



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102023003301-6 A2

(22) Data do Depósito: 23/02/2023

(43) Data da Publicação Nacional:
27/08/2024

(54) Título: PRODUÇÃO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GÉIS POLIMÉRICOS DE POLOXAMER P-407 CARREGADOS COM CELULOSE MICROCRISTALINA OU NANOCRISTALINA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS HIDROFÓBICOS E/OU HIDROFÍLICOS EM USO DERMATOLÓGICO

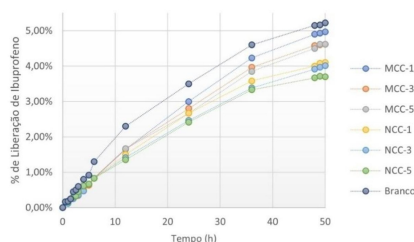
(51) Int. Cl.: A61K 47/34; A61P 17/02.

(52) CPC: A61K 47/34; A61P 17/02.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA; UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA.

(72) Inventor(es): IVAN ANTONIO NEUMANN; THAIS HELENA SYDENSTRICKER FLORES-SAHAGUN; ANDREZA MARIA RIBEIRO; EDUARDO MENDIZÁBAL MIJARES; ROSA MARIA JIMENEZ AMEZCUA.

(57) Resumo: PRODUÇÃO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GÉIS POLIMÉRICOS DE POLOXAMER P-407 CARREGADOS COM CELULOSE MICROCRISTALINA OU NANOCRISTALINA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS HIDROFÓBICOS E/OU HIDROFÍLICOS EM USO DERMATOLÓGICO. A patente intitulada descreve o processo de produção de géis poliméricos aquosos de Poloxamer P-407, carregados de diferentes concentrações e morfologias de celulose (nanocristalina ou microcristalina), objetivando a liberação controlada de fármacos hidrofóbicos e/ou hidrofílicos. A sugestão de aplicação do material compósito está associada aos sistemas de liberação cutânea para diferentes fármacos hidrofóbicos, tais como: anti-inflamatórios, antibióticos, antifúngicos, entre outros, com associação, ou não, de diferentes substâncias bioativas hidrofílicas visando melhoria em processos de cicatrização cutânea.



**PRODUÇÃO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GÉIS POLIMÉRICOS DE
POLOXAMER P-407 CARREGADOS COM CELULOSE MICROCRISTALINA OU
NANOCRISTALINA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS
HIDROFÓBICOS E/OU HIDROFÍLICOS EM USO DERMATOLÓGICO**

Campo da Invenção

[001]. A presente invenção trata do processo de obtenção e da produção de géis poliméricos aquosos de Poloxamer P-407 carregados com celulose microcristalina (MCC) ou nanocristalina (NCC), para liberação controlada de fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos simultaneamente, ou apenas um deles. O processo de produção do gel consiste na dissolução do polímero comercial em água ou em solução aquosa, seguido da incorporação de diferentes formas morfológicas e concentrações de celulose (MCC ou NCC), com o objetivo de proporcionar diferentes cinéticas de liberação de fármacos e diferentes propriedades reológicas aos géis.

[002]. As novidades e atividade inventiva desta invenção são: i) armazenamento e liberação de fármacos hidrofílicos e/ou hidrofóbicos em géis aquosos de Poloxamer P-407 para liberação controlada de fármacos hidrofílico e/ou hidrofóbico; ii) uso de MCC ou preferencialmente NCC para formação de compósitos com a matriz de Poloxamer P-407, para alteração das temperatura de sol/gel e para promover a liberação de forma controlada de fármacos hidrofóbicos e/ou hidrofílico, sendo a alteração na temperatura de sol/gel e modificação do perfil de liberação de fármacos, proporcionada pela adição de cargas de celulose, o que possibilita a redução da quantidade de Poloxamer P-407 para concentrações menores que 20% p/p; iii) obtenção de material compósito contendo NCC ou MCC em sua estrutura, com baixa citotoxicidade, pois devido à elevada viscosidade adquirida pelo material, a mobilidade molecular do nanocompósito é baixa, mantendo-se atóxico, diferentemente da toxicidade observada por amostras isoladas de NCC.

[003]. Considerando as diferentes formas e dimensões (morfologia) de MCC e NCC obtidas de diferentes fontes (plantas, madeiras, algas, bactérias, animais), há uma imensa variedade de produtos em gel, com cinéticas de liberação de fármacos diferenciadas que podem ser produzidos (TRACHE et al., 2020). Nesta invenção foram avaliados dois exemplos, com a produção de NCC e obtenção de géis carregados com ibuprofeno em suspensão sólida e ibuprofeno previamente dissolvido em excipiente padronizado.

[004]. Nos exemplos descritos a NCC foi produzida através de hidrólise ácida de MCC (Microcel MC-101) e as diferentes

morfologias de celulose foram incorporadas aos géis poliméricos aquosos de Poloxamer P-407 para avaliação da reologia dos géis e para o estudo de incorporação/armazenamento e liberação do fármaco ibuprofeno.

[005]. Considerando a capacidade anfifílica do Poloxamer P-407, é possível a utilização de solução aquosa contendo diferentes substâncias bioativas (fármacos hidrofílicos), simultaneamente com a utilização de fármacos hidrofóbicos, proporcionando diferentes propriedades farmacológicas aos géis produzidos. As vantagens da utilização de MCC e NCC nos géis estão diretamente associadas às modificações na viscosidade dos géis produzidos, ao ponto de promover alterações na temperatura de sol/gel das amostras, além de possibilitar a liberação de fármacos de maneira mais controlada.

Fundamentos da Invenção e Descrição do Estado da Técnica

[006]. O Poloxamer P-407 é um copolímero linear de blocos, constituído de um bloco central hidrofóbico de polipropileno glicol (PPG), com aproximadamente 56 unidades de repetição, e duas extremidades hidrofílicas de polietileno glicol (PEG), com aproximadamente 101 unidades de repetição cada uma. Esse polímero apresenta propriedade termogelificante em soluções aquosas devido à formação de micelas poliméricas, onde as concentrações de polímero/solução aquosa e temperatura determinam as propriedades reológicas do sistema. Devido às características de sua estrutura, esse polímero é classificado como anfifílico, podendo ser aplicado na liberação controlada de fármacos hidrofílicos e/ou hidrofóbicos.

[007]. A celulose é o polímero natural mais abundante na terra, apresenta baixa toxicidade e devido à sua biocompatibilidade é amplamente aplicada em sistemas de liberação de fármacos. A patente CN108060177A (2018) descreve o desenvolvimento de compósito estilo núcleo/armadura onde a celulose nanocristalina forma o núcleo e forma a armadura, na invenção o material compósito apresenta baixa citotoxicidade, diferentemente da poli (etilenonimina) isolada que apresenta citotoxicidade em determinadas concentrações e/ou quando aplicada isoladamente no organismo. A patente KR20140133724A (2013) e US9700630B2 (2017) descrevem o processo de obtenção de géis aquosos de metilcelulose de baixo peso molecular (entre 10 e 20KDa) para liberação controlada preferencialmente de fármacos hidrofílicos, proteínas ou fármacos à base de ácidos nucleicos. Nesse documento os ensaios de citotoxicidade demonstram que as amostras não apresentam citotoxicidade.

[008]. Diferentes perfis de liberação podem ser obtidos de acordo com as características da celulose aplicada, nesse quesito a

nanocelulose mostra-se amplamente versátil, uma vez que os diferentes processos de obtenção NCC (químicos, mecânicos ou microbiológicos) proporcionam nanoceluloses com propriedades diferenciadas, demonstrando características únicas em relação aos demais sistemas de liberação. A utilização de materiais nanoestruturados para liberação de fármacos e substâncias bioativas têm sido cada vez mais comum no campo da biomedicina, uma vez que a aplicação de diferentes concentrações e morfologias de materiais nanoestruturados possibilitam a modulação do perfil de liberação de fármacos e nas propriedades físico-químicas do material.

[009]. Na presente invenção é descrito um processo de produção de géis poliméricos aquosos de Poloxamer P-407 contendo diferentes concentrações de celulose microcristalina (MCC) ou de nanocristais de celulose (NCC). Os nanocristais de celulose dos exemplos mostrados nesta invenção foram produzidos via hidrólise ácida, de acordo com metodologia proposta por Kloser & Gray, (2010). No entanto, qualquer MCC ou NCC de diferentes fontes de celulose podem ser aplicadas, o que amplia o espectro de formas e tamanhos dos materiais, com consequentes alterações na cinética de liberação de fármacos e propriedades de reologia dos géis produzidos.

[010]. Os estudos de Wang e colaboradores (2016) descrevem a obtenção de géis poliméricos aquosos de Poloxamer P-407, em ambos os estudos publicados em 2016 a concentração de polímero em água foi de 20% em peso, contendo diferentes concentrações de carboximetilcelulose-sódio para promover a liberação de Cortex Mountain. Diferentemente dos estudos de Wang e colaboradores, a presente invenção utilizará a carboximetilcelulose sem a ancoragem de átomos de sódio em sua estrutura, ademais, também foram aplicados os nanocristais de celulose para avaliação das propriedades reológicas e perfis de liberação de anti-inflamatórios hidrofóbicos (WANG et al., 2016a, 2016b).

[011]. O trabalho publicado por Hsieh e colaboradores (2020) descreve a produção de géis poliméricos aquosos de Poloxamer P-407, a pesquisa avaliou concentrações de 23 e 25% em peso de polímero em água. Foi estudada a liberação de ácido hialurônico e uroquinase, ambas as substâncias hidrofílicas são de fácil armazenamento e fácil liberação do sistema polimérico contendo o Poloxamer P-407. Na presente invenção é possível a preparação de géis à base de Poloxamer P-407 contendo concentrações de 20% de polímero apenas, reforçado por MCC ou preferencialmente NCC, possibilitando o carregamento simultâneo de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos para liberação controlada em uso dermatológico (HSIEH HAO-YING AND LIN, 2020).

[012]. A patente CN103705545B (2014) descreve a utilização de hidroxipropilmetilcelulose ou a hidroxipropilcelulose em sistemas

injetáveis à base de Poloxamer P-407 para liberação endovenosa de cloridrato de valnemulina, antibiótico para uso veterinário. Nessa invenção as cargas de celulose foram adicionadas exclusivamente para aumentar o efeito de liberação controlada de cloridrato de valnemulina.

[013]. Os registros de Xiao e colaboradores (2019) descrevem a produção de NCC via hidrólise ácida, os autores afirmam a obtenção de material atóxico, entretanto observa-se a diminuição de viabilidade celular à medida que a concentração de celulose é aumentada no excipiente analisado, onde a viabilidade celular passa de patamares de 97,0% a 99,9% em amostras contendo 50µg/mL de celulose em suspensão aquosa, enquanto amostras contendo 5000µg/mL apresentam viabilidade celular oscilando entre 73,0% e 78,0% (XIAO et al., 2019).

[014]. Nos estudos de Yang e colaboradores (2013), o mesmo perfil de citotoxicidade é observado para as amostras de NCC testadas isoladamente, em suma o material apresenta baixa citotoxicidade, porém à medida que a concentração de NCC é aumentada no meio aquoso, a viabilidade celular tende a diminuir (YANG et al., 2013).

[015]. A patente CN108060177A (2018) que trata do processo de produção de celulose nanocristalina com armadura polimérica, relata obtenção de compósito que apresenta baixa ou nula citotoxicidade, essa informação sugere que a técnica de obtenção do compósito estilo núcleo/armadura seja capaz de afixar um polímero na estrutura da NCC, através de seus grupamentos funcionais e que através disso a redução da viabilidade seja controlada, diferentemente do comportamento observado por Xiao em 2019 e por Yang em 2013.

[016]. Nanofibras de celulose também são utilizadas em associação ao Poloxamer P-407 para promover liberação controlada de cetorolaco de trometamina, os estudos de Orasugh e colaboradores (2019) avaliaram a liberação desse fármaco disperso em Poloxamer P-407 contendo diferentes concentrações de nanofibras de celulose ancorado moléculas de celulose para aplicações oftálmicas, entretanto, para a produção dos géis são utilizados diferentes solventes orgânicos como hidróxido de sódio e bissulfeto de sódio para a obtenção das nanofibras, podendo ocasionar a diminuição da biocompatibilidade do material. A utilização de nanofibras de celulose proporciona diferentes interações com o material polimérico, ademais, o colágeno é bastante útil nos processos que visem a melhoria de condições de biocompatibilidade do material com organismos vivos. (ORASUGH et al., 2019)

[017]. Os estudos de Hassan e colaboradores (2022) descreve a utilização de celulose nanocristalina para promover liberação controlada de metronidazol em géis poliméricos de

Poloxamer P-407, os autores utilizaram concentração de 25,0% de polímero em água e concentrações de celulose variando entre 0,625% e 5,0%, proporcionando ao gel a capacidade de utilização para aplicações periodontais, entretanto nos estudos publicados pelos autores não são demonstrados os efeitos citotóxicos das amostras produzidas e utilizadas para as liberações de metronidazol (HASSAN et al., 2022).

[018]. Já os estudos de Ha e colaboradores (2015) demonstram a utilização de Poloxamer P-407 em concentração de 16,6%, aplicando cargas de celulose nanocristalina variando entre 0,8% e 1,2% para carregamento e liberação de cloridrato de pilocarpina em aplicações oftálmicas, entretanto nos estudos dos autores são utilizados solventes orgânicos como diclorometano e etanol para os processos de ancoragem de fármacos nas estruturas da celulose, o que pode diminuir significativamente a viabilidade de cultura celular caso sejam realizados ensaios de citotoxicidade e contribuir diretamente na alteração das propriedades reológicas do material obtido (HA et al., 2015).

[019]. Diferentes processos de produção de polímeros são aplicados para obtenção de materiais destinados à liberação de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, tal como a obtenção de materiais via reações de polimerização em emulsão, onde diferentes agentes de emulsão, surfactantes, cosurfactantes são utilizados em sistemas água em óleo e óleo em água, aplicando ou não outros agentes químicos que visem melhoria nas condições de compatibilidade, adesão celular, liberação de fármacos, entre outros (SHAKER et al., 2019). A adição de diferentes solventes orgânicos ou outras substâncias são técnicas aplicadas geralmente para conseguir ancorar o fármaco à algum polímero, aumentar a biocompatibilidade ou até mesmo possibilitar a liberação do fármaco ao meio desejado, entretanto, a adição dessas substâncias distancia o processo de produção dos materiais dos sistemas classificados como “eco-amigáveis”.

[020]. Outra maneira de conferir maior hidrofiliabilidade aos sistemas de liberação de fármacos consiste na utilização de substâncias que promovam o incremento da solubilidade do fármaco em água, tal como a utilização de ciclodextrina. Nos estudos de Xu e colaboradores (2023) são descritos os procedimentos de produção de hidrogéis de Poloxamer P-407 e α -ciclodextrina, carregados de pinocembrina, os autores relatam a utilização de 5% a 15% de Poloxamer P-407 em solução salina tamponada (PBS), porém, juntamente à formulação são adicionadas cargas de ciclodextrina variando entre 5% e 20% em peso, a adição das ciclodextrinas aumenta a hidrofiliabilidade da pinocembrina e altera as propriedades viscoelásticas do material, justificando assim a menor concentração de Poloxamer P-407 (XU et al., 2023).

[021]. Diferentemente dos estudos indicados nessa busca, a presente invenção que propõe a utilização de apenas 20% de Poloxamer P-407 e cargas de celulose microcristalina ou nanocristalina em concentrações variando entre 1,0% e 5,0%, objetivando a liberação simultânea ou individual de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos em sistema livre de solventes orgânicos para aplicações em sistemas de liberação cutânea, principalmente na área de dermatologia.

Descrição da abordagem do problema técnico

[022]. Na presente invenção é descrito o processo de produção de géis poliméricos aquosos de Poloxamer P-407 carregados com diferentes concentrações e morfologias de celulose (MCC ou MCC) para a obtenção dos produtos que podem fazer a liberação de fármacos hidrofílicos e/ou hidrofóbicos simultaneamente, ou apenas um deles. Foram utilizados fármacos hidrofóbicos para avaliar a capacidade de armazenamento e liberação dos sistemas poliméricos micelares. No entanto, a presente invenção também poderá ser utilizada para liberação de substâncias bioativas e fármacos hidrofílicos, uma vez que são encontrados registros da liberação de diferentes substâncias nos sistemas poliméricos aquosos de Poloxamer P-407. A liberação de uroquinases e ácido hialurônico demonstra que o material poderá ser utilizado na formulação de géis e cremes dermatológicos, visando propriedades de antienvhecimento e rejuvenescedoras.

[023]. A utilização de substâncias bioativas já avaliadas, como o ácido hialurônico e as uroquinases, poderá ser combinada com outros princípios ativos, tais como os encontrados no colágeno, vitamina A, β -caroteno, ômega-3, licopeno, entre outros. Ademais, poderão ser adicionados anti-inflamatórios de uso tópico, tornando o produto amplamente versátil, podendo ser aplicado em tratamentos estéticos dermatológicos invasivos tais como *peeling*, esfoliação, microagulhamento, dermoabrasão, tratamentos com laser, entre outros; uma vez que o material estará carregado de diferentes substâncias que proporcionam a regeneração celular e estará carregado de agente anti-inflamatório que contribuirá nos processos de cicatrização.

[024]. A concentração de polímero em água, para esse estudo, foi fixada em 20% em peso, uma vez que as propriedades reológicas e termo gelificantes exibidas pelos géis nesta concentração são satisfatórias para sua aplicação, não havendo necessidade do consumo em excesso do Poloxamer P-407, conforme observado nos estudos mencionados anteriormente. Além disso, o comportamento reológico das amostras contendo as cargas de celulose (MCC e NCC) indica possibilidade de utilização de concentrações menores que 20% de Poloxamer P-407 em água, uma vez que a temperatura de sol/gel

para as amostras apresentou-se em patamares de temperatura na faixa de 18,6 a 19,8 °C, abaixo da temperatura do corpo humano (37°C).

Descrição detalhada da Invenção (exemplo)

Exemplo 1- Produção de NCC (opcional, a amostra pode ser comercial ou produzida a partir de outra fonte de celulose)

Exemplo 1: Obtenção de géis poliméricos aquosos de Poloxamer P-407 com celulose (microcristalina e nanocristalina) carregados de ibuprofeno em suspensão sólida.

[025]. A produção de géis poliméricos aquosos contendo ibuprofeno em suspensão sólida foi iniciada com a maceração de ibuprofeno em graal com auxílio de um pistilo. Em seguida o ibuprofeno em pó é pesado e adicionado através de agitação mecânica a 200 RPM, tanto aos géis poliméricos de Poloxamer P-407 quanto aos géis poliméricos de Poloxamer P-407 carregados das diferentes estruturas e concentrações de celulose (NCC), a carga de ibuprofeno avaliada em todos os casos foi de 5% (m/m).

[026]. A liberação de ibuprofeno em Células de Franz mimetiza as condições de liberação sobre a pele humana. Os géis poliméricos aquosos de Poloxamer P-407 sem carga de celulose demonstraram a liberação de aproximadamente 5,15% de ibuprofeno no período de 48 horas, enquanto as amostras carregadas de celulose microcristalina demonstraram a liberação mais controlada do fármaco. A amostra contendo 1% de celulose liberou 4,90%, a amostra contendo 3% de celulose liberou 4,58% e a amostra contendo 5% de celulose liberou 4,50% do ibuprofeno total presente na formulação. As amostras contendo celulose nanocristalina proporcionam um maior controle da taxa de liberação do fármaco, onde, a amostra contendo 1% de celulose liberou 4,9%, a amostra contendo 3% de celulose liberou 4,8% e a amostra contendo 5% de celulose liberou 4,5% do ibuprofeno total presente na formulação.

[027]. Os ensaios de reologia demonstram que a viscosidade das amostras aumenta significativamente à medida que a carga de celulose microcristalina é adicionada à composição do gel. Em temperaturas acima de 20 °C os géis apresentam característica com elevada viscosidade, mantendo o produto com aspecto de gel, ao passo que temperaturas abaixo de 15 °C os géis apresentam baixa viscosidade mantendo o produto com aspecto de líquido pouco viscoso. As amostras contendo a celulose nanocristalina demonstram a

mesma capacidade, entretanto, no caso dos nanocristais são observadas menores temperaturas de sol/gel, quando comparadas com as amostras carregadas de celulose microcristalina. Essas características garantem a possibilidade de utilização dos géis no corpo humano, uma vez que a temperatura do corpo humano está acima da temperatura de transição sol/gel de todas as formulações produzidas.

Exemplo 2: Obtenção de géis poliméricos aquosos de Poloxamer P-407 com celulose (microcristalina e nanocristalina) carregados de ibuprofeno previamente dissolvido em solução hidroalcolica.

[028]. A produção de géis poliméricos aquosos contendo ibuprofeno em suspensão sólida é iniciada com a maceração de ibuprofeno em gral com auxílio de pistilo, em seguida o ibuprofeno é dissolvido numa solução 50/50 (V/V) contendo etanol e solução salina fosfato tamponada (PBS). A solubilidade máxima do ibuprofeno na mistura etanol/PBS é de 21mg de ibuprofeno por mililitro de solução etanol/PBS. A partir da dissolução do ibuprofeno na solução etanol/PBS iniciou-se a produção dos géis carregados com o ibuprofeno previamente dissolvido numa concentração de 0,16mg de ibuprofeno por mililitro de solução etanol/PBS.

[029]. Os perfis de liberação do ibuprofeno previamente dissolvido em solução etanol/PBS possibilitam a liberação de maiores quantidades de ibuprofeno durante as 48 horas de estudo. Para a amostra sem cargas de celulose foi observada a liberação de 31,52% de ibuprofeno total presente na formulação, ao passo que as amostras contendo celulose microcristalina proporcionam a liberação controlada do fármaco. A amostra contendo 1,0% de celulose possibilitou a liberação de 29,20%, enquanto a amostra contendo 3,0% de celulose possibilitou a liberação de 27,32% e a amostra contendo 5,0% de celulose liberou 26,82% do ibuprofeno total da formulação. As amostras contendo a celulose nanocristalina nas concentrações de 1,0%, 3,0% e 5,0%, possibilitaram a liberação de 25,88%, 23,34% e 21,85% do ibuprofeno total presente nas formulações, respectivamente.

[030]. As amostras produzidas pela técnica de dissolução do ibuprofeno em solução de etanol/PBS apresentaram comportamento predominantemente viscoso tanto sob temperaturas baixas (0°C) quanto em temperatura superior à temperatura do corpo humano (40°C).

Descrição das Figuras

[031]. A Figura 1 apresenta as curvas de liberação de ibuprofeno em suspensão sólida no gel polimérico aquoso de Poloxamer P-407.

[032]. A Figura 2 apresenta as curvas de liberação de ibuprofeno dissolvido em solução de etanol/PBS, seguidamente da adição ao gel polimérico aquoso de Poloxamer P-407.

[033]. A Figura 3 apresenta o comportamento reológico através da varredura de temperatura para a amostra NCC-1, a) (●) Módulo elástico y (■) módulo viscoso, b) viscosidade: (■) com aumento de temperatura; (□) com diminuição de temperatura. Comportamento reológico da amostra contendo ibuprofeno em suspensão sólida para a amostra NCC-1. Na Figura 3 é observado o mesmo comportamento demonstrado para todas as amostras em suspensão sólida de ibuprofeno.

[034]. A Tabela 1 apresenta a temperatura de sol/gel para as amostras. Na Tabela 1 é possível observar que a adição de cargas de celulose microcristalina causam uma redução na temperatura de sol/gel à medida que a concentração de celulose aumenta na formulação. Da mesma forma é observada a redução da temperatura de sol/gel nas amostras que apresentam celulose nanocristalina em sua estrutura, à medida que a concentração de celulose nanocristalina é aumentada a temperatura de sol/gel diminui.

REFERÊNCIAS

HA, E.-S. et al. Dissolution and bioavailability of lercanidipine-hydroxypropylmethylcellulose nanoparticles with surfactant.

International Journal of Biological Macromolecules, v. 72, p. 218–222, 2015.

HASSAN, M. L. et al. Effect of cellulose nanocrystals on rheology, liquid crystal, and delivery behavior of metronidazole poloxamer-based in-situ dental medication. **Cellulose**, v. 29, n. 18, p. 9511–9529, 2022.

HSIEH HAO-YING AND LIN, W.-Y. A. N. D. L. A. L. A. N. D. L. Y.-C. A. N. D. C. Y. A. N. D. C. K.-C. A. N. D. Y. T.-H. Hyaluronic acid on theurokinases sustained release with a hydrogel system composed of poloxamer 407: HA/P407 hydrogel system for drug delivery. **PLOS ONE**, v. 15, n. 3, p. 1–13, nov. 2020.

KLOSER, E.; GRAY, D. G. Surface Grafting of Cellulose Nanocrystals with Poly(ethylene oxide) in Aqueous Media. **Langmuir**, v. 26, n. 16, p. 13450–13456, 17 ago. 2010.

ORASUGH, J. T. et al. Sustained release of ketorolactromethamine from poloxamer 407/cellulose nanofibrils graft nanocollagen based ophthalmic formulations. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 140, p. 441–453, 1 nov. 2019.

SHAKER, D. S. et al. Nanoemulsion: A Review on Mechanisms for the Transdermal Delivery of Hydrophobic and Hydrophilic Drugs. **Scientia Pharmaceutica**, v. 87, n. 3, 2019.

TRACHE, D. et al. Nanocellulose: From Fundamentals to Advanced Applications. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, 2020.

WANG, W. et al. Dual-functional transdermal drug delivery system with controllable drug loading based on thermosensitive poloxamer hydrogel for atopic dermatitis treatment. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 24112, 19 jul. 2016a.

WANG, W. et al. In vitro drug release and percutaneous behavior of poloxamer-based hydrogel formulation containing traditional Chinese medicine. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 148, p. 526–532, 1 dez. 2016b.

XIAO, Y. et al. Cellulose nanocrystals prepared from wheat bran: Characterization and cytotoxicity assessment. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 140, p. 225–233, 2019.

XU, J. et al. Injectable Host-Guest supramolecular hydrogel Co-Delivers hydrophobic and hydrophilic agents for enhanced wound healing. **Chemical Engineering Journal**, v. 454, p. 140027, 2023.

YANG, X. et al. Injectable Polysaccharide Hydrogels Reinforced with Cellulose Nanocrystals: Morphology, Rheology, Degradation, and Cytotoxicity. **Biomacromolecules**, v. 14, n. 12, p. 4447–4455, 9 dez. 2013.

REIVINDICAÇÕES

1. PRODUÇÃO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GEIS POLIMÉRICOS DE POLOXAMER P-407 CARREGADOS COM CELULOSE MICROCRISTALINA OU NANOCRISTALINA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS HIDROFÓBICO E/OU HIDROFÍLICO PARA USO DERMATOLÓGICO caracterizado por armazenar e fazer a liberação controlada de fármacos hidrofílicos e/ou hidrofóbicos.
2. PRODUÇÃO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GEIS POLIMÉRICOS DE POLOXAMER P-407 CARREGADOS COM CELULOSE MICROCRISTALINA OU NANOCRISTALINA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS HIDROFÓBICO E/OU HIDROFÍLICO PARA USO DERMATOLÓGICO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por usar celulose microfibrilada ou preferencialmente nanocristais de celulose para formação de um compósito com a matriz de Poloxamer P-407, para alteração da temperatura de sol/gel e promoção da liberação controlada de fármacos hidrofóbico e/ou hidrofílico.
3. PRODUÇÃO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GEIS POLIMÉRICOS DE POLOXAMER P-407 CARREGADOS COM CELULOSE MICROCRISTALINA OU NANOCRISTALINA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS HIDROFÓBICO E/OU HIDROFÍLICO PARA USO DERMATOLÓGICO, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por utilizar concentrações menores do que 20 % p/p de Poloxamer P-407.
4. PRODUÇÃO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GEIS POLIMÉRICOS DE POLOXAMER P-407 CARREGADOS COM CELULOSE MICROCRISTALINA OU NANOCRISTALINA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS HIDROFÓBICO E/OU

HIDROFÍLICO PARA USO DERMATOLÓGICO, de acordo com as reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado por ser um material de baixa citotoxicidade e atóxico.

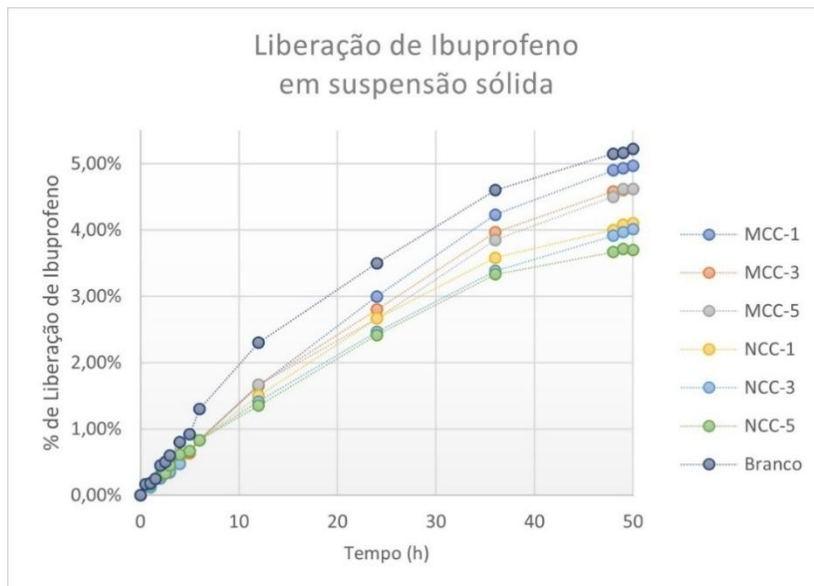
DESENHOS

Figura 1

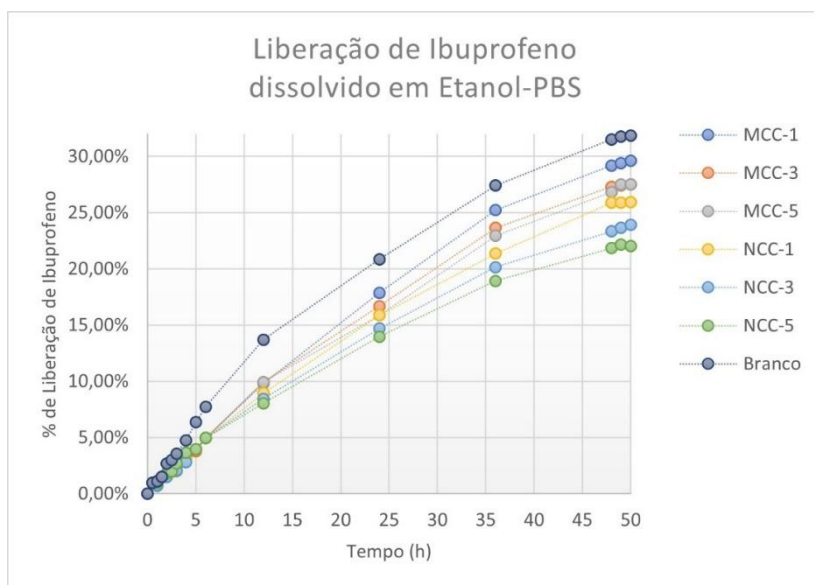


Figura 2

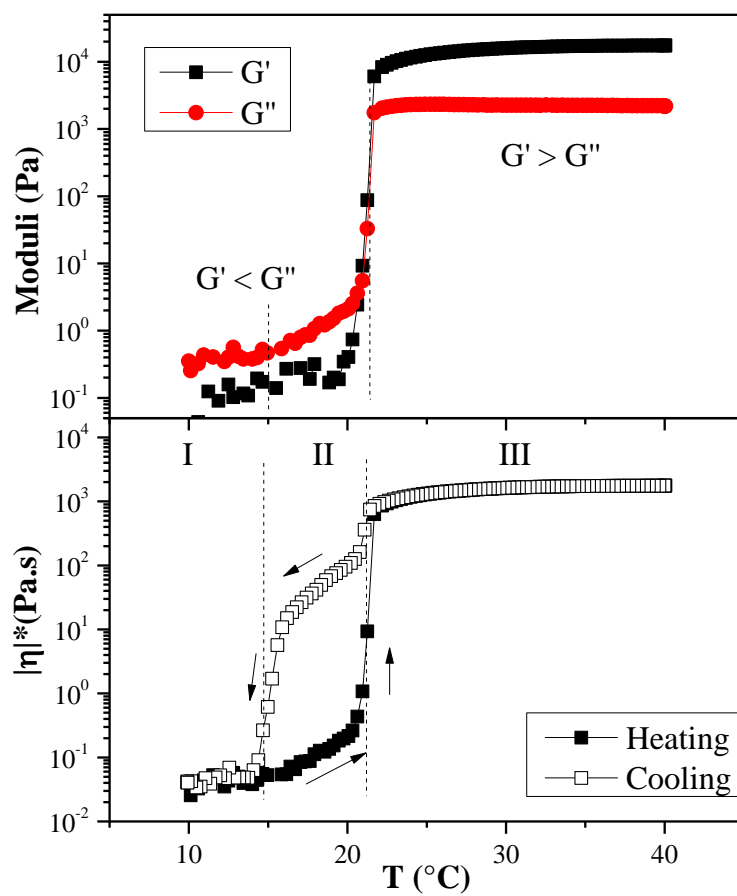


Figura 3

Tabela 1

Amostra	Temperatura de Sol/Gel ($^{\circ}\text{C}$)
NCC-1	18,6
NCC-3	18,2
NCC-5	17,7
MCC-1	19,8
MCC-3	19,3
MCC-5	18,7
Branco	20,2

RESUMO**PRODUÇÃO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GÉIS POLIMÉRICOS DE POLOXAMER P-407 CARREGADOS COM CELULOSE MICROCRISTALINA OU NANOCRISTALINA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS HIDROFÓBICOS E/OU HIDROFÍLICOS EM USO DERMATOLÓGICO**

A patente intitulada descreve o processo de produção de géis poliméricos aquosos de Poloxamer P-407, carregados de diferentes concentrações e morfologias de celulose (nanocristalina ou microcristalina), objetivando a liberação controlada de fármacos hidrofóbicos e/ou hidrofílicos. A sugestão de aplicação do material compósito está associada aos sistemas de liberação cutânea para diferentes fármacos hidrofóbicos, tais como: anti-inflamatórios, antibióticos, antifúngicos, entre outros, com associação, ou não, de diferentes substâncias bioativas hidrofílicas visando melhoria em processos de cicatrização cutânea.