"SISTEMA LIPÍDICO NANOPARTICULADO CONTENDO NANOPARTÍCULAS DE FOSFATOS DE CÁLCIO COM SUPERFÍCIE FUNCIONALIZADA COM AÇÃO FOTOPROTETORA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES CONTENDO O MESMO"

A presente invenção refere-se à aplicação de fosfatos de cálcio sintético, como pigmento inorgânico com ação fotoprotetora em produtos cosméticos para aplicação na pele, a fim de proporcionar fotoproteção contra a radiação ultravioleta (UV).

A presente invenção também é voltada para os processos de produção desses fosfatos de cálcio sintético, minerais sintéticos produzidos em laboratório que contêm relação entre os íons de cálcio (Ca^{2+}) e grupos fosfatos (PO_4^{3-}). A invenção engloba a técnica de precipitação por via úmida seguida por tratamento térmico a temperaturas pré-estabelecidas. A reação de precipitação via úmida, ocorre através da precipitação do reagente fonte de íons Ca^{2+} em uma solução fonte de fosfato (PO_4^{3-}), mantendo-se durante todo o processo de síntese o controle do pH. Após a reação de síntese ocorre a maturação em intervalo de tempo entre alguns minutos até meses, seguida, ou não de um tratamento térmico em atmosfera aberta e controlada em temperatura na faixa de 100°C a 1200°C. As condições de pH, tempo de maturação e temperatura de tratamento térmico vão definir as propriedades finais das partículas inorgânicas dos fosfatos de cálcio.

Por fim, a presente invenção também consiste na modificação da superfície (funcionalização) do fosfato de cálcio e encapsulamento, da nanopartícula funcionalizada, em carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN).

Esses nanocarreadores, contendo o fosfato de cálcio com superfície funcionalizada, compreendem diâmetro na faixa de 1 nm a 1000 nm, sendo preferencialmente utilizados como único filtro solar com capacidade para a fotoproteção dotado de excelente biocompatibilidade, baixa toxicidade cutânea, menor efeito de branqueamento e capacidade de prevenir o câncer de pele e envelhecimento precoce.

Para o ser humano a exposição excessiva da pele desprotegida à radiação ultravioleta (UV), especialmente nos horários de maior incidência solar, das dez às dezesseis horas, provoca reações de oxidação nas várias

camadas cutâneas através da degradação do sistema imunológico pela modificação da atividade celular, causando vários tipos de lesões, como eritemas visíveis, sensibilização e irritação da epiderme, foto-envelhecimento celular e danos genéticos recuperáveis e permanentes. A radiação ultravioleta (UV) tem grande capacidade de estimular o desenvolvimento do câncer de pele, além de aumentar as taxas da atividade metabólica de células tumorais já existentes.

A literatura constata uma relação entre absorção de fótons UV e aumento na ocorrência de reações que acarretam formação de radicais livres no organismo. Em especial, estudos realizados no Brasil pelo INCA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER) indicam que o número de casos de câncer no Brasil passou de meio milhão em 2010, sendo que o tipo de câncer mais freqüente na população foi o câncer da pele.

O câncer da pele, melanoma e não melanoma (carcinoma basocelular e espinocelular) é a neoplasia de maior incidência em várias partes do mundo e também no Brasil. Nas estimativas do INCA o câncer da pele do tipo não melanoma totalizará 114 mil novos casos e o câncer da pele do tipo melanoma totalizará 06 mil novos casos para o ano de 2010. Além da grande magnitude do problema, existem evidências de tendências quanto ao aumento da morbidade e mortalidade por câncer da pele, o que impõe sua consideração como problema de saúde pública, mas de controle factível pela prevenção. No Brasil, a consciência da gravidade do problema entre os responsáveis pela saúde pública é influenciada pela idéia de que a mestiçagem racial determinaria um baixo risco para a população brasileira. Sem, dúvida, o câncer da pele não melanoma é mais freqüente em pessoas de pele mais clara e sensível ao sol, o que não invalida o risco de ocorrência em pessoas de pele negra. Os dados estimados pelo INCA demonstram a gravidade do problema no país. Os danos à saúde, provocados pela exposição à radiação solar, em particular a ocorrência do câncer da pela podem ser diminuídos pela utilização de protetores solares. Os quais previnem, de forma geral, as queimaduras e reduzem o acúmulo de todas as lesões induzidas pela exposição excessiva à radiação solar.

Devido aos riscos e efeitos da radiação ultravioleta solar sobre a pele humana a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o uso regular de

protetor solar em crianças e adultos de todas as faixas etárias em dias ensolarados. Neste sentido, são comercializados produtos cosméticos de diversas naturezas para proteção a radiação solar e atualmente esses produtos representam uma parte significativa e economicamente ativa do mercado de cosmético global.

A composição dos fotoprotetores depende da natureza dos filtros solares responsáveis pelo efeito, em geral esses fotoprotetores contêm uma mistura de substâncias de diversas naturezas aumentando a abrangência de proteção em todo espectro ultravioleta ou sintonizando e prevalecendo a proteção em uma única região do espectro ultravioleta de interesse, por exemplo, maior proteção na região UVA 400 nm - 315 nm ou proteção no UVB 315 nm - 280 nm (ISO-DIS-21348). Neste campo, os fotoprotetores para a radiação ultravioleta podem ser classificados de modo geral de acordo com a natureza dos filtros solares, sendo os filtros solares classificados em orgânicos ou inorgânicos (pigmentos inorgânicos).

Originalmente os fotoproterores possibilitam a exposição prolongada a radiação solar. Promovem o bronzeamento, são recomendados para a prevenção do câncer da pele, minimizam os efeitos do envelhecimento cutâneo e outros problemas relacionados a anomalias de pigmentação. Sendo então utilizados regulamente por milhões de pessoas.

Ao longo do século passado, surgiram muitas substâncias orgânicas com eficiência na prevenção de eritemas solar como o *p*-amino benzóico (PABA). Os filtros orgânicos são capazes de absorver e atenuar a energia da radiação UVA e UVB, mas não são fotoquimicamente inertes, já que o sistema de proteção da epiderme para esses compostos se baseia nos mecanismos de absorção da energia proveniente dos raios solares que excitam as moléculas orgânicas a um estado de maior energia e, portanto, a energia dissipada pela epiderme é atenuada. Entretanto, a energia absorvida é convertida para diversas outras formas de energias, por exemplo, a conversão em energia térmica que pode afetar diretamente os estados vibracionais das ligações químicas no filtro orgânico gerando sobreaquecimento e irritações localizadas pela epiderme.

Os filtros inorgânicos, em contraste, formam uma barreira física visível de " efeito branqueamento" que promove a reflexão e/ou difusão de grande

parte da luz solar incidente e apresentam uma natureza inerte aos raios solares, já que não existe uma transferência ou conversão da energia absorvida e, consequentemente, são mais estáveis que os filtros químicos. Filtros inorgânicos são constituídos, preferencialmente, por partículas de tamanho da ordem da radiação incidente, uma vez que, o espalhamento máximo da luz ocorre na presença de partículas com diâmetro aproximadamente igual ao comprimento de onda (λ) da luz incidente. Para não ocorrer à formação de uma película branca sobre a pele, o tamanho de partícula não pode ser da mesma ordem de grandeza do comprimento de onda do espectro visível, assim as partículas devem ser menores que 400 nm.

Destacando que os fotoproterores possibilitam a exposição prolongada a radiação solar e que são utilizados regulamente por milhões de pessoas, o uso por um longo período deve ser considerado, uma vez que algumas substâncias, que agem como fotoprotetores, podem causar alergias, reações fototóxicas e irritação cutânea.

Neste contexto as substâncias que agem como fotoprotetores, os filtros solares, devem apresentar segurança, eficácia e baixo potencial de irritação. Sendo os filtros solares inorgânicos potenciais candidatos a serem utilizados na fotoproteção, uma vez que apresentam todas estas características, sendo inclusive, indicados para uso infantil e em pessoas com pele sensíveis.

Os minerais opacos como o óxido de zinco (ZnO), dióxido de titânio (TiO_2), óxido de magnésio (MgO) e óxido de ferro (Fe_2O_3) são os principais filtros solares de natureza inorgânica ou pigmentos inorgânicos com ação fotoprotetora descrita. Por se tratar de partículas e grãos os filtros inorgânicos causam problemas sensoriais devido a formação de uma película, opaca de proteção, não uniforme devido aos fenômenos de agregação das partículas. Com o desenvolvimento da presente invenção este inconveniente tem sido limitado com o uso de pigmentos inorgânicos fotoprotetores com superfície modificada ou funcionalizada encapsulados em carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN). O uso de pigmentos inorgânicos fotoprotetores com superfície modificada ou funcionalizada permite a obtenção de uma superfície de partícula com caráter hidrofóbico, condição necessária para veicular estas partículas inorgânicas em formulações cosméticas. Permitindo uma melhor dispersão das partículas inorgânicas, favorecendo uma maior afinidade com a

epiderme, proporcionando a formação de uma película transparente devido a homogeneidade das partículas e diminuição no estado de agregação, e conseqüentemente, uma maior eficiência de proteção.

Em relação à toxicidade para a pele humana os pigmentos inorgânicos fotoprotetores que apresentam o zinco em sua estrutura (ZnO), não especificam nenhuma restrição pelo fato do zinco ser encontrado em sistemas biológicos no núcleo das células, nos cromossomos e ribossomos. A insuficiência deste elemento provoca a inibição do crescimento devido ao seu papel importante na divisão celular, por exemplo como agente regulador de síntese de DNA. O corpo humano contém 3g de zinco para 75 Kg de massa corpórea, sendo que no osso humano o zinco é encontrado em maior abundância, da ordem de 0,0217% em peso. Já a concentração do zinco em outros tecidos e plasma sanguíneo é mais baixa, variando de 13 a 17 μM.

Em contraste, são encontradas restrições ao dióxido de titânio (TiO_2) , por esse não se tratar de um composto fisiológico e em certas condições se tornar um precursor de radicais livre com a geração de espécies de oxigênio reativo (ROS) em ambientes fisiológico, os quais podem provocar oxidação e degradação celular ocasionando a formação de câncer. O óxido de titânio é suscetível a excitação de radiação ultravioleta, por se tratar de um óxido de metal de semi-condutor que possui *band gap* de 3.2 eV a 2.96 eV. Portanto, a incidência de radiação ultravioleta com comprimento de onda inferior a 385 nm irá excitar as moléculas de TiO_2 e promover elétrons da banda de valência para banda de condução beneficiando vários processos fotocatalíticos e gerando quantidades significativas de ROS no corpo humano.

Outro pigmento inorgânico fotoprotetor que tem sido investigado e faz parte das reivindicações da presente invenção são as bases inorgânicas fotoprotetora de sais, óxidos e cloretos de cromo (Óxido Cromoso (CrO), Óxido Crômico (Cr_2O_3), Trióxido de Cromo (CrO_3), nitrato de cromo III $Cr(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ e Cloreto de Cromo $CrCl_3$) aliados a compostos de fosfatos de cálcio. O cromo está presente em todos os organismos vivos por se tratar de um elemento com funções fisiológicas, sendo o cromo trivalente tem o papel ativador de enzimas para estabilização de proteínas e ácidos nucléicos. No entanto há restrições quanto ao percentual de cromo no organismo. O FDA (*Food and Drug*

Administration) estabelece 120µg como quantidade limite de ingestão diárias, para evitar seu acumulo no organismo e sua toxidade celular.

Um aspecto importante da novidade da presente invenção diz respeito ao desenvolvimento de um novo pigmento inorgânico com ação fotoprotetora frente a radiação ultravioleta (UV) através da funcionalização das nanopartículas de fosfatos de cálcio puros e dopados com certas concentração de metais de transição como o Zinco (Zn^{2+}), Cromo (Cr^{3+}) e outros da série 3d encapsulados em carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN). Esse novo pigmento inorgânico estará presente em composições/formulações farmacêuticas/cosméticas para fotoproteção frente à radiação ultravioleta (UV).

Para incorporar filtros solares inorgânicos em composições/formulações com ação fotoprotetoras é comum misturá-los em lipídeos líquidos e então dispersá-los em uma emulsão do tipo óleo/água. No entanto, nestes casos, as formulações geralmente necessitam de altas concentrações do filtro inorgânico (o que compromete a sua qualidade cosmética) ou da combinação deste com outra substância para obter um aceitável fator de proteção solar. A instabilidade física das emulsões que veiculam pigmentos inorgânicos com ação fotoprotetora é amplamente detectável, principalmente em relação à manutenção da dispersão das partículas inorgânicas no meio. A utilização de compostos inorgânicos micronizados tem se mostrado como uma alternativa para a resolução do problema de instabilidade. Assim como a produção de compostos inorgânicos biocompatíveis em escala nanométrica. O que justifica a presente invenção quando da utilização dos fosfatos de cálcio em escala nanométrica com superfície funcionalizada encapsulados em carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN).

Sistemas carreadores têm sido desenvolvidos para aumentar a eficiência e a eficácia de produtos com ação fotoprotetora.

Os Lipídeos Sólidos Nanoestruturados (LSN) têm sido introduzidos como carreadores para uma série de fármacos e ativos cosméticos. Sendo então definidos como sistemas de liberação em escala nanométrica obtidos a partir de lipídeos sólidos dispersos em meio aquoso. Os LSN combinam as vantagens de outros sistemas carreadores do tipo coloidal, evitando claramente suas desvantagens. Sendo assim, propostos como alternativa para as nanopartículas poliméricas, emulsões, nanosuspensões, lipossomas, entre

outros. As vantagens da utilização dos LSN incluem claramente a composição (biocompatibilidadde), o rápido e efetivo processo de produção incluindo a possibilidade de produção em grande escala, o aumento da estabilidade de compostos orgânicos no caso de substância de natureza orgânica encapsulada, entre outras.

Estudos vêm sendo desenvolvidos no sentido de avaliar a utilização dos LSN como carreadores para substâncias com ação estes avaliaram a eficácia de um sistema carreador com base em lipídeos sólidos nanoestruturados para veiculação de um fotoprotetor de natureza orgânica. Foi observado que os LSN favoreceram a diminuição da quantidade do 3-benzofenona, filtro orgânico utilizado, considerando a potencialização do efeito fotoprotetor uma vez que os LSN também apresentam ação fotoprotetora por reflexão e/ou espalhamento de radiação. Sendo considerados promissores carreadores para filtro solar de natureza orgânica.

Variações no estado físico dos lipídeos utilizados no desenvolvimento dos nanocarreadores lipídicos também têm sido avaliadas, com o objetivo de otimizar a eficiência de encapsulação e o potencial de controle da liberação de fármacos. Estudos compararam nanocarreadores lipídicos obtidos a partir de ceras e glicerídeos, como materiais lipídicos, considerando eficiência de encapsulação, distribuição do tamanho de partícula após a obtenção e a estocagem, utilizando retinol como modelo de fármaco. A rápida degradação do retinol foi associada à expulsão do fármaco do carreador. A manutenção de estabilidade indicou uma efetiva encapsulação na fase lipídica da nanopartícula. Os nanocarreadores lipídicos obtidos a partir dos glicerídeos, demonstraram uma boa encapsulação do fármaco, porém uma baixa estabilidade física. Em contraste os nanocarreadores lipídicos obtidos a partir da cera apresentaram uma baixa taxa de encapsulação e uma boa estabilidade física. Sendo as diferenças justificadas pelo arranjo cristalino das estruturas.

Nos últimos anos os LSNs e suas variações têm sido denominados *Carreadores Lipídicos Nano estruturados* (CLN) e tem atraído as atenções como um novo sistema de carreação para substâncias com ação fotoprotetora de natureza orgânica e inorgânica.

Os *CLN*, podem ser resultado de misturas binárias entre lipídeos termoplásticos, lipídeos líquidos e emulsionantes. A proposta original para esta

mistura objetivou, evitar os problemas causados durante a recristalização do lipídeo sólido que normalmente causa a expulsão do material encapsulado, observado no sistema LSN. O resultado desta combinação, além de promover uma maior retenção do material encapsulado, oferece proteção contra a degradação química, contribui para a solubilização de fármacos pouco solúveis, e em particular para os produtos com ação fotoprotetora, favorecem ao aumento do fator de proteção solar.

Estudos caracterizaram um nanocarreador obtido a partir da mistura de lipídeos sólidos e líquidos considerando a baixa capacidade de retenção e a limitação na capacidade de controlar a liberação de fármacos, observados nos nanocarreadores obtidos a partir de lipídeos sólidos. A caracterização físico-química demonstrou uma significativa incorporação do lipídeo líquido à matriz sólida nanoestruturada, considerando que a inclusão do lipídeo líquido ao sistema não interferiu na recristalização do lipídeo sólido o que provavelmente poderia levar ao aumento da taxa de retenção e da capacidade de controlar a liberação de fármacos.

Nos últimos anos vem sendo desenvolvidos sistemas carreadores com base na mistura binária entre a cera de carnaúba e o oleato de decila, para dispersão de compostos inorgânicos (sulfato de bário, carbonato de estrôncio e dióxido de titânio) com ação fotoprotetora, em meio aquoso. Observando o aumento significativo do efeito fotoprotetor. Este aumento foi associado ao efeito promovido pelo pigmento inorgânico somado ao efeito fotoprotetor atribuído ao nanocarreador. Posteriormente os autores atribuíram o aumento do efeito fotoprotetor ao nanocarreador associando este à composição da cera de carnaúba De forma geral, a encapsulação de compostos inorgânicos, com ação fotoprotetora, em nanocarreadores obtidos a partir de misturas binárias entre lipídeos sólidos e líquidos favorece o aumento do fator de proteção solar. Interferindo positivamente na viscosidade do sistema, uma vez que favorece a formulação um melhor poder de fixação sobre a pele. Favorece também a estabilidade física, no que se refere à dispersão das partículas no meio a partir de valores adequados de potencial-zeta. Demonstrando, assim, a possibilidade do desenvolvimento de produtos com ação fotoprotetora, a partir da formulação racional entre compostos inorgânicos e matrizes lipídicas nanoestruturadas.

A comunidade científica observou que formulações cosméticas de

compostos inorgânicos da relação entre os íons de fosfato, íons de hidroxila e cálcio (compostos derivados do grupo dos fosfatos de cálcio) misturados com as bases de filtro solar orgânico já existentes formam juntas um protetor híbrido (filtro físico + filtro químico) o que possibilita um aumento no valor absoluto do fator de proteção solar (FPS). Portanto, neste tipo de produto a presença de nanopartículas inorgânicas reduz a carga de filtro orgânico na formulação cosmética e reduzindo, assim, as suas características negativas já citadas.

Remetendo ao fator de proteção solar (FPS), esse é um indicador absoluto da capacidade de proteção do filtro a radiação solar, entretanto é relevante ressaltar que o valor rotulado do FPS dos filtros corresponde a filtragem em relação a radiação UVB (315 nm - 280 nm), sendo impreciso estimar o nível de proteção a radiação UVA (400 nm - 315 nm) (ISSO 21348 *Process for Determining Solar Irradiances*) considerando apenas os valores absolutos do FPS dos filtros solares. Para tanto, existem novos métodos espectrofotométricos *in vitro* como o teste de determinação de comprimento de onda crítico e nível de proteção a radiação UVA o FPUVA (COLIPA *in vitro method for the dermination of rhe UVA protection factor and " critical wavelingth " values of sunscreen, 2009)*.

A capacidade da radiação UV em induzir reações fotoquímicas ocorre pelo fato desta ser a de menor comprimento de onda e, por tanto, a mais energética. E também, por apresentar a capacidade de permear através das estruturas da pele. Freqüentemente a radiação UVA não causa irritação na pele e quando comparada à radiação UVB sua capacidade de induzir a irritação é cerca de mil vezes menor. No entanto, penetra mais profundamente na derme, estimulando a produção de melanina, promovendo o bronzeamento. Normalmente causa dano ao sistema vascular periférico, induz ao câncer de pele, e é mais abundante que a radiação UVB.

A radiação UVB, com grande freqüência induz ao bronzeamento da pele, causa queimaduras solares e provoca envelhecimento precoce da pele. Pode provocar lesões ao DNA, além de suprimir a resposta imunológica da pele. Dessa forma a presente invenção prever a penetração das partículas funcionalizadas em regiões mais profundas da pele devido ao fato de apresentarem diminutas dimensões e serem funcionalizadas e encapsuladas com material lipídico, o que favorece a interação com a camada córnea da

pele. Camada esta formada basicamente por célulsa queratinizadas e uma matriz lipídica compatível com os lipídeos utilizados na funcionalização e encapsulação do fosfato de cálcio. O que favorece a eficiência do fator de proteção solar (FPS) estimado.

Trabalhos científicos relatam sobre a potencial comercialização destes filtros híbridos capazes de gerar excelentes valores de FPS e baixa toxicidade cutânea através da sinergia entre as moléculas químicas e nonopartículas inorgânicas biocompatíveis. Entretanto, a nova tecnologia proposta na presente invenção difere dos demais processos desenvolvidos acima citados para a obtenção de filtro solar, já que o foco desta invenção é o desenvolvimento tecnológico de um filtro solar de natureza inorgânica sendo composto por nanopartículas biocompatíveis, como por exemplo, os fosfatos de cálcio funcionalizados e encapsulados em carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) como principal responsável pelo fator de proteção solar (FPS) da composição/formulação cosmética fotoprotetora.

Logo um aspecto importante da presente invenção diz respeito ao desenvolvimento de uma nova formulação/composição contendo fosfatos de cálcio em escala nanométrica (hidroxiapatita (HAP), por exemplo) com superfície funcionalizada (HAPAE) encapsulados em CLN. Estas formulações/composições favorecem a prevenção de danos cutâneos causados pela exposição à radiação solar devido ao efeito fotoprotetor promovido pelas partículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada encapsulados em CLN. Essas partículas apresentam como principal característica a capacidade de se dispersar de forma homogênea quando incorporadas em emulsões fluidas, emulsões cremosas e/ou hidrogéis. Essa homogeneidade favorece a formação de uma película transparente quando aplicada na superfície da pele. Essa película é homogênea e capaz de reduzir o "efeito branqueamento" comumente observado em produtos destinados a fotoproteção que apresentam em sua composição pigmento inorgânicos, como filtro solar. Um outro aspecto relevante da presente invenção refere-se a capacidade de interação com estrato córneo e a penetração até a epiderme viável o que favorece a fotoproteção ao espectro UV.

É objetivo da presente invenção um nanosistema lipídico sólido e/ou híbrido (lipídeo sólido e lipídeo líquido) como base para produtos

farmacêuticos/cosméticos destinados a fotoproteção contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio puros e dopados com certas concentração de metais de transição da série 3d (Vanádio, Titânio, Cromo, Manganês, Ferro, Cobalto, Níquel, Cobre e Zinco) com superfície funcionalizada compreendendo:

a) Modificar/funcionalizar de partículas nanométricas de fosfatos de cálcio e encapsular em CLN.

b) Obter um sistema carreador.

Em um aspecto preferencial, o carreador é definido como nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), nanopartículas lipídicas híbridas (NLH) e/ou nanocarreadores lipídicos (CLN) sendo obtido pelo uso dos citados fosfatos de cálcio em escala nanométrica com superfície funcionalizada. Especificamente, os fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada apresentam natureza lipofílica, essa natureza lipofílica é favorecida pela modificação da superfície com substâncias de natureza lipídica, sendo elas preferencialmente o ácido esteárico, a cera de carnaúba e a cera de abelha, não limitando o uso de outras espécies de lipídeos sólidos.

Em um aspecto preferencial, o carreador apresenta em sua composição lipídeos sólidos unicamente e/ou uma mistura de lipídeos sólidos e líquidos.

É um adicional objeto da presente invenção um processo de preparo destes sistemas compreendendo as etapas de:

a) Modificar a superfície do fosfato de cálcio preferencialmente pelo ácido esteárico, não limitando a utilização de outros agentes de natureza lipídica e/ou polimérica;

b) Obter o carreador na forma de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS).

c) Obter o carreador na forma de nanopartículas lipídicas híbridas (NLH).

d) Submeter o carreador (NLS e/ou NLH) a um processo de secagem: secagem por atomização (spray drying), leito fluidizado e liofilização.

Em uma realização preferencial o processo de secagem é a liofilização.

É um objetivo adicional da presente invenção uma composição compreendendo:

a) Pelo menos um sistema lipídico nanoparticulado, onde este sistema compreende:

a.1) o fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada.

a.2) um carreador.

Em uma realização preferencial, a composição é uma formulação cosmética, uma emulsão fluida, uma emulsão cremosa e/ou um hidrogel.

A presente invenção refere-se a uma nova formulçação/composição farmacêutica/cosmética de filtro solar inorgânico para proteção cutânea contra a radiação UVA (400 nm - 315 nm) e UVB (315 nm - 280 nm) (ISSO 21348 *Process for Determining Solar Irradiances*). Constituído por um sistema carreador matricial biocompatível como estrutura carreadora para fosfatos de cálcio dopados com metais de transição apresentando superfície funcionalizada.

A técnica da presente invenção de funcionalização da superfície e encapsulação em carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) aliada à estabilidade da constituição química da matriz do fosfato de cálcio sintético dotado das propriedades físicas desejadas provenientes da incorporação de metais de transição da série 3d (Vanádio, Titânio, Cromo, Manganês, Ferro, Cobalto, Níquel, Cobre e Zinco) possibilita a viabilização da referida composição como um excelente agente fotoprotetor à base de filtro solar inorgânico para a proteção contra a radiação solar ultravioleta (UV).

Os fosfatos de cálcio são minerais que contêm íons de cálcio (Ca^{2+}) em conjunto com outros grupos fosfatos. Dentre eles destacam: a brushita [$CaHPO_4 2H_2O$], fosfato tricálcio [TCP, $Ca_3(PO_4)_2$] e a hidroxiapatita [HAP,$Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$] (DOROZHKIN, 2009), sendo essa última fase similar a fase inorgânica constituinte do osso humano.

Para efeitos da presente invenção, subentende-se que o termo "fosfatos de cálcio" indicado pela fórmula estequiométrica $Ca_y(PO_z)_w(O_kH)_v$ (Os subíndices Y, Z, W, K, V assumem valores definidos dependendo da razão Ca/P desejada) também abrange unilateralmente os compostos de hidroxiapatia [HAP - $Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$], beta tricálcio fosfato [β-TCP –$Ca_3(PO_4)_2$], α-Fosfato Tricálcio [α-TCP α-$Ca_3(PO_4)_2$], Fosfato Octacálcio [OCP-$Ca_8H_2(PO_4)_6 5H_2O$], Fosfato Dicálcio dihidratado/Bruishita [DCPD-$CaHPO_4 2H_2O$] e todas as formas polimórficas, amórficas e carbonatadas com matriz constituída das relações dos íons de fosfato em conjunto íons de cálcio e hidroxila .

A hidroxiapatita [HAP - $Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$] é um sal a base de fosfato e cálcio, formando a principal fase mineral dos tecidos duros do corpo humano e

sua ocorrência na natureza está especialmente correlacionada aos constituintes de várias rochas metamórficas, especialmente em calcários cristalinos. A parte mineral de tecidos duros é composta pela fase cristalina do fosfato de cálcio similar a HAP, seu equivalente sintético possui biocompatibilidade e permite a osseointegração, tornando esse material um substituto promissor do osso humano e no controle da perda óssea. Devido a esta aplicação a HAP é encarada como um sistema muito promissor de nanomateriais não agressores ao meio ambiente e ao organismo do ser humano. A hidroxiapatita sintética possui fórmula estequiométrica $Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$, com a razão molar Ca/P igual a 1,67 (RODRÍGUEZ e VALLET-REGI, 2000). Em aspectos estruturais, após a cristalização a matriz da hidroxiapatita forma um sistema hexagonal com grupo espacial P_{63}/m, e possui cela unitária nas dimensões: a= b = 9,424 Å e c=6,879 Å.

Os exemplos aqui mostrados têm o objetivo apenas de exemplificar uma das possíveis realizações da invenção, sem, contudo limitá-la, de forma que realizações similares estão dentro do escopo da invenção.

Carreador

A presente invenção descreve um sistema lipídico nanoparticulado compreendendo pelo menos um carreador. Os carreadores úteis na presente invenção incluem todos os sistemas capazes de fornecerem um revestimento aos compostos pertencentes a família dos fosfatos de cálcio $[Ca_y(PO_z)_w(O_kH)_v]$.

Em especial esses carreadores podem revestir os citados fosfatos de cálcio $[Ca_y(PO_z)_w(O_kH)_v]$ por diversos mecanismos sendo citados dois diferentes mecanismos:

a) Formação de nanopartículas lipídicas por emulsificação/difusão de solvente seguida de resfriamento.

Quando a partícula é formada a partir de uma emulsão primária composta por fase orgânica, a qual contém os lipídeos (sólido apena e/ou o conjugado sólido/líquido). Durante o processo de resfriamento o(s) solvente(s) orgânico(s) é evaporado provocando a solidificação do lipídeo sólido e conseqüente formação da matriz lipídica. A nanopartícula passa por um processo de secagem, preferencialmente a liofilização.

Substâncias úteis para serem utilizadas como formadoras de nanopartículas lipídicas incluem os lipídeos sólidos, ácido esteárico, cera de

carnaúba, cera de abelha, fosfatidilcolina de soja e lipídeos líquidos, o ácido oléico.

b) Formação de nanopartículas lipídicas por alta pressão e homogeneização a quente

A homegeneização a quente é feita a temperaturas acima da temperatura de fusão do lipídeo. É obtida uma pré-emulsão a partir do lipídeo fundido com a substância a ser encapsulada e a fase aquosa com o emulsificante. Esta pré-emulsão é obtida a partir do alto grau de cisalhamento. E após a sua obtenção é submetida a um homogeneizador a alta pressão em condições controladas de pressão de homogeneização. Após a homogeneização o produto é resfriado à temperatura ambiente sob agitação.

Pigmento inorgânico - fosfatos de cálcio com superfície modificada/funcionalizada

A presente invenção descreve um sistema lipídico nanoparticulado como carreador para um pigmento inorgânico.

A presente invenção descreve o uso de fosfatos de cálcio com superfície modificada/funcionalizada como pigmento inorgânico.

A presente invenção descreve um pigmento inorgânico com ação foto protetora. Em um aspecto preferencial esse pigmento são partículas de fosfato de cálcio sintético dotado das propriedades físicas desejadas provenientes da incorporação de metais de transição da série 3d (Vanádio, Titânio, Cromo, Manganês, Ferro, Cobalto, Níquel, Cobre e Zinco) com superfície modificada preferencialmente com ácido esteárico, cera de carnaúba e/ou cera de abelha, não limitando o uso de demais pigmentos derivados do fosfato de cálcio, assim como não limitando o uso de demais lipídeos na modificação da superfície.

O ácido esteárico será utilizado, preferencialmente, como modificador de superfície para o fosfato de cálcio, não limitando o uso de outras substâncias que apresentem essa função.

Agentes adjuvantes

A presente invenção prevê o uso de agentes adjuvantes durante o processo de preparação do sistema lipídico nanoparticulado. Tais agentes têm o propósito de melhorar o rendimento do processo. Aumentando a retenção dos pigmentos inorgâncios e favorecendo a formação das partículas, assim como otimizando o tamanho de partícula desejado. Sendo estes os agentes

tensoativos não iônicos e aniônicos, preferencialmente. Tais agentes também podem favorecer a secagem das partículas, preferencialmente, pelo método da liofilização. Sendo estes os agentes de crioproteção o dimetilsulfóxido (DMSO), metilglicol ou glicerol.

Processo de secagem

Os processos de secagem úteis na presente invenção envolvem quaisquer processos capazes de produzir os sistemas lipídicos nanoparticulados da presente invenção, como por exemplo, spray drying, secagem por leito fluidizado, secagem por leito de jorro, flash drying e liofilização.

Nanopartícula lipídica

O tamanho de partícula será dependente das condições. Tamanhos úteis na presente invenção são diâmetros na faixa de 1 nm a 1000 nm .Os produtos secos apresentam um aspecto de pó branco.

Composição contendo a nanopartícula lipídica

A presente invenção prevê ainda uma composição compreendendo um sistema lipídico nanoparticulado conforme descrito na presente invenção em um veículo adequado.

Em especial, pode-se tratar de uma formulação farmacêutica/cosmética.

Em uma realização preferencial, o sistema lipídico nanoparticulado compreende matéria-prima obtida a partir de fosfatos de cálcio com superfície modificada, sendo esses sistemas lipídicos definidos como nanopartículas lipídicas sólidas, nanopartículas lipídicas híbridas (lipídeos sólidos e líquidos) e ou nanocarreadores lipídicos. Em uma realização preferencial esses sistemas podem ter como aplicação industrial, a citar-se efeito fotoprotetor e bloqueador solar para obtenção de emulsões fluidas, emulsões cremosas e hidrogéis para aplicação sobre a pele.

Exemplo 1: obtenção dos fosfatos de cálcio

Para a presente invenção a metodologia de precipitação via úmida controlada seguida por tratamento térmico foi aprimorada nos laboratórios de preparação e caracterização de materiais – do departamento de física da Universidade Federal de Sergipe – DFI/UFS.

A metodologia para produção de fosfatos de cálcio [$Ca_y(PO_z)_w(O_kH)_v$] em especial , hidroxiapatita [HAP - $Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$], beta tricálcio fosfato [β-TCP –

$Ca_3(PO_4)_2$], α-Fosfato Tricálcio [α-TCP α-$Ca_3(PO_4)_2$] é constituído de três etapas:

(I) A reação de precipitação via úmida, foi realizada através da titulação do reagente fonte de íons Ca^{2+} a 0,167 mol (HAP) e 0,6 mol (β-TCP e α-TCP), em uma solução fonte de fosfato (PO_4^{3-}) a 0,1 mol (HAP) e 0,4mol (β-TCP e α-TCP). Com o controle do pH foi obtido uma mistura parecida com leite . Uma taxa de agitação é necessária para garantir uma boa homogeneização entre as soluções fonte de íons Ca^{2+} e fonte de PO_4^{3-}.

(II) Maturação da solução: Maturação da solução obtida à temperatura controlada por períodos que vão de minutos a meses. Este processo é importante para a continuação da reação à cima citada e coalescência dos grãos formando um gel leitoso pouco cristalino.

(III) Tratamento térmico em atmosfera aberta, após o processo de filtragem o material é coletado em forma de gel leitoso pouco cristalino, o qual foi submetido um tratamento térmico de 100-1200°C para a fase HAP fase β-TCP ou fase α-TCP.

Para produção de fosfatos de cálcio dopados com metais de transição da série 3d [$Ca_{y-x}M_x(PO_z)_w(O_kH)_v$ (M= V, Ti, Cr, Mn,Fe, Co,Ni, Cu, Zn) onde x assume valores que indica a fração do metal de transição incorporado] a presente invenção prevê ainda uma rota de produção exemplificada por um exemplo de fosfatos de cálcio dopado com o metal de transição Cromo (Cr^{3+}) [$Ca_{y-x}Cr_x(PO_z)_w(O_kH)_v$] onde x assume valores de 0 a 1 obtidos pela relação $\left(\frac{Cr}{Cr+Ca}\right)$.

A produção de fosfatos de cálcio incorporados de Cromo (Cr^{3+}) [$Ca_{y-x}Cr_x(PO_z)_w(O_kH)_v$] foi garantida pela reação de precipitação entre duas soluções, a primeira constituída de nitrato de Cromo (III), $Cr(NO_3)_3.9H_2O$ (VTEC) e solução fonte de íons Ca^{2+}, sendo a segunda constituída por uma solução fonte de fonte de PO_4^{3-}.

Exemplo 2: modificação da superfície do pigmento inorgânico-procedimento

Sendo assim, uma quantidade determinada de ácido esteárico, preferencialmente utilizado como agente modificador de superfície, será solubilizada em de solvente orgânico (preferencialmente etanol, acetona, hexano, acetato de etila entre outros), juntamente com o pó de fosfato de cálcio

sob refluxo, preferencialmente em uma faixa de temperatura que favoreça a fusão do ácido esteárico, durante um determinado período de tempo. O fosfato de cálcio modificado será caracterizado por difração de raios-X, espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier, diâmetro médio e índice de polidispersividade, microscopia eletrônica de transmissão e atividade óptica (absorbância e reflectância) no espectro UV.

Exemplo 3: preparação dos carreadores lipídicos nanoestruturados contendo fosfato de cálcio dopado com cromo com superfície funcionalizada como pigmento inorgânico encapsulado

Para obtenção das sistemas lipídicos nanoparticulados 190mg de ácido esteárico e 10mg da fosfato de cálcio dopado com cromo foram solubilizados em uma mistura de acetona (6mL) e etanol (6mL) em banho termostatizado. A solução orgânica foi dispersada em 120mL de água destilada sob agitação mecânica a 400rpm sob aquecimento de 70° C durante cinco minutos. O meio aquoso continha lauril sulfato de sódio como tensoativo. E a fase orgânica continha span 80 como tensoativo.

Exemplo 4: caracterização por difração de raios-x

Os difratogramas dos materiais e suas misturas obtidas após fusão e recristalização foram medidos em difratômetro da marca Rigaku Ultima+RINT 2000/PC, com feixe de radiação K_α do Cu operando no regime 40 kV/40 mA, no intervalo de varredura 2θ entre 10 ° e 80 °. Sendo utilizado o modo de varredura contínua com velocidade de 2 °/min . Os difratogramas de raios-X serão analisados pelo método RIENTVELD utilizando o sftware DBWS com dados critalográficos teóricos obtidos no banco de dados ICSD (*Inorganic Crystal Structure Database, Germany*) disponibilizado no Brasil pela CAPES

Exemplo 5: avaliação do tamanho de partícula e potencial zeta

A estimativa do diâmetro, índice de polidispersividade e o potencial zeta das partículas foram medidos simultaneamente por espectroscopia de correlação de photon através do espalhamento dinâmico de luz das nanopartículas de fosfato de cálcio. A detecção foi realizada por equipamento de espalhamento dinâmico de luz , Zetasizer ZS fabricado por Malvern Instruments, UK, com detector fixo em um ângulo de 173°e feixe laser 35 mW, 633 nm de He-Ne , sendo utilizado como meio dispersante água destilada. Três

amostras da cada preparação foram usadas e todas elas foram medidas cinco vezes.

Exemplo 6: microscopia eletrônica de transmissão para as amostras de fosfato de cálcio com superfície modificada

Para a preparação das amostras utilizou-se 2 mg de fosfato de cálcio com superfície modificada em uma suspensão diluída 10:1 partes de solvente (álcool isopropílico). Um micropipetador comercial (0,1 µl a 2,5 µl) foi utilizado para deposição de uma única gota da solução sobre as grades do porta-amostra de Cu com recobrimento de filme carbono de 400mesh, sendo que, todas as amostras, após a preparação, foram mantidas por 24 horas em dessecador a vácuo até o momento da realização das medidas. O software ES vision - Tecnai foi utilizado para a análise das imagens de MET.

Exemplo 7: microscopia eletrônica de transmissão para as amostras dos sistemas lipídicos nanoparticulados contendo fosfatos de cálcio com superfície modificada

Para a preparação das amostras a dispersão lipídica nanoparticulada foi depositada por meio de um micropipetador comercial (0,1 µl a 2,5 µl) em uma única gota sobre as grades do porta-amostra de Cu com recobrimento de filme carbono de 400mesh, sendo que, todas as amostras, após a preparação, foram mantidas por 24 horas em dessecador a vácuo até o momento da realização das medidas. O software ES vision - Tecnai foi utilizado para a análise das imagens de MET.

Exemplo 8: determinação gravimétrica dos compostos inorgânicos.

Amostras contendo um grama da nanosuspensão será centrifugada a 10.400g durante uma hora. As frações serão separadas cuidadosamente e depositadas em uma cápsula de porcelana, previamente tarada. O excesso de água será evaporado em estufa a uma temperatura de 85°C. Em seguida as amostras serão calcinadas a 600°C durantes uma hora em forno mufla. As cápsulas contendo as cinzas do pigmento inorgânico serão pesadas e seus conteúdos estimados pela diferença entre os pesos usando o peso da cápsula vazia como referência. Sendo determinados os valores percentuais do conteúdo total de pigmento (PC_t), conteúdo de pigmento no sobrenadante (PC_{sb}) e conteúdo de pigmento no sedimento (PC_{se}).

Exemplo 9: eficiência de encapsulação

Conforme descrito acima para a determinação do pigmento inorgânico o valor determinado para PC_{se} representa a quantidade de pigmento preso na matriz lipídica. Podendo este valor ser referido como a eficiência de encapsulação (EE%) no sistema.

Exemplo 10: determinação do fator de proteção solar (FPS)

Com a finalidade de obter de forma coerente o valor numérico, através da transmitância, o fator de proteção solar (FPS) dos fosfatos de cálcio puros e dopados com certas concentrações de metais de transição da série 3d, sendo montado com base no Método COLIPA *in vitro* (*in vitro method for the dermination of rhe UVA protection factor and " critical wavelingth " values of sunscreen, 2009)* um sistema óptico constituído de fibras ópticas, esfera integradora da Ocean Optics modelo FOIS-1, esfera integradora para medidas de reflectância difusa da Oecan Optics, modelo ISP-REF e espectrômetro Ocean Optics, modelo HR 2000, foi desenvolvido no Departamento de Física da Universidade Federal de Sergipe -DFI/UFS. (DADOS DA FONTE DE LUZ, a potência em 200-400 nm da fonte deve ser 50-140 W/m^2)

Para aplicação de uma camada de 0,75 mg/cm^2 foram escolhidas duas lâminas de quartzo retangulares com espessura de ~1 mm e área de 9,5 cm^2 como substituto do polimetilmetacrilato (PMMA), substrato adotado pelo Método COLIPA *in vitro* para simular a pele humana .

A amplitude da proteção UV dos fosfatos de cálcio dopado com o metal de transição Cromo (Cr^{3+}) foi avaliada tomando como base os procedimentos de cálculo estabelecidos no Método COLIPA *in vitro* (*in vitro method for the dermination of rhe UVA protection factor and " critical wavelingth " values of sunscreen, 2009)*.

Exemplo 11: resultados

Os espectros de absorção no infravermelho (EIV) estão apresentados na figura 1.

A partir da análise dos espectros observa-se que a modificação da superfície da hidroxiapatita dopada com Cromo (Cr^{3+}) a 6 mol% [$Ca_{9,4}Cr_{0.6}(PO_4)_6(OH)_2$], chamada de forma simplificada de HAPAE: Cr^{3+} a 6 mol% , ocorreu devido à presença das bandas 2850 cm^{-1} 2922 cm^{-1}

(deformação axial de $-CH_2$ e $-CH_3$) que sugere a imobilização de grupos – $OCOC_{17}H_{35}$ na superfície da HAPAE: Cr^{3+} a 6 mol%. A banda característica do grupo carbonila em torno de 1650 cm^{-1} que demonstra a ligação éster, não foi visualizada, visto que a proporção entre ácido esteárico e nanopartículas de hidroxiapatita dopada com Cromo (Cr^{3+}) a 6 mol% foi baixa, o que tornou o sinal pouco evidente.

Avaliação das nanopartículas :

Através da espectroscopia de correlação de *photon* os resultados da distribuição de tamanho da hidroxiapatita [HAP - $Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$] e hidroxiapatita com superfície modificada denominada de HAPAE ambas dopadas com Cromo (Cr^{3+}) a 6 mol% [$Ca_{9,4}Cr_{0.6}(PO_4)_6(OH)_2$] estão representados na Figura 2

A análise dos resultados mostrou que as partículas de HAPAE: Cr^{3+} 6 mol% apresentam um diâmetro médio estatístico de 25 nm com distribuição à meia altura de 12 nm, em contra partida as partículas de HAP:Cr^{3+} 6mol% sem modificação de superfície apresentou diâmetro médio de 22 nm com distribuição a meia altura de 10 nm . A intensidade da distribuição de tamanho na figura 3 reflete a percentagem das nanopartículas de determinado tamanho em relação às nanopartículas totais na amostra.

O índice de polidispersividade (Pdi) apresentado pela amostra, hidroxiapatita modificada foi de 0, 273, sendo bastante satisfatório, considerando-se que índices menores que 0,5 indicam uma homogeneidade no tamanho das partículas.

A amostra de HAPAE: Cr^{3+} apresentou estrutura típica da HAP: Cr^{3+} a 6 mol%, conforme os difratogramas de raios-X expostos na Figura 3.

Com a análise da Figura 3 foi possível observar que não houve variação na estrutura do cristalito, nem no tamanho médio da HAP:Cr^{3+} a 6 mol% com a modificação da superfície. Uma camada amorfa pode ser observada, sendo atribuída a presença do AE na superfície da HAP: Cr^{3+} a 6 mol% .

A existência desta camada pode justificar a diferença da relação sinal/ruído observada entre os difratogramas. As imagens de microscopias de transmissão eletrônica mostradas no anexo 1.

A modificação da superfície da HAP:Cr^{3+} a 6 mol% não promoveu alterações na estrutura cristalina e consequentemente na atividade óptica da hidroxiapatita. No entanto esta modificação criou as condições necessárias para o encapsulamento da HAP:Cr^{3+} a 6 mol% em NLS, uma vez que conferiu a HAP:Cr^{3+} a 6 mol% características hidrofóbicas através de uma formação de membrana lipídica de ~10nm de espessura em sua superfície conforme comparação entre a imagem de microscopia do anexo 4A com as microscopias do anexo 4B e 4C.

A dispersão de NLS contendo HAPAE:Cr^{3+} a 6 mol% como material de recheio (Figura 4), apresentou diâmetro médio de partícula de ordem de 88 nm com distribuição a meia altura de 54 nm. . Enquanto a dispersão de NLS inerte (sem HAPAE:Cr^{3+} a 6 mol%) apresentou tamanho médio de partícula da ordem de 230 nm e com distribuição de até 110 nm conforme Tabela 1.

Tabela 1. Resultados do tamanho de partícula e Pdi da HAPAE:cr^{3+}, NLS inerte E NLS(HAPAE:cr^{3+}).

Amostra	Tamanho (nm)	Pdi
HAP:Cr^{3+} 6 mol%	22	0,423
HAPAE:Cr^{3+} 6 mol%	25	0,273
NLS – inerte	230	0,202
HAPAE:Cr^{3+} 6 mol% + NLS	88	0,205

Avaliação do FPS:

Para as composições preparadas à cima de HAPAE:Cr^{3+} 6 mol% + NLS foram seguidas as orientações da portaria N° 2.466 de 31 de Agosto de 2010 " Regulamento Técnico MERCOSUL Sobre Protetores Solares em Cosméticos" decretada pelo Ministério de Estado da Saúde do Brasil que indica a avaliação do FPS, fator de proteção solar, pelo método COLIPA (os procedimentos são

descritos pela COLIPA através do método *in vitro or the dermination of the UVA protection factor and " critical wavelingth " values of sunscreen, 2009*).

Foram elaboradas três composições para avaliação do FPS e posterior comparação entre elas. A primeira se destina a avaliação da viabilidade do uso de suspensão contendo nanopartículas lipídicas sólidas de hidroxiapatita dopado com 6 mol% de Cromo (Cr^{3+}) (HAPAE:Cr^{3+} 6 mol% + NLS). As outras duas composições preparadas foram suspensões de nanopartículas lipídicas sólidas constituídas de ZnO e TiO_2 que servirão como dado comparativo com a composição requerida pela presente invenção.

Essas três composição são constituídas apenas de uma parte lipídica e uma parte inorgânica , ou seja, o fator de proteção solar aferido é referente, apenas, a absorção e/ou reflexão dos raios UV pelas as nanopartículas inorgânicas que na presente invenção são representadas pelos fosfatos de cálcio [$Ca_y (PO_z)_w(O_kH)_v$] , em especial a hidroxiapatita dopada com Cromo (C^{3+}) a 6 mol% (HAPAE:Cr^{3+} 6 mol% + NLS) assumindo a fórmula estequiométrica $Ca_{9,4}Cr_{0.6}(PO_4)_6(OH)_2$.

A aplicação direta de nanopartículas de HAPAE:Cr^{3+} a 6 mol% + NLS sobre o substrato desprotegido (substrato este que simula a pele humana) indica uma atenuação de 8% a 10% na transmissão de raios UVB e UVA (Figura 5) coletados pela esfera integradora e processados pelo espectrômetro indicado pelo método COLIPA para determinação do FPS *in vitro* de 2009. Enquanto que nas mesmas condições a composições de contendo ZnO e TiO_2 apresentaram atenuações de transmissão na região UV da ordem de 14 % e 18% respectivamente Figura 5.

Para a composição de nanopartículas lipídicas sólidas de hidroxiapatita dopada com 6 mol% de Cromo (Cr^{3+}) (HAPAE:Cr^{3+} 6 mol% + NLS) o FPS médio avaliado foi de 10 . Para as composições nanopartículas lipídicas sólidas de ZnO e TiO_2 o FPS avaliado foi de 20 e 26 respectivamente.

Nesta presente invenção é impressionante notar que somente as nanopartículas de HAPAE:Cr^{3+} 6 mol% + NLS são as responsáveis pelo fator de proteção avaliado (FPS = 10) , já que, esse fator de proteção é proveniente, em grande parte, da dopagem de 6 mol% de Cromo (Cr^{3+}) ou de outros metais de transição 3d na matriz cristalina da hidroxiapatita. O uso do ZnO e TiO_2 para proteção solar já é bem conhecido, mas um dos fatores inéditos da presente

invenção é mostrar que estes dois compostos podem ser substituídos nas formulações cosméticas de protetor solar "convencionais" por nanopartículas biocompatíveis de fosfatos de cálcio $[Ca_y(PO_z)_w(O_kH)_v]$ e/ou dopadas com metais de transição da série 3d (Vanádio, Titânio, Cromo, Manganês, Ferro, Cobalto, Níquel, Cobre e Zinco) $[Ca_{y-x}M_x(PO_z)_w(O_kH)_v]$ funcionalizadas um veículo adequado, a figura 5 mostra o espectro de transmitância com 0,75 mg/cm^2 das composições avaliadas.

O comprimento de onda dos raios UV que chegam à superfície terrestre estão entre 280 nm a 400 nm e levando-se em conta a distribuição do tamanho e a atividade óptica na região UV a fase inorgânica constituída de hidroxiapatita modificada, em especial, as nanopartículas de HAPAE:Cr^{3+} 6 mol% +NLS possui características físicas satisfatórias para a ação como um filtro solar. Para não ocorrer a formação de uma película branca, característica comum dos filtros inorgânicos convencionais, o tamanho de partícula não pode ser da mesma ordem de grandeza do comprimento de onda da faixa da radiação visível, assim, as partículas devem ser menores que 400 nm.

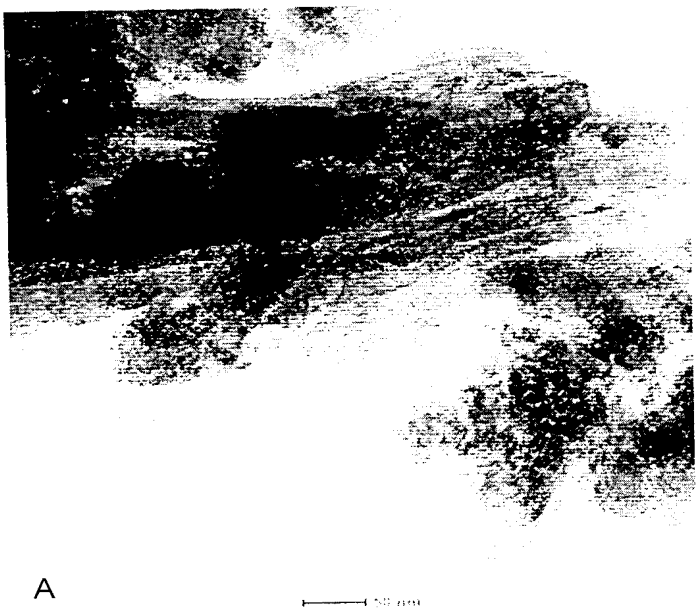
Exemplo 13: Conclusões

A partir da descrição detalhada da presente invenção e dos exemplos relatados, é claro o potencial do uso da presente invenção como sistema de ação fotoprotetora utilizado em novas formulações cosméticas de protetor solar obtidos da funcionalização de nanopartículas inorgânicas biocompatíveis de fosfatos de cálcio $[Ca_y(PO_z)_w(O_kH)_v]$ e/ou dopados com certas conventrações de metais de transição da série 3d $[Ca_{y-x}M_x(PO_z)_w(O_kH)_v]$

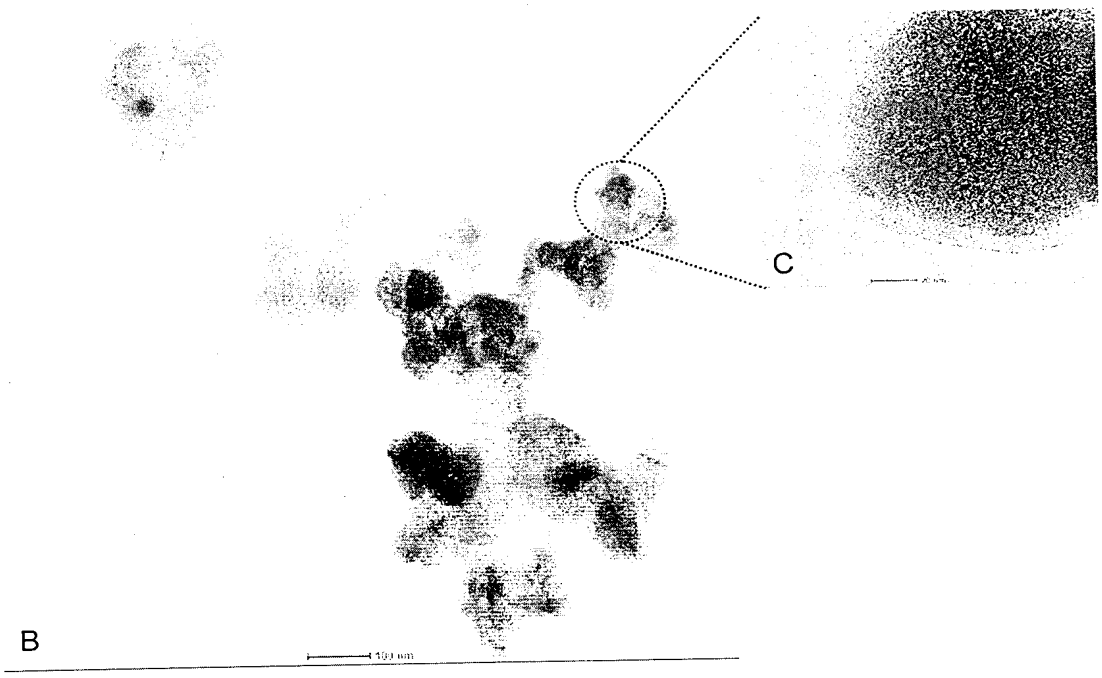
A notável ação fotoprotetora dos fosfatos de cálcio em especial a hidroxiapatita, dopados com Cromo (Cr^{3+}) $[Ca_{y-x}M_x(PO_z)_w(O_kH)_v]$ é alcançada pelo sucesso do método descrito para a funcionalização da hidroxiapatita dopada com 6 mol% de Cromo (Cr^{3+}) e/ou outros metais de transição da série 3d (Vanádio, Titânio, Cromo, Manganês, Ferro, Cobalto, Níquel e Zinco)

O problema estético do branqueamento em protetor solar físico é superado devido aos sistemas lipídico nanoparticulados de fosfatos de cálcio [HAPAE+NLS] apresentarem range de tamanhos adequados para superar os inconvenientes estéticos e problemas de transpiração adventos da alta concentração de macromoléculas de agentes fotoprotetores químicos.

Essas vantagens peculiares desenvolvidas pela presente invenção são apreciáveis, não só pela melhoria estética da aplicação de produtos cosméticos fotoprotetores contendo as nanopartículas discutidas na invenção, mas em especial na segurança proveniente da biocompatibilidade da fase inorgânica , assim como, a filtragem de raios UVA e UVB e eficácia em proteger e prevenir a pele de células cancerígenas geradas pela irradiação de raios UV.



A



B

C

ANEXO 1

REINVINDICAÇÕES

"SISTEMA LIPÍDICO NANOPARTICULADO CONTENDO NANOPARTÍCULAS DE FOSFATOS DE CÁLCIO COM SUPERFÍCIE FUNCIONALIZADA COM AÇÃO FOTOPROTETORA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES CONTENDO O MESMO"

1. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua preparação e composições contendo os mesmo caracterizad por compreender: (A) A funcionalização de fosfatos de cálcio [$Ca_y(PO_z)_w(O_kH)_v$] e/ou dopados com certas contrações de metais de transição da série 3d (Vanádio, Titânio, Cromo, Manganês, Ferro, Cobalto, Níquel e Zinco) [$Ca_{y-x}M_x(PO_z)_w(O_kH)_v$]; (B) Um carreador.

2. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua preparação e composições contendo os mesmo, sistemas carreadores caracterizados por nanopartículas lipídicas sólidas, nanopartículas lipídicas híbridas e/ou nanocarreadores lipídicos contendo fosfatos de cálcio [$Ca_y(PO_z)_w(O_kH)_v$] e/ou dopados com certas contrações de metais de transição da série 3d (Vanádio, Titânio, Cromo, Manganês, Ferro, Cobalto, Níquel e Zinco)[$Ca_{y-x}M_x(PO_z)_w(O_kH)_v$] funcionalizados como agente de proteção solar físico.

3. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua preparação e composições contendo os mesmo caracterizados por nanopartículas lipídicas sólidas, nanopartículas lipídicas híbridas e/ou nanocarreadores lipídicos contendo fosfatos de cálcio [$Ca_y(PO_z)_w(O_kH)_v$] e/ou dopados com certas contrações de metais de transição da série 3d (Vanádio, Titânio, Cromo, Manganês, Ferro, Cobalto, Níquel e Zinco) [$Ca_{y-x}M_x(PO_z)_w(O_kH)_v$] funcionalizados serão preparados preferencialmente por homogeneização a alta pressão a quente, não, contudo limitando o uso dos demais métodos de preparação de sistemas lipídicos nanoparticulados.

4. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua preparação e composições contendo os mesmo caracterizado por

caracterizado por nanopartículas lipídicas sólidas, nanopartículas lipídicas híbridas e/ou nanocarreadores lipídicos, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela presença de contendo fosfatos de cálcio $[Ca_y(PO_z)_w(O_kH)_v]$ e/ou dopados com certas contrações de metais de transição da série 3d (Vanádio, Titânio, Cromo, Manganês, Ferro, Cobalto, Níquel e Zinco) $[Ca_{y-x}M_x(PO_z)_w(O_kH)_v]$ funcionalizados apresentando efeito fotoprotetor e/ou bloqueador solar.

5. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua preparação e composições contendo os mesmo, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3 e 4,caracterizados por serem obtidos preferencialmente pelo método da homogeneização a alta pressão a quente, não, contudo limitando o uso dos demais métodos (emulsificação e evaporação de solventes, microemulsão).

6. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua preparação e composições contendo os mesmo, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4 e 5 caracterizados por possuir tamanhos de partícula na faixa de 1nm a 1000 nm.

7. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua preparação e composições contendo os mesmo caracterizado por, formulação caracterizada por compreender: (A) Pelo menos uma partícula caracterizada como Sistema carreador caracterizado por nanopartículas lipídicas sólidas, nanopartículas lipídicas híbridas e/ou nanocarreadores lipídicos, de acordo com as reivindicações 1, e 3, 4, 5 e 6, onde essa partícula compreende: (i) fosfatos de cálcio $[Ca_y(PO_z)_w(O_kH)_v]$ e/ou dopados com certas contrações de metais de transição da série 3d (Vanádio, Titânio, Cromo, Manganês, Ferro, Cobalto, Níquel e Zinco) $[Ca_{y-x}M_x(PO_z)_w(O_kH)_v]$ funcionalizados; (ii) Um carreador. (B) Um veículo apropriado e/ou aceitável.

8. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua preparação e composições contendo os mesmo, formulação de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo pigmento inorgânico utilizado ser Fosfatos

de cálcio [$Ca_y(PO_z)_w(O_kH)_v$] e/ou dopados com certas contrações de metais de transição da série 3d (Vanádio, Titânio, Cromo, Manganês, Ferro, Cobalto, Níquel e Zinco) [$Ca_{y-x}M_x(PO_z)_w(O_kH)_v$] funcionalizados.

9. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua preparação e composições contendo os mesmo, formulação de acordo com as reivindicações 7 e 8, caracterizada pelo fosfatos de cálcio [$Ca_y(PO_z)_w(O_kH)_v$] e/ou dopados com certas contrações de metais de transição da série 3d (Vanádio, Titânio, Cromo, Manganês, Ferro, Cobalto, Níquel e Zinco) [$Ca_{y-x}M_x(PO_z)_w(O_kH)_v$] funcionalizados, apresentar ação fotoprotetora e /ou bloqueador solar.

10. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua preparação e composições contendo os mesmos, formulação de acordo com a reivindicação 9, caracterizada por ser uma formulação passível de uso em produtos cosméticos e farmacêuticos.

11. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua preparação e composições contendo os mesmo, formulação de acordo com a reivindicação 10, caracterizadas pelos produtos farmacêuticos serem escolhidos do grupo que compreende pomadas, loções, cremes de aplicação tópica, hidrogéis com ação fotoprotetora e /ou bloqueador solar.

12. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua preparação e composições contendo os mesmo, formulação de acordo com a reivindicação 11, caracterizadas pelos produtos com ação fotoprotetora e /ou bloqueador solar para utilização na pele.

13. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua preparação e composições contendo os mesmo, formulação de acordo com a reivindicação 12, caracterizadas pelos produtos com ação fotoprotetora e /ou bloqueador solar para utilização na pele que compreendem forma pó.

14. Sistema lipídico nanoparticulado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada com ação fotoprotetora, processo para sua

preparação e composições contendo os mesmo, formulações de acordo com as reivindicações 7 a 13 , caracterizadas por apresentarem um percentual de até 70% do nanocarreador contendo partículas inorgânicas funcionalizadas e biocompatíveis de fosfatos de cálcio [Cay(POz)w(OkH)v] e/ou dopados com certas contrações de metais de transição da série 3d [$Ca_{y-x}M_x(PO_z)_w(O_kH)_v$].

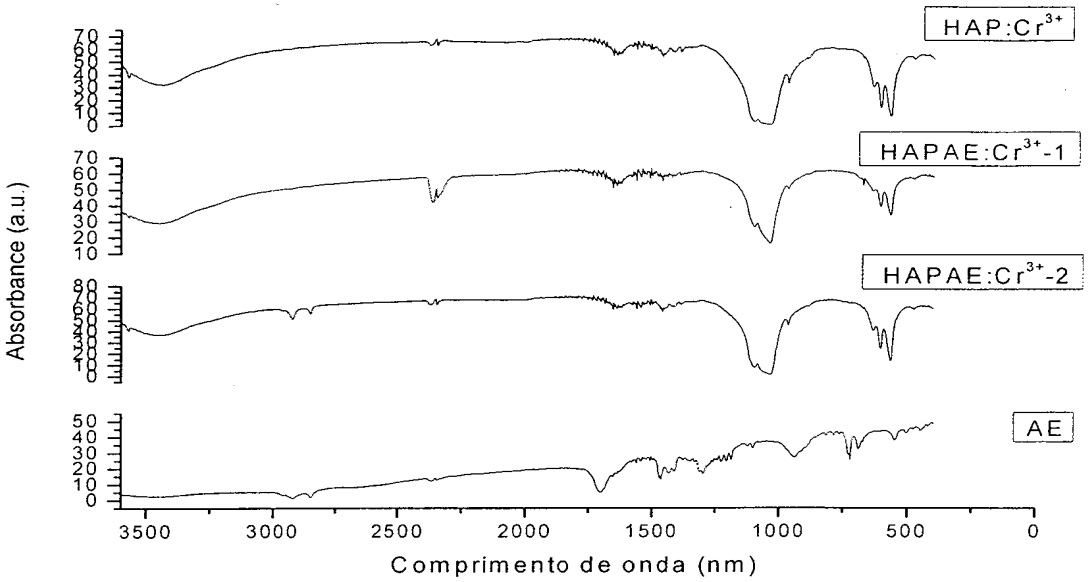


FIGURA 1

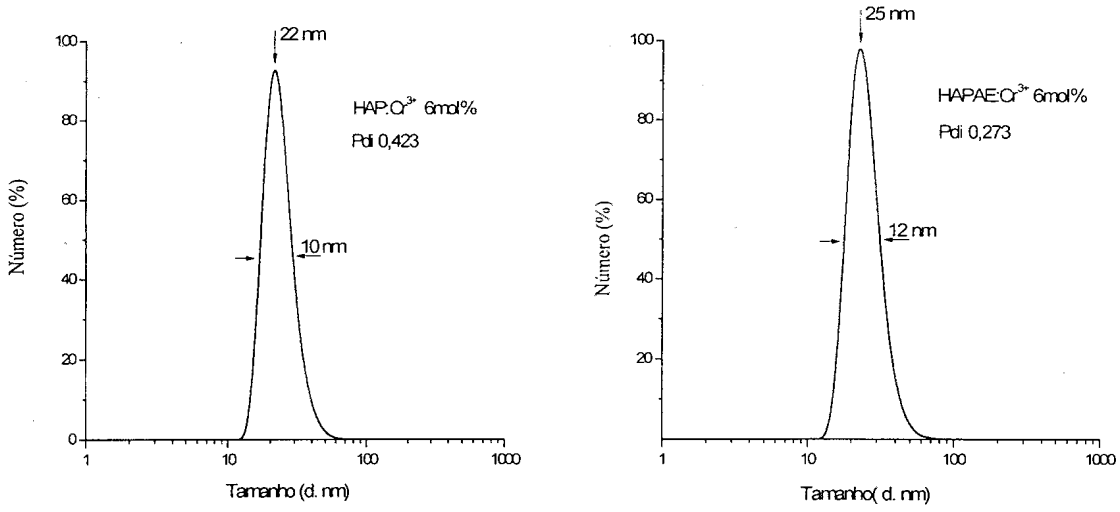


FIGURA 2

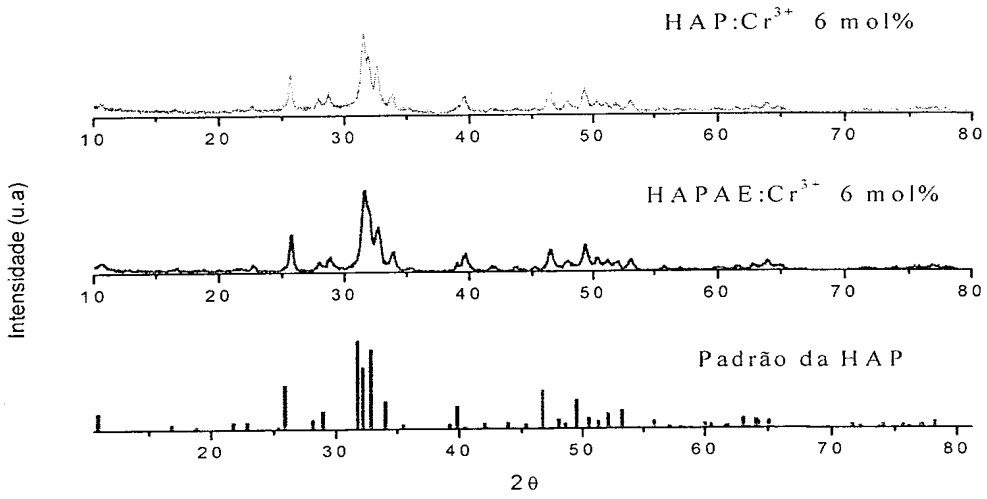


FIGURA 3

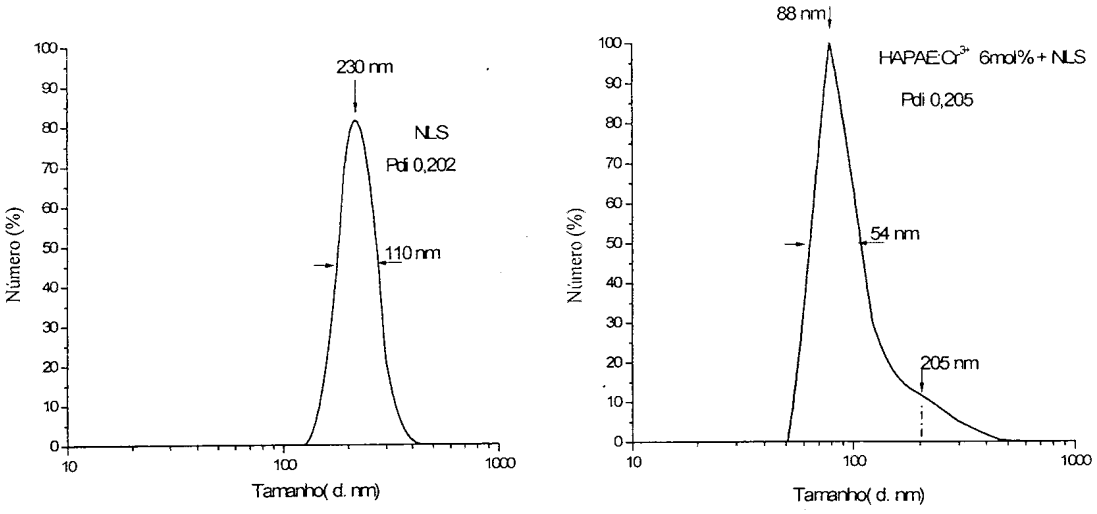


FIGURA 4

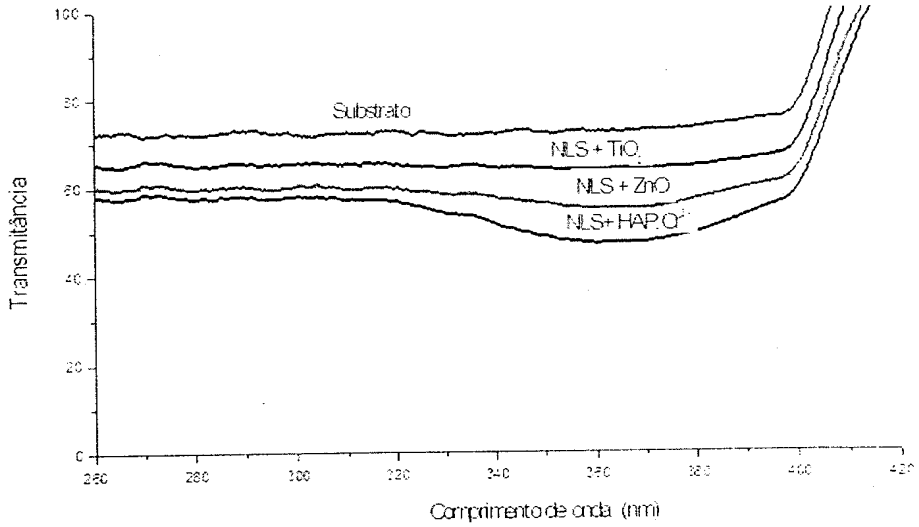

Substrato
NLS + TiO2
NLS + ZnO
NLS+HAP
Transmitância
Comprimento de onda (nm)

FIGURA 5

RESUMO

"SISTEMA LIPÍDICO NANOPARTICULADO CONTENDO NANOPARTÍCULAS DE FOSFATOS DE CÁLCIO COM SUPERFÍCIE FUNCIONALIZADA COM AÇÃO FOTOPROTETORA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES CONTENDO O MESMO"

A presente invenção é voltada para a produção de fosfatos de cálcio sintético nanoparticulado, assim como para a modificação/funcionalização da superfície desses fosfatos com o propósito de torná-los hidrofóbico. A partir do fosfato de cálcio sintético nanoparticulado com superfície modificada, a presente invenção também é voltada para a obtenção de sistemas lipídios nanoparticulado contendo nanopartículas dos referidos fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada. A presente invenção também trata formulações/composições cosméticas e/ou farmacêuticas à base do referido sistema lipídico nanopartículado contendo nanopartículas de fosfatos de cálcio com superfície funcionalizada. Formulações estas destinada a proteção com superfície contra as radiações UVA e UVB, promovendo um efeito fotoprotetor.