



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0801545-7 A2**



* B R P I 0 8 0 1 5 4 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 07/05/2008
(43) Data da Publicação: 12/01/2010
(RPI 2036)

(51) *Int.Cl.:*
B01J 13/02 (2010.01)
A61K 9/51 (2010.01)
A61K 47/44 (2010.01)

(54) Título: **NANOPARTÍCULAS PREPARADAS À BASE DE CERAS NATURAIS DA AMAZÔNIA. PROCESSO DE OBTENÇÃO, COMPOSIÇÃO E APLICAÇÕES DAS NANOPARTÍCULAS**

(73) Titular(es): Betina Giehl Zanetti Ramos

(72) Inventor(es): Betina Giehl Zanetti Ramos

(57) Resumo: Nanopartículas preparadas á base de ceras naturais da Amazônia. Processo de obtenção, Composição e aplicações das nanopartículas. A presente invenção proporciona uma dispersão de nanopartículas de tamanho entre 100 e 400 nm, desenvolvidas a base ceras naturais da Amazônia preparadas por meio de uma das técnicas: microemulsão a quente ou a frio, microemulsão-ultrasonificação e homogeneização a alta pressão, em meio aquoso sem o uso de solventes orgânicos. O processo de preparação, conforme os distintos parâmetros realizados, tais como concentração de reagentes, tipo e concentração de surfactante e tempo e intensidade de sonificação no momento da preparação das partículas, permite desenvolver nanopartículas monodispersas, homogêneas e de distintos tamanhos, com altos rendimentos de formulação. Estas estruturas podem ser denominadas 'nanocarreadores' e podem ser utilizadas para a encapsulação de agentes ativos e fármacos na elaboração de medicamentos e cosméticos de alta tecnologia, bem como defensivos agrícolas, componentes alimentares, composições de uso industrial e em outros segmentos da nanotecnologia.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

Nanopartículas preparadas à base de ceras naturais da Amazônia. Processo de obtenção, Composição e aplicações das nanopartículas.

Campo da Invenção

5 A presente invenção é relacionada à utilização de ceras, manteigas e óleos vegetais naturais da Amazônia como material constituinte das Nanopartículas para a incorporação de ativos.

As Nanopartículas descritas nesta invenção são biodegradáveis e biocompatíveis e apresentam como principal vantagem serem constituídas por
10 ceras, óleos ou manteigas naturais da Amazônia sendo que a estrutura do vetor/carreador possui propriedades terapêuticas, preventivas e/ou curativas.

A invenção compreende a preparação de micro e nanopartículas a partir das seguintes técnicas: microemulsão a quente ou a frio, microemulsão-ultrasonificação e homogeneização a alta pressão. O tamanho das partículas
15 será controlado através da velocidade de agitação ou potência de sonificação durante o procedimento de preparação e da adição de componentes de formulação como agentes ultra-hidrofóbicos. Poderão ser obtidos micro ou nanopartículas de acordo com o interesse da aplicação.

O aspecto inovador da presente invenção é a utilização de ceras, óleos
20 ou manteigas naturais da Amazônia como material constituinte da partícula, ainda não descrito na literatura científica ou patentária.

Especificamente, as micro e nanopartículas da presente invenção são constituídas essencialmente por ceras de Bacuri, Cupuaçu, Muru-muru, Ucuúba, entre outras que sejam sólidas a temperatura ambiente e apresentem
25 fusão preferencialmente acima de 40°C ou temperatura superior. Os produtos obtidos oferecem vantagens substanciais em comparação com os congêneres conhecidos, notadamente pelo fato do próprio vetor possuir ação terapêutica, pela elevada versatilidade do método de produção de micro e nanopartículas, bem como pelo seu custo promissor para a escala industrial. Sendo possíveis
30 composições contendo as referidas micro e nanopartículas para aplicações: cosméticas e/ou farmacêuticas (cosmecêuticas), filtros solares, alimentares,

agrícolas, produtos veterinários e agropecuários, dentre diversas possibilidades como aditivos industriais.

A presente invenção revela exemplos de micro e nanopartículas produzidas a partir de Ceras Naturais oriundas Amazônia, fornecendo
5 micropartículas com tamanho entre 1 e 200 micrômetros e Nanopartículas com tamanho entre 50 e 400 nm, preferencialmente com diâmetro em torno de 200 nm. Tais partículas apresentam considerável poder de encapsulação de ativos, como fármacos, substâncias de interesse na indústria cosmética, antioxidantes, óleos essenciais, aromas, químicos para a agricultura / agropecuária /
10 veterinária; bem como de aditivos para a indústria alimentícia. Tais nanopartículas podem apresentar atividade como filtro solar.

As partículas da presente invenção podem ser preparadas por diferentes métodos. Pelo método de microemulsão a quente ou a frio obtém-se preferencialmente as micropartículas. A técnica de homogeneização a alta
15 pressão, amplamente descrita na literatura, é indicada para a produção de nanopartículas em escala industrial. Já através da técnica de microemulsão-ultrasonificação obtém-se nanopartículas de tamanho controlado e com baixo índice de polidispersidade ($PI < 0.2$). Além disto, as partículas descritas na presente invenção, apresentam como diferencial serem constituídas por
20 matérias-primas vegetais e o não uso de solventes orgânicos durante a preparação das mesmas, transcorrendo em processo econômico, seguro e limpo.

Antecedentes da Invenção

Novos sistemas de liberação de fármacos têm sido introduzidos na
25 comunidade biomédica desde a metade da década de 70. Eles cresceram mais que os sistemas convencionais e, baseados em alta tecnologia, gradualmente os substituem. A liberação de um fármaco em um alvo específico de ação é conhecida por ser um processo complexo constituído por múltiplos passos, sendo que o objetivo é em geral obter um sistema onde a máxima segurança
30 seja alcançada (Chien, 1990). Nesse contexto, a presente invenção corrobora de um papel fundamental na constituição dos novos sistemas de liberação, pois

eles funcionam como suporte para o fármaco encapsulado, constituindo uma barreira capaz de proteger e controlar a sua liberação. Muitos métodos convencionais de sistemas de liberação de fármacos necessitam de remoção, muitas vezes por intervenção cirúrgica, dos sistemas de liberação após terem
5 liberado o fármaco (Pillai e Panchagnula, 2001).

As Nanopartículas Lipídicas Sólidas consistem em sistema de lipídios (sólidos a temperatura ambiente) disperso em um meio aquoso e estabilizado com o auxílio de surfactantes. Apresentam como vantagem alta estabilidade física, proteção dos ativos lábeis incorporados frente à degradação e excelente
10 tolerabilidade in vivo (Attama, 2007) São destinados principalmente para a encapsulação de substâncias lipofílicas para a administração tópica, oral e parenteral (Muller et al., 2000). As nanopartículas descritas na presente invenção são bastante semelhantes às nanopartículas lipídicas sólidas com o diferencial de serem constituídas por ceras de origem Amazônica e não por
15 lipídios.

O método de homogeneização a alta pressão oferece vantagens tecnológicas como boa estabilidade durante o estoque, possibilidade de esterilização e liofilização e produção em larga escala. Os métodos de microemulsão a quente ou a frio e microemulsão-ultrasonificação são menos
20 descritos, mas também muito eficazes. A preparação ainda é de maior interesse quando dispensa o uso de solventes orgânicos como é o caso da presente invenção. A preparação de partículas compreende, sucintamente, o aquecimento da cera numa temperatura de aproximadamente 10°C acima do seu ponto de fusão (geralmente 60°C) e posterior emulsificação em fase
25 aquosa contendo tensoativo hidrofílico aquecida na mesma temperatura da fase oleosa – que pode ou não conter um tensoativo lipofílico. A fase oleosa também pode conter um agente ultra hidrofóbico como o óleo de oliva por exemplo. A emulsificação pode ser feita sob agitação mecânica, magnética ou com ultrasonificação e o controle da velocidade ou potência bem como do
30 tempo de agitação serão parâmetros importantes para a determinação do tamanho das partículas. Ativos lipofílicos poderão ser encapsulados se forem

adicionados na fase oleosa antes do procedimento de emulsificação. Nanopartículas furtivas podem ser preparadas usando o poli(etileno glicol) na fase aquosa da formulação. Um agente ultra-hidrofóbico, como o óleo de oliva pode ser adicionado na fase oleosa para auxiliar no controle do tamanho de partícula.

A literatura patentária contempla relatos apenas parcialmente relacionados aos objetos da invenção sem, contudo, antecipá-los ou sequer sugeri-los. São apresentados a seguir como referência.

O pedido de patente registrado no INPI PI9607863-4 'nanopartículas à base de poliaminoácido(s) e suscetíveis de serem utilizadas como vetores de princípio(s) ativo(s); processo de preparação de nanopartículas à base de poliaminoácido(s) suscetíveis de serem utilizadas como vetores de princípio(s) ativo(s) para fins fitosanitário ou cosmético; e especialidade farmacêutica, nutricional, fitosanitária ou cosmética" depositado por Flamel Technologies, revela um processo de preparação de Nanopartículas à base de poli-aminoácidos, que não é objeto desta patente.

O pedido PI0211705-3 registrado no INPI trata do "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA DISPERSÃO ESTÁVEL DE PARTÍCULAS SÓLIDAS EM UM MEIO AQUOSO". Um processo para a preparação de uma dispersão estável de partículas sólidas, em um meio aquoso, que compreende combinar (a) uma primeira solução, que compreende uma substância substancialmente insolúvel em água, um solvente orgânico miscível em água e um inibidor com (b) uma fase aquosa, que compreende água e opcionalmente um estabilizador, deste modo precipitando as partículas sólidas que compreendem o inibidor e a substância substancialmente insolúvel em água; e opcionalmente removendo o solvente orgânico miscível em água; em que o inibidor é um composto orgânico hidrofóbico não-polimérico, conforme definido na descrição. O processo provê uma dispersão de partículas sólidas em um meio aquoso, cujas partículas exibem um crescimento de partícula reduzido ou substancialmente nenhum crescimento de partícula mediado por amadurecimento de Ostwald. Apesar de ser tecnicamente parecida a este

pedido, a presente invenção prevê a utilização de ceras da Amazônia como material constituinte das partículas além da vantagem da não utilização de solventes orgânicos na síntese das partículas.

Outros pedidos depositados no INPI a citar: PI9907683-7; PI9606604-0; 5 PI9601509-8; PI9600613-7; PI9404071-0; PI8907293-6 são relacionado mas não objeto da presente invenção.

Outra situação relacionada é o N° do Pedido: PI0314767 3, onde; "Tal invenção refere-se à nanocápsulas lipídicas furtivas que consistem em um núcleo essencialmente lipídico que é líquido ou semi-líquido à temperatura 10 ambiente e um envelope lipídico externo que compreende pelo menos um tensoativo hidrofílico que tem natureza lipídica, pelo menos um tensoativo lipofílico que tem natureza lipídica e pelo menos um derivado anfifílico de poli(etileno glicol), cuja massa molar do componente de poli(etileno glicol) é maior ou equivalente a 1000 g/mol, preferencialmente maior ou equivalente a 15 2000 g/mol, aos processos de preparação das mesmas e ao uso das mesmas como um veículo de princípio(s) ativo(s)". A diferença essencial em relação a patente solicitada, é o material de composição das nanopartículas que no presente pedido trata-se de ceras naturais oriundas da Amazônia, sendo que estas são sólidas a temperatura ambiente.

20 Pedidos internacionais de patentes relacionadas mas não compreendidos na presente invenção:

WO 2007/000531- Method For Preparing Solid Lipidic Particles Using A Membrane Reactor. Esta invenção relata o método para preparação de nanopartículas lipídicas sólidas a partir de uma fase líquida lipídica (fase A) e 25 de uma segunda fase líquida (fase B) em que o lipídio ou mistura de lipídios da fase A é insolúvel ou levemente solúvel na fase B. O método usa um reator de membrana compreendendo uma membrana porosa onde a fase B circula tangencialmente e a fase A passa através da membrana numa temperatura maior que a temperatura de fusão do lipídio ou mistura de lipídios que passam 30 através dos poros da membrana para formar as gotas fundidas na fase B.

WO 2006/066367 - Solid Lipidic Particles As Pharmaceutically Acceptable Fillers Or Carriers For Inhalation.

Esta invenção relata uma nova composição de partículas lipídicas sólidas para a inalação e uso como carreador de fármacos ou como enchimento em composições farmacêuticas. Também relata
5 novas formulações obtidas pela mistura de partículas lipídicas sólidas com compostos ativos micronizados.

FR2879930 - 2006-06-30 - Galenic system in form of lipidic solid particles, used as cosmetic, pharmaceutical, veterinary or food composition, comprises active ingredient, hydrophobic wax and active neutralizing

10 **agent.** Esta invenção relata um novo sistema galênico para mascarar o sabor, proteger uma substância ativa, em particular do meio ácido, modular as propriedades de liberação, mascarar a irritabilidade mucosa e toxicidade de certas substâncias ativas, para a preparação de formas aquosas que tem sabor mascarado, são estáveis e apresentam comportamento independente de pH. A
15 dita invenção também relata um sistema que é embolizado na forma de partículas lipídicas sólidas estritamente hidrofóbicas caracterizadas por pelo menos um tipo de cera hidrofóbica e pelo menos um tipo de ácido graxo não neutralizado.

20 **WO 2001/003652 - Uv Radiation Reflecting Or Absorbing Agents, Protecting Against Harmful Uv Radiation And Reinforcing The Natural Skin Barrier.** A invenção compreende agentes que absorvem ou refletem radiação UV, designados para serem aplicados na pele, mucosa e cabelo para a proteção contra radiação UV. Os agentes inventivos são partículas
25 polimórficas, cristalinas ou semicristalinas, poliméricas ou lipídicas.

Embora sejam conhecidos relatos na arte a respeito do uso de ceras para a produção de partículas lipídicas sólidas, a utilização de ceras naturais da Amazônia para a síntese de micro e nanopartículas não é referenciada, além do que as ceras utilizadas para este fim são bastante específicas e
30 direcionam para um contexto sem precedentes na literatura.

Outro ponto a destacar é a inovação gerada com o uso de ceras potencialmente terapêuticas, biodegradáveis, exóticas oriundas da biodiversidade brasileira como material encapsulador de substâncias ativas (fármacos, óleos essenciais, aromas, fragrâncias, ativos cosméticos e dermatológicos, ativos para a indústria alimentícia, agrícola e veterinária, etc.) sendo este um sistema versátil, estável e promissor de grande interesse industrial o que justifica a importância da presente invenção. Além disso o uso da biodiversidade brasileira de maneira sustentada num produto que envolve alta tecnologia e alto valor agregado representa com certeza uma área portadora de futuro para o país.

Sumário da Invenção

É um dos objetos da presente invenção preparar micro e nanopartículas de ceras naturais da Amazônia úteis para a encapsulação de ingredientes ativos em diversas aplicações, como fármacos, cosméticos, filtros solares, perfumes, inseticidas, químicos para a agricultura / agropecuária / veterinária; bem como de aditivos para a indústria alimentícia.

Em uma concretização preferencial sendo, portanto, outro objeto da presente invenção, são providas micro e nanopartículas preparadas com Ceras Naturais não tóxicas, de forma que as micro e nanopartículas obtidas não apresentam toxicidade.

É também um outro dos objetos da presente invenção proporcionar um processo de obtenção de micro e nanopartículas biodegradáveis.

Em uma concretização preferencial sendo, portanto, outro objeto da presente invenção, utilizar as referidas ceras oriundas da Amazônia tais como bacuri, muru-muru, cupuaçu, Ucuúba entre outras, como material constituinte das micro e nanopartículas e desta maneira o próprio carreador apresenta ação terapêutica.

Em uma concretização preferencial sendo, portanto, outro objeto da presente invenção, é provido um processo de obtenção de micro e nanopartículas cujo processo de fabricação se desenrola em água, dispensando assim a indesejável utilização de solventes orgânicos

proporcionando assim um processo mais econômico, seguro e sem resíduos tóxicos.

Em uma concretização preferencial sendo, portanto, outro objeto da presente invenção, é provido um processo de obtenção de micro
5 nanopartículas que faz uso do óleo de oliva como agente hidrofóbico e de derivados do poli(etileno glicol) para revestimento hidrofílico das partículas.

Estes e outros objetos da presente invenção serão melhor compreendidos e valorizados a partir da descrição detalhada da invenção e das reivindicações anexas.

10 **Descrição Detalhada da Invenção**

Os detalhes e exemplos preferenciais relatados a seguir visam facilitar a reprodução da invenção, devendo, portanto, ser compreendidos como meramente ilustrativos, sem com isso restringir o escopo da invenção.

Em uma concretização preferencial da invenção, a presente inventora
15 desenvolveu micro e Nanopartículas constituídas por ceras naturais da Amazônia.

As referidas micro e nanopartículas desenvolvidas são úteis para a encapsulação de fármacos destinados a várias vias de administração, incluindo, mas não se limitando a: oral, parenteral, tópica e ocular. Na via
20 tópica em especial, estas partículas proporcionam efeito de nanoclusão aumentando a penetração de ativos e a hidratação e elasticidade da pele.

Tendo em vista o estado da técnica referente a preparação de nanopartículas lipídicas sólidas, a presente inventora não estão propondo alterações na técnica de preparação mas uma inovação no tipo de material
25 utilizado para a composição das ditas nanopartículas. Os materiais mais comumente utilizados são lipídios comerciais tais como: Softisan, Dynasan, Phospholipon, Compritol, Miglyol. A presente invenção prevê a utilização de ceras oriundas da Amazônia a citar: cupuaçu, bacuri, muru-muru, Ucuúba entre
30 outras como material constituinte das micro e nanopartículas. Vantajosamente, a presente invenção caracteriza-se pela utilização das ceras supracitas que apresentam propriedades terapêuticas e que podem agir sinergicamente com

os ativos incorporados nas referidas partículas. Estas partículas são sintetizadas pelo em meio aquoso utilizando compostos de origem natural, conforme serão melhor detalhados a seguir, sendo o respectivo produto mais seguro e viável economicamente.

5 As micropartículas são estruturas que apresentam diâmetros entre 10 e algumas centenas de micrômetros podendo alcançar, em alguns casos, até 2500 μm . As nanopartículas têm diâmetros que variam de 10 a 1000 nm. O tamanho de partícula é muito relevante para as respectivas aplicações; o tamanho pode, por exemplo, limitar a via de administração de uma forma
10 farmacêutica contendo tais partículas no organismo. Neste contexto, a via intravenosa de administração só é compatível com o uso de nanopartículas. Por outras vias, como a intramuscular e intraperitonal, é possível administrar micropartículas na forma de suspensão, com até uma centena de micrômetros. Partículas maiores podem ser administradas por via oral e tópica.

15 Existe atualmente uma preocupação em não utilizar solventes orgânicos por considerações de segurança, saúde e preservação do meio ambiente. Por esta razão, a síntese de partículas em solventes considerados “saudáveis”, em geral a água, é importante e necessária. A preparação das nanopartículas que constituem um dos objetos da presente invenção, foi realizada em meio
20 aquoso, sem o uso de solventes orgânicos.

Exemplo 1 - Preparação de nanopartículas pelo método de microemulsão-ultrasonificação

 A fase oleosa é constituída pela cera na quantidade que varia entre 0,5 e 5% da quantidade total de componentes da formulação. Esta fase é aquecida
25 10°C acima da temperatura de fusão da cera (geralmente 60°C) e emulsificada em uma fase aquosa também aquecida a mesma temperatura contendo surfactante na concentração que varia entre 0,2 e 5%.

 Imediatamente após a emulsificação a mistura é submetida a ultrasonificação com tempo e potencia variados (amplitude 90, 20W por 2
30 minutos, como exemplo). Após as preparações são resfriadas sob agitação constante até temperatura ambiente para a solidificação das partículas.

Poderá ser adicionado óleo de oliva como agente ultra-hidrofóbico na fase oleosa no intuito de evitar o fenômeno de "Ostwald ripening"- relacionado a instabilidade da emulsão. Derivados de poli(etileno glicol) poderão ser adicionados na fase aquosa no intuito de se obter partículas furtivas.

5 Formulações preferenciais no presente exemplo são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Nanopartículas X constituídas por ceras da Amazônia.

Formulação	Lipídio ^a	[lipídio]	Surfactante	[Surfactante]	Z-Ave (d.nm)	Pdl ^b	Pico 1 (nm)	%	Qualidade ^c
1	U	1%	Tween	0,50%	166	0,497	458	52	boa
3	U	1%	Tween	1,00%	274	0,535	485	84,3	pobre
4	U	3%	Tween	1,00%	195	0,4	512	55,5	boa
5 ^d	U	1%	Tween	0,50%	309	0,524	500	86	pobre
7	C	1%	Tween	0,50%	120	0,213	156	100	boa
8	C	3%	Tween	0,50%	181	0,204	222	100	boa
9	U	1%	Pluronic	0,50%	109	0,185	136	100	boa
10	U	1%	Tw/Span	0,5% cd	155	0,291	236	100	boa
11	C	1%	Pluronic	0,50%	139	0,13	162	100	boa
12 ^e	U	1%	Tween	0,50%	177	0,179	220	100	boa
13 ^e	U	1%	Pluronic	0,50%	140	0,135	163	100	boa
14 ^e	C	1%	Tween	0,50%	173	0,137	203	100	boa
15 ^e	C	1%	Pluronic	0,50%	170	0,142	201	98,9	boa
16	C	1%	Pluronic	1.0%	124.8	0.222	166.2	100	boa
17	C	3%	Pluronic	1.0%	227.2	0.278	321.6	100	boa
18 ^d	C	1%	Pluronic	0.5%	144.3	0.141	170.8	100	boa
19 ^{d,e}	C	1%	Pluronic	0.5%	168.4	0.141	198.0	100	boa
20	MM	1%	Tween	0.5%	115.4	0.206	147.4	100	boa
21	MM	3%	Tween	0.5%	229.3	0.300	356.5	98.7	boa
22	MM	1%	Pluronic	0.5%	139.9	0.170	172.2	100	boa
23 ^e	MM	1%	Tween	0.5%	164.9	0.258	216.7	98.8	boa
24 ^e	MM	1%	Pluronic	0.5%	176.1	0.169	213.3	100	boa
25	MM	1%	Pluronic	1.0%	123.2	0.205	155.1	100	boa
26	MM	3%	Pluronic	1.0%	171.9	0.199	215.0	100	boa
27 ^d	MM	1%	Pluronic	0.5%	143.1	0.189	173.7	99.0	boa
28 ^{d,e}	MM	1%	Pluronic	0.5%	204.0	0.185	219.0	100	boa
29	B	1%	Tween	0.5%	248.8	0.357	136.7	80.6	pobre
30	B	3%	Tween	0.5%	211.7	0.308	205.6	100.0	boa
31	B	1%	Pluronic	0.5%	100.2	0.173	121.9	100.0	boa
32 ^e	B	1%	Tween	0.5%	132.1	0.200	148.0	98.6	boa
33 ^e	B	1%	Pluronic	0.5%	153.5	0.191	191.8	100	boa
34	B	1%	Pluronic	1.0%	93.79	0.266	128.2	100	boa
35	B	3%	Pluronic	1.0%	132.6	0.175	164.4	100	boa
37 ^{d,e}	B	1%	Pluronic	0.5%	144.4	0.160	175.3	100	boa

^a Nomenclatura das ceras: U=Ucuúba; C=cupuaçu; MM=muru-muru; B=bacuri.

^b Índice de polidispersidade da amostra (relativo ao tamanho de partículas).

^c Medida de tamanho e Relatório de Qualidade fornecido pelo equipamento Nanosizer da Malvern.

5 ^d partículas furtivas, preparadas com adição de PEG.

^e adição de agente ultra-hidrofóbico (óleo de oliva).

Reivindicações

Nanopartículas preparadas à base de ceras naturais da Amazônia. Processo de obtenção, Composição e aplicações das nanopartículas.

1. Nanopartículas para encapsulação de agentes ativos caracterizadas pelo fato de serem preparadas por ceras de origem natural, oriundas da Amazônia e apresentarem diâmetros que variam de 100 a 400 nm e serem isentas de resíduos de solventes orgânicos.
2. Nanopartículas, de acordo com a reivindicação 1 caracterizadas pelo fato de que a referida cera constituinte da partícula é de origem amazônica.
3. Nanopartículas, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizadas pelo fato de as referidas ceras poderem ser de: bacuri, Ucuúba, cupuaçu, muru-muru entre outras.
4. Processo de obtenção de nanopartículas caracterizado por compreender a suspensão da fase oleosa contendo a cera ou ceras em casos de associações, em fase aquosa contendo surfactante através de uma das técnicas: microemulsão a quente ou frio; microemulsão-ultrasonificação, homogeneização a alta pressão, sem uso de solventes orgânicos.
5. Processo de obtenção de nanopartículas biodegradáveis caracterizado pela utilização de agentes hidrofóbicos (co-surfactantes) de origem natural, como o óleo de oliva.
6. Processo, de acordo com as reivindicações 4 e 5, caracterizado por adicionalmente compreender uma etapa de modificação química da superfície das nanopartículas.
7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a referida modificação química da superfície das nanopartículas compreende a adição de poli(etileno glicol).
8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, de obtenção de nanopartículas furtivas caracterizado pela utilização poli(etileno glicol).
9. Processo, de acordo com a reivindicação 4-5-6-7-8 caracterizado pelo fato de que as referidas nanopartículas terem diâmetros que variam de 100 a 400 nm.

10. Composição das nanopartículas, caracterizada por compreender:

- um ou mais ingredientes ativos; e

- nanopartículas constituídas de ceras naturais da Amazônia com diâmetros que variam de 100 a 400 nm, em que o referido ingrediente ativo é encapsulado nas referidas nanopartículas.

11. Composição, conforme reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o referido ingrediente ativo ser um fármaco hidrossolúvel ou lipossolúvel.

12. Composição, conforme reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o referido ingrediente ativo é um ativo cosmético ou cosmecêutico.

13. Composição, conforme reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o referido ingrediente ativo é uma essência ou fragrância.

14. Composição, conforme reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o referido ingrediente ativo é um óleo essencial.

15. Composição, conforme reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o referido ingrediente ativo é um aroma ou nutriente alimentício.

16. Composição, conforme reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o referido ingrediente ativo é um defensivo agrícola.

17. As referidas nanopartículas podem ser consideradas filtros solares físicos e/ou químicos.

18. As referidas nanopartículas podem ser usadas como enchimento em cirurgias plásticas.

Resumo

Nanopartículas preparadas à base de ceras naturais da Amazônia. Processo de obtenção, Composição e aplicações das nanopartículas.

5 A presente invenção proporciona uma dispersão de nanopartículas de tamanho entre 100 e 400 nm, desenvolvidas a base ceras naturais da Amazônia preparadas por meio de uma das técnicas: microemulsão a quente ou a frio, microemulsão-ultrasonificação e homogeneização a alta pressão, em meio aquoso sem o uso de solventes orgânicos. O processo de preparação, conforme os distintos parâmetros realizados, tais como
10 concentração de reagentes, tipo e concentração de surfactante e tempo e intensidade de sonificação no momento da preparação das partículas, permite desenvolver nanopartículas monodispersas, homogêneas e de distintos tamanhos, com altos rendimentos de formulação. Estas estruturas podem ser denominadas “nanocarreadores” e podem ser utilizadas para a
15 encapsulação de agentes ativos e fármacos na elaboração de medicamentos e cosméticos de alta tecnologia, bem como defensivos agrícolas, componentes alimentares, composições de uso industrial e em outros segmentos da nanotecnologia.

Relatório Descritivo de Patente de Invenção

Nanopartículas preparadas à base de ceras naturais da Amazônia. Processo de obtenção, Composição e aplicações das nanopartículas.

Campo da Invenção

5 A presente invenção é relacionada à utilização de ceras, manteigas e óleos vegetais naturais da Amazônia como material constituinte das Nanopartículas para a incorporação de ativos.

As Nanopartículas descritas nesta invenção são biodegradáveis e biocompatíveis e apresentam como principal vantagem serem constituídas por
10 ceras, óleos ou manteigas naturais da Amazônia sendo que a estrutura do vetor/carreador possui propriedades terapêuticas, preventivas e/ou curativas.

A invenção compreende a preparação de micro e nanopartículas a partir das seguintes técnicas: microemulsão a quente ou a frio, microemulsão-ultrasonificação e homogeneização a alta pressão. O tamanho das partículas
15 será controlado através da velocidade de agitação ou potência de sonificação durante o procedimento de preparação e da adição de componentes de formulação como agentes ultra-hidrofóbicos. Poderão ser obtidos micro ou nanopartículas de acordo com o interesse da aplicação.

O aspecto inovador da presente invenção é a utilização de ceras, óleos
20 ou manteigas naturais da Amazônia como material constituinte da partícula, ainda não descrito na literatura científica ou patentária.

Especificamente, as micro e nanopartículas da presente invenção são constituídas essencialmente por ceras de Bacuri, Cupuaçu, Muru-muru, Ucuúba, entre outras que sejam sólidas a temperatura ambiente e apresentem
25 fusão preferencialmente acima de 40°C ou temperatura superior. Os produtos obtidos oferecem vantagens substanciais em comparação com os congêneres conhecidos, notadamente pelo fato do próprio vetor possuir ação terapêutica, pela elevada versatilidade do método de produção de micro e nanopartículas, bem como pelo seu custo promissor para a escala industrial. Sendo possíveis
30 composições contendo as referidas micro e nanopartículas para aplicações: cosméticas e/ou farmacêuticas (cosmecêuticas), filtros solares, alimentares,

agrícolas, produtos veterinários e agropecuários, dentre diversas possibilidades como aditivos industriais.

5 A presente invenção revela exemplos de micro e nanopartículas produzidas a partir de Ceras Naturais oriundas Amazônia, fornecendo micropartículas com tamanho entre 1 e 200 micrômetros e Nanopartículas com tamanho entre 50 e 400 nm, preferencialmente com diâmetro em torno de 200 nm. Tais partículas apresentam considerável poder de encapsulação de ativos, como fármacos, substâncias de interesse na indústria cosmética, antioxidantes, óleos essenciais, aromas, químicos para a agricultura / agropecuária /
10 veterinária; bem como de aditivos para a indústria alimentícia. Tais nanopartículas podem apresentar atividade como filtro solar.

As partículas da presente invenção podem ser preparadas por diferentes métodos. Pelo método de microemulsão a quente ou a frio obtém-se preferencialmente as micropartículas. A técnica de homogeneização a alta
15 pressão, amplamente descrita na literatura, é indicada para a produção de nanopartículas em escala industrial. Já através da técnica de microemulsão-ultrasonificação obtém-se nanopartículas de tamanho controlado e com baixo índice de polidispersidade ($PI < 0.2$). Além disto, as partículas descritas na presente invenção, apresentam como diferencial serem constituídas por
20 matérias-primas vegetais e o não uso de solventes orgânicos durante a preparação das mesmas, transcorrendo em processo econômico, seguro e limpo.

Antecedentes da Invenção

Novos sistemas de liberação de fármacos têm sido introduzidos na
25 comunidade biomédica desde a metade da década de 70. Eles cresceram mais que os sistemas convencionais e, baseados em alta tecnologia, gradualmente os substituem. A liberação de um fármaco em um alvo específico de ação é conhecida por ser um processo complexo constituído por múltiplos passos, sendo que o objetivo é em geral obter um sistema onde a máxima segurança
30 seja alcançada (Chien, 1990). Nesse contexto, a presente invenção corrobora de um papel fundamental na constituição dos novos sistemas de liberação, pois

eles funcionam como suporte para o fármaco encapsulado, constituindo uma barreira capaz de proteger e controlar a sua liberação. Muitos métodos convencionais de sistemas de liberação de fármacos necessitam de remoção, muitas vezes por intervenção cirúrgica, dos sistemas de liberação após terem
5 liberado o fármaco (Pillai e Panchagnula, 2001).

As Nanopartículas Lipídicas Sólidas consistem em sistema de lipídios (sólidos a temperatura ambiente) disperso em um meio aquoso e estabilizado com o auxílio de surfactantes. Apresentam como vantagem alta estabilidade física, proteção dos ativos lábeis incorporados frente à degradação e excelente
10 tolerabilidade in vivo (Attama, 2007) São destinados principalmente para a encapsulação de substâncias lipofílicas para a administração tópica, oral e parenteral (Muller et al., 2000). As nanopartículas descritas na presente invenção são bastante semelhantes às nanopartículas lipídicas sólidas com o diferencial de serem constituídas por ceras de origem Amazônica e não por
15 lipídios.

O método de homogeneização a alta pressão oferece vantagens tecnológicas como boa estabilidade durante o estoque, possibilidade de esterilização e liofilização e produção em larga escala. Os métodos de microemulsão a quente ou a frio e microemulsão-ultrasonificação são menos
20 descritos, mas também muito eficazes. A preparação ainda é de maior interesse quando dispensa o uso de solventes orgânicos como é o caso da presente invenção. A preparação de partículas compreende, sucintamente, o aquecimento da cera numa temperatura de aproximadamente 10°C acima do seu ponto de fusão (geralmente 60°C) e posterior emulsificação em fase
25 aquosa contendo tensoativo hidrofílico aquecida na mesma temperatura da fase oleosa – que pode ou não conter um tensoativo lipofílico. A fase oleosa também pode conter um agente ultra hidrofóbico como o óleo de oliva por exemplo. A emulsificação pode ser feita sob agitação mecânica, magnética ou com ultrasonificação e o controle da velocidade ou potência bem como do
30 tempo de agitação serão parâmetros importantes para a determinação do tamanho das partículas. Ativos lipofílicos poderão ser encapsulados se forem

adicionados na fase oleosa antes do procedimento de emulsificação. Nanopartículas furtivas podem ser preparadas usando o poli(etileno glicol) na fase aquosa da formulação. Um agente ultra-hidrofóbico, como o óleo de oliva pode ser adicionado na fase oleosa para auxiliar no controle do tamanho de partícula.

A literatura patentária contempla relatos apenas parcialmente relacionados aos objetos da invenção sem, contudo, antecipá-los ou sequer sugerir-los. São apresentados a seguir como referência.

O pedido de patente registrado no INPI PI9607863-4 'nanopartículas à base de poliaminoácido(s) e suscetíveis de serem utilizadas como vetores de princípio(s) ativo(s); processo de preparação de nanopartículas à base de poliaminoácido(s) suscetíveis de serem utilizadas como vetores de princípio(s) ativo(s) para fins fitosanitário ou cosmético; e especialidade farmacêutica, nutricional, fitosanitária ou cosmética" depositado por Flamel Technologies, revela um processo de preparação de Nanopartículas à base de poli-aminoácidos, que não é objeto desta patente.

O pedido PI0211705-3 registrado no INPI trata do "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA DISPERSÃO ESTÁVEL DE PARTÍCULAS SÓLIDAS EM UM MEIO AQUOSO". Um processo para a preparação de uma dispersão estável de partículas sólidas, em um meio aquoso, que compreende combinar (a) uma primeira solução, que compreende uma substância substancialmente insolúvel em água, um solvente orgânico miscível em água e um inibidor com (b) uma fase aquosa, que compreende água e opcionalmente um estabilizador, deste modo precipitando as partículas sólidas que compreendem o inibidor e a substância substancialmente insolúvel em água; e opcionalmente removendo o solvente orgânico miscível em água; em que o inibidor é um composto orgânico hidrofóbico não-polimérico, conforme definido na descrição. O processo provê uma dispersão de partículas sólidas em um meio aquoso, cujas partículas exibem um crescimento de partícula reduzido ou substancialmente nenhum crescimento de partícula mediado por amadurecimento de Ostwald. Apesar de ser tecnicamente parecida a este

pedido, a presente invenção prevê a utilização de ceras da Amazônia como material constituinte das partículas além da vantagem da não utilização de solventes orgânicos na síntese das partículas.

Outros pedidos depositados no INPI a citar: PI9907683-7; PI9606604-0; 5 PI9601509-8; PI9600613-7; PI9404071-0; PI8907293-6 são relacionado mas não objeto da presente invenção.

Outra situação relacionada é o Nº do Pedido: PI0314767 3, onde; "Tal invenção refere-se à nanocápsulas lipídicas furtivas que consistem em um núcleo essencialmente lipídico que é líquido ou semi-líquido à temperatura ambiente e um envelope lipídico externo que compreende pelo menos um 10 tensoativo hidrofílico que tem natureza lipídica, pelo menos um tensoativo lipofílico que tem natureza lipídica e pelo menos um derivado anfifílico de poli(etileno glicol), cuja massa molar do componente de poli(etileno glicol) é maior ou equivalente a 1000 g/mol, preferencialmente maior ou equivalente a 15 2000 g/mol, aos processos de preparação das mesmas e ao uso das mesmas como um veículo de princípio(s) ativo(s)". A diferença essencial em relação a patente solicitada, é o material de composição das nanopartículas que no presente pedido trata-se de ceras naturais oriundas da Amazônia, sendo que estas são sólidas a temperatura ambiente.

20 Pedidos internacionais de patentes relacionadas mas não compreendidos na presente invenção:

WO 2007/000531- Method For Preparing Solid Lipidic Particles Using A Membrane Reactor. Esta invenção relata o método para preparação de nanopartículas lipídicas sólidas a partir de uma fase líquida lipídica (fase A) e 25 de uma segunda fase líquida (fase B) em que o lipídio ou mistura de lipídios da fase A é insolúvel ou levemente solúvel na fase B. O método usa um reator de membrana compreendendo uma membrana porosa onde a fase B circula tangencialmente e a fase A passa através da membrana numa temperatura maior que a temperatura de fusão do lipídio ou mistura de lipídios que passam 30 através dos poros da membrana para formar as gotas fundidas na fase B.

WO 2006/066367 - Solid Lipidic Particles As Pharmaceutically Acceptable Fillers Or Carriers For Inhalation.

Esta invenção relata uma nova composição de partículas lipídicas sólidas para a inalação e uso como carreador de fármacos ou como enchimento em composições farmacêuticas. Também relata

5 novas formulações obtidas pela mistura de partículas lipídicas sólidas com compostos ativos micronizados.

FR2879930 - 2006-06-30 - Galenic system in form of lipidic solid particles, used as cosmetic, pharmaceutical, veterinary or food composition, comprises active ingredient, hydrophobic wax and active neutralizing

10 **agent.** Esta invenção relata um novo sistema galênico para mascarar o sabor, proteger uma substância ativa, em particular do meio ácido, modular as propriedades de liberação, mascarar a irritabilidade mucosa e toxicidade de certas substâncias ativas, para a preparação de formas aquosas que tem sabor mascarado, são estáveis e apresentam comportamento independente de pH. A

15 dita invenção também relata um sistema que é embolizado na forma de partículas lipídicas sólidas estritamente hidrofóbicas caracterizadas por pelo menos um tipo de cera hidrofóbica e pelo menos um tipo de ácido graxo não neutralizado.

20 **WO 2001/003652 - Uv Radiation Reflecting Or Absorbing Agents, Protecting Against Harmful Uv Radiation And Reinforcing The Natural Skin Barrier.** A invenção compreende agentes que absorvem ou refletem radiação UV, designados para serem aplicados na pele, mucosa e cabelo para a proteção contra radiação UV. Os agentes inventivos são partículas

25 polimórficas, cristalinas ou semicristalinas, poliméricas ou lipídicas.

Embora sejam conhecidos relatos na arte a respeito do uso de ceras para a produção de partículas lipídicas sólidas, a utilização de ceras naturais da Amazônia para a síntese de micro e nanopartículas não é referenciada, além do que as ceras utilizadas para este fim são bastante específicas e

30 direcionam para um contexto sem precedentes na literatura.

Outro ponto a destacar é a inovação gerada com o uso de ceras potencialmente terapêuticas, biodegradáveis, exóticas oriundas da biodiversidade brasileira como material encapsulador de substâncias ativas (fármacos, óleos essenciais, aromas, fragrâncias, ativos cosméticos e dermatológicos, ativos para a indústria alimentícia, agrícola e veterinária, etc.) sendo este um sistema versátil, estável e promissor de grande interesse industrial o que justifica a importância da presente invenção. Além disto o uso da biodiversidade brasileira de maneira sustentada num produto que envolve alta tecnologia e alto valor agregado representa com certeza uma área portadora de futuro para o país.

Sumário da Invenção

É um dos objetos da presente invenção preparar micro e nanopartículas de ceras naturais da Amazônia úteis para a encapsulação de ingredientes ativos em diversas aplicações, como fármacos, cosméticos, filtros solares, perfumes, inseticidas, químicos para a agricultura / agropecuária / veterinária; bem como de aditivos para a indústria alimentícia.

Em uma concretização preferencial sendo, portanto, outro objeto da presente invenção, são providas micro e nanopartículas preparadas com Ceras Naturais não tóxicas, de forma que as micro e nanopartículas obtidas não apresentam toxicidade.

É também um outro dos objetos da presente invenção proporcionar um processo de obtenção de micro e nanopartículas biodegradáveis.

Em uma concretização preferencial sendo, portanto, outro objeto da presente invenção, utilizar as referidas ceras oriundas da Amazônia tais como bacuri, muru-muru, cupuaçu, Ucuúba entre outras, como material constituinte das micro e nanopartículas e desta maneira o próprio carreador apresenta ação terapêutica.

Em uma concretização preferencial sendo, portanto, outro objeto da presente invenção, é provido um processo de obtenção de micro e nanopartículas cujo processo de fabricação se desenrola em água, dispensando assim a indesejável utilização de solventes orgânicos

proporcionando assim um processo mais econômico, seguro e sem resíduos tóxicos.

Em uma concretização preferencial sendo, portanto, outro objeto da presente invenção, é provido um processo de obtenção de micro
5 nanopartículas que faz uso do óleo de oliva como agente hidrofóbico e de derivados do poli(etileno glicol) para revestimento hidrofílico das partículas.

Estes e outros objetos da presente invenção serão melhor compreendidos e valorizados a partir da descrição detalhada da invenção e das reivindicações anexas.

10 **Descrição Detalhada da Invenção**

Os detalhes e exemplos preferenciais relatados a seguir visam facilitar a reprodução da invenção, devendo, portanto, ser compreendidos como meramente ilustrativos, sem com isso restringir o escopo da invenção.

Em uma concretização preferencial da invenção, a presente inventora
15 desenvolveu micro e Nanopartículas constituídas por ceras naturais da Amazônia.

As referidas micro e nanopartículas desenvolvidas são úteis para a encapsulação de fármacos destinados a várias vias de administração, incluindo, mas não se limitando a: oral, parenteral, tópica e ocular. Na via
20 tópica em especial, estas partículas proporcionam efeito de nanoclusão aumentando a penetração de ativos e a hidratação e elasticidade da pele.

Tendo em vista o estado da técnica referente a preparação de nanopartículas lipídicas sólidas, a presente inventora não estão propondo alterações na técnica de preparação mas uma inovação no tipo de material
25 utilizado para a composição das ditas nanopartículas. Os materiais mais comumente utilizados são lipídios comerciais tais como: Softisan, Dynasan, Phospholipon, Compritol, Miglyol. A presente invenção prevê a utilização de ceras oriundas da Amazônia a citar: cupuaçu, bacuri, muru-muru, Ucuúba entre outras como material constituinte das micro e nanopartículas. Vantajosamente,
30 a presente invenção caracteriza-se pela utilização das ceras supracitas que apresentam propriedades terapêuticas e que podem agir sinergicamente com

os ativos incorporados nas referidas partículas. Estas partículas são sintetizadas pelo em meio aquoso utilizando compostos de origem natural, conforme serão melhor detalhados a seguir, sendo o respectivo produto mais seguro e viável economicamente.

5 As micropartículas são estruturas que apresentam diâmetros entre 10 e algumas centenas de micrômetros podendo alcançar, em alguns casos, até 2500 μm . As nanopartículas têm diâmetros que variam de 10 a 1000 nm. O tamanho de partícula é muito relevante para as respectivas aplicações; o tamanho pode, por exemplo, limitar a via de administração de uma forma
10 farmacêutica contendo tais partículas no organismo. Neste contexto, a via intravenosa de administração só é compatível com o uso de nanopartículas. Por outras vias, como a intramuscular e intraperitonal, é possível administrar micropartículas na forma de suspensão, com até uma centena de micrômetros. Partículas maiores podem ser administradas por via oral e tópica.

15 Existe atualmente uma preocupação em não utilizar solventes orgânicos por considerações de segurança, saúde e preservação do meio ambiente. Por esta razão, a síntese de partículas em solventes considerados “saudáveis”, em geral a água, é importante e necessária. A preparação das nanopartículas que constituem um dos objetos da presente invenção, foi realizada em meio
20 aquoso, sem o uso de solventes orgânicos.

Exemplo 1 - Preparação de nanopartículas pelo método de microemulsão-ultrasonificação

 A fase oleosa é constituída pela cera na quantidade que varia entre 0,5 e 5% da quantidade total de componentes da formulação. Esta fase é aquecida
25 10°C acima da temperatura de fusão da cera (geralmente 60°C) e emulsificada em uma fase aquosa também aquecida a mesma temperatura contendo surfactante na concentração que varia entre 0,2 e 5%.

 Imediatamente após a emulsificação a mistura é submetida a ultrasonificação com tempo e potencia variados (amplitude 90, 20W por 2
30 minutos, como exemplo). Após as preparações são resfriadas sob agitação constante até temperatura ambiente para a solidificação das partículas.

Poderá ser adicionado óleo de oliva como agente ultra-hidrofóbico na fase oleosa no intuito de evitar o fenômeno de “Ostwald ripening”- relacionado a instabilidade da emulsão. Derivados de poli(etileno glicol) poderão ser adicionados na fase aquosa no intuito de se obter partículas furtivas.

5 Formulações preferenciais no presente exemplo são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Nanopartículas X constituídas por ceras da Amazônia.

Formulação	Lipídio ^a	[lipídio]	Surfactante	[Surfactante]	Z-Ave (d.nm)	Pdl ^b	Pico 1 (nm)	%	Qualidade ^c
1	U	1%	Tween	0,50%	166	0,497	458	52	boa
3	U	1%	Tween	1,00%	274	0,535	485	84,3	pobre
4	U	3%	Tween	1,00%	195	0,4	512	55,5	boa
5 ^d	U	1%	Tween	0,50%	309	0,524	500	86	pobre
7	C	1%	Tween	0,50%	120	0,213	156	100	boa
8	C	3%	Tween	0,50%	181	0,204	222	100	boa
9	U	1%	Pluronic	0,50%	109	0,185	136	100	boa
10	U	1%	Tw/Span	0,5% cd	155	0,291	236	100	boa
11	C	1%	Pluronic	0,50%	139	0,13	162	100	boa
12 ^e	U	1%	Tween	0,50%	177	0,179	220	100	boa
13 ^e	U	1%	Pluronic	0,50%	140	0,135	163	100	boa
14 ^e	C	1%	Tween	0,50%	173	0,137	203	100	boa
15 ^e	C	1%	Pluronic	0,50%	170	0,142	201	98,9	boa
16	C	1%	Pluronic	1.0%	124.8	0.222	166.2	100	boa
17	C	3%	Pluronic	1.0%	227.2	0.278	321.6	100	boa
18 ^d	C	1%	Pluronic	0.5%	144.3	0.141	170.8	100	boa
19 ^{d,e}	C	1%	Pluronic	0.5%	168.4	0.141	198.0	100	boa
20	MM	1%	Tween	0.5%	115.4	0.206	147.4	100	boa
21	MM	3%	Tween	0.5%	229.3	0.300	356.5	98.7	boa
22	MM	1%	Pluronic	0.5%	139.9	0.170	172.2	100	boa
23 ^e	MM	1%	Tween	0.5%	164.9	0.258	216.7	98.8	boa
24 ^e	MM	1%	Pluronic	0.5%	176.1	0.169	213.3	100	boa
25	MM	1%	Pluronic	1.0%	123.2	0.205	155.1	100	boa
26	MM	3%	Pluronic	1.0%	171.9	0.199	215.0	100	boa
27 ^d	MM	1%	Pluronic	0.5%	143.1	0.189	173.7	99.0	boa
28 ^{d,e}	MM	1%	Pluronic	0.5%	204.0	0.185	219.0	100	boa
29	B	1%	Tween	0.5%	248.8	0.357	136.7	80.6	pobre
30	B	3%	Tween	0.5%	211.7	0.308	205.6	100.0	boa
31	B	1%	Pluronic	0.5%	100.2	0.173	121.9	100.0	boa
32 ^e	B	1%	Tween	0.5%	132.1	0.200	148.0	98.6	boa
33 ^e	B	1%	Pluronic	0.5%	153.5	0.191	191.8	100	boa
34	B	1%	Pluronic	1.0%	93.79	0.266	128.2	100	boa
35	B	3%	Pluronic	1.0%	132.6	0.175	164.4	100	boa
37 ^{d,e}	B	1%	Pluronic	0.5%	144.4	0.160	175.3	100	boa

^a Nomenclatura das ceras: U=Ucuúba; C=cupuaçu; MM=muru-muru; B=bacuri.

^b Índice de polidispersidade da amostra (relativo ao tamanho de partículas).

^c Medida de tamanho e Relatório de Qualidade fornecido pelo equipamento Nanosizer da Malvern.

5 ^d partículas furtivas, preparadas com adição de PEG.

^e adição de agente ultra-hidrofóbico (óleo de oliva).

Reivindicações

Nanopartículas preparadas à base de ceras naturais da Amazônia. Processo de obtenção, Composição e aplicações das nanopartículas.

1. Nanopartículas para encapsulação de agentes ativos caracterizadas pelo fato de serem preparadas por ceras de origem natural, oriundas da Amazônia e apresentarem diâmetros que variam de 100 a 400 nm e serem isentas de resíduos de solventes orgânicos.
2. Nanopartículas, de acordo com a reivindicação 1 caracterizadas pelo fato de que a referida cera constituinte da partícula é de origem amazônica.
3. Nanopartículas, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizadas pelo fato de as referidas ceras poderem ser de: bacuri, Ucuúba, cupuaçu, muru-muru entre outras.
4. Processo de obtenção de nanopartículas caracterizado por compreender a suspensão da fase oleosa contendo a cera ou ceras em casos de associações, em fase aquosa contendo surfactante através de uma das técnicas: microemulsão a quente ou frio; microemulsão-ultrasonificação, homogeneização a alta pressão, sem uso de solventes orgânicos.
5. Processo de obtenção de nanopartículas biodegradáveis caracterizado pela utilização de agentes hidrofóbicos (co-surfactantes) de origem natural, como o óleo de oliva.
6. Processo, de acordo com as reivindicações 4 e 5, caracterizado por adicionalmente compreender uma etapa de modificação química da superfície das nanopartículas.
7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a referida modificação química da superfície das nanopartículas compreende a adição de poli(etileno glicol).
8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, de obtenção de nanopartículas furtivas caracterizado pela utilização poli(etileno glicol).
9. Processo, de acordo com a reivindicação 4-5-6-7-8 caracterizado pelo fato de que as referidas nanopartículas terem diâmetros que variam de 100 a 400 nm.

10. Composição das nanopartículas, caracterizada por compreender:
- um ou mais ingredientes ativos; e
 - nanopartículas constituídas de ceras naturais da Amazônia com diâmetros que variam de 100 a 400 nm, em que o referido ingrediente ativo é encapsulado nas referidas nanopartículas.
- 5
11. Composição, conforme reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o referido ingrediente ativo ser um fármaco hidrossolúvel ou lipossolúvel.
12. Composição, conforme reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o referido ingrediente ativo é um ativo cosmético ou cosmecêutico.
- 10 13. Composição, conforme reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o referido ingrediente ativo é uma essência ou fragrância.
14. Composição, conforme reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o referido ingrediente ativo é um óleo essencial.
- 15 15. Composição, conforme reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o referido ingrediente ativo é um aroma ou nutriente alimentício.
16. Composição, conforme reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o referido ingrediente ativo é um defensivo agrícola.
17. As referidas nanopartículas podem ser consideradas filtros solares físicos e/ou químicos.
- 20 18. As referidas nanopartículas podem ser usadas como enchimento em cirurgias plásticas.

Resumo

// Nanopartículas preparadas à base de ceras naturais da Amazônia. Processo de obtenção, Composição e aplicações das nanopartículas. //

A presente invenção proporciona uma dispersão de nanopartículas de tamanho entre 100 e 400 nm, desenvolvidas a base ceras naturais da Amazônia preparadas por meio de uma das técnicas: microemulsão a quente ou a frio, microemulsão-ultrasonificação e homogeneização a alta pressão, em meio aquoso sem o uso de solventes orgânicos. O processo de preparação, conforme os distintos parâmetros realizados, tais como concentração de reagentes, tipo e concentração de surfactante e tempo e intensidade de sonificação no momento da preparação das partículas, permite desenvolver nanopartículas monodispersas, homogêneas e de distintos tamanhos, com altos rendimentos de formulação. Estas estruturas podem ser denominadas "nanocarreadores" e podem ser utilizadas para a encapsulação de agentes ativos e fármacos na elaboração de medicamentos e cosméticos de alta tecnologia, bem como defensivos agrícolas, componentes alimentares, composições de uso industrial e em outros segmentos da nanotecnologia.