

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES
(PCT)

(19) Organização Mundial da
Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional



(43) Data de Publicação Internacional
31 de Agosto de 2017 (31.08.2017) WIPO | PCT

(10) Número de Publicação Internacional
WO 2017/143421 A1

- (51) Classificação Internacional de Patentes :
A61K 8/06 (2006.01) A61Q 17/02 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01) A01N 25/00 (2006.01)
- (21) Número do Pedido Internacional :
PCT/BR2017/050042
- (22) Data do Depósito Internacional :
24 de Fevereiro de 2017 (24.02.2017)
- (25) Língua de Depósito Internacional : Português
- (26) Língua de Publicação : Português
- (30) Dados Relativos à Prioridade :
102016004354-9
26 de Fevereiro de 2016 (26.02.2016) BR
- (71) Requerente : CERA INGLEZA INDÚSTRIA E
COMÉRCIO LTDA. [BR/BR]; Av. Beira Rio, 2423,
33040-260 Santa Luzia - MG (BR).
- (72) Inventores : PAULA, Cristiane Araújo De; Rua Castelo
de Windsor, 476/401, Belo Horizonte - MG (BR). DIAS,
Andreia Morais Resende; Rua Padre Leopoldo Mertens,
712, Belo Horizonte - MG (BR). HEFFLIGER, Rosilene
Aparecida; Rua Heraldo Belisário, 71, Belo Horizonte -
MG (BR).
- (74) Mandatário : REMER VILLAÇA & NOGUEIRA
ASSESSORIA E CONSULTORIA DE
PROPRIEDADE INTELECTUAL; Rua Padre João
Manuel, 755 - 3º Andar, São Paulo - SP (BR).
- (81) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos
os tipos de proteção nacional existentes) : AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO,
RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV,
SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos
os tipos de proteção regional existentes) : ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicado:
— com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))
— com reivindicações modificadas (Art. 19(1))

(54) Title : NANOSCALE SYSTEM FOR THE SUSTAINED RELEASE OF ACTIVE COSMETIC AND/OR REPELLENT
SUBSTANCES

(54) Título : SISTEMA NANOMÉTRICO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE ATIVOS COSMÉTICOS E/OU REPELENTES

(57) Abstract : The present invention relates to a cosmetic and/or repellent composition for use in sustained moisturising or against insects, when the active substance is an insect repellent, containing nanostructures with stable hydrophobic and hydrophilic chains for topical use produced by active substance nanoencapsulation techniques. The nanostructures in the formulation can be polymeric micelles, nanoemulsions or solid lipid nanoparticles. The composition provides sustained release of active cosmetic or repellent substances by retention in the nanoscale system, with long duration of action and safety.

(57) Resumo : A presente invenção refere-se a uma composição cosmética e/ou repelente para uso na hidratação prolongada ou contra insetos, no caso do ativo ser repelente, contendo nanoestruturas de cadeias hidrofóbica e hidrofílicas estáveis para aplicação tópica, produzidas através de técnicas de nanoencapsulamento de ativos. As nanoestruturas presentes na formulação podem variar de micelas poliméricas, nanoemulsões ou ainda nanopartículas lipídicas sólidas. A composição apresenta liberação prolongada de ativo cosmético ou repelente por retenção no sistema nanométrico, com alta duração de ação e segurança.



WO 2017/143421 A1

Relatório Descritivo de Patente de Invenção

SISTEMA NANOMÉTRICO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE ATIVOS COSMÉTICOS E/OU REPELENTES

Criação e Campo da Invenção

[001] A presente invenção situa-se nos campos da Nanotecnologia, Química e Farmácia, sendo relacionada a uma composição cosmética ou repelentes de insetos com ativos potenciadores de liberação prolongada e/ou gradativa. A composição da invenção contém nanoestruturas de cadeias hidrofóbicas e hidrofílicas estáveis para aplicação tópica, sendo produzida através de técnicas de nanoencapsulamento de ativos químicos. A composição proporciona liberação prolongada de ativo cosmético ou repelente, com alta duração de ação e segurança.

Histórico da Criação e da Invenção

[002] A pele é o órgão mais extenso do corpo humano e adquire diferentes características em determinadas áreas do organismo, variando espessura e textura.

[003] A epiderme é a camada mais externa e tem a função de proteger a pele de agressões, dos raios UV e da perda excessiva de água. Ela também é subdividida em camadas, sendo que sua camada mais superficial é o estrato córneo, composta basicamente por queratina. Nela, são encontradas moléculas de aminoácidos que formam o Fator Natural de Hidratação (NMF, da sigla inglês Natural Moisturizing Factor). O NMF é uma mistura de 15 aminoácidos altamente higroscópicos. A água é a única substância capaz de proporcionar elasticidade ao estrato córneo, sendo necessária para que as reações metabólicas ocorram, resultando na renovação celular. O estrato córneo tem a importância de reter a água, evitando que a pele fique ressecada e desidratada.

[004] A presença de umidade no interior das células cornoas mantém a maciez e a elasticidade da pele jovem e sadia. O envelhecimento e as agressões ambientais colaboram na redução da capacidade de retenção de água da pele, tornando-a seca e rugosa. Dessa forma, a adição de agentes emolientes em formulações pode ser eficaz na prevenção de rugas e pele seca, além de proporcionar melhor espalhabilidade do produto. Em geral, os cremes possuem pelo menos um emoliente em sua composição. São dados pelos óleos vegetais, ácidos graxos (ômega 6 e 3) e lipídios não gordurosos que espalham facilmente na pele, conferindo-a uma textura de maciez e flexibilidade.

[005] Os umectantes são substâncias que contêm água em sua formulação e, quando aplicadas na pele, criam uma camada protetora, que protege a pele de perder água para a atmosfera, mantendo-a umedecida. Essas substâncias não permeiam no estrato córneo, elas formam um filme hidrofílico sobre a pele, retendo água na superfície da camada córnea. Também melhoram a consistência do produto, evitando a cristalização do mesmo.

[006] Hidrolisados de proteína animal ou vegetal são usados como umectantes nos cremes. Dentre eles destacam-se a glicerina, D-pantenol, ácido hialurônico, óleos e extratos vegetais. Os óleos vegetais são os melhores agentes umectantes, pois eles repõem o filme hidrofílico da pele mantendo a água na superfície da camada. O ácido hialurônico é uma substância encontrada na pele e atua preenchendo os espaços entre as células, deixando a pele com um aspecto liso e bem hidratado. A concentração desse ácido diminui conforme a idade, sendo um dos motivos de aparecimento de rugas e de ressecamento. A adição desse composto nos cremes ajuda tanto na hidratação, já que ele retém água na pele - um grama de ácido consegue reter três gramas de água - quanto a suavizar rugas e marcas de envelhecimento.

[007] Em relação à capacidade repelente, tradicionalmente, várias substâncias têm sido utilizadas para repelir insetos. Estas incluem fumo, extratos vegetais, óleos, alcatrões, e lamas. Com o avanço tecnológico dos repelentes,

compostos individuais foram descobertos e isolados. Isto permitiu a formulação de formas novas e mais eficientes de repelentes.

[008] Para ser ideal, um repelente deve ser capaz de repelir várias espécies ao mesmo tempo; ter eficácia de repelência por um período determinado e comprovado por testes laboratoriais; ser atóxico; apresentar pouco cheiro; ser resistente à abrasão e à água; ter características cosméticas favoráveis e viabilidade econômica. De modo geral, os repelentes agem pela formação de uma camada de vapor sobre a pele, interferindo com os mecanismos de identificação do alvo pelo mosquito e impedindo assim a picada.

[009] O repelente, comumente associado ao repelente de insetos, é uma composição aplicada na pele, roupas ou outras superfícies que desencoraja os insetos (e outros artrópodes em geral) de pousar nessa superfície. Repelentes de insetos ajudam a prevenir e controlar o surto de várias doenças transmitidas por vetores, como por exemplo, a malária, a doença de Lyme, a dengue, a chikungunya, a zika e a febre do Nilo Ocidental.

[010] Existem diversas substâncias repelentes encontradas atualmente, tanto de origem natural como de origem sintética. As substâncias mais utilizadas e que apresentam eficácia comprovada em formulações, ainda que com variações de toxicidade, são: óleo de Catnip, DEET, IR3535, picaridina, óleo de citronela, citridiol, eugenol, etc.

[011] O óleo de Catnip apresenta como principal componente ativo a nepetalactona, que possui potencial para formulações repelentes. Contudo, existem dificuldades relacionadas ao seu uso, como baixa disponibilidade de fornecedores e distribuidores nacionais e baixa eficácia repelente para o *Aedes aegypti*, principal vetor transmissor de doenças como Dengue, Zika e Chikungunya.

[012] O DEET, apesar de muito usado há décadas e ser considerado seguro, apresenta relatos de toxicidade ligada ao seu uso, principalmente em virtude da sua capacidade de penetração cutânea e do mau uso do produto. Além disso, o DEET não apresenta propriedades cosméticas interessantes uma vez que

apresenta odor pungente característico e aspecto pegajoso. Outras limitações do DEET estão relacionadas ao percentual restrito da concentração que pode ser usada de acordo com legislações sanitárias (ANVISA), o que pode acarretar na impossibilidade de aumento de dosagem do ativo para atingir a eficácia repelente pretendida. A indicação de uso em crianças de 2 a 12 anos é de até 10% de DEET, sendo que acima dessa concentração não pode ser usado. Existe ainda a incompatibilidade do DEET frente a materiais plásticos. A aplicação do ativo em nanoestrutura minimizaria tais desvantagens.

[013] O IR3535 (Insect Repellent 353) é uma molécula sintética derivada do aminoácido β -alanina, que apresenta propriedades cosméticas favoráveis como ausência de odor e aspecto não pegajoso podendo ser veiculado em diversos tipos de formulação, incluindo emulsões O/A (loções ou cremes), géis, sprays e lenços. Contudo, para se obter melhores tempos de proteção o produto deve ser usado na concentração de 10 a 30% e existem relatos mostrando que soluções 20% de IR3535 apresentam eficácia reduzida em repelir mosquitos carreadores de Dengue e Febre amarela, justamente as doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*.

[014] A Picaridina, também conhecida como Icaridina, hidróxietil isobutil piperidina carboxilato e KBR3023, é registrada para uso no corpo humano como repelente de diversos artrópodes, incluindo carrapatos e mosquitos. Não é considerada um irritante nem sensibilizador cutâneo, mas pode causar irritação ocular moderada. Apresenta ainda baixa absorção através da pele (< 6%) e tende a ser menos oleosa, melhor tolerada e com odor menos pungente quando comparada com outros ativos repelentes tradicionais.

[015] Finalmente, a maioria dos sistemas repelentes se utiliza do sistema de aerossol. Eles são feitos a partir de alguns tipos diferentes de ingredientes, incluindo solvente, um agente propulsor, e ingredientes variados. O solvente é usualmente um álcool orgânico, útil para diluir o ingrediente ativo a uma concentração apropriada e manter todas as matérias-primas misturadas,

assegurando que o produto permanecerá eficaz, mesmo após armazenamento a longo prazo.

[016] Contudo, formulações aerossóis são tipicamente de evaporação rápida, principalmente pelo uso de álcoois orgânicos solvente, o que pode impactar na duração do efeito repelente. Existem dificuldades também relacionadas ao efeito tóxico de ativos repelentes que, quando formulados em aerossóis, tendem a estarem mais dissolvidos e correm maior risco de apresentarem efeitos adversos. Por fim, são formas de apresentação pouco econômicas, devido à forma de aplicação.

[017] Antecedentes da invenção – sistemas cosméticos:

[018] O documento WO 2016/137006 descreve uma composição cosmética cujo veículo é constituído de micelas poliméricas compreendendo um copolímero de bloco, com cadeia polimérica hidrofílica e hidrófoba, tensoativo eletricamente carregado e ácido graxo, onde tal composição teria maior compatibilidade com ativos não-lipofílicos. A micela polimérica da presente invenção também proporciona estabilização de ativos não-lipofílicos, porém utilizando apenas da combinação da micela com um agente espessante, simplificando o processo produtivo, dispensando do uso de ingredientes complexos e diminuindo custos de produção.

[019] O documento WO 2015/148483 descreve dois métodos de produção contínua de nanopartículas lipídicas sólidas: através da preparação de uma pré-emulsão compreendendo um lipídeo e a passagem contínua da pré-emulsão através de um homogeneizador a alta pressão; ou alimentar uma composição lipídica através de uma extrusora termofusível para preparar uma pré-emulsão e alimentar continuamente a pré-emulsão através de um homogeneizador de alta pressão para formar uma composição de nanopartículas lipídicas sólidas. As nanopartículas lipídicas sólidas usadas na presente invenção são produzidas através do processo de condensação ou de baixa energia, no qual a molécula do tensoativo tem uma curvatura espontânea favorecendo a formação emulsão água/óleo. Como o processo que segue o

comportamento natural do tensoativo, requer menos controles e complexidades, proporcionando também menos erros no processo.

[020] O documento BR 10 2014 003720 9 descreve um processo de nanoencapsulamento de ativos através de dupla emulsão: os ativos são solubilizados em água e depois solubilizados em solvente imiscível ou ligeiramente miscíveis com água numa fase aquosa saturada. O material encapsulante é adicionado à mistura para realizar a pré-emulsão, seguido de emulsificação final da mistura com óleo silicófilo. A nanoemulsificação do produto é realizada e, em seguida, o processo de nanorecobrimento é feito. A presente invenção se utiliza de três meios distintos para a encapsulação de ativos: micelas poliméricas, nanoemulsões ou nanopartículas lipídicas sólidas. As nanoemulsões, por sua vez, são feitas através de ultrassom para melhorar a polidispersibilidade, diminuindo o número de etapas de produção.

[021] O documento WO 2012/095543 descreve um método de preparação de nanocápsulas poliméricas através da mistura de uma solução aquosa contendo um polímero e uma solução orgânica contendo um óleo e um surfactante catiônico sob agitação. O componente polimérico da presente invenção e as micelas poliméricas são produzidas utilizando-se um agente espessante.

[022] Antecedentes da invenção – sistemas repelentes:

[023] O documento EP 1738745 descreve uma composição farmacêutica de base cosmética, na forma de gel, pomada, creme ou loção, contendo emulsões repelentes, capazes de promover ação repelente prolongada através da formação de emulsões água em óleo (a/o). Na referida formulação, o ativo repelente fica preso na fase externa lipofílica e é liberado de maneira uniforme ao longo de diversas horas. Contudo, não há menção ao tamanho das micelas formadas e nem se a estabilidade da estrutura que promove liberação prolongada é a micela em si ou um outro sistema de apoio, uma vez que a micela do referido documento contém também dióis/polióis de baixo peso molecular, éteres, polímeros estabilizantes de espuma, eletrólitos, espessantes e antioxidantes.

[024] Os documentos CN 102266270 e US 6646011 descrevem composições cosméticas a base de creme contendo ativos repelentes. Porém, o mecanismo de proteção contra insetos proposto é diferente da presente invenção: o ativo repelente não é continuamente liberado; ao contrário, a formulação retém o ativo por tempo suficiente para manter a ação repelente. O documento CN 102266270 propõe a formação de um filme repelente, no qual o ativo repelente forma complexos com substâncias como EDTA e ciclodextrina, enquanto o documento US 6646011 propõe a formação de um sistema de tensoativos capaz de retardar a degradação dos constituintes da fórmula em água. Em ambos os casos, a ação repelente vai perdendo eficácia com o tempo ou contato com água ou suor. Um sistema nanométrico como o da presente invenção proporciona estabilidade aprimorada sem a necessidade da associação com outras substâncias, ainda que essa associação aumente a estabilidade do sistema como um todo.

[025] O documento US 2012/189681 descreve nanopartículas de liberação prolongada de ativos voláteis, como repelentes, onde existe um núcleo nucleofílico cercado por uma parede polimérica estabilizada por tensoativos. Essas nanopartículas começam o processo de degradação por fotocatalise, liberando o ativo repelente. O processo de degradação dura horas, o que permite maior liberação do ativo. As micelas poliméricas propostas não necessitam de fonte luminosa para a degradação, podendo inclusive ser utilizadas em ambientes escuros propícios ao sono.

[026] Assim, há uma clara necessidade de desenvolver um sistema cosmético ou repelente sem as limitações acima referidas.

[027] Em virtude de todas as informações/limitações acima mostradas, os inventores buscaram e desenvolveram a presente invenção, que proporciona soluções a diversos problemas técnicos. O presente documento descreve formulações de sistemas nanoencapsulados, que visam contornar diversos dos problemas citados acima e promover a aumento na ação e tempo de eficácia do ativo.

Sumário da Criação Industrial e da Invenção

[028] A presente invenção refere-se a uma formulação cosmética contendo pelo menos um sistema nanométrico, um ativo repelente e/ou ativo cosmético para liberação prolongada.

[029] Em um primeiro aspecto, a presente invenção provê um sistema nanométrico constituído de micelas poliméricas.

[030] Em um segundo aspecto, a presente invenção provê um sistema nanométrico constituído de nanoemulsões combinadas com tensoativos.

[031] Em uma concretização, a presente invenção provê um sistema nanométrico contendo uma combinação de pelo menos dois sistemas nanométricos.

[032] Em um terceiro aspecto, a presente invenção provê um sistema nanométrico contendo nanopartículas lipídicas sólidas.

[033] Em um quarto aspecto, a presente invenção provê um sistema nanométrico contendo micropartículas obtidas por atomização via *spray-drying*.

[034] Em um quinto aspecto, a presente invenção provê um sistema nanométrico contido em uma formulação cosmética.

[035] Em uma concretização, a presente invenção provê uma formulação cosmética na forma de creme, loção ou líquido.

[036] Estes e outros aspectos, características e vantagens da invenção se tornarão ainda mais evidentes para os técnicos no assunto a partir da descrição detalhada a seguir e das reivindicações anexas.

Descrição Detalhada da Criação Industrial e da Invenção

[037] A presente descrição visa aprofundar o detalhamento sobre o conceito inventivo, prover exemplos que facilitem a cognição/compreensão do mesmo e fornecer dados técnicos precisos sobre algumas das formas de concretizar o conceito inventivo da invenção. A descrição detalhada também visa evitar a repetição, por terceiros, da extensa experimentação, investimentos financeiros,

de tempo e de atividade intelectual que os inventores/depositante fizeram para resolver os problemas técnicos ora resolvidos.

[038] Para evitar dúvidas quanto à interpretação, qualquer característica descrita em um aspecto da presente invenção pode ser utilizada em outro aspecto da invenção. A palavra “compreendendo” pretende significar “incluindo”, mas não necessariamente “consistindo de” ou “composto apenas por”. Em outras palavras, as etapas ou opções listadas não precisam ser exaustivas. Nota-se que os exemplos fornecidos na descrição abaixo visam esclarecer a invenção, e não devem *per se* ser interpretados como limitantes do escopo da invenção.

[039] A presente invenção apresenta uma formulação cosmética e/ou repelente, ou ainda uma estrutura cosmética ou repelente, de liberação gradativa, contendo o ativo em um ou mais sistemas nanométricos. Em uma concretização, o princípio ativo é encapsulado em micelas poliméricas, nanoemulsão com tensoativos combinados ou nanopartículas lipídicas sólidas, para subsequente incorporação em uma base cosmética.

[040] A invenção é definida pelas 15 cláusulas a seguir:

[041] 1. Composição repelente e/ou cosmética de uso tópico caracterizada por compreender um ativo cosmético e/ou repelente contido em um sistema nanométrico de liberação prolongada.

[042] 2. Composição de acordo com a cláusula 1 caracterizada pelo fato de que o referido sistema nanométrico de liberação prolongada compreende: micelas poliméricas; nanoemulsões; nanopartículas lipídicas sólidas ou combinações dos mesmos.

[043] 3. Composição de acordo com a cláusula 1 ou 2 caracterizada pelo fato de que do sistema nanométrico ser constituído pela combinação de micelas poliméricas em uma nanoemulsão.

[044] 4. Composição de acordo com a cláusula 1 ou 2 caracterizada pelo fato do sistema nanométrico ser constituído de nanoemulsões.

[045] 5. Composição de acordo com a cláusula 1 ou 2 caracterizada pelo fato do sistema nanométrico ser constituído de nanopartículas lipídicas sólidas.

[046] 6. Composição de acordo com qualquer uma das cláusulas 1-5 caracterizada pelo fato de o ativo cosmético e/ou repelente ser selecionado dentre: protetor solar; bacteriostático/antisséptico; antioleosidade; firmador; antiodor; fragrâncias; óleos naturais com função hidratante; Óleo de macadâmia; Óleo de amêndoas; Óleo de Girassol; Óleo de Semente de Uva; Óleo de Rosa Mosqueta; Vitamina E; Vitamina A; Vitamina C; Triclosan; Raffermine (Hydrolyzed Soy Flour); óleo de Catnip; DEET; IR 3535; óleo de citronela; citrodíol; Icaridina, ou combinações dos mesmos.

[047] 7. Composição de acordo com a cláusula 2 ou 3 caracterizada pelo fato das micelas poliméricas serem constituídas de um copolímero de bloco (poloxamer).

[048] 8. Composição de acordo com a cláusula 2, 3 ou 4 caracterizada pelo fato da nanoemulsão ser constituída de pelo menos três tensoativos.

[049] 9. Composição de acordo com a cláusula 2 ou 5 caracterizada pelo fato das nanopartículas lipídicas conterem pelo menos dois componentes lipídicos selecionados de: estearato de octila, óleo de gergelim, óleo mineral, álcool cetosteárico, óleo de mamona e éster de sorbitan.

[050] 10. Composição de acordo com a cláusula 2, 5 ou 9 caracterizada pelo fato do sistema nanométrico ser constituído de micropartículas lipídicas atomizadas via *spray-drying*.

[051] 11. Composição de acordo com a cláusula 10 caracterizada pelo fato das micropartículas lipídicas conterem pelo menos um dos seguintes componentes: ácido esteárico; cera de carnaúba; Compritol 888 ATO; Crodamol; estearato de octila; quitosana; eugenol; ou combinações dos mesmos.

[052] 12. Composição de acordo com qualquer uma das cláusulas 1-11 caracterizada pelo fato de que o sistema nanométrico proporciona liberação do ativo repelente ou cosmético por até 16 horas.

[053] 13. Composição de acordo com qualquer uma das cláusulas 1-12 caracterizada pelo fato de ser útil contra o mosquito *Aedes aegypti* e outros insetos hematófagos.

[054] 14. Composição de acordo com qualquer uma das cláusulas 1-13 caracterizada por ser um creme de aplicação tópica.

[055] 15. Composição de acordo com a cláusula 14 caracterizada pelo creme de aplicação tópica conter pelo menos um umectante, um solubilizante, um agente espessante, um agente formador de filme, um emoliente, um neutralizante e água deionizada, opcionalmente contendo uma fragrância.

[056] São providas a seguir definições que facilitam a compreensão da invenção e devem ser usadas na sua interpretação.

[057] Princípio ativo cosmético:

[058] Os ativos cosméticos podem ser elencados com base na função pretendida, como por exemplo: protetor solar, ativo bacteriostático buscando efeito antisséptico para desodorantes, ativo anti-oleosidade ou ativo firmador para aplicação tópica, ativo antiodor, além de fragrâncias. Todos encapsulados por alguma das nanoestruturas.

[059] Dentre dos ativos cosméticos avaliados destaca-se os óleos naturais com função hidratante, como por exemplo:

- Óleo de macadâmia - Repositor de lipídeos em peles envelhecidas, anti-radicais livres.
- Óleo de amêndoas: possui alto teor de ácido oleico, que é um dos ácidos graxos encontrados em maior concentração nas glândulas da pele. Tem propriedades nutritivas, emolientes, amaciantes, cicatrizantes, protetora dos tecidos, melhorando a flexibilidade e elasticidade da pele auxiliando também nos tratamentos de estrias e rugas.
- Óleo de Girassol: Alto teor de ácidos oleicos, alfa-tocoferóis naturais. Ação anti radicais livres.
- Óleo de Semente de Uva: É indicado para todos os tipos de pele, pois regenera o tecido cutâneo, revitalizando-o.

- Óleo de Rosa Mosqueta: possui substâncias nobres que ativam e aceleram a proliferação de células novas, permitindo a renovação acelerada da pele.

[060] Além dos óleos há a capacidade de nanoestruturas com vitaminas muito importantes para a renovação celular da pele, como por exemplo:

- Vitamina E: possui ação anti-radicais livres e hidratantes. Age como um antioxidante biológico protegendo a pele da oxidação. Seus constituintes celulares inibem a formação de peróxidos lipídicos.
- Vitamina A: Desempenha um importante papel na regulação do crescimento das células epiteliais e manutenção da integridade das mesmas.
- Vitamina C: Ativo antioxidante, que atua também na regeneração celular da pele. Todas as propriedades antioxidantes da vitamina C tem maior eficácia quando está nanoencapsulada, pois trata-se de uma substância instável.

[061] Os extratos vegetais são fontes promissoras de substâncias bioativas, porém em seu estado bruto podem ter a atividade antioxidante comprometida em razão de sua instabilidade físico-química.

[062] Dentre dos ativos cosméticos controladores da transpiração (antiperspirantes ou antitranspirantes) avaliados destacam-se o Triclosan (no máximo 0,3%), como agente desodorante, que é capaz de inibir o crescimento das bactérias na pele, mascarando assim mau odor. Já os ativos antiperspirantes são à base de sais de alumínio. O principal componente ativo dos antiperspirantes é o cloridrato de alumínio, cujos cátions Al^{3+} coagulam as proteínas. O mecanismo de ação dos antitranspirantes é a difusão do sal pelo ducto sudoríparo que após a lenta neutralização da solução ácida de sal metálico, produz um gel ou complexo mucopolissacarídeo. Esta obstrução impede a saída do suor e permanece até que a queratina afetada seja substituída pelos processos normais de renovação celular. Algumas pessoas podem apresentar irritação a componentes derivados do alumínio.

[063] Alguns ativos antiperspirantes avaliados foram: O cloreto de alumínio (aluminum chloride), no entanto, tem o inconveniente de causar irritação da pele, manchas e danos aos tecidos, devido ao pH das soluções. O cloridróxido

de alumínio minimiza os inconvenientes do cloreto de alumínio. Suas soluções apresentam pH mais próximo ao da pele. Outras opções são os complexos de cloridrato de alumínio e zircônio tamponados, que são mais eficazes e menos irritantes que o cloreto de alumínio. Os cloridratos de alumínio e zircônio ativados, por sua vez, são ainda mais eficazes. Outro ativo mais usado atualmente é o AZG, que é obtido pela reação do cloridrato de alumínio com cloreto de zircônio. Esta reação, em presença do aminoácido glicina leva à obtenção dos complexos ZAG. Estes ativos antitranspirantes são usados em formulações anidras, ou seja, que não contém água e apresentam maior redução na sudorese quando comparados ao cloridrato de alumínio.

[064] Outro ativo cosmético interessante para aumento no tempo de ação é o Raffermine (Hydrolyzed Soy Flour). Corresponde a glicoproteínas e polissacarídeos extraídos de frações especiais da soja que promovem efeito firmador prolongado e de longa duração. Atua fortalecendo a estrutura molecular da derme. Seus efeitos são: aumentar a firmeza, elasticidade e tonicidade da pele através do estímulo ao crescimento dos fibroblastos, organização das fibras colágenas e proteção das fibras elásticas da elastose.

[065] A intenção de encapsular ativos de proteção solar é evitar a permeação do ativo FPS na pele. Certas nanoestruturas são bioadesivas, o que permite a manutenção do produto na superfície da pele, sem penetração, e conseqüentemente proporciona maior duração da proteção UVA / UVB. Outra vantagem é a possibilidade de reduzir a quantidade de filtros na fórmula, com a manutenção do mesmo nível de proteção.

[066] Definição da fórmula base:

[067] A primeira parte do processo de produção da fórmula base corresponde ao desenvolvimento de um dos três compartimentos nanométricos contendo o ativo para adição na base cosmética.

[068] Princípio ativo repelente:

[069] Os ativos repelentes preferenciais na invenção são selecionados dentre: óleo de Catnip; DEET; IR 3535; óleo de citronela; citrodio; Icaridina; ou

combinações dos mesmos. As concentrações usadas podem variar, sendo comuns as a seguir indicadas: Óleo de Catnip 10 a 15%, DEET 10 a 25%, IR 3535 10 a 25%, óleo de citronela 10 a 15 %, citrodiole 5 a 10 % ou Icaridina 10 a 20%.

EXEMPLOS

[070] Exemplo 1 - Desenvolvimento de micelas poliméricas:

[071] A micela polimérica é constituída de estruturas contendo o ativo para posterior incorporação em formulação final de longa duração. Dentre as pesquisas realizadas, foram encontrados três tipos de produtos encapsulantes úteis na presente invenção: copolímero em bloco, carnaúba e álcool cetosteárico.

[072] Copolímeros são comercialmente conhecidos como Pluronic, Synperonic e Polaxamers. Eles formam micelas capazes de se combinar com o ativo e otimizar a solubilidade, a estabilidade, a permeabilidade, controlar a liberação e proteger o ativo. O núcleo da micela é hidrofóbico e a corona é hidrofílica.

[073] O objetivo da utilização do copolímero visa desenvolver e caracterizar uma dispersão de micelas poliméricas contendo o ativo e a posterior incorporação de adjuvantes, que permitirão a obtenção de uma formulação final para teste de eficácia.

[074] A micela polimérica mais estável compreende os seguintes espessantes em combinação com o ativo: goma xantana, poloxamer, carbômero, goma guar, carboximetilcelulose e hidroxietilcelulose.

[075] A goma xantana, é um polissacarídeo produzido através da fermentação de glicose, sacarose ou lactose ou ainda secretado pela bactéria *Xanthomonas campestris*. É composta de unidades pentaméricas repetidas compreendendo glicose, manose e ácido glicurônico em proporção molar de 2:2:1. A goma xantana é útil em formulações cosméticas como modificador de reologia e preventivo de separação de fases.

[076] O poloxamer é um agente de consistência, emulsificador de óleo em água, dispersante, umidificante e solubilizante para produtos de pele. É um agente tensoativo solúvel em água e atuando como um emulsionante de HLB elevado.

[077] Carbomero é um polímero acrílico hidrossolúvel utilizado para estabilizar emulsões e dar viscosidade a sistemas. É usado na indústria de cosméticos para fabricação de produtos em gel.

[078] A goma guar é um tipo de polissacarídeo que pertence à classe das fibras solúveis. Forma gel viscoso quando em contato com água, o que acrescenta na viscosidade do produto final. É resistente à variação de pH e quimicamente inerte à óleos e solventes.

[079] Carboxietilcelulose é um polímero aniônico derivado da celulose. Tem grande capacidade de forma géis tanto a frio como a quente. É biodegradável.

[080] Hidroxietilcelulose é um éter não iônico, obtido do processamento da celulose. Solúvel em temperatura ambiente é usado como espessante de uso geral.

[081] Exemplo 2 - Desenvolvimento de nanoemulsão (NE):

[082] Uma segunda concretização de formulação proposta é constituída de uma nanoemulsão. As nanoemulsões, assim como as emulsões convencionais, são sistemas heterogêneos nos quais um líquido imiscível é disperso na forma de gotas em outro líquido. Tais sistemas podem ser estabilizados termodinamicamente pela adição de um tensoativo ou mistura de tensoativos. Invariavelmente, um dos dois líquidos imiscíveis é água e o segundo, uma substância oleosa. O termo nanoemulsão é definido porque dá uma ideia da faixa de tamanho dos glóbulos em nanômetros, é um termo conciso e evita confusões com as microemulsões, que são sistemas termodinamicamente estáveis.

[083] Essas formulações têm sido utilizadas como carreadoras de ativos de baixa solubilidade aquosa, como ativos oleosos diversos. Elas também podem ser utilizadas para promover a estabilização de compostos susceptíveis à

hidrólise, reduzir a irritação ou toxicidade, além de terem potencial para formas de liberação prolongada e possível direcionamento dos ativos para ação específica.

[084] A polidispersividade é uma relação matemática que visa definir o quão uniforme é um polímero, ou seja, qual a proporção entre os diferentes tamanhos de moléculas ou cadeias dentro de um polímero escolhido. Um polímero ideal é monodisperso, e todas as cadeias possuem o mesmo tamanho. Porém, essa é uma situação de idealidade. Na prática, trabalha-se com polímeros polidispersos, com cadeias de diferentes tamanhos, buscando-se uma maior aproximação da monodispersão e, assim, evitando maior variação das propriedades do polímero escolhido. A polidispersividade é calculada através da razão entre a massa molar média ponderal e a massa molar média numérica de um polímero, gerando uma estimativa da distribuição molar do meio e não tendo unidade de medida apresentável.

[085] Um sistema de nanoemulsão usando tensoativos combinados com o ativo foi desenvolvido. O sistema apresentou estabilidade de tamanho e polidispersividade, além de ausência de precipitado e separação de fases, após 21 dias com aparelho Zetasizer, sendo estável em testes de estabilidade extremos.

[086] O sistema é formado após utilização de aparelho Ultraturrax e pelo menos 10 minutos de ultrassom, de modo a melhorar a polidispersibilidade da nanoemulsão.

[087] A emulsão final apresentou belo aspecto branco leitoso brilhante com viscosidade e toque adequados. Apresentou boa espalhabilidade e odor suave, ficando mais característico após secar sobre a pele. O pH dessa formulação foi de 5,0, perfeito para aplicação tópica.

[088] Após vários testes e períodos de estabilidade um dos sistemas de nanoemulsão da invenção demonstrou excelente resultado, e compreende os seguintes componentes: ativo, triglicerídeo caprílico/caprico, poloxamer,

estearato de sorbitan, glicerina, dimeticona copolímero, carbomero, alquil acrilato crosspolímero, trietanolamina e BHT.

[089] Triglicerídeo caprílico/caprico é um tensoativo composto de triglicerídeos de cadeia média, constituídos principalmente por ésteres de ácidos caprílicos e cápricos, com excelente solubilidade em álcool. Essas características fazem esse ingrediente muito importante em formulações farmacêuticas como loções e cremes. É considerado toxicologicamente e dermatologicamente inócuo.

[090] Polaxamer é um agente emulsionante, tensoativo não iônico. É um copolímero tribloco composto de um bloco hidrófobo de polipropilenoglicol central flanqueado por dois blocos hidrofílicos de polietileno glicol.

[091] Estearato de sorbitan é um tensoativo não iônico muito utilizado em bases cosméticas para se obter o equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB) desejável.

[092] Glicerina, também conhecida como glicerol ou propan-1,2,3-triol, é utilizada como agente umectante. O uso de glicerina em bases cremosas também melhora a polidispersividade e diminui o tamanho das partículas.

[093] Dimeticone copolímero é uma emulsão não-iônica 60% composta de um copolímero de divinildimeticona/dimeticona de alto peso molecular e alta viscosidade. Ele facilita a incorporação de polímeros como o carbomer em sistemas de base aquosa.

[094] Carbomero é um copolímero de acrilato reticulado modificado. É um polímero auto molhante e agente espessante, modificador da reologia da formulação, tendo capacidade estabilizadora e suspensora. É projetado especialmente para formulações emulsificantes.

[095] Alquil acrilato crosspolímero é um agente emulsionante. É um tensoativo polimérico do ácido poliacrílico.

[096] Trietanolamina é uma base forte, uma amina terciária e um triol, contendo três grupamentos álcool. É muito útil para ajuste de pH mas usada principalmente como agente alcalinizante.

[097] Exemplo 3 - Desenvolvimento de sistema duplo com micelas poliméricas e nanoemulsão (NE) contendo ativo:

[098] Uma concretização da formulação/sistema da invenção visa incorporar e aumentar a ação de ativos cosméticos e repelentes, com a obtenção de um produto final usando os dois sistemas de encapsulação do ativo citados: a formação de micelas poliméricas e a nanoemulsão. A formulação desta concretização apresenta os componentes indicados na tabela 1.

[099] Tabela 1

Ingrediente	Função
Ácido Caprílico/Triglicerídeo	Emoliente
Ativo cosmético ou repelente	Ativo
Goma Xantana	Espessante
Glicerina	Umectante (glicerina)
Poloxamer	Agente encapsulante / emulsionante
PPG-20 Éter de metilglicose	Prolongador ação ativo
Estearato de Sorbitol	Emulsionante
Polisorbato 60	Emulsionante
Água QSP	Solvente
Fenoxietanol e Caprilil glicol	Preservante
DMDM Hidantoína	Preservante
Copolímero de Dimeticona	Silicone
Dimeticona	Silicone
Carbomer	Espessante
Copolímero de Alquilacrilato	Espessante
Alcool Cetearílico	Agente encapsulante
Cera de <i>Copernicia cerifera</i>	Agente encapsulante

[100] O processo de obtenção consiste na obtenção da micela polimérica com parte do ativo e posterior incorporação dos agentes emulsionantes. A obtenção de creme com característica cosmética foi aprimorada com o uso de glicerina e

silicone. A adição de silicone na concentração de 2% melhora bastante o toque cosmético esperado.

[101] O tamanho das partículas encontradas no sistema final é bom, com tamanhos entre 200 e 600 nanômetros e polidispersividade abaixo de 0,50.

[102] **Exemplo 4 - Desenvolvimento de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) contendo ativo:**

[103] A nanopartícula lipídica sólida, constituída da mistura de lipídeos sólidos e líquidos é um sistema promissor para carrear ativos, com ganho de eficiência quando comparado a formula com o ativo livre, pois a mistura do lipídeo líquido ao lipídeo sólido leva à imperfeições na matriz, o que possibilita a liberação gradual do lipídeo líquido juntamente com o ativo.

[104] Como agente lipídico líquido foram selecionados componentes que tivessem uma boa interação com os ativos. Além da possibilidade de carrear o ativo, houve também a preocupação na função cosmética do lipídeo. O óleo de gergelim possui em sua composição a vitamina E que atua como antioxidante possui ação bactericida e fungicida. O Estearato de octila é um éster emoliente de cadeia ramificada com excelente espalhamento, lubricidade e propriedades residuais sobre a pele e cabelo, oferecendo sensação de emoliência e livre de oleosidade. Deixa a pele com maciez aveludada e reduz o toque oleoso em formulações com alto teor de óleos.

[105] As nanopartículas lipídicas sólidas podem ser produzidas por diversas técnicas. A pesquisa foi desenvolvida através do processo de condensação ou de baixa energia. Este processo utiliza as propriedades físico-químicas do sistema buscando uma emulsificação espontânea, onde ocorre a inversão de fase devido à propriedade específica dos tensoativos em função da temperatura ou interação com outros agentes químicos.

[106] Durante o processo de fusão em alta temperatura, a molécula do tensoativo tem uma curvatura espontânea favorecendo a formação emulsão água/óleo. Este processo de inversão cria tensão na interface do sistema, o que ocasiona redução no tamanho levando a nanoestruturas.

[107] De forma geral, as nanopartículas lipídicas sólidas contém a formulação indicada na tabela 2.

[108] Tabela 2

Princípio ativo	Ativo cosmético ou repelente
Matriz lipídica sólida	Cera de Carnaúba
Agente hidrofóbico	Estearato de octila, óleo de gergelim, óleo mineral, TCM – triglicerídeo de cadeia média.
Tensoativo	Álcool ceto estearílico etoxilado, óleo de mamona hidrogenado e não hidrogenado, éster de sorbitan e éster de sorbitan etoxilado, Copolímero não-iônico.

[109] A melhor proporção de tensoativo encontrada foi de 20% a 30% em relação ao teor de lipídios. A formação da emulsão é visualmente percebida, onde a emulsão sai de uma cor branca e viscosidade leitosa para uma tonalidade cinza e fluida com bordas azuladas, característica da cor da carnaúba em tamanho nanométrico de partícula. A quantidade de água inicial varia entre 20 -35%, para garantir o processo de inversão de fase e proteger os lipídeos do excesso de temperatura, que não deve ultrapassar 95°C.

[110] A relação entre as quantidades de lipídeo líquido + lipídeo sólido + ativo manteve-se em 1:1:1. Para obtenção da NLS é necessário trabalhar com o ponto de fusão de todos os componentes e, mesmo que se utilize um lipídeo sólido como a carnaúba, a mistura de lipídeos líquidos e sólidos interfere na formação da partícula. Devido à necessidade da presença do carreador líquido, na relação de 1:1, a maior dosagem possível de encapsular em NLS foi de 6% de ativo.

[111] Testes mostraram que correlação dos lipídeos sólido e líquido é positiva com 42% de lipídeo sólido e 58% de lipídeo líquido. O processo ficou adequado e reprodutível. A capacidade de encapsulamento do ativo nesta concretização foi de 5%. Um dos tensoativos usados é líquido, de fácil manipulação e HLB

ideal. A adequação da quantidade de alcalinizante foi realizada para melhorar o sistema final.

[112] Na avaliação na nanopartícula lipídica sólida, o ótimo resultado foi obtido na composição do creme com a utilização do Polyglyceryl-2 Sesquiostearate, que é um modificador de reologia e emulsificante junto a uma mistura de emolientes.

[113] O processo de emulsão é a frio, visto que não é aconselhável aquecer a NLS depois de pronta. O espessamento apresenta característica cremosa e sem toque aquoso, passando ideia de hidratação. A formulação apresentou aspectos positivos em todos os parâmetros físico-químicos e cosméticos, com sensorial agradável e de fácil espalhabilidade.

[114] O processo é ponto fundamental para obtenção das NLS. A utilização de choque térmico conduz a partículas com menor diâmetro e menor polidispersidade. A forma de adição da fase aquosa sobre a oleosa afeta significativamente o diâmetro médio e a polidispersividade das partículas. As partículas mantiveram-se estáveis por 30 dias, com alguma variação de tamanho somente quando armazenado em câmara fria. Em outras condições ocorre uma maior variação.

[115] **Exemplo 5 - Análise preliminar de eficácia repelente:**

[116] Teste inicial de análise de eficácia repelente preliminar frente ao vetor *Aedes aegypti* – eficácia até o tempo total de 8 horas. Os três sistemas – micela polimérica, nanoemulsão e nanopartícula lipídica sólida – foram incorporados em creme e mostraram eficácia para até 16 horas.

[117] **Exemplo 6 - Incorporação das micelas poliméricas em base creme para obtenção do produto repelente.**

[118] A tabela 3 mostra a composição desta concretização da invenção, indicando faixas percentuais em peso de cada ingrediente.

[119] Tabela 3

Água desmineralizada	30,00 - 65,00
Ativo DEET	6,00 – 25,00

Poloxamer	2,00 – 10,00
Carbomer	0,20 – 0,50
Trietanolamina	0,10 – 0,25
Ácido Caprílico/ Triglicerídeo	2,00 – 5,00
Fenoxietanol e Caprilil glicol	0,80– 1,50
Copolímero de Dimeticona	2,00 – 4,00
EDTA dissódico	0,10 – 0,20
BHT	0,05 – 0,10
Glicerina	2,00 – 5,00

[120] Como exemplos de sequestrantes e antioxidantes são utilizado EDTA dissódico e BHT respectivamente, que retiram do meio os metais, como o ferro, que catalisam reações de oxidação lipídica.

[121] **Exemplo 7** - Incorporação da Nanoemulsão em base creme para obtenção do produto repelente.

[122] A tabela 4 mostra a composição desta concretização da invenção, indicando percentuais em peso de cada ingrediente.

[123] Tabela 4

Ativo	6,00 – 25,00
Poloxamer	2,00 – 10,00
Ácido Caprílico/ Triglicerídeo	2,00 - 5,00
Carbomer	0,20 – 0,40
Glicerina	2,00 – 5,00
Trietanolamina	0,10 – 0,15
Copolímero de Dimeticona	2,00 – 3,00
Fenoxietanol e Caprilil glicol	0,80 – 1,20
EDTA dissódico	0,10 – 0,20
BHT	0,05 – 0,10
Água destilada	35,00 - 70,00

[124] Assim como no exemplo 7, como agente sequestrante e antioxidante são usados EDTA dissódico e BHT.

[125] **Exemplo 8** - Incorporação da NLS – Nanopartícula Lipídica Sólida em base creme para obtenção do produto repelente.

[126] A tabela 5 mostra a composição desta concretização da invenção, incluindo o princípio ativo, indicando percentuais em peso de cada ingrediente.

[127] Tabela 5

Base NLS 4%	60,00 – 80,00
Ativo livre	10,00 – 20,00
(Poligliceril-2 Sesquiostearato) Hestacerin SAF	0,80 – 1,50
Copolímero de Dimeticona	1,50 – 3,00
Fenoxietanol e Caprilil glicol	0,80 – 1,20
BHT	0,05 – 0,10
EDTA Dissódico	0,10 – 0,20

[128] Assim como nos exemplos 7 e 8, são usados como agente antioxidante e sequestrante o EDTA dissódico e o BHT.

[129] **Exemplo 9** – Preparação de micropartículas lipídicas atomizadas via *spray-drying* contendo ativo (% p/p).

[130] As tabelas 6-9 mostram exemplos desta concretização da invenção, indicando percentuais em peso de cada ingrediente.

[131] Tabela 6

Ácido Esteárico	70
Ativo	30

[132] Tabela 7

Cera de <i>Copernicia cerifera</i>	50
Estearato de Octila	20
Ativo	30

[133] Tabela 8

Chitosan	5,63
Ativo	2,80
Ácido Acético 2,5% p/p (qsp)	100

[134] Tabela 9

Chitosan	6,25
Ativo	3,10
Ácido Acético 2,5% p/p (qsp)	100

[135] Exemplo 10 - Preparação da base creme para incorporação de um sistema nanométrico.

[136] A tabela 10 mostra a composição da base creme usada no presente exemplo, indicando percentuais em peso de cada ingrediente.

[137] Tabela 10

(Poligliceril-2 Sesquiossteato)	2,50 – 5,00
Glicerina	3,00 - 5,00
Estearato de Octila	3,00 - 5,00
PPG-20 Éter de metilglicose	1,00 – 2,00
DMDM Hidantoína	0,15 – 0,25
Água (qsp)	100,00

[138] O depositante, ao depositar este pedido de patente perante o órgão competente/garante, busca e pretende: (i) nomear os inventores em respeito a seus respectivos direitos morais; (ii) indicar inequivocamente que é possuidor do segredo industrial e titular de qualquer forma de propriedade intelectual que dele derivar e o depositante desejar; (iii) descrever em detalhes o conteúdo objeto do segredo, comprovando sua existência nos planos físico e jurídico; (iv) estabelecer a relação entre os exemplos/concretizações e o conceito inventivo

segundo a cognição do depositante e seu contexto, para demonstrar com clareza o alcance de seu bem intangível tutelado e/ou tutelável; (v) requerer e obter os direitos adicionais previstos para as patentes, se o depositante optar por prosseguir com o procedimento administrativo até o final.

[139] A eventual futura publicação do pedido de patente não constitui, em si, autorização de uso comercial por terceiros. Ainda que o conteúdo passe a integrar o mundo *físico* acessível a terceiros, a publicação do pedido de patente nos termos da lei não elimina o status *jurídico* de segredo, servindo apenas e tão somente ao espírito da Lei para: (i) indicar inequivocamente seu possuidor/titular e inventor(es); (ii) cientificar terceiros quanto à existência do referido segredo industrial, do conteúdo para o que se requer proteção patentária e da data de seu depósito, a partir da qual será iniciado o prazo de vigência da exclusividade patentária; e (iii) auxiliar no desenvolvimento tecnológico e econômico do país, a partir da autorização do uso do segredo única e excepcionalmente para fins de estudos e/ou desenvolvimento de novas melhorias, evitando com isso reinvestimento paralelo por terceiros no desenvolvimento do mesmo bem.

[140] Desde logo adverte-se que eventual uso comercial requer autorização do possuidor/titular e que o uso não autorizado enseja sanções previstas em Lei. Neste contexto, dado o amplo detalhamento segundo o qual o conceito e os exemplos foram revelados pelo depositante, os versados na arte poderão, sem muito esforço, considerar outras formas de concretizar a presente invenção de formas não idênticas às meramente exemplificadas acima. Entretanto, tais formas são ou poderão ser consideradas como dentro do escopo de uma ou mais das reivindicações anexas.

Reivindicações

1. Composição repelente e/ou cosmética de uso tópico **caracterizada** por compreender um ativo cosmético e/ou repelente contido em um sistema nanométrico de liberação prolongada.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada** pelo fato de que o referido sistema nanométrico de liberação prolongada compreende: micelas poliméricas; nanoemulsões; nanopartículas lipídicas sólidas ou combinações dos mesmos.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2 **caracterizada** pelo fato de que do sistema nanométrico ser constituído pela combinação de micelas poliméricas em uma nanoemulsão.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2 **caracterizada** pelo fato do sistema nanométrico ser constituído de nanoemulsões.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2 **caracterizada** pelo fato do sistema nanométrico ser constituído de nanopartículas lipídicas sólidas.

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5 **caracterizada** pelo fato de o ativo cosmético e/ou repelente ser selecionado dentre: protetor solar; bacteriostático/antisséptico; antioleosidade; firmador; antiodor; fragrâncias; óleos naturais com função hidratante; Óleo de macadâmia; Óleo de amêndoas; Óleo de Girassol; Óleo de Semente de Uva; Óleo de Rosa Mosqueta; Vitamina E; Vitamina A; Vitamina C; Triclosan; Raffermine (Hydrolyzed Soy Flour); óleo de Catnip; DEET; IR 3535; óleo de citronela; citrodíol; Icaridina, ou combinações dos mesmos.

7. Composição de acordo com a reivindicação 2 ou 3 **caracterizada** pelo fato das micelas poliméricas serem constituídas de um copolímero de bloco (poloxamer).

8. Composição de acordo com a reivindicação 2, 3 ou 4 **caracterizada** pelo fato da nanoemulsão ser constituída de pelo menos três tensoativos.

9. Composição de acordo com a reivindicação 2 ou 5 **caracterizada** pelo fato das nanopartículas lipídicas conterem pelo menos dois componentes lipídicos selecionados de: estearato de octila, óleo de gergelim, óleo mineral, álcool cetosteárico, óleo de mamona e éster de sorbitan.

10. Composição de acordo com a reivindicação 2, 5 ou 9 **caracterizada** pelo fato do sistema nanométrico ser constituído de micropartículas lipídicas atomizadas via spray-drying.

11. Composição de acordo com a reivindicação 10 **caracterizada** pelo fato das micropartículas lipídicas conterem pelo menos um dos seguintes componentes: ácido esteárico; cera de carnaúba; Compritol 888 ATO; Crodamol; estearato de octila; quitosana; eugenol; ou combinações dos mesmos

12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11 **caracterizada** pelo fato de que o sistema nanométrico proporciona liberação do ativo repelente ou cosmético por até 16 horas.

13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12 **caracterizada** pelo fato de ser útil contra o mosquito *Aedes aegypti* e outros insetos hematófagos.

14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13 **caracterizada** por ser um creme ou loção de aplicação tópica.

15. Composição de acordo com a reivindicação 14 **caracterizada** pelo creme de aplicação tópica conter pelo menos um umectante, um solubilizante, um agente espessante, um agente formador de filme, um emoliente, um neutralizante e água deionizada, opcionalmente contendo uma fragrância.

REIVINDICAÇÕES MODIFICADAS

Recebidas pela Secretaria Internacional no dia 14 de Julho de 2017 (14.07.2017)

1. Composição repelente de uso tópico **caracterizada** por compreender um ativo repelente contido em um sistema de micelas poliméricas nanométricas de liberação prolongada.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada** pelo fato de que o referido sistema nanométrico de liberação prolongada compreende adicionalmente nanoemulsões, nanopartículas lipídicas sólidas ou combinações dos mesmos.
3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2 **caracterizada** pelo fato de que do sistema nanométrico ser constituído pela combinação de micelas poliméricas em uma nanoemulsão.
4. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2 **caracterizada** pelo fato do sistema nanométrico ser constituído de combinação de micelas poliméricas e nanopartículas lipídicas sólidas.
5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4 **caracterizada** pelo fato de o ativo repelente ser a Icaridina
6. Composição de acordo com a reivindicação 2 ou 3 **caracterizada** pelo fato das micelas poliméricas serem constituídas de um copolímero de óxido de etileno e óxido de propileno, ou polímero de bloco.
7. Composição de acordo com a reivindicação 2 ou 3 **caracterizada** pelo fato da nanoemulsão ser constituída de pelo menos três tensoativos.
8. Composição de acordo com a reivindicação 2 ou 4 **caracterizada** pelo fato das nanopartículas lipídicas conterem pelo menos dois componentes lipídicos selecionados de: estearato de octila, álcool cetoestearílico e éster de sorbitan.

9. Composição de acordo com a reivindicação 8 **caracterizada** pelo fato das micropartículas lipídicas conterem pelo menos um dos seguintes componentes: ácido esteárico, cera de carnaúba, triglicérides do ácido cáprico e caprílico, estearato de octila.

10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 **caracterizada** pelo fato de que o sistema de micelas poliméricas nanométricas proporciona liberação do ativo repelente por até 16 horas.

11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10 **caracterizada** pelo fato de ser útil contra o mosquito *Aedes aegypti* e outros insetos hematófagos.

12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11 **caracterizada** por ser um creme de aplicação tópica.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12 **caracterizada** pelo creme de aplicação tópica conter pelo menos um umectante, um solubilizante, um agente espessante, um agente formador de filme, um emoliente, um neutralizante, uma fragrância ou não e água deionizada.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2017/050042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 8/06 (2006.01), A61Q 17/00 (2006.01), A61Q 17/02 (2006.01), A01N 25/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, GOOGLE PATENTS, SCIENCE DIRECT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2013266625 A1 (YISSUM RES DEV CO [IL]) 10 October 2013 (2013-10-10) see abstract; paragraphs 56, 69 and 95.	1 3, 7 a 11, 15
X Y	WO 2013112989 A1 (MERIAL LTD [US]) 01 August 2013 (2013-08-01) see abstract; page 1, lines 9-16; page 11, lines 26-31; table 5.	1 3, 7 a 11, 15
X Y	Asnawi, S. <i>et al.</i> "Formulation of geranium oil loaded solid lipid nanoparticles for mosquito repellent application". Journal of Chemical and Natural Resources Engineering, special edition: 90-99, 2008. see the whole document.	1, 2, 5, 14 3, 7 a 11, 15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05/05/2017

Date of mailing of the international search report

18/05/2017

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2017/050042

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	<p>Sakulku, U. <i>et al.</i> "Characterization and mosquito repellent activity of citronella oil nanoemulsion". <i>International Journal of Pharmaceutics</i>, 372: 105-111, 2009.</p> <p>See the whole document.</p> <p>-----</p>	1, 2, 4, 6, 12, 14 3, 7 a 11, 15
X Y	<p>Nuchuchua, O. <i>et al.</i> "In vitro characterization and mosquito (<i>Aedes aegypti</i>) repellent activity of essential-oils-loaded nanoemulsions". <i>AAPS Pharm Sci Tech</i>, vol. 10, n° 4: 1234-1242, 2009.</p> <p>See the whole document.</p> <p>-----</p>	1, 2, 4, 6, 13, 14 3, 7 a 11, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2017/050042

US 2013266625 A1	2013-10-10	AU 2012210179 B2	2016-06-16
		CA 2825016 A1	2012-08-02
		CN 103442677 A	2013-12-11
		CN 105853393 A	2016-08-17
		EP 2667843 A2	2013-12-04
		EP 2667844 A2	2013-12-04
		IL 227591 D0	2013-09-30
		JP 2014505695 A	2014-03-06
		KR 20140041438 A	2014-04-04
		US 2014079642 A1	2014-03-20
		US 2015374627 A1	2015-12-31
		US 2016228497 A1	2016-08-11
		US 2017065533 A1	2017-03-09
		WO 2012101638 A2	2012-08-02
		WO 2012101639 A2	2012-08-02
-----	-----	-----	-----
WO 2013112989 A1	2013-08-01	AU 2013211827 A1	2014-08-21
		CA 2862400 A1	2013-08-01
		EP 2871953 A1	2015-05-20
		HK 1205876 A1	2015-12-31
		MX 2014008950 A	2014-10-24
		NZ 627875 A	2016-07-29
		US 2014213643 A1	2014-07-31
		US 8999362 B2	2015-04-07
-----	-----	-----	-----

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

A61K 8/06 (2006.01), A61Q 17/00 (2006.01), A61Q 17/02 (2006.01), A01N 25/00 (2006.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

A61K, A01N

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

EPODOC, GOOGLE PATENTS, SCIENCE DIRECT

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
X Y	US 2013266625 A1 (YISSUM RES DEV CO [IL]) 10 outubro 2013 (2013-10-10) Ver resumo; parágrafos 56, 69 e 95.	1 3, 7 a 11, 15
X Y	WO 2013112989 A1 (MERIAL LTD [US]) 01 agosto 2013 (2013-08-01) Ver resumo; página 1, linhas 9-16; página 11, linhas 26-31; Tabela 5.	1 3, 7 a 11, 15
X Y	Asnawi, S. <i>et al.</i> "Formulation of geranium oil loaded solid lipid nanoparticles for mosquito repellent application". Journal of Chemical and Natural Resources Engineering, special edition: 90-99, 2008. Ver documento inteiro.	1, 2, 5, 14 3, 7 a 11, 15

 Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C Ver o anexo de famílias das patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

"E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

"L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial

"O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.

"P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não conflita como depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.

"X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.

"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.

"&" documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional

05/05/2017

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

18/05/2017

Nome e endereço postal da ISA/BR


 INSTITUTO NACIONAL DA
 PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 Rua Sao Bento nº 1, 17º andar
 cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ

N° de fax:

+55 21 3037-3663

Funcionário autorizado

Paula Salles de Oliveira Martins

N° de telefone:

+55 21 3037-3493/3742

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
X Y	Sakulku, U. <i>et al.</i> "Characterization and mosquito repellent activity of citronella oil nanoemulsion". International Journal of Pharmaceutics, 372: 105-111, 2009. Ver documento inteiro. -----	1, 2, 4, 6, 12, 14 3, 7 a 11, 15
X Y	Nuchuchua, O. <i>et al.</i> "In vitro characterization and mosquito (<i>Aedes aegypti</i>) repellent activity of essential-oils-loaded nanoemulsions". AAPS Pharm Sci Tech, vol. 10, nº 4: 1234-1242, 2009. Ver documento inteiro. -----	1, 2, 4, 6, 13, 14 3, 7 a 11, 15

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL
 Informação relativa a membros da família de patentes

Depósito internacional Nº

PCT/BR2017/050042

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
US 2013266625 A1	2013-10-10	AU 2012210179 B2	2016-06-16
		CA 2825016 A1	2012-08-02
		CN 103442677 A	2013-12-11
		CN 105853393 A	2016-08-17
		EP 2667843 A2	2013-12-04
		EP 2667844 A2	2013-12-04
		IL 227591 D0	2013-09-30
		JP 2014505695 A	2014-03-06
		KR 20140041438 A	2014-04-04
		US 2014079642 A1	2014-03-20
		US 2015374627 A1	2015-12-31
		US 2016228497 A1	2016-08-11
		US 2017065533 A1	2017-03-09
		WO 2012101638 A2	2012-08-02
WO 2012101639 A2	2012-08-02		
-----	-----	-----	-----
WO 2013112989 A1	2013-08-01	AU 2013211827 A1	2014-08-21
		CA 2862400 A1	2013-08-01
		EP 2871953 A1	2015-05-20
		HK 1205876 A1	2015-12-31
		MX 2014008950 A	2014-10-24
		NZ 627875 A	2016-07-29
		US 2014213643 A1	2014-07-31
		US 8999362 B2	2015-04-07
-----	-----	-----	-----