



Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2016 015631 9

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA
FILHO

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 48031918000124

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Rua Quirino de Andrade, 215

Cidade: São Paulo

Estado: SP

CEP: 01049-010

País: Brasil

Telefone: 11 5084-5330

Fax: 115084-5334

Email: tinoco@tinoco.com.br

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): PROCESSO DE OBTENÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS ANIÔNICAS E CATIÔNICAS DE CURCUMINA, NANOPARTÍCULAS OBTIDAS E SEUS USOS

Resumo: A presente invenção refere-se a um processo de obtenção de nanopartículas poliméricas (CUR-NP) aniônicas e catiônicas de curcumina, as quais são sintetizadas utilizando-se polímero poliácido láctico (PLA) e sulfato de dextrana (DEX). Adicionalmente, a invenção se refere às CUR-NPs aniônicas e catiônicas obtidas e ao seu uso para o preparo de uma composição para aplicação em terapia antimicrobiana, associadas ou não à luz, em culturas de *S. mutans*, *SARM* e *C. albicans*, preferencialmente para o preparo de um medicamento para tratar a candidose bucal.

Figura a publicar: 2

Dados do Procurador

Procurador:

Nome ou Razão Social: Fabíola de Moraes Spiandorello Bueno

Numero OAB: 244141SP

Numero API:

CPF/CNPJ: 13521027813

Endereço: Rua Faustina Barbosa Stackfleth, 149, Parque Centenário

Cidade: Jundiaí

Estado: SP

CEP: 13214-773

Telefone: (11) 992340347

Fax:

Email: spianfm@terra.com.br

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 5

Nome: EWERTON GARCIA DE OLIVEIRA MIMA

CPF: 29023609832

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Avenida Humaitá, nº 1640, Centro

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP: 14801-903

País: BRASIL

Telefone: (11) 339 37904

Fax:

Email: auin@unesp.br

Inventor 2 de 5

Nome: PAULA ABOUD BARBUGLI

CPF: 22165448840

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Servidor das demais carreiras da administração pública direta, autárquica e fundacional

Endereço: Avenida Humaitá, nº 1640, Centro

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP: 14801-903

País: BRASIL

Telefone: (11) 339 37904

Fax:

Email: auin@unesp.br

Inventor 3 de 5

Nome: JEFFERSSON KRISHAN TRIGO GUTIERREZ

CPF: 23706405881

Nacionalidade: Boliviana

Qualificação Física: Odontólogo

Endereço: Avenida Humaitá, nº 1640, Centro

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP: 14801-903

País: BRASIL

Telefone: (11) 339 37904

Fax:

Email: auin@unesp.br

Inventor 4 de 5

Nome: ANA CLÁUDIA PAVARINA

CPF: 12237866848

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Avenida Humaitá, nº 1640, Centro

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP: 14801-903

País: BRASIL

Telefone: (11) 339 37904

Fax:

Email: auin@unesp.br

Inventor 5 de 5

Nome: MARLUS CHORILLI

CPF: 21539386864

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rodovia Araraquara – Jaú, km 1, Campus Ville

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP: 14801-902

País: BRASIL

Telefone: (11) 339 37904

Fax:

Email: auin@unesp.br

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Comprovante de pagamento de GRU 200	16AUIN023 - CURCUMINA - GRU.pdf
Procuração	PROCURACAO UNESP LEOPOLDO-FABIOLA 2016.pdf
Documento de Cessão	16AUIN023 - NANO CURCUMINA - TERMO CESSAO ASSINADO.pdf
Relatório Descritivo	16AUIN023 - CURCUMINA - RELATORIO DESCRITIVO.pdf
Reivindicação	16AUIN023 - CURCUMINA - REIVINDICACOES.pdf
Desenho	16AUIN023 - CURCUMINA - DESENHOS.pdf
Resumo	16AUIN023 - CURCUMINA - RESUMO.pdf

Acesso ao Patrimônio Genético

- Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

Declaração de veracidade


- Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

Obrigado por acessar o Peticionamento Eletrônico

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Este pedido foi enviado pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 04/07/2016 às 15:47

BANCO DO BRASIL		001-9		RECIBO DO SACADO	
Local de Pagamento				Vencimento	
Pagável em qualquer Banco				Contra-apresentação	
Cedente				Agência/Código Cedente	
INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial				2234-9/333.028-1	
Data do Documento	Nº. documento	Espécie doc.	Acerte	Data Proces.	Nosso Número
24/02/2016	1601372846	RC	N	24/02/2016	00.000.2.2.16.0137284.6
Uso Banco	Carteira	Espécie	Quantidade	Valor	(=) Valor Documento
	18/027	RS			RS 70,00
Número: NN Complementar: Peticionamento: Eletrônico				(-) Desconto/Abatimento	
Natureza: 10 - Patente de				(-) Outras deduções	
Cod Serviço Petição Vinculada RPI Valor				(+) Mora/Multa	
200 - Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT - - RS 70,00				(+) Outros Acréscimos	
OAB: 235031SP Procurador: Leopoldo Campos Zuaneti				(-) Valor Cobrado	
Governo Federal - Guia de Recolhimento da União. GRU - Cobrança				RS 70,00	
Sacado					
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO Rua Quirino de Andrade, 215, São Paulo, BR/SP, 01049-010 Sacador/Avalista					
Corte na linha pontilhada				Autenticação mecânica - Controle Cedente	

BANCO DO BRASIL		001-9		00199.53637 10000.022169 01372.846210 8 00000000007000	
Local de Pagamento				Vencimento	
Pagável em qualquer Banco				Contra-apresentação	
Cedente				Agência/Código Cedente	
INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial				2234-9/333.028-1	
Data do Documento	Nº. documento	Espécie doc.	Acerte	Data Proces.	Nosso Número
24/02/2016	1601372846	RC	N	24/02/2016	00.000.2.2.16.0137284.6
Uso Banco	Carteira	Espécie	Quantidade	Valor	(=) Valor Documento
	18/027	RS			RS 70,00
Instruções:				(-) Desconto/Abatimento	
1. Valores expressos em reais.				(-) Outras deduções	
2. Pagamento em cheque, anotar no verso o 'Nosso Número'.				(+) Mora/Multa	
3. Pagamento via SIAFI(OB-FATURA): Identificar na 'ob' o 'Nosso Número'.				(+) Outros Acréscimos	
4. Vencimento contra apresentação.				(-) Valor Cobrado	
OAB: 235031SP Procurador: Leopoldo Campos Zuaneti				RS 70,00	
Governo Federal - Guia de Recolhimento da União. GRU - Cobrança					
Sacado				Autenticação mecânica - Ficha de Compensação 	
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO Rua Quirino de Andrade, 215, São Paulo, BR/SP, 01049-010 Sacador/Avalista					
Corte na linha pontilhada					

- GRU ÚNICA: a GRU apresentada ao INPI, como comprovante da retribuição, deve ser única. Não utilize cópias desta GRU para outro pagamento.- PAGAMENTO: o pagamento da GRU deve ser providenciado no PRAZO ADMINISTRATIVO, regulamentado em lei ou Ato Normativo próprio.

DETALHE DO COMPROMISSO

Convênio: 0033-0239-004900019792 **Conta de Débito:** 0239-000130027340
Tipo do Documento: CNPJ **CPF/CNPJ do Fornecedor:**
Nome do Fornecedor: 000009853INPI - INST. NACIONAL
No. compromisso banco: 1022071000100004 **No. compromisso cliente:** 137284/DS1 1011
Tipo de Pagamento: BLQ Outros
Código de Barras: 00199536371000002216901372846210800000000007000
Valor Nominal: 70,00
Desc./Abat.: 0,00 **Juros:** 0,00
Data de Vencimento: 08/03/2016
Data de Pagamento: 08/03/2016
Situação: Efetivado **No. Protocolo:** PGTFORNB08032016900110369
No. Lista de Débito:
Autenticação:

Valor a Pagar: 70,00

Tipo de Serviço: Pagamento Fornecedor

Complemento do Tipo de Serviço:

Emitir Aviso: Não emitir

Central de Atendimento Santander Empresarial 4004-2125 (Regiões Metropolitanas)
0800 726 2125 (Demais Localidades)

SAC 0800 762 7777
Ouvidoria 0800 726 0322

[retornar](#)

[imprimir](#)

PROCURAÇÃO

Por este instrumento, a **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"**, autarquia estadual de regime especial, criada pela Lei nº 952 de 30/01/1976, com sede na Rua Quirino de Andrade, nº 215, Centro, CEP 01049-010, São Paulo/SP, inscrita no CNPJ do MF sob o nº 48.031.918/0001-24, doravante designada simplesmente **UNESP**, neste ato representada por seu Magnífico Reitor, de acordo com o Art. 34 de seu Estatuto, Prof. Dr. **JÚLIO CEZAR DURIGAN**, brasileiro, casado, professor universitário, portador do RG nº 5.872.573-3 SSP/SP, inscrito no CPF/MF sob o nº 833.745.238-20, ou quem legalmente o substitua, nomeia e constitui seus procuradores, **1) LEOPOLDO CAMPOS ZUANETI**, brasileiro, advogado, devidamente inscrito na Ordem dos Advogados do Brasil Seção de São Paulo sob o número 235.031; e **2) FABIOLA DE MORAES SPIANDORELLO**, brasileira, advogada, devidamente inscrita na Ordem dos Advogados do Brasil Seção de São Paulo, Subseção de Jundiaí sob o número 244.141, ambos lotados junto à Agência UNESP de Inovação, outorgando-lhes poderes para representá-la perante o Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, para o fim de requerer e processar direitos de propriedade intelectual, tais como patentes de invenção, de modelos de utilidade, desenhos industriais, registros de marcas de produto, de serviço, coletivas ou de certificação, de indicações geográficas, cultivares, direitos de autor, de programas de computador e mantê-los em vigor com amplos e ilimitados poderes para assinar petições, autorizações para cópia, termos de cessão de direitos, acordos de gestão e compartilhamento de propriedade intelectual, documentos diversos relacionados ao processo administrativo de proteção de direitos de propriedade industrial, incluindo, mas não se limitando, aos documentos já utilizados pelo INPI, bem como àqueles que vierem a ser adotados e utilizados para instrução processual de patentes, modelos de utilidades, marcas, desenhos industriais e programas de computador, pagar taxas, retribuições, impostos, fazer prova de uso das invenções patenteadas ou das marcas registradas, efetuar pagamentos e receber restituições, dando as respectivas quitações, apresentar oposições, recursos, réplicas, desistir, renunciar, anotar, averbar contratos de licença e transferências de tecnologia, elaborar notificações extrajudiciais, requerer prorrogação dos prazos de proteção, fazer declarações, opor, protestar, impugnar, recorrer, pedir reconsideração, manifestar-se sobre oposições e recursos, obter vista de processos, cumprir exigências, apresentar defesas escritas ou orais, desistir, replicar, transigir, receber, juntar e retirar documentos, requerer caducidade e contestar pedido de caducidade, requerer e contestar nulidade administrativa e licença compulsória, preencher qualquer tipo de formalidade, requerer anotação e averbação de cessão, alterações de nome e de sede, proceder à publicação de editais de chamamento para instruir, elaborar, firmar e acompanhar contratos de transferência de tecnologia e/ou licenciamento com exclusividade ou não, e praticar para o fim mencionado todos os atos necessários perante as autoridades administrativas competentes no Brasil em benefício da Outorgante.

Este instrumento é válido até 31 de janeiro de 2017.



Julio Cezar Durigan
Reitor

São Paulo, 7 de janeiro de 2016.

9.º TABELIÃO DE NOTAS

Rua Marconi, 124 • 1.º ao 6.º andar • CEP 01047-006 São Paulo/SP
Escritório de Cartório
Telefones: (11) 3258-2611 - Fax: (11) 2174-6858
www.nonocartorio.com.br

Reconheço a 1 firma sem valor econômico por semelhança de **JULIO CEZAR DURIGAN**, do que dou fé.

Em tes.º da verdade. **GUSTAVO FONTANA ANDOLPHO** -
São Paulo Capital, 7 de janeiro de 2016. Valor recebido R\$ **4,80**
Válido somente com selo de autenticidade. Selos pagos por verba



TERMO DE CESSÃO DE DIREITOS SOBRE PROPRIEDADE INTELECTUAL

Cedentes: 1. **EWERTON GARCIA DE OLIVEIRA MIMA**, brasileiro, solteiro, professor universitário, inscrito no CPF/MF sob o nº 290.236.098-32, portador do documento de identidade RG nº 30.611.169-X, SSP/SP, residente em Araraquara (SP), na Avenida Humaitá, 1640, Centro, CEP 14.801-903; 2. **PAULA ABOUD BARBUGLI**, brasileira, casada, servidora pública, inscrita no CPF/MF sob o nº 221.654.488-40, portadora do documento de identidade RG nº 32.818.249-7, SSP/SP, residente em Araraquara (SP), na Avenida Humaitá, 1640, Centro, CEP 14.801-903; 3. **JEFFERSSON KRISHAN TRIGO GUTIERREZ**, boliviano, solteiro, cirurgião dentista, inscrito no CPF/MF sob o nº 237.064.058-81, portador do documento de identidade RNE G018501-Q, CGPI/DIREX/DPF, residente em Araraquara (SP), Avenida Humaitá, 1640, Centro, CEP 14.801-903; 4. **ANA CLÁUDIA PAVARINA**, brasileira, casada, professora universitária, inscrita no CPF/MF sob o nº 122.378.668-48, portadora do documento de identidade RG nº 19.599.025-0, SSP/SP, residente em Araraquara (SP), na Avenida Humaitá, 1640, Centro, CEP 14.801-903; 5. **MARLUS CHORILLI**, brasileiro, casado, professor universitário, inscrito no CPF/MF sob o nº 215.393.868-64, portador do documento de identidade RG nº 28.837.112-4, SSP/SP, residente em Araraquara (SP), na Rodovia Araraquara – Jaú, km 1, Câmpus, CEP 14.801-902.

Cessionária: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" - UNESP, autarquia estadual de regime especial, criada pela Lei nº 952 de 30.01.1976, devidamente inscrita no CNPJ/MF sob o nº 48.031.918/0001-24, com sede na Rua Quirino de Andrade, 215, Centro, São Paulo (SP), CEP 01.049-010.

Pelo presente instrumento, nesta e na melhor forma de direito, os Cedentes autorizam a Cessionária a depositar o pedido de patente intitulado "**PROCESSO DE OBTENÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS ANIÔNICAS E CATIÔNICAS DE CURCUMINA, NANOPARTÍCULAS OBTIDAS E SEUS USOS**" junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial, cedendo todos os direitos patrimoniais a ele relativos na forma e para os fins do disposto na Lei 9.279 de 14.05.1996 e Lei 8.666 de 21.06.1993, Artigo 111, a título gratuito, sem qualquer restrição quanto à forma, tempo ou lugar, desde já ficando autorizadas quaisquer alterações que venham a ser consubstanciadas em futuras atualizações, modificações ou derivações tecnológicas.

Por ser a expressão da verdade, este documento é firmado na presença de duas testemunhas que também o assinam.

Araraquara, 20 de junho de 2016.

Cedentes:



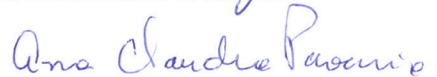
EWERTON GARCIA DE OLIVEIRA MIMA



PAULA ABOUD BARBUGLI



JEFFERSSON KRISHAN TRIGO GUTIERREZ



ANA CLÁUDIA PAVARINA



MARLUS CHORILLI

Cessionária:



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" – UNESP

LEOPOLDO C. ZUANETI

Assessor Jurídico
Agência Unesp de Inovação

Testemunhas:



1. Keyla Santos Bento
CPF/MF: 323.669.268-55



2. Fabíola de Moraes Spiandorello
CPF/MF: 135.210.278-13

**PROCESSO DE OBTENÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS
ANIÔNICAS E CATIÔNICAS DE CURCUMINA, NANOPARTÍCULAS OBTIDAS
E SEUS USOS**

Campo da invenção:

[001] A presente invenção se aplica no campo da ciência médica e odontológica, de forma mais específica na área farmacêutica e faz referência a um processo de obtenção de nanopartículas poliméricas (CUR-NP) aniônicas e catiônicas de curcumina. Adicionalmente, a invenção se refere às CUR-NPs aniônicas e catiônicas obtidas e ao seu uso no preparo de uma composição para aplicação em terapia antimicrobiana, associadas ou não à luz, em culturas de *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM) e *Candida albicans*, preferencialmente no preparo de um medicamento para tratar a candidose bucal.

Fundamentos da invenção:

[002] A candidose bucal é a infecção fúngica mais comum que acomete os humanos e cujo principal fator etiológico é o fungo do gênero *Candida*, sendo *C. albicans* a espécie mais prevalente e de maior virulência que vive como comensal em diversas regiões do organismo na maioria dos indivíduos saudáveis. No entanto, sob determinadas condições, esse microrganismo se transforma em um patógeno oportunista, podendo colonizar mucosas, invadir tecidos e causar infecções.

[003] Apesar das espécies fúngicas de *Candida* serem consideradas os principais patógenos no desenvolvimento da candidose bucal, as bactérias da microbiota também contribuem para a colonização e proliferação das espécies fúngicas na cavidade bucal.

[004] Ambos os microrganismos, bactérias e fungos, convivem em harmonia uns com os outros na cavidade bucal. Um dos colonizadores iniciais da cavidade bucal correspondem às espécies de *Streptococcus*, como *S. mutans* que é o principal agente etiológico da cárie dentária e apresenta reconhecidos fatores de virulência. Além das lesões de cáries, *S. mutans* tem sido associado a doenças sistêmicas como endocardite infecciosa aguda.

[005] O uso indiscriminado dos agentes antimicrobianos (antibióticos e antifúngicos) tem propiciado o desenvolvimento de cepas resistentes. Nesse contexto, a bactéria *S. aureus* é considerada um dos patógenos humanos de maior patogenicidade, e algumas cepas desse microrganismo, devido a alterações em sua parede celular, desenvolveram resistência a vários agentes antibacterianos, sendo denominadas cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (SARM).

[006] Considerado uma das principais causas de infecção hospitalar, o SARM tem sido apontado como um problema mundial de saúde pública. Aproximadamente 52% das infecções hospitalares em pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) são causadas por esse microrganismo.

[007] Devido às deficiências verificadas nos tratamentos atualmente disponíveis, alternativas antimicrobianas têm sido pesquisadas. Uma modalidade terapêutica promissora para a inativação de microrganismos é a Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (do inglês "*Antimicrobial Photodynamic Therapy*", ou aPDT), que utiliza a associação de um agente fotossensibilizador (FS) a uma fonte de luz de comprimento de onda adequado.

[008] A interação entre o FS e a luz na presença do oxigênio resulta na produção de espécies reativas tóxicas, principalmente o oxigênio singlete e radicais livres que promovem dano e morte celular. Todos esses produtos formados geram uma sequência de eventos oxidativos, os quais resultam na inativação de espécies microbianas bucais e não promove danos aos tecidos e às células do hospedeiro.

[009] Vários estudos *in vitro* demonstraram a eficácia da aPDT na inativação de diversos microrganismos, incluindo *S. mutans*, SARM e *C. albicans*. Entretanto, apesar desses resultados, alguns FS, como hematoporfirinas e corantes fenotiazínicos têm demonstrado baixa efetividade em promover inativação microbiana *in vivo*.

[010] A baixa efetividade da aPDT na inativação de *Candida* spp. pode ser justificada pelo fato de que as células fúngicas (eucariotas) são mais difíceis de serem fotoativadas do que as bactérias (procariotas) devido ao seu maior tamanho celular, ao reduzido número de sítios de ação para o oxigênio singlete por unidade de volume de célula, além da presença de uma membrana nuclear nos fungos que atua como uma barreira adicional ao FS.

[011] Além disso, a presença da matriz polimérica extracelular que envolve as células organizadas em biofilme dificulta a penetração do FS. Ainda, para se alcançar a desinfecção de próteses dentárias colonizadas por *Candida* spp., além de elevadas concentrações de FS, são necessários longos tempos de pré-irradiação (incubação do microrganismos com o FS) e de iluminação. Portanto, mais estudos são necessários para se adequar esses parâmetros da

aPDT, com o intuito de tornar essa terapia mais viável clinicamente.

[012] Por essa razão, tendo em vista a necessidade de se aumentar a eficácia da aPDT, torna-se importante o desenvolvimento de pesquisas que avaliem FSs mais efetivos contra esses microrganismos.

[013] Neste contexto, a curcumina (CUR) tem mostrado um grande potencial de aplicação para fotoinativação microbiana, inclusive de biofilmes de *C. albicans* e culturas plactônicas de SARM.

[014] A CUR é um composto de baixo peso molecular isolado dos tubérculos da *Curcuma longa L.* e um dos componentes presentes no açafrão. Tem sido demonstrado que, isoladamente, a CUR já apresenta efeito antifúngico contra *C. albicans*, e estudos recentes verificaram que esse efeito é potencializado quando a CUR é utilizada como FS associada à luz.

[015] No entanto, a CUR não é hidrossolúvel, apresenta biodisponibilidade limitada e instabilidade (alta susceptibilidade à degradação fotolítica e hidrolítica).

[016] Adicionalmente, para veiculação da CUR tem sido utilizado solventes orgânicos, como dimetilsulfóxido (DMSO), que apresentam toxicidade celular. Por isso, é importante a investigação de novos sistemas de veiculação com o intuito de aumentar a solubilidade e diminuir a degradação de FSs hidrofóbicos.

[017] Nanopartículas poliméricas são sistemas de liberação de fármacos muito estáveis e biocompatíveis, que incluem nanoesferas e nanocápsulas. Essas nanoestruturas, além de possibilitarem a estabilidade e a solubilização de

FSs hidrofóbicos em soluções aquosas, apresentam um potencial fotodinâmico para aplicação antimicrobiana. No entanto, os efeitos fotodinâmicos da CUR em nanoformulações contra culturas de *C. albicans* ainda não são conhecidos.

[018] Portanto, a presente invenção refere-se a um processo de obtenção de nanopartículas poliméricas (CUR-NP) aniônicas e catiônicas de curcumina para o preparo de uma composição para aplicação em terapia antimicrobiana, associadas ou não à luz, em culturas de *S. mutans*, SARM e *C. albicans*, preferencialmente no preparo de um medicamento para tratar a candidose bucal.

[019] Desse modo, o encapsulamento da curcumina elimina suas características desvantajosas, permitindo aplicação de suas propriedades terapêuticas na prática clínica. Além disso, o encapsulamento da curcumina em nanopartícula polimérica permite melhorar sua biodisponibilidade e soluciona os problemas de insolubilidade em água e degradação. Assim, é possível a utilização clínica da curcumina em seres vivos.

Estado da técnica:

[020] Alguns documentos do estado da técnica descrevem nanopartículas de curcumina.

[021] Em US2015283093 (A1) é descrito um processo de nanoencapsulamento de curcuminóides sintetizado utilizando PLLA. Nesse processo, metabólitos curcuminóides, e não a curcumina propriamente dita, é encapsulada em nanopartículas poliméricas.

[022] O documento CN103768012 (A) descreve um processo de obtenção de nanopartículas lipídicas de curcumina. Essa nanopartícula apresenta um componente

lipídico em sua estrutura e é obtida por um método de injeção para a mistura das fases lipídica e aquosa.

[023] Os documentos US2015258026 (A1), CN101548946 (A) e RU2009141499 (A) descrevem nanopartículas de curcumina, sintetizadas utilizando PLGA para aplicação no tratamento do câncer. No documento US2015258026 (A1), a estrutura da nanopartícula apresenta um núcleo polimérico de PLGA e uma superfície lipídica, sendo utilizada para tratamento de câncer. O documento CN101548946 (A) descreve uma formulação líquida nanolipídica obtida por injeção e emulsificação para tratamento de tumores. O documento RU2009141499 (A) menciona nanopartículas com agentes estabilizadores anfifílicos na superfície polimérica para encapsulamento de substâncias ativas diversas, incluindo medicação anticâncer.

[024] Diferentemente dos documentos mencionados, a presente invenção utiliza poliácido lático (PLA) e sulfato de dextrana (DEX) para a síntese de nanopartículas poliméricas, sem lipídeos. Durante a síntese das nanopartículas, curcumina é encapsulada como substância ativa através de um método de nanoprecipitação. A aplicação dessa formulação tem como finalidade a inativação de microrganismos patogênicos quando associada à luz (aPDT) ou não. A formulação traz como inovação, além do PLA, que é um biopolímero, o uso de DEX que é um polissacarídeo e pode atuar como um agente atrativo para os microrganismos aumentando a captação da formulação pelos patógenos.

[025] Portanto, nenhum dos documentos do estado da técnica descreve um processo de obtenção de nanopartículas poliméricas (CUR-NP) aniônicas e catiônicas de curcumina

para o preparo de uma composição para aplicação em terapia antimicrobiana tal como aqui proposto.

Breve descrição da invenção:

[026] A presente invenção refere-se a um processo de obtenção de nanopartículas de ácido polilático (PLA) aniônicas e catiônicas de curcumina para o preparo de uma composição para aplicação em terapia antimicrobiana.

[027] A tecnologia consiste no encapsulamento de curcumina na concentração que varia de 0,01 a 0,02% em nanopartículas de PLA na faixa de 0,1 a 0,25%. O ácido polilático é um polímero constituído por moléculas de ácido lático, biodegradável, facilmente degradado em água e carbono. A curcumina (CUR) é um pigmento natural encontrado no açafrão da Índia, isolada dos tubérculos da *Curcuma longa* L. e que apresenta propriedades terapêuticas antiinflamatória, antioxidante, antimicrobiana e anticâncer.

[028] Desse modo, a síntese da nanopartícula proposta é realizada de forma simples, rápida (em torno de 10 minutos), de baixo custo e não exige grandes e complexos equipamentos para sua produção, sendo um processo de síntese facilmente escalonável.

Breve descrição das figuras:

[029] Para obter uma total e completa visualização do objeto desta invenção, são apresentadas as figuras as quais se fazem referências, conforme se segue.

[030] As Figuras 1A-B são imagens microscopia eletrônica de varredura com canhão de emissão de campo (MEV-FEG), em que A é a morfologia das nanopartículas de PLA-DEX contendo CUR e B é o tamanho da nanopartícula

(ambos em magnificação de 100.000x).

[031] A Figura 2 representa graficamente os valores (porcentagem) de liberação de CUR das nanopartículas aniônica e catiônica ao longo do tempo.

[032] A Figura 3 representa graficamente os valores médios de \log_{10} (UFC/mL) de *S. mutans* obtidos para cada grupo avaliado para as amostras de CUR e CUR-NP aniônica e catiônica, em que barras de erro equivalem ao desvio-padrão; L: luz; CUR: curcumina; NP: nanopartícula sem curcumina; CURNP: curcumina em nanopartícula; -: carga aniônica; +: carga catiônica; e n= 9 em cada grupo.

[033] A Figura 4 representa graficamente os valores médios de \log_{10} (UFC/mL) de SARM obtidos para cada grupo avaliado para as amostras de CUR e CUR-NP aniônica e catiônica, em que barras de erro equivalem ao desvio-padrão; L: luz; CUR: curcumina; NP: nanopartícula sem curcumina; CURNP: curcumina em nanopartícula; -: carga aniônica; +: carga catiônica; e n= 9 em cada grupo.

[034] A Figura 5 representa graficamente os valores médios de \log_{10} (UFC/mL) de *C. albicans* obtidos para cada grupo avaliado para as amostras de CUR e CUR-NP aniônica e catiônica, em que barras de erro equivalem ao desvio-padrão; L: luz; CUR: curcumina; NP: nanopartícula sem curcumina; CURNP: curcumina em nanopartícula; -: carga aniônica; +: carga catiônica; e n= 9 em cada grupo.

Descrição detalhada da invenção:

[035] A presente invenção refere-se a um processo de obtenção de nanopartículas poliméricas aniônicas e catiônicas de curcumina.

[036] A curcumina é encapsulada como substância

ativa através de um método de nanoprecipitação que compreende as seguintes etapas de:

- a) Preparar a curcumina (CUR) em acetona;
- b) Preparar a fase orgânica com poliácido láctico (PLA) em acetona;
- c) Adicionar a CUR à fase orgânica;
- d) Adicionar a fase aquosa composta por sulfato de dextrana (DEX) à fase orgânica com CUR e misturá-las; e
- e) Evaporar o solvente.

[037] Na etapa "a" é preparada uma solução estoque de CUR em acetona na proporção de 0,4%.

[038] A fase orgânica, preparada na etapa "b", compreende concentração que varia de 0,1 a 0,5% de PLA em acetona, preferencialmente concentração inicial de 0,5%.

[039] Na etapa "c", a CUR é adicionada em temperatura ambiente à fase orgânica na proporção que varia de 0,02% a 0,03%.

[040] Quando as fases orgânica e aquosa são misturadas na etapa "d", a concentração inicial de PLA reduz (dilui). Com a evaporação do solvente, a concentração final de PLA fica entre 0,1 e 0,25%, enquanto que a concentração de DEX se mantém em 1%.

[041] Desse modo, na etapa "d" a fase aquosa composta por DEX a 1% em água ultra-pura estéril é adicionada por gotejamento na fase orgânica que contém PLA e CUR. A mistura da fase é feita sob agitação magnética que varia de 90 a 110 rpm em temperatura ambiente que varia de 22 a 25 °C, preferencialmente 25 °C, por 10 minutos.

[042] A DEX é utilizada para atuar como um agente atrativo para os microrganismos com intuito de aumentar a

captação da formulação pelos patógenos.

[043] Após este tempo, na etapa "e", a solução é deixada descansando em temperatura ambiente por 24 horas para total evaporação da acetona (solvente).

[044] Vale ressaltar que todos os procedimentos são realizados em fluxo laminar estéril.

[045] As nanopartículas obtidas conforme processo aqui descrito são aniônicas. Para a obtenção de nanopartículas catiônicas, uma solução de brometo de cetil-trimetil-amônio (CTAB) a 2% é preparada em água ultra-pura e NaCl 1,76%.

[046] Após a etapa "e", adiciona-se a solução preparada de CTAB à solução de nanopartícula aniônica numa proporção final de CTAB de 0,1 a 0,2% e NaCl de 0,08 a 0,09%.

[047] Adicionalmente, a presente invenção refere-se às nanopartículas poliméricas aniônicas e catiônicas obtidas conforme processo anteriormente descrito.

[048] As nanopartículas aniônicas possuem carga entre -40,1 e -4,5 mV, diâmetro de partícula entre 186,5 e 433,1 nm e índice de polidispersão entre 0,038 e 0,364, as quais compreendem as seguintes concentrações finais:

- de 0,01 a 0,02% de curcumina;
- de 0,1 a 0,25% de poliácido lático;
- 1% de sulfato de dextrana; e
- qsp de água ultra pura.

[049] Já as nanopartículas catiônicas possuem carga na faixa de +9,97 e +42 mV, diâmetro de partícula entre 179,4 e 341,7 nm e índice de polidispersão entre 0,06 e 0,347, as quais compreendem as seguintes concentrações

finais:

- de 0,01 a 0,02% de curcumina;
- de 0,1 a 0,25% de poliácido lático;
- 1% de sulfato de dextrana;
- de 0,1 a 0,2% de CTAB; e
- qsp de água ultra pura.

[050] É importante ressaltar que essas propriedades nanométricas de ambas as formulações (aniônica e catiônica), determinadas em aparelho *ZetaSizer*, foram mantidas por até 35 dias, indicando estabilidade de ambas formulações, com índice de polidispersão médio em torno de 0,104, o que confirma a estabilidade do sistema e a não agregação das nanopartículas.

[051] Em microscopia eletrônica de varredura com canhão de emissão de campo (MEV-FEG), as nanopartículas mostram-se esféricas, com tamanho compatível com as leituras realizadas em *ZetaSizer* (Figura 1).

[052] As formulações de curcumina em nanopartículas (CUR-NP) também foram caracterizadas quanto ao espectro de absorção, fotoestabilidade (fotodegradação), eficiência de encapsulamento e liberação de curcumina, os quais estão mais bem detalhados a seguir.

[053] Todas avaliações, exceto o Ensaio de Eficiência de Encapsulamento e o Teste de Liberação de Curcumina, foram realizadas empregando-se a curcumina livre a 260 µM (0,01%) preparada em solução de dimetilsulfóxido (DMSO) a 10% e água ultra-pura estéril.

- Espectros de absorção:

[054] Os espectros de absorção de luz UV-visível demonstraram valores de absorbância semelhantes para CUR e

CUR-NP aniônica e catiônica, com pico máximo entre 425 e 430 nm, e com valores de absorvância mais elevados para as amostras de CUR-NP (Tabela 1, tempo 0 de iluminação). Esse resultado demonstrou que o encapsulamento da CUR não alterou sua propriedade fotossensível.

Tabela 1 - Valores de absorvância obtidos para as amostras de CUR, CUR-NP aniônica e catiônica nos diferentes tempos de iluminação.

Tempo iluminação (minutos)	CUR 429 nm	CUR-NP aniônica 427 nm	CUR-NP catiônica 425 nm
0	1,644 (0%)	2,118 (0%)	2,425 (0%)
5	1,131 (20,26%)	0,837 (60,48%)	1,402 (42,19%)
10	0,720 (56,20%)	0,445 (78,99%)	1,020 (57,94%)
15	0,544 (66,90%)	0,302 (85,74%)	0,813 (66,47%)
20	0,410 (75,06%)	0,234 (88,95%)	0,687 (71,67%)

Os valores em porcentagem entre parênteses indicam a % de redução da absorção da amostra.

[055] Vale ressaltar que os valores de absorvância foram registrados para o comprimento de onda de absorção máximo de cada amostra (tempo 0 de iluminação).

- Ensaios de Fotodegradação:

[056] Para os ensaios de fotodegradação, as amostras de CUR e curcumina encapsulada em nanopartículas (CUR-NP aniônica e catiônica) na concentração de 130 µM foram iluminadas por um aparelho de LED de 455 nm (intensidade de luz de 33,58 mW/cm²) durante diferentes

tempos de iluminação (5, 10, 15 e 20 minutos) e, em seguida, a absorbância das amostras foram lidas em um aparelho espectrofotômetro.

[057] Os resultados demonstraram redução do pico de absorção máximo das formulações proporcional ao tempo de iluminação, conforme observado na Tabela 1, com redução de 71% a 88% após 20 minutos de iluminação.

- Ensaios de eficiência de encapsulamento (EE):

[058] Para os ensaios de eficiência de encapsulamento (EE), as amostras de CUR-NP aniônica e catiônica a 52 µM foram centrifugadas a 6000 rpm por 10 minutos, e a porção sedimentada (nanopartículas) foi resuspendida em água ultra-pura.

[059] A absorbância das amostras foi determinada antes ($A_{inicial}$) e após (A_{final}) a centrifugação em espectrofotômetro UV-visível para os comprimentos de onda que apresentaram absorbância máxima, e a EE foi calculada utilizando-se a fórmula 1:

$$\% = A_{final} \times 100 / A_{inicial} \quad (1)$$

[060] Desse modo, verificou-se que a EE da CUR-NP aniônica foi de 69% e da CUR-NP catiônica foi de 67%.

- Teste de liberação de curcumina:

[061] Outro aspecto importante para caracterização das formulações é a liberação da CUR das nanopartículas.

[062] Para esse teste, as amostras de CUR-NP (aniônica e catiônica) foram diluídas em tampão de fosfato e salina (PBS) na concentração de 2 mg/mL e incubadas em estufa a 37 °C sob agitação a 100 rpm.

[063] A cada intervalo de 2 horas, as amostras foram centrifugadas a 6000 rpm por 10 minutos para separar

as nanopartículas da solução, e então as nanopartículas foram diluídas em acetona para solubilizar a CUR não liberada, cuja absorvância foi determinada em espectrofotômetro UV-visível.

[064] O total de CUR liberada foi calculada dividindo-se a absorvância lida em cada intervalo de tempo pela absorvância da CUR encapsulada estimada como máxima.

[065] Como pode ser observado na Figura 2, houve uma liberação gradativa de CUR ao longo do tempo, sendo que após 48 horas cerca de 96% da CUR havia sido liberada das nanopartículas, tanto para as amostras aniônicas como catiônicas.

[066] Adicionalmente, a presente invenção refere-se ao uso das nanopartículas (CUR-NP) aniônicas e catiônicas aqui descritas para o preparo de composições com ação antimicrobiana, tais como para descontaminação de águas, produtos hospitalares, entre outros.

[067] Além disso, a presente invenção refere-se ao uso das referidas nanopartículas (CUR-NP) aniônicas e catiônicas para o preparo de uma composição para aplicação em terapia antimicrobiana, associadas à luz (aPDT) ou não, em culturas de *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (SARM) e *Candida albicans*.

[068] Em uma modalidade preferida da presente invenção, as referidas nanopartículas aniônicas e catiônicas são utilizadas para o preparo de um medicamento para tratar a candidose bucal.

[069] Para tal, a seguir, são apresentados alguns testes realizados referentes à aplicação das nanopartículas.

Testes Realizados:**- Ação da Terapia Fotodinâmica antimicrobiana (aPDT):**

[070] A ação da Terapia Fotodinâmica (aPDT) antimicrobiana das amostras de CUR-NP aniônica e catiônica foram avaliadas contra as bactérias *Streptococcus mutans*, principal agente etiológico da cárie dentária, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM), bactéria frequentemente isolada de infecções hospitalares com elevadas taxas de morbidade e mortalidade, e também contra o fungo *Candida albicans*, encontrado na cavidade bucal e o principal fungo infeccioso da espécie humana.

[071] A atividade fotodinâmica antimicrobiana das amostras de CUR-NP aniônica e catiônica foi comparada com a da CUR livre. Cada microrganismo foi cultivado em meio de cultura específico e padronizado nas concentrações de 10^7 - 10^8 (bactérias) e 10^6 - 10^7 (fungo).

[072] Em seguida, as culturas foram incubadas com uma das amostras de CUR ou CUR-NP (aniônica ou catiônica) na concentração final de 130 μ M durante 40 minutos no escuro em temperatura ambiente.

[073] Em seguida as amostras foram iluminadas pelo mesmo aparelho de luz LED utilizados nos ensaios de Fotodegradação e Atividade Fotodinâmica (455 nm, intensidade de luz de 33,58 mW/cm²) durante 20 minutos (dose de luz de 40 J/cm²).

[074] Para efeito de comparação, amostras microbianas adicionais de cada espécie avaliada foram tratadas somente com luz na mesma dose avaliada, somente com CUR ou CUR-NP aniônica ou catiônica e não receberam nenhum tratamento (somente PBS em substituição à CUR, grupo

controle).

[075] Além disso, a ação das nanopartículas aniônica e catiônica sem curcumina contra cada espécie de microrganismo também foi avaliada.

[076] Em seguida cada amostra de cada grupo foi submetida a diluições seriadas decimais, as quais foram plaqueadas em meios de cultura ágares específicos para cada microrganismo para crescimento de colônias em estufa a 37 °C por 48 horas em estufa aeróbia.

[077] Somente os experimentos com *S. mutans* utilizaram estufa de CO₂ a 5%, uma vez que essa bactéria é de microaerofilia. Após 48 horas de incubação as colônias foram contadas para determinação dos valores de Unidades Formadoras de Colônias por Mililitros (CFU/mL), os quais foram transformados em logaritmo na base 10. Todos experimentos microbiológicos foram realizados em triplicatas em 3 ocasiões distintas.

[078] Para *S. mutans* (Figura 3), os resultados demonstraram que a aPDT mediada pela CUR resultou em completa inativação bacteriana, enquanto que a aPDT mediada pela CUR-NP aniônica promoveu uma drástica redução no crescimento de colônias, com a maioria das amostras sem crescimento de colônias e somente 2 amostras com crescimento de poucas colônias.

[079] Verificou-se também ausência de ação antibacteriana da luz, da CUR livre e CUR-NP aniônica na ausência de luz e da nanopartícula aniônica sem CUR, cujos valores foram próximos ou semelhantes ao do grupo controle.

[080] Entretanto, todos os grupos tratados com nanopartículas catiônicas com ou sem curcumina na ausência

ou presença de luz apresentaram valores nulos, indicando efeito tóxico dessas nanopartículas catiônicas possivelmente associado à presença de CTAB.

[081] Para SARM (Figura 4), os resultados demonstraram que a aPDT mediada pela CUR resultou em completa inativação bacteriana, enquanto que a aPDT mediada pela CUR-NP aniônica promoveu uma drástica redução no crescimento de colônias, com a maioria das amostras sem crescimento de colônias e somente 4 amostras com crescimento de poucas colônias.

[082] Verificou-se também ausência de ação antibacteriana da luz, da CUR livre e CUR-NP aniônica na ausência de luz e da nanopartícula aniônica sem CUR, cujos valores foram próximos ao do grupo controle.

[083] Entretanto, todos os grupos tratados com nanopartículas catiônicas com ou sem curcumina na ausência ou presença de luz apresentaram valores nulos, indicando também para SARM um efeito tóxico dessas nanopartículas catiônicas possivelmente associado à presença de CTAB.

[084] Para *C. albicans* (Figura 5), os resultados demonstraram que a aPDT mediada pela CUR resultou em completa inativação fúngica, enquanto que a aPDT mediada pela CUR-NP aniônica promoveu uma pequena redução no crescimento de colônias (cerca de 1 log₁₀ apenas).

[085] Verificou-se também ausência de ação antifúngica da luz, da CUR-NP aniônica na ausência de luz e da nanopartícula aniônica sem CUR, cujos valores foram próximos ao do grupo controle.

[086] Ao contrário das amostras tratadas somente com CUR-NP aniônica, as amostras tratadas somente com CUR

livre apresentaram redução nos valores médios de \log_{10} (UFC/mL) (cerca de 2 \log_{10} em relação ao controle), indicando que a própria CUR livre já apresenta ação antifúngica na concentração avaliada, o que não ocorre quando essa mesma concentração de CUR é encapsulada em nanopartículas aniônicas.

[087] As nanopartículas catiônicas, assim como observado para as bactérias avaliadas, resultaram em completa inativação fúngica em todos os grupos avaliados (NP com ou sem curcumina na ausência ou presença de luz), confirmando o efeito tóxico dessas nanopartículas catiônicas também em *C. albicans* possivelmente atribuído à presença de CTAB.

[088] Portanto, as nanopartículas sintetizadas compreendendo curcumina apresentaram-se estáveis e homogêneas, sendo que as de carga negativa (aniônicas) demonstraram eficácia fotodinâmica (associadas à luz) antimicrobiana em culturas planctônicas dos microrganismos avaliados. Já as nanopartículas de carga positiva (catiônicas) apresentaram ação antimicrobiana nas culturas planctônicas dos microrganismos avaliados tanto na ausência como na presença de luz, demonstrando efeito tóxico.

[089] Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de obtenção de nanopartículas poliméricas aniônicas e catiônicas de curcumina **caracterizado** pelo fato de compreender as etapas de:

- a) Preparar a curcumina (CUR) em acetona;
- b) Preparar a fase orgânica com poliácido láctico (PLA) em acetona;
- c) Adicionar a CUR à fase orgânica;
- d) Adicionar a fase aquosa composta por sulfato de dextrana (DEX) à fase orgânica com CUR e misturá-las; e
- e) Evaporar o solvente.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato ser através de um método de nanoprecipitação.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de, na etapa "a", a CUR ser preparada em acetona na proporção de 0,4%.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de a fase orgânica preparada na etapa "b" compreender concentração que varia de 0,1 a 0,5% de PLA em acetona, preferencialmente concentração inicial de 0,5%.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de, na etapa "c", a CUR ser adicionada em temperatura ambiente à fase orgânica na proporção que varia de 0,02% a 0,03%.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de, na etapa "d", a fase aquosa composta por DEX a 1% em água ultra-pura estéril ser adicionada por gotejamento na fase orgânica que contém PLA

e CUR, em que a mistura da fase é feita sob agitação magnética que varia de 90 a 110 rpm em temperatura ambiente que varia de 22 a 25 °C, preferencialmente 25 °C, por 10 minutos.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de, na etapa "e", a solução ser deixada em repouso em temperatura ambiente por 24 horas para total evaporação da acetona (solvente).

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de, para a obtenção de nanopartículas catiônicas, após a etapa "e", prepara-se uma solução de brometo de cetil-trimetil-amônio (CTAB) a 2% em água ultra-pura e NaCl 1,76%, em que adiciona-se a solução preparada de CTAB à solução de nanopartícula aniônica obtida na etapa "e" numa proporção final de CTAB de 0,1 a 0,2% e NaCl de 0,08 a 0,09%.

9. Nanopartículas poliméricas aniônicas obtidas pelo processo, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizadas** pelo fato de possuírem carga entre -40,1 e -4,5 mV, serem esféricas com diâmetro de partícula entre 186,5 e 433,1 nm e índice de polidispersão entre 0,038 e 0,364, as quais compreendem concentrações finais:

- de 0,01 a 0,02% de curcumina;
- de 0,1 a 0,25% de poliácido lático;
- 1% de sulfato de dextrana; e
- qsp de água ultra pura.

10. Nanopartículas poliméricas catiônicas obtidas pelo processo, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizadas** pelo fato de possuírem

carga na faixa de +9,97 e +42 mV, serem esféricas com diâmetro de partícula entre 179,4 e 341,7 nm, e índice de polidispersão entre 0,06 e 0,347, as quais compreendem concentrações finais:

- de 0,01 a 0,02% de curcumina;
- de 0,1 a 0,25% de poliácido láctico;
- 1% de sulfato de dextrana;
- de 0,1 a 0,2% de CTAB; e
- qsp de água ultra pura.

11. Uso das nanopartículas poliméricas aniônicas conforme definidas na reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de ser no preparo de uma composição com ação antimicrobiana.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de ser no preparo de uma composição para aplicação em terapia antimicrobiana, associadas à luz (aPDT) ou não, em culturas de *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM) e *Candida albicans*.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de ser no preparo de um medicamento para tratar a candidose bucal.

14. Uso das nanopartículas poliméricas catiônicas conforme definidas na reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de ser no preparo de uma composição com ação antimicrobiana.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de ser no preparo de uma composição para aplicação em terapia antimicrobiana, associadas à luz (aPDT) ou não, em culturas de *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*

resistente à meticilina (SARM) e *Candida albicans*.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de ser no preparo de um medicamento para tratar a candidose bucal.

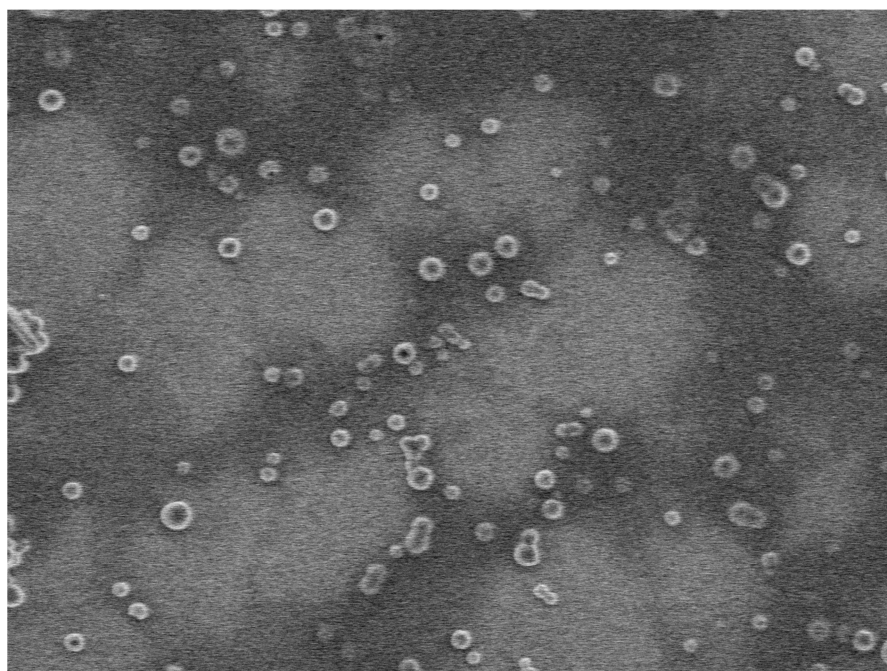


Figura 1A

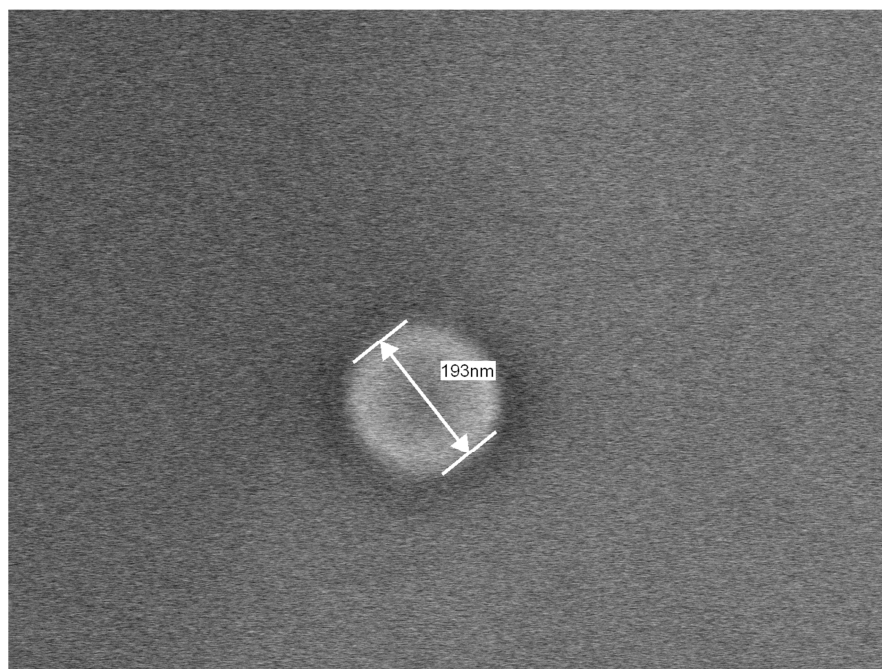


Figura 1B

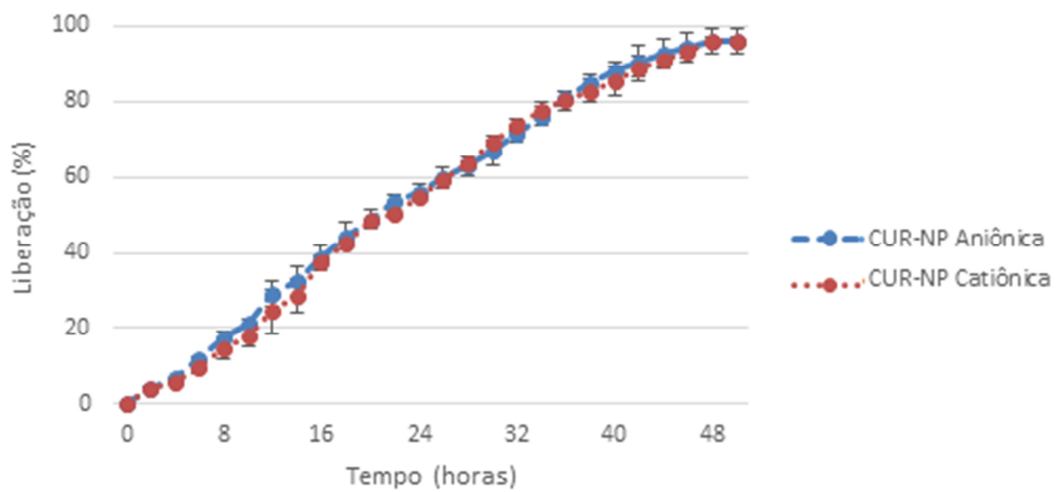


Figura 2

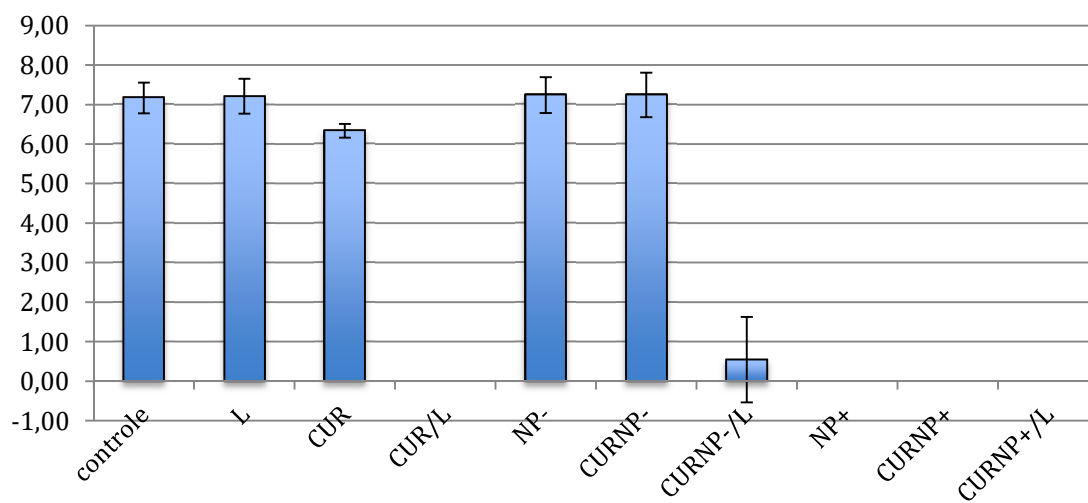


Figura 3

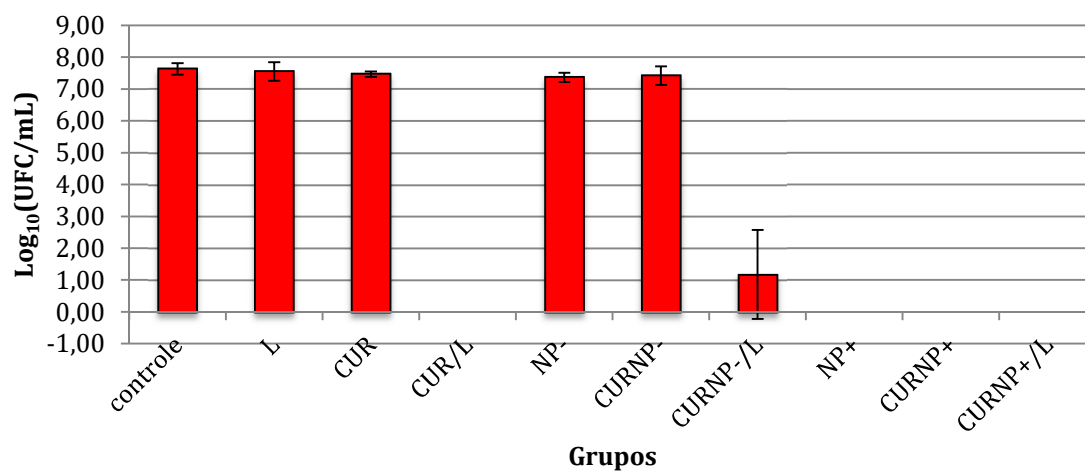


Figura 4

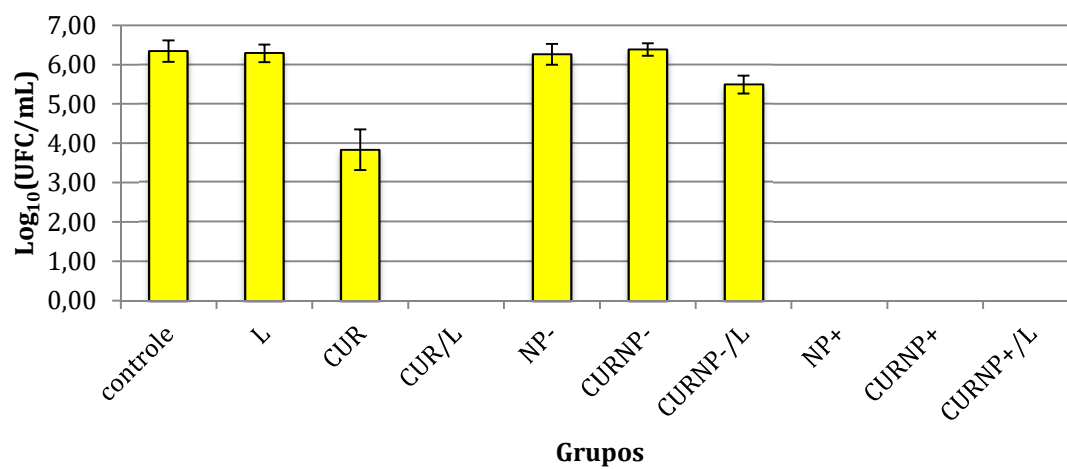


Figura 5

Resumo

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS ANIÔNICAS E CATIÔNICAS DE CURCUMINA, NANOPARTÍCULAS OBTIDAS E SEUS USOS

A presente invenção refere-se a um processo de obtenção de nanopartículas poliméricas (CUR-NP) aniônicas e catiônicas de curcumina, as quais são sintetizadas utilizando-se polímero poliácido láctico (PLA) e sulfato de dextrana (DEX). Adicionalmente, a invenção se refere às CUR-NPs aniônicas e catiônicas obtidas e ao seu uso para o preparo de uma composição para aplicação em terapia antimicrobiana, associadas ou não à luz, em culturas de *S. mutans*, SARM e *C. albicans*, preferencialmente para o preparo de um medicamento para tratar a candidose bucal.