



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

(21) BR 102017004858-6 A2

(22) Data do Depósito: 10/03/2017

(43) Data da Publicação: 30/10/2018



(54) **Título:** FORMULAÇÃO TÊXTIL
CONTENDO FLAVONOIDE
NANOENCAPSULADO

(51) **Int. Cl.:** A41B 11/00; A61F 13/08; A61K
9/51; A61K 9/52; A61K 31/353; (...)

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SERGIPE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO
GRANDE DO SUL

(72) **Inventor(es):** ADRIANO ANTUNES DE
SOUZA ARAÚJO; PAULA DOS PASSOS
MENEZES; YASMIM MARIA BARBOSA
GOMES DE CARVALHO; ANDREIA FREIRE DE
MENEZES; CRISTIANE VILAÇA CAMPOS
GOMES; MAIRIM RUSSO SERAFINI; LUCINDO
JOSÉ QUINTANS JÚNIOR; LUIZA ABRAHÃO
FRANK; ADRIANA RAFFIN POHLMANN;
SÍLVIA STANISÇUASKI GUTERRES

(85) **Data do Início da Fase Nacional:**
10/03/2017

(57) **Resumo:** Compreende a presente invenção, uma meia compressiva de tamanho e compressão variáveis, contendo hesperetina nanoencapsulada, destinada à prevenção ou mesmo tratamento da insuficiência venosa crônica, edema, alteração na pigmentação de membros inferiores, varizes e úlceras. Esta invenção utiliza o tecido poliamida, de alta elasticidade e tecedura compressiva, que produzem um efeito terapêutico por compressão associado a permeação das nanocápsulas contendo hesperetina de forma controlada deste tecido para a pele, promovendo assim a melhora dos sintomas das doenças venosas de membros inferiores.

FORMULAÇÃO TÊXTIL CONTENDO FLAVONOIDE NANOENCAPSULADO

(001) Refere-se a presente patente de invenção a uma formulação têxtil, especificamente, meias compressivas, destinadas ao tratamento da insuficiência venosa crônica, drenagem de inchaços, melhoria de edemas e conforto para pacientes que necessitam de maior circulação sanguínea nos membros inferiores, podendo ser comercializadas por empresas do setor têxtil que produzem meias compressivas para fins medicinais.

(002) Atualmente as meias medicinais e de terapia compressiva, existentes no mercado, são produzidas com medidas e graduação padrão tendo como objetivo o tratamento e a prevenção de varizes. Apresentam o inconveniente, de serem exclusivamente compressivas e não possuem um agente farmacológico com propriedades flebotômicas associadas a terapia compressiva, a fim de melhorar o retorno venoso.

(003) Para a solução deste problema, e através de estudos especializados, utilizando a hesperetina, que caracteriza-se por ser um produto natural pertencente a classe dos flavonoides, sendo abundantemente encontrada em frutas cítricas, o presente invento se propõe a associar este flavonoide em meias de terapia compressiva.

(004) As propriedades terapêuticas descritas para a hesperetina tais como, antioxidante, anti-inflamatória, antiplaquetária e vasoprotetora já são bem conhecidas. Roohbakhsh e colaboradores, em estudo de revisão sistemática descreveram que a hesperetina, através da inibição da secreção de serotonina induzida por ácido araquidônico, exerce uma importante atividade antiplaquetária. Além disso, seu efeito sobre a coagulação também pode ser mediado pela inibição da expressão gênica de tromboxano A2 sintase e tromboxano B2 sintase do endotélio vascular, respectivamente (Roohbakhsh, A., Parhiz, H., Soltani, F., Rezaee, R., Iranshahi, M. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. *Life Sciences*, 124, 64–74, 2015).

(005) De acordo com as invenções BR 132012021144-0 E2 e PI 0715373-2 A2, em plantas, a hesperetina encontra-se frequentemente na forma glicosilada

(hesperidina), portanto, pouco biodisponível e conseqüentemente com propriedades terapêuticas reduzidas. Diante disto, a formulação descrita na presente invenção colabora para o aumento da biodisponibilidade desse composto e liberação controlada em uma composição inovadora com potencial para tratamento de doenças do sistema circulatório.

(006) Nesse contexto inserem-se as nanopartículas poliméricas (nanocápsulas e nanoesferas), caracterizadas por serem formulações que contém polímeros biodegradáveis, sendo largamente utilizadas como carreadores de liberação controlada de fármacos, peptídeos e proteínas devido a sua capacidade de melhorar solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade de moléculas pouco solúveis como a hesperetina (BR 10 2012 033808-4 A2).

(007) Nessa perspectiva, têm sido descritos alguns trabalhos envolvendo a incorporação de fármacos em sistemas de liberação controlada, como ciclodextrinas e nanopartículas poliméricas, posteriormente, tais formulações são impregnadas em tecidos para diversos fins, tais quais repelentes (Cravotto, G., Beltramo, L., Sapino, L., Binello, A., Carlotti, ME. A new cyclodextrin-grafted viscose loaded with aescin formulations for a cosmeo-textile approach to chronic venous insufficiency. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 22, 2387–2395, 2011; Forgearini, JC., Michalowski, CB., Assumpção, E., Pohlmann, AR., Guterres, SS. Development of an Insect Repellent Spray for Textile Based on Permethrin-Loaded Lipid-Core Nanocapsules. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 15, 1–9, 2015).

(008) Contudo, não existem produtos desenvolvidos que relacionem fármacos incorporados em sistemas de liberação controlada impregnados em tecidos para produção de meias no tratamento de doenças do sistema circulatório. Dessa forma, o presente invento refere-se a meias compressivas contendo hesperetina nanoencapsulada, com vistas a melhorar o efeito das meias medicinais já existentes no mercado (PI 0417888-2, PI 9710851-0 A, BR 10 2012 015307-6 A2, PI 0108824-6 A2), mediante incorporação de um agente farmacológico.

(009) A PI 0417888-2 A, descreve meias medicinais que proveem compressão apropriada e variável na canela, panturrilha, peito do pé, dedos, calcanhar e sola,

entretanto, em nenhum momento menciona a adição de qualquer fármaco na composição. Vale ressaltar que, em função das propriedades farmacológicas da hesperetina, já discutidas neste documento, o presente invento irá agir de forma sinérgica a compressão, com vistas a melhorar a circulação sanguínea, garantindo uma melhor qualidade de vida ao paciente. Exemplos de doenças que podem ser prevenidas pela presente invenção incluem, mas não estão limitadas a doença venosa crônica, insuficiência venosa crônica,

varizes, casos de edema, dores e cansaço nas pernas, elefantíase, trombose, flebite, linfedema, alterações de pigmentação da pele e úlceras.

(010) Para tal, as nanopartículas poliméricas contendo hesperetina foram obtidas pelo método de deposição interfacial de polímero pré-formado (BR 10 2012 033808-4 A2, PI 0904197-4 A2). A fim de permitir a compreensão da composição objeto da presente invenção, a mesma passa a ser descrita detalhadamente, com base nas informações que seguem. Essas operações podem apresentar variações, desde que não fujam do inicialmente pleiteado.

(011) Como exemplo de formulação tem-se a fase aquosa preparada pela homogeneização de 76,8 mg de polissorbato 80 e 53 mL de água ultrapura. A fase oleosa foi preparada dissolvendo-se 100 mg de poli- ϵ -caprolactona, 38,5 mg de monoestearato de sorbitano, 165 μ L de triglicerídeos de cadeia média, 5 mg de hesperetina e 27 mL de acetona. Após dissolução dos componentes, a fase oleosa foi vertida na fase aquosa e a suspensão resultante submetida a agitação até completa homogeneização dos componentes. Em seguida, a suspensão foi conduzida a um rotaevaporador para remover o solvente orgânico e parte da água. Por fim, a suspensão foi concentrada a 10 mL de volume final.

(012) Caracterização físico-química da formulação:

(013) *Determinação do diâmetro de partícula e índice de polidispersão da formulação*

(014) As análises de determinação de diâmetro/tamanho das partículas foram realizadas empregando-se três técnicas diferentes, sendo elas espalhamento de luz, difratometria de laser e rastreamento de nanopartículas. Primeiramente foram realizadas

análises em triplicata de lotes, quanto ao seu diâmetro e índice de polidispersão (PDI) determinados através de espalhamento de luz dinâmico, após diluição das dispersões (500 vezes, v/v) em água filtrada.

(015) O diâmetro médio das partículas demonstraram características adequadas de tamanho e uniformidade das nanocápsulas poliméricas obtidas.

(016) *Tamanho de partícula e distribuição granulométrica das nanopartículas poliméricas*

(017) O diâmetro médio e a distribuição de tamanho de partícula foram determinados por difratometria de laser. Para essa determinação foi utilizado como parâmetro o índice de refração do poliestireno de 1,59 um espectro de leitura compreendido entre 0,02 – 2000 µm. O diâmetro médio baseado no volume (d_{4,3}) foi utilizado como parâmetro para a distribuição de tamanho de partículas. Medidas do diâmetro de partículas correspondentes a 10 %, 50 % e 90 % da distribuição acumulada (d_{0,1}, d_{0,5} e d_{0,9}, respectivamente) também foram realizadas, por meio dessas medidas, a determinação do span, definido como uma medida da dispersão granulométrica, que relaciona valores encontrados do diâmetro das partículas correspondentes a 10 %, 50 % e 90 % respectivamente, da distribuição acumulada para uma amostra, sendo estes valores calculados pela Equação 1:

$$\text{Span} = d_{0,9} - d_{0,1} / d_{0,5} \quad \text{Equação (1)}$$

(018) O diâmetro médio das partículas foi compreendido no intervalo de 233,5 ± 7,7 nm e valor de span de 1,75 ± 0,02, demonstrando uma distribuição monomodal, possuindo tamanho de partículas adequado para o fim do presente invento.

(019) *Determinação do diâmetro por rastreamento de nanopartículas*

(020) Para análise de diâmetro por técnica de rastreamento de partículas, a suspensão de nanopartículas poliméricas contendo hesperetina foi analisada. Através dessa técnica foi observado um valor de diâmetro em torno de 225 ± 51 nm, que corrobora com os valores de diâmetro fornecidos pelas técnicas supracitadas. Além disso, foi detectado uma concentração de 2,87 x 10¹² partículas por mililitro de suspensão.

(021) *Potencial zeta das partículas*

(022) O potencial zeta das formulações contendo os nanocarreadores foi obtido através da medida da mobilidade eletroforética, após diluição das dispersões (500 vezes, v/v) em solução de NaCl 10 mM previamente filtrada através de membrana 0,45µm Millipore®. Os resultados foram obtidos por meio da média de três determinações.

(023) Valores de potencial zeta diferentes de zero indicam maior estabilidade da formulação. Nessa perspectiva, as nanopartículas poliméricas descritas na presente invenção apresentaram potencial zeta de $-11,83 \pm 0,90$ mV, sugerindo uma maior estabilidade das nanocápsulas frente à coalescência.

(024) pH das suspensões de nanocápsulas

A análise de pH das suspensões foi realizada utilizando-se potenciômetro previamente calibrado com tampão 4,0 e 7,0. As medidas foram realizadas diretamente nas suspensões. Os resultados foram obtidos através da média de três determinações.

(025) As nanopartículas apresentaram pH na faixa de $6,5 \pm 0,09$. Este valor corrobora com o pH de outras nanopartículas descritas na literatura. Essa técnica é muito importante, pois a depender do valor de pH encontrado, pode-se prever indícios de degradação do polímero, ionização de grupamentos ácidos carboxílicos, quando houver, e relaxamento das cadeias poliméricas.

(026) Teor de hesperetina nas nanopartículas poliméricas

(027) A concentração total de hesperetina nas formulações de nanopartículas poliméricas foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). A fase móvel (1,0 mL/min) utilizada foi constituída de acetonitrila/água/ácido acético 1% (50:49:1 v/v). Cada suspensão foi tratada com acetonitrila, a solução foi filtrada (Millipore 0,45 µm) e injetada (20 µl) em CLAE. O método utilizado foi previamente validado. A análise de teor foi realizada em triplicata de lotes.

(028) O teor de hesperetina nas nanopartículas foi na ordem de $0,47 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, valor satisfatório, uma vez que a concentração teórica de hesperetina foi de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, na presente formulação.

(029) Eficiência de encapsulação das nanopartículas poliméricas

(030) Para análise da eficiência de encapsulação da hesperetina nas nanopartículas foi realizado ensaio de ultrafiltração - centrifugação utilizando

membrana Microcon 10.000 Daltons, Milipore®. A suspensão foi colocada no ultrafree e centrifugada a 10.000 rpm por 10 minutos. Durante esse processo, as nanopartículas ficaram retidas no filtro e a porção de fármaco não associado passou através da membrana. O ultrafiltrado foi medido em CLAE e a concentração do fármaco associado as nanopartículas foi calculado pela razão entre a quantidade total de hesperetina na formulação e a quantidade da substância presente na fase aquosa da suspensão.

(031) Com isso, foi observada uma eficiência de encapsulação de $98,81 \pm 0,28\%$, demonstrando que a técnica de deposição interfacial de polímero pré-formado é interessante para veicular este tipo de fármaco hidrofóbico com log D igual a 2,82. Dessa

forma, as nanopartículas objetos de estudo do presente invento, são do tipo III, de acordo com algoritmo proposto por Oliveira e colaboradores (Oliveira, CP., Venturini, CG., Donida, B., Poletto, FS., Guterres, SS., Pohlmann, AR. An algorithm to determine the mechanism of drug distribution in lipid-core nanocapsule formulations. *Soft Matter*, 9, 1141–1150, 2013). Sendo assim, a hesperetina pode estar dissolvida em água, alguma parte dissolvida no núcleo oleoso e outra quantidade dispersa na parede do polímero.

(032) *Estudo de liberação in vitro*

(033) O ensaio foi realizado sob agitação em banho-maria a 37°C, durante 24 horas, mantendo condição *Sink*. Em um saco de diálise, foi colocado 1 mL da formulação, este foi imerso em 100 mL de etanol 10%. Nos tempos especificados, foi retirado 1 mL da solução e o meio repostado na mesma quantidade. O estudo foi realizado em comparação com uma solução hidroalcoólica de hesperetina livre

(034) Diante disto, foi observado que a hesperetina livre difundiu $104,96 \pm 12,83\%$ em 4 horas, numa velocidade de $0,79 \pm 0,02 \text{ h}^{-1}$, enquanto a formulação contendo hesperetina nanoencapsulada em 24 horas só havia liberado $69,90 \pm 1,33\%$, numa velocidade de $0,07 \pm 0,01 \text{ h}^{-1}$, apresentando diferença significativa ($p < 0,05$) em todos os

tempos estudados (0, 2, 4, 6, 12, 24 horas). Esses resultados mostram que as nanopartículas poliméricas funcionaram como excelentes sistemas de liberação controlada para a hesperetina, tendo o fármaco nanoencapsulado uma meia-vida de 9,94

horas e a hesperetina livre meia-vida de 0,87 horas. Diante disto, o modelo cinético de liberação do fármaco consiste em difusão Fickiana uma vez que a hesperetina foi liberada da nanocápsula de forma controlada, sem romper a estrutura polimérica do nanocarreador. Assim, o polímero aumenta a meia-vida do fármaco, uma vez que a poli- ϵ -caprolactona possui alta hidrofobicidade e cristalinidade, enquanto o fármaco possui alta lipofilicidade.

(035) *Teste de permeação/penetração in vitro na pele da orelha suína*

(036) Os ensaios de permeação/penetração cutânea *in vitro* foram realizados em células de Franz automatizadas. Esse aparelho é constituído por 6 células que são envoltas por uma “jaqueta” onde passa água com temperatura controlada, cada uma com compartimento receptor de 7 mL e uma área disponível para difusão de 1,77 cm². Todo esse sistema é ainda acoplado a uma placa de agitação magnética. No estudo foi empregada membrana natural (pele de orelha de porcas, sem pêlo e sem o tecido subcutâneo e gorduroso presente abaixo da derme) com espessura de 1,65-1,90 mm. A pele de cerca de 1 mm, obtida da epiderme e parte da derme, foi obtido de orelha suína mediante utilização de bisturis e do dermatótomo. Esta camada de pele foi congelada e estocada a -20°C. No momento da utilização, a fina camada de pele foi descongelada a temperatura ambiente, seca com papel de filtro e cortada com as dimensões adequadas para as Células de Franz. O ensaio foi realizado com temperatura controlada de 32°C \pm 0,5 °C, simulando a temperatura da pele humana. A solução receptora foi colocada no compartimento receptor. Sobre a extremidade das células foram esticadas as membranas, com a derme voltada para a solução receptora (etanol 50%, mantendo a condição *Sink*) e sobre essas foram aplicadas as formulações (NC-HT). Para fins de comparação, a hesperetina livre aplicada diretamente na pele também foi avaliada. Alíquotas das amostras no meio receptor foram coletadas a cada 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 48 horas e levadas ao CLAE para quantificação.

(037) Assim, pôde-se observar que a hesperetina nanoencapsulada e livre foram capazes de penetrar e permear ao longo das camadas da pele de orelha suína. Como a hesperetina livre difunde mais rápido, conforme resultado do teste de liberação, ela foi capaz de permear nas diferentes camadas da pele. Todavia, as nanocápsulas poliméricas

contendo hesperetina, por serem sistemas de liberação controlada, foram capazes de permear e penetrar nas camadas da pele de forma mais lenta. O fármaco livre teve uma menor concentração no estrato córneo ($p < 0,05$) em relação às nanocápsulas, enquanto na epiderme estas apresentaram uma concentração significativamente menor em relação ao fármaco livre ($p < 0,001$). Na derme, não foi observada diferença significativa da concentração de fármaco nanoencapsulado em relação ao fármaco livre e isso está diretamente relacionado ao estudo de liberação que mostra a difusão rápida do fármaco em relação as nanocápsulas. É sabido que partículas de tamanho nanométrico possuem a característica de atravessar facilmente membranas biológicas e alcançar a circulação sanguínea, de forma a facilitar a distribuição de fármacos pouco solúveis, aumentando sua biodisponibilidade (Frank LA, Sandri G, D'Autilia F, Contri RV, Bonferoni MC, Caramella C, Frank AG, Pohlmann AR, Guterres SS. Chitosan gel containing polymeric nanocapsules: a new formulation for vaginal drug delivery. *International Journal of Nanomedicine*, 28, 3151-3161, 2014). Desta maneira, a presente formulação apresenta potencial para ser impregnada em diferentes tipos de tecidos com a finalidade de obter meias compressivas contendo hesperetina nanoencapsulada capaz de atingir a corrente sanguínea e agir sinergicamente a compressão melhorando a qualidade de vida do paciente.

(038) *Determinação da densidade das formulações estudadas*

(039) Uma vez conhecidas as características físico-químicas, bem como perfil de liberação e permeação da hesperetina livre e nanoencapsulada, realizou-se o cálculo da densidade relativa das formulações estudadas (suspensão de nanocápsulas contendo hesperetina e solução hidroalcoólica de hesperetina) a fim de controlar a quantidade a ser impregnada nos tecidos. A densidade foi realizada através da utilização de picnômetro com volume de 10 mL, onde foi possível obter a densidade das formulações em relação a um produto de densidade conhecida (água). Após a determinação da densidade de cada formulação, foi calculada a quantidade de hesperetina no tecido em massa através da seguinte equação

$$m = d * v \qquad \text{Equação (2)}$$

(040) A densidade das nanocápsulas foi de 1,03 g/mL e da solução hidralcólica contendo a hesperetina livre 0,93 g/mL, demonstrando que a suspensão de nanocápsulas possui densidade muito semelhante à da água.

(041) *Impregnação dos tecidos com as nanopartículas poliméricas*

(042) As formulações testadas (suspensão de nanocápsulas e solução hidroalcólica de hesperetina) foram transferidas para um frasco spray e as mesmas foram borrifadas três vezes. Para calcular a quantidade teórica de hesperetina após borrifar as formulações nos tecidos, foi realizada a pesagem dos tecidos (algodão e poliamida) antes e após a aplicação do produto, e para o cálculo da concentração teórica de fármaco em cada tecido estudado, foi utilizada a densidade relativa das formulações.

(043) *Caracterização dos tecidos após impregnação*

(044) *Determinação do teor de hesperetina após impregnação*

(045) A concentração de hesperetina nos tecidos (algodão – A e poliamida - P) após a impregnação dos mesmos com as formulações, foi determinada por CLAE. Um pedaço de cada tecido (6 cm x 6 cm) foi picotado e inserido em um tubo de ensaio contendo acetonitrila sendo submetido ao vórtex por 5 minutos e, posteriormente, ao ultrassom por 30 minutos para extração do fármaco. Após extração, a solução foi filtrada e conduzida ao CLAE para quantificação.

(046) *Lavagem dos tecidos*

(047) A fim de simular possíveis lavagens das meias em máquinas de lavar. Foi realizado o teste de lavagem dos tecidos com o objetivo de quantificar a hesperetina após diversas lavagens. As amostras foram introduzidas em um béquer contendo 500 mL de água destilada com 2 g/L de sabão totalmente dissolvido. O béquer foi introduzido em banho termostático a 30°C. O tecido foi agitado utilizando um agitador de hélice por 10 minutos a 200 rpm. Posteriormente, os pedaços de tecidos foram removidos e lavados 2 vezes em água limpa (destilada) nas mesmas condições acima descritas. A cada 0, 1 e 5 lavagens os pedaços de tecidos foram retirados e secos em temperatura ambiente. Os pedaços de tecidos foram tratados com acetonitrila a fim de extrair a hesperetina contida na fibra para determinar a quantidade de fármaco restante após determinada lavagem.

(048) *Análise morfológica dos tecidos*

(049) Antes e após a impregnação, os tecidos foram analisados através de microscopia eletrônica de varredura. As amostras foram recobertas com ouro antes das análises e visualizadas em aumentos de até 5.500 vezes.

(050) Diante disto, foi observado que o algodão impregnou menos nanopartículas e ao longo das lavagens apresentou uma redução significativa do teor das nanocápsulas. Por outro lado, o tecido poliamida impregnou maior quantidade de nanocápsulas e perdeu menos fármaco ao longo das lavagens, sendo o tecido escolhido para dar prosseguimento ao estudo. Nesse sentido, devido ao fato de a poliamida ser uma fibra polimérica, a interação desta com as nanocápsulas da presente invenção, pode ser uma interação polímero-polímero, conferindo maior adesividade das nanocápsulas na poliamida.

(051) Além disso, a partir das análises morfológicas, foi possível observar que as fibras de algodão são dispostas de forma mais fechada, diferente da disposição aberta das fibras de poliamida, sendo este um tecido com mais espaço livre para adesão das formulações. Adicionalmente, foi observado na água em que os tecidos foram lavados, que as partículas provenientes da poliamida contendo nanocápsulas apresentaram tamanho nanométrico, o que indica que as nanopartículas aderem individualmente nas fibras da poliamida.

(052) Contudo, na água em que o algodão foi lavado, observou-se partículas de tamanho micrométrico, sugerindo que tais partículas aderem-se nas fibras de algodão na forma de aglomerados, uma vez que não há espaço suficiente para adesão individualizada das partículas, como no caso da poliamida. Após as lavagens, a poliamida teve 2,54 vezes mais nanocápsulas que no algodão na lavagem 1. Após 5 lavagens, a poliamida apresentou 2,80 vezes mais nanocápsulas em relação ao algodão.

(053) O resultado do perfil de permeação/penetração das nanocápsulas impregnadas em poliamida utilizando pele de orelha de porcas, demonstra que tanto o fármaco livre quanto as nanocápsulas impregnadas na poliamida permearam, uma vez que foram quantificadas na derme sem diferença significativa nessa camada, bem como

no meio receptor (etanol 50 %). As nanocápsulas e a hesperetina livre foram capazes de saírem do tecido e permearem ao longo das camadas da pele tendo diferença significativa apenas no estrato córneo e epiderme. Assim, a poliamida consiste em uma boa plataforma para veicular a hesperetina nanoencapsulada no tratamento de doenças do sistema circulatório, conforme já discutido no parágrafo 003 do presente invento.

REIVINDICAÇÕES

- 1- FORMULAÇÃO TÊXTIL CONTENDO FLAVONÓIDE NANOENCAPSULADO, **caracterizada por** consistir em uma meia compressiva.
- 2- FORMULAÇÃO TÊXTIL CONTENDO FLAVONÓIDE NANOENCAPSULADO de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** ser uma meia compressiva contendo fármaco nanoencapsulado de liberação controlada.
- 3- FORMULAÇÃO TÊXTIL CONTENDO FLAVONÓIDE NANOENCAPSULADO de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada por** ser uma meia compressiva contendo fármaco nanoencapsulado de liberação controlada, sendo este fármaco um flavonoide.
- 4- FORMULAÇÃO TÊXTIL CONTENDO FLAVONÓIDE NANOENCAPSULADO de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada por** ser uma meia compressiva contendo fármaco nanoencapsulado de liberação controlada, sendo este sistema de liberação composto por nanopartículas poliméricas ou nanopartículas lipídicas sólidas ou aquassomas ou ciclodextrinas ou lipossomas ou microcápsulas ou nanoemulsões ou niossomas ou tranferssomas.
- 5- FORMULAÇÃO TÊXTIL CONTENDO FLAVONÓIDE NANOENCAPSULADO de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada por** ser uma meia compressiva contendo fármaco nanoencapsulado de liberação controlada, sendo o tecido um polímero do tipo poliamida ou poliéster ou polipropileno ou poliuretano.
- 6- FORMULAÇÃO TÊXTIL CONTENDO FLAVONÓIDE NANOENCAPSULADO de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada por** ser uma meia compressiva contendo fármaco nanoencapsulado de liberação controlada, podendo ser sem cano ou cano curto ou cano médio ou cano longo.
- 7- FORMULAÇÃO TÊXTIL CONTENDO FLAVONÓIDE NANOENCAPSULADO de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada por**

ser uma meia compressiva contendo fármaco nanoencapsulado de liberação controlada, podendo ser de baixa, média ou alta pressão.

- 8- MÉTODO DE PREPARO DE FORMULAÇÃO TEXTIL, caracterizada por conter molécula ativa com ação farmacológica.
- 9- MÉTODO DE PREPARO DE FORMULAÇÃO TEXTIL, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por utilizar preferencialmente flavonoides nanoencapsulados.
- 10- USO DO FLAVONOIDE NANOENCAPSULADO, **caracterizado por** ser na preparação de formulação farmacêutica, preferencialmente para problemas circulatórios.
- 11- USO DO FLAVONOIDE NANOENCAPSULADO, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado por** ser preferencialmente utilizado em formulações têxteis.

RESUMO

FORMULAÇÃO TÊXTIL CONTENDO FLAVONÓIDE NANOENCAPSULADO.

Compreende a presente invenção, uma meia compressiva de tamanho e compressão variáveis, contendo hesperetina nanoencapsulada, destinada à prevenção ou mesmo tratamento da insuficiência venosa crônica, edema, alteração na pigmentação de membros inferiores, varizes e úlceras. Esta invenção utiliza o tecido poliamida, de alta elasticidade e tecedura compressiva, que produzem um efeito terapêutico por compressão associado a permeação das nanocápsulas contendo hesperetina de forma controlada deste tecido para a pele, promovendo assim a melhora dos sintomas das doenças venosas de membros inferiores.