



(21) BR 102017016881-6 A2



(22) Data do Depósito: 07/08/2017

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

(43) Data da Publicação Nacional: 19/03/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO PHEETOCARE, PROCESSO PARA PRODUZIR UMA COMPOSIÇÃO PHEETOCARE E USO DA MESMA

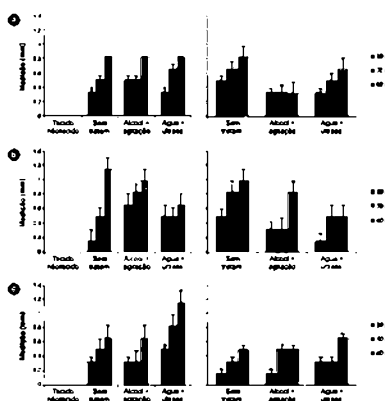
(51) Int. Cl.: A61K 8/92; A61K 8/42; A61K 8/34; A61Q 19/00.

(52) CPC: A61K 8/922; A61K 8/42; A61K 8/34; A61K 8/345; A61Q 19/005.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.

(72) Inventor(es): MARIANA POHLMANN DE OLIVEIRA; KARINA PAESE; LUIZA ABRAHÃO FRANK; SILVIA STANISÇUASKI GUTERRES.

(57) Resumo: A presente invenção descreve um insumo farmacêutico de base nanotecnológica, contendo substâncias de origem vegetal, tais como manteigas e óleos essenciais. Também, é descrita a aplicação da formulação proposta para a produção de produtos relacionados à higiene íntima feminina, como por exemplo, sabonete líquido e na cobertura de absorventes para uso íntimo. A presente invenção se situa nos campos da saúde, mais especificamente na preparação de produtos com finalidades higiênicas.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção**COMPOSIÇÃO PHEETOCARE, PROCESSO PARA PRODUZIR UMA
COMPOSIÇÃO PHEETOCARE E USO DA MESMA****Campo da Invenção**

[0001] A presente invenção descreve a produção de uma composição de nanopartículas contendo multicomponentes vegetais baseadas em Teosferas, denominada Pheetocare, para aplicação em produtos de uso íntimo feminino. A presente invenção se situa nos campos da saúde, mais especificamente na preparação de produtos com finalidades higiênicas.

Antecedentes da Invenção

[0002] Algumas substâncias nocivas ao organismo, como dioxinas e furanos podem ser encontradas em produtos para higiene íntima feminina. Essas substâncias no organismo ainda não estão completamente elucidadas e, portanto, ainda são estudados pelos pesquisadores da área.

[0003] Para minimizar possíveis efeitos negativos à saúde, composições à base de materiais naturais com segurança comprovada vêm sendo propostas em produtos cosméticos e de higiene. Entretanto, conforme as características físico-químicas das substâncias provenientes de plantas, a aplicação em produtos para higiene íntima, tais como protetores diários, sabonetes e lenços umedecidos, somente é viável a partir da elaboração de uma dispersão aquosa. Certos componentes, a exemplo das manteigas e dos óleos essenciais, têm como característica a lipofilicidade ou hidrofobicidade. Desta forma, a nanotecnologia apresenta-se como uma alternativa para a incorporação de substâncias lipofílicas em meio aquoso. As nanopartículas permitem encapsular ou compartimentalizar substâncias lipofílicas em sua estrutura, produzindo dispersões cuja fase externa é aquosa, o que torna estes sistemas bastante úteis para a veiculação em água de substâncias hidrofóbicas.

[0004] Na busca pelo estado da técnica em literaturas científica e patentária, foram encontrados os seguintes documentos que tratam sobre o tema:

[0005] O estudo envolvendo a utilização da manteiga de cupuaçu na produção de nanopartículas lipídicas visando à utilização em produtos cosméticos foi publicado por Colomé e colaboradores (2010). Foram avaliados diferentes métodos de preparação (homogeneização a alta pressão e emulsificação-evaporação do solvente) com diferentes concentrações da manteiga, bem como as características físico-químicas e a estabilidade dessas partículas nomeadas de "Teosferas". Entretanto, as nanopartículas do referido estudo foram desenvolvidas para uso na pele e, portanto, testes acerca da interação das Teosferas com a mucosa não foram executados.

[0006] O documento DE3924559-A revela a utilização de proteína do leite como aditivo eficaz para detergentes e produtos de limpeza íntimos.

[0007] O documento US5547985-A revela uma composição de higiene vaginal líquida contendo éster de ácido graxo, de poliol, monolaurato de glicerol, para inibir toxinas produzidas por staphylococci e streptococci.

[0008] O documento US20090209657-A1 revela um kit de sabão para higiene íntima da mulher e composição de sabão para o período menstrual, em que a dita composição compreende uma faixa de pH em de 3,6 a 4,0.

[0009] O documento EP2236127-A1 revela uma composição para higiene íntima, compreendendo uma ou mais substâncias ativas selecionadas do grupo constituído por detergentes dermocompatíveis, agentes hidratantes, agentes emolientes, agentes dermoprotetores, agentes dermatrópicos, agentes lenitivos, agentes antimicrobianos, agentes antioxidantes, agentes desodorizantes, agentes tampão, extratos vegetais e suas combinações, juntamente com goma de xantana como um agente capaz de favorecer a bioadesão das substâncias ativas à pele e às mucosas.

[0010] O documento DE102011088928-A1 revela uma composição cosmética usada para limpeza da pele, de membranas mucosas e do cabelo. A

composição compreende triglicerídeo, poliol, éster de petróleo, agente gelificante, extrato de erva doce e surfactante.

[0011] O documento RU20111148879-A revela a utilização de um extrato aquoso de coníferas natural numa composição para higiene íntima feminina e para a prevenção ou tratamento de doenças ginecológicas.

[0012] O documento US8734865-B2 revela um método para o tratamento de reações inflamatórias da pele em que compreende a administração a um paciente de uma composição compreendendo extrato de açúcar de trevoço e extratos de peptídeos de trevoço. As composições cosméticas e/ou farmacêuticas de acordo com a invenção podem também ser formuladas como produtos de higiene corporal, incluindo produtos de higiene íntimos.

[0013] O documento DE3244321-C2 revela composições para a higiene íntima feminina, contendo um antisséptico específico, por exemplo, tampão de ácido acético/acetato de sódio e um meio de nutriente para o *Lactobacillus acidophilus*.

[0014] O documento CN1557288-A revela uma formulação contendo ácido láctico e glicerina para beneficiar a acidez da vagina feminina e obter uma melhoria da umidade.

[0015] O documento EP1348439-A1 revela composições fluidas sob a forma de gel, cremes ou irrigações vaginais, contendo isoflavonas e um extrato de *Mimosa tenuiflora*.

[0016] O documento US2005095232-A1 revela uma composição de cuidado vaginal para revestimento de óvulo, creme, tampão ou calcinha para cuidado de membranas mucosas e profilaxia. A composição contém bactérias *Lactobacillus/Bifidobacterium* viáveis, culturas de *Saccharide* não viável, sacarídeo, vitamina A e zinco.

[0017] O documento DE102006030031-A1 revela um produto para higiene feminina, útil para a prevenção e combate à candidíase, compreendendo vitamina B12, substâncias promotoras de síntese de vitamina

B12, ácido fólico, vitamina B6, óxido de zinco, cobalto, dimetilbenzimidazol e biotina.

[0018] O documento WO201406541-A1 revela uma composição dérmica para utilização na área genital externa feminina, em que a composição compreende uma base lipídica, em que a base lipídica é semi-sólida a 20°C e uma bactéria de ácido láctico.

[0019] O documento WO2014012156 revela uma composição de higiene íntima de ação prolongada, e método para a sua produção e utilização.

[0020] O documento US3691271 revela um absorvente íntimo com microcápsulas distribuídas de forma homogênea preenchidas com desodorizante de libertação retardada e fungicida.

[0021] O documento US4186743-A revela um absorvente íntimo com microcápsulas desodorizantes – entre a camada de liberação e o adesivo sensível à pressão elemento de fixação do vestuário.

[0022] O documento JP5163681-A revela um pano desodorizante para roupas, fraldas, almofadas sanitárias, etc – composto de cerâmica fina contendo um agente desodorizante suportado sobre pó de celulose fina e fixado com um polímero termoplástico.

[0023] O documento US5591146-A revela um absorvente íntimo com microcápsulas cheias de perfume na camada adesiva na olha posterior para libertar o perfume difusamente durante o desgaste e romper com a fragrância estourada na remoção da roupa anterior.

[0024] O documento US2014257217-A1 revela um artigo absorvente tal como um absorvente e um trampão, útil para controlar e/ou reduzir o odor de fluidos corporais, de preferência urina, compreendendo microcápsulas e material derivado de polímero natural e carregado com agente ativo e a gente de libertação.

[0025] Os documentos acima citados descrevem composições para higiene íntima feminina, entretanto, diferentemente da presente invenção, nenhuma delas faz uso de mesma tecnologia (nanotecnologia), estrutura

(carreadores lipídicos nanoestruturados) e das substâncias ativas.

[0026] Assim, do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

Sumário da Invenção

[0027] Hábitos de higiene têm efeitos significativos sobre a microbiota vulvovaginal, pois este ecossistema é responsável pela prevenção de doenças. De tal forma que a presente invenção apresenta o uso da nanotecnologia para produção de um insumo cosmético com multicomponentes vegetais com comprovada segurança, para produção de produtos para higiene íntima feminina.

[0028] Os produtos derivados das plantas demonstraram características diferentes, tais como efeitos hidratantes antimicrobianos e anti-inflamatórios, de tal forma, tornando-se uma alternativa viável da sua incorporação em produtos para higiene íntima. Por exemplo, a manteiga de cupuaçu (extraída de *T. grandiflorum*) protege e hidrata a pele. O óleo essencial de *M. alternifolia* tem propriedades bactericidas, fungicidas e anti-inflamatórias. O alfa-bisabolol é conhecido por possuir propriedades anti-irritantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas. O resveratrol e óleo de semente de uvas são antioxidantes. Por sua vez, o ácido cítrico, controla o pH. Assim, estes componentes foram selecionados para o desenvolvimento de uma formulação nanotecnológica.

[0029] Dessa forma, a presente invenção tem por objetivo resolver os problemas constantes no estado da técnica a partir da apresentação da nanotecnologia, como uma alternativa viável, para a veiculação de alguns componentes de origem vegetal, preferencialmente lipofílicos, em meio aquoso. Desse modo, é descrito o desenvolvimento de um insumo cosmético de base nanotecnológica o qual contém diversas substâncias de origem vegetal, tais como manteigas e óleos essenciais, cujas propriedades auxiliam no equilíbrio

da microbiota vulvovaginal.

[0030] Ademais, a presente invenção teve como foco a saúde feminina e demonstrou a viabilidade de aplicação em produtos como sabonete líquido e cobertura de absorvente íntimo. Entretanto, tendo em vista as propriedades de uma composição Pheetocare da presente invenção, desdobramentos podem ser considerados, tais como produtos para uso cutâneo em geral e palmilhas para calçados.

[0031] Assim, o objeto central do presente invento é o desenvolvimento de uma composição denominada Pheetocare. A referida composição é constituída de nanopartículas as quais são estruturadas, não se limitando, por manteiga de cupuaçu (obtida de *T. grandiflorum*). Não obstante, são compreendidos na composição outros componentes ativos não exaustivos da presente invenção como: óleo de melaleuca (*M. alternifolia*), α -bisabolol, resveratrol, óleo de semente de uva e ácido cítrico.

[0032] Em um primeiro objeto, a presente invenção refere-se a uma composição PHHETOCARE, compreendendo os seguintes componentes e concentrações:

- 5,00 a 15,00% em peso/volume de manteiga vegetal;
- 0,05 a 10% em peso/volume de componentes ativos;
- 0,005 a 2% em peso/volume de antioxidantes;
- 0,1 a 5% em peso/volume de tensoativos;
- 0,01-0,15% em peso/volume de conservantes;
- 0,5-1% em peso/volume de cossolventes;

[0033] Em um segundo objeto, a invenção refere-se a um processo para produzir uma composição de Pheetocare, que envolve as etapas: (a) preparação da Fase oleosa; (b) preparação da Fase aquosa; (c); preparação da emulsão e; (d) preparação das nanopartículas.

[0034] Ainda, são vantagens da presente invenção de Pheetocare:

- a técnica de produção permite escalonamento;
- a formulação desenvolvida pode ser considerada um insumo

intermediário passível de ser empregado em diferentes formas finais;
- a formulação é obtida somente com substâncias isoladas obtidas a partir de produtos de origem vegetal.

[0035] Em um terceiro aspecto, a presente invenção refere-se ao uso de uma composição denominada Pheetocare para a preparação de um produto para higiene íntima feminina.

[0036] Também, é vantagem da presente invenção que tecidos têxteis (preferencialmente tecido não-tecido) impregnados com a formulação Pheetocare apresentam melhora substancial na capacidade de absorção de água.

[0037] Ainda, o conceito inventivo comum a todos os contextos de proteção reivindicados o desenvolvimento de Pheetocare, que apresente efeito técnico na higiene íntima feminina e que pode ser utilizado para produção de produtos relacionados a higiene íntima feminina.

[0038] Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Breve Descrição das Figuras

[0039] Com o intuito de melhor definir e esclarecer o conteúdo do presente pedido de patente, são apresentadas as presente figuras:

[0040] A figura 1 mostra a distribuição do tamanho de partícula por difratometria de laser da composição Pheetocare. As formulações foram avaliadas após 0, 7, 14, 21 e 28 dias do preparo (n = 3).

[0041] A figura 2 mostra a distribuição do tamanho de partícula, obtido por espalhamento de luz dinâmico, da composição Pheetocare. As formulações foram avaliadas após 0, 7, 14, 21 e 28 dias do preparo (n = 3).

[0042] A figura 3 mostra a distribuição do tamanho de partícula por difratometria de laser da formulação do sabonete. Os resultados representam a

estabilidade da formulação contendo 1% (a), 2% (b) e 5% (c) de lauril éter sulfosuccinato de sódio. As formulações foram avaliadas nos tempos 0, 15 e 30 dias (n = 3).

[0043] A figura 4 mostra as porcentagens de resveratrol lavado durante o experimento. Foram consideradas diferenças significativas para um valor-p < 0,02 (n = 3). A sigla RESV refere-se à solução contendo resveratrol livre.

[0044] A figura 5 mostra a permeação de resveratrol levando em consideração o fluido vaginal aos 240 minutos de experimento (n = 4). A sigla RESV refere-se à solução contendo resveratrol livre

[0045] A figura 6 mostra a porcentagem de resveratrol permeado durante o experimento. Diferenças estatísticas foram encontradas para um valor- p < 0,99 (n = 3). A sigla RESV refere-se à solução contendo resveratrol livre.

[0046] A figura 7 mostra as quantidades de resveratrol penetrada. Os gráficos representam os dados obtidos após o experimento de lavabilidade (a) e após o experimento de permeação (b). A sigla RESV refere-se à solução contendo resveratrol livre. Valores obtidos com a média de 3 amostras (n = 3).

[0047] A figura 8 mostra a massa adquirida das amostras de TNT após impregnação. Os gráficos indicam a massa adquirida após impregnação com Pheetocare (a) e com a suspensão controle (b). Ambas as formulações possuem manteiga de cupuaçu, óleo de melaleuca, alfa-bisabolol, ácido cítrico, resveratrol e óleo de semente de uva. Cada barra corresponde à média da massa de três amostras.

[0048] A figura 9 mostra a Medição (em mm) da taxa de capilaridade das amostras de tecido não-tecido após serem impregnados com Pheetocare *versus* a capilaridade das amostras impregnadas com a suspensão controle. O gráfico (a) corresponde à impregnação feita por imersão de 15 min; o gráfico (b), à impregnação por imersão de 24 h; e o gráfico (c), à impregnação por aspensão. Nos eixos horizontais, o espaço do TNT Puro refere-se à taxa de capilaridade do tecido antes da impregnação (0 mm). As medições foram feitas nos tempos 10, 30 e 60 segundos (n = 3).

Descrição Detalhada da Invenção

[0049] A presente invenção descreve a produção de um insumo de base nanotecnológica contendo substâncias de origem vegetal, tais como manteigas e óleos essenciais. Também, é descrita a aplicação da formulação proposta em sabonete líquido e em cobertura de absorventes para uso íntimo.

[0050] Sendo assim, o objetivo da presente invenção é o desenvolvimento de uma composição denominada Pheetocare. A referida composição compreende nanopartículas das quais são estruturadas por manteiga de cupuaçu (obtida de *T. grandiflorum*). Não obstante, são utilizados na composição outros componentes ativos: óleo de melaleuca (*M. alternifolia*), α -bisabolol, resveratrol, óleo de semente de uva e ácido cítrico.

[0051] Em um primeiro objeto, a presente invenção refere-se a uma composição Pheetocare, compreendendo os seguintes componentes e concentrações:

- 5,00 a 15,00% em peso/volume de manteiga vegetal;
- 0,05 a 10% em peso/volume de componentes ativos;
- 0,005 a 2% em peso/volume de antioxidantes;
- 0,1 a 5% em peso/volume de tensoativos;
- 0,01-0,15% em peso/volume de conservantes;
- 0,5-1% em peso/volume de co-solventes;

em que as manteigas vegetais compreende: manteiga de cupuaçu; manteiga de cacau (*Theobroma cacao*), manteiga de murumuru (*Astrocaryum murumuru Mart*), manteiga de Carité (*Butyrospermum parkii*), manteiga de manga (*Mangifera indica*), manteiga de babaçu (*Attalea speciosa*), manteiga de coco palmiste (*Elaeis guineensis*) e combinação dos mesmos;

em que os componentes ativos compreendem: óleo de melaleuca, α -bisabolol, resveratrol, óleo de semente de uva, óleo de cânfora, óleo de eucalipto, óleo de limão, óleo de rosa, extrato de anis, mentol, óleo de camomila, extrato de chá verde, alantoína, D-pantenol, aloe vera, vitamina-E, aminoácidos da seda, extrato de *Gleditsia sinensis*, óleo de amêndoas, extrato

da flor de *Calendula officinalis*, extrato de *Salvia officinalis*, extrato de *Avena sativa*, proteína hidrolisada de aveia, glicerídeos de coco, extrato de raiz de *Imperata cylindrica*, extrato de tremoço, extrato de *Mimosa tenuiflora*, óleo de lavanda, vitamina-B12, vitamina-B6, extrato de *Zanthoxylum bungeanum*, extrato de *Curcuma longa* e combinação dos mesmos;

em que os antioxidantes compreendem: ácido cítrico, palmitato de ascorbila, estearato de ascorbila, galato de propila, ter-butil-hidroquinona (TBHQ), butil hidroxianisol (BHA), citrato de isopropila (mistura), vitamina C, vitamina E, etilenodiaminotetracético (EDTA), licopeno;

em que os tensoativos compreendem: nonilfenol etoxilado 9,5 OE (RENEX 95), tween[®] 20, tween[®] 40, tween[®] 60, tween[®] 65, tween[®] 80, span[®] 20, span[®] 40, span[®] 60, span[®] 80, span[®] 83, poloxamer[®] 188, unitol[®] C20, ultrol[®] CE200F, ultramona[®] R150, ultramona[®] R300, ultramona[®] R400;

em que os conservantes compreendem: Imidazolidinil Ureia, DMDM hidantoína, quatérnio 15, diazolidinil uréia, parabenos, fenoxietanol, álcool benzílico, ácido benzoico, ácido sórbico.

em que os cossolventes compreendem: etanol, propilenoglicol, trioctanoato de glicerol, glicerina, polietilenoglicol 400, óleo mineral, dimetilsulfóxido.

[0052] Em uma concretização da invenção do primeiro objeto, a composição Pheetocare apresenta preferencialmente os seguintes componentes e concentrações:

- Componentes da Fase Lipídica:

- 7,200 a 9,600% em peso/volume de Manteiga de Cupuaçu;
- 0,045 a 0,055% em peso/volume de BHT
- 0,090 a 1,110% em peso/volume de Óleo de Maleleuca
- 0,135 a 0,285% em peso/volume de α -Bisabolol;
- 0,045 a 0,055% em peso/volume de Resveratrol
- 1,440 a 1,760% em peso/volume de Óleo de semente de uva;
- 7,110 a 8,690% em peso/volume de Etanol;

- Componentes da Fase Aquosa:

- 1,800 a 2,200% em peso/volume Tween[®] 80;
- 0,090 a 1,110% em peso/volume Imidazolinidil Ureia;
- 0,550 a 0,600% em peso/volume de Ácido Cítrico;
- água q.s.p.

[0053] Em um segundo objeto, a invenção refere-se a um processo para produzir uma composição de Pheetocare, que envolve as etapas:

a. Preparação da Fase oleosa:

a1. a manteiga de cupuaçu foi mantida em banho-maria a uma temperatura entre 37 e 42 °C por pelo menos até a sua completa fusão;

a2. mantendo-se essa faixa de temperatura, acrescentou-se o BHT, o qual permaneceu em um agitador por pelo menos até total dissolução na manteiga de cupuaçu;

a3. adição do óleo de melaleuca, o α -bisabolol, o resveratrol, o óleo de semente de uva e o etanol.

b. Preparação da Fase aquosa:

b1. dissolução do Tween[®] 80 foi dissolvido em água destilada a uma temperatura entre 37 e 42 °C;

b2. adição de imidazolinidil ureia a uma temperatura elevada para 45-50 °C

b3. agitação da solução por pelo menos até a homogeneização dos componentes dispersos nessa fase;

c. Preparação da emulsão:

c1. homogeneização da fase aquosa que foi vertida na fase oleosa em dispersor,

d. preparação das Nanopartículas:

d1. submeter a emulsão obtida no final da etapa anterior (c1) à

homogeneização a alta pressão;

d2. Adição de ácido cítrico ao produto final obtido na etapa a4.

[0054] Em uma concretização do segundo aspecto a etapa (c1) de homogeneização da fase aquosa que foi vertida na fase oleosa em dispersor, preferencialmente é utilizado um ciclo com rotação entre 10500 e 11500 rpm durante o tempo de 50 a 70 segundos, seguido por outro ciclo com rotação entre 12500 e 13500 rpm durante o tempo de 50 a 70 segundos.

[0055] Em uma concretização do segundo aspecto a etapa (d1) de submeter a emulsão obtida no final da etapa anterior (c1) à homogeneização a alta pressão, ocorre preferencialmente empregando de 3 a 5 ciclos com uma pressão entre 220 a 320 bar.

[0056] Em uma concretização do segundo aspecto, ao processo pode ser adicionado uma etapa adicional (e) de caracterização do Pheetocare, sendo que a etapa adicional (e) ocorre após a conclusão da etapa (a) de produção do Pheetocare.

[0057] Na caracterizado do Pheetocare (e), a distribuição de tamanho de partícula foi determinada por difratometria de laser (Mastersizer® 2000, Malvern). Foram utilizados como parâmetros o índice de refração da manteiga de cupuaçu de 1,47 e um espectro de leitura entre 0,02 e 2000 µm. O diâmetro baseado no volume (D [4,3]) foi utilizado como diâmetro médio. Medidas do diâmetro de partículas correspondentes a 10%, 50% e 90% da distribuição acumulada ($d_{0,1}$, $d_{0,5}$ e $d_{0,9}$, respectivamente) também foram obtidas. Por meio dessas medidas foi realizada a determinação do *span*, definido como uma medida da dispersão granulométrica, sendo calculado pela equação 1 (CHEN; DAVIS, 2002):

$$span = \frac{d_{0,9} - d_{0,1}}{d_{0,5}} \quad (1)$$

[0058] O diâmetro de partículas e o índice de polidispersão (PDI) foram determinados por meio de espalhamento de luz dinâmico (DLS). Ambas as análises foram realizadas no equipamento Zetasizer® nano-ZS (ZEN 3600,

Malvern) após diluição das dispersões 1000 vezes (v/v) em água destilada previamente filtrada em membrana de 0,45 µm Milipore.

[0059] O teor de resveratrol foi determinado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). A fase móvel utilizada foi composta de acetonitrila:água (1:1) acidificada a pH 3,0 com ácido acético 10% contendo perclorato de tetrabutylamônio (0,05 % [p/v]), vazão de 0,6 mL/min e comprimento de onda de detecção de 305 nm; coluna RP-18 (150 mm X 4.6 mm X 5 µm, 110 Å), com pré-coluna. Para esse experimento foi realizado uma curva-padrão de resveratrol em acetonitrila na concentração de 2,5 a 12,5 µg/mL, a qual se mostrou linear ($r^2 = 0,9992$).

[0060] A análise de pH da dispersão foi realizada utilizando-se o pHmetro (Digimed DM-22). Todas as análises, realizadas por triplicata de lote, foram realizadas nos tempos 0, 7, 14, 21 e 28 dias. As amostras permaneceram em ambiente controlado, ao abrigo da luz, com umidade relativa de $65 \pm 5\%$ e temperatura de 25 ± 2 °C.

[0061] Em uma concretização do segundo aspecto, a composição Pheetocare apresenta um valor de diâmetro médio baseado no volume (D [4,3]) obtido no dia 0 (274 ± 5 nm) indica que as partículas da composição estão em escala nanométrica, ou seja, entre 50 e 1000 nm. Quanto ao índice de polidispersão (PDI), o valor obtido na primeira análise (dia 0) foi de $0,15 \pm 0,02$. Assim como o diâmetro médio baseado no volume (D [4,3]), Os resultados apresentados na Tabela 1 referem-se às análises de medidas de diâmetro médio, span, PDI, pH e teor de resveratrol nos tempos 0, 7, 14, 21 e 28 dias.

Tabela 1 – Estabilidade físico-química de Pheetocare. As análises foram realizadas nos tempos de 0, 7, 14, 21 e 28 dias (n = 3).

	D [4,3] (nm)	span	z-médio (nm)	PDI	pH	Teor (µg/mL)
Dia 0	274 ± 5	1,71 ± 0,14	158,5 ± 1,9	0,15 ± 0,02	4,41 ± 0,09	0,44 ± 0,08
Dia 7	260 ± 8	1,58 ± 0,08	171,7 ± 12,3	0,22 ± 0,01	4,37 ± 0,05	0,44 ± 0,08
Dia 14	238 ± 5	1,73 ± 0,17	165,1 ± 6,7	0,19 ± 0,03	4,36 ± 0,04	0,39 ± 0,03
Dia 21	241 ± 4	1,68 ± 0,12	168,0 ± 13,9	0,20 ± 0,04	4,35 ± 0,04	0,38 ± 0,03

Dia 28	250 ± 7	1,78 ± 0,24	163,3 ± 15,6	0,20 ± 0,08	4,40 ± 0,08	0,39 ± 0,04
---------------	---------	-------------	--------------	-------------	-------------	-------------

[0062] Ainda, o desenvolvimento do insumo de base nanotecnológica desenvolvido na presente invenção, dos aspectos anteriores apresentam propriedades que auxiliam no equilíbrio da microbiota vulvovaginal são passíveis de aplicação para produção de sabonete líquido e cobertura de absorventes para uso íntimo.

Produção e estabilidade do sabonete com Pheetocare

[0063] A produção do sabonete foi realizada a partir da incorporação de lauril éter sulfosuccinato de sódio (tensoativo) e de hidroxietilcelulose (espessante) à composição Pheetocare.

[0064] Para identificar o comportamento das partículas frente a esse incremento, três formulações com diferentes concentrações de lauril éter sulfosuccinato de sódio (1, 2 e 5% [p/p]) foram avaliadas quanto à estabilidade com base na distribuição do tamanho de partícula (medido por difratometria de laser) nos tempos 0, 15 e 30 dias. A concentração da hidroxietilcelulose foi mantida em 0,5% (p/p).

Impregnação da composição Pheetocare em tecidos não tecidos (TNT)

[0065] Para a produção da cobertura do absorvente, foi realizada a impregnação da composição Pheetocare em tecido não tecido (TNT). Esses materiais são amplamente empregados em estruturas para uso higiênico devido a sua capacidade de absorção de fluidos, descartabilidade e conforto. Apesar de serem constituídos de fibras ou fibrilas, os TNT diferem-se dos tecidos têxteis, pois suas fibras não são tricotadas, tecidas ou entrançadas (DRELICH, 1981; PURDY, 1983; ALCÂNTARA; DALTIM, 1996; HUTTEN, 2007).

[0066] O procedimento de impregnação teve início com o tratamento prévio do TNT. O grupo 1 não passou por tratamento; o grupo 2 foi lavado com água destilada em ultrassom durante 12 horas (YANG et al., 2003; YANG; LIN, 2004; ABOU-OKEIL et al., 2012); e o grupo 3 foi lavado com solução de álcool

95% em agitador magnético durante 12 horas (CHEN et al., 2005 e CHEN et al., 2006). Todas as amostras permaneceram em temperatura ambiente durante 24 horas para, então, serem submetidas aos mesmos processos de impregnação. Desta forma, torna-se possível avaliar se o tratamento prévio resulta em diferenças na incorporação dos carreadores lipídicos nanoestruturados no tecido não-tecido.

[0067] O primeiro método de impregnação foi o banho de imersão (ASSUMPÇÃO, 2012; ROSSI, 2012). As amostras de tecido não-tecido foram imersas em quantidade de composição suficiente para cobrir as amostras e mantidas sob agitação magnética. Para Assumpção (2012), o tempo necessário de imersão foi de 0,25 horas, enquanto que para Rossi (2012), 24 horas. No presente trabalho, foram avaliados ambos os tempos de impregnação. As amostras foram secas em temperatura ambiente por 24 horas. O segundo método ensaiado foi aspersão por ar comprimido (BERETTA et al., 2015). Para tanto, a composição foi utilizada com sua concentração original e 8 ml foram aspergidos sobre as amostras com uma pressão de 116 psi. As amostras foram secas em temperatura ambiente por 24 horas.

[0068] A avaliação dos métodos de impregnação foi realizada pela medição da massa adquirida e determinação da taxa de capilaridade. As referidas avaliações foram realizadas no tecido não-tecido puro, impregnado com Pheetocare e com a dispersão controle. Essa dispersão controle continha as mesmas concentrações dos componentes utilizados no Pheetocare (manteiga de cupuaçu, óleo de melaleuca, alfa-bisabolol, resveratrol, óleo de semente de uva e ácido cítrico), porém não foi submetida ao processo de homogeneização a alta pressão.

[0069] Assim, em um terceiro objeto, a invenção refere-se ao uso da composição Pheetocare para a preparação de um produto para higiene íntima feminina.

[0070] Em uma concretização do terceiro objeto, a composição Pheetocare é usada na preparação de um sabonete íntimo feminino,

compreendendo a adição de lauril éter sulfosuccinato de sódio preferencialmente com concentração entre 4,50 e 5,50% (p/v) e de hidroxietilcelulose preferencialmente com concentração entre 0,45 e 0,55% (p/v) à composição Pheetocare, seguido de agitação até que a nova composição esteja completamente homogênea.

[0071] Em outra concretização do terceiro aspecto, a composição Pheetocare é utilizada para impregnação de tecidos não tecidos (TNT), compreendendo a aspersão da referida composição sobre o TNT com uma pressão preferencialmente entre 110 e 120 psi. Após esse processo as amostras devem ser secas em temperatura ambiente durante um período de 8 a 12 horas.

[0072] E também, em concretização do terceiro aspecto, a formulação de sabonete contendo Pheetocare é utilizada para impregnação de tecidos não tecidos (TNT), compreendendo as etapas:

- aspersão da referida formulação sobre o TNT com uma pressão preferencialmente entre 110 e 120 psi;
- secagem das amostras em temperatura ambiente durante um período de 8 a 12 horas.

[0073] Adicionalmente, os resultados, mostram que a invenção descrita é passível de ser empregada em tecidos (têxteis) para uso em artigos com contato direto com a pele; desodorantes; hidratantes; sabonetes; lenços umedecidos; fraldas; etc.

Exemplos - Concretizações

[0074] Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo sem limitar, o escopo da mesma.

Matérias-Primas

[0075] Para a produção do sistema nanoestruturado foram utilizados diferentes componentes na fase lipídica e na fase aquosa da composição,

conforme apresentado na Tabela 1. No presente invento, além da manteiga de cupuaçu obtida de *T. grandiflorum* (Inovam – Porto Velho, Brasil) empregada para a estruturação das nanopartículas, a formulação também contém outros componentes específicos.

[0076] Como componentes ativos, foram utilizados óleo de melaleuca (*M. alternifolia*), da empresa Sigma Aldrich (São Paulo, Brasil); alfa-bisabolol (Fagron – São Paulo, Brasil); resveratrol (Reativo – Porto Alegre, Brasil); e óleo de semente de uva (Delaware – Porto Alegre, Brasil).

[0077] Como regulador de pH, foi utilizado o ácido cítrico, da empresa CRQ (Diadema, Brasil).

[0078] Como aditivos, foram incorporados o hidroxitolueno butilado (Delaware – Porto Alegre, Brasil), como antioxidante; o polissorbato 80 (Henrifarma – São Paulo, Brasil), como tensoativo; a imidazolinidil ureia (Alpha Química – São Paulo, Brasil), como conservante; além de etanol e água destilada.

Tabela 2 – Concentração dos componentes do Pheetocare.

Fase	Componente	Concentração (%p/v)
Lipídica	Manteiga de Cupuaçu	8,00
	BHT	0,05
	Óleo de Melaleuca	1,50
	α -Bisabolol	0,15
	Resveratrol	0,05
	Óleo de semente de uva	1,60
	Etanol	7,89
Aquosa	Tween [®] 80	2,00
	Imidazolinidil Uréia	0,10
	H ₂ O q.s.p.	100
-	Ácido cítrico	0,50

Ensaio *in vitro* da composição Pheetocare.

Análise da lavabilidade em mucosa vaginal suína

[0079] Para os experimentos de lavabilidade, permeação e penetração do resveratrol na mucosa vaginal suína, foi utilizado o mesmo método analítico da quantificação de resveratrol supracitado. Porém, a curva de resveratrol foi obtida no meio utilizado para os ensaios, ou seja, tampão acetato pH = 4,0. O método foi linear na faixa de 0,1 a 2,5 µg/mL ($r^2 = 0.9951$) com baixo limite de detecção e quantificação: 0,011 e 0,037 µg/mL, respectivamente. Para essas análises, mucosas vaginais frescas de suíno foram doadas pela empresa Borussia, Osório, Rio Grande do Sul.

[0080] O ensaio de lavabilidade foi realizado conforme metodologia descrita por Frank e colaboradores (2014). Resumidamente, uma célula de Franz adaptada, com 2,5 mL de solução tampão (pH 4,0) no meio receptor, foi montada utilizando a mucosa vaginal como membrana. Sobre a mucosa foram aplicados 100 µL da composição e mantidos por 60 minutos para que a adesividade fosse avaliada (CONTRI et al., 2014). Após esse intervalo de tempo, a câmara doadora recebeu uma corrente da solução tampão pH 4,0 (mantido sob agitação constante a 37° C) a uma vazão de 0,2 mL/min mantido por uma bomba de fluxo (420, Kontron Instruments, Milão). A solução de lavagem foi coletada a cada 10 minutos durante 1 hora e, em seguida, a cada 30 minutos durante 4 horas, totalizando 5 horas de experimento. As condições experimentais foram utilizadas com o objetivo de simular a presença do fluido vaginal (VALENTA et al., 2005).

[0081] Além disso, após o tempo final de experimento (300 minutos), foi coletado 1 mL do meio receptor da célula de Franz para verificar a quantidade de resveratrol permeado através da mucosa vaginal, levando-se em consideração a presença do fluido vaginal. Ainda, a mucosa vaginal foi tratada com acetonitrila para total extração do resveratrol e determinação da quantidade de substância ativa penetrada e retida na mucosa.

[0082] Para fins de comparação, repetiu-se a análise de lavabilidade utilizando uma solução (denominada RESV) contendo resveratrol livre na

mesma concentração que na composição Pheetocare. Para a preparação da solução RESV, 10 mg de resveratrol e 2,5 mL de etanol foram adicionados em balão volumétrico de 25 mL, o qual permaneceu em ultrassom por 60 segundos. Então, completou-se o balão volumétrico com solução tampão pH 4,0.

[0083] Para comparar as formulações contendo resveratrol encapsulado ou na forma livre a área sob a curva (AUC) obtida entre os tempos 20 e 240 minutos foi calculada pelo método trapezoidal.

Análise de permeação em mucosa vaginal suína

[0084] Semelhantemente, para o ensaio de permeação, também foi utilizada uma célula de Franz adaptada, com 2,5 mL de solução tampão (pH 4,0) no meio receptor. A célula foi montada com mucosa vaginal fresca, sobre a qual foram aplicados 100 µL da composição. A célula de Franz permaneceu em banho a 37 °C e agitação constante.

[0085] Uma quantidade de 40 µL de solução tampão do meio receptor foram coletadas a cada 30 minutos, durante 4 horas. Em seguida, mais duas coletas foram feitas com intervalo de 60 minutos e a última coleta foi realizada após 120 minutos, totalizando 8 horas de experimento. Após cada coleta, a solução tampão foi imediatamente repostada (40 µL) de modo que a condição sink do experimento fosse mantida. A determinação da duração deste experimento ultrapassou o tempo de 4 horas, considerado adequado para permanência com o mesmo absorvente higiênico (FEBRASGO, 2009), o que permitiu verificar as consequências de um uso prolongado quanto à segurança da composição proposta.

[0086] Como controle, repetiu-se a análise de permeação utilizando a mesma solução RESV utilizada na análise de lavabilidade.

Análise da penetração em mucosa vaginal suína

[0087] O teor de resveratrol penetrado foi quantificado diretamente da mucosa vaginal utilizada para o experimento de permeação. Após o tempo final de 480 minutos de experimento a mucosa vaginal foi removida da célula de

Franz e tratada com 4 mL de acetonitrila durante 2 minutos. Em seguida, essas amostras foram mantidas em ultrassom durante 15 minutos a temperatura ambiente e submetidas à centrifugação para separar os resíduos de tecido a partir do sobrenadante. O fluido resultante foi filtrado por uma membrana de 0,45 µm Millipore® e submetidos à quantificação do teor por CLAE.

Ensaio de irritação em modelo de HET-CAM

[0088] A metodologia utilizada para avaliar o potencial de irritação do Pheetocare por HET-CAM foi descrita por Katzer e colaboradores (2014). O teste foi realizado em ovos de galinha no décimo dia de incubação. O ensaio foi baseado na observação de fenômenos de alteração circulatória como hemorragia, vasoconstrição e coagulação, resultando em uma escala que considera o potencial de irritação da formulação.

[0089] As cascas dos ovos foram abertas onde há a câmara de ar, a membrana interna foi removida e 300 µL da formulação foram aplicados diretamente sobre a membrana cório-alantóide (n = 5). Considerando a opacidade da formulação, a membrana cório-alantóide foi lavada com uma solução salina 20 segundos após a aplicação e, então, o tempo da primeira ocorrência de fenômenos de irritação foi monitorado durante 300 segundos. Como controle positivo, foram utilizados NaOH 0,1 M, que provoca hemorragia e coagulação, e lauril sulfato de sódio 0,1% (p/v), que provoca vasoconstrição. Para o controle negativo, foi utilizado NaCl 0,9% (p/v).

[0090] A escala de irritação (EI) foi determinada de acordo com a equação 2:

$$EI = \frac{5(301-t_{hemorragia})}{300} + \frac{7(301-t_{vasoconstrição})}{300} + \frac{9(301-t_{coagulação})}{300} \quad (2)$$

[0091] As lesões foram classificadas como não irritantes (0 – 0,9); ligeiramente irritante (1 – 4,9); moderadamente irritante (5 – 8,9); e extremamente irritante (9 - 21).

Análises Estatísticas

[0092] Os resultados obtidos nos experimentos de lavabilidade, permeação e penetração foram analisados estatisticamente por meio do teste

de análise de variância (ANOVA), que permite identificar a existência (ou não) de diferenças significativas entre as médias dos valores observados em um conjunto de amostra. O nível de significância utilizado foi $\alpha = 0,05$. Quando identificadas diferenças significativas ($\alpha \leq 0,05$) para as análises experimentais realizadas, aplicou-se a comparação múltipla de médias para identificar quais os grupos de médias que diferem estatisticamente dos demais. Para tanto, foi utilizado o teste Pos-Hoc de Tukey ($\alpha = 0,05$). Todas as análises estatísticas foram efetuadas com o auxílio do software IBM® SPSS® Statistics 24.0.

Resultados e Discussão

Desenvolvimento de Pheetocare

[0093] Observa-se que o valor do teor de resveratrol apresentou pouca variação permanecendo em torno de 0,4 mg/mL. Esse resultado indica a presença do componente ativo durante o período de armazenamento. De acordo com os dados obtidos por difratometria de laser, pode-se observar que não houve uma variação expressiva do diâmetro médio ao longo do período de análise, sendo um indício de estabilidade física do sistema. Os valores de $(D_{[4,3]})$ e de *span* indicam uma distribuição majoritariamente monomodal, com a presença de população nanométrica (Figura 1).

[0094] O valor do pH foi constante ao longo do intervalo de tempo analisado, permanecendo em torno de 4,37. De acordo com Cruz (2009), esse valor é satisfatório para aplicação em produtos para higiene íntima feminina, o qual deve se manter entre 3,5 e 4,5. Portanto, a concentração de ácido cítrico empregada está de acordo com a proposta do trabalho.

[0095] O z-average verificado pela técnica de espalhamento de luz dinâmico foi, em média, 165,0 nm \pm 10,08 e índice de polidispersão (PDI) de 0,19 \pm 0,04, indicando homogeneidade na distribuição de tamanho de partículas das amostras. Essa informação é corroborada pelo gráfico da distribuição do tamanho de partícula (Figura 2) obtido por difratometria de laser, o qual indica a presença majoritária população nanométrica durante todo o período de análise.

Produção e estabilidade do sabonete com Pheetocare

[0096] Para a produção do sabonete, 0,5% (p/p) de hidroxietilcelulose e diferentes concentrações de lauril éter sulfosuccinato de sódio foram incorporados à composição Pheetocare. A determinação da concentração mais adequada de lauril éter sulfosuccinato de sódio para ser incorporada à composição de Pheetocare foi determinada pela análise da estabilidade com base na distribuição do tamanho de partícula, medido por difratometria de laser (Figura 3).

[0097] As três formulações apresentam uma distribuição bimodal indicando a presença de populações micrométricas, mas também da população de carreadores lipídicos. Como essa configuração aparece desde a primeira análise (dia 0), infere-se que esta seja uma característica dos componentes incorporados à dispersão, tais como o lauril éter sulfosuccinato de sódio e a hidroxietilcelulose. Apesar do perceptível aumento da população micrométrica em função da baixa concentração de lauril éter sulfosuccinato, vale ressaltar que em todas as análises a população nanométrica está presente. Portanto, nos 30 dias de análise, as propriedades físico-químicas dos carreadores lipídicos nanoestruturados estão presentes. De acordo com Emfal (2015) e Mapric (2016), a concentração usual do lauril éter sulfosuccinato de sódio varia entre 8 a 30% (p/p). Portanto, dentre as concentrações de tensoativo avaliadas (1, 2 ou 5% [p/p]) ficou estabelecido que 5% é a mais adequada para integrar a formulação do sabonete. Concentrações mais elevadas de lauril éter sulfosuccinato de sódio poderiam acarretar na desestruturação das nanopartículas.

Ensaio *in vitro* de Pheetocare

Análise da lavabilidade em mucosa vaginal suína

[0098] Durante a realização das análises de lavabilidade, amostras de Pheetocare e de solução RESV foram coletadas em determinados intervalos de tempo. Após a determinação da quantidade de resveratrol obtido em cada coleta, foi realizada a análise estatística. Para tanto, foi utilizado o teste de

análise de variância (ANOVA) e foram encontradas diferenças significativas ($p < 0.02$) entre as formulações para os tempos de 10 e 120 minutos. O resultado obtido com a quantificação do teor por CLAE (Figura 4) indica que as duas formulações apresentam características diferentes no que tange à adesividade na mucosa vaginal.

[0099] O perfil de resveratrol lavado para Pheetocare foi significativamente menor que o perfil de resveratrol livre. Ao comparar as AUC obtidas observa-se diferença na quantidade percentual de resveratrol lavado, a formulação contendo o resveratrol encapsulado apresentou AUC de $5489,59 \pm 879,03$, já o resveratrol livre apresentou AUC estatisticamente superior $13509,47 \pm 3130,20$ ($p < 0.04$). Isso quer dizer que quando o resveratrol está associado às nanopartículas é possível observar uma maior permanência com a mucosa vaginal do que na sua forma livre, uma vez que o resveratrol é menos lavado no durante o experimento.

[0100] O estudo publicado por Frank e colaboradores (2014) demonstra que nanocápsulas poliméricas interagem de maneira mais eficiente com a mucosa vaginal do que em comparação com o fármaco livre. Ainda que no referido trabalho tenha sido utilizado outro tipo de nanopartícula, os resultados obtidos na presente pesquisa também apontam a capacidade de adesão da formulação proposta sobre a mucosa. Estudos recentes vêm demonstrando que as nanopartículas apresentam maior adesividade frente à mucosa devido ao seu tamanho manométrico e a carga de sua superfície (VÀNIC; ŠKALKO-BASNET, 2013; CARAMELLA et al., 2015).

[0101] No presente invento, a maior adesividade resultante da composição Pheetocare pode ser explicado pela constituição da dispersão aquosa que possui, além da matriz lipídica, componentes como o óleo essencial de melaleuca e o óleo de semente de uva. A lipofilicidade desses ativos faz com que a dispersão não ultrapasse o epitélio estratificado pavimentoso, permanecendo, em maior quantidade, retida nas camadas mais superficiais da mucosa. Por se tratar de um insumo cosmético, este é um

resultado positivo uma vez que deve ter alta eficácia na pele e baixa toxicidade sistêmica (LEONARDI, 2004).

[0102] Após 4 horas de experimento, uma alíquota de 1 mL do meio receptor (contendo a solução tampão pH 4,0) foi coletada e quantificada em CLAE, conforme a metodologia previamente descrita. A Figura 5 demonstra a quantidade de resveratrol que permeou através da mucosa vaginal quando o fluxo vaginal foi levado em consideração.

[0103] Observa-se que a composição Pheetocare apresenta valores estatísticos inferiores de permeação (0,62%) quando comparada com a formulação livre RESV (2,02%). Esse resultado corrobora o já exposto na Figura 4, pois não há intenção que os ativos da formulação proposta atinjam camadas mais profundas da mucosa, como o córion papilar, bem como as camadas muscular e adventícia.

Análise da permeação em mucosa vaginal suína

[0104] A avaliação da permeação in vitro à mucosa vaginal possibilitou gerar perfis da composição Pheetocare e da solução controle RESV (Figura 6). O tempo de duração do experimento foi de 8 horas. Esse valor corresponde ao dobro do indicado para a permanência com o mesmo absorvente (FEBRASGO, 2009) e foi determinado no intuito de avaliar a segurança do sistema proposto.

[0105] Os dados obtidos com a análise de variância indicam que foram encontradas diferenças significativas ($p < 0,99$) entre as formulações para os tempos de 300, 360 e 480 min. A quantificação dos teores de resveratrol por CLAE demonstram que para todos os intervalos de tempo obteve-se um percentual maior de resveratrol para a solução controle RESV. Esse resultado indica a segurança da composição Pheetocare. Conforme discutido anteriormente, a intenção no presente invento é que este insumo permaneça aderido à camada mais superficial da mucosa. No trabalho de Frank e colaboradores (2014), por exemplo, foi constatada uma maior interação das nanocápsulas poliméricas com a mucosa. Para os autores, esse era um resultado almejado, uma vez que era desenvolvido um medicamento, e

esperado, já que havia hidrogel de quitosana incorporado à formulação. Além disso, o sistema desenvolvido no trabalho citado foi um gel adesivo que apresentava carga de superfície positiva o que pode ter aumentado a permeação do ativo utilizado.

[0106] A Tabela 3 apresenta a quantidade de resveratrol quantificado aos 240 minutos em ambos os experimentos de lavabilidade e permeação. Os dados obtidos com a análise de variância indicam que foram encontradas diferenças significativas ($p < 0,387$) entre as formulações em relação à permeação da solução controle (RESV). Quando comparados com a solução controle (RESV), os dados obtidos com Pheetocare indicam tanto uma baixa lavabilidade, e conseqüentemente alta adesão, como uma baixa permeação. Esses resultados são satisfatórios uma vez que estão em consonância com os objetivos propostos neste invento.

Tabela 3 – Quantidade de resveratrol lavado e permeado após 240 minutos.

	Lavabilidade (μg de resveratrol)	Permeação (μg de resveratrol)
Pheetocare	$0,62 \pm 0,03$	$0,83 \pm 0,12$
RESV	$2,02 \pm 0,58$	$2,23 \pm 0,21$

Diferenças estatísticas foram encontradas para um valor- $p < 0.387$ ($n = 3$). A sigla RESV refere-se à solução contendo resveratrol livre.

Análise da penetração em mucosa vaginal suína

[0107] A penetração in vitro na mucosa foi determinada pela técnica de corte do tecido vaginal e posterior extração e quantificação de resveratrol. Nesse experimento, foram utilizados os mesmos substratos submetidos à análise de lavabilidade e permeação quando a presença do fluxo vaginal era levada em consideração ou não. A Figura 7 apresenta as quantidades totais de resveratrol penetradas no tecido.

[0108] Ao comparar os gráficos de penetração, observa-se que após o experimento de permeação (Figura 7b) uma quantidade maior de resveratrol foi

quantificada na mucosa vaginal. Esse resultado pode ser explicado por dois motivos: (i) o tempo de duração do experimento de permeação foi superior ao de lavabilidade; e (ii) o experimento de lavabilidade apresentou valores menores de resveratrol penetrado, pois, neste caso, leva-se em consideração a ação de remoção das formulações pelo fluido vaginal. Portanto, já era esperado que as quantidades de resveratrol penetrado fossem divergentes. Os dados obtidos com a análise de variância não indicaram diferenças significativas ($p < 0,144$) entre as formulações nos experimentos realizados.

[0109] Não obstante, também era esperado que a quantidade de resveratrol contido no Pheetocare fosse inferior à quantidade contida na solução controle RESV. Esse resultado confirma que o Pheetocare permanece, em maior parte, aderido à camada mais externa da mucosa vaginal. Sendo assim, de acordo com os dados obtidos *in vitro*, esta composição pode ser considerada segura para a aplicação em produtos de higiene íntima feminina.

Ensaio de irritação em modelo de HET-CAM

[0110] O ensaio de irritação em modelo de HET-CAM teve início com a avaliação dos controles positivos. Foram utilizados 0,1 M NaOH, que causa hemorragia e coagulação, e lauril sulfato de sódio 0,1% (p/v), que causa vasoconstrição. Para o controle negativo, foi utilizado NaCl 0,9 % (p/v).

[0111] Após a aplicação dos controles positivos e negativo, foram avaliados a composição Pheetocare, o sabonete (Pheetocare + lauril éter sulfosuccinato de sódio + hidroxietilcelulose) e o controle do sabonete (lauril éter sulfosuccinato de sódio e hidroxietilcelulose). A composição Pheetocare não causou nenhum dos fenômenos observados com os controles positivos. Já o sabonete, bem como o controle do sabonete, provocaram vasoconstrição e hemorragia.

[0112] A Tabela 4 apresenta a pontuação e a classificação de cada produto testado. O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos em 5 ovos analisados por produto.

Tabela 4 – Pontuação e classificação de irritabilidade (HET-CAM).

Produto testado	Pontuação	Classificação
NaOH	13,47 ± 0,20	Extremamente irritante
LSS	6,18 ± 0,04	Moderadamente irritante
NaCl	0,07 ± 0,00	Não irritante
Pheetocare	0,07 ± 0,00	Não irritante
Sabonete	9,00 ± 0,35	Extremamente irritante
Sabonete (controle)	9,48 ± 0,37	Extremamente irritante

A pontuação refere-se à média a média dos valores obtidos em 5 ovos analisados por produto (n = 5). Siglas: NaOH, hidróxido de sódio; LSS, lauril éter sulfato de sódio, NaCl, cloreto de sódio.

[0113] De acordo com a pontuação obtida após o teste, a composição Pheetocare foi classificada como não irritante. Diferentemente, os resultados obtidos com o sabonete e seu respectivo controle foram considerados extremamente irritantes. Esses resultados podem ser atribuídos à presença do tensoativo e do espessante na composição do sabonete. Ainda que presente, o potencial de irritação do lauril éter sulfosuccinato de sódio é inferior a outros tensoativos comumente utilizado em formulações de xampu e sabonete líquido (NOVAERA, 2016). Não obstante, é sabido que a hidroxietilcelulose, utilizada como espessante, pode causar irritação moderada quando em contato com os olhos (DENVER-COTIA, 2002).

Impregnação de Pheetocare em tecidos não tecidos (TNT)

[0114] Amostras de TNT foram tratadas previamente e impregnadas com a composição Pheetocare. Além disso, amostras também foram impregnadas com uma suspensão controle, a qual era constituída de manteiga de cupuaçu, óleo de melaleuca, alfa-bisabolol, resveratrol e óleo de semente de uva. Foram avaliadas a massa adquirida e a capilaridade das amostras impregnadas com ambas as formulações.

[0115] A massa adquirida foi obtida a partir da diferença entre a massa das amostras antes e após a impregnação. A medição foi realizada com a

utilização de uma balança digital com precisão de 0,0001 g. Na Figura 8, são observados os gráficos que representam a massa das amostras de tecido não-tecido após a impregnação com Pheetocare (a) e com a suspensão controle (b).

[0116] À primeira vista, observa-se que as amostras impregnadas com a suspensão controle (Figura 8b) adquiriram uma quantidade muito superior de massa em relação às amostras impregnadas com Pheetocare (Figura 8a). A diferença de massa adquirida das amostras impregnadas com as nanopartículas é irrisória frente às diferenças apresentadas pelas amostras impregnadas com a suspensão controle.

[0117] Como não há diferença significativa entre tratar, ou não, as amostras antes de impregná-las com a formulação Pheetocare, pode-se dizer que este procedimento prévio é dispensável. Quanto ao método de impregnação considerado adequado, apenas a medição da massa não foi suficientemente elucidativa. Portanto, a medição das taxas de capilaridade, apresentadas na Figura 9, pode auxiliar nesta definição.

[0118] Ao comparar com o TNT puro, observa-se a capacidade de absorção de água garantida pela característica anfifílica da manteiga de cupuaçu. As amostras impregnadas com Pheetocare apresentaram uma taxa de capilaridade superior às amostras impregnadas com a suspensão controle.

[0119] Ao avaliar apenas as amostras impregnadas com a formulação PHEETOCARE, constata-se que a diferença entre os diferentes procedimentos de impregnação é irrisório (0.07 mm).

[0120] Sendo, assim, considera-se que o método mais adequado para a impregnação de TNT com a formulação Pheetocare é a aspensão sem a necessidade de tratar as amostras previamente. Essa decisão considera os aspectos econômicos envolvidos no processo, já que foi necessária uma quantidade inferior de formulação para impregnar as amostras por aspensão (8 mL) em relação à impregnação por imersão (50 mL).

[0121] 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. Composição Pheetocare, **caracterizado** por compreender os seguintes componentes e concentrações em peso por volume:

- 5,00 a 15,00% em peso/volume de manteiga vegetal;
- 0,05 a 10% em peso/volume de componentes ativos;
- 0,005 a 2% em peso/volume de antioxidantes;
- 0,1 a 5% em peso/volume de tensoativos;
- 0,01-0,15% em peso/volume de conservantes;
- 0,5-1% em peso/volume de co-solventes.

em que as manteigas vegetais compreende: manteiga de cupuaçu; manteiga de cacau (*Theobroma cacao*), manteiga de murumuru (*Astrocaryum murumuru Mart*), manteiga de Carité (*Butyrospermum parkii*), manteiga de manga (*Mangifera indica*), manteiga de babaçu (*Attalea speciosa*), manteiga de coco palmiste (*Elaeis guineensis*) e combinação dos mesmos;

em que os componentes ativos compreendem: óleo de melaleuca, α -Bisabolol, resveratrol, óleo de semente de uva, óleo de cânfora, óleo de eucalipto, óleo de limão, óleo de rosa, extrato de anis, mentol, óleo de camomila, extrato de chá verde, alantoína, D-pantenol, aloe vera, vitamina-E, aminoácidos da seda, extrato de *Gleditsia sinensis*, óleo de amêndoas, extrato da flor de *Calendula officinalis*, extrato de *Salvia officinalis*, extrato de *Avena sativa*, proteína hidrolisada de aveia, glicérides de coco, extrato de raiz de *Imperata cylindrica*, extrato de tremoço, extrato de *Mimosa tenuiflora*, óleo de lavanda, vitamina-B12, vitamina-B6, extrato de *Zanthoxylum bungeanum*, extrato de *Curcuma longa* e combinação dos mesmos;

em que os antioxidantes compreendem: ácido cítrico, palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, galato de propilo, ter-butil-hidroquinona (TBHQ), butil hidroxianisol (BHA), citrato de isopropilo (mistura), vitamina C, vitamina E, etilenodiaminotetracético (EDTA), licopeno;

em que os tensoativos compreendem: nonilfenol etoxilado 9,5 OE (RENEX 95), tween[®] 20, tween[®] 40, tween[®] 60, tween[®] 65, tween[®] 80, span[®]

20, span[®] 40, span[®] 60, span[®] 80, span[®] 83, poloxamer[®] 188, unitol[®] C20, ultrol[®] CE200F, ultramona[®] R150, ultramona[®] R300, ultramona[®] R400;

em que os conservantes compreendem: Imidazolinidil Ureia, DMDM hidantoína, quatérnio 15, diazolidinil uréia, parabenos, fenoxietanol, álcool benzílico, ácido benzoico, ácido sórbico.

em que os cossolventes compreendem: etanol, propilenoglicol, trioctanoato de glicerol, glicerina, polietilenoglicol 400, óleo mineral, dimetilsulfóxido.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por poder conter os seguintes componentes:

- componentes da Fase Lipídica:

- 7,200 a 9,600% em peso/volume de Manteiga de Cupuaçu;
- 0,045 a 0,055% em peso/volume de BHT;
- 0,090 a 1,110% em peso/volume de Óleo de Melaleuca;
- 0,135 a 0,285% em peso/volume de α -Bisabolol;
- 0,045 a 0,055% em peso/volume de Resveratrol;
- 1,440 a 1,760% em peso/volume de Óleo de semente de uva;
- 7,110 a 8,690% em peso/volume de Etanol;

- componentes da Fase Aquosa:

- 1,800 a 2,200% em peso/volume Tween[®] 80;
- 0,090 a 1,110% em peso/volume Imidazolinidil Uréia;
- 0,550 a 0,600% em peso/volume de Ácido Cítrico;
- água q.s.p.

3. Processo para produzir uma composição Pheetocare, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 2, **caracterizado** por ser à base de substâncias de origem vegetal e compreendendo as etapas:

a. Preparação da Fase oleosa:

a1. a manteiga de cupuaçu foi mantida em banho-maria a uma temperatura entre 37 e 42 °C por pelo menos até a sua completa fusão;

a2. mantendo-se essa faixa de temperatura, acrescentou-se o

BHT, o qual permaneceu em um agitador por pelo menos até total dissolução na manteiga de cupuaçu;

a3. adição do óleo de melaleuca, o α -bisabolol, o resveratrol, o óleo de semente de uva e o etanol.

b. Preparação da Fase aquosa:

b1. dissolução do Tween[®] 80 foi dissolvido em água destilada a uma temperatura entre 37 e 42 °C;

b2. adição de imidazolinidil ureia a uma temperatura elevada para 45-50 °C

b3. agitação da solução por pelo menos até a homogeneização dos componentes dispersos nessa fase;

c. Preparação da emulsão:

c1. homogeneização da fase aquosa que foi vertida na fase oleosa em dispersor,

d. preparação das Nanopartículas:

d1. submeter a emulsão obtida no final da etapa anterior (c1) à homogeneização a alta pressão;

d2. Adição de ácido cítrico ao produto final obtido na etapa a4

4. Processo, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pela etapa (c1) de homogeneização da fase aquosa que foi vertida na fase oleosa em dispersor, preferencialmente é utilizado um ciclo com rotação entre 10500 e 11500 rpm durante o tempo de 50 a 70 segundos, seguido por outro ciclo com rotação entre 12500 e 13500 rpm durante o tempo de 50 a 70 segundos.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 3 a 4, **caracterizado** pela etapa (d1) de submeter à emulsão obtida no final da etapa anterior (c1) à homogeneização a alta pressão, ocorre preferencialmente empregando de 3 a 5 ciclos com uma pressão entre 220 a 320 bar.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 3 a 5, **caracterizado** por ser adicionado ao processo uma etapa adicional (e) de caracterização do Pheetocare, sendo que a etapa adicional (e) ocorre após a conclusão da etapa (a) de produção do Pheetocare.

7. Uso da composição Pheetocare, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 2, **caracterizado** por ser para a preparação de um produto para higiene íntima feminina.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** por ser para a preparação de um sabonete íntimo feminino, em que o sabonete compreende a adição de lauril éter sulfosuccinato de sódio preferencialmente com concentração entre 4,50 e 5,50% (p/v) e de hidroxietilcelulose preferencialmente com concentração entre 0,45 e 0,55% (p/v) à formulação Pheetocare, seguido de agitação até que a nova formulação esteja completamente homogênea.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 7 **caracterizado** por ser para a impregnação de tecidos não tecidos (TNT), compreendendo a aspensão da referida formulação sobre o TNT com uma pressão preferencialmente entre 110 e 120 psi, com posterior secagem do produto obtido em temperatura ambiente durante um período de 8 a 12 horas.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** por ser para a impregnação de tecidos (têxteis) para uso em artigos com contato direto com a pele; desodorantes; hidratantes; sabonetes; lenços umedecidos; fraldas; etc.

FIGURAS

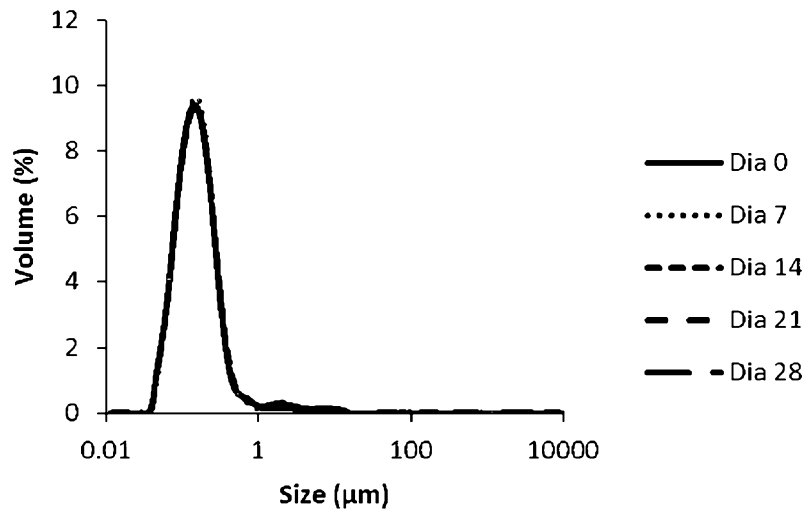


Figura 1

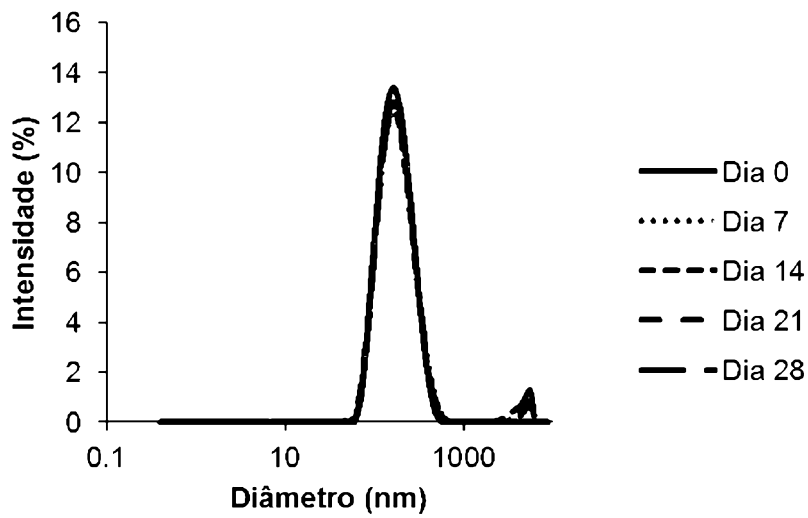


Figura 2

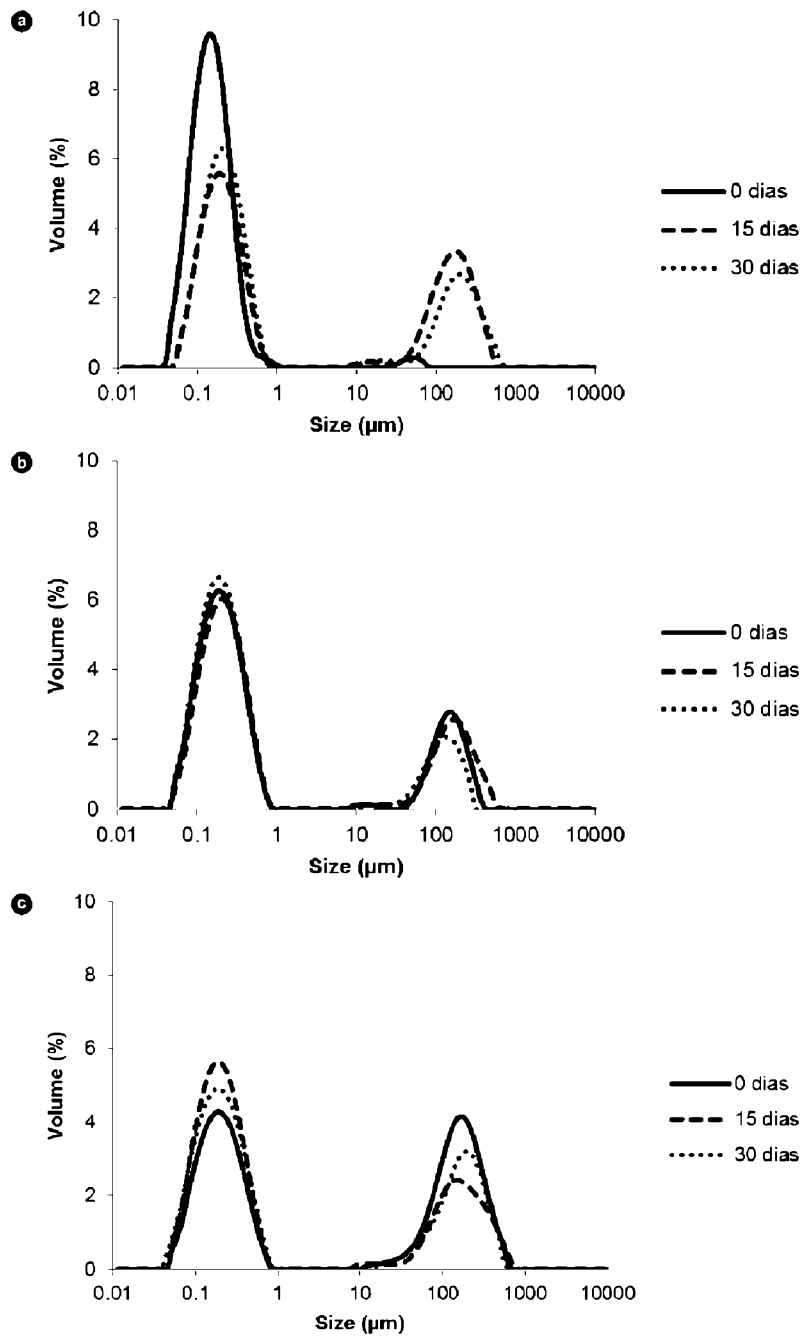


Figura 3

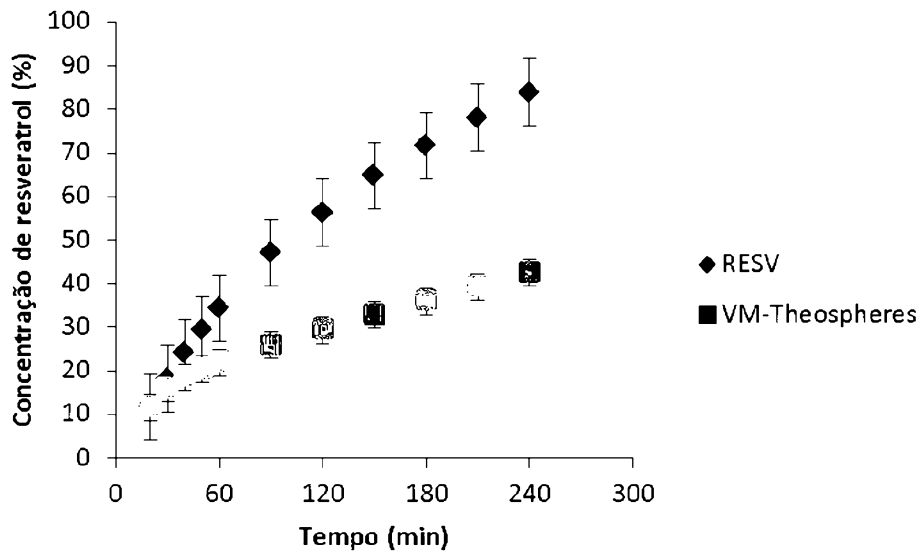


Figura 4

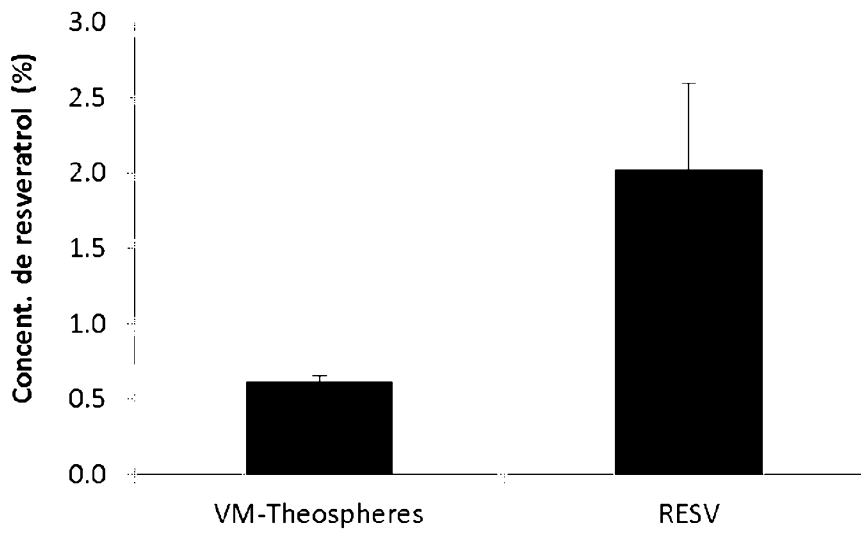


Figura 5

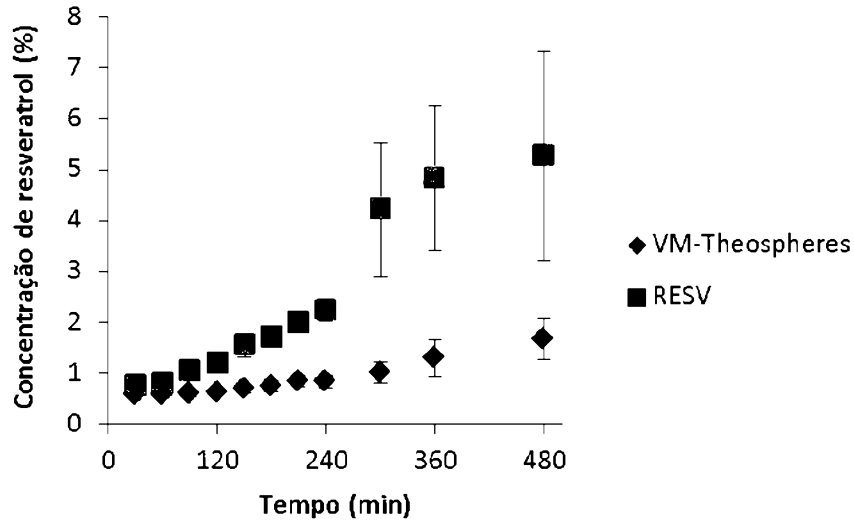


Figura 6

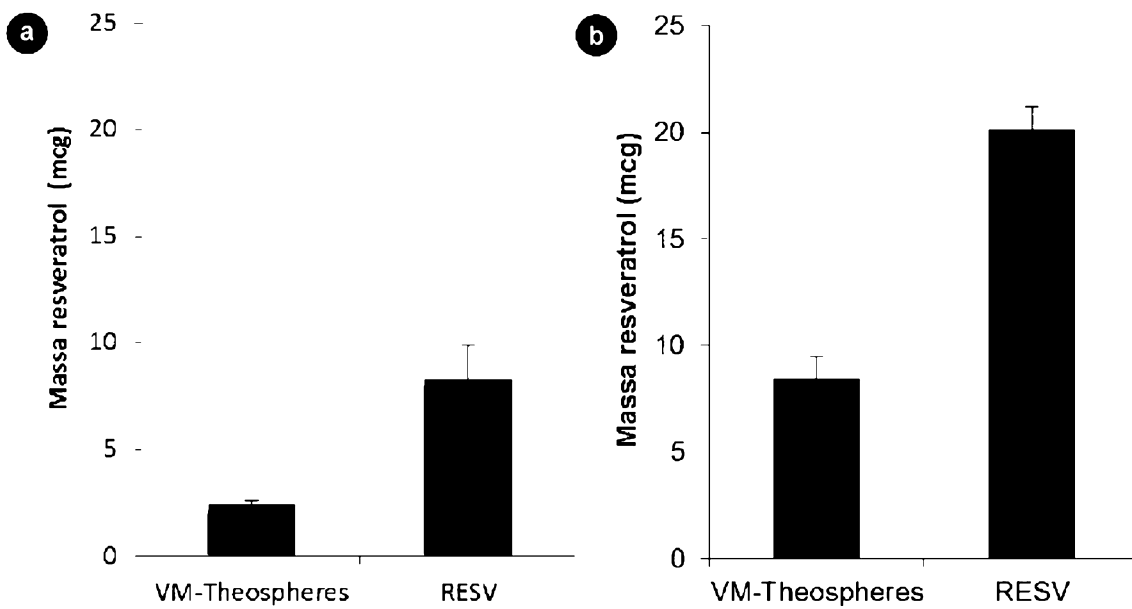


Figura 7

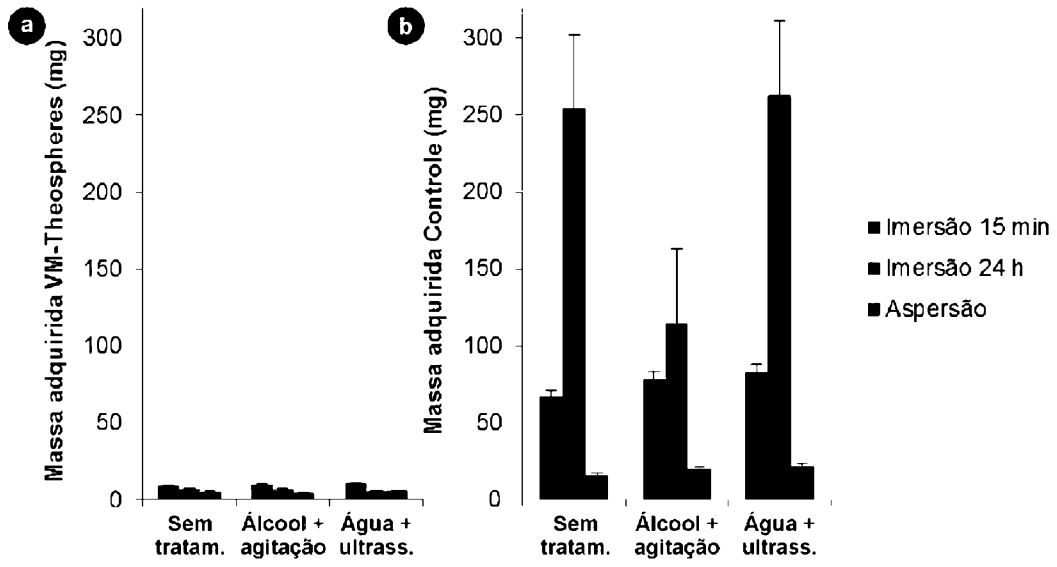


Figura 8

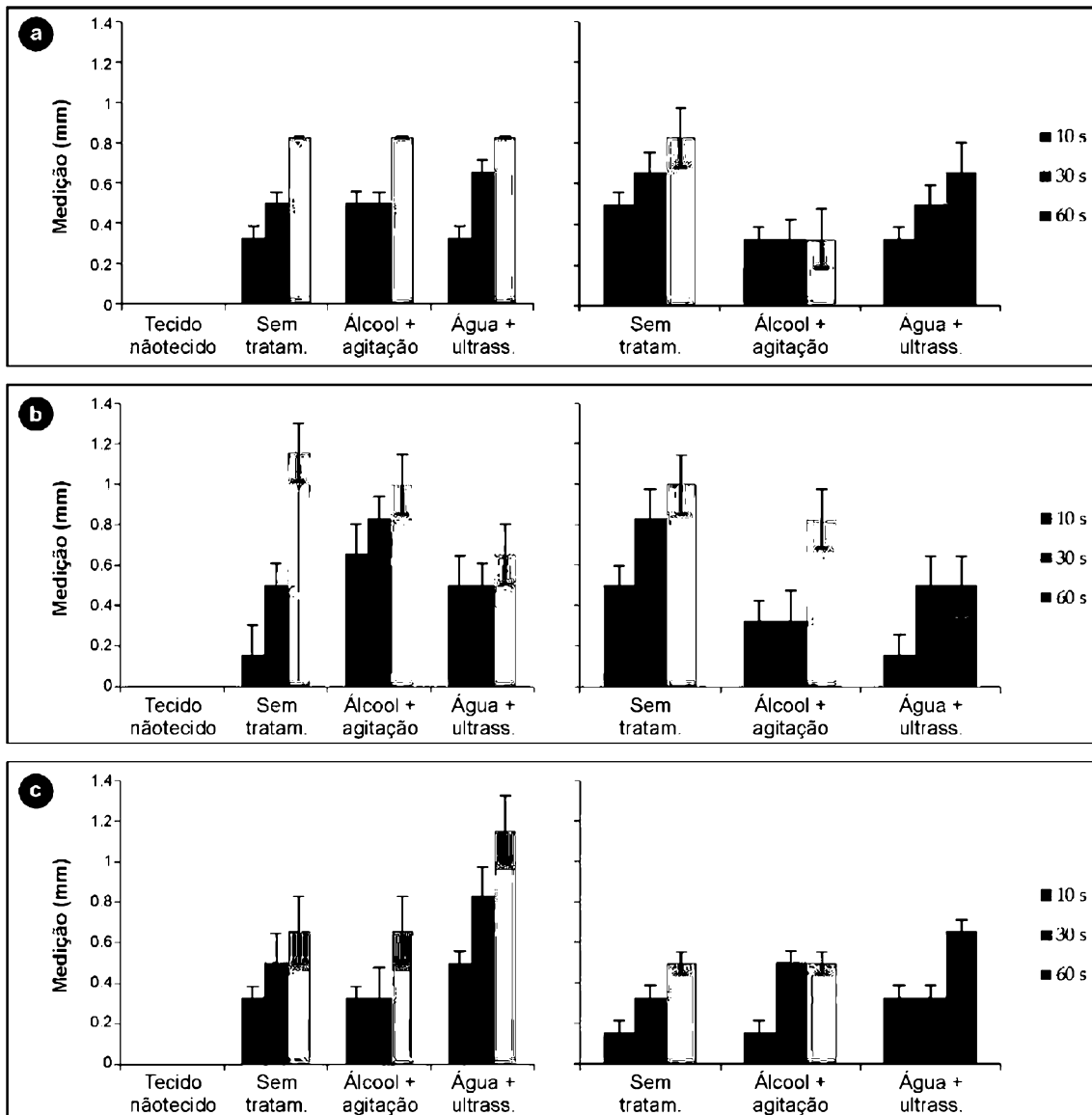


Figura 9

Resumo**COMPOSIÇÃO PHEETOCARE, PROCESSO PARA PRODUZIR UMA****COMPOSIÇÃO PHEETOCARE E USO DA MESMA**

A presente invenção descreve um insumo farmacêutico de base nanotecnológica, contendo substâncias de origem vegetal, tais como manteigas e óleos essenciais. Também, é descrita a aplicação da formulação proposta para a produção de produtos relacionados à higiene íntima feminina, como por exemplo, sabonete líquido e na cobertura de absorventes para uso íntimo. A presente invenção se situa nos campos da saúde, mais especificamente na preparação de produtos com finalidades higiênicas.