inclui excipiente, de preferência dextrano.

[0021] Os medicamentos da presente invenção são preparação tópica incluindo unguento, creme, emplastro, gelatina, loção, tintura, linimento, agente em óleo, cataplasma e aerossol. Loção, tintura e li-

nimento são preferidos.

[0022] 1 mL ou 1 mg dos medicamentos compreende 0,001-1 mg de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra*.

[0023] O mecanismo farmacológico do fármaco para tratamento de infecção por HPV é científico. Ele não está apenas tendo como objetivo a nosogênese do vírus, mas também adequado para o caráter de imunorregulação de preparações de *Nocardia rubra*. Deste modo, o medicamento tem uma atividade de purificação de infecção por HPV.

[0024] Dentre os pacientes infectados por HPV, a maioria deles pode superar a infecção através da habilidade autoimune durante certo tempo. Mas existem ainda alguns pacientes que não podem superar a infecção por causa de sua habilidade autoimune e então eles sofrem de uma infecção de HPV por longo tempo que pode se desenvolver mais em doença séria. Obviamente, habilidade autoimune fraca ou forte é o fator-chave. Ou em outras palavras, se uma pessoa pode regular a habilidade imune ou não é a chave para superar HPV.

[0025] De acordo com uma pesquisa por muitos anos, preparação de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* é provada como um ajustador imune não-especial que tem especialmente uma atividade de imunidade aumentada óbvia sobre os sistemas de pele e mucosal.

[0026] Após preparação de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* ser aplicada sobre a lesão, ela pode ativar o sistema imune do corpo rapidamente e reunir um grande número de macrófago e células NK para a área danificada, e ainda aumentar a habilidade de macrófago e células NK em matar e purificar célula doente. Além disso, a preparação pode também induzir a produção de CTL e muitas citocinas que podem especificamente matar e purificar células infectadas por vírus, bem como aumentar obviamente a habilidade de imunidade de fluido do corpo.

[0027] É estudado que ativação eficaz de CTL desempenha um

papel muito importante em purificação de infecção por HPV e na cura do dano epitelial escamoso causado por infecção por HPV.

[0028] A degeneração de CIN é relacionada positivo com a existência de anticorpo neutralizado anti-HPV 16 que pode inibir células de reinfecção por HPV copiadas, diminui cargas de vírus e ainda inibir o desenvolvimento de dano causado por lesão colo do útero relacionada com HPV.

[0029] A partir de alguns relatos de pesquisa, cerca de 87% de cânceres de colo de útero acontecem na zona transicional. As quantidades de células Langerhans em pacientes tornados negativos para HPV é mais do que aquela em pacientes positivos para HPV. Então a quantidade de células Langerhans em zona transicional pode afetar o grau de infecção por HPV, enquanto Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* é bom para o aumento e ativação de celular Langerhans.

[0030] Embora Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* não tenha nenhuma atividade de morte direta e purificação de vírus por si mesmo, sua função de aumento da imunidade para matar e purificar vírus é exata e científica. O mecanismo de ação induzido por tal regulação imune indireta mostra mais a segurança do medicamento.

[0031] Como o método usado na invenção, o efeito de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* sobre o vírus HPV é determinado.

[0032] Sabe-se que os métodos de detecção para HPV neste campo são como segue em geral:

1. Detecção de Esfregaço de Citologia

[0033] Este método é também chamado detecção de tingimento Pap, ou detecção de esfregaço, compreendendo coleta da secreção do colo do útero e esfregação dela sobre o vidro, e observação sob microscópio para encontrar as células com vacúolo ou células de que-

ratinização, com a taxa detectável sendo 70-76%.

2. Detecção de citologia de Thinprep (TCT)

[0034] O método compreende uso de uma escova especial para coletar amostra do colo do útero, e então separação da impureza da amostra usando solução de preservação de célula, formando esfragaço ultrafino e claro de modo a determinar o vírus HPV e o seu tipo. Este método é também chamado TCT com faixa detectável sendo 70-95%.

3. Detecção de Imunoistoquímica

[0035] No animal imunizado para HPV, as pessoas querem encontrar o antígeno de HPV de acordo com o anticorpo monoclonal no método PAP para a proteína do vírus e prover antígeno do vírus. Quando a proteína de HPV é positiva, a reação positiva fraca pode ser vista nas células epiteliais, e grânulo marrom visto em núcleo de célula com vacúolo significa positivo. Mas a taxa de detecção é tão baixa quanto 40-60% e a sensibilidade é também baixa. A requerente não pode determinar este tipo.

4. Detecção de HPV por DNA

(1) Reação de Cadeia de Polimerase (PCR)

[0036] Secreção do colo do útero é obtida usando um raspador ou palito com algodão impregnado com NS, e então o DNA do HPV é obtido após centrifugação e etapas de lavagem, amplificação por PCR e eletroforese em gel são seguidas para obter um resultado que é comparado com amostra para fazer o diagnóstico. Embora este método seja fácil, ele não pode ser usado para orientação sem saber se o vírus está sendo morto ou não.

(2) Hibridização de DNA PCK

[0037] Esta é uma hibridização de HPV-DNA, método de hibridização imune CP-14. Mais de 3 pontos fósforo que são positivos são observados sob o microscópio de fluorescência 400*. Hibridização de

ácido nucléico pode ser usada para determinar a seqüência HPV-DNA, e PCR pode ser usada para determinar a zona de amplificação de HPV-DNA específica. Mas o método é complexo, caro e precisa de equipamentos e condição especiais.

[0038] A presente invenção aplica preparação de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* para tratamento de infecção por HPV por meio de uso externo, injeção e injeção epidermal. Período de tratamento diferente é aplicado para estado diferente de doença, e bom resultado é obtido. Após o experimento primário o medicamento é eficaz para ambas infecções por HPV altamente perigosas e de pouco perigo.

[0039] Como é aprovado, preparação de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* pode ser usada para tratamento de infecção por HPV eficazmente, e ainda para prevenção de câncer do colo do útero. A invenção provê um novo método para tratamento de doença venérea induzida por vírus HPV e traz esperança para pessoas que sofrem de câncer de colo do útero.

[0040] A invenção é baseada no ponto de vista de que infecção por HPV é o fator-chave de indução de câncer de colo do útero. Vários experimentos são realizados usando preparação de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* para resistir a vírus HPV, e uma série de métodos de tratamento é concluída para infecção anti-HPV com bom efeito e então um novo modo antiinfecção por HPV é obtido.

[0041] Vantagens de uso de preparação de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* para infecção anti-HPV incluem:

1. Boa segurança: não há nenhum efeito adverso sendo observado e sensação desconfortável sendo relatada durante o tratamento.

2. Boa adequabilidade: aplicação tópica é para doenças tópicas de modo a evitar reação geral no corpo.

3. Pertinência forte: a lesão acontece na pele e mucosa, enquanto o medicamento é bom imunopotencializador quando ele é aplicado nessas áreas, e então o medicamento mostra forte pertinência.

4. Não-especificidade: boa atividade é observada usando o presente método para tratar todo tipo de infecção por HPV.

5. Boa eficiência: taxa eficaz de infecção por HPV é 72,7% e taxa curável é 45,5%.

6. Fácil de ser usada e popularizada: apenas utensílios médicos descartáveis são necessários no tratamento.

7. Curar o mais cedo possível: o método obedece o princípio de tratamento de câncer de colo de útero de constatação precoce e tratamento precoce.

8. Prevenção: antiinfecção por HPV é a primeira coisa a se fazer, refletindo o princípio de que prevenção é mais importante do que tratamento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

EXEMPLO

[0042] Nos exemplos que seguem, diagnóstico dos pacientes com os métodos ensinados acima é feito para determinação da infecção por HPV, e então produto comercial de preparação de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* chamada Nikejar é aplicada ao indivíduo afetado por HPV através de revestimento diretamente na lesão ou injetada na parte danificada ou epidermalmente injetada na porção alvo, injeção de partes múltiplas com quantidade menor de preparação é também possível. Nikejar é o agente ou preparação de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* (produzido pela Sun Bell Com Pharmaceutical Co, Ltd.).

[0043] 20 dias de um tratamento sintéticos são considerados como um ciclo de tratamento. As mulheres durante a menstruação não de-

vem usar o medicamento. Em geral, infecção de grau leve pode ser curada após um ciclo de tratamento; infecção de grau moderado pode ficar negativa após dois ciclos de tratamento; grau severo de infecção será curado após três ciclos de tratamento. Para aqueles que são muito sérios, operação em combinação com o medicamento é necessária também quando necessário.

[0044] O experimento clínico sobre infecção por HPV é como segue: os indivíduos são mulheres infectadas por HPV de 26-46 anos de idade e que estão sofrendo de infecção por HPV de baixo risco ou infecção por HPV de alto risco. Os indivíduos ou pacientes neste período da idade estão todos sob alto risco de serem infectadas; é especialmente difícil para aquelas acima dos 30 anos se recuperarem por elas mesmas. Os tempos de administração e tempo de intervalo para grupo de teste são um pouco diferentes. Em geral, a primeira administração é iniciada quando a menstruação acaba, e a paciente é reexaminada sempre que a menstruação acaba. Nenhuma vida sexual é requerida no tratamento, ou se for inevitável o parceiro sexual deve usar camisinha. O grupo controle não é mais tratado a não ser pela observação e detecção. 11 pacientes no grupo de teste insistem no término do tratamento e 5 casos no grupo controle insistem no final. O resultado é:

GRUPOS DE TESTE:

(1) Dentre os 11 casos que usaram o presente medicamento para tratamento de infecção por HPV, onde 5 casos se tornaram negativos, 3 casos diminuíram a infecção tipo I e 3 casos não mudaram nada.

(2) Cerca de 3 casos sem qualquer mudança no grupo de teste, a razão poderia ser que a infecção foi séria, tempo de aplicação foi curto e os tempos de administração foram menos. Se a requerente continuasse a usar o medicamento, o efeito seria bom.

(3) Estatística sobre o grupo de teste:

[0045] Taxa curável: 45,5%, afetação: 72,7%, 7 tipos incluindo HPV6, 11, 16, 31, 56, 58 e 59 se tornaram negativos. Os pacientes que estão sob grande perigo eram 5 casos com 71,4% com base em pacientes totais do grupo; pacientes que estão sob pouco perigo foram 2 casos com 28,6% com base em pacientes totais do grupo.

(4) O novo vírus encontrado no caso No. 003 pode ser um novo tipo de infecção.

GRUPO CONTROLE:

(1) Como para grupo controle, nada tinha sido feito a não ser observação e registro.

(2) O método de detecção para grupo controle era o mesmo que aquele para o grupo de teste.

(3) A idade dos pacientes para o grupo controle era a mesma que aqueles para o grupo de teste, e também incluindo alguns pacientes mais velhos.

(4) Durante o período de tratamento, HPV positivo não foi mudado para 5 casos selecionados de grupo controle.

[0046] Os resultados de teste de Nikejar para tratamento de pacientes em grupo de teste e para tratamento de pacientes em grupo controle são mostrados respectivamente na Tabela 1 e na Tabela 2.

TABELA 1 RESULTADOS PRÓ-TESTE DE NIKEJAR NO TRATAMENTO DE INFECÇÃO POR HPV EM GRUPO DE TESTE

Número	Nome	Idade	Tipo de infecção por HPV	O método de aplicação	Método de terapia	Períodos	Período de uso	3-7 dias após a menstruação	Após a próxima menstruação
001	WLJU	37	58	Uso externo no colo do útero	Dia sim, dia não	6	Março 8-Março 18	Negativo	Negativo
002	CHNI	45	CP8304	Uso externo no colo do útero	Dia sim, dia não	6	Março 16-Abril 3	CP8304	CP8304
003	ZLYI	26	66	Uso externo no colo do útero	Dia sim, dia não	10	Março 16-Março 26	66	66
004	TXYA	46	56	Uso externo no colo do útero	Dia sim, dia não	6	Março 18-Março 28	Negativo	Negativo
005	QIXU	41	66	Uso externo no colo do útero	Dia sim, dia não	6	Março 18-Abril 9	66	66

Número	Nome	Idade	Tipo de infecção por HPV	O método de aplicação	Método de terapia	Períodos	Período de uso	3-7 dias após a menstruação	Após a próxima menstruação
006	WAYA	39	59/6	Uso externo no colo do útero	Contínuo	24	Abril 20-Maio 13	Negativo	Negativo
007	LIPI	26	31/33/59	Uso externo no colo do útero	Contínuo	14	Abril 20-Maio 3	31/33	31/33
008	WYME	44	11/CP8304	Uso externo no colo do útero	Contínuo	22	Abril 20-Maio 11	CP8304	CP8304
009	XFYI	42	16	Injeção colo do útero	Contínuo	20	Julho 10-Agosto 12	Negativo	Negativo
010	HDME	43	31	Injeção colo do útero	Dia sim, dia não	6	Julho 19-Agosto 16	Negativo	Negativo
011	XYLI	26	31/58(CIN-I)	Injeção colo do útero	Dia sim, dia não	10	Julho 6-Agosto 4	58	58

TABELA 2 RESULTADOS PRÓ-TESTE DE NIKEJAR NO TRATAMENTO DE INFECÇÃO POR HPV EM GRUPO CONTROLE

Número	Nome	Idade	Tipo de infecção por HPV	O tempo de observação	3-7 dias após a menstruação	Após a próxima menstruação
101	ZHPP	41	58	Maio 7-Junho16	58	58
102	ZHXY	45	56	Junho 1-Julho 5	56	56
103	WALI	30	11	Junho 18-Julho 29	11	11
104	LINA	38	52	Junho 6-Julho 15	52	52
105	GLXA	27	6	Julho 1-Agosto 3	6	6

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra*, caracterizado pelo fato de que é na preparação de medicamento anti-HPV para tratamento de infecções por HPV no colo do útero.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o medicamento anti-HPV compreende 0,001 a 1 mg de Esqueleto de Parede Celular de *Nocardia rubra* e veículos farmacêuticamente aceitáveis.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que os veículos incluem excipiente.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o excipiente é dextrano.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o medicamento é preparado em uma preparação para uso tópico.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a preparação para uso tópico inclui unguento, creme, emplastro, gelatina, loção, tintura, linimento, agente de óleo, cataplasma e aerossol.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a preparação para uso tópico é loção ou linimento.