



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

Número do Processo: BR 10 2019 004426 8

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 2

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 21186804000105

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Praça Frei Orlando, 170 Centro

Cidade: São João Del Rei

Estado: MG

CEP: 36307-352

País: Brasil

Telefone: (32) 3379 2594

Fax:

Email: seipi@ufsj.edu.br

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

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 48031918000124

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Órgão Público

Endereço: Rua Quirino de Andrade, 215

Cidade: São Paulo

Estado: SP

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO CURCUMINA

Resumo: A presente invenção demonstra uma formulação farmacêutica contendo curcumina nas concentrações 0,01, 0,1 ou 1,0% p/p para aplicação tópica na área vaginal destinada ao tratamento da candidíase vulvovaginal, com vantagem de possibilitar curta duração do tratamento (6 dias) e posologia em dose única diária.

Figura a publicar: 1

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 12

Nome: MARCELO GONZAGA DE FREITAS ARAÚJO

CPF: 05446098676

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Minas Gerais, 1951/100

Cidade: Divinópolis

Estado: MG

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 2 de 12

Nome: LÍGIA DE SOUZA FERNANDES

CPF: 34909071830

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Mestrando

Endereço: Rodovia Araraquara Jaú, Km 01 - s/n

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 3 de 12

Nome: MARIA VIRGÍNIA COSTA SCARPA

CPF: 04148698852

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Altino Corrêa de Almeida Morais

Cidade: Araraquara

Estado: SP

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 4 de 12

Nome: CARLOS EDUARDO DE MATOS JENSEN

CPF: 02457933641

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Deputado Álvaro Sales, 416/502

Cidade: Belo Horizonte

Estado: MG

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 5 de 12

Nome: FLÁVIA DO CARMO HORTA PINTO

CPF: 91291402691

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Dora Bittar Brighenti, 116

Cidade: São João Del Rei

Estado: MG

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 6 de 12

Nome: ALÉCIA JUNIA APARECIDA SANTOS

CPF: 11437051650

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Graduação

Endereço: Rua Amirante Tamandaré, 527/302, São José

Cidade: Divinópolis

Estado: MG

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 7 de 12

Nome: ELTON LIBÉRIO DA SILVA

CPF: 09490018643

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Graduação

Endereço: Rua Minas Gerais, 1380/301

Cidade: Divinópolis

Estado: MG

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 8 de 12

Nome: FRANCIELE NATÁLIA PEIXOTO

CPF: 11063482658

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Graduação

Endereço: Rua José Dutra, 230, Centro

Cidade: Piranga

Estado: MG

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 9 de 12

Nome: LAURA MONIELE NEVES PIRES

CPF: 04733119500

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Graduação

Endereço: Rua Almirante Tamandaré, 527/302

Cidade: Divinópolis

Estado: MG

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 10 de 12

Nome: RAQUEL YUMI SAKAMOTO

CPF: 38208605840

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Graduação

Endereço: Rua Paraíba, 889/404

Cidade: Divinópolis

Estado: MG

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 11 de 12

Nome: SAMUEL CALIXTO SILVA

CPF: 09576669693

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Graduação

Endereço: Avenida Martinha Silvinha Tavares, 470

Cidade: Divinópolis

Estado: MG

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 12 de 12

Nome: YURI MARTINS AMORIM

CPF: 12073832601

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Graduação

Endereço: Rua Vinte e Um de Abril, 378/004

Cidade: Divinópolis

Estado: MS

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Relatório Descritivo	RELATÓRIO DESCRITIVO.pdf
Reivindicação	REIVINDICAÇÕES.pdf
Desenho	FIGURAS.pdf
Resumo	RESUMO.pdf
Procuração	Procuração Unesp_UFSJassinada.pdf
Declarações dos Inventores	Declarações dos inventores.pdf
Comprovante de pagamento de GRU 200	COMPROVANTE PATENTE.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.

CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO CURCUMINA

CAMPO DA INVENÇÃO

[01] A presente invenção refere-se à formulação para aplicação tópica intravaginal para uso no tratamento de candidíase vaginal.

ESTADO DA TÉCNICA

[02] A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma doença provocada por leveduras do gênero *Candida*, principalmente a espécie *C. albicans*, um fungo que habita naturalmente a mucosa vaginal. Essa infecção afeta milhares de mulheres em idade fértil e sua incidência tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, ocupando a posição de segundo lugar entre as infecções vaginais, superado apenas pela vaginose bacteriana. Acredita-se que 75% das mulheres adultas têm pelo menos um episódio de CVV durante as suas vidas, 40-50% destas irá experimentar novos surtos, e 5% dos casos será recorrente (RCVV), que é definido como a ocorrência de três a quatro episódios de CVV em um período de 12 meses, na ausência de algum fator predisponente conhecido (GALLE LC, GIANINNI M. **Prevalência e susceptibilidade de leveduras vaginais**. J Bras Patol Med Lab, 40(4):229-36, 2004. NAGLIK JR, FIDEL PL, ODDS FC. **Animal models of mucosal Candida infection**. FEMS microbiology letters, 283(2):129-139, 2008. SOBEL JD. **Recurrent vulvovaginal candidiasis**. Am J Obstet Gynecol, 214(1):15-21, 2016). A CVV é uma infecção tanto da vulva quanto da vagina. Uma vez que o sítio de colonização esteja favorável, as leveduras da microbiota local podem tornar-se patogênicas, passando por um processo que envolve a formação de hifas e a adesão na mucosa vaginal, seguido de colonização assintomática, a partir do qual estas leveduras podem se tornar um agente infeccioso (SOTOMAYOR CE, RODRIGUEZ-GALÁN MC. **Aspectos celulares y moleculares de la respuesta inmune frente a fungos**. Cap 28, pp. 281-290. In: Inmunopatología Molecular: nuevas fronteras de la Medicina. G Rabinovich Ed. Panamericana. ISBN:950-06-1868-084-7903-683-4, 2004).

[03] A CVV é uma micose oportunista e, portanto, é considerado como principal fator predisponente para o desenvolvimento da *C. albicans* a diminuição da resposta imunológica do hospedeiro. Fatores externos também favorecem a infecção como o uso de anticoncepcionais orais, o uso de antibióticos, uso crônico de corticoides, além da possibilidade de transmissão sexual (ACHKAR JM, FRIES BC. **Candida infections of the genitourinary tract**. Clin Microbiol Rev, 23(2):253-273, 2010). Na ausência desses fatores, as observações clínicas mostram que a CVV ocorre predominantemente durante a fase lútea do ciclo menstrual, quando os níveis de estrogênio e progesterona estão elevados (Cassone A. **Vulvovaginal Candida albicans infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects**. Bjog, 122(6):785-794, 2015). Clinicamente, a candidíase é caracterizada pela presença de leucorréia, dispareunia, disúria, edema, eritema vulvovaginal e intenso prurido vulvar, sendo este o sintoma mais importante quando comparado a outras vulvovaginites (SOBEL JD. **Recurrent vulvovaginal candidiasis**. Am J Obstet Gynecol, 214(1):15-21, 2016).

[04] Os tratamentos atuais para vulvovaginite causada por *Candida* incluem formulações intravaginais, geralmente administrados durante vários dias, ou o uso de medicamento orais. O tratamento mais comumente prescrito para a CVV nos últimos anos tem sido os antifúngicos imidazólicos (disponível em formulações vaginais ou comprimidos orais). Apesar da existência de agentes antifúngicos formulados como produtos de aplicação intravaginal disponíveis para o tratamento da infecção, ainda há necessidade de fármacos que apresentem maior segurança e preparações vaginais mais eficazes, pois a variedade de antifúngicos disponíveis é limitada (MENDLING W, FRIESE K, MYLONAS I, et al. **Vulvovaginal Candidosis (excluding chronic mucocutaneous candidosis). Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics** (AWMF Registry No. 015/072, S2k Level, December 2013). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75(4):342-354. SOBEL JD. **Recurrent vulvovaginal candidiasis**. Am J Obstet Gynecol, 214(1):15-21, 2016).

[05] Além disso, o uso indiscriminado de agentes antifúngicos atualmente disponíveis e as características de *C. albicans* são elementos determinantes de resistência fúngica. A falha dos azólicos, por exemplo, é atribuída a cursos prolongados de tratamento e ao surgimento de cepas cada vez menos sensíveis. Além disso, a alta toxicidade de alguns agentes antifúngicos, o risco de interações medicamentosas e a biodisponibilidade insuficiente do princípio ativo são outros fatores que contribuem para o fracasso terapêutico (GONZALEZ GM, ROBLEDO E, GARZA-GONZALEZ E, et al. **Efficacy of albaconazole against *Candida albicans* in a vaginitis model.** Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(10):4540-4541, 2009. VALE-SILVA LA, COSTE AT, ISCHER F, et al. **Azole resistance by loss of function of the sterol $\Delta 5,6$ -desaturase gene (ERG3) in *Candida albicans* does not necessarily decrease virulence.** Antimicrob Agents Chemother, 56:1960–1968, 2012. SAGATOVA AA, KENIYA MV, WILSON RK et al. **Triazole resistance mediated by mutations of a conserved active site tyrosine in fungal lanosterol 14 α -demethylase.** Scientific Reports, 6:2621-2623, 2016. BRANDOLT TM, KLAFKE GB, GONÇALVES CV, et al. **Prevalence of *Candida* spp. in cervical-vaginal samples and the in vitro susceptibility of isolates.** Braz J Microbiol, 47:156-162, 2016).

[06] A resistência aos antifúngicos tem representado um grande desafio para a prática clínica. Esse aumento de resistência pode ser decorrente ao uso de terapias seletivas com doses inadequadas ou devido ao uso crescente de fármacos na profilaxia de infecções fúngicas. Para combater microrganismos resistentes no século XXI, os esforços de pesquisa têm se voltado na busca de novos fármacos, sendo os produtos naturais uma alternativa viável quando comparados aos sintéticos. Com o aumento no número de registro de cepas fúngicas resistentes aos antifúngicos mais usuais, impulsiona o desenvolvimento de novas técnicas para a inativação desses microrganismos e para o tratamento de infecções causadas por eles (SAGATOVA AA, KENIYA MV, WILSON RK, et al. **Triazole resistance mediated by mutations of a conserved active site tyrosine in fungal lanosterol 14 α -demethylase.** Scientific Reports. 6:2621-2623, 2016. DE TOLEDO L, RAMOS M, SPÓSITO L,

et al. **Essential Oil of *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle: A Strategy to Combat Fungal Infections Caused by *Candida* Species**. Int J Mol Sci, 17(8):1252-1268, 2016. SELEEM D, CHEN E, BENSO B, et al. **In vitro evaluation of antifungal activity of monolaurin against *Candida albicans* biofilms**. PeerJ. 4:e2148, 2016).

[07] A aplicação local de antifúngicos para o tratamento de infecções vaginais (via tópica) é uma alternativa segura e eficaz para liberação de fármacos no local de ação, em relação ao uso de fármacos por via oral, que muitas vezes estão sujeitos ao ambiente agressivo do trato gastrointestinal como a acidez gástrica, a motilidade intestinal, presença de enzimas metabólicas, entre outros. Além disso, a administração por via oral está sujeita a causar irritação gástrica, desconforto gastrointestinal como náuseas e vômitos, sofrer metabolismo de primeira passagem e redução da biodisponibilidade, além de toxicidade sistêmica (GOLAN DE. Princípios de Farmacologia. **A base fisiopatológica da farmacoterapia**, 2009).

[08] A curcumina é um composto extraído do rizoma da planta *Curcuma longa* L., pertencente à família Zingiberaceae. É amplamente utilizada como especiaria na culinária, conhecida como cúrcuma. A composição química dessa especiaria pode conter óleos essenciais, carboidratos, minerais, proteínas, e polifenóis, os quais são responsáveis pela coloração amarelada característica da Cúrcuma, constituindo em torno de 3% a 5% das preparações de *C. longa*. A partir do extrato etanólico de *C. longa* se obtém os principais componentes ativos da espécie, os curcuminoides: a curcumina (presente em maior quantidade), a desmetoxicurcumina e a bisdesmetoxicurcumina (AGGARWAL BB, SUNDARAM C, MALANI N, et al. **Curcumin: the Indian solid gold**. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease: Springer. p. 1-75, 2007; CHATTOPADHYAY I, BISWAS K, BANDYOPADHYAY U, et al. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. Current Sci, 87(1):44-53, 2004. CECILIO FILHO AB, SOUZA RJD, BRAZ LT, et al. **Cúrcuma: planta medicinal, condimentar e de outros usos potenciais**. Ciência Rural. 30:171-7, 2000. BASNET P, SKALKO-BASNET N. **Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment**. Molecules, 16(6):4567-98, 2011).

[09] A curcumina é o principal curcuminoide e é o composto mais conhecido do grupo dos diarileptanooídes, que são compostos formados por dois anéis aromáticos separados por sete carbonos (LESTARI ML, INDRAYANTO G. **Curcumin**. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 39:113-204, 2014). É um composto fenólico, quimicamente nomeado como [1,7-bis (4- hidroxí-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona], possui baixa solubilidade em água, em pH neutro e ácido à temperatura ambiente (11 ng/mL, log P=3,29; características hidrofóbicas); solúvel em dimetilsulfóxido, acetona, clorofórmio, hexano, etanol, metanol e óleos, pH básico e solventes acídicos, como ácido acético glacial. A fórmula molecular da curcumina é: C₂₁H₂₀O₆, a massa molecular é de 368,91 g/mol (SUETH-SANTIAGO V, MENDES-SILVA GP, DECOTÉ-RICARDO D, et al. **Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas**. Quím Nova, 38(4): 538-552, 2015).

[010] Estudos mostram que a curcumina possui diversas atividade biológicas como: atividade anti-inflamatória, analgésica, antisséptica, antiparasitária, antioxidante, citotóxica, entre outras (DEKA C, AIDEW L, DEVI N, et al. **Synthesis of curcumin-loaded chitosan phosphate nanoparticle and study of its cytotoxicity and antimicrobial activity**. J Biomater Sci Polym Ed. 27(16):1659-1673, 2016. THAKRE AD, MULANGE SV, KODGIRE SS, et al. **Effects of Cinnamaldehyde, Ocimene, Camphene, Curcumin and Farnesene on Candida albicans**. Adv Microbiol. 6(09):627, 2016). A atividade antifúngica da curcumina também já foi confirmada em diversos estudos. Sua ação sobre *C. albicans*, tanto cepas padrão como isolados clínicos, foi demonstrada, apresentando resultados considerados de grande eficácia antimicrobiana. Além do seu efeito isolado, a curcumina também apresentou capacidade de diminuir, de forma significativa, os valores de concentração inibitória mínima do fluconazol, exercendo ação sinérgica com este fármaco (MARTINS C, DA SILVA D, NERES A, et al. **Curcumin as a promising antifungal of clinical interest**. J. Antimicrob. Chemother. 63(2):337-339, 2009. NEELOFAR K, SHREAZ S, RIMPLE B, et al. **Curcumin as a promising anticandidal of clinical interest**. Can J Microbiol. 57(3):204-210, 2011). Os mecanismos de ação da curcumina sobre *C. albicans* já

descritos incluem a inibição do desenvolvimento de hifas, diminuição da biossíntese de ergosterol, modulação da função de ATPase de membrana plasmática fúngica e efeito na produção de exoenzimas fúngicas (Logan-Smith MJ, Lockyer PJ, East JM, et al. **Curcumin, a molecule that inhibits the Ca^{2+} -ATPase of sarcoplasmic reticulum but increases the rate of accumulation of Ca^{2+} .** J Biol Chem, 276(46): 905-46, 2001. SOBEL JD, ZERVOS M, REED BD, et al. **Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated Candida vaginitis: clinical implications.** Antimicrob Agents Chemother, 47:34-38, 2003. MAHESHWARI RK, SINGH AK, GADDIPATI J, et al. **Multiple biological activities of curcumin: a short review.** Life Sci. 78: 2081-2087, 2006. MARTINS C, DA SILVA D, NERES A, et al. **Curcumin as a promising antifungal of clinical interest.** Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009;63(2):337-339. NEELOFAR K, SHREAZ S, RIMPLE B, MURALIDHAR S, NIKHAT M, KHAN LA. **Curcumin as a promising anticandidal of clinical interest.** Can J Microbiol. 2011;57(3):204-210, 2011. JIN W, WANG J, ZHU T, et al. **Anti-inflammatory effects of curcumin in experimental spinal cord injury in rats.** Inflamm Res, 29, 2014).

[011] A baixa biodisponibilidade é um dos maiores problemas com relação à utilização da curcumina, sendo o fator que limita sua aplicação por via oral (baixa solubilidade e baixa absorção). A baixa eficácia na administração oral é agravada por sofrer metabolismo hepático de primeira passagem (ANSARI MJ, AHMAD S, KOHLI K, et al. **Stability-indicating HPTLC determination of curcumin in bulk drug and pharmaceutical formulations.** J Pharm Biomed Anal, 39:132-138, 2005. SUETH-SANTIAGO V, MENDES-SILVA GP, DECOTÉ-RICARDO D, et al. **Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas.** Quím Nova, 38(4): 538-552, 2015. SILVA-BUZANELLO RA, FERRO AC, BONA E, et al. **Validation of an Ultraviolet-visible (UV-Vis) technique for the quantitative determination of curcumin in poly (L- lactic acid) nanoparticles.** Food Chem, 172, 99-104, 2015. CARVALHO DM, TAKEUCHI KP, GERALDINE RM, et al. **Production, solubility and antioxidant activity of curcumin nanosuspension.** Food Sci. Technol, 35(1), 115-119, 2015. TEJADA S, MANAYI A, DAGLIA M, et al.

Wound healing effects of curcumin: A short review. Curr Pharm Biotechnol, 17:1002-1007, 2016). Assim, verifica-se que há vantagens da administração intravaginal de curcumina, por ser uma rota não invasiva e tão efetiva quanto a administração oral de medicamentos no tratamento de infecções vaginais, mas sem os problemas que a via oral oferece ao princípio ativo. Um estudo realizado por Mishra & Das (2015) (MISHRA A, DAS BC. **Curcumin as an anti-human papillomavirus and anti-cancer compound.** Future Oncol J, 11(18): 2487–2490, 2015), foram demonstrados resultados satisfatórios da aplicação intravaginal de uma formulação intravaginal contendo curcumina com objetivo de tratar infecções pelo vírus HPV. Dessa forma, o emprego de sistemas capazes de solubilizar e veicular moléculas lipofílicas e, ainda, promover uma liberação prolongada do fármaco no sítio de ação podem ser boas estratégias para novas terapias antifúngicas.

[012] Os cremes são emulsões de dispersões de duas fases não miscíveis entre si. Estes sistemas heterogêneos, formados por uma fase aquosa e uma fase oleosa, tornam-se sistemas estáveis na presença de agentes emulsificantes que atuam reduzindo a tensão interfacial existente entre as duas fases e, por isso, previnem a coalescência das partículas (SILVA EC, SOARES IC. **Tecnologia de emulsões.** Cosmet Toiletries, 8(5):37-46, 1996. LEONARDI GR. **Cosmetologia aplicada.** Medfarma, 50-52, 2004. AULTON ME. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 2º ed., Porto Alegre: Artmed, p.677, 2005). Estes sistemas são utilizados para veicular fármacos lipofílicos e hidrofílicos e também podem formar um sistema de liberação prolongada, no qual o fármaco é liberado por difusão, de acordo com seu coeficiente de partição. Essas emulsões apresentam o efeito oclusivo, formando um filme contínuo sobre a superfície aplicada, o que pode proporcionar um aumento do tempo de contato da formulação e do princípio ativo no local (AULTON ME. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 2º ed., Porto Alegre: Artmed, p.677, 2005).

[013] As emulsões representam um grande número das preparações tópicas de aplicação intravaginal utilizadas na prática clínica. No geral, são constituídas por vários componentes, sendo os básicos e principais: agentes doadores de consistência, agentes emolientes, emulsionantes, princípios ativos, água, óleos, conservantes, perfume, corantes ou aditivos especiais (SILVA EC, SOARES IC. **Tecnologia de emulsões**. Cosmet Toiletries, 8(5):37-46, 1996. LEONARDI GR. **Cosmetologia aplicada**. Medfarma, 50-52, 2004. AULTON ME. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2º ed., Porto Alegre: Artmed, p.677, 2005). Dessa forma, as emulsões, são consideradas formulações simples e, assim, tem sua vantagem na aplicação tópica intravaginal pela versatilidade na administração de princípios ativos com diferentes propriedades físico-químicas e com finalidades específicas.

[014] Com o intuito de inovar no tratamento das infecções vaginais causadas por *C. albicans* e ampliar o arsenal terapêutico antifúngico por via intravaginal foi que se desenvolveu a presente patente, na qual a invenção consiste de uma formulação de um creme vaginal (emulsão O/A) para uso tópico, contendo curcúmina, visando o tratamento da CVV.

[015] As vaginites fúngicas são responsáveis por um elevado número de consultas médicas anuais. A vaginite causada por *C. albicans* envolve a colonização pela levedura desde a vulva até o colo do útero, acompanhada de processo inflamatório, que manifesta sintomas altamente desconfortáveis para a paciente, mas raramente está implicada no desenvolvimento de condições mais sérias ou de risco de vida. No entanto, em pessoas imunossuprimidas, pode evoluir para infecções mais sérias, podendo haver invasão da levedura nos tecidos e desenvolver infecção sistêmica (NUCCI M, MARR KA. **Emerging fungal diseases**. Clin Infect Dis, 41: 521-528, 2005. ACHKAR JM, FRIES BC. **Candida infections of the genitourinary tract**. Clin Microbiol Rev, 23(2), 253-73, 2010. REEF SE, MAYER KH. **Opportunistic candidal infection in patients infected with human immunodeficiency virus: prevention issues and priorities**. Clin Infect Dis 21-Suppl 1: S99-102, 1995).

[016] Vários agentes antifúngicos têm sido utilizados na forma de creme vaginal. Essa via tem sido referida como preferencial para tratamento da candidíase vaginal por mulheres. Alguns dos agentes antifúngicos são vendidos em farmácias e utilizados pela paciente sem necessidade de prescrição médica. Por esse motivo, muitas dessas utilizações são inadequadas em indicação e dosagem, facilitando, assim, o aparecimento da resistência dos fungos à terapia tópica usual. Esse fato também tem sido citado como sendo responsável pelo aumento do número de cepas de espécie diferente de *Candida albicans* com maior resistência ao tratamento (SOBEL JD, FARO S, FORCE RW, et al. **Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic and therapeutic considerations.** Am J Obstet Gynecol, 178:203-11, 1998. NUNES EB, NUNES NB, MONTEIRO JCMS, et al. **Perfil de sensibilidade do gênero *Candida* a antifúngicos em um hospital de referência da Região Norte do Brasil.** Rev Pan-Amaz Saude, 2(4): 23-30, 2011.).

[017] Como a *C. albicans* é a levedura responsável pela maioria das infecções, é preocupante a incidência de cepas dessa levedura resistentes aos antifúngicos azólicos, que têm aumentado consideravelmente, criando sérios problemas para um tratamento bem-sucedido. Estudos mostraram o surgimento de cepas de *C. albicans* resistentes ao fluconazol, assim como o aparecimento da resistência cruzada a outros medicamentos. A resistência deve ser suspeitada em pacientes aderentes à terapia, mas com a falta de resposta, e que possuem persistentemente resultado positivo para culturas de leveduras. O aumento do uso de antifúngicos, tanto para fins terapêuticos quanto profiláticos, as terapias prolongadas para CVV recorrente e o aumento do uso profilático em pacientes imunocomprometidos são fatores de risco para o surgimento da resistência aos medicamentos azólicos por *C. albicans* (SOBEL JD, BROOKER D, STEIN GE, et al. **Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of *Candida* vaginitis.** Am J Obstet Gynecol, 172(4):1263-8, 1995. KANAFANI ZA, PERFECT JR. **Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact.** Clin infect dis, 46: 120-128, 2008. SIIKALA E, RAUTEMAA R, RICHARDSON M et al. **Persistent *Candida albicans* colonization**

and molecular mechanisms of azole resistance in autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy (APECED) patients. J Antimicrob Chemother, 65, 2505-2513, 2010. LI H, ZHANG C, CHEN Z, et al. **A promising approach of overcoming the intrinsic resistance of *Candida krusei* to fluconazole (FLC) combining tacrolimus with FLC.** FEMS Yeast Res, 14(5): 808-811, 2014. MORACE G, PERDONI F, BORGHI E. **Antifungal drug resistance in *Candida* species.** J Global Antimicrob Resist, 2:254–259, 2014). Por esse motivo, o desenvolvimento de novas opções de tratamento torna-se relevante.

[018] A nistatina foi durante anos a primeira escolha para o tratamento local de candidíase, na forma de creme vaginal. No entanto, o padrão prolongado de uso compromete o cumprimento do tratamento pela paciente. Outro fármaco tópico amplamente utilizado é o miconazol. É encontrado na forma de gel, aplicado diretamente na área afetada. Apesar de apresentar boas propriedades, o miconazol tem o inconveniente da possível interação com outros fármacos. Isso ocorre porque o antifúngico inibe a enzima citocromo P-450, que afeta a depuração de certos medicamentos. Além disso, esse fármaco é absorvido pela mucosa, portanto, deve-se tomar cuidado quando é administrado. Em geral, os medicamentos tópicos que são aplicados na área afetada e tratam infecções superficiais são preferidos pelas pacientes ao medicamento sistêmico, pois a usuária refere alívio dos sintomas de forma mais rápida com o tratamento local. No entanto, as pacientes relatam haver desconforto por serem usados por períodos prolongados e, em alguns casos, há a necessidade de mais de uma dose diária (ISHAM N, GHANNOUM MA. **Antifungal activity of miconazole against recent *Candida* strains.** Mycoses. 53:434–7, 2010. MERKUS JM. **Treatment of vaginal candidiasis: orally or vaginally?** J Am Acad Dermatol, 23(3 Pt 2):568-72, 1990. WATSON MC, GRIMSHAW JM, BOND CM. **Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review.** BJOG. 109(1):85-95, 2002).

[019] Na presente invenção foi desenvolvido um creme vaginal contendo curcumina. Este creme vaginal foi testado em três concentrações (0,01, 0,1 e 1,0%) para o tratamento de CVV em um modelo experimental utilizando ratas Wistar. O produto desenvolvido mostrou-se eficaz no estudo pré-clínico, sendo capaz de reduzir significativamente a carga fúngica em ratas com candidíase, apresentando capacidade de curar a infecção. O efeito foi observado com a administração de uma dose diária, por um período de 6 dias. Além da redução da infecção, a dose de curcumina 1,0% apresentou, na análise histológica, a capacidade de reduzir os sinais de inflamação, havendo demonstrado efeito anti-inflamatório dependente da dose. Não existem relatos na literatura de atividade antifúngica in vivo da curcumina incorporada em um creme vaginal (emulsão O/A). Por se tratar de uma aplicação terapêutica inédita (aplicação como antifúngico no tratamento da candidíase vaginal), o creme desenvolvido pode ser utilizado para o tratamento da CVV recorrente, considerando, ainda, que não existem relatos de resistência de cepas de *Candida* frente à curcumina.

[020] A presente invenção refere-se ao desenvolvimento de um creme vaginal (emulsão O/A). A sua elaboração tem como vantagem ser de simples preparo, estável e compatível com o princípio ativo curcumina e que utiliza excipientes considerados de baixo custo, o que a torna conveniente para a utilização no tratamento da CVV. A emulsão desenvolvida tem característica opaca, viscosa e caráter não-iônico. Após a incorporação da curcumina, o sistema emulsionado mostra-se cor fortemente amarelo e consistente. A partir do estudo da composição e das proporções das fases aquosa e oleosa foi possível encontrar a formulação ideal, com viscosidade adequada para uma aplicação intravaginal e para a incorporação da curcumina. A escolha do sistema ideal foi feita de acordo com a aplicabilidade desejada. O sistema de viscosidade elevada foi escolhido para que este pudesse permanecer mais tempo no local de ação e promover mucoadesão, proporcionando alta concentração do fármaco no local infectado. A estabilidade da formulação, comprovada por testes, garante a não degradação dos componentes da formulação e a manutenção da integridade do princípio ativo durante o armazenamento, manutenção da sua viscosidade adequada, estrutura física e a sua interação e adesão satisfatória através do epitélio vaginal.

[021] Analisando o banco de dados de patentes, existem patentes que apresentam estudos com composições para aplicação vaginal para o tratamento de diferentes infecções vaginais foram encontrados os seguintes documentos:

[022] O documento de patente PI0404688-9, “Composição para tratamento vaginal, uso da mesma, óvulo de tratamento, creme de tratamento, tampão vaginal para tratamento, e, forro de calcinha para tratamento”; refere-se a uma composição para tratamento vaginal que é introduzida em forma de um óvulo, de um creme ou de um unguento, ou com o tampão, diretamente na vagina, ou sobre um forro de calcinha diante da vagina. Refere-se, também, a um bastonete para uretra com uma composição para tratamento vaginal correspondente. O documento BR 10 2013 013863 0 A2, “Formulação de creme vaginal para tratamento de candidíase à base de óleo essencial de *Ocimum basilicum* L.”; refere-se ao desenvolvimento de uma formulação de um creme vaginal para tratamento de candidíase contendo óleo essencial de *Ocimum basilicum* L., que contém um componente químico (Linalol) como composto majoritário. O documento BR 10 2013 000829-0 A2, “Composição farmacêutica para administração vaginal, e, uso da composição farmacêutica”; refere-se a uma combinação de clindamicina e clotrimazol para o tratamento de infecções vaginais. O documento PI 0904121-4 A2, “Gel vaginal de própolis tipificada para o tratamento de doenças do sistema genital feminino”;) refere-se a uma formulação de gel vaginal contendo extratos tipificados de própolis, para utilização como anti-inflamatório no tratamento de cervicite grau inflamatório II. O documento PI 0620907-6 A2, “Composição farmacêutica, sistema de distribuição de droga vaginal e uso da composição farmacêutica”; refere-se a uma composição farmacêutica para a distribuição vaginal de dois princípios ativos, um primeiro agente ativo (agente antibacteriano) e um segundo agente ativo (agente antifúngico), e compreende um componente que é adaptado para bioaderência a uma superfície vulvovaginal. A composição proporciona liberação diferencial dos agentes ativos nesta superfície, em que o segundo agente ativo exibe um perfil de liberação que é substancialmente retardado, prolongado e/ou invertido em relação ao perfil de liberação do primeiro agente ativo. O documento PI 0317555-3,

“Composições farmacêuticas de sertaconazol para uso vaginal”; refere-se a composições vaginais mucoadesivas de monodose de sertaconazol para o tratamento de candidíase vulvovaginal. O documento PI 0106903-9, “Composições farmacêuticas para o tratamento de candidose bucal e vaginal, compreendendo extratos e óleos essenciais das partes aéreas de *Cymbopogon citratus* stapf”; refere-se ao uso de extratos alcoólicos, etéreos e óleos essenciais das partes aéreas de *Cymbopogon citratus* Stapf (Gramineae), isoladamente ou em mistura de diferentes proporções entre si ou com outros produtos naturais ou sintéticos, para a preparação de composições farmacêuticas, por vias adequadas, em particular fazendo uso do óleo essencial de *C. citratus* (lemongrass) nas apresentações em forma de tinturas, emulsões A/O e O/A (cremes e géis), aerossóis, pastas, sabões, xampus e similares, para uso tópico em mucosas bucal ou vaginal, utilizadas para a profilaxia e tratamento de infecções provocadas por fungos e bactérias, especialmente candidíase.

[023] Em relação às patentes que envolvem o uso de curcumina em formulações para fins terapêuticos, foram encontrados os documentos: BR 10 2015 022081 2 A2, “Incorporação de curcumina e/ou curcuminoides em formulação para tratamento de onicomicose por terapia fotodinâmica”; refere-se à invenção de uma formulação de uso tópico contendo curcumina e/ou curcuminoides em gel de carbopol e/ou emulsão A/O (água/óleo) como veículos para incorporação, visando o tratamento da onicomicose (infecção fúngica de unha), concomitantemente com terapia fotodinâmica. O documento BR 10 2016 003352 7 A2, “Processo de obtenção de sistemas precursores de cristais líquidos (SPCL) mucoadesivos, SPCL mucoadesivos obtidos e seus usos”; refere-se a um processo de obtenção de sistemas precursores de cristais líquidos (SPCL) mucoadesivos e seu uso para incorporação de um fármaco, preferencialmente a curcumina para o tratamento do câncer bucal.

[024] Em relação às patentes que envolvem o uso de curcumina por via intravaginal, encontrou-se um documento de patente CN103611076A “Curcumin-containing pharmaceutical composition”; que apresenta uma invenção de uma composição farmacêutica de aplicação vaginal contendo curcumina com efeito terapêutico sobre

infecções causadas pelo vírus HPV, sobre infecções vaginais causadas por bactérias e fungos e sobre neoplasias em mucosa do trato genital feminino. A formulação de que se trata a referida composição tem como agente emulsificante o carbômero e o polissorbato 80, o que se diferencia da formulação proposta na presente invenção, a qual utiliza álcool cetosteárilico/monoestearato de sorbitano etoxilado (nome comercial Polawax®).

[025] O carbômero e polissorbato são agentes emulsionantes que apresentam mais afinidade com princípios ativos hidrossolúveis. Além disso, o polissorbato pode inativar o sistema conservante, pois apresenta incompatibilidade com os parabenos (VASCONCELOS TYL, MEDEIROS DPF, NASCIMENTO AA. **A inibição do sistema conservante de duas emulsões o/a por polissorbato 80**. Infarma, 27(4):221-225, 2015. FERREIRA AO. **Guia prático da farmácia magistral** - Volume 1, cap 8, pp.454-472). Considerando o caráter lipossolúvel da curcumina, o uso do álcool cetosteárilico/monoestearato de sorbitano etoxilado, empregado como agente emulsificante e agente de consistência, é um excipiente mais vantajoso para utilização nessa emulsão O/A desenvolvida, pois incorpora de forma fácil a curcumina, além de ser compatível com compostos fenólicos, como a curcumina. Esse agente emulsionante também favorece a estabilidade do sistema em uma ampla faixa de pH. As emulsões são consideradas estáveis se os constituintes da fase dispersa se mantiverem na fase dispersante, após submetê-las a forte agitação e força da gravidade. O creme desenvolvido foi submetido ao teste de centrifugação para verificação da estabilidade do sistema emulsionado e foi considerado estável, pois não foi observado precipitação, separação de fases (coalescência, cremeação e floculação) e formação de caking (sedimento compacto) (SILVA EC, SOARES IC. **Tecnologia de emulsões**. Cosmet Toiletries, (8)5, 37-46, 1996). Além disso, a análise reológica do sistema desenvolvido apresentou viscosidade elevada, o que é vantajoso para a aplicação desejada (intravaginal) e foi assim desenvolvido para que pudesse permanecer mais tempo no local de ação (maior mucoadesão), pois proporciona uma maior disponibilidade do

princípio ativo no local. A caracterização reológica fornece informações sobre o comportamento reológico desde o momento da aplicação da formulação até sua completa permanência no local de ação, também avalia a rede estrutural do sistema e sua influência no perfil de liberação do fármaco (IVARSSON D, WAHLGREN M. **Comparison of in vitro methods of measuring mucoadhesion: Ellipsometry, tensile strength and rheological measurements.** Colloids Surf B Biointerfaces, 92:353-359, 2012. SCHRAMM G. **Reologia e reometria: fundamentos teóricos e práticos.** 2.ed, São Paulo: Artliber Editora, 2006).

[026] Na composição da patente supracitada (CN103611076A) destinada a utilização como antifúngico, se utiliza uma concentração elevada de curcumina (110mg) quando comparada ao creme vaginal proposto aqui e, ainda, é associado a óleos voláteis de *Curcuma*, borneol e tumerona. Na presente invenção, a maior dose de curcumina (1,0%) é equivalente a 10 mg de curcumina por 1000 mg de creme, e o princípio ativo se mostrou efetivo isoladamente. A presente invenção tem a vantagem de apresentar uma formulação estável, conforme observado pelos testes os quais as amostras foram submetidas, e que possibilita a incorporação da curcumina, além de permitir comprovar o seu potencial antifúngico no tratamento da infecção vaginal. A utilização da curcumina como princípio ativo possui como vantagens o seu potencial de ampliar o arsenal de antifúngicos disponíveis para tratamento de infecções fúngicas em humanos, haja vista o elevado registro de resistência das leveduras às opções existentes no mercado.

[027] O uso da curcumina em formulações é limitado devido à sua baixa solubilidade aquosa, resultando em restrições farmacotécnicas, como a dificuldade em incorporá-la nas formulações (CARR KR, IOFFE YJ, FILIPPOVA M, et al. **Combined ultrasound-curcumin treatment of human cervical cancer cells.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 193:96-101, 2015). Os sistemas para aplicação vaginal atualmente disponíveis, como os cremes, géis e óvulos, também possuem limitações que contribuem para uma menor exposição ao princípio ativo (JOHAL HS, GARG T, RATH G, et al. **Advanced topical drug delivery system for the management of vaginal candidiasis.** Drug

Deliv. 23(2):550–563, 2016). Na presente invenção, o emprego da emulsão O/A desenvolvido para a incorporação da curcumina se mostrou capaz de contornar o problema de baixa solubilidade aquosa da curcumina e, ainda, promover um contato prolongado do composto no sítio de ação, comprovado pela reologia do creme e demonstrada pela efetividade no tratamento da infecção vaginal experimental.

[028] Um dos fármacos mais utilizados para o tratamento de CVV nos últimos anos é o clotrimazol creme vaginal, que é administrado por via intravaginal. No entanto, os estudos recentes mostraram que algumas espécies de *Candida*, particularmente *C. albicans*, tornaram-se resistentes a esse fármaco, promovendo uma mudança na estrutura genética da levedura, o que é causa da recorrência da CVV em mulheres (SHABANIAN S, KHALILI S, LORIGOOINI Z, et al. **The effect of vaginal cream containing ginger in users of clotrimazole vaginal cream on vaginal candidiasis.** J Adv Pharm Technol Res. 8(2): 80–84, 2017. A utilização, durante o experimento *in vivo*, de grupos de ratas tratadas com cremes vaginais já disponíveis no mercado (nistatina e clotrimazol) como comparação fortalece a confiabilidade dos resultados alcançados com a curcumina. A menor duração do tratamento (6 dias) e a posologia em dose única diária, representa vantagem da formulação, uma vez que no desenvolvimento de um medicamento é desejável que ele seja efetivo em esquema posológico simples, o que aumenta as chances de adesão ao tratamento e proporciona maior conforto à paciente. O creme vaginal contendo curcumina se mostrou mais eficiente que a nistatina nas condições utilizadas no experimento, promovendo cura dos animais e redução da carga fúngica de forma significativa, enquanto a nistatina manteve um maior número de animais infectados com elevada carga fúngica. A recomendação do uso da nistatina é de administração diária por 14 dias, que representa um desconforto para a usuária pelo tempo prolongado de tratamento. Portanto, produtos que possam ser efetivos em menor tempo são desejáveis.

[029] O creme vaginal antifúngico contendo curcumina é caracterizado por ser um sistema emulsionado óleo/água estável e de viscosidade adequada para a aplicação vaginal, que cumpre os requisitos de estabilidade determinados pela ANVISA. A

composição da fase oleosa é: álcool cetosteárilico/monoestearato de sorbitano etoxilado (14% p/p), óleo mineral (2% p/p), estearato de octila (6% p/p). A composição da fase aquosa é: Poliacrilato sódico (1,5% p/p), glicerina (2% p/p), propilenoglicol (6% p/p), metabissulfito de sódio (0,01% p/p), metilparabeno (0,1% p/p), água destilada quantidade suficiente para 100%. A curcumina é adicionada nas concentrações 0,01; 0,1 ou 1,0% p/p. Os componentes das fases oleosa e aquosa são aquecidos separadamente até 75°C para completa fusão do material graxo, sendo posteriormente reunida a fase oleosa sobre a aquosa, e agitadas até resfriamento. A incorporação da curcumina é realizada ao final da preparação, com agitação constante até completa homogeneização. O pH da formulação é ajustado a 4,0 – 4,5, utilizando solução de ácido cítrico a 10%. A formulação final deve ser envasada em bisnaga plástica opaca e armazenada em geladeira. O produto final é destinado à aplicação tópica na área vulvar e na região intravaginal, para uso no tratamento de CVV.

[030] A formulação, objeto da presente patente, poderá ter aplicação nas áreas médica e farmacêutica. Com o intuito de obter uma formulação que proporcione efetividade da curcumina no tratamento da infecção micótica intravaginal, foi necessário um estudo sobre as características de formulações que auxiliam a veiculação do princípio ativo na cavidade vaginal, que proporcione efetividade em um tempo reduzido, menor posologia e baixo custo. A partir do estudo farmacotécnico, foi preparado um creme vaginal de formulação determinada por meio da emulsão óleo em água (O/A), cuja formulação está apresentada na **Tabela 1**.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA TECNOLOGIA

[031] Preparo do creme vaginal (emulsão O/A): O sistema emulsionado foi composto por 30% de fase oleosa e 20% de fase aquosa. Os componentes das fases oleosa e aquosa foram aquecidos separadamente até 75°C para completa fusão do material graxo, sendo posteriormente reunidas e agitadas até resfriamento para incorporação da curcumina. O pH da formulação foi ajustado a 4,0 – 4,5, utilizando solução de ácido cítrico a 10%. A curcumina foi incorporada ao creme nas concentrações de 0,01; 0,1 e

1,0%, homogeneizada vigorosamente até completa dispersão na formulação, em seguida foi envasada em bisnaga plástica opaca e armazenada em geladeira. As concentrações de curcumina no creme foram definidas baseadas no resultado de concentração inibitória mínima sobre *C. albicans* descritos na literatura (MARTINS C, DA SILVA D, NERES A, et al. **Curcumin as a promising antifungal of clinical interest**. J. Antimicrob. Chemother. 63(2):337-339, 2009. NEELOFAR K, SHREAZ S, RIMPLE B, et al. **Curcumin as a promising anticandidal of clinical interest**. Can J Microbiol. 57(3):204-210, 2011).

[032] Para avaliar a eficácia do desenvolvimento farmacotécnico da formulação, amostras do creme com 1,0% de curcumina (maior concentração) foram submetidas a testes de estabilidade preliminar, para verificação da manutenção da estabilidade, durante 15 dias, em diferentes condições: temperatura ambiente, resfriado em freezer a $4\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e em estufa a $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ com 75% de umidade. Realizaram-se, ao início (1º dia) e ao final (15º dia) do teste de estabilidade, análises físico-químicas, reológicas e microscópicas para verificar a manutenção da estabilidade da formulação no momento inicial e após 15 dias da submissão das amostras às condições extremas. Foi validada uma metodologia analítica para a quantificação de curcumina na formulação, através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Através desse estudo de estabilidade, foi possível verificar que a formulação contendo curcumina é estável, mantendo as características desejáveis da forma farmacêutica durante todo o período de estudo, bem como foi mantida a concentração de curcumina, observada pela realização da quantificação pelo método validado por CLAE que, por sua vez, se mostrou um método eficiente e reprodutível para a quantificação de curcumina nessa formulação. Através de análise microscópica de luz polarizada, observou-se que as microestruturas do sistema se mantiveram estáveis após a incorporação de 1% de curcumina. Os componentes do sistema também apresentaram cristalinidade, apresentando arranjo estrutural ordenado. O comportamento reológico mostrou viscosidade adequada, com comportamentos pseudoplásticos, tixotrópicos e anti-tixotrópicos, que são mais vantajosos para a administração intravaginal, e estas características ajudaram a chegar no objetivo da aplicação proposta.

[033] O estudo de estabilidade possui diversas aplicações e importâncias, como por exemplo: orientar o desenvolvimento da formulação e do material de acondicionamento, dar direções no sentido de aperfeiçoar as formulações, estimar do prazo de validade do produto e avaliar o grau de estabilidade do produto em determinado intervalo de tempo e condições experimentais.

[034] Em suma, todos esses dados fornecem confiabilidade e segurança aos produtos desenvolvidos. Os estudos de estabilidade preliminar são recomendados pela ANVISA para estudo e registro de novos produtos farmacêuticos (BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil. Resolução – RE no. 1, de 29 de julho de 2005, Guia para a realização de estudos de estabilidade, D.O.U-Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 01 de agosto de 2005). O creme foi aprovado nos testes realizados, demonstrando estabilidade físico-química, reológica e de microestruturas, sendo, portanto, considerada uma formulação estável e ideal para aplicação intravaginal.

[035] Estudo pré-clínico do creme vaginal contendo curcumina: O estudo pré-clínico para a avaliação da eficácia do creme vaginal contendo curcumina foi realizado em modelo animal de candidíase vaginal, utilizando ratas da linhagem Wistar. O modelo experimental de CVV tem sido amplamente utilizado para avaliação da eficácia antifúngica de produtos com potencial terapêutico, além de serem úteis na identificação de fatores como a influência hormonal na infecção, a virulência das leveduras, a susceptibilidade do hospedeiro e a resistência antimicrobiana (REPENTIGNY L. **Animal models in the analysis of *Candida* host-pathogen interactions.** Curr Opin Microbiol, 7: 324-329, 2004. ARAÚJO MGF, PACÍFICO M, VILEGAS W, et al. **Evaluation of *Syngonanthus nitens* (Bong.) Ruhl. extract as antifungal and in treatment of vulvovaginal candidiasis.** Med Mycol, 51:673–682, 2013. MIRÓ MS, RODRÍGUEZ E, VIGEZZI C, et al. **Contribution of TLR2 pathway in the pathogenesis of vulvovaginal candidiasis.** Pathog Dis, 75(7), doi: 10.1093/femspd/ftx096, 2017). O modelo animal de CVV experimental permite reproduzir o mais fielmente possível o processo de colonização e invasão em uma porta de entrada anatômica específica e corresponde estreitamente a defeitos imunes

específicos ou condições hormonais associadas com a infecção em um determinado local. A infecção experimental é suficientemente prolongada e é dependente da indução de um estado de pseudo-estro, que é realizado com administração de estradiol, e do uso de imunossuppressores para favorecer a infecção. Com esse modelo é possível revelar, sequencialmente, a participação de atributos de virulência de *Candida* e o recrutamento de defesas do hospedeiro (NAGLIK JR, FIDEL PL, ODDS FC. **Animal models of mucosal Candida infection**. FEMS microbiology letters, 283(2):129-139, 2008. CARRARA M, DONATTI L, DAMKE E, et al. **A new model of vaginal infection by Candida albicans in rats**. Mycopathologia. 170(5), 331-338, 2010).

[036] O ensaio in vivo foi realizado utilizando-se ratas fêmeas, da espécie *Rattus norvegicus*, da linhagem Wistar, com peso corporal entre 150 e 200g, obtidas do biotério central da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ), Campus Dom Bosco. Os animais foram imunossuprimidos com uma dose única de ciclofosfamida e foram tratados com estradiol por 4 dias para indução da fase estro do ciclo estral. As ratas (n=48) foram igualmente randomizadas dentro dos seguintes grupos, compostos por 6 animais cada: grupo controle não infectado, grupo controle infectado e não tratado, grupo controle positivo tratado com creme vaginal de nistatina, grupo controle positivo tratado com creme vaginal de clotrimazol, grupo controle negativo (infectado e tratado com o creme base – veículo) e, por fim, 3 grupos infectados e tratados com o creme vaginal contendo três diferentes concentrações de curcumina (0,01; 0,1 e 1,0%). Para avaliar os efeitos da curcumina na CVV, as diferentes concentrações do creme foram administradas intravaginalmente (0,1 mL) em animais previamente infectados com *C. albicans* ATCC 10231 (10^7 UFC/mL). Os tratamentos foram administrados nos animais infectados uma vez ao dia, durante seis dias consecutivos, sempre no mesmo horário. Nos dias 3 e 6 após o início do tratamento, amostras do fluido vaginal foram retiradas de cada animal para quantificação da carga fúngica. A Tabela 2 descreve a evolução do número de animais infectados no 1º, 3º e 6º dias após o início dos tratamentos.

RESULTADOS

[037] Foi observado que no grupo de animais infectados e tratados com nistatina (controle positivo), metade dos animais permaneceram infectados ao terceiro dia de tratamento, o que não se alterou deste ponto em diante. No grupo tratado com clotrimazol (controle positivo), observou-se uma diminuição progressiva do número de animais infectados, com verificação de cura da infecção em todos os animais no 6º dia de tratamento. Já nos três grupos tratados com as diferentes concentrações de creme vaginal contendo curcumina, houve redução progressiva do número de animais infectados, tendo restado, em cada um deles, apenas um animal infectado no último dia de experimento. No grupo controle negativo (creme base sem curcumina), os animais permaneceram infectados até o último dia do experimento, mostrando que não houve interferência do creme base no resultado observado pela curcumina. A carga fúngica vaginal obtida inicialmente e após 3 e 6 dias de tratamento estão apresentadas na **Tabela 3**.

[038] Ao final do experimento, os animais foram eutanasiados e foi excisado o canal vaginal para análise histológica. A análise histológica (**Figura 1**) mostrou que o grupo de animais não tratados (A) apresentaram intensos sinais de inflamação e descamação do epitélio. O grupo controle do veículo (B) observa-se o epitélio estratificado com células tumefeitas, enquanto o grupo tratado com creme contendo curcumina 1,0% (C) houve redução significativa de sinais de inflamação, sendo comparável ao controle clotrimazol (D), que apresentou significativa redução do processo inflamatório e discreta presença de estrato córneo na luz do canal. Os animais sem infecção apresentaram o epitélio de aspecto normal e a mucosa sem sinais de inflamação.

[039] Os resultados comprovaram que a formulação contendo a curcumina foi efetiva em combater a infecção por meio da aplicação intravaginal de 0,1 mL de creme, uma vez ao dia, em todas as concentrações testadas, resultando em cura de mais de 80% dos animais em 6 dias de tratamento. A partir dos resultados encontrados, a formulação utilizada nesta pesquisa poderá ser reproduzida e estudos sequenciais poderão ser

elaborados, permitindo que o creme avance no sentido de poder ser um medicamento disponível para uso humano.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[040] **Figura 1:** Secção de epitélio vaginal de ratas submetidas aos tratamentos com creme vaginal contendo curcumina e seus respectivos controles (aumento 100x). **A:** Grupo sem tratamento; **B:** controle creme base; **C:** controle positivo (nistatina); **D:** controle (clotrimazole); **E:** curcumina 0.01%; **F:** curcumina 0.1%; **G:** curcumina 1%; **H:** grupo sem infecção (aumento 100x).

Tabela 1: Fórmula percentual da preparação do creme vaginal e função de cada um dos componentes

	Componentes	Função	Concentração (%)
Fase oleosa	Álcool cetosteárilico/ Monoestearato de	Cera auto emulsionante	4,00
	Óleo mineral	Emoliente	2,00
	Estearato de octila	Emoliente	6,00
Fase aquosa	Poliacrilato sódico	Agente espessante e	1,50
	Glicerina	Umectante	2,00
	Propilenoglicol	Umectante	6,00
	Metabissulfito de sódio	Antioxidante	0,01
	Metilparabeno	Conservante	0,10
	Curcumina	Princípio ativo	0,01% a 1,0%
	Água destilada	Veículo	q.s.p. 100
	Ácido cítrico	Corretivo de pH	pH 4,0 – 4,5

Tabela 2: Número de animais infectados nos diferentes dias de tratamento com creme vaginal contendo curcumina e seus respectivos controles

Tratamentos	Animais infectados		
	Dia 1	Dia 3	Dia 6
	N/n* (%)	N/n (%)	N/n (%)
Sem tratamento	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)
Nistatina	6/6 (100)	3/6 (50)	3/6 (50)
Clotrimazol	6/6 (100)	3/6 (50)	0/6 (0)
Creme base	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)
Curcumina 0,01%	6/6 (100)	5/6 (83,3)	1/6 (16,6)
Curcumina 0,1%	6/6 (100)	3/6 (50)	1/6 (16,6)
Curcumina 1,0%	6/6 (100)	3/6 (50)	1/6 (16,6)

Tabela 3. Quantificação da carga fúngica obtidos nos animais tratados com diferentes concentrações do creme contendo curcumina e seus respectivos controles

Tratamentos	Dia 1	Dia 3	Dia 6
Sem tratamento	5,03 ± 2,52	2,82 ± 0,45	3,55 ± 0,39 ^c
Nistatina	5,54 ± 2,16	2,44 ± 1,85	2,28 ± 0,19 ^b
Clotrimazol	2,88 ± 0,59	0,71 ± 0,66	0,00 ± 0,00 ^b
Creme base	3,09 ± 0,61	2,54 ± 0,79	2,31 ± 1,39 ^c
Curcumina 0,01%	2,89 ± 0,14	1,17 ± 0,91	0,43 ± 1,04 ^b
Curcumin 0,1%	2,41 ± 0,14	0,87 ± 0,75	0,40 ± 0,97 ^b
Curcumin 1,0%	2,41 ± 0,18	1,30 ± 0,00	0,25 ± 0,61 ^b

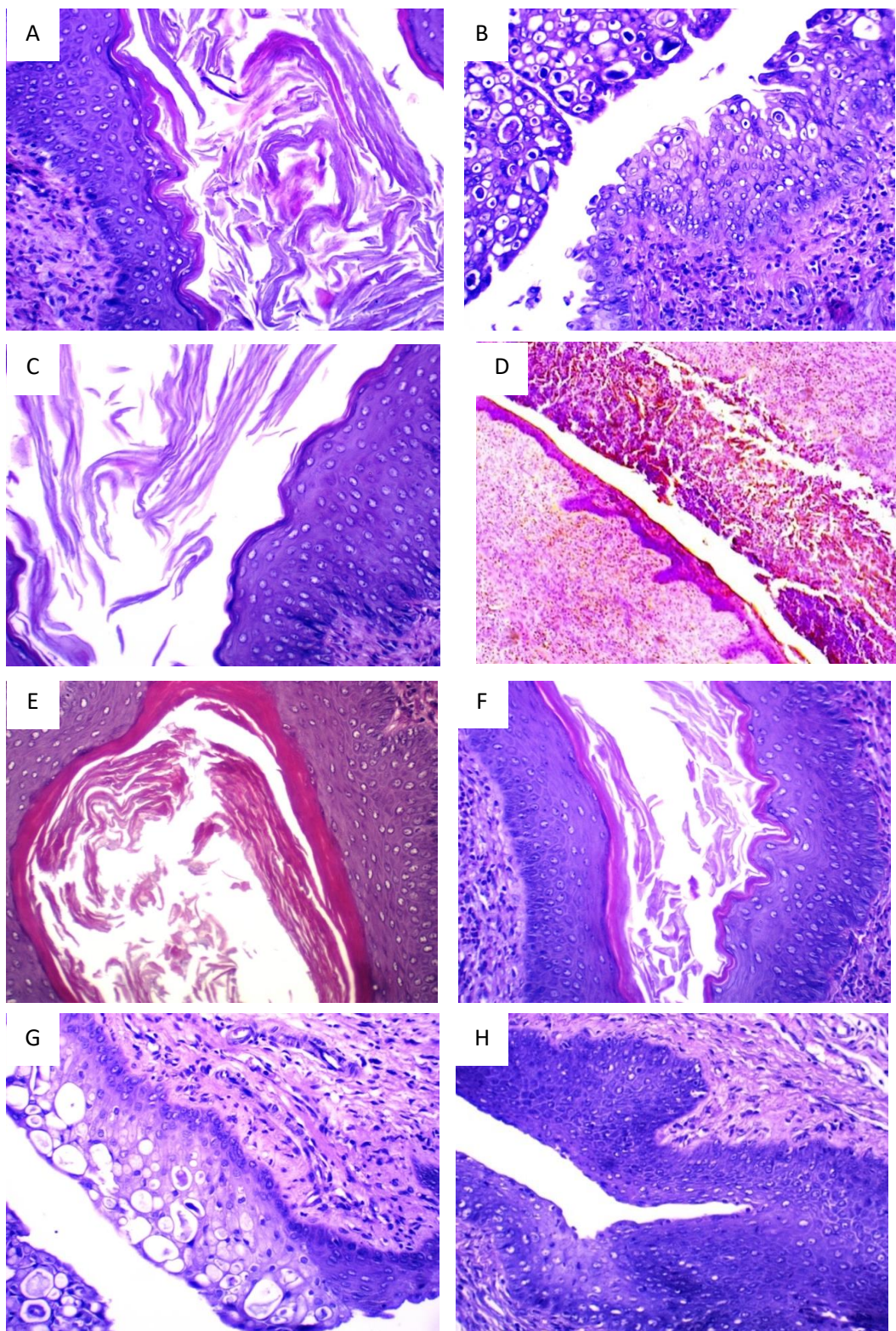
^aValores em Log UFC/mL ± Desvio padrão. ^dDiferença estatisticamente significativa comparada ao dia 1 (p<0,05); ^cNão houve diferença estatisticamente significativa comparada ao dia 1 (p<0,05).

REIVINDICAÇÕES

1. Creme vaginal contendo curcumina, caracterizado por ser uma emulsão óleo/água, composto por álcool cetoestearílico/ monoestearato de sorbitano etoxilado (14% p/p), óleo mineral (2% p/p), estearato de octila (6% p/p), poliacrilato sódico (1,5% p/p), glicerina (2% p/p), propilenoglicol (6% p/p), metabissulfito de sódio (0,01% p/p), metilparabeno (0,1% p/p), água destilada na quantidade suficiente para 100% e curcumina nas concentrações 0,01, 0,1 ou 1,0% p/p, com pH da formulação ajustado a 4,0 – 4,5, utilizando solução de ácido cítrico a 10%;
2. Creme vaginal contendo curcumina, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser para aplicação tópica na área vulvar e intravaginal, para uso no tratamento de candidíase vulvovaginal.

FIGURAS

FIGURA 1



RESUMO

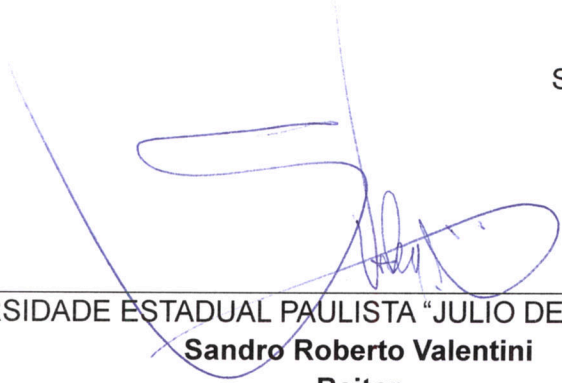
CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO CURCUMINA

A presente invenção demonstra uma formulação farmacêutica contendo curcumina nas concentrações 0,01, 0,1 ou 1,0% p/p para aplicação tópica na área vaginal destinada ao tratamento da candidíase vulvovaginal, com vantagem de possibilitar curta duração do tratamento (6 dias) e posologia em dose única diária.

PROCURAÇÃO

Por este instrumento particular de Procuração, a **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO" - UNESP**, 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 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. **SANDRO ROBERTO VALENTINI**, portador do RG nº 10.289.419-X SSP/SP, inscrito no CPF/MF sob o nº 083.891.058-02, ou quem legalmente o substitua, confere poderes especiais à **UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI - UFSJ**, inscrita no CNPJ sob nº 21.186.804/0001-05, com sede na cidade de São João Del Rei, Minas Gerais, na Praça Frei Orlando, nº 170, Centro, CEP 36.307-352, neste ato legalmente representada por seu Reitor, Professor Sérgio Augusto Araújo da Gama Cerqueira, inscrito no CPF sob nº 695.105.476-20, para representá-la perante o Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, para o fim de requerer e processar direitos de propriedade intelectual face ao pedido de patente intitulado "**Creme vaginal antifúngico contendo curcumina**", a ser depositado junto ao INPI, para mantê-lo em vigor com amplos poderes para assinar petições e documentos, pagar taxas, anotar transferências, fazer prova de uso da invenção patenteada, apresentar oposições, recursos, réplicas, anotar, elaborar notificações extrajudiciais, e praticar para os fins mencionados todos os atos necessários perante as autoridades administrativas competentes no Brasil e no exterior, em benefício da Outorgante, ratificando os atos já praticados.

São Paulo, 20 de abril de 2018.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"
Sandro Roberto Valentini
Reitor

DECLARAÇÃO DO INVENTOR

TÍTULO DA INVENÇÃO: "CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO
CURCUMINA"

NOME: *Alécia Junia Aparecida Santos*
CPF: *114 370 516-50*
residente na ENDEREÇO: *R. Almirante Tamandaré, 321, Apt 302, B: São José*
CEP: *35 501-223*
CIDADE: *Divinópolis MG*

Tendo conhecimento do requerimento de patente feito em nome da Universidade Federal de São João del-Rei, em co-titularidade com demais entidades parceiras, com sede à Praça Frei Orlando, nº 170, Centro, CEP 36307-352, inscrita no CNPJ sob o nº 21186804/0001-05, neste ato representada pelo seu Reitor Sérgio Augusto Araújo da Gama Cerqueira, declara que nada tem a opor e dá pleno consentimento a que o Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI conceda tal privilégio à aludida Universidade Federal de São João del Rei e as seus cotitulares estabelecidos em contrato.

São João del Rei, 22 de Dezembro de 2017.

Alécia Junia Aparecida Santos

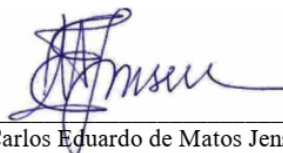
Nome e assinatura

DECLARAÇÃO DO INVENTOR

TÍTULO DA INVENÇÃO: “**CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO
CURCUMINA**”

Eu, Carlos Eduardo de Matos Jensen, CPF 024.579.336-41, residente à rua Deputado Álvaro Sales, 416, ap 502, bairro Santo Antônio, CEP 30.350-250, Belo Horizonte, tendo conhecimento do requerimento de patente feito em nome da Universidade Federal de São João del-Rei, em co-titularidade com demais entidades parceiras, com sede à Praça Frei Orlando, nº 170, Centro, CEP 36307-352, inscrita no CNPJ sob o nº 21186804/0001-05, neste ato representada pelo seu Reitor Sérgio Augusto Araújo da Gama Cerqueira, nos termos do parágrafo 2º do artigo 6º e 88º da Lei 9.279 de 14/05/1996, declara que nada tem a opor e dá pleno consentimento a que o Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI conceda tal privilégio à aludida Universidade Federal de São João del-Rei e as seus cotitulares estabelecidos em contrato.

São João Del Rei, 20 de dezembro de 2017.



Carlos Eduardo de Matos Jensen

DECLARAÇÃO DO INVENTOR

TÍTULO DA INVENÇÃO: “**CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO CURCUMINA**”

ELTON LIBERIO DA SILVA, 094.900.186-43 ; residente na Rua Minas Gerais, 1380/301,3550-007,Divinópolis, tendo conhecimento do requerimento de patente feito em nome da Universidade Federal de São João del-Rei, em co-titularidade com demais entidades parceiras, com sede à Praça Frei Orlando, nº 170, Centro, CEP 36307-352, inscrita no CNPJ sob o nº 21186804/0001-05, neste ato representada pelo seu Reitor Sérgio Augusto Araújo da Gama Cerqueira, declara que nada tem a opor e dá pleno consentimento a que o Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI conceda tal privilégio à aludida Universidade Federal de São João del Rei e as seus cotitulares estabelecidos em contrato .

São João del Rei, 19 de Dezembro de 2017.



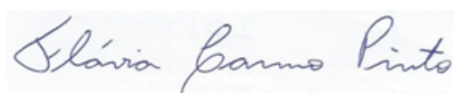
ELTON LIBÉRIO DA SILVA

DECLARAÇÃO DO INVENTOR

TÍTULO DA INVENÇÃO: **“CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO
CURCUMINA”**

Flávia Carmo Horta Pinto, CPF 912.914.026-91, residente na Rua Dora Bittar Brighenti 116, Solar da Serra, CEP 36302-620, São João del Rei, tendo conhecimento do requerimento de patente feito em nome da Universidade Federal de São João del Rei, em co-titularidade com demais entidades parceiras, com sede à Praça Frei Orlando, nº 170, Centro, CEP 36307-352, inscrita no CNPJ sob o nº 21186804/0001-05, neste ato representada pelo seu Reitor Sérgio Augusto Araújo da Gama Cerqueira, nos termos do parágrafo 2º do artigo 6º e 88º da Lei 9.279 de 14/05/1996, declara que nada tem a opor e dá pleno consentimento a que o Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI conceda tal privilégio à aludida Universidade Federal de São João del Rei e as seus cotitulares estabelecidos em contrato.

São João Del Rei, 23 de janeiro de 2018.



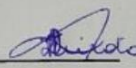
Flávia Carmo Horta Pinto

DECLARAÇÃO DO INVENTOR

TÍTULO DA INVENÇÃO: “CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO CURCUMINA”

Franciele Natália Peixoto, CPF 110634826-58; residente na Rua José Dutra, nº 230, bairro Centro, CEP 36480-000, Piranga-MG, tendo conhecimento do requerimento de patente feito em nome da Universidade Federal de São João del-Rei, em co-titularidade com demais entidades parceiras, com sede à Praça Frei Orlando, nº 170, Centro, CEP 36307-352, inscrita no CNPJ sob o nº 21186804/0001-05, neste ato representada pelo seu Reitor Sérgio Augusto Araújo da Gama Cerqueira, declara que nada tem a opor e dá pleno consentimento a que o Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI conceda tal privilégio à aludida Universidade Federal de São João del Rei e as seus cotitulares estabelecidos em contrato .

São João del Rei, 16 de dezembro de 2017.

Franciele Natália Peixoto . 

Nome e assinatura

DECLARAÇÃO DO INVENTOR

TÍTULO DA INVENÇÃO: “CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO CURCUMINA”

Lígia de Souza Fernandes, 349090718-30; residente na Rua Domingos Barbieri 281, 14802-510, Araraquara (São Paulo), tendo conhecimento do requerimento de patente feito em nome da Universidade Federal de São João del-Rei, em co-titularidade com demais entidades parceiras, com sede à Praça Frei Orlando, nº 170, Centro, CEP 36307-352, inscrita no CNPJ sob o nº 21186804/0001-05, neste ato representada pelo seu Reitor Sérgio Augusto Araújo da Gama Cerqueira, declara que nada tem a opor e dá pleno consentimento a que o Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI conceda tal privilégio à aludida Universidade Federal de São João del Rei e as seus cotitulares estabelecidos em contrato .

São João del Rei, 22 de dezembro de 2017.

Lígia de Souza Fernandes

Lígia de Souza Fernandes

Nome e assinatura

DECLARAÇÃO DO INVENTOR

TÍTULO DA INVENÇÃO: “**CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO CURCUMINA**”

Luara Moniele Neves Pires, CPF: 047.331.195-00, residente na Rua Almirante Tamandaré, número 527, apartamento 302, CEP 35501-223, Divinópolis-MG, tendo conhecimento do requerimento de patente feito em nome da Universidade Federal de São João del-Rei, em co-titularidade com demais entidades parceiras, com sede à Praça Frei Orlando, nº 170, Centro, CEP 36307-352, inscrita no CNPJ sob o nº 21186804/0001-05, neste ato representada pelo seu Reitor Sérgio Augusto Araújo da Gama Cerqueira, declara que nada tem a opor e dá pleno consentimento a que o Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI conceda tal privilégio à aludida Universidade Federal de São João del Rei e as seus cotitulares estabelecidos em contrato.

São João del Rei, 21 de Dezembro de 2017.

Luara Moniele Neves Pires

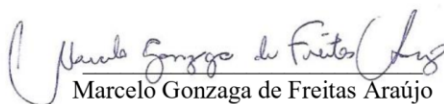
Nome e assinatura

DECLARAÇÃO DO INVENTOR

TÍTULO DA INVENÇÃO: “**CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO
CURCUMINA**”

Marcelo Gonzaga de Freitas Araújo, CPF 054.460.986-76, residente na Rua Minas Gerais, 1951, apt 100, CEP 35502-026, Divinópolis – MG, tendo conhecimento do requerimento de patente feito em nome da Universidade Federal de São João del Rei, em co-titularidade com demais entidades parceiras, com sede à Praça Frei Orlando, nº 170, Centro, CEP 36307-352, inscrita no CNPJ sob o nº 21186804/0001-05, neste ato representada pelo seu Reitor Sérgio Augusto Araújo da Gama Cerqueira, nos termos do parágrafo 2º do artigo 6º e 88º da Lei 9.279 de 14/05/1996, declara que nada tem a opor e dá pleno consentimento a que o Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI conceda tal privilégio à aludida Universidade Federal de São João del Rei e as seus cotitulares estabelecidos em contrato.

São João Del Rei, 20 de dezembro de 2017.

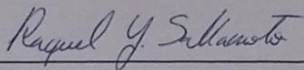

Marcelo Gonzaga de Freitas Araújo

DECLARAÇÃO DO INVENTOR

TÍTULO DA INVENÇÃO: “CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO CURCUMINA”

Raquel Yumi Sakamoto, CPF: 382086058-40 ; residente na Rua Paraíba, 889, ap 404, CEP: 35500-016, Divinópolis- MG, tendo conhecimento do requerimento de patente feito em nome da Universidade Federal de São João del-Rei, em co-titularidade com demais entidades parceiras, com sede à Praça Frei Orlando, nº 170, Centro, CEP 36307-352, inscrita no CNPJ sob o nº 21186804/0001-05, neste ato representada pelo seu Reitor Sérgio Augusto Araújo da Gama Cerqueira, declara que nada tem a opor e dá pleno consentimento a que o Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI conceda tal privilégio à aludida Universidade Federal de São João del Rei e as seus cotitulares estabelecidos em contrato .

São João del Rei, 18 de dezembro de 2017.



Raquel Yumi Sakamoto

DECLARAÇÃO DO INVENTOR

TÍTULO DA INVENÇÃO: “CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO CURCUMINA”

SAMUEL CALIXTO SILVA, CPF:095.766.696-93; residente na AV. MARTINHA SILVINHA TAVARES, 470; CEP 35502-425, DIVINÓPOLIS-MG, tendo conhecimento do requerimento de patente feito em nome da Universidade Federal de São João del-Rei, em co-titularidade com demais entidades parceiras, com sede à Praça Frei Orlando, nº 170, Centro, CEP 36307-352, inscrita no CNPJ sob o nº 21186804/0001-05, neste ato representada pelo seu Reitor Sérgio Augusto Araújo da Gama Cerqueira, declara que nada tem a opor e dá pleno consentimento a que o Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI conceda tal privilégio à aludida Universidade Federal de São João del Rei e as seus cotitulares estabelecidos em contrato .

São João del Rei, 14 de Dezembro de 2017.



Samuel Calixto Silva

DECLARAÇÃO DO INVENTOR

TÍTULO DA INVENÇÃO: “CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO CURCUMINA”

Maria Virgínia Costa Scarpa, CPF 041.486.988-52, residente na Rua Altino Corrêa de Almeida Moraes, CEP 14801-091, Araraquara-SP, tendo conhecimento do requerimento de patente feito em nome da Universidade Federal de São João del Rei, em co-titularidade com demais entidades parceiras, com sede à Praça Frei Orlando, nº 170, Centro, CEP 36307-352, inscrita no CNPJ sob o nº 21186804/0001-05, neste ato representada pelo seu Reitor Sérgio Augusto Araújo da Gama Cerqueira, nos termos do parágrafo 2º do artigo 6º e 88º da Lei 9.279 de 14/05/1996, declara que nada tem a opor e dá pleno consentimento a que o Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI conceda tal privilégio à aludida Universidade Federal de São João del Rei e as seus cotitulares estabelecidos em contrato.

São João Del Rei, 24 de janeiro de 2018.



Maria Virgínia Costa Scarpa

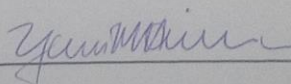
DECLARAÇÃO DO INVENTOR

TÍTULO DA INVENÇÃO: “CREME VAGINAL ANTIFÚNGICO CONTENDO CURCUMINA”

Yuri Martins Amorim, CPF 120.738.326-01; residente Rua Vinte e Um de Abril, nº378 (ap. 004), CEP 35500-010, Divinópolis, tendo conhecimento do requerimento de patente feito em nome da Universidade Federal de São João del-Rei, em co-titularidade com demais entidades parceiras, com sede à Praça Frei Orlando, nº 170, Centro, CEP 36307-352, inscrita no CNPJ sob o nº 21186804/0001-05, neste ato representada pelo seu Reitor Sérgio Augusto Araújo da Gama Cerqueira, declara que nada tem a opor e dá pleno consentimento a que o Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI conceda tal privilégio à aludida Universidade Federal de São João del Rei e as seus cotitulares estabelecidos em contrato .

São João del Rei, 22 de janeiro de 2018.

Yuri Martins Amorim



Nome e assinatura

___ SIAFI2018-DOCUMENTO-CONSULTA-CONGRU (CONSULTA GUIA DE RECOLHIMENTO DA UNIAO
11/06/18 10:49 USUARIO : LETICIA
DATA EMISSAO : 11Jun18 TIPO : 1 - PAGAMENTO NUMERO : 2018GR800093
UG/GESTAO EMITENTE : 154069 / 15276 - FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE S.J.D
UG/GESTAO FAVORECIDA : 183038 / 18801 - INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDU
RECOLHEDOR : 154069 GESTAO : 15276
CODIGO RECOLHIMENTO : 72200 - 6 COMPETENCIA: JUN18 VENCIMENTO: 22Jun18
DOC. ORIGEM: 154069 / 15276 / 2018NP001309 PROCESSO : 23122.009980/2018
RECURSO : 3
(=) VALOR DOCUMENTO : 70,00
(-) DESCONTO/ABATIMENTO:
(-) OUTRAS DEDUCOES :
(+) MORA/MULTA :
(+) JUROS/ENCARGOS :
(+) OUTROS ACRESCIMOS :
(=) VALOR TOTAL : 70,00
NOSSO NUMERO/NUMERO REFERENCIA : 00029409161805141995
CODIGO DE BARRAS : 89610000000 0 70000001010 3 95523127220 9 00360640000 4
OBSERVACAO
PAGAMENTO TAXA DE DEPOSITO DE PEDIDO DE PATENTE - CREME VAGINAL CONTENDO CURCU
MINA - CONFORME MEMORANDO 23/2018 SEIPI NOSSO NUMERO 29409161805141995
LANCADO POR : 07045723628 - LETICIA UG : 154069 11Jun2018 10:49
PF1=AJUDA PF3=SAI PF2=DADOS ORC/FIN PF4=ESPELHO PF12=RETORNA