

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Instituto de Ciências Exatas

Escola de Engenharia

Programa de pós-graduação em inovação tecnológica

Manuela Puerta

**FILMES PLÁSTICOS SUSTENTÁVEIS CARREGADOS COM
NANOPARTÍCULAS DE NIÓBIO/DOXICICLINA: com atividade
antimicrobiana, caracterização e prospecção tecnológica**

Belo Horizonte

2023

Manuela Puerta

**FILMES PLÁSTICOS SUSTENTÁVEIS CARREGADOS COM
NANOPARTÍCULAS DE NIÓBIO/DOXICICLINA: com atividade
antimicrobiana, caracterização e prospecção tecnológica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Tecnológica da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Inovação Tecnológica, Área de Concentração Novos Materiais, Nanotecnologia e Química.

Orientador: Prof. Dr. Rubén Dario
Sinisterra Millan

Belo Horizonte

2023

Ficha Catalográfica

P977f Puerta, Manuela.
2023 Filmes plásticos sustentáveis carregados com nanopartículas de nióbio/doxiciclina
D [manuscrito] : com atividade antimicrobiana, caracterização e prospecção tecnológica /
Manuela Puerta. 2023.

1 recurso online (89 f. : il., gráfs., tabs., color.) : pdf.

Orientador: Rubén Dario Sinisterra Millán.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química (Programa de Pós-Graduação em Inovação Tecnológica).

Bibliografia: f. 82-89.

1. Inovações tecnológicas – Teses. 2. Nanotecnologia – Teses. 3. Resíduos industriais – Reaproveitamento – Teses. 4. Filmes plásticos – Teses. 5. Nióbio – Teses. 6. Desenvolvimento sustentável – Teses. 7. Nanopartículas – Teses. 8. Agentes antibacterianos – Teses. 9. Propriedade intelectual – Teses. 10. Difusão de inovações – Teses. I. Sinisterra Millán, Rubén Dario, Orientador. II. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de pós-graduação em Inovação Tecnológica

ATA DA SESSÃO DE DEFESA DA 15ª DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TECNOLÓGICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, DA DISCENTE MANUELA PUERTA Nº DE REGISTRO 2021701594.

Aos 18 (dezoito) dias do mês de julho de 2023, às 09 horas, no Auditório 1 (sala 120) – Departamento de Química - UFMG, reuniu-se a Comissão Examinadora composta pelos Professores Doutores: Rubén Dario Sinisterra Millan do Programa de Pós-graduação em Inovação Tecnológica da UFMG (Orientador), Leticia Regina de Souza Teixeira da Universidade Federal de Minas Gerais e Ana Paula de Carvalho Teixeira do Programa de Pós-graduação em Inovação Tecnológica da UFMG, para julgamento da Dissertação do Mestrado em Inovação Tecnológica - Área de Concentração: Novos Materiais, Nanotecnologia e Química, da discente Manuela Puerta, Dissertação intitulada: **“FILMES PLÁSTICOS SUSTENTÁVEIS CARREGADOS COM NANOPARTÍCULAS DE NIÓBIO/DOXICICLINA: COM ATIVIDADE ANTIMICROBIANA, CARACTERIZAÇÃO E PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA”**. O Presidente da Banca abriu a sessão e apresentou a Comissão Examinadora, bem como esclareceu sobre os procedimentos que regem da defesa pública de dissertação. Após a exposição oral do trabalho pela discente, seguiu-se com arguição pelos membros da Banca Examinadora, com a respectiva defesa da candidata. Finda a arguição, a Banca Examinadora se reuniu, sem a presença da discente e do público, tendo deliberado unanimemente pela sua **APROVAÇÃO**. Nada mais havendo para constar, lavrou-se e fez a leitura pública da presente Ata que segue assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora e pela coordenação do PPGIT. Belo Horizonte, 18 de julho de 2023.

Professor Doutor Rubén Dario Sinisterra Millan (Orientador)
(PPG em Inovação Tecnológica da UFMG)

Professora Doutora Leticia Regina de Souza Teixeira
(Universidade Federal de Minas Gerais)

Professora Doutora Ana Paula de Carvalho Teixeira
(PPG em Inovação Tecnológica da UFMG)

Professora Doutora Maria Esperanza Cortes Segura

Coordenação do PPG em Inovação Tecnológica da UFMG



Documento assinado eletronicamente por **Ruben Dario Sinisterra Millan, Professor do Magistério Superior**, em 18/07/2023, às 15:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lecia Regina de Souza Teixeira, Professora do Magistério Superior**, em 18/07/2023, às 15:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Paula de Carvalho Teixeira Professora do Magistério Superior**, em 21/07/2023, às 10:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Esperanza Cortes Segura Professora do Magistério Superior**, em 21/07/2023, às 14:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php ?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2479688** e o código CRC **F5C449D**.

Referência: Processo nº 23072.244267/2023-63

SEI nº 2479688

https://sei.ufmg.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=2676801&infra_sistema...

1/1

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecer as agências: CAPES, FAPEMIG, CNPq e a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) pelo apoio e oportunidade aos estudantes estrangeiros no Brasil, gerando a possibilidade de desenvolver nossos trabalhos por meio da bolsa de estudos.

Ao Professor Dr. Rubén Dario Sinisterra pela oportunidade e confiança desde o primeiro dia, por acreditar em meu trabalho e ficar interessado em receber uma colombiana a mais, por sempre contagiar sua alegria nos momentos com mais estresse, por sempre olhar as coisas positivas nos momentos mais difíceis e orientar o presente trabalho com a melhor dedicação.

A minha família, por sempre apoiar-me e sempre falar para mim ‘você pode com isso e mais’. Por minha mãe que criou em mim uma mulher sonhadora e capaz de fazer tudo o que se propõe na vida. Por minha irmã que me faz rir nos momentos em que sinto saudade e por meu pai que me apoia desde o começo desta viagem. Sem esquecer minha cachorra Ziva e meus gatos: Amelie e Galiah, e meus anjos Hanny e Tigger.

Ao meu namorado Manuel, meu amigo, meu confidente, meu colega de laboratório e colega de vida. Pelo amor dado e apoio neste processo, por suas palavras de conforto e diálogos da vida. Por sempre ser meu guia no meu dia a dia...

À Professora Dra. Maria Esperanza Cortés pelo acompanhamento nos testes antibacterianos e pelo conhecimento brindado. Obrigada pelo apoio pessoal e profissional.

Aos professores Luiz Carlos Alves de Oliveira, Ângelo Márcio Leite Denadai, Luciano Montoro, Letícia Malta pela contribuição neste trabalho e ajuda no momento de esclarecer dúvidas.

Ao meu colega do laboratório e ‘roomie’ Alfonso Martínez, pela paciência na hora de minhas perguntas, pelas conversas e pelo apoio sempre em qualquer momento.

Meus amigos Mayra, Lida, Daniela, Alix, Bruna, Lisandra, Juliana, Valeria, Jeanne, Gustavo, Daniel Grajales e Felipe Ramírez, por contribuir no meu processo com sua companhia, pelos valiosos momentos compartilhados que sempre vão ficar no meu coração.

Minha avó Esther que desde o céu está olhando-me cumprir um de meus sonhos...

As secretarias do Programa Eni e Leticia, pelo cuidado, considerações e ajuda sempre.

Ao Departamento de Química pela infraestrutura e ao Programa de Pós-graduação em Inovação Tecnológica por seus recursos e apoio sempre em minha formação como mestre.

A Brasil, por ser um país incrível e deixar-me sentir uma cidadã mais...

RESUMO

Em 2021, a Embapel (empresa facilitadora na ligação entre resíduos recicláveis e indústrias que reciclam), apresentou um ranking dos países que mais aproveitam os resíduos plásticos no mundo, onde o Brasil ocupou umas das últimas colocações na lista, mostrando que o país só recicla 3% do plástico produzido. Essa situação preocupante traz a urgência de desenvolver tecnologias que permitam criar novos processos, e novos materiais plásticos sustentáveis feitos de fontes renováveis, substituindo os precursores derivados de recursos fósseis para o aproveitamento de materiais residuais. A presente dissertação tem como objetivo a preparação e caracterização de filmes plásticos sustentáveis feitos a partir de rejeitos provenientes das indústrias de biocombustíveis e do couro como matrizes, para a liberação de antimicrobianos como nanopartículas de nióbio e doxíciclina, sendo obtidos os filmes plásticos: com nióbio (P-Nb), com nióbio/doxíciclina (P-Nb/Dox) e com doxíciclina (P-Dox). Ainda foi feita uma prospecção tecnológica por meio de patentes e artigos. Os materiais preparados foram caracterizados com técnicas físico-químicas de análise como FT-IR, MEV, Ângulo de contato e propriedades mecânicas. As micrografias do MEV dos filmes mostram uma morfologia fibrosa e homogênea. Os espectros FT-IR dos reagentes e dos filmes apresentaram bandas característicos dos grupos funcionais dos materiais de partida. Foram obtidos ângulos de contato de $26,16^\circ$ sugerindo o carácter hidrofílico nos filmes. O filme P-Nb/Dox mostrou maior resistência de ruptura em comparação aos plásticos controle. O filme P-Nb/Dox mostrou maior atividade antibacteriana para *S. aureus* com MIC de $2,8 \mu\text{g/ml}$ inibindo 99% do que o filme P-Dox com MIC de $5,6 \mu\text{g/ml}$ inibindo 94%. Por outro lado, o estudo do estado da arte e da técnica usando bases de dados de artigos e patentes revelaram que a tecnologia dos filmes plásticos com nanopartículas de nióbio e doxíciclina visando atividade antimicrobiana se encontra em um estágio de maturidade de desenvolvimento tecnológico embrionário TRL 2-3, bem como o mercado relacionado a essa tecnologia está em um estágio novo e ainda em desenvolvimento.

Palavras-chave: atividade antimicrobiana; economia circular; nanopartículas de nióbio; prospecção tecnológica; reuso de resíduos industriais; sustentabilidade.

ABSTRACT

In 2021, Embapel (a company facilitating the connection between recyclable waste and recycling industries) presented a ranking of countries that make the most of plastic waste in the world, where Brazil ranked among the lowest in the list, indicating that the country only recycles 3% of the produced plastic. This concerning situation highlights the importance of developing technologies that enable the creation of new processes and sustainable plastic materials generated from renewable sources, replacing precursors derived from fossil resources to utilize residual materials. The present dissertation aims to prepare and characterize sustainable plastic films made from waste materials from biofuel and leather industries as matrices for the release of antibacterial such as niobium nanoparticles and doxycycline, resulting in the plastic films: with niobium (P-Nb), with niobium/doxycycline (P-Nb/Dox), and with doxycycline (P-Dox). Additionally, a technological prospecting was conducted through patents and articles. The prepared materials were characterized using physical-chemical analysis techniques such as FT-IR, SEM, contact angle, and mechanical properties. The SEM micrographs of the films revealed a fibrous and homogenous morphology. The FT-IR spectra of the reagents and films exhibited characteristic peaks that were indicative of the starting materials' functional groups. Contact angle measurements of 26.16° suggested a hydrophilic character in the films. The P-Nb/Dox film demonstrated higher tensile strength compared to the control plastics. Moreover, the P-Nb/Dox film exhibited greater antibacterial activity against *S. aureus* with a minimum inhibitory concentration (MIC) of 2.8 g/ml, inhibiting 99%, while the P-Dox film showed an MIC of 5.6 g/ml, inhibiting 94%. On the other hand, the study of the state of the art and the technique using databases of articles and patents revealed that the technology of plastic films with niobium nanoparticles and doxycycline for antibacterial activity is at a stage of embryonic of technological development TRL2- 3, and the market related is still new and in development.

Keywords: antibacterial activity; circular economy; industrial waste utilization; niobium nanoparticles; sustainability; technological prospecting.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Os 10 principais países com maior produção de resíduos plásticos A) Quantidade absoluta no ano 2021 em milhões de tonelada (milhões Tn) e B) Quantidade de resíduos plásticos produzidos por pessoa em média no ano 2021 em quilogramas (kg).....	17
Figura 2. 17 objetivos para o Desenvolvimento Sustentável (ODS) propostos pela ONU. Fonte: (ICRH, 2021).....	20
Figura 3. Aplicações de biomateriais em diferentes dispositivos.....	22
Figura 4. Processo de preparação das nanopartículas de nióbia (NPs-Nb) sintética a partir das nanopartículas de pentóxido de nióbio (NPs-Nb ₂ O ₅).....	29
Figura 5. Procedimento e obtenção dos filmes plásticos P, P-Nb (com Nb 1%), P-Nb/Dox (com Nb 1% e Dox 0,5%) e P-Dox (com Dox 0,5%).....	31
Figura 6. Teste reológico: A) Equipamento de Reometria rotacional, B) e C) Medições feitas com os filmes plásticos.....	34
Figura 7. Esquematização do posicionamento dos materiais e reagentes no teste.....	37
Figura 8. Representação esquemática do teste de CMI.....	38
Figura 9. Características aparentes do A) Plástico P, B) Plástico P-Nb, C) Plástico P-Nb/Dox, D) Plástico P-Dox e E) Plásticos em superfície transparente.....	39
Figura 10. Espectros de infravermelho: A) Nanopartículas de pentóxido de nióbio (NPs-Nb ₂ O ₅) e as nanopartículas do niobato (NPs-Nb), B) Glicerol grau reagente e o glicerol residual (Gli.R) e C) Filmes plásticos: P, P-Nb, P-Nb/Dox e P-Dox.....	43
Figura 11. Espectros de refletância difusa e valores de “Band-gap”: A) NPs-Nb ₂ O ₅ , B) NPs-Nb, C) P-Nb e D) P-Nb/Dox.....	44
Figura 12. Difractogramas de raios X em pó das nanopartículas de: Em verde, NPs-Nb e em preto, NPs-Nb ₂ O ₅	45
Figura 13. A) Isotermas de adsorção/dessorção das NPs-Nb e B) Área de superfície específica aparente e diâmetro de poros das NPs-Nb.....	46
Figura 14. Análise termogravimétrica e calorimetria exploratória diferencial: A) NPs-Nb ₂ O ₅ , B) NPs-Nb, C) Colágeno residual, D) Glicerol residual (Gli.R) e E) Glicerol grau reagente..	47
Figura 15. Análise termogravimétrica e calorimetria exploratória diferencial dos filmes plásticos A) P, B) P-Nb, C) P-Nb/Dox e D) P-Dox.....	49
Figura 16. Micrografias de MEV: A) NPs-Nb ₂ O ₅ , B) NPs-Nb, C) Plástico P, D) P-Nb, E) P-Nb/Dox e F) P-Dox.....	52

Figura 17. Distribuição do tamanho de partícula e as mudanças do potencial zeta com respeito ao pH das A) NPs-Nb ₂ O ₅ e B) NPs-Nb.....	53
Figura 18. Propriedades mecânicas dos filmes plásticos A) Força de ruptura (N) e B) Ruptura de Torque (μN.m).....	54
Figura 19. Porcentagem de solubilidade dos filmes plásticos.....	55
Figura 20. Porcentagem de intumescimento dos filmes plásticos.....	56
Figura 21. Curva de liberação de doxiciclina usando como matrizes o plástico P-Nb/Dox (azul) e o plástico P-Dox (verde) A) Por 24 horas (1 dia) e B) Por 168 horas (7 dias).....	57
Figura 22. Curva de liberação de nióbio usando como matrizes o plástico P-Nb (vermelho) e o plástico P-Nb/Dox (azul).....	58
Figura 23. Técnica de disco de difusão em halos de inibição para E.coli A) Filmes plásticos e B) Reagentes, e S.aureus C) Filmes plásticos e D) Reagentes.....	60
Figura 24. Áreas temáticas de trabalhos relacionados com as palavras <i>niobium AND doxycycline</i> na base de dados Derwent.....	64
Figura 25. Mapeamento de co-ocorrências de palavras-chave obtido por meio do software VosViewer para clusters de palavras-chave.....	65
Figura 26. Mapeamento de co-ocorrências de palavras-chave obtido por meio do software VosViewer para a evolução temporal do uso das palavras-chave.....	67
Figura 27. Mapeamento de co-ocorrências de palavras-chave obtido por meio do software VosViewer para a densidade das palavras-chave.....	68
Figura 28. Níveis de Maturidade Tecnológica estabelecidos pela NASA para conhecimentos de estágios de uma tecnologia.....	70
Figura 29. Gráfico de barras cumulativo sobre a tendência de crescimento tecnológico ao longo dos anos das tecnologias relacionadas aos filmes plásticos.....	71
Figura 30. Aplicantes das patentes estudadas com base nas tecnologias relacionadas aos filmes plásticos.....	73
Figura 31. Gráfico de pizza mostrando as principais áreas de desenvolvimento da tecnologia ou classificações IPC (<i>International Patent Classification</i>).....	74
Figura 32. Localização de mercados e concorrentes.....	75
Figura 33. Empresas brasileiras e multinacionais no mercado competitivo ou parceiro frente aos biomateriais.....	77
Figura 34. Potencial evolutivo dos filmes plásticos avaliados pelo software Patentinspiration.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Formulações dos quatro filmes plásticos em estudo.....	30
Tabela 2. Condições operacionais utilizadas no ICP-MS.....	32
Tabela 3. Teores de metais que conformam os resíduos no Glicerol residual	40
Tabela 4. Teores de metais que conformam os resíduos no Colágeno residual	40
Tabela 5. Composição de metais Na e K no glicerol residual estimado por ICP-MS.....	41
Tabela 6. Ângulo de contato dos reagentes e dos filmes plásticos.....	49
Tabela 7. Média dos diâmetros (mm) dos halos de inibição das diversas amostras O símbolo (- --) significa ausência de inibição ou difícil visualização (n=3).....	59
Tabela 8. Concentração Inibitório Mínima (MIC) de inibição de crescimento das bactérias E. coli e S. aureus das amostras testadas.....	61
Tabela 9. Outras tecnologias na literatura que apresentaram atividade antibacteriana	62
Tabela 10. Aspectos inovadores dos filmes plásticos.....	63
Tabela 11. Resumo dos clusters identificados no VosViewer. Autores mais relevantes e a cor utilizada para indicar um cluster.....	66

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1. Função Kubelka Munk.....	32
Equação 2. Função Tau e Davis (Band-gap).....	32
Equação 3. Solubilidade	35
Equação 4. Intumescimento.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

Sigla	Nome completo
ATR-FTIR	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier acoplado a refletância total atenuada
BET	Teoría de Brunauer Emmett e Teller
BHI	Brain Heart Infusion
Col	Colágeno
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
Dox	Doxiciclina
DRX	Difração de Raios X
DTA	Análise Térmica Diferencial
DTG	Termogravimetria Derivada
EPI	Equipamentos de Proteção Personal
EUA	Estados Unidos de América
Gli.R	Glicerol residual
ICP-MS	Espectrometria de Massa com Plasma Indutivamente Acoplado
IPC	International Patent Classification
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MIC	Concentração inibitória mínima
MTT	Brometo 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
NPs-Nb	Nanopartículas de nióbia sintética
NPs-Nb ₂ O ₅	Nanopartículas de Pentóxido de Niobio
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
PBS	Tampão Fosfato-Salino
T° _{amb}	Temperatura ambiente (25°C)
TGA	Curva de Termogravimetria
UV-Vis	Região Ultravioleta visível
XTT	2,3-bis-(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil) -2H-tetrazólio-5-carboxanilida

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
1.1 Sustentabilidade.....	19
1.2 Biomateriais.....	21
1.3 Biomateriais na atividade antimicrobiana	24
1.4 Estratégia de solução	27
1.5 Objetivos.....	28
1.5.1 Objetivo geral	28
1.5.2 Objetivos específicos.....	28
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
2.1 Reagentes, solventes e soluções	29
2.2 Síntese das nanopartículas de nióbia sintética (NPs-Nb) ou complexo peroxo de nióbio a partir do pentóxido de nióbio (NPs-Nb ₂ O ₅).....	29
2.3 Preparação dos filmes plásticos	30
2.4 Técnicas de caracterização físico-químicas:.....	31
2.4.1 Absorção atômica	31
2.4.2 Quantificação de íons Na e K no glicerol por ICP-MS.....	31
2.4.3 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier acoplado a refletância total atenuada (ATR-FTIR).....	32
2.4.4 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível (UV-Vis) e Band-Gap	32
2.4.5 Difração de raio-X (DRX).....	33
2.4.6 Área de superfície e porosidade de partícula (BET)	33
2.4.7 Análise Térmica Termogravimétrica - (TGA) e Análise Térmica Diferencial (DTA).....	33
2.4.8 Ângulo de contato	33
2.4.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	33
2.4.10 Diâmetro hidrodinâmico e potencial Zeta das nanopartículas ..	34
2.4.11 Propriedades mecânicas	34
2.4.12 Solubilidade (TS) e Intumescimento (SW) em água.....	35
2.5 Estudo da liberação controlada das NPs-Nb e da Doxícilina dos filmes plásticos P-Nb, P-Nb/Dox e P-Dox	35
2.6 Avaliação da atividade bacteriana	36
2.6.1 Técnica semiquantitativa: discos de difusão	36
2.6.2 Técnica quantitativa: concentração mínima inibitória (CMI)	37
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39

3.1	Características aparentes dos filmes	39
3.2	Técnicas de caracterização físico-química: Reagentes de partida e produtos preparados.....	40
3.2.1	Absorção atômica	40
3.2.2	Composição elementar por ICP-MS no glicerol	41
3.2.3	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier acoplado a refletância total atenuada (ATR-FTIR).....	41
3.2.4	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível (UV-Vis) e Band-Gap	43
3.2.5	Difração de raio-X (DRX).....	45
3.2.6	Área de superfície e porosidade de partícula (Método BET).....	45
3.2.7	Análise Térmica Termogravimétrica - (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA).....	46
3.2.8	Ângulo de contato	49
3.2.9	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	50
3.2.10	Diâmetro hidrodinâmico e potencial Zeta das nanopartículas ..	53
3.2.11	Propriedades mecânicas dos filmes plásticos.....	54
3.2.12	Solubilidade (TS) e Intumescimento (SW) em água.....	55
3.3	Estudo da liberação controlada das NPs-Nb e de Doxíciclina dos filmes plásticos P-Nb/Dox e P-Dox.....	57
3.4	Avaliação da atividade antibacteriana	59
3.4.1	Técnica semiquantitativa: discos de difusão	59
3.4.2	Técnica quantitativa: Concentração Inibitória Mínima (MIC) ...	60
4.	AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA	63
4.1	Estudo da pesquisa básica em torno aos filmes plásticos contendo nanopartículas de nióbio e doxíciclina.....	64
4.2	Análise da Propriedade Intelectual	69
4.2.1	Technology Readiness Levels (TRL)ou Níveis de Maturidade Tecnológica para filmes plásticos carregados com Nb/Dox.....	69
4.2.2	Análise do estado da técnica	70
4.3	Análise do Mercado.....	75
5.	CONCLUSÕES	80
6.	REFERÊNCIAS	82

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os plásticos apresentam uma grande versatilidade por serem leves, duráveis e econômicos em comparação com muitos outros materiais, tornando-os muito usados em inúmeras aplicações tais como: na distribuição econômica de alimentos, embalagens energeticamente eficientes, redução de peso para diminuir a energia consumida pelos carros e aviões, componentes-chave de muitos dispositivos médicos e equipamentos de segurança (ANDRADY; NEAL, 2009) e no uso doméstico. Por outro lado, observa-se que anualmente, mais de 300 milhões de toneladas métricas de plástico são produzidas globalmente e apenas uma pequena porcentagem é reciclada (UNEP.ORG, 2022). Dessas, 10 a 20 milhões de toneladas de lixo plástico acabam contaminando anualmente os rios e oceanos (KUMAR et al., 2021, GOURMELON, 2015). Atualmente, a problemática global do plástico de uso único atende ao ano uma produção perto dos 400 milhões de toneladas em todo o mundo (FAHIM; MOHSEN; ELKAYALY, 2021).

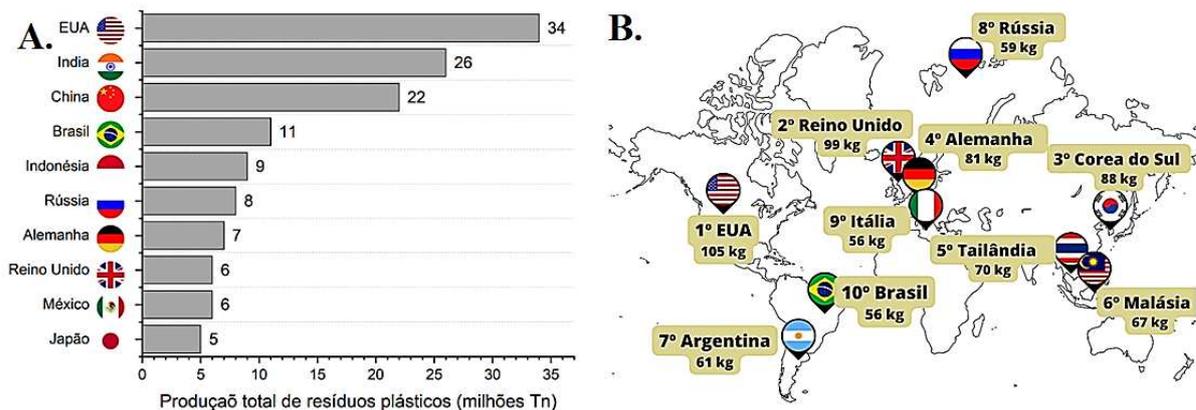


Figura 1. Os 10 principais países com maior produção de resíduos plásticos A) Quantidade absoluta no ano 2021 em milhões de toneladas (milhões Tn) e B) Quantidade de resíduos plásticos produzidos por pessoa em média no ano 2021 em quilogramas (kg).

Fonte: Elaborado pela autora.

Existem duas maneiras principais de avaliar a poluição plástica de um país, a primeira em função da maior produção de resíduos plásticos pelos países e a segunda a produção média por pessoa. Quando avaliada a produção de resíduos plásticos pelos países apresentada na Figura 1 verifica-se que os países como EUA, a Índia e a China, contêm uma proporção direta com suas respectivas populações e as taxas de consumo de lixo plástico, sendo responsáveis do 20,5% do lixo gerado anualmente no mundo. No entanto, apesar de ser uma potência global, os EUA reciclam apenas 34,6% dos resíduos plásticos que geram anualmente, deixando perto de 45

milhões de toneladas para serem descartadas em outros países ou não serem recicladas (MESQUITA, 2019), sendo por isso, o país mais contaminador do mundo.

Na Figura 1-B, estão representados os 10 países com maior geração de resíduos plásticos por pessoa em média no ano de 2021. O primeiro e segundo lugar sendo os EUA e o Reino Unido, os quais são reconhecidos por exportar seus resíduos plásticos para países da Ásia como Tailândia e Malásia (DAUVERGNE, 2018), onde respondem por 85% do lixo plástico mal administrado, sendo reciclados ou descartados de maneira inadequada. Isso explica o motivo pelo qual países asiáticos ficam em posições visíveis de produtores de lixo per capita gerando uma falta de recursos para gerenciar seus próprios resíduos e os resíduos dos outros países. Essa problemática gera uma questão sobre a carência de sistemas de gerenciamento de resíduos plásticos em países desenvolvidos, precisando de um financiamento do governo e do setor privado (MATTHEWS; MORAN; JAISWAL, 2021). Dessa forma a versatilidade no uso dos plásticos, a pouca reciclagem e geração de resíduos coloca um novo paradoxo tecnológico.

Por outro lado, desde o início da pandemia de COVID-19, cerca de 8,4 milhões de toneladas de resíduos plásticos foram gerados em 193 países (RIVAS et al., 2022). Para impedir a propagação do vírus, foram utilizados equipamentos de proteção individual (EPI) como protetores faciais e máscaras cirúrgicas, compostas por plásticos de difícil reciclagem como o polipropileno (PP), cloreto de polivinila (PVC) e poliestireno (PS) (SHAMS; ALAM; MAHBUB, 2021, PHUONG et al., 2016). Além disso, durante a pandemia, algumas medidas regulatórias destinadas a limitar o uso de plástico foram estendidas e/ou revertidas durante a pandemia, atrasando ou mesmo revertendo o esforço de longo prazo para reduzir a poluição plástica. (YUAN et al., 2021).

Em razão da natureza do processo produtivo e dos materiais utilizados, a produção de resíduos nas indústrias também é apontada como uma das preocupações atuais de contaminação. O lixo gerado é frequentemente perigoso e, se manuseado de forma inadequada antes do descarte, pode causar danos ao meio ambiente. Do ponto de vista econômico e ambiental, é fundamental o aproveitamento dos resíduos industriais. O aproveitamento desses resíduos, pode trazer benefícios como redução de custos de produção (WIEMES; PAWLOWSKY; MYMRIN, 2017), tecnologias inovadoras ou novas oportunidades de negócios (MATARAZZO A, 2018), além da redução do impacto nas emissões de gases efeito estufa. Além disso, a reciclagem de lixo industrial pode ajudar as empresas a permanecerem viáveis e diminuir o impacto ambiental.

O Brasil é o quinto maior país do mundo em população e o quarto maior produtor de resíduos plásticos, gerando perto do 10,7 milhões de toneladas de resíduos plásticos de uso único por ano e dessa quantidade se estima que recicla somente 1,3% do total de resíduos plásticos (DRABINSKI et al., 2023), o que quer dizer que o restante acaba sendo incinerado, aterrado ou poluindo a terra e/ou o oceano. O estado de São Paulo é o estado mais populoso e o estado que gera mais plástico no Brasil, gerando em torno de 2 milhões de toneladas de resíduos plásticos (REPORTER, 2022). Depois vem o estado do Rio de Janeiro gerando aproximadamente 727 mil toneladas de resíduos plásticos, o estado de Minas Gerais com 556 mil toneladas e o estado do Paraná com aproximadamente 511 mil toneladas de resíduos plásticos. Esses dados mostram de forma clara e urgente a necessidade de desenvolvimento de políticas públicas para enfrentar o problema, investindo em tecnologias que ajudem na redução e melhora no impacto do plástico no meio ambiente no Brasil e no mundo.

1.1 Sustentabilidade

Em 1987, a Comissão Brundtland das Nações Unidas definiu a sustentabilidade como “satisfazer as necessidades do presente sem comprometer a capacidade das gerações futuras de atender às suas próprias necessidades, segurando o equilíbrio entre o crescimento econômico, cuidado com o meio ambiente e bem-estar social, sendo estes os três pilares da sustentabilidade (THE UNITED NATIONS). No âmbito social, a sustentabilidade promove o desenvolvimento social, ao mesmo tempo busca alcançar níveis de satisfação de qualidade de vida, saúde, educação e igualdade de gênero. No plano ambiental, a sustentabilidade implica assumir que a natureza e o meio ambiente não são uma fonte inesgotável de recursos. E do ponto de vista econômico a sustentabilidade impulsiona o crescimento econômico gerando riqueza equitativa sem prejudicar o meio ambiente.

Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) são uma série de 17 objetivos que foram criados pela Organização das Nações Unidas (ONU) para os seus 193 países membros, com o objetivo principal de orientar as ações dos países com rumo a um mundo com mais justiça, prosperidade e sustentabilidade, esses são apresentados na Figura 2.



Figura 2. 17 objetivos para o Desenvolvimento Sustentável (ODS) propostos pela ONU.

Fonte: (ICRH, 2021)

Avaliando esses 17 objetivos, verifica-se que três desses estão diretamente relacionados com a problemática da geração de resíduos plásticos:

- ODS 12 (*Consumo e produção responsáveis*): Uma vez que o plástico é utilizado se converte em produto descartável, com uma porcentagem baixa de ser reutilizado como produto ou matéria-prima. Por isso, neste caso o ODS 12 tem uma alta relevância como solução a ser incorporado nos planos de ações.

- ODS 14 (*Vida na água*): Entre 4,8 e 12,7 milhões de toneladas de plástico entram nos oceanos cada ano, onde perto de 100.000 animais marinhos, incluindo aves, tartarugas e mamíferos, morrem anualmente por causa da ingestão ou emaranhamento em resíduos plásticos (JAMBECK et al., 2015).

- ODS 15 (*Vida terrestre*): A poluição plástica em habitats terrestres inclui a contaminação do solo e da água, obstrução de vias respiratórias e digestivas de animais, afetando até um 40% das espécies de animais terrestres incluindo aves, mamíferos e répteis (SANTOS; MACHOVSKY-CAPUSKA; ANDRADES, 2021).

No nível macro da política e pesquisa científica, os termos da economia circular, economia verde e bioeconomia prevalecem na sustentabilidade. Essas três narrativas fornecem três abordagens distintas para lidar com objetivos econômicos, sociais e ecológicos, propondo assim vários caminhos para reformas de sustentabilidade (D'AMATO; KORHONEN, 2021). O Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA) definiu uma *economia verde*

como “aquela que resulta na melhoria do bem-estar humano e da equidade social, ao mesmo tempo em que reduz significativamente os riscos ambientais e a escassez ecológica”, buscando equilibrar a proteção ambiental com o crescimento econômico (UNECE). A economia circular e bioeconomia são dois conceitos relacionados à economia verde, que podem ser definidos da seguinte forma:

- A *economia circular* é definida pelo Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA), como “aquela que equilibra o desenvolvimento econômico com a proteção ambiental e de recursos”, visando minimizar a produção de resíduos e o consumo de recursos, mantendo os materiais em uso pelo maior tempo possível (UNEP, 2006).

- A *bioeconomia* é definida como “uma economia em que os blocos básicos de construção de materiais, produtos químicos e energia são derivados de recursos biológicos renováveis” (PACHECO-TORGAL, 2020).

Além dos aspectos da sustentabilidade, aspectos de economia circular, reuso de matérias de dejetos das indústrias um outro conceito muito importante na presente dissertação é o uso desses na obtenção de biomateriais.

1.2 Biomateriais

Os biomateriais são descritos como “classe de materiais – sejam naturais ou sintéticos, vivos ou sem vida, e geralmente feitos de múltiplos componentes que interagem com os sistemas biológicos. Eles são frequentemente usados em aplicações médicas para aumentar ou substituir uma função natural” (PAUL, 2019). Um biomaterial deve ser sempre confiável para garantir a seguridade das aplicações médicas, biocompatível para garantir aceitação pelo organismo e não tóxico assegurando resultados ótimos e reduzindo riscos nos pacientes e melhorando sua qualidade de vida. (PRESTWICH et al., 2012). Os biomateriais podem ser: bioinertes e bioativos, bioestáveis e biodegradáveis (HUDECKI; KIRYCZYŃSKI; ŁOS, 2018). Enquanto os biomateriais inativos têm pouco ou nenhum efeito sobre o tecido, os biomateriais ativos promovem a adesão do tecido. As substâncias degradáveis ou reabsorvíveis liberam progressivamente seu volume no tecido ao seu redor e podem eventualmente desaparecer completamente ou parcialmente. Por outro lado, os metais são frequentemente inertes, mas os polímeros podem ser inertes ou reabsorvíveis e as cerâmicas podem ser inertes, reabsorvíveis ou ativas (BOSE; BANDYOPADHYAY, 2013). Na Figura 3, mostra-se algumas

aplicações dos diferentes tipos de biomateriais, atendendo a maioria dos requisitos biológicos para cada aplicação.

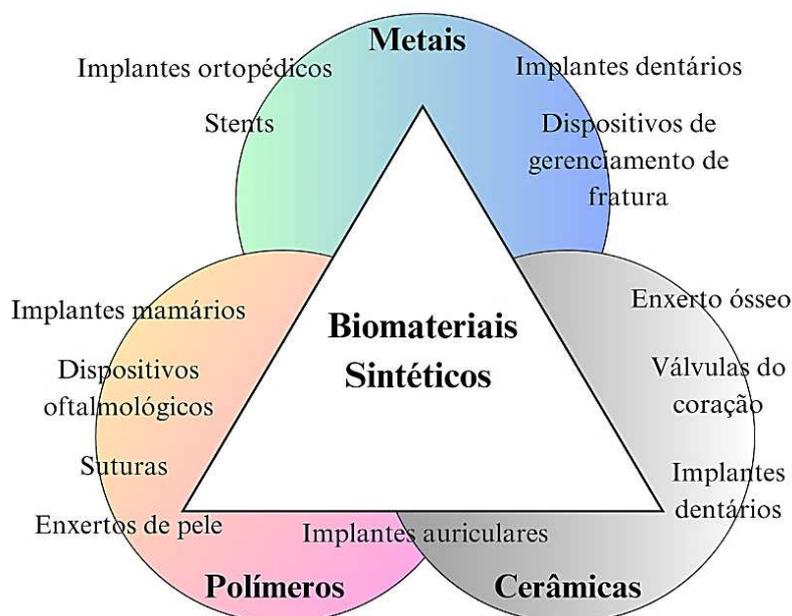


Figura 3. Aplicações de biomateriais em diferentes dispositivos.

Fonte: Elaborado pela autora.

Recentes desenvolvimentos na ciência biológica falam da “revolução bio”, que é uma nova onda de inovação que se tornou possível graças aos avanços acelerados em campos como computação, robótica e inteligência artificial (CHUI et al., 2021). Como uma alternativa viável aos plásticos de origem petroquímica, os plásticos biodegradáveis podem ser considerados uma das opções para alcançar a expansão sustentável da indústria do plástico (STEVEN; OCTIANO; MARDIYATI, 2020). Em contraste com os plásticos tradicionais, que têm uma vida útil entre centenas e milhares de anos, o plástico biodegradável pode se decompor em dióxido de carbono (CO_2) e água (H_2O) em dias ou meses se houver umidade, oxigênio e a quantidade adequada de microrganismos (algumas bactérias e fungos) (MOSHOO et al., 2022). Apesar disso, sua aplicação é limitada por sua baixa resistência mecânica. Para reforçar os bioplásticos e/ou plásticos biodegradáveis, são empregadas fibras sintéticas como fibras de carbono e de vidro, mas elas não são biodegradáveis, no entanto como resultado, as fibras sintéticas podem ser substituídas por materiais econômicos, abundantes, ambientalmente benignos e que são resíduos como a lignocelulose, celulose e o colágeno (YANG; CHING; CHUAH, 2019, PARENTEAU-BAREIL; GAUVIN; BERTHOD, 2010).

O colágeno (Figura 4), é uma proteína produzida por fibroblastos que são células do tecido conjuntivo. No corpo humano, o colágeno compõe 70% do peso seco da pele, também

compõe 60% de tecidos animais como tendões, cartilagem, músculos e ossos, e também o componente mais significativo da matriz extracelular (JETBUMPENKUL et al., 2012). Ele é uma das principais proteínas do tecido conjuntivo, dando a esses tecidos sua resistência, elasticidade e flexibilidade (GISBERT et al., 2021). Além disso, devido aos grupos de cadeias laterais de proteínas no colágeno, possui uma ampla gama de qualidades úteis relacionadas ao comportamento da superfície, incluindo a capacidade de gelificar, emulsionar, estabilizar e formar filmes (GÓMEZ-GUILLÉN et al., 2011). Devido às propriedades físicas e químicas descritas anteriormente, o colágeno é utilizado em uma ampla variedade de indústrias como alimentícia, cosmética, farmacêutica, têxtil e biomédica onde é comumente utilizada nos implantes ósseos e ligamentos artificiais (FERREIRA et al., 2012).

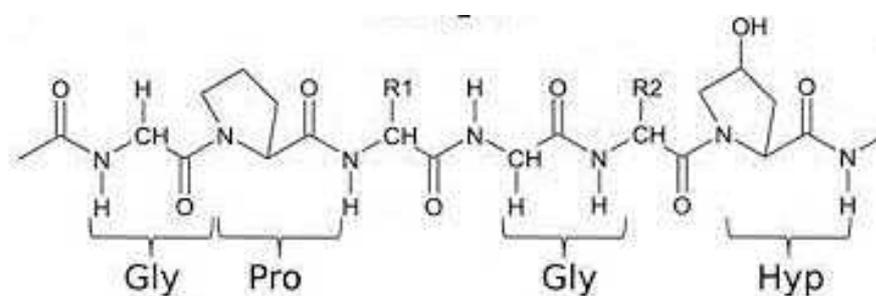


Figura 4. Estrutura primária do colágeno tipo I
Fonte: (GENCHI; CIOFANI, 2019)

O colágeno também pode ser extraído de subprodutos de diferentes fontes como abatedouros, indústria do couro e escamas de peixes. Existem vários métodos para remover e processar o colágeno residual, e o melhor método dependerá do tipo de colágeno desejado, bem como da fonte da matéria-prima (BLIDI et al., 2021). O mercado de colágeno residual se expandiu nos últimos anos como resultado de preocupações com o desperdício de subprodutos da indústria de alimentos, buscando uma substituição ecológica na fabricação de diversos produtos (COPPOLA D et al., 2020). Prevê-se que o mercado global de colágeno se expanda a uma taxa anual de 6,6% de 2021 a 2028, apoiado pela crescente demanda por produtos de cuidados pessoais, suplementos nutricionais, de acordo com a análise de pesquisa de mercado da *Grand View Research* (SPECIALTY & CHEMICALS, 2021), sugerindo que o mercado de colágeno residual tenha um enorme potencial de crescimento.

Outra matéria-prima promissória é o glicerol que, devido à sua estrutura química (Figura 5), vem sendo explorada em diversas áreas, como na indústria farmacêutica e cosmética, onde é utilizado como componente principal nas formulações (IZYAN et al., 2019), na melhoria da flexibilidade das fibras têxteis (OHE; NAKAI; YOSHIMURA, 2016) e no aprimoramento das

propriedades plastificantes ou mecânicas dos plásticos (TARIQUE; SAPUAN; KHALINA, 2021).

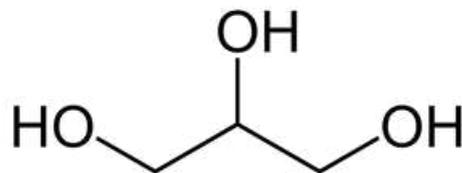


Figura 5. Estrutura química do glicerol.
Fonte: (IZYAN et al., 2019).

Uma das principais vantagens do uso do glicerol é sua origem renovável, tornando-o em uma opção sustentável em comparação com outros compostos derivados de fontes não renováveis. Por exemplo, na indústria do biodiesel, o glicerol é um subproduto produzido durante o processo de transesterificação entre gordura animal ou óleo vegetal e um álcool na presença de um catalisador, gerando o subproduto de glicerol não refinado (LEONETI; ARAGÃO-LEONETI; DE OLIVEIRA, 2012). Em média, a produção de 100 kg de biodiesel produz cerca de 10 kg de glicerol, ou seja, 10% de glicerol em volume (CHI et al., 2007; KARINEN; KRAUSE, 2006), onde a descarga de glicerol não refinado pode causar um sério problema ambiental por causa de seu descarte. Por esse motivo, o mercado do glicerol residual no Brasil está procurando maneiras possíveis de aproveitar esse subproduto de baixo valor e criar produtos de valor agregado.

1.3 Biomateriais na atividade antimicrobiana

O uso de antimicrobianos convencionais, como antibióticos, antivirais e antifúngicos, é uma estratégia eficiente no tratamento de infecções. Porém, a criação e dispersão de bactérias, vírus e fungos resistentes a agentes antimicrobianos é uma grande preocupação da medicina moderna devido ao uso inadequado desses fármacos (GREENHALGH; DEMPSEY-HIBBERT; WHITEHEAD, 2019). Entre os desafios associados ao uso de antimicrobianos convencionais, destacam-se: a diminuição da eficácia e aumento da resistência, o aumento dos custos, a falta de opções de tratamento e os riscos de propagação bacteriana. Um método para combater essas bactérias resistentes é usar biomateriais, junto ao desenvolvimento de compostos sintéticos ou semissintéticos. As nanopartículas metálicas (prata, cobre, zinco e titânio) são apontadas como uma das alternativas terapêuticas. Este tipo de biomaterial é usado em conjunto com sistemas de liberação de fármacos em diversas matrizes para eliminar infecções

bacterianas em muitas áreas do corpo, incluindo pele, olhos e ossos, entre outros (BHATTACHARJEE et al., 2022).

Os sistemas poliméricos de liberação de fármacos são ferramentas fundamentais para introduzir substâncias medicinais no organismo com maior segurança e eficácia. Eles permitem controlar a taxa, o tempo e a localização da liberação do medicamento no corpo, o que é crucial para a obtenção de melhores resultados terapêuticos. Esses sistemas consistem em formulações complexas que combinam polímeros e fármacos, criando um sistema que libera o fármaco de forma controlada ao longo do tempo. Com isso, é possível garantir uma dose adequada do fármaco, minimizando efeitos colaterais indesejados (SUNG; KIM, 2020). Um sistema de administração de fármacos poliméricos deve ser biodegradável, biocompatível e não tóxico, superando as desvantagens e restrições associadas aos agentes medicinais tradicionais. Hidrogeis, micropartículas e nanopartículas carregadas são as técnicas de entrega mais eficazes. Foi demonstrado que as características únicas dos polímeros são essenciais para sua aplicação em alvos específicos (MARIN, 2014). Para um polímero ser empregado como método de entrega, o PVA oferece três qualidades notáveis: alta estabilidade superficial, características quelantes e propriedades de baixa adsorção de proteínas, o que resulta em menor adesão celular do que outros hidrogeis (FATEMA et al., 2018).

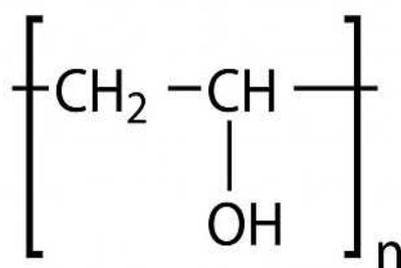


Figura 6. Estrutura química do Álcool Polivinílico (PVA).
Fonte: (GUTIÉRREZ GUTIÉRREZ et al., 2015).

O Álcool Polivinílico ou PVA (Figura 6), é um polímero sintético que vem sendo amplamente empregado na produção de biomateriais devido às suas qualidades biocompatíveis, biodegradáveis e baixa toxicidade. Pode ser utilizado para criar filmes, hidrogeis e outros tipos de biomateriais, devido às suas excelentes propriedades de formação de filme, adesão e características emulsificantes (MOHSIN; HOSSIN; HAIK, 2011). O PVA tem sido empregado em uma variedade de aplicações biomédicas, incluindo como filmes para cicatrização de feridas e administração de medicamentos, suturas e dispositivos implantáveis para administração de medicamentos. Além disso, o PVA pode ser alterado com substâncias adicionais para melhorar

suas qualidades, incluindo adesão celular e ação antibacteriana (TEODORESCU; BERCEA; MORARIU, 2019).

Na presente dissertação será usado como modelo de antibiótico a doxiciclina. O cloridrato de doxiciclina (Figura 7), também conhecido como doxiciclina (DOX), é um dos antibióticos de amplo espectro mais abrangentemente utilizados e eficazes da família das Tetraciclina, conhecido por não ser volátil, de cor amarela, inodoro e pouco solúvel em água. Os antibióticos de tetraciclina são considerados agentes bacteriostáticos (agentes que detêm o crescimento de grupos de bactérias dificultando sua proliferação) que têm impacto em bactérias gram-positivas e gram-negativas, bem como em outros microrganismos (GARRIDO-MESA; ZARZUELO; GÁLVEZ, 2013). Além de terem atividade antibacteriana, eles também oferecem qualidades vantajosas, como baixa toxicidade, baixo custo e capacidade de serem absorvidos pelo organismo por meio de vários caminhos (PEREIRA-MAIA et al., 2010).

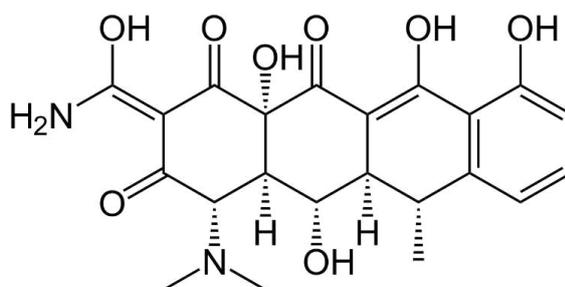


Figura 7. Estrutura química da Doxiciclina
Fonte: (CRISTINA PEREIRA-MAIA et al., 2010)

Outra estratégia que será usada na presente dissertação será a nanotecnologia, sendo representada pelas nanopartículas metálicas. A nanotecnologia, que envolve uma variedade de nanomateriais com dimensões entre 1 e 100 nm (nanopartículas, nanocoatings, nanofilmes, entre outros), tornou-se arraigada em todas as facetas da vida moderna e teve um impacto significativo nas áreas de alimentos, cosméticos e medicamentos. Devido ao seu tamanho menor, maior área de superfície e maior reatividade em comparação com suas contrapartes em massa, as nanopartículas (NPs), um subconjunto de nanomateriais, exibem características especiais (GONÇALVES et al., 2021). O tamanho das nanopartículas é o fator principal que influencia a interação das nanopartículas com enzimas celulares, proteínas, vírus, bactérias, determinando assim, a atividade biológica delas. Isso permite que elas tenham contato próximo com um alvo biológico, tornando-se compatível e ligando-se a ele (MAMONOVA et al., 2015).

Por sua biocompatibilidade, maior grau de resistência mecânica, resistência à corrosão e desintegração, as nanopartículas de nióbio (principalmente Nb₂O₅ apresentado na Figura 8), são

compostos que vem sendo explorados para melhorar as características biológicas de materiais empregados principalmente em ligas de titânio para implantes (VIAPIANA et al., 2014). O objetivo da incorporação de nanopartículas de nióbio em materiais como os odontológicos e medicinais, é melhorar as propriedades biológicas do material, como a biocompatibilidade (OPAČIĆ-GALIĆ et al., 2013).

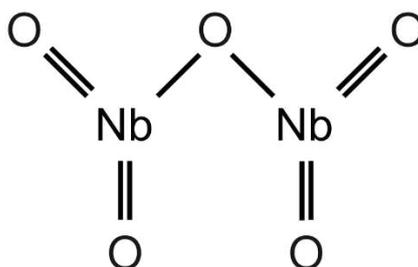


Figura 8. Estrutura química do Pentóxido de Nióbio (Nb₂O₅)
Fonte: (OPAČIĆ-GALIĆ et al., 2013).

1.4 Estratégia de solução

Assim a presente dissertação pretende preparar e caracterizar um novo biomaterial usando resíduos industriais como o colágeno da indústria de couro e o glicerol da indústria de biodiesel visando o reuso dos mesmos e obter produtos de alto valor agregado. Ainda a esse biomaterial plástico serão incorporadas nanopartículas de nióbio (NPs-Nb) bem como de NPs-Nb com o antibiótico doxiciclina (Dox) com o intuito de obter um sistema de liberação controlada e melhorar propriedades antibacterianas do fármaco.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo principal preparar, caracterizar novos filmes plásticos sustentáveis antimicrobianos carregados com nanopartículas de nióbio e nióbio/doxiciclina a base de resíduos das indústrias do couro e biodiesel, bem como realizar um estudo de prospecção tecnológica dos mesmos.

1.5.2 Objetivos específicos

1. Preparar e caracterizar as nanopartículas do complexo nióbio-peroxo (NPs-Nb) a partir do pentóxido de nióbio (Nb_2O_5).
2. Caracterizar as propriedades físico-químicas dos resíduos: colágeno e glicerol.
3. Preparar e caracterizar filmes plásticos obtidos pelo método de precipitação por evaporação do solvente (*solvent casting*).
4. Avaliar o perfil de liberação dos filmes plásticos com nanopartículas de nióbio-doxiciclina (P-Nb/Dox) e com doxiciclina (P/Dox) usando a doxiciclina como fármaco antimicrobiano.
5. Avaliar o efeito antibacteriano dos filmes plásticos frente as bactérias *E.coli* e *S. aureus*.
6. Desenvolver uma prospecção tecnológica do uso de nióbio e da doxiciclina nos biomateriais usando bases de dados de artigos científicos e patentes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Reagentes, solventes e soluções

Álcool poli vinílico (PVA) (ALDRICH, Mw: 146,000 – 186,000 e índice de hidrólise de 99+ %, Doxiciclina (Drogaria Araújo de manipulação (50 g), massa molar: 444,4 g/mol), Amônia (Fmaia, massa molar: 35,04 g/mol), Peróxido de hidrogênio (Farmax, 3%, massa molar: 34,0147 g/mol).

O glicerol resíduo da produção de biodiesel de Petrobras, o colágeno residual recuperado do tratamento do couro e as nanopartículas de pentóxido de nióbio (NPs-Nb₂O₅) sintetizadas, foram fornecidos pelo Professor Luiz Carlos Alves de Oliveira, do laboratório 147 do Departamento de Química – UFMG.

2.2 Síntese das nanopartículas de nióbia sintética (NPs-Nb) ou complexo peroxo de nióbio a partir do pentóxido de nióbio (NPs-Nb₂O₅)

Na Figura 9, está apresentada uma representação gráfica do processo de preparação das nanopartículas de nióbia sintética a partir do Nb₂O₅ de acordo com a metodologia de (CARVALHO et al., 2009) com algumas modificações.

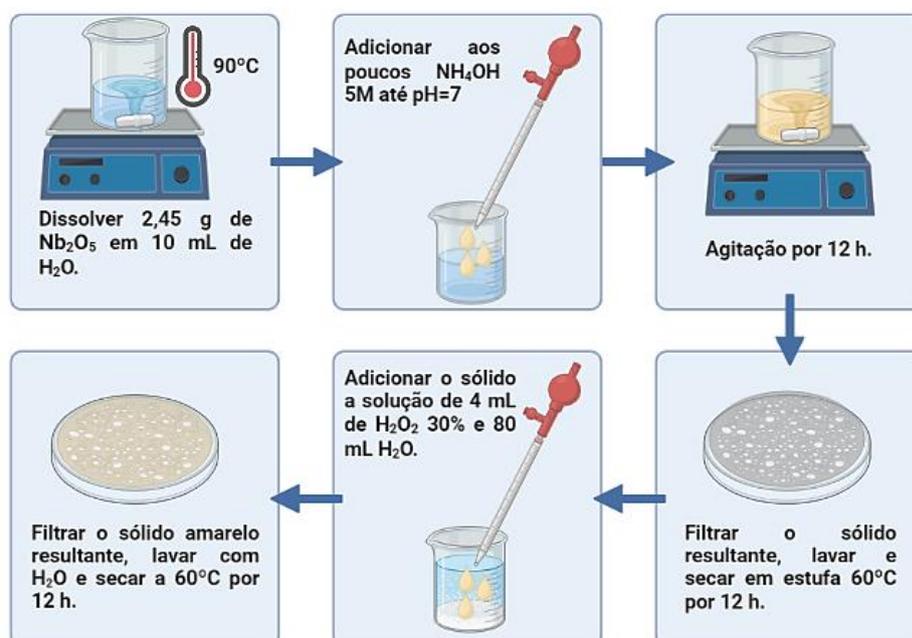


Figura 9. Processo de preparação das nanopartículas de niobato (NPs-Nb) a partir das nanopartículas de pentóxido de nióbio (NPs-Nb₂O₅).

Inicialmente foram pesados 2,45 g de Nb₂O₅, e adicionados em um béquer, em seguida foram adicionados 100 mL de água destilada, a mistura foi aquecida a 90°C para melhorar a dispersão. Após total dissolução do precursor, foi adicionado lentamente NH₄OH 5molL⁻¹ à solução até pH = 7 para conseguir a precipitação do óxi-hidróxido de nióbio. Em seguida, a suspensão foi mantida sob agitação magnética por 12 horas. O sólido branco resultante foi filtrado, lavado e seco em estufa a 60°C durante 12 horas. A esse material foi adicionado 4 mL de H₂O₂ 30% e 80 mL de água à temperatura ambiente, com fim de conseguir a incorporação do grupo peroxo nas nanopartículas. O sólido amarelo claro resultante foi filtrado, lavado com água destilada e seco a 60 °C por 12 horas.

2.3 Preparação dos filmes plásticos

Na Figura 10, está apresentada uma representação da metodologia de preparação base dos filmes plásticos de acordo com a metodologia de (Cholant, 2021) com algumas modificações.

Foi usada a técnica *solvent casting* na preparação dos filmes de colágeno e PVA com os respectivos resíduos e as NPs-Nb. Os filmes foram preparados com uma concentração entre 0,5% - 1% m/v para cada formulação de NPs-Nb e doxiciclina. Foram preparados quatro filmes: filme controle chamado “P”, o segundo filme chamado “P-Nb”, o terceiro filme denominado “P-Nb/Dox” e por último o filme “P-Dox”. Suas composições estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Formulações dos quatro filmes plásticos em estudo.

Amostra	Formulação
P	PVA, Col.e Gli.R
P-Nb	PVA, Col., Gli.R + 1% NPs-Nb
P-Nb/Dox	PVA, Col., Gli.R + 1% NPs-Nb + 0,5% Dox
P-Dox	PVA, Col., Gli.R + 0,5% Dox

Inicialmente foi preparada uma solução de 5% de PVA, pesaram-se 5g de PVA e adicionou-se 100 mL de água destilada aquecida até 70°C, a mistura foi mantida sob agitação por 40 minutos. Tomaram-se 15 mL da solução de PVA e foram adicionadas em um bequer sob agitação e a temperatura ambiente, a essa foram adicionados 0,5 g de glicerol e 2 g de colágeno, essa mistura foi mantida sob agitação por aproximadamente 3 horas. Verteu-se 10 mL dessa mistura em placas de vidro e deixou-se secar o material por 24 horas ao ambiente. Após secagem dos filmes plásticos, os mesmos foram desmoldados e guardados para realização das caracterizações físico-químicas.

Os filmes P-Nb, P-Nb/Dox e P-Dox foram obtidos usando-se a metodologia anterior, variando somente de acordo ao filme, a adição de 0,2 g de NPs-Nb e 0,1 g de doxíciclina para os filmes P-Nb/Dox e P-Dox na etapa de agitação. No caso dos filmes contendo doxíciclina os béquers foram recobertos com papel metálico para evitar a degradação acelerada do fármaco.

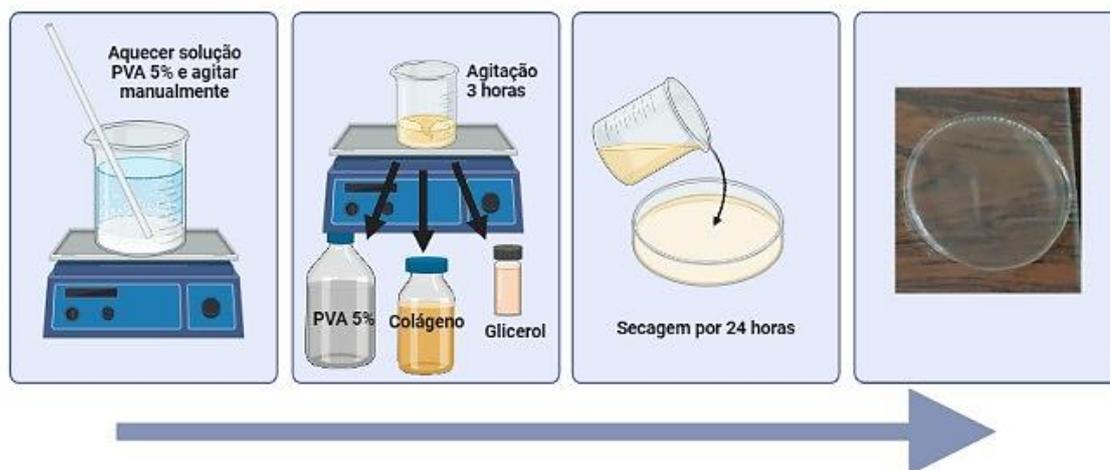


Figura 10. Procedimento e obtenção dos filmes plásticos P, P-Nb (com Nb 1%), P-Nb/Dox (com Nb 1% e Dox 0,5%) e P-Dox (com Dox 0,5%).

2.4 Técnicas de caracterização físico-químicas:

2.4.1 Absorção atômica

A análise dos metais: Fe, Al, Mg, Ca, Cr, Zn, Mn, Cu, Pb e Ni dos resíduos que serão usados como materiais de partida -Colágeno (Col) e o glicerol residual (Gli.R) foi feita usando a técnica de absorção atômica com um Espectrofotômetro Varian modelo AA 240FS que pertence ao Laboratório de Absorção Atômica do Departamento de Química da UFMG. A amostra foi obtida por calcinação do colágeno usando análise térmica TG para obter o resíduo. A amostra foi aberta com 20 mL de ácido nítrico - HNO_3 10%.

2.4.2 Quantificação de íons Na e K no glicerol por ICP-MS

A quantificação dos íons Na e K foi realizada usando o espectrômetro de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS 7700, Agilent Technology, Tóquio, Japão) operado em modo de célula de colisão utilizado gás argônio (99.995%). A preparação da amostra foi 1 mol de Gli.R diluído 375 vezes usando água Mili-Q. A Tabela 2 apresenta a descrição dos parâmetros operacionais utilizados no ICP-MS.

Tabela 2. Condições operacionais utilizadas no ICP-MS.

Parâmetro instrumental	ICP-MS
Potência de radiofrequência (kW)	1,55
Vazão do gás do plasma (L min ⁻¹)	15
Vazão do gás auxiliar (L min ⁻¹)	1,00
Vazão de nebulização (L min ⁻¹)	1,05
Profundidade de amostragem (mm)	8,0
Tempo de integração (s)	3,0
Nebulizador	Micro-Mist
Câmara de nebulização	Scott type –
Números de replicatas	3
Isótopo monitorado	⁹³ Nb ⁺

2.4.3 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier acoplado a refletância total atenuada (ATR-FTIR).

Os espectros vibracionais dos materiais foram obtidos usando o Espectrofotômetro PerkinElmer® Frontier FT-IR, NIR and FIR Spectroscopy e uso do software Spectrum™ Suite usando o acessório de ATR. Os dados foram obtidos na faixa de 4000 cm⁻¹ até 550 cm⁻¹ a uma taxa de aquisição de dados de 2 cm⁻¹ por ponto e 32 varreduras.

2.4.4 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível (UV-Vis) e Band-Gap

As medidas de refletância difusa para as nanopartículas de nióbio foram realizadas misturando em uma placa do equipamento 5 mg das nanopartículas com 20 mg de BaSO₄. A mistura foi colocada na porta amostra para leitura. O equipamento para medir a refletância foi um Espectrofotômetro Shimadzu SUV-2600. Com os dados de refletância, obteve-se o valor da função Kubelka Munk F(R) usando a seguinte equação

$$F(R) = \frac{(1-R)^2}{2R} \quad \text{Equação 1}$$

Onde:

- F(R)= Função Kubelka Munk e R = o valor da refletância

Depois de obter os valores da função Kubelka Munk foi substituída na função proposta por Tau e Davis para obter o valor dos “Bandgaps”

$$(h\nu F(R))^2 = (h\nu - E_g) \quad \text{Equação 2}$$

Onde:

v = Frequência da vibração, h = Constante de Plank, E_g = Valor do “Bandgap”.

2.4.5 Difração de raio-X (DRX)

O perfil cristalográfico das nanopartículas de nióbio foi avaliado usando a técnica de difração de raios X em pó usando um difratorômetro Empyrean II Theta-Theta multitarefa do Laboratório de Cristalografia LabCri/UFMG, com variação angular de 15-60° (2 θ), radiação de CuK α (λ =1,5406 Å) e velocidade de exposição de 1°2 θ min⁻¹.

2.4.6 Área de superfície e porosidade de partícula (BET)

A metodologia comum para determinar a área de superfície, porosidade e distribuição de poros é a adsorção de nitrogênio nas superfícies dos materiais ou nanopartículas. Amostras de nanopartículas de nióbia (NPs-Nb), foram estudadas usando um analisador de área de superfície Autosorb-1 da Quantachrome. As amostras foram inicialmente secas a 200°C por 8 horas, depois, foram feitas medidas de área superficial e porosidade a 77 K. A área superficial específica foi calculada pelo método BET (Branauer-Emmett-Teller).

2.4.7 Análise Térmica Termogravimétrica - (TGA) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

As curvas TG foram feitas no equipamento TA Instruments, Modelo SDT Q5000 do Laboratório de Encapsulamento Molecular e Biomateriais LEMB/UFMG. Os materiais foram adicionados em cadinhos de alumina com uma massa entre 3 e 5 mg. Foram usados os seguintes parâmetros no equipamento: Fluxo N₂ = 100 mL*min⁻¹ taxa de aquecimento de 10°C min⁻¹ desde T°_{amb} até 1000°C. Os dados foram analisados no software TA universal Analysis 2000.

2.4.8 Ângulo de contato

A determinação do ângulo de contato dos filmes foi feita usando um tensiômetro de medição modelo Phoenix-100 da SEO. Os filmes plásticos foram cortados com uma área de 2x2 cm, e usou-se uma agulha de diâmetro externo 0,4064 mm, para cada amostra foram selecionados cinco locais de medição e depois se trabalhou com a média dos cinco ensaios para cada material. As medidas foram analisadas usando o software Surfaceware7.

2.4.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As nanopartículas NPs-Nb₂O₅ e NPs-Nb e os filmes P, P-Nb, P-Nb/Dox e P-Dox, foram caracterizadas morfologicamente por microscopia eletrônica de varredura, usando um microscópio Tecnai G2-20 SuperTwin 200 kV do Centro de Microscopia da UFMG. O método de amostra das nanopartículas foi feito com dispersões em uma concentração de 0,05 mg/mL em álcool isopropílico, por outro lado, os filmes plásticos P e P-Dox foram metalizados com

uma mistura de ouro/paládio e os filmes plásticos P-Nb e P-Nb/Dox foram metalizados com uma camada de grafito. Depois foram depositadas em grades de cobre. As condições de registro das micrografias foram: aceleração de 10 kV, magnificações de 1000x, 10000x, 100000x para as nanopartículas e magnificações de 20x, 1000x, 2000x, 3000x e 5000x para os filmes.

2.4.10 Diâmetro hidrodinâmico e potencial Zeta das nanopartículas

As medidas dos tamanhos de partícula e o potencial elétrico – potencial Zeta- foram medidos no equipamento Zetasizer ZS Nanoseries, Malvern instruments, usando cubetas de poliestireno (DTS 0112). Foi preparada uma dispersão de 50 ppm (2,5 mg/ 50 mL) para as nanopartículas NPs-Nb₂O₅ e NPs-Nb em água Mili-Q, tratadas com Ultrassom de ponta durante 5 min a uma amplitude de 35%.

2.4.11 Propriedades mecânicas

Os testes de propriedades mecânicas e reológicas dos filmes foram feitos usando o Reômetro rotacional. O ensaio de tração está relacionado com a resistência de um material de natureza polimérica em se alongar, deformar ou romper quando é submetido a uma determinada força. Essa característica é avaliada por uma carga aplicada por unidade de área.

Os corpos de prova dos filmes foram de 3 cm de comprimento e 0,5 cm de largura. O teste foi feito no Reômetro rotacional estacionário de taxa de tensão controlada DHR-1 da T.A. Instruments® como mostra a Figura 11, no Laboratório do Professor Ângelo Márcio Leite Denadai da Universidade Federal de Juiz de Fora sede no Governador Valadares.

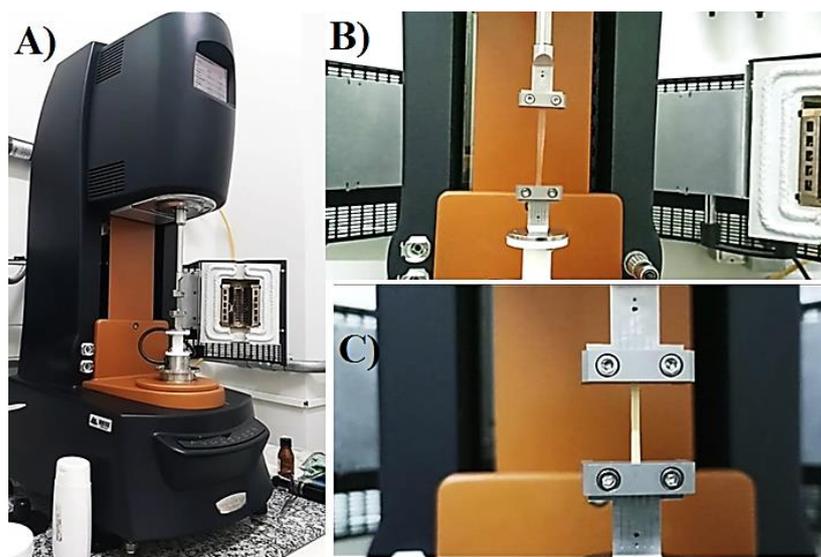


Figura 11. Teste mecânicos: **A)** Equipamento de Reometria rotacional, **B) e C)** Medições feitas com os filmes plásticos.

Fonte: Elaborado pela autora.

2.4.12 Solubilidade (TS) e Intumescimento (SW) em água

O teste para determinar a solubilidade (TS) dos filmes plásticos foi seguindo a metodologia de (ZAVAREZE et al., 2012). Os filmes foram recortados em quadrados com área 4 cm² e foi determinada a matéria seca inicial em estufa a 105°C durante 24 horas. Depois retirou-se o material da estufa e foi pesado para determinar a massa inicial em gramas (M_i) e foram imersas em 50 mL de água, em seguida, levou-se para incubadora de bancada com velocidade de 60 rpm a 25°C durante 24 horas. Após este período, os filmes foram removidos e secos na estufa a 105°C por 24 horas, para determinar a matéria seca contida que não se dissolveu em água (M_f). O teste foi feito em duplicata para cada tipo de filme plástico. A solubilidade foi calculada segundo a Equação 3.

$$\text{Solubilidade (\%)} = \left(1 - \frac{m_f}{m_i}\right) * 100 \quad \text{Equação 3.}$$

Para determinar o grau de intumescimento ou *swelling*, os filmes plásticos foram recortados em quadrados com área de 4 cm² e foram pesados (M_i), depois o material foi imerso em 10 mL de água e levado para incubadora de bancada com velocidade de 60 rpm. Depois de 24 horas foram retirados os corpos de prova, o excesso de umidade na superfície de cada material foi removido colocando o filme plástico entre duas folhas de papel filtro (marca Química Moderna, diâmetro de 12,5 cm e retenção nominal de 8 micra), usados para remover o excesso de água da superfície do filme. Depois foram pesados novamente (M_u) e assim poder calcular a quantidade de água que cada filme consegue absorver durante as 24 horas de análise, de acordo com a Equação 4.

$$\text{SW (\%)} = \frac{(M_u - M_i)}{M_i} * 100 \quad \text{Equação 4.}$$

2.5 **Estudo da liberação controlada das NPs-Nb e da Doxíciclina dos filmes plásticos P-Nb, P-Nb/Dox e P-Dox**

O teste de liberação controlada foi feito com os filmes plásticos que contém Doxíciclina e NPs-Nb (P-Nb, P-Nb/Dox e P-Dox) seguindo a metodologia de (BANERJEE; CHEN, 2007) com algumas modificações. Os filmes foram cortados com uma área 2x2 cm e colocados em tubos Falcon de 15 mL e foi adicionado 5 mL de água destilada, deixados em agitação no homogeneizador de soluções HM01 a 20 rpm durante 1 semana. Os tempos em que foram tomadas as amostras foram: 5 min, 15 min, 30 min, depois a cada hora nas primeiras 6 horas e em seguida a cada 24h até completar 168h. O volume de cada amostra foi removido

completamente e substituído pelo mesmo volume de água destilada. A quantidade de Doxíciclina liberada foi analisada por meio do Espectrofotômetro Thermo Scientific Multiskan® Spectrum a 350 nm usando uma curva de calibração de doxíciclina. A curva de calibração foi preparada na faixa de concentração de 1 mg/mL – 100 mg/mL com $R = 0,99$. Cada estudo de liberação foi realizado em triplicata para confirmar assim a reprodutibilidade.

Por outro lado, no contexto do teste de quantificação das NPs-Nb, serão utilizados os plásticos P-Nb e P-Nb/Dox para determinar a quantidade de Nb liberada. Cada amostra do teste de liberação, se acidifica com 10 μL de HNO_3 concentrado, logo disso, pegar 0,5 mL e se leva até 10 mL com água mili-Q diluindo 20 vezes. Os plásticos após a liberação foram tratados com 10 mL de HNO_3 50% v/v e aquecidos por 20 min a uma temperatura de 90°C . Deixou-se esfriar a solução e foram pegados 0,1 mL e diluídos com 10 mL com água mili-Q, essa dissolução foi rotulada como Pf (plástico final). Com o intuito de comparar o teor de Nb nos plásticos antes da liberação, foram obtidos corpos de prova de área 2x2, e foram tratados da mesma forma do anterior procedimento diluindo em HNO_3 50% v/v, essa dissolução foi rotulada como Pi (plástico inicial). As soluções analíticas de calibração foram preparadas a partir de diluições de alíquotas de solução estoque monoelementar contendo 1000 mg L^{-1} de Nb (Fluka, São Paulo, Brasil) em HNO_3 $0,14 \text{ mol L}^{-1}$. As concentrações usadas para obtenção da curva de calibração foram 0; 0,05; 0,1; 0,5; 1,0; 5,0; 10; 25; e $50 \mu\text{g L}^{-1}$ preparadas em HNO_3 $0,14 \text{ mol L}^{-1}$.

A determinação de Nb foi realizada utilizando um espectrômetro de massa com plasma acoplado indutivamente (ICP-MS 7700, Agilent Technology, Tóquio, Japão) operado em modo sem uso de cela de colisão utilizando gás argônio (99,999%) para todas as vazões descritas. A Tabela 1 apresenta a descrição dos parâmetros operacionais utilizados no ICP-MS. Essas análises foram feitas em colaboração com a Professora Leticia Malta do Departamento de Química da UFMG.

2.6 Avaliação da atividade bacteriana

2.6.1 Técnica semiquantitativa: discos de difusão

As espécies *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) e *Escherichia coli* (ATC 25922) foram adquiridas e fornecidas pela Professora Dra. Maria Esperanza Cortes Segura, do Laboratório de Microbiologia e Biomateriais – LMB da Faculdade de Odontologia da UFMG.

Para o teste, seguiu-se a metodologia do *Japanese Standards Association* (JSA, 2000) , adicionou-se aproximadamente 15 mL de meio Mueller Hinton (ágar) e se deixou solidificando em placa de petri. Depois, adicionou-se 100 μL das cepas crescidas previamente por 24 horas,

em seguida foram colocados os filmes plásticos em forma circular de acordo com o posicionamento na Figura 12. Para o controle positivo foi utilizado Clorexidina ao 0,2%. As placas foram levadas em estufa 37°C por 24 horas. O teste foi feito em triplicata.

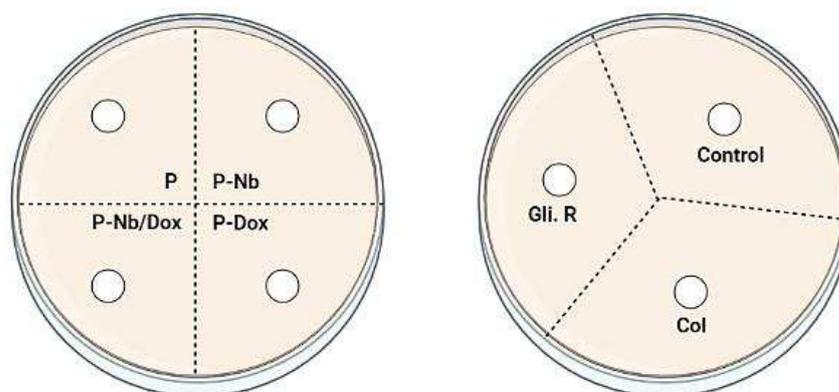


Figura 12. Esquemática do posicionamento dos materiais e reagentes no teste.

2.6.2 Técnica quantitativa: concentração mínima inibitória (CMI)

A atividade antibacteriana quantitativa das espécies *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) e *Escherichia coli* (ATC 25922) foi determinada pela Concentração Mínima Inibitória do crescimento bacteriano pela técnica de diluição em microplacas de 96 poços de acordo com a metodologia da norma M07 do Manual do *Institute Clinical and Laboratory Standards* (CLSI, 2018). Para isso foram preparados eluatos contendo amostras dos materiais preparados com um diâmetro de 5 mm e colocados individualmente dos três materiais: P-Nb, P-Nb/Dox e P-Dox em triplicata, em eppendorfs contendo o médio de cultura BHI. Após 24 horas os poços de microplacas de 96 poços foram preenchidos da seguinte forma: na primeira fileira foram adicionados 100 µL do eluato preparado em BHI. Depois os outros poços foram preenchidos com 50 µL de BHI e a última fileira preenchida com 100 µL de cada controle: bactéria livre ou crescimento bacteriano, o controle positivo com clorexidina ao 0,2% e o controle do meio de cultura estéril. Em seguida foram realizadas as diluições seriadas que foram obtidas para se ter uma concentração inicial de 43,3 ppm até 0,7 ppm (acima para abaixo da placa) com respeito à concentração da doxiciclina. As placas foram incubadas em estufa a uma temperatura de 37°C por 24 horas,

Após a realização da CMI, as placas foram submetidas a leitura no Espectrofotômetro Thermo Scientific™ Multiskan™ GO Microplate com uma absorvância de 600 nm.

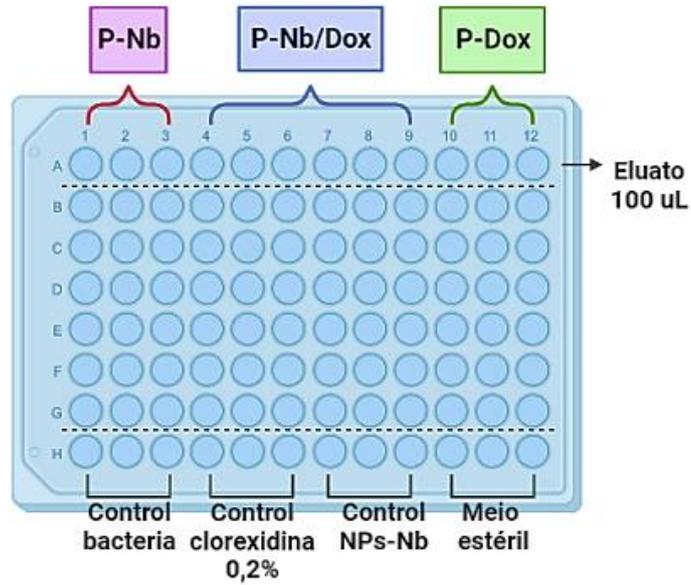


Figura 13. Representação esquemática do teste de CMI.

Depois foram realizadas leituras com o revelador XTT (2,3-bis-(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil) -2H-tetrazólio-5-carboxanilida) adicionando 50 μ L em cada poço das placas. Depois de 2 horas, os poços que apresentaram bactérias vivas ou atividade do material permaneceram amarelos e ao contrário, os poços nos quais houve crescimento microbiano coram de vermelho forte. A absorção do XTT foi medida a 490 nm.

O XTT é um sal amarelo que é reduzido por desidrogenases de células metabolicamente ativas usado para medir a atividade metabólica como um indicador de viabilidade, proliferação e também a citotoxicidade (KOBAN et al., 2012).

Análise estatística

Todos os ensaios foram realizados em triplicata. As análises estatísticas dos resultados foram obtidas através de Análise de Variância ANOVA, também usando os softwares Origin 2023 e Graph Pad Prism versão 7.0.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Características aparentes dos filmes

A Figura 14 apresenta as características aparentes dos filmes resultantes. Durante a inspeção visual dos filmes, verificou-se que o uso do polímero PVA oferece vantagens, tais como transparência e flexibilidade, conforme citado por (LEE et al., 2020). O plástico controle P, composto por PVA/Gli.R/Col, exibe uma distribuição homogênea macroscopicamente dos reagentes, resultando em uma superfície lisa, uniforme e sem rugosidade. No caso do plástico P-Nb, que contém NPs-Nb, observa-se uma superfície levemente rugosa e branca, indicando baixa dispersão das nanopartículas e formação de aglomerados. No entanto, isso não afeta significativamente sua visibilidade. Os plásticos contendo doxiciclina apresentam uma coloração amarelada, devido à presença do fármaco, resultando em uma menor visibilidade quando comparados aos plásticos A e B. Em relação ao plástico C, que contém a ligação Nb-Dox, notou-se uma diminuição na intensidade da cor do fármaco, o que sugere uma proteção contra sua fotossensibilidade.



Figura 14. Características aparentes do **A)** Plástico P, **B)** Plástico P-Nb, **C)** Plástico P-Nb/Dox, **D)** Plástico P-Dox e **E)** Plásticos em superfície transparente.

3.2 Técnicas de caracterização físico-química: Reagentes de partida e produtos preparados

3.2.1 Absorção atômica

A Tabela 3 apresenta as concentrações de metais encontrados nos resíduos de glicerol analisados por absorção atômica. Verifica-se que as maiores concentrações de metais na amostra foram de Fe e Mg, os quais são comumente utilizados no processo de floculação, conforme relatado por (LOPES et al., 2019). É importante ressaltar que os teores encontrados estão dentro dos limites máximos permitidos pela **Resolução N° 17, de 17 de Março de 2008**. Esta resolução estabelece o regulamento técnico sobre a lista positiva de aditivos para materiais plásticos utilizados em embalagens e equipamentos que entram em contato com alimentos.

Tabela 3. Teores de metais que conformam os resíduos no Glicerol residual

Elemento	Concentração (ppm)	Porcentagem (%)
Fe	1,2354	0,0031
Mg	4,2725	0,011
Ca	0,7432	0,0018
Zn	0,0863	0,0002
Mn	0,0599	0,0001
Pb	0,1848	0,005
Ni	0,0566	0,0001

A Tabela 4 apresenta as concentrações de metais encontrados nos resíduos do colágeno analisados por absorção atômica. Devido ao seu papel na separação de colágeno na indústria do couro, o metal mais significativo a ser estudado é o Cr. No entanto, os níveis de Cr encontrados na amostra são muito baixos, o que não afetaria o uso do colágeno e atenderia a todos os padrões internacionais de segurança ambiental aplicáveis, conforme descrito por (CORNELIS et al., 2000). Verifica-se também, que os teores dos outros metais encontrados na amostra não parecem ter uma influência significativa na molécula de colágeno, devido a suas baixas concentrações.

Tabela 4. Teores de metais presentes nos resíduos do Colágeno residual

Elemento	Concentração (ppm)	Porcentagem (%)
Ca	0,5073	0,004
Mg	0,0373	0,0003
Fe	0,1369	0,0011
Zn	0,2688	0,0021
Pb	0,1406	0,0011
Al	0,2539	0,002
Cr	<0,04	---

3.2.2 Composição elementar por ICP-MS no glicerol

A Tabela 5 apresenta a composição dos íons metálicos Na^+ e K^+ que foram analisados por ICP-MS. Observa-se que uma quantidade significativa de sódio foi incorporada ao glicerol residual, o que pode ser explicado pelo uso de hidróxido de sódio (NaOH) durante o processo de transesterificação de óleos vegetais para produção de biodiesel (CHATZIFRAGKOU; PAPANIKOLAOU, 2012). O teor de NaOH presente no glicerol residual possui o percentual máximo permitido pela **Resolução N° 17, de 17 de março de 2008**.

Tabela 5. Composição de metais Na e K no glicerol residual estimado por ICP-MS

Razão atômica (%)	
Na^+	K^+
2,8	---

3.2.3 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier acoplado a refletância total atenuada (ATR-FTIR)

Na Figura 15, estão apresentados os espectros de absorção na região do infravermelho das nanopartículas de nióbio (NPs-Nb₂O₅), das nanopartículas de niobato (NPs-Nb), glicerol grau reagente, glicerol residual (Gli.R) e dos filmes plásticos: P, P-Nb, P-Nb/Dox e P-Dox.

Analisando o espectro de absorção das nanopartículas de nióbio, as NPs-Nb₂O₅ (nanopartículas comerciais) e as NPs-Nb obtidas pela reação de oxidação das NPs-Nb₂O₅ com H₂O₂, verifica-se uma banda larga centrada em 616 cm⁻¹, que pode estar associada à presença dos grupos hidroxila ligados ao metal (Nb-O) e as bandas 1420, 1270 e 1114 cm⁻¹ sendo atribuídas ao estiramento assimétrico das ligações Nb-O-Nb nos óxidos tratados com H₂O₂ (ATHAR et al., 2012; CARREIRA BATALHA et al., 2020). Também foi verificada a presença de duas bandas em 3416 e 2928 cm⁻¹, correspondentes ao estiramento do grupo O-H da ligação Nb-O-H e da H₂O respectivamente (LOPES; PARIS; RIBEIRO, 2014). A banda mais fina observado para as NPs-Nb em 3416 cm⁻¹ pode ser atribuída à presença de maior concentração dos grupos OH superficiais do que nas NPs-Nb₂O₅ (OLIVEIRA et al., 2007).

Verifica-se que os espectros de absorção na região do infravermelho do glicerol grau reagente e do glicerol residual, são muito semelhantes. As amostras apresentaram a banda forte em 3280 cm⁻¹ que é característica do estiramento em grupos de álcool (-OH). Além disso, foram observadas duas bandas na faixa 2942-2878 cm⁻¹ que podem ser associados ao carbono saturado (δ_{sp^3}), específico da vibração CH₂ e CH presentes em ambas as amostras. Na região entre 1422

e 1322 cm^{-1} , são observadas as sobreposições da deformação fora do plano C-H e desdobramento ou flexão de O-H na molécula de glicerol. A banda forte em 1028 cm^{-1} é atribuída à presença do grupo carbonato nas duas amostras, indicando estiramento C-C e C-O (INDRAN et al., 2014). Finalmente em 670 cm^{-1} corresponde a uma flexão do grupo álcool em forma líquida. Esses resultados sugerem que ambos compostos glicerol reagente e glicerol residual analisadas são muito semelhantes.

Os espectros dos filmes plásticos na Figura 15-C mostram uma banda larga em 3274 cm^{-1} , que está associado ao alongamento do grupo O-H. No filme P-Nb se observa uma banda mais intensa e ligeiramente deslocada para maior número de onda que nos outros materiais, devido a interação do grupo Nb-OH com os grupos hidroxilas do glicerol. Quando analisado os espectros de absorção na região do infravermelho dos materiais P-Nb/Dox e P-Dox, verificam-se algumas mudanças devido as interações de ligações de hidrogênio dos grupos N-H da Dox com os grupos -OH das nanopartículas de Nb e do glicerol. A banda em 1638 cm^{-1} , que é característica da deformação O-H mostra um alargamento do mesmo nos espectros P-Nb/Dox e P-Dox como consequência das novas ligações em moléculas Nb-Dox. Além disso, a banda em 1552 cm^{-1} corresponde à ligação do grupo N-H correspondente ao grupo amidas II, o qual é observado nos espectros do polímero e do polímero com Nb, mas não está presente nos espectros plásticos com Nb-Dox e o plástico com doxiciclina, sugerindo uma possível interação entre os grupos N-H da Dox da base colágeno do polímero. Embora, as ligações C-O e C-N da Dox sejam relativamente próximas uma da outra, a banda em 1112 cm^{-1} , está associado ao grupo C-O, foi deslocado para menor comprimento de onda menor no caso do P-Dox sugerindo uma interação entre o fármaco e o polímero. Por outro lado, a banda O-H de álcoois líquidos (Gli.R) podem ser vistos em 920 cm^{-1} assumindo a integração do glicerol em cada filme plástico analisado. Finalmente é observada, a banda em 618 cm^{-1} associado às ligações de halogênio (-Cl) do cloridrato de Dox. Todas as bandas observadas nos filmes plásticos apresentaram as bandas características dos grupos funcionais dos materiais de partida, correspondendo a uma boa incorporação destes materiais na matriz polimérica.

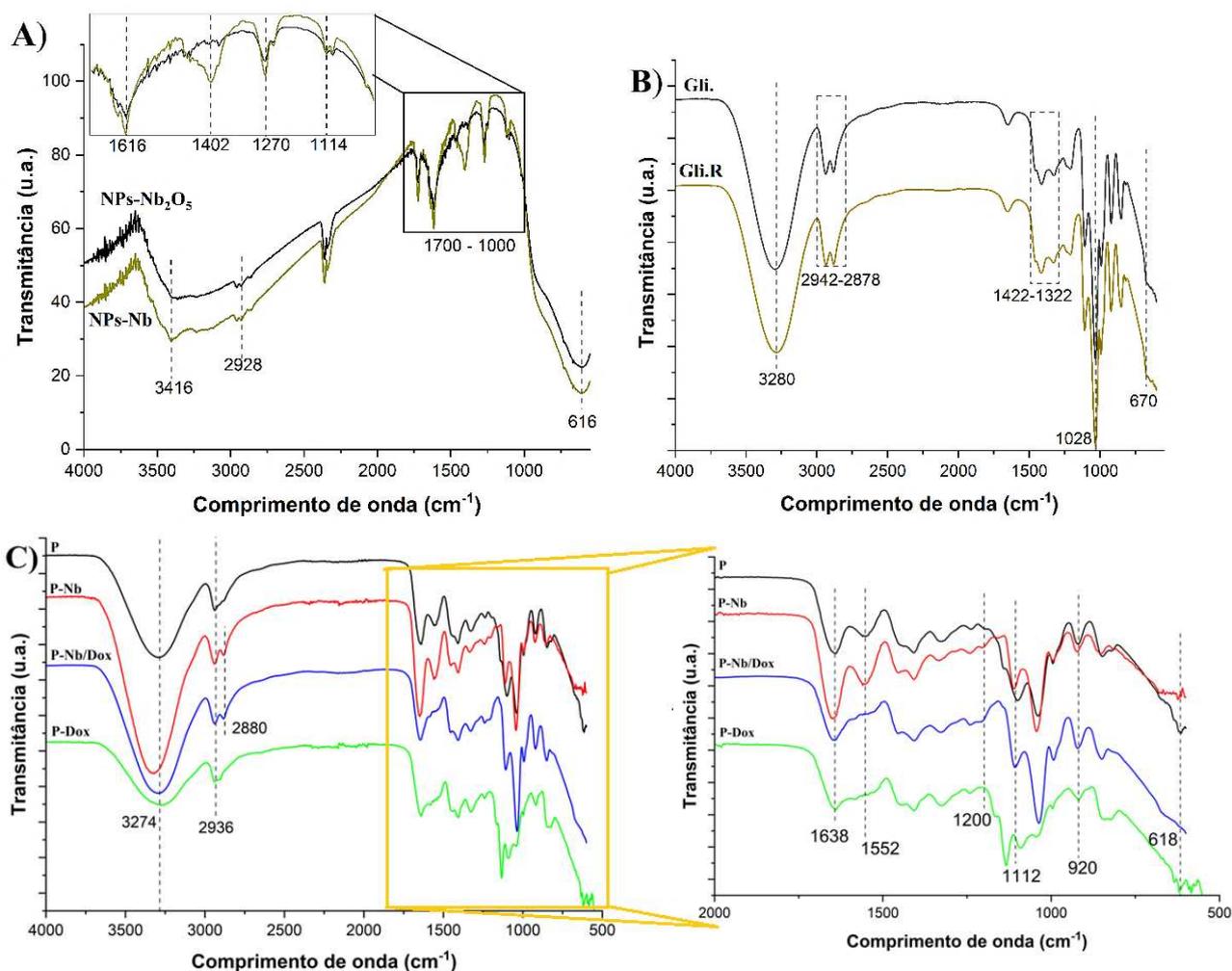


Figura 15. Espectros de infravermelho: **A)** Nanopartículas de pentóxido de nióbio (NPs-Nb₂O₅) e as nanopartículas do niobato (NPs-Nb), **B)** Glicerol grau reagente e o glicerol residual (Gli.R) e **C)** Filmes plásticos: P, P-Nb, P-Nb/Dox e P-Dox.

3.2.4 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível (UV-Vis) e Band-Gap

A espectroscopia de refletância difusa na região UV-Vis é uma técnica muito comum para determinar o valor do “Band-gap” de diversas partículas e materiais. O valor do “Band-gap” é uma propriedade físico-química dos compostos semicondutores como as NPs-Nb₂O₅ e as NPs-Nb. Essa técnica possibilita a determinação e avaliação das diversas propriedades óticas dos materiais em estudo. Os espectros de refletância difusa na região UV-Vis e os valores do “Band-gap” obtidos para as NPs-Nb₂O₅, NPs-Nb, P-Nb e P-Nb/Dox são apresentadas na Figura 16 respectivamente.

Analisando os espectros UV-vis dos diversos materiais NPs-Nb₂O₅, NPs-Nb, P-Nb e P-Nb/Dox, verifica-se uma mudança no perfil de absorção do plástico com Nb e doxíciclina na

faixa de 250-400 nm, sugerindo mais uma vez a interação química entre o Nb e a Dox ou uma indicação da presença de -C e/ou -N na superfície como relatado na literatura (QARAAH et al., 2019). Ainda foram determinados os valores do “Band-gap” usando a Função Kubelka Munk (Equação 1), e substituída na Função de Tauc-Davies (Equação 2), apresentados na Figura 16.

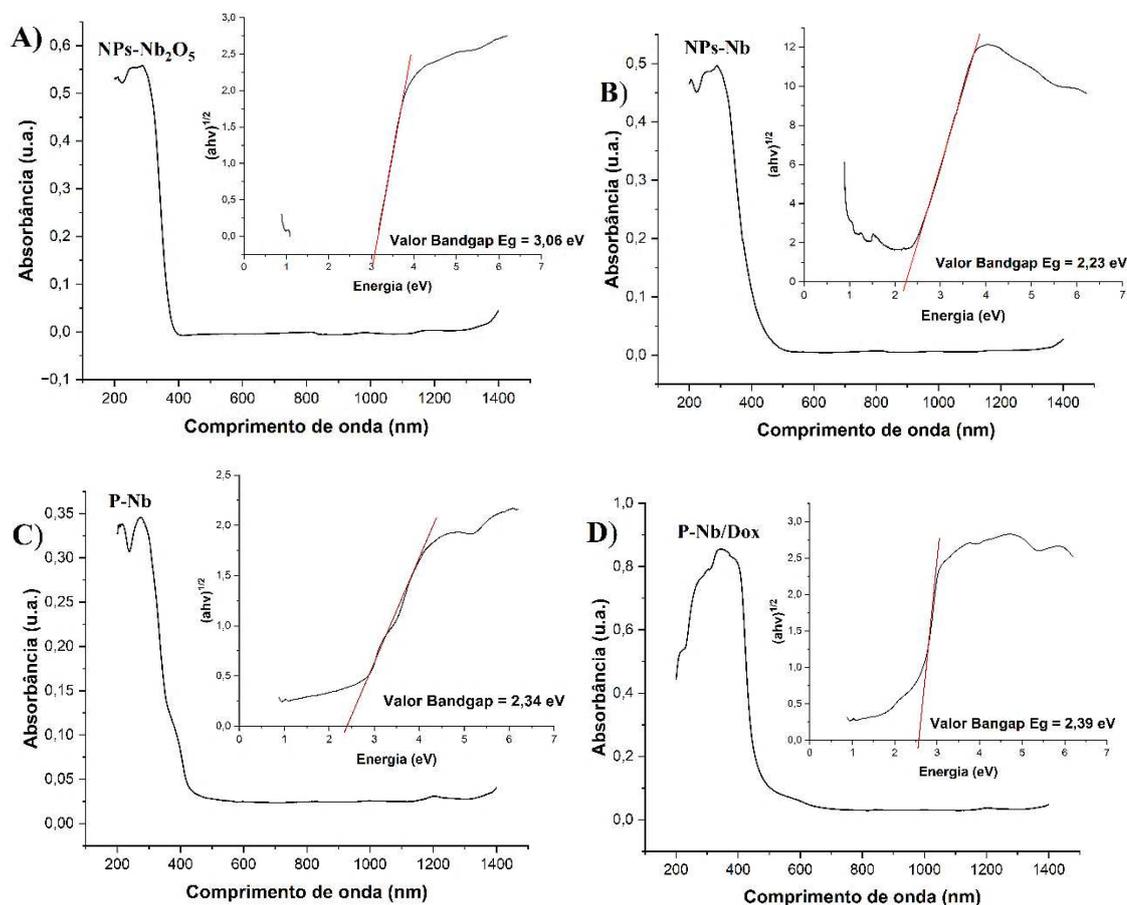


Figura 16. Espectros de refletância difusa e valores de “Band-gap”: **A)** NPs-Nb₂O₅, **B)** NPs-Nb, **C)** P-Nb e **D)** P-Nb/Dox.

Os valores de E_g foram estimados em 3,06, 2,23, 2,34 e 2,39 eV para as NPs-Nb₂O₅, NPs-Nb, P-Nb e P-Nb/Dox respectivamente. A diminuição do “Band-gap” para as NPs-Nb₂O₅ e as NPs-Nb, pode ser devido ao aumento na banda de valência por inserção de grupos peroxo, que também foram observados no espectro IV, diminuindo a energia da banda de condução e com isso diminui também o “Band-gap”.

Os valores de “Band-gap” E_g teóricos relatados na literatura são de aproximadamente 3,0 eV (ÜCKER et al., 2019) para as NPs-Nb₂O₅ comerciais. Os valores obtidos nos dois tipos de nanopartículas de nióbio, estão perto e abaixo desse valor relatado como teórico. Essa redução é atribuída à geração de defeitos durante o processo de aquecimento na síntese das NPs-Nb.

3.2.5 Difração de raio-X (DRX)

A Figura 17 apresenta os difratogramas de Raios-x em pó das nanopartículas de niobato (NPs-Nb) e pentóxido de hidrogênio (NPs-Nb₂O₅). Analisando os difratogramas, verifica-se picos largos em $2\theta = 25,6^\circ$ e $53,6^\circ$ que correspondem aos planos cristalográficos (001) e (102) de acordo com a literatura (DA SILVA, 2019; KUMAR et al., 2019). Esses picos largos sugerem um menor tamanho do cristalito das nanopartículas obtidas em temperaturas baixas não superiores a 100°C (LUISA MARIN et al., 2014). Também pode ser encontrado na literatura que o tratamento térmico das NPs-Nb em temperaturas de 500°C ou inferiores, aumenta a cristalinidade das mesmas (BRAGA SOUZA, 2007).

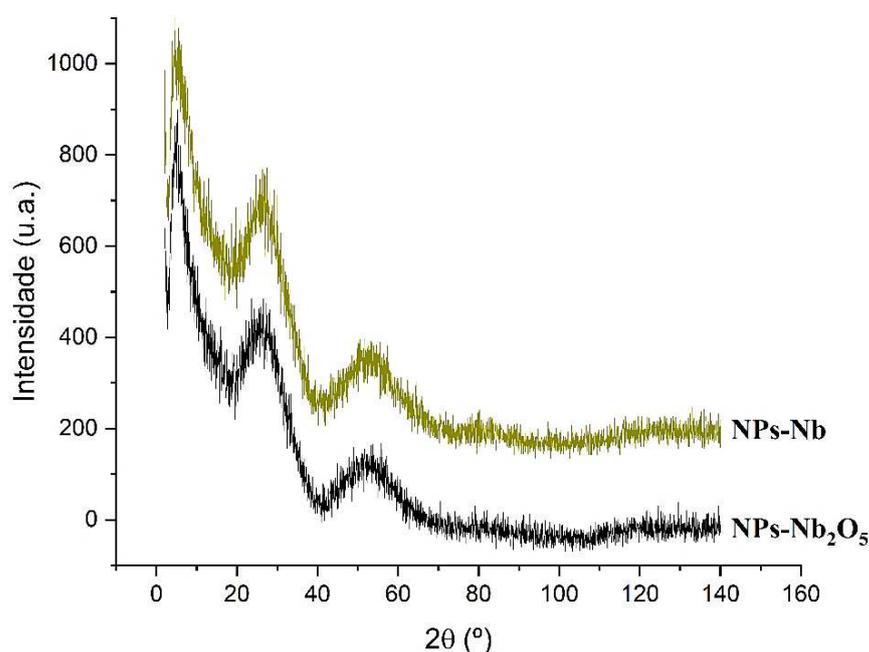


Figura 17. Difratogramas de raios X em pó das nanopartículas de: Em verde, NPs-Nb e em preto, NPs-Nb₂O₅.

3.2.6 Área de superfície e porosidade de partícula (Método BET)

A Figura 18 apresenta a isoterma de adsorção-dessorção de nitrogênio (N₂) das NPs-Nb, juntamente com a curva de distribuição de tamanho dos poros. Observa-se que a isoterma de adsorção-dessorção de N₂ exibe o tipo IV da classificação IUPAC, característico de estruturas mesoporosas (SING, 1982). De acordo com o método Brunauer-Emmet-Teller (BET) a área superficial específica das NPs-Nb é de $122 \text{ mg}^2\text{g}^{-1}$. É importante destacar que esse valor é menor do que o reportado em outros materiais complexos de nióbio peroxo (NPs-Nb) descritos por (DA SILVA, 2019). A diferença pode ser atribuída à disparidade no material de partida utilizado. Vale ressaltar que o método de síntese utilizado para a produção dessas NPs a

temperaturas baixas possibilita uma maior segregação das partículas em relação às técnicas que exigem temperaturas elevadas (RABA; BAUTISTA-RUÍZ; JOYA, 2016). O diâmetro médio das NPs-Nb permaneceu na faixa de 3,8 a 4,9 nm, característico dos materiais mesoporosos.

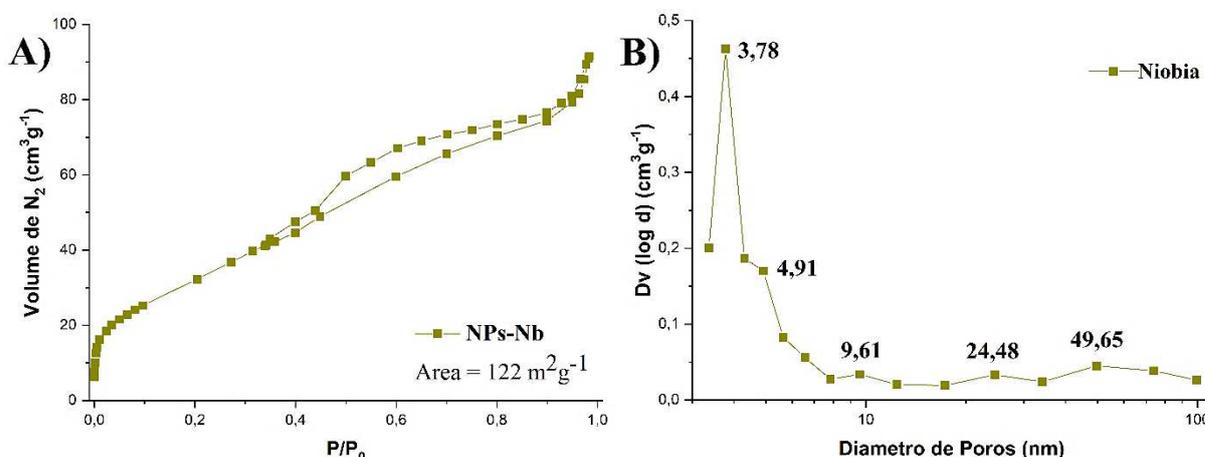


Figura 18. A) Isotermas de adsorção/dessorção das NPs-Nb e B) Área de superfície específica aparente e diâmetro de poros das NPs-Nb.

3.2.7 Análise Térmica Termogravimétrica - (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

Na Figura 19 estão apresentadas as curvas TG e DTA das nanopartículas NPs-Nb₂O₅ (A), NPs-Nb (B), bem como dos materiais de partida colágeno residual (Col) (C), glicerol residual (Gli.R) (D) e glicerol grau analítico (E). Analisando as curvas TG de ambas as nanopartículas de Nb, verifica-se uma perda de massa contínua entre 25-400 °C de aproximadamente 17 e 12% para as NPs-Nb₂O₅ (A) e NPs-Nb respectivamente. Essa perda de massa pode estar associada a um processo de perda de moléculas de água das nanopartículas (SCHMITT; AEGERTER, 2001). As respectivas curvas DTA mostram que os processos de perda de massa em duas etapas sugerem a presença de diversos tipos de águas ligadas às nanopartículas. Em 400°C, verifica-se resíduos de 88% para as NPs-Nb₂O₅ e 83% para as NPs-Nb.

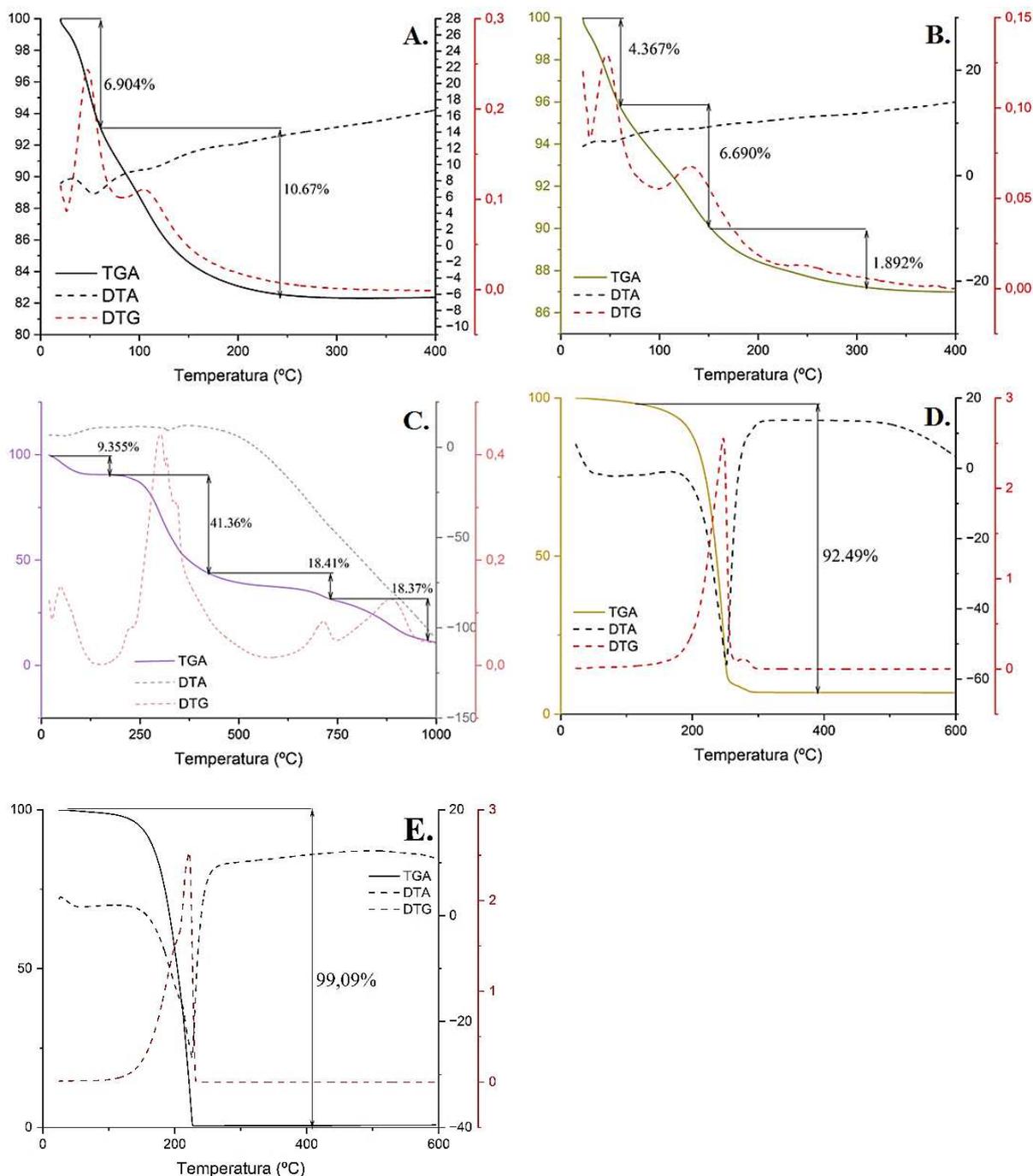


Figura 19. Análise termogravimétrica e calorimetria exploratória diferencial: **A)** NPs- Nb_2O_5 , **B)** NPs-Nb, **C)** Colágeno residual, **D)** Glicerol residual (Gli.R) e **E)** Glicerol grau reagente.

A análise da curva TG do colágeno residual (Col) mostra três fenômenos térmicos nas temperaturas: 50, 200 e 302 °C. A primeira perda de 9,3% pode estar associada a uma perda de moléculas de água do colágeno. Observa-se um patamar de estabilidade térmica entre 50-200 °C. A segunda perda contínua de massa de ao redor de 80% associado ao processo de termod decomposição completa do colágeno como já relatada na literatura (LEÓN-MANCILLA et al., 2016). Finalmente observa-se um resíduo de 7,3%.

Analisando as curvas do glicerol residual e do glicerol grau reagente, verifica-se uma maior estabilidade térmica de ao redor de 20°C do glicerol residual quando comparado ao glicerol grau analítico. Observa-se ainda em 247°C e 222°C o início dos processos de termodecomposição de ambos os gliceróis. Finalmente verifica-se um resíduo de 6,8% para o glicerol residual quando comparado ao 1% grau analítico, sugerindo assim a possível presença de impurezas metálicas e/ou reagentes utilizados no processo de transesterificação (YANG et al., 2013).

Na Figura 20 estão apresentadas as curvas TG, DTG e DTA dos filmes plásticos P, P-Nb, P-Nb/Dox e P-Dox. Analisando as curvas TG de todos os filmes verifica-se uma perda contínua da massa a partir de 25°C, sugerindo uma baixa estabilidade térmica deles. Os quatro filmes exibiram quatro etapas de perda de massa. A primeira perda em torno de 50-100°C, corresponde a secagem dos materiais como relatado na literatura (GANESH BABU; SARAVANAKUMAR, 2022). A perda de massa na faixa de 150-200°C pode ser associada a termodecomposição de grupos funcionais de oxigênio nas estruturas de PVA, glicerol, colágeno e do fármaco. A terceira perda entre 200-400°C observada nas curvas TG, pode estar associada a termodecomposição do PVA, glicerol e colágeno já descritos na literatura (SULTANA et al., 2020). Finalmente observa-se em 750°C resíduos com valores de 4,5%, 12,4%, 19,3% e 8,6% para os materiais plásticos P, P-Nb, P-Nb/Dox e P-Dox respectivamente. Os resíduos com valores maiores correspondem as nanopartículas de Nb presentes nos filmes plásticos.

Devido à falta de estabilidade térmica observada nas respectivas curvas TG fica difícil analisar as curvas DTA dos materiais uma vez que os processos de transições vítreas que porventura pudessem ser observadas são completamente mascarados pelos processos de termodecomposição contínua dos materiais.

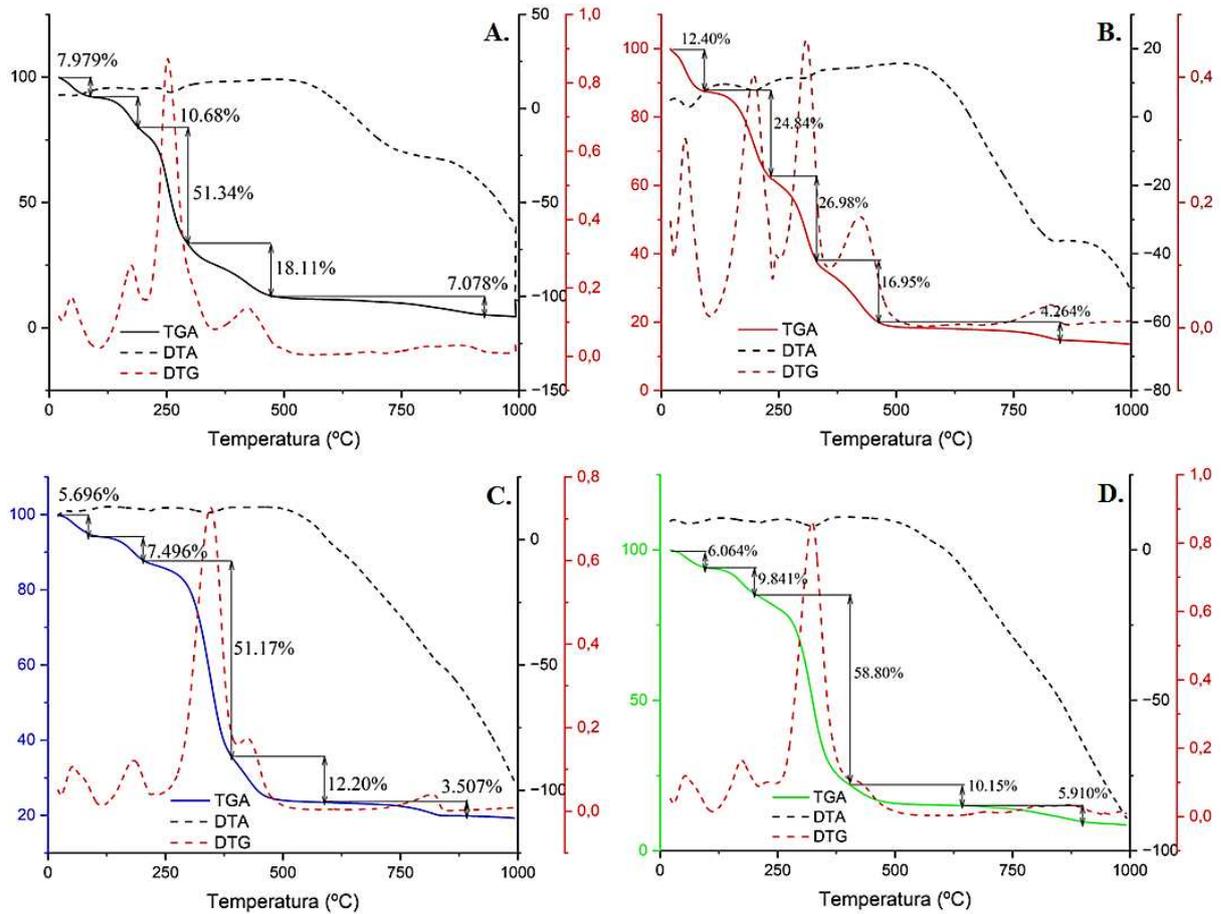


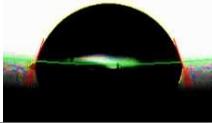
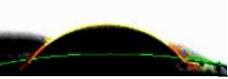
Figura 20. Análise termogravimétrica e calorimetria exploratória diferencial dos filmes plásticos **A) P**, **B) P-Nb**, **C) P-Nb/Dox** e **D) P-Dox**.

3.2.8 Ângulo de contato

O ângulo de contato é definido como “o ângulo entre um plano perpendicular a uma gota de líquido e um plano incluindo a superfície onde o líquido é depositado”, pode ser usado para estudar a interação entre uma superfície e um líquido específico, de acordo a sua polaridade (LAPTEC, [s.d.]). Os dados do ângulo de contato para os materiais de partida colágeno residual, glicerol residual, glicerol grau analítico, os diversos plásticos com NPs-Nb e Nb/Dox estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6. Ângulo de contato dos reagentes e dos filmes plásticos.

Amostra	Imagem	Ângulo direito	Ângulo esquerdo	Média dos ângulos	Desvio padrão
Colágeno		47,84	47,85	47,85	0,60

Glicerol		71,42	71,54	71,48	0,45
Glicerol R.		55,37	55,56	55,47	0,08
P		34,72	35,58	35,15	1,60
P-Nb		25,43	24,96	25,19	0,08
P-Nb/Dox		26,39	25,94	26,16	0,50
P-Dox		30,28	31,86	31,07	0,90

Analisando os dados da Tabela 6, verifica-se que o maior valor do ângulo de contato encontrado foi para o glicerol grau analítico de 71,5° e de 55° para o glicerol residual, em contraste com os menores valores observados para todos os filmes plásticos carregados com NPs-Nb, Nb/Dox e Dox, valores entre 25°-35°. Ainda o valor do ângulo de contato médio de 47,85° para o colágeno residual coincide com o encontrado na literatura (CADDEO et al., 2014). Esses resultados sugerem um caráter mais hidrofílico dos filmes quando comparados aos materiais de partida, resultado esse devido fundamentalmente pela presença das NPs-Nb e Dox que tem grupos funcionais capazes de formar ligações de hidrogênio na superfície fornecendo assim a característica mais hidrofílica deles (NEVSTRUEVA; PIHLAJAMÄKI; MÄNTTÄRI, 2015). Ainda esses resultados sugerem semelhanças com a natureza hidrofílica dos tecidos humanos, que pode auxiliar nas investigações biológicas, promovendo uma maior adesão dos filmes com superfícies hidrofílicas (AREIAS et al., 2012).

3.2.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Nas Figura 21-A e B, estão apresentadas as micrografias MEV das nanopartículas: NPs-Nb₂O₅ e NPs-Nb respectivamente. Analisando as micrografias das NPs, observa-se formas e tamanhos irregulares de ambas. O tamanho de partícula das NPs-Nb₂O₅ é entre 30 e 40 nm, e das NPs-Nb, entre 80 nm e 100 nm. Esse resultado sugere que se podem formar aglomerados polidispersos de tamanhos irregulares, tornando-o processo de determinação de tamanho de partícula mais difícil.

Nas Figura 21-C, D, E e F estão apresentadas as micrografias MEV para os filmes plásticos com a incorporação do nióbio e da doxíciclina. Analisando a Figura 21-C para o plástico P, evidencia-se diferenças na morfologia, revelando microfissuras. Isso pode ser causado pela adição do glicerol e o pouco tempo de agitação, bem como pelo processo de evaporação de moléculas de água da superfície. As linhas escuras são criadas pela coalescência de átomos ou aglomerados à medida que a condensação de átomos continua (UDACHAN; AYACHIT; UDACHAN, 2019). Por outro lado, a micrografia para o plástico P-Nb, mostra uma maior aderência das nanopartículas na superfície do filme plástico, devido a presença de grupos funcionais que permitem formar ligações de hidrogênio contudo, os tamanhos dos aglomerados varia muito, dependendo do tratamento com ultrassom na dispersão, um tempo maior que ultrassom pode gerar menor grau de agregação e portanto menor tamanho de partícula (CUBILLOS et al., 2013; ESTRADA-MONJE et al., 2019).

Nas micrografias MEV apresentadas nas Figura 21-E e F, observa-se a presença de poros na superfície, conduzindo a uma superfície mais uniforme como no caso do plástico P-Nb/Dox. Este resultado é provável pela influência das ligações de hidrogênio estabelecidas entre as NPs-Nb e a Dox no processo de homogeneização dos materiais. O tipo de polímero utilizado e a forma como a solução polimérica é dispersada afetam o tamanho e a distribuição dos poros na superfície dos filmes plásticos. O procedimento de secagem *solvente casting*, que envolve permitir que os solventes ou produtos voláteis evaporem, criando uma separação de fases, secando o filme na placa de petri e criando adesão nele, pode ser outro fator para a presença desses poros.

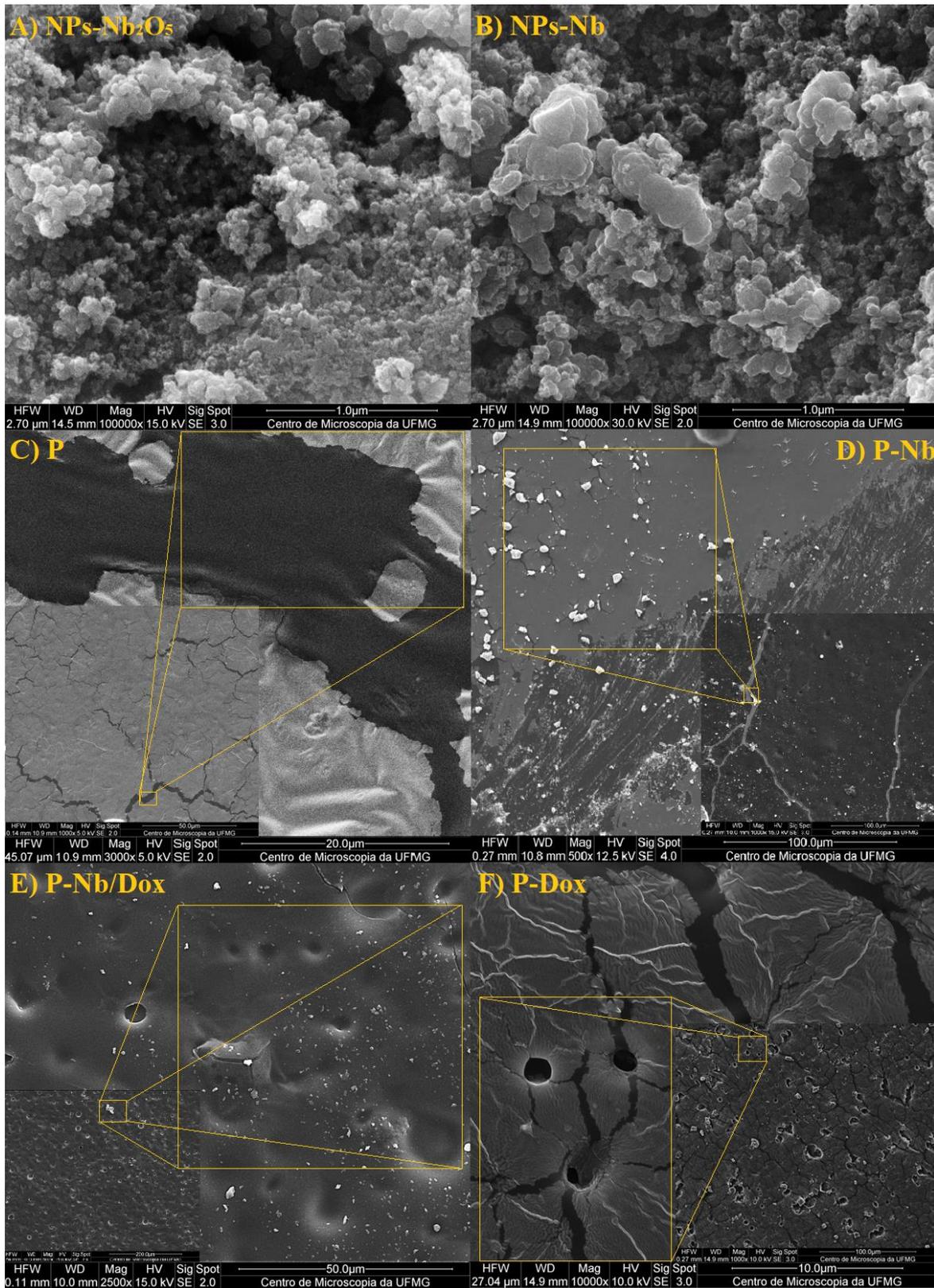


Figura 21. Micrografias de MEV: **A)** NPs-Nb₂O₅, **B)** NPs-Nb, **C)** Plástico P, **D)** P-Nb, **E)** P-Nb/Dox e **F)** P-Dox

3.2.10 Diâmetro hidrodinâmico e potencial Zeta das nanopartículas

A Figura 22 apresenta a distribuição do tamanho de partícula e as mudanças de potencial zeta das NPs-Nb₂O₅ e das NPs-Nb em relação ao pH. Ao analisar os dados de mudança do potencial zeta em função do pH, é possível observar que ambas as amostras apresentam carga positiva em pH 2 e 3, enquanto em pH entre 4 e 10 apresentam carga negativa. É importante ressaltar que até o pH 6, as suspensões apresentam baixa estabilidade e alta tendência de aglomeração.

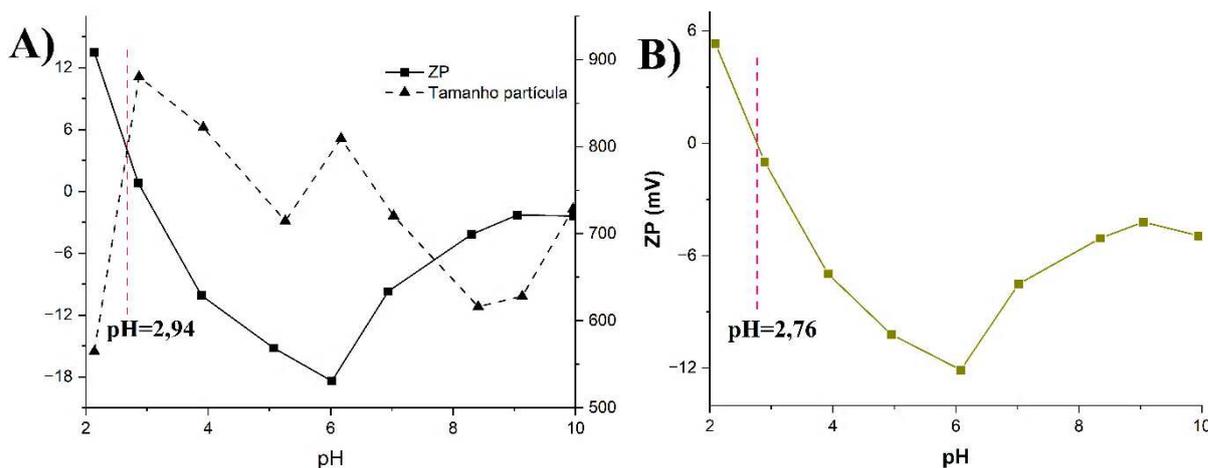


Figura 22. Distribuição do tamanho de partícula e as mudanças do potencial Zeta com respeito ao pH das **A)** NPs-Nb₂O₅ e **B)** NPs-Nb

Ao analisar a distribuição do tamanho de partícula das NPs-Nb₂O₅ (Figura 22-A), pode-se observar a presença de aglomerados com diâmetros variando entre 600 e 900 nm. Já para as NPs-Nb, não foi possível obter dados de distribuição de tamanho de partícula devido à alta aglomeração presente na amostra.

As interações eletrostáticas entre partículas, ou o potencial Zeta (ZP), são propriedades importantes dos materiais que explicam como as partículas podem se dispersar ou se aglomerar. O potencial Zeta é uma medida da força da carga eletrostática, que pode ser de atração ou repulsão entre as partículas. Segundo a literatura, a estabilidade coloidal de uma substância em solução é indicada por valores de potencial Zeta maiores que -30 mV e menores que 30 mV (MARSALEK, 2014). É importante falar que os valores de potencial Zeta fora dessa faixa podem indicar uma baixa estabilidade da suspensão coloidal, o que pode levar à formação de agregados ou floculação.

3.2.11 Propriedades mecânicas dos filmes plásticos

Na Figura 23 apresenta os resultados de força de ruptura e ruptura de torque dos filmes plásticos. Analisando os dados da força de ruptura, é possível observar que o plástico P-Nb/Dox obteve um valor de 3,8 N, apresentando maior elasticidade em comparação aos plásticos P-Nb e P-Dox. Esse aumento na resistência mecânica de ruptura e, portanto, da elasticidade pode ser atribuído à incorporação de Nb/Dox, gerando ligações de hidrogênio mais fortes entre as nanopartículas de NPs-Nb e a NPs-Nb/Dox e o plástico na base de colágeno/PVA e glicerol. Além disso, a área interfacial para transferência de força da matriz polimérica foi aumentada, o que contribui para a melhoria da resistência do material (CHOLANT, 2021).

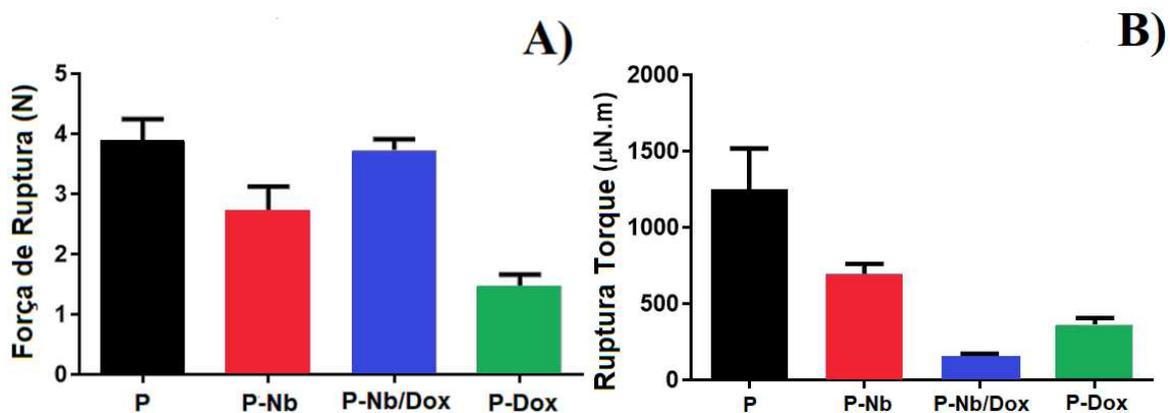


Figura 23. Propriedades mecânicas dos filmes plásticos **A)** Força de ruptura (N) e **B)** Ruptura de Torque (µN.m)

Quando analisados os resultados de ruptura de torque dos filmes plásticos, verifica-se que o filme P obteve um valor de 1247 µN.m, enquanto os filmes reforçados com Nb e/ou Dox tem um máximo de 650 µN.m. Essa diminuição sugere que as incorporações de NPs-Nb e a doxiciclina não estão dispersas homoganeamente na matriz, fazendo que ao momento de fazer o movimento de torque, não aconteça de maneira uniforme. Outra influência importante é a espessura de cada filme plástico que depende da concentração de sólidos, além do método de preparação e das condições de secagem adotadas durante o processo (MA et al., 2017).

3.2.12 Solubilidade (TS) e Intumescimento (SW) em água

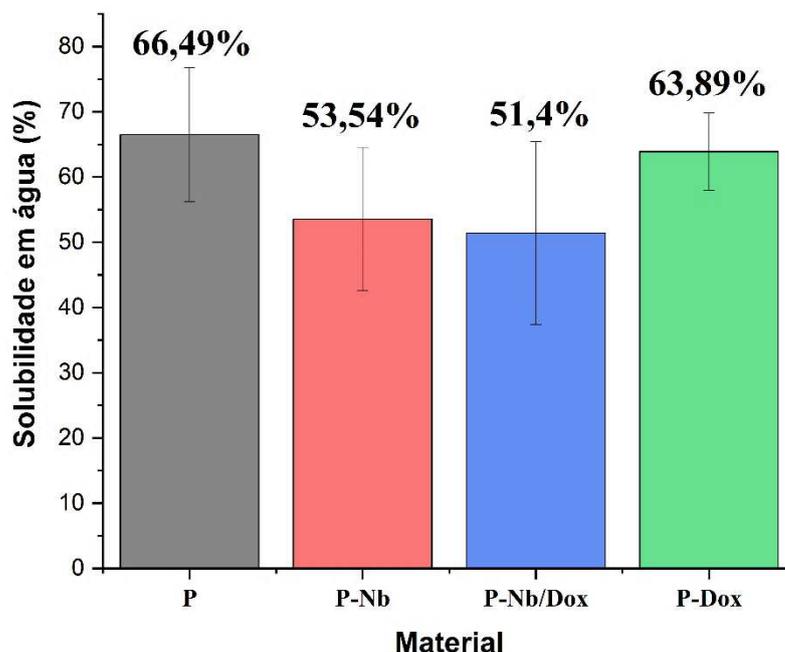


Figura 24. Porcentagem de solubilidade dos filmes plásticos

Analisando os resultados de solubilidade em água na Figura 24, verifica-se a maior solubilidade do plástico P com 66,5%, seguida do plástico contendo Dox com 64% quando comparado com os outros materiais. Esse resultado está de acordo com (CHOLANT, 2021), que mostra uma solubilidade do filme de PVA puro de 60,3%. Esse resultado pode ser atribuído ao carácter hidrofílico do reagente e sua alta solubilidade em água facilitando que as moléculas de água interajam facilmente no PVA e como resultado fique o deterioramento do filme pelo método de hidrólise (PATEL; JOSHI, 2020). Os valores mais baixos de solubilidade para os plásticos contendo NPs-Nb e Nb/Dox de 53% e 51%, pode ser explicado pelo processo de estabilização dos plásticos quando da adição de NPs e NPs/Dox através de ligações de hidrogênio nos materiais (WANG et al., 2017).

O teste de inchamento, por outro lado, mede a porcentagem de expansão por um fluido, neste caso a água. As propriedades hidrofílicas do PVA, Gli.R e Col são devidas à abundância de grupos -OH, que formam ligações de hidrogênio com a água.

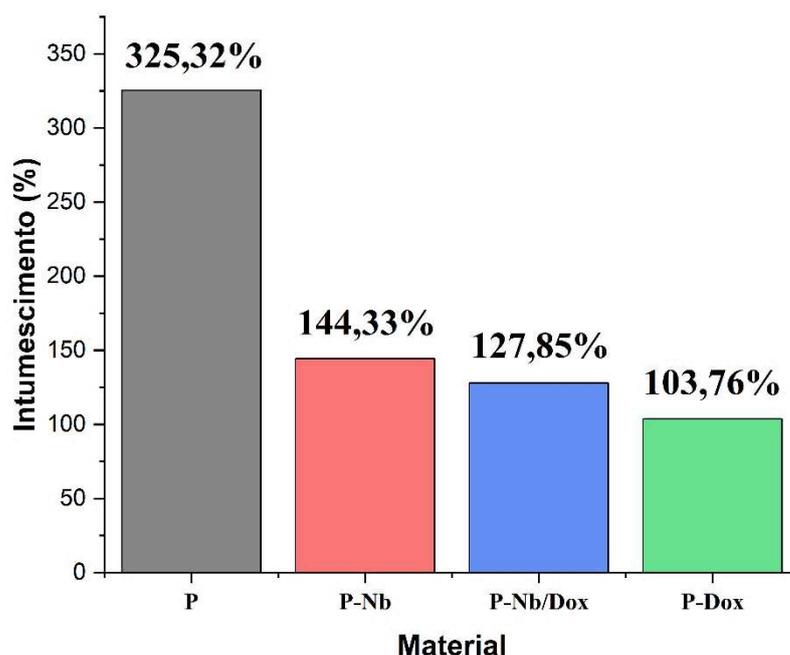


Figura 25. Porcentagem de intumescimento dos filmes plásticos.

Na Figura 25, estão apresentadas as porcentagens de intumescimento dos filmes plásticos com NPs-Nb, Dox e NPs-Nb/Dox. Analisando os resultados, verifica-se que o maior nível de inchaço para o plástico P com 325,32% em 24 horas. À medida que se vai reforçando os plásticos com Nb e/ou Dox, vai reduzindo a taxa de inchamento pela diminuição nos grupos hidroxilas, diminuindo significativamente a afinidade do PVA e os outros reagentes com a água. Os resultados indicam também que a capacidade de inchamento dos filmes plásticos P-Nb, P-Nb/Dox e P-Dox são semelhantes, embora com pequenas variações de intensidade. Essas variações podem ser atribuídas à adsorção de água mais lenta da doxíciclina em comparação com os filmes contendo Nb. Isso ocorre devido à degradação influenciada por diversos fatores e formação de produtos menos solúveis (PATLOLLA et al., 2021).

3.3 Estudo da liberação controlada das NPs-Nb e de Doxíciclina dos filmes plásticos P-Nb/Dox e P-Dox

A Figura 26 apresenta o perfil de liberação de doxíciclina para os filmes plásticos P-Nb/Dox e P-Dox. após 24 horas (A) e após 168 horas (B) do experimento. Analisando a curva de liberação, observou-se uma liberação de 87% da doxíciclina contida no plástico P-Nb/Dox e um 90% da doxíciclina contida no plástico P-Dox. Esse resultado sugere um efeito explosão ou “burst release” da doxíciclina nas primeiras 6-8 horas do experimento. A liberação explosiva pode ser interpretada de duas perspectivas: muitas vezes é considerado uma consequência negativa da criação de dispositivos de liberação controlada em tempos longos. No entanto, em certas situações, a liberação rápida pode ser desejável, como no tratamento de feridas quando há necessidade de uma dose de ataque para diminuição da infecção, sendo essa uma das possíveis aplicações do presente material (HUANG; BRAZEL, 2001).

Uma explicação para o resultado anterior é a interação eletrostática entre a superfície aniônica das NPs-Nb e a natureza catiônica da Dox. Essa interação pode levar a uma maior afinidade da Dox pelas NPs-Nb, diminuindo liberação do fármaco no plástico P-Nb/Dox. De acordo a (PATRA et al., 2018), as interações eletrostáticas desempenham um papel importante no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos baseados em nanopartículas. Essas interações podem ser, por exemplo, ligações covalentes, ligações de hidrogênio ou interações de Van de Waals. Todas essas forças intermoleculares são necessárias para o funcionamento eficiente dos sistemas de liberação de fármacos conseguindo melhorar a estabilidade, afinidade, transporte e liberação do medicamento no corpo.

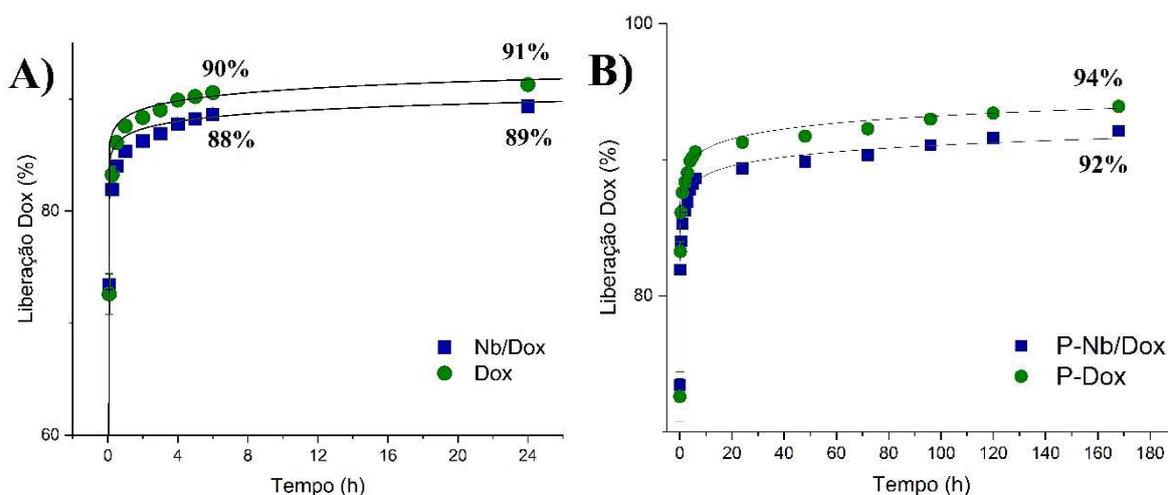


Figura 26. Curva de liberação de doxíciclina usando como matrizes o plástico P-Nb/Dox (azul) e o plástico P-Dox (verde) **A)** Por 24 horas (1 dia) e **B)** Por 168 horas (7 dias).

A Figura 27 apresenta a quantificação da liberação de NPs-Nb dos plásticos P-Nb (vermelho) e P-Nb/Dox (azul). Após as 168 horas do teste, os dois materiais apresentaram comportamentos distintos, sendo que o plástico P-Nb/Dox liberou apenas 4,9% de NPs-Nb, enquanto o plástico P-Nb liberou aproximadamente 28,8%. No entanto, a presença de aglomerações no plástico P-Nb e a falta de homogeneidade nas amostras analisadas em triplicata podem ter influenciado o comportamento de liberação desse filme plástico, resultando em uma tendência de variação não linear.

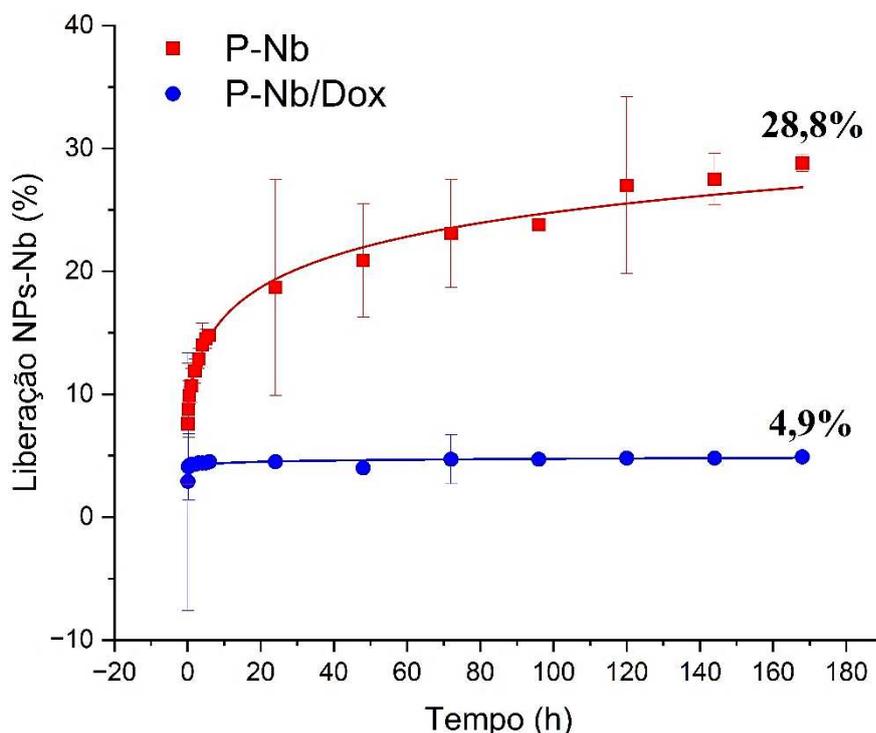


Figura 27. Curva de liberação de nióbio usando como matrizes o plástico P-Nb (vermelho) e o plástico P-Nb/Dox (azul).

A baixa taxa de liberação das NPs-Nb presentes no material P-Nb/Dox sugere que as NPs-Nb formam interações fortes na matriz polimérica, a diferença do filme plástico P-Nb que apresenta uma alta liberação de NPs-Nb que pode estar associado à ausência da Dox na matriz. Esse efeito foi confirmado nos testes mecânicos, nos quais o filme plástico P-Nb/Dox demonstrou excelente resistência à ruptura e grande capacidade de alongamento. Esses resultados sugerem que a incorporação de NPs-Nb pode ser uma estratégia promissora para melhorar a eficácia e estabilidade da doxiciclina em diversas aplicações. Embora vale a pena salientar que novos experimentos são necessários para um melhor entendimento da interação plásticos-nanopartículas como matrizes para a liberação controlada de fármacos.

3.4 Avaliação da atividade antibacteriana

3.4.1 Técnica semiquantitativa: discos de difusão

A técnica de discos de difusão foi utilizada para avaliar a eficiência microbicida das diferentes amostras testadas. A Tabela 7, apresenta os valores da média dos halos de inibição frente às cepas *E. coli* e *S. aureus* e a Figura 28 mostra de forma ilustrativa os halos de inibição observados. Verifica-se que o filme plástico P-Nb/Dox apresentou halos de inibição de 31,5 mm e 30 mm para *E. coli* e *S. aureus* respectivamente. Em contrapartida, os halos de inibição foram de 32,5 mm para *E. coli* e 20 mm para *S. aureus* quando o filme plástico continha apenas Dox.

Observa-se que o filme plástico com Nb/Dox, quando testado contra *S. aureus*, apresenta uma atividade antibacteriana superior em comparação com o filme plástico que contém apenas Dox. Isso se deve à presença de NPs-Nb no material, que formam enlaces fortes na matriz polimérica, aumentando a eficiência na liberação do fármaco em contato com as bactérias Gram-positivas. Além disso, a presença de NPs-Nb na composição do material pode aumentar a estabilidade da doxiciclina e reduzir sua natureza fotossensível, o que ajuda a preservar a atividade antimicrobiana do fármaco. Isso proporciona um suporte estrutural para a liberação eficiente da Dox e a capacidade de estabilizar o fármaco, melhorando sua atividade antimicrobiana, oferecendo potencial para o desenvolvimento de novos materiais com aplicações clínicas e farmacêuticas.

Tabela 7. Média dos diâmetros (mm) dos halos de inibição das diversas amostras. O símbolo (---) significa ausência de inibição ou difícil visualização (n=3).

Amostra	Bactérias (mm)			
	<i>E. coli</i>	Desvio padrão	<i>S. aureus</i>	Desvio padrão
Controle	35	7,07	27,5	0,70
Gli.R	10	7,07	8,5	0,70
Col	---	---	---	---
P	12	8,50	10	0
P-Nb	---	---	---	---
P-Nb/Dox	31,5	2,10	30	0
P-Dox	32,5	2,12	20	7,07

Amostras como o colágeno (Col) e o filme plástico P-Nb não apresentaram halos de inibição, o que sugere que esses materiais não possuem propriedades microbicidas significantes. Pesquisas revelam que as NPs de óxidos metálicos apresentam atividade

antimicrobiana limitada ou até mesmo nula contra cepas de *E. coli* e *S. aureus* quando aplicadas em materiais como o filme P-Nb. Isso pode estar relacionado à concentração utilizada na matriz polimérica. Em concentrações elevadas, é possível obter um efeito antimicrobiano mais forte (DIZAJ et al., 2014), porém, isso também pode levar à toxicidade celular e à liberação excessiva de íons metálicos no ambiente.

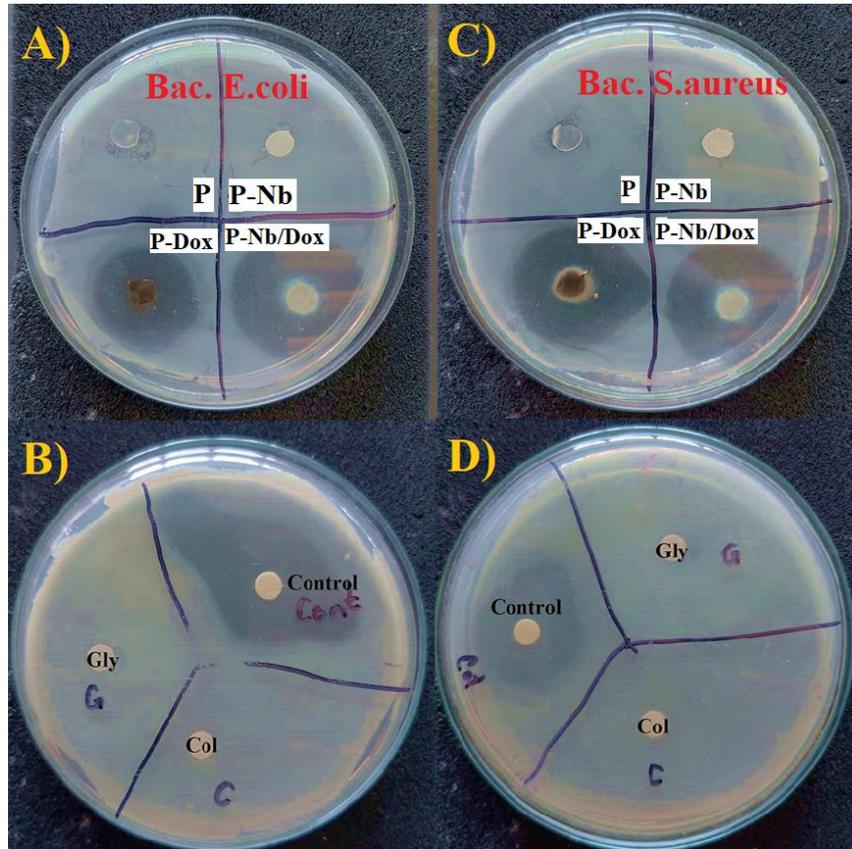


Figura 28. Técnica de disco de difusão em halos de inibição para *E.coli* A) Filmes plásticos e B) Reagentes, e *S.aureus* C) Filmes plásticos e D) Reagentes.

3.4.2 Técnica quantitativa: Concentração Inibitória Mínima (MIC)

A Tabela 8 apresenta os resultados da atividade antibacteriana dos plásticos P-Nb, P-Nb/Dox e P-Dox, avaliados por meio da técnica quantitativa ou Concentração Mínima Inibitória (MIC). Verifica-se que o plástico P-Nb/Dox demonstrou valores de MIC de 5,5 $\mu\text{g/ml}$ para *E. coli* e de 2,8 $\mu\text{g/ml}$ para *S. aureus*, resultando em inibições de 84% e 99% respectivamente. Enquanto o plástico P-Dox apresentou valores de MIC de 11,2 $\mu\text{g/ml}$ para *E. coli* e 5,6 $\mu\text{g/ml}$ para *S. aureus* com inibições de 80% e 90% respectivamente. Esses resultados indicam que o plástico P-Nb/Dox apresentou uma atividade antibacteriana maior em relação ao plástico P-Dox e P-Nb, o qual não tem atividade nenhuma.

Tabela 8. Concentração Inibitório Mínima (MIC) de inibição de crescimento das bactérias *E. coli* e *S. aureus* das amostras testadas

Amostra	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
	MIC (µg/mL)	Inibição (%)	MIC (µg/mL)	Inibição (%)
P-Nb	---		---	
P-Nb/Dox	5,5	84	2,8	99
P-Dox	11,2	80	5,6	94

Os dados anteriores confirmam os resultados no teste com halos de inibição. A presença das NPs-Nb na matriz polimérica pode aumentar significativamente a eficiência na liberação do fármaco no ambiente bacteriano, o que leva a uma redução na concentração mínima inibitória necessária para combater as cepas bacterianas testadas. Evidencia-se maior inibição e/ou eficiência na liberação do fármaco em contato com as bactérias Gram-positivas. Esse resultado é muito relevante e inédito uma vez que a interação promove uma maior atividade em bactérias Gram positivas de um antibiótico que é mais eficaz em bactérias Gram negativas, sugerindo assim uma nova estratégia de melhoria da atividade antibacteriana de antibióticos conhecidos.

No entanto, o anterior é uma possível explicação, precisando de uma análise mais aprofundada dos mecanismos de ação dos materiais para compreensão mais completa dos resultados observados.

Na Tabela 9, são apresentadas outras tecnologias descritas na literatura que demonstram atividade relevante contra as bactérias *E. coli* e *S. aureus*, que foram os micro-organismos testados no presente trabalho. Observa-se a variedade de valores de MIC dos nanomateriais investigados. Dentre esses materiais, destaca-se o nanomaterial DOXY ON-AuNPs, que apresenta um MIC comparável às NPs-Nb/Dox. Conforme relatado por (HADDADA; JEANNOT; SPADAVECCHIA, 2019), nesse estudo as nanopartículas de ouro são funcionalizadas com doxiciclina por meio de dois métodos distintos, sendo avaliada sua atividade antimicrobiana contra *E. coli* e *S. aureus*. Os resultados obtidos demonstram um aumento significativo na atividade bacteriana em comparação com a doxiciclina isolada.

Essa comparação ressalta a relevância da abordagem neste trabalho utilizando as NPs-Nb/Dox como uma tecnologia promissora no campo da atividade antimicrobiana. A observação de um desempenho comparável ao nanomaterial DOXY ON-AuNPs, que já demonstrou eficácia significativa contra as bactérias testadas, valida a efetividade do Nb/Dox e reforça o potencial desses biomateriais como agentes antimicrobianos eficazes.

Tabela 9. Outras tecnologias na literatura que apresentaram atividade antibacteriana

Nanomaterial	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		Referencia
	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Inibição (%)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Inibição (%)	
LDH/Dox	250	45	---	---	(EL-SHAHAWY et al., 2018)
DOXY ON-AuNPs	2	---	2	---	(HADDADA; JEANNOT; SPADAVECCHIA, 2019)
ZnO NPs reduced sol-gel	0,1 mg/mL	90	---	---	(SUÁREZ et al., 2017)

4 AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA

Os filmes plásticos sustentáveis carregados com nanopartículas de nióbio (NPs-Nb), doxiciclina e resíduos provenientes das indústrias do couro e biodiesel, são um tipo inovador de biomateriais com propriedades antimicrobianas. Esses biomateriais compostos por Nb/Dox possuem a capacidade de reduzir a concentração mínima inibitória (MIC), resultando em uma notável inibição do crescimento bacteriano, especialmente em bactérias Gram-positivas.

O conceito de trabalhar com biomateriais plásticos não é novo, no entanto, esses filmes plásticos carregados com nanopartículas de nióbio e doxiciclina representam uma contribuição valiosa para o mercado de biomateriais antimicrobianos. Com sua capacidade de inibir o crescimento bacteriano e oferecer uma liberação de fármacos, esses biomateriais têm o potencial de encontrar aplicações em uma ampla gama de setores, incluindo medicina, odontologia e embalagens de produtos alimentícios.

Na Tabela 10 estão apresentados os aspectos inovadores dos filmes plásticos P-Nb/Dox, que vão servir como ferramenta no momento de fazer buscas no estado de arte (artigos científicos) e da técnica (patentes).

Tabela 10. Aspectos inovadores dos filmes plásticos

Matéria Prima	Benefícios
Nanopartículas de nióbio	<ul style="list-style-type: none"> • Tem boa biocompatibilidade apresentando melhor adesão do tecido ao nióbio • Atividade virucida • Maior eficácia devido ao seu tamanho reduzido • Menor toxicidade
Polivinil álcool	<ul style="list-style-type: none"> • Polímero biodegradável • Atualmente gera competência aos materiais termoplásticos não biodegradáveis • Baixo custo • Não gera alterações ou interferências aos outros reagentes presentes na matriz
Reaproveitamento do colágeno e do glicerol	<ul style="list-style-type: none"> • Geração do compromisso com a sustentabilidade ambiental

-
- Aproveitamento das propriedades plastificantes do glicerol e de regeneração tecidual no colágeno
-

A Figura 29 apresenta as áreas temáticas de trabalhos relacionados com as palavras *niobium AND doxycycline* em uma busca feita na base de dados *Derwent* da Clarivate. Identifica-se sete áreas específicas de tecnologia que apresentam similaridade com os filmes plásticos carregados com nióbio/Dox. É importante ressaltar que as quatro primeiras áreas possuem uma relação mais direta com a nossa tecnologia, destacando a aplicabilidade e o potencial da tecnologia em estudo. Essa análise permite a identificação de potencial para a aplicação e avanço da tecnologia em áreas que já têm um histórico de pesquisa e inovação relacionadas ao nióbio e à doxiciclina. Essas áreas específicas fornecem um contexto valioso para o posicionamento e a comercialização da tecnologia, maximizando seu impacto e potencial de mercado.



Figura 29. Áreas temáticas de trabalhos relacionados com as palavras *niobium AND doxycycline* na base de dados *Derwent*.

4.1 Estudo da pesquisa básica em torno aos filmes plásticos contendo nanopartículas de nióbio e doxiciclina

A fim de investigar o estado da arte atual na área dos filmes plásticos contendo nanopartículas de nióbio e doxiciclina, foi utilizada uma estratégia de busca estruturada para identificar os principais aspectos que caracterizam essa tecnologia, que são mostradas na Tabela 10. Para isso, foram consultadas uma série de bases de dados incluindo *LENS* da Google,

Scopus de Elsevier e *Web of Science* (WoS) da Clarivate. As áreas temáticas listadas na Figura 29 são consideradas na pesquisa, embora métodos catalíticos ou eletroquímicos (que se enquadram na área de química) não são incluídos porque não são o assunto principal do estudo atual.

Equação de busca niobium AND (film OR plastic OR layer) AND collagen AND (glycerol OR glycerin*) AND ('polyvinyl alcohol' OR PVA) AND 'antibacterial activity' AND doxycycline AND nanoparticles.

Após realizar a busca nas bases de dados escolhidas, foram identificados 9 artigos na plataforma *LENS*, 9 artigos na base de dados *Scopus* e um total de 10 artigos na base de dados *Web of Science* (WoS). Com base nas 28 descobertas anteriores foi realizada uma análise mais aprofundada usando a ferramenta Vosviewer. As representações visuais do Vosviewer possibilitam a detecção de tendências e criação de mapas de ocorrências relacionadas a uma variável específica, que posteriormente serão agrupados em *clusters* para a análise da aplicabilidade do tema de pesquisa (VAN ECK; WALTMAN, 2010). O uso do software VosViewer oferece uma abordagem variada e eficiente para a análise dos dados coletados, permitindo a representação de padrões emergentes, conexões e interações entre os estudos identificados, oferecendo uma maior compreensão do tópico de pesquisa. Essas representações gráficas auxiliam na identificação de áreas-chave, autores influentes, redes de colaboração e desenvolvimentos atuais (WALTMAN; VAN ECK; NOYONS, 2010).

Na Figura 30 é apresentado o mapeamento de co-ocorrências de palavras-chave obtidos por meio do software VosViewer com respeito aos 28 artigos obtidos nas diversas bases de dados. Essas representações visuais têm como objetivo determinar os clusters de palavras-chave.

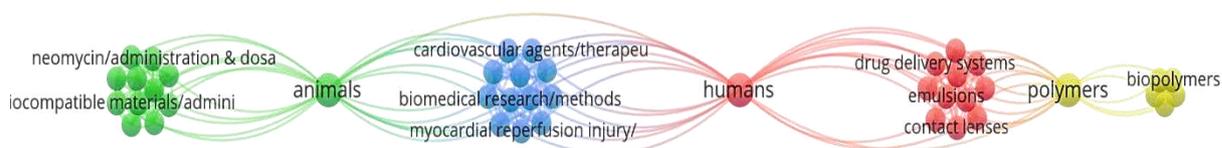


Figura 30. Mapeamento de co-ocorrências de palavras-chave obtido por meio do software VosViewer para clusters de palavras-chave.

Ao analisar o mapa de ocorrência das palavras-chave, identifica-se a presença de 4 clusters, cada um representando uma área de foco específica. No entanto, ao examinar visualmente, percebe-se que essas áreas não estão rigidamente separadas, mas sim interconectadas. Isso indica uma independência entre as diferentes áreas de pesquisa, onde os avanços em uma área podem influenciar e impulsionar o desenvolvimento em outras. Destaca-se que existe uma divisão entre as tecnologias com aplicações humanas e aquelas que contêm aplicações em animais. Termos como *'polymers'* e *'biopolymers'* não estão relacionadas às tecnologias destinadas aos animais, sendo áreas novas e tendo mais relação com a aplicação em humanos. No entanto, existe um ponto de convergência nessas áreas, representado pelo tópico de *'biomedical research'*. Esse tópico e os outros do cluster azul conectam as diferentes aplicações, indicando a existência de pesquisas que abordam tanto as necessidades humanas quanto as necessidades animais, por exemplo na realização de estudos pré-clínicos dos materiais e fármacos, entre outros.

Essa constatação reforça a exploração de oportunidades para aprimorar as tecnologias existentes e desenvolver soluções inovadoras que atendam às demandas tanto no contexto humano quanto no contexto animal, impulsionando o avanço científico e desenvolvimento de materiais biomédicos avançados.

A Tabela 11 apresenta um resumo do conteúdo dos quatro clusters identificados na Figura 30 por meio do software VosViewer, juntamente com os quatro autores mais relevantes de cada área, considerando o número de publicações. Além disso, é fornecida a indicação da cor utilizada para representar cada cluster. Essa tabela é uma ferramenta valiosa para sintetizar e organizar as informações obtidas no VosViewer, permitindo uma rápida compreensão das principais tendências e autores relevantes no campo de estudo, ajudando a explorar novas direções de pesquisa.

Tabela 11. Resumo dos clusters identificados no VosViewer. Autores mais relevantes e a cor utilizada para indicar um cluster.

Nº cluster	Autores importantes	Tópicos principais	Cor
1	Ming Wei Chang; Ali A. Alkinani; Prina Mehta; Raid G. Alany	Humans; Drug delivery systems; Administration; Hydrogel; Contact lenses.	

2	Abdul Samad Khan; Anila Asif; Ihtesham Ur Rehman; John W. Haycock	Animals; materials; Neomycin; Chitosan	Biocompatible Dose-response;	
3	Srejith Raveendran; Ankit K. Rochani; Toru Maekawa	Biomedical research; Cardiology; Cardiovascular agents; Statistic; Disease models		
4	Dhiman Shivani; Singh Ranjit; Sharma Anjali; Dass Rameshwar	Polymers; Nanoparticles; Tissue engineering	Biopolymers; Nanoscience;	

A Figura 31 apresenta o mapeamento de co-ocorrências de palavras-chave obtido por meio do software VosViewer, com foco na evolução temporal do uso das palavras-chave. Observa-se que as palavras-chave em roxo, como ‘chitosan’, ‘biocompatible materials’ e ‘dose-response’, apresentam maior relevância nos trabalhos publicados antes do ano 2010. Essa tendência reflete o foco de pesquisa do período que estava voltado principalmente para testes em animais. Ao examinar a evolução ao longo do tempo, percebe-se que, nos anos mais recentes houve um declínio no interesse nessas palavras-chave específicas, sugerindo que a pesquisa nessa área alcançou um certo nível de maturidade, ou que foram explorados outros pontos alternativos. Por outro lado, observa-se o surgimento de novas palavras-chave, como ‘biomedical research’, ‘pre-clinical’, ‘data interpretation’ e ‘statistic’ nos trabalhos publicados após o ano 2018. Essas palavras-chave refletem os desenvolvimentos contemporâneos no campo da pesquisa de novos filmes plásticos. Essa mudança indica uma evolução nos interesses e nas necessidades da comunidade científica.

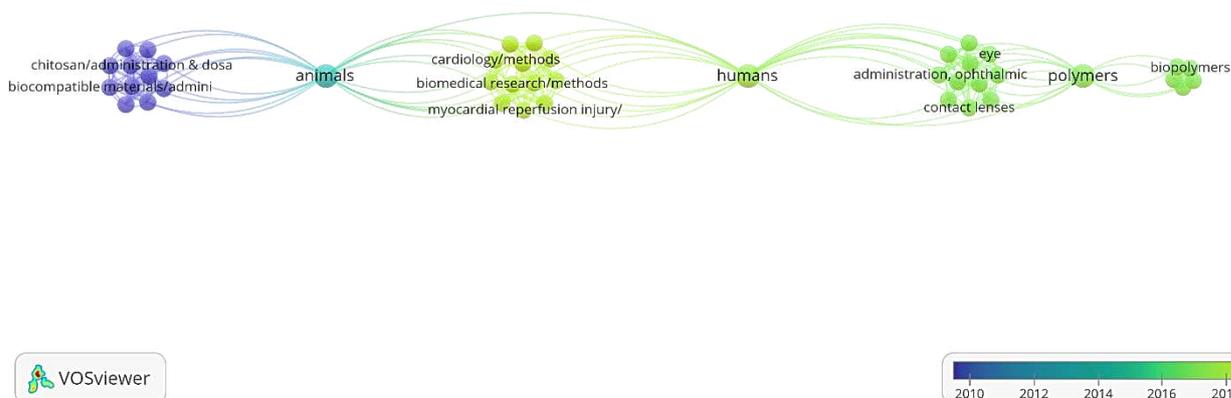


Figura 31. Mapeamento de co-ocorrências de palavras-chave obtido por meio do software VosViewer para a evolução temporal do uso das palavras-chave.

De acordo com a equação de busca, essa evolução nas palavras-chave ao longo do tempo reflete mudanças nas direções de busca e regiões de interesse. A adição de nova terminologia indica um foco em novas abordagens para materiais, características e aplicações, como os avanços na biomedicina com aplicações na entrega de medicamentos/genes, bioimagem e biossensores (YANG; LI, 2018) e a importância das análises estatísticas para estudos pré-clínicos (ABAN; GEORGE, 2015). A pesquisa está sempre expandindo os limites do conhecimento, procurando novas abordagens para velhos problemas e preparando o caminho para a criação de materiais de ponta e tecnologicamente significativos.

A Figura 32 apresenta o mapeamento de co-ocorrência das palavras-chave com base na densidade ou quantidade de artigos associados a cada uma delas. Identifica-se três áreas distintas ou clusters, representados em vermelho, onde palavras-chave como ‘chitosan’, ‘drug effect’, ‘biomedical research’ e ‘administration’, apresentam uma alta densidade de artigos associados, mas, cada cluster ou área é diferenciada das outras, como evidenciado pela sua representação circular no mapa. Isso indica que não há uma relação ou referência cruzada entre essas áreas. Por outro lado, palavras-chave como ‘nanoscience’, ‘polymers’ e ‘biopolymers’, são consideradas áreas de entrada que possuem uma maior interconexão com a parte de administração oftalmológica ou com composições matriciais na aplicação para humanos.

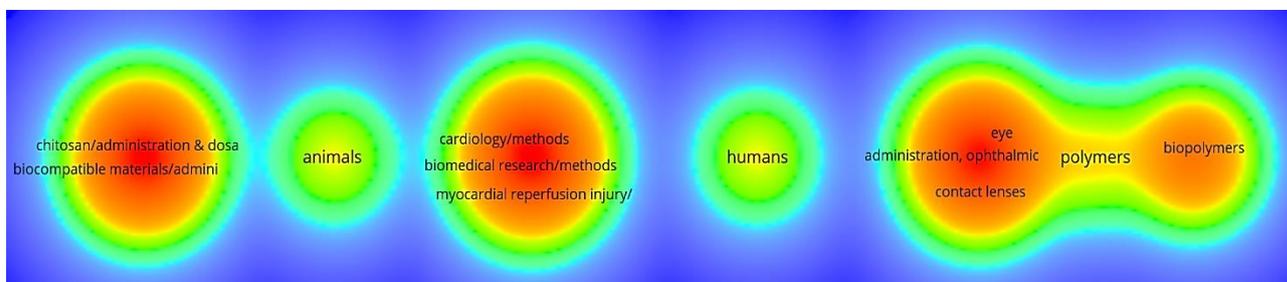


Figura 32. Mapeamento de co-ocorrências de palavras-chave obtido por meio do software VosViewer para a densidade das palavras-chave.

Após realizar buscas mais amplas, foi aplicado um filtro na equação de busca, adicionando a palavra-chave ‘sustainability’ para direcionar o foco para filmes plásticos sustentáveis, que é o principal objetivo deste trabalho. Ao pesquisar o banco de dados WoS, foram encontrados 2 artigos relacionados, sendo que o mais relevante para esta pesquisa é intitulado: “Enhanced extraction of hydroxyapatite from bighead carp (*Aristichthys nobilis*) scales using deep eutectic solvent” (LIU et al., 2020).

Neste artigo, os pesquisadores trabalham com resíduos de escamas de peixe, extraindo hidroxiapatita utilizando solventes eutéticos ecológicos, aproveitando assim os resíduos das escamas dos peixes. Embora este estudo sugira certas relações com a tecnologia aqui analisada, é importante ressaltar que a fonte de colágeno utilizada veio de diferentes espécies animais. Isso agrega valor ao nosso trabalho, uma vez que não estamos trabalhando com colágeno proveniente de peixes, que é muito comumente utilizado, mas sim com couro bovino proveniente da indústria de couro.

Além disso, outro resíduo utilizado, foi o glicerol, que no trabalho anteriormente referenciado foi utilizado em sua forma analítica. Essa abordagem ajuda a diferenciar nosso estudo à medida que exploramos o uso de glicerol proveniente como resíduo da indústria do biodiesel, em nosso processo de fabricação. Ao aplicar esses métodos específicos, estamos contribuindo para a pesquisa e o desenvolvimento de filmes plásticos sustentáveis com propriedades únicas, envolvendo a valorização de resíduos, a utilização de fontes alternativas de colágeno e a incorporação de matérias-primas provenientes de resíduos industriais. Isso aumenta a durabilidade e aplicabilidade dos filmes plásticos.

4.2 Análise da Propriedade Intelectual

4.2.1 Technology Readiness Levels (TRL) ou Níveis de Maturidade Tecnológica para filmes plásticos carregados com Nb/Dox

O nível de TRL é um sistema amplamente adotado para avaliar a maturidade de uma tecnologia, sendo estabelecido pela NASA e fortemente utilizado no Departamento de Defesa dos EUA e outras instituições. O TRL é baseado em uma escala de 1 a 9, onde 9 representa a tecnologia mais madura e pronta para ser aplicada (NEILL; HASHEMI, 2018). Essa abordagem permite uma padronização sobre a maturidade técnica em diferentes áreas de tecnologia, facilitando a compreensão e a comunicação efetiva sobre o estado de desenvolvimento de uma determinada tecnologia.



Figura 33. Níveis de Maturidade Tecnológica estabelecidos pela NASA para conhecimentos de estágios de uma tecnologia.

Fonte: (GHEYI et al., 2021).

Ao analisar o estágio de maturidade do presente trabalho, pode-se classificá-lo no nível TRL 3, que se refere à estudos analíticos e/ou laboratoriais para avaliar a viabilidade da tecnologia (PETROVIC; HOSSAIN, 2020). Neste estágio, a tecnologia está em um nível intermediário de desenvolvimento, onde foram realizados experimentos e testes em escala reduzida para comprovar o funcionamento dos componentes ou da abordagem proposta. Essa etapa é crucial para verificar a viabilidade técnica do conceito e iniciar a transição para as aplicações.

4.2.2 Análise do estado da técnica

A prospecção tecnológica baseada na análise das patentes desempenha um papel fundamental na análise do desenvolvimento tecnológico, utilizando como base o número de patentes depositadas e concedidas ao longo dos anos. Esses indicadores são essenciais para compreender o crescimento da tecnologia e antecipar suas possíveis trajetórias futuras (SPEZIALI et al., 2023). O Tratado de Cooperação de Patentes (PCT) e o número de citações são dois indicadores relevantes para avaliar a relevância de uma tecnologia. O PCT permite rastrear os depósitos de patentes em nível internacional, fornecendo informações valiosas sobre o alcance geográfico e a adoção da tecnologia em diferentes países. Por outro lado, o número de citações recebidas por uma patente indica o grau de reconhecimento e influência da tecnologia na comunidade científica e industrial (OECD, 2009).

Os dados referentes às patentes ou ao estado da técnica dos filmes plásticos contendo nanopartículas de nióbio e doxíciclina, foram obtidos por meios da análise de diversas bases de dados, incluindo *Derwent* da Clarivate, *Espacenet* da European Patent Office (EPO), *LENS* do Google e *PatentScope* da World Intellectual Property Organization (WIPO). A equação de busca utilizada foi ajustada para incorporar não apenas as palavras-chave relacionadas à

pesquisa básica, mas também critérios tecnológicos baseados na Classificação Internacional de Patentes (IPC) como A61F*/A61L*/C8J*.

nanoparticles AND (film OR plastic OR layer) AND ‘reused collagen’
Equação de busca AND (glycerol OR glycerin*) AND (‘polyvinyl alcohol’ OR PVA)
 AND doxycycline AND sustainability AND niobium

Após realizar a busca nas bases de dados de patentes, foram identificadas 8 famílias de patentes na plataforma *Derwent*, 13 famílias de patentes na base de dados *Espacenet*, um total de 9 famílias de patentes na base de dados *LENS* e 0 famílias de patentes na plataforma *PatentScope*, depois, filtra-se as patentes duplicadas deixando um resultado de 19 patentes depositadas para fazer a análise. Esses resultados revelam a existência de uma quantidade significativa de patentes relacionadas à tecnologia em estudo, indicando um interesse nessa área. Ao comparar o número de resultados obtidos entre artigos e patentes, é evidente que o desenvolvimento tecnológico ainda está em estágios iniciais. Enquanto a literatura apresenta uma vasta quantidade de estudos e pesquisas prévias, as patentes indicam um nível de desenvolvimento mais recente. Isso sugere que o campo está em evolução e apresenta oportunidades para a criação de soluções inovadoras.

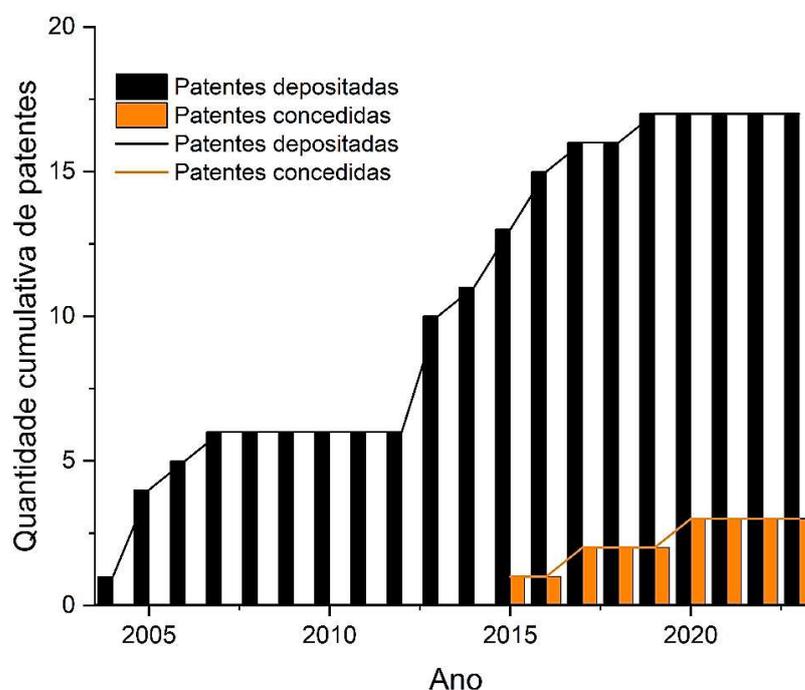


Figura 34. Gráfico de barras cumulativo sobre a tendência de crescimento tecnológico ao longo dos anos das tecnologias relacionadas aos filmes plásticos.

Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 34 apresenta a evolução das tecnologias relacionadas aos filmes plásticos por meio de um gráfico de barras cumulativa. É possível observar uma tendência crescente a partir do ano 2005, com um patamar ocorrendo no período de 2007-2012. Esse resultado coincide com a crise econômica de 2008 e se dura mais do que 4 anos, reduzindo recursos para pesquisa e desenvolvimento e inovação e, portanto, o depósito de patentes. Interessante observar o período de 10 anos entre o primeiro depósito de patente e a primeira patente concedida. Esse fato pode ser entendido talvez por vários fatores tais como: carga de trabalho do Escritório de Patentes, os escritórios de patentes recebem um grande volume de pedidos de patentes, e o tempo necessário para processar cada pedido depende da carga de trabalho do escritório de patentes específico. Se o escritório estiver lidando com um acúmulo de aplicativos, isso pode levar a tempos de processamento mais longos, ou pela complexidade dos assuntos tecnológicos envolvidos nos depósitos de patentes ou a mesma crise econômica mencionada anteriormente, impacta no número de examinadores nos respectivos Escritórios de Patentes.

Verifica-se, nos últimos cinco anos, um patamar no número de patentes depositadas. Isso demonstra o desafio e a oportunidade existentes no desenvolvimento e proteção intelectual no campo dos filmes plásticos. Essa tendência pode ser atribuída a diversos fatores, como a demanda crescente por materiais mais sustentáveis, as necessidades de aplicações específicas e as oportunidades de mercado que está em constante evolução.

Uma das tecnologias de destaque com o número de patente CN106563156A, refere-se à formulação e ao método de preparação do curativo em gel para feridas. Essa invenção utiliza componentes como álcool polivinílico, colágeno, glicerol e outros, criando um curativo com alta resistência mecânica e propriedades antimicrobianas. No entanto, essa invenção não faz menção ao uso residual de colágeno e glicerol em sua composição, e nem descreve a incorporação de nióbio e doxiciclina para obter propriedades antibacterianas, como é o caso da nossa tecnologia.

Outra invenção significativa, patenteada com o número CN100384490C, refere-se a um dispositivo médico implantável com um revestimento biocompatível contendo uma camada de carbono e um método de preparação desses dispositivos. A tecnologia é aplicada em parafusos cirúrgicos, placas, válvulas, stents e implantes subcutâneos, utilizando álcool polivinílico, colágeno e, entre os materiais mais utilizados, o aço inoxidável de nióbio. Essa invenção utiliza o nióbio, porém não de forma nanoparticulada, e sua aplicação está relacionada à formação de

revestimentos metálicos em dispositivos médicos, e não à geração de atividade antibacteriana de filmes plásticos.

A Figura 35 apresenta os aplicantes das tecnologias encontradas nos bancos de patentes. Observa-se os nomes de duas empresas originárias de EUA que se destacam pelo número de patentes depositadas, a Microvi Biotech INC, cujo objetivo é desenvolver soluções para a indústria de tratamento de efluentes, setor de transferência e produção de química dependente do petróleo. A outra empresa, a Nanoset LLC, tem como alvo a pesquisa em revestimentos, materiais nanoparticulados e dispositivos médicos.

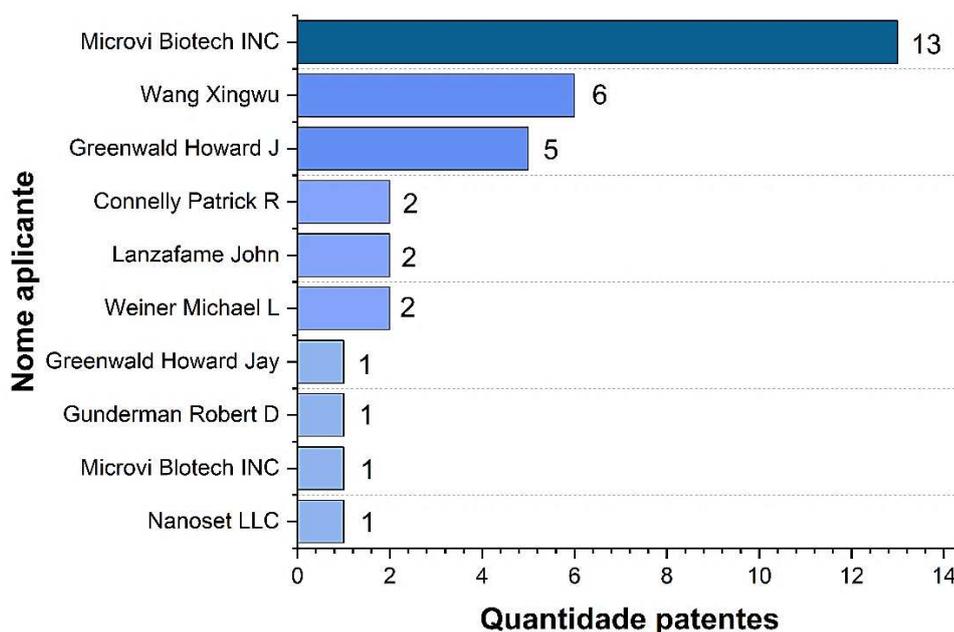


Figura 35. Aplicantes das patentes estudadas com base nas tecnologias relacionadas aos filmes plásticos.

Os nomes Wang Xingwu e Greenald Howard evidenciam contribuições individuais de inventores e pesquisadores para o desenvolvimento dessas tecnologias patenteadas na área dos biomateriais. O número de patentes depositadas mostra o nível de conhecimento e envolvimento com o progresso científico e tecnológico. Embora a Figura 35. Aplicantes das patentes estudadas com base nas tecnologias relacionadas aos filmes plásticos. não evidencie diretamente contribuições das universidades, é importante reconhecer que muitos dos inventores e pesquisadores envolvidos nessas tecnologias podem ter possíveis vínculos acadêmicos.

Esses dados indicam a participação ativa de empresas, pesquisadores e/ou universidades na busca pelo desenvolvimento de tecnologias inovadoras. Ressalta-se a importância da

colaboração entre empresas e pesquisadores na busca de inovação e proteção da propriedade intelectual, estimulando o progresso e a aplicação prática das tecnologias desenvolvidas. Combinando-se conhecimento acadêmicos e experiência empresarial para a criação de soluções inovadoras que podem ter impacto significativo em diversos setores.

A Figura 36 apresenta as principais áreas de desenvolvimento com a classificação IPC (Classificação Internacional de Patentes). Observa-se que o código com mais relevância é A61k-8/65, que corresponde à fabricação de produtos cosméticos, principalmente no desenvolvimento e preparação de tratamentos para a pele. Essa tendência está em concordância com a presença das palavras-chave ‘colágeno’ e ‘polímero PVA’, que são reagentes comumente utilizados na formulação de produtos cosméticos.

Essa ênfase no setor cosmético sugere que existe um grande mercado para biomateriais que contém colágeno e possuem propriedades antibacterianas, especialmente para aplicações dérmicas. No entanto, ressalta-se que a Figura 36 não representa nenhuma área específica envolvida na recuperação ou utilização de materiais residuais, como no caso do colágeno. Embora o colágeno possa ser um reagente comum em muitas áreas, não existe uma categoria específica que se refira a uma aplicação sustentável. A existência de um mercado aparentemente pequeno ou inexistente nessas áreas mostra o potencial de crescimento e desenvolvimento de soluções que possam aproveitar esses recursos de forma mais sustentável.

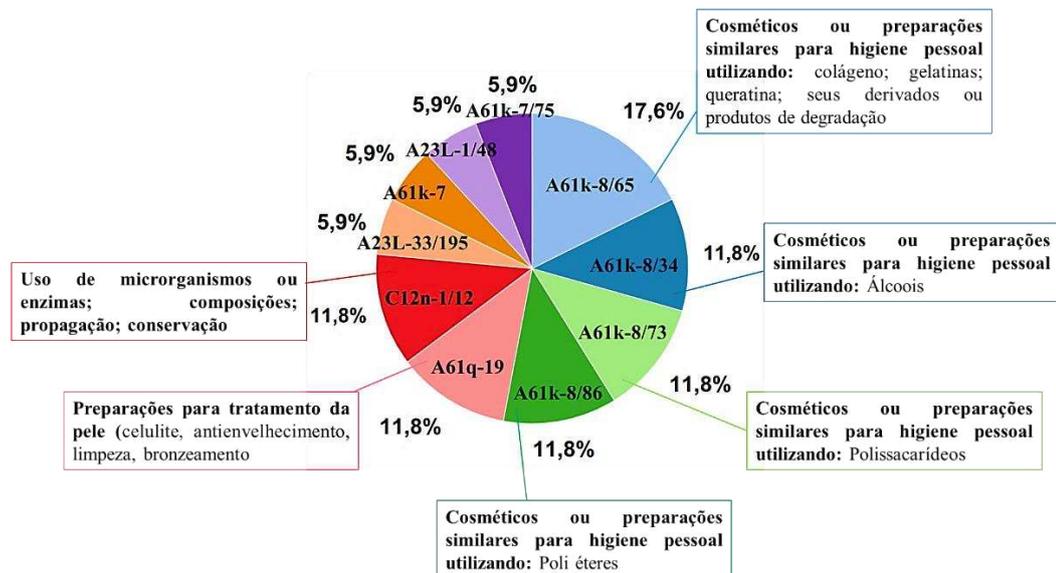


Figura 36. Gráfico de pizza mostrando as principais áreas de desenvolvimento da tecnologia ou classificações IPC (*International Patent Classification*)

4.3 Análise do Mercado

O progresso na área da ciência médica tem impulsionado avanços significativos nos cuidados com a saúde ao longo dos anos, destacando-se o desenvolvimento de biomateriais. De acordo com um relatório recente, o mercado de biomateriais, classificado por tipo de material e aplicação, projeta um crescimento substancial de US\$ 15,2 bilhões no ano 2022 para US\$ 654,4 bilhões até 2032, refletindo uma taxa de crescimento anual composta de 15,4% (CHRISTIANA CORPORATE, 2022). Esses números evidenciam a importância e o potencial contínuo dos biomateriais na indústria médica.

O mercado de biomateriais é impulsionado pelo desenvolvimento de materiais inteligentes que interagem com sistemas biológicos, buscando aplicações biomédicas. A demanda por biomateriais está aumentando devido aos avanços contínuos das empresas em técnicas inovadoras de administração de medicamentos para administração controlada de medicamentos. Nos próximos anos, prevê-se que as aplicações de cirurgia estética e cicatrização de feridas aumentarão drasticamente, o que impulsionará ainda mais a expansão do mercado de biomateriais.

A Figura 37 apresenta o número de patentes depositadas em diferentes escritórios internacionais. Observa-se que os países onde atualmente estão protegidos por patentes, sendo o Japão o que possui o maior número de patentes. Também é possível imaginar a dimensão do mercado no continente asiático, com a participação de 5 países desenvolvidos. Na Europa, apenas a Alemanha é o país com maior mercado para biomateriais segundo à equação de busca. É interessante a aparição do Brasil no mapa, que prevê que o mercado nacional de biomateriais pode ser comparado com o mercado internacional.

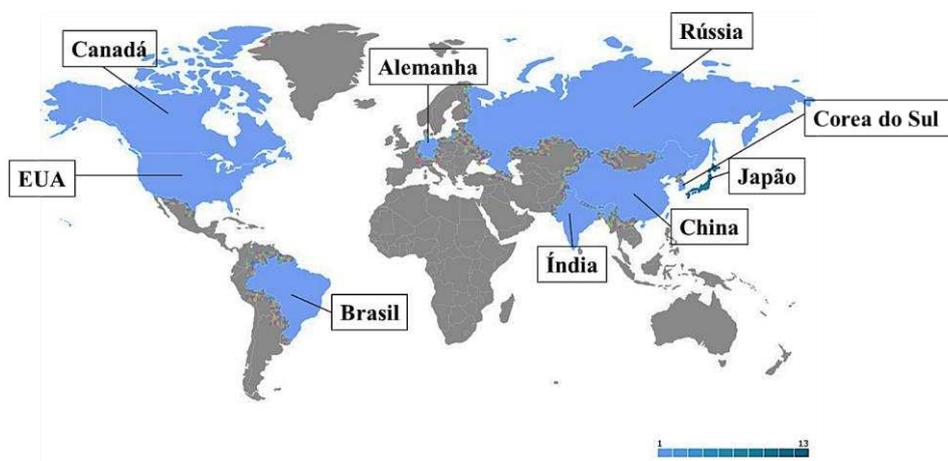


Figura 37. Localização de mercados e concorrentes
Fonte: Questel Orbit

O mercado brasileiro tem demonstrado um crescimento nos últimos anos, refletindo o aumento dos investimentos em saúde e o avanço tecnológico no setor. De acordo à (ZION MARKET RESEARCH, 2021), o mercado atingiu um valor de US\$ 3,78 bilhões em 2020 e espera-se que alcance US\$ 8,66 bilhões até o ano 2028, com uma taxa de crescimento anual composta CAGR de 10,7% no período de 2021 a 2028. O Brasil tem direcionado uma parcela significativa de seu Produto Interno Bruto (PIB) para o setor da saúde, com previsões de que represente 12% do PIB até o ano de 2040. Esse investimento abrange diversos aspectos da área da saúde, incluindo atenção básica, medicamentos e cuidados de longa duração e administração. Essa alocação de recursos proporciona um ambiente propício para o crescimento e desenvolvimento de diferentes setores relacionado à saúde, incluindo biomateriais (BHANDARI, 2022).

O mercado de biomateriais no Brasil é muito competitivo e as empresas enfrentam grandes desafios para entrar e se estabelecer neste setor em crescimento. O alto custo de produção de biomateriais é uma das principais barreiras à entrada de novas empresas. A produção desses materiais exige investimentos em pesquisa e desenvolvimento, tecnologia avançada e instalações adequadas, o que pode resultar em custos elevados.

As empresas apresentadas na Figura 38, são empresas que atuam no mercado de biomateriais. Baumer AS, Injex e FGM são exemplos de empresas brasileiras que possuem mercado nacional, desempenham importante papel no contexto nacional e oferecem uma ampla gama de produtos e soluções no setor de biomateriais. Além das empresas brasileiras, várias empresas multinacionais têm uma forte presença no mercado global de biomateriais, como a BASF (empresa química alemã), Johnson & Johnson (empresa norte-americana) e Medtronic (empresa norte-americana). Essas empresas, brasileiras e multinacionais, desempenham importante papel no mercado de biomateriais no Brasil e no mundo. Eles contribuem para o avanço da tecnologia e inovação nesse setor, fornecendo soluções de alta qualidade e criando soluções potenciais ou parcerias de pesquisa.



Figura 38. Empresas brasileiras e multinacionais no mercado competitivo ou parceiro frente aos biomateriais.

Fonte: Elaborado pela autora.

Antes de serem aprovados os biomateriais para venda e uso clínico, todos os novos biomateriais devem passar por revisão regulatória e aprovação para demonstrar que são seguros, eficazes e atendem aos requisitos de qualidade exigidos pelos órgãos reguladores. Esses procedimentos clínicos e regulatórios visam proteger a saúde e a segurança dos pacientes e garantir a confiabilidade dos produtos biomédicos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão regulador responsável pela aprovação, registro e teste de dispositivos médicos e materiais biológicos no Brasil. A ANVISA é uma agência vinculada ao Ministério da Saúde e tem como principal objetivo proteger e melhorar a saúde das pessoas, garantindo a qualidade, segurança e eficácia dos produtos médicos disponíveis no mercado. Para que uma empresa comercialize dispositivos médicos e biomateriais no Brasil, é necessário se registrar na ANVISA. Esse processo inclui o envio de documentos técnicos, estudos clínicos e informações sobre a qualidade e segurança do produto.

A Figura 39 apresenta o círculo do potencial evolutivo da tecnologia de filmes plásticos avaliado pelo software *Patentinspiration*. Esta abordagem permite uma visão geral das diversas áreas ou características para a evolução e inovação dos filmes plásticos.

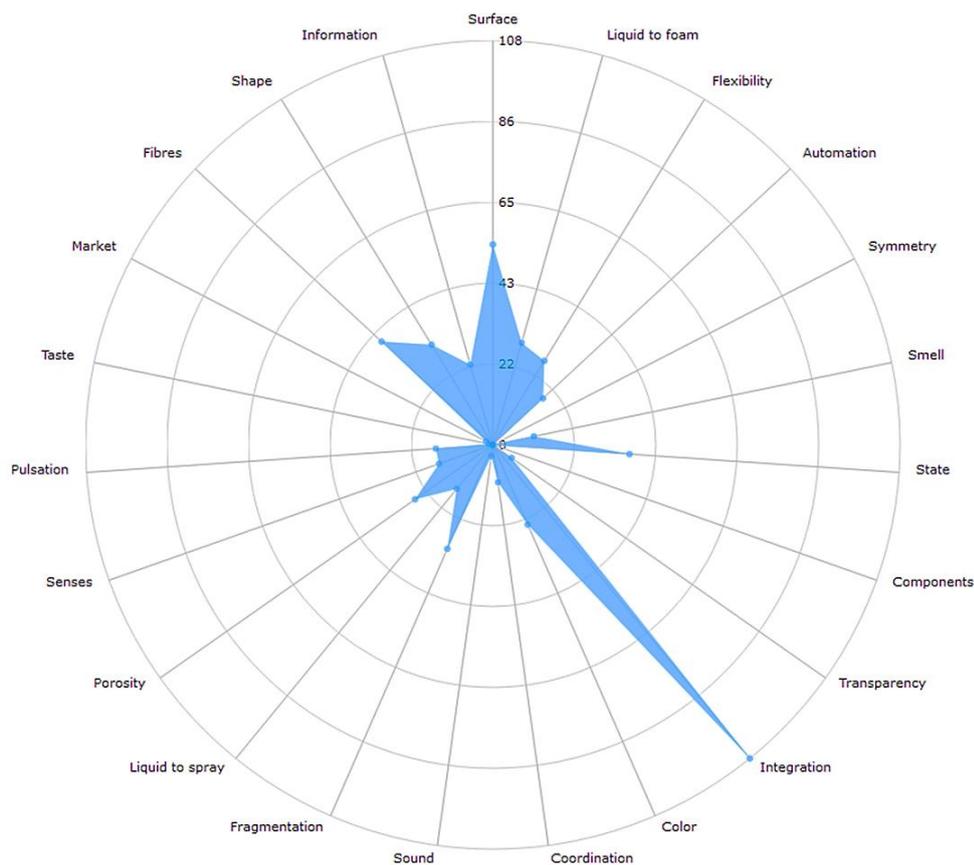


Figura 39. Potencial evolutivo dos filmes plásticos avaliados pelo software PatentInspiration.

Pode-se observar que as seções *integração*, *superfície* e *fibras*, são aspectos fortes da nossa tecnologia na área de biomateriais. O foco no desenvolvimento de superfícies bioativas e na modificação da superfície dos filmes plásticos permite uma interação mais favorável com os tecidos biológicos, promovendo a adesão celular e otimização a funcionalidade dos implantes. Além disso, a utilização de fibras oferece suporte mecânico e imita a estrutura da matriz extracelular, contribuindo para a regeneração tecidual e melhorando propriedades dos biomateriais.

No entanto, em termos de mercado apresentados na Figura 39, observa-se que existe um potencial evolutivo limitado devido ao estado embrionário em que se encontra. Apesar da pesquisa e investimento contínuo, o mercado de biomateriais ainda é relativamente novo e está em fase de desenvolvimento. Isso significa que há mais oportunidades de crescimento e expansão à medida que mais pesquisas são realizadas e mais investimentos são feitos nessa área. Por outro lado, ainda existem lacunas em pesquisas e informações sobre o uso de materiais reutilizáveis em formulações de biomateriais. A reutilização de materiais pode oferecer benefícios significativos, como a redução de custos e sustentabilidade ambiental. A falta de

pesquisas nessa área pode ser atribuída ao risco de contaminação cruzada ou perda de propriedades essenciais, por isso é importante caracterizar os resíduos antes de utilizá-los em matrizes.

De acordo com a avaliação tecnológica apresentada, o Brasil visa tornar suas atividades econômicas mais sustentáveis, priorizando o uso de recursos renováveis e uma maior adoção de tecnologias e processos industriais limpos e ambientalmente corretos. Essa meta está alinhada com o Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS 9) - Indústria, Inovação e Infraestrutura, que visa promover o desenvolvimento tecnológico, a pesquisa e a inovação nacional, por meio da promoção de um ambiente propício para avanços tecnológicos em prol da sustentabilidade. Além disso, o Brasil também promove o desenvolvimento, a transferência e a difusão de tecnologias ecologicamente corretas em países em desenvolvimento, correspondente ao ODS 17 - Parcerias e Meios de Implementação. Essa abordagem fortalece a cooperação internacional e a colaboração entre nações para enfrentar os desafios ambientais globais e promover ações conjuntas para um futuro mais sustentável.

5 CONCLUSÕES

- A difração de Raios-X das nanopartículas do complexo nióbio-peroxo (NPs-Nb) mostraram caráter amorfo delas sugerindo o pequeno tamanho do cristalito. Foi verificado o valor de E_g (Band-gap) de 2,23 eV para as nanopartículas de nióbio (niobato). O tamanho das nanopartículas varia de 80 a 100 nm e o diâmetro médio dos aglomerados varia entre 600 e 900 nm.
- A análise dos materiais residuais de partida sugere a semelhança entre o glicerol de grau analítico e o glicerol residual são substancialmente e ainda que os materiais residuais apresentam baixos teores de Fe, Na e Mg. Foi verificada ainda a presença de Cr no colágeno residual, porém em baixas concentrações. É importante ressaltar que todas as concentrações de metais estão dentro dos limites máximos permitidos.
- A caracterização físico-química dos filmes plásticos mostrou uma distribuição homogênea dos reagentes, resultando em uma morfologia fibrosa, porosa e uniforme, conforme observado nas micrografias de MEV. O resultado do ângulo de contato do filme plástico P-Nb/Dox apresentou caráter hidrofílico e resistência à ruptura com base nos resultados das propriedades mecânicas.
- A liberação de doxiciclina a partir do filme plástico P-Nb/Dox mostrou efeito explosão do 88% nas primeiras 6 a 8 horas do teste. A liberação do nióbio a partir do filme plástico P-Nb/Dox mostrou uma baixa liberação do 4,9% em 7 dias, sugerindo uma forte interação das NPs-Nb ao filme plástico.
- Verificou-se uma maior atividade antimicrobiana do filme P-Nb/Dox frente *S. aureus* com MIC de 2,8 $\mu\text{g/ml}$ inibindo o 99%, quando comparado ao filme P-Dox com MIC de 5,6 $\mu\text{g/ml}$ inibindo o 94% do crescimento bacteriano. Esse resultado indicou uma atividade sinérgica entre as NPs-Nb e a Dox, aumentando a eficácia da doxiciclina contra bactérias Gram-positivas.
- As análises bibliométricas e de propriedade intelectual dos filmes plásticos carregados com NPs-Nb e Dox com atividade antimicrobiana, permitiram chegar à conclusão de que essa tecnologia se encontra em um estágio de maturidade

embrionário, com um nível de maturidade tecnológica TRL 3. Além disso, verificou-se que o mercado relacionado a essa tecnologia está em um estágio novo e ainda em desenvolvimento.

- Verifica-se escassez de estudos de mercado sobre a utilização de resíduos no uso de biomateriais. Isso mostra a necessidade do aumento de pesquisas e estudos para aprofundar o conhecimento e o uso de resíduos industriais em biomateriais e fortalecer a economia circular.

REFERÊNCIAS

- ABAN, I. B.; GEORGE, B. Statistical considerations for preclinical studies. **Experimental Neurology**, v. 270, p. 82–87, 2015.
- ANDRADY, A. L.; NEAL, M. A. Applications and societal benefits of plastics. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 364, n. 1526, p. 1977–1984, 27 jul. 2009.
- AREIAS, A. C. et al. Influence of crystallinity and fiber orientation on hydrophobicity and biological response of poly(l-lactide) electrospun mats. **Soft Matter**, v. 8, n. 21, p. 5818–5825, 2012.
- ATHAR, T. et al. One-pot synthesis and characterization of Nb₂O₅ nanopowder. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 12, n. 10, p. 7922–7926, out. 2012.
- BANERJEE, S. S.; CHEN, D. H. Magnetic nanoparticles grafted with cyclodextrin for hydrophobic drug delivery. **Chemistry of Materials**, v. 19, n. 25, p. 6345–6349, 11 dez. 2007.
- BHANDARI, J. **Brasil Biomateriais na Saúde Análise de Mercado**. Disponível em: <<https://www.insights10.com/report/brazil-biomaterials-in-healthcare-market-analysis/>>.
- BHATTACHARJEE, B. et al. **Advancements in release-active antimicrobial biomaterials: A journey from release to relief**. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology** John Wiley and Sons Inc, , 1 jan. 2022.
- BLIDI, O. EL et al. Extraction methods, characterization and biomedical applications of collagen: A review. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 11, n. 5, p. 13587–13613, 2021.
- BOSE, S.; BANDYOPADHYAY, A. Introduction to Biomaterials. Em: **Characterization of Biomaterials**. [s.l.] Elsevier Inc., 2013. p. 1–9.
- BRAGA SOUZA, V. **Preparação e caracterização de catalisadores baseados em pentóxido de nióbio e óxido de cobre (II) aplicados em reações de esterificação e transesterificação**. Tese Doutorado—Brasília: Universidade de Brasília, 2007.
- CADDEO, S. et al. Collagen/Polyurethane-Coated Bioactive Glass: Early Achievements towards the Modelling of Healthy and Osteoporotic Bone. **Key Engineering Materials**, v. 631, p. 184–189, nov. 2014.
- CARREIRA BATALHA, D. et al. Oxidation of terpenic alcohols with hydrogen peroxide promoted by Nb₂O₅ obtained by microwave-assisted hydrothermal method. **Molecular Catalysis**, v. 489, 1 jun. 2020.
- CARVALHO, K. T. G. et al. Nióbia sintética modificada como catalisador na oxidação de corante orgânico: utilização de H₂O₂ e O₂ atmosférico como oxidantes. **Quim. Nova**, v. 32, n. 6, p. 1373–1377, 25 jun. 2009.
- CHATZIFRAGKOU, A.; PAPANIKOLAOU, S. Effect of impurities in biodiesel-derived waste glycerol on the performance and feasibility of biotechnological processes. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 95, n. 1, p. 13–27, 2012.
- CHI, Z. et al. A laboratory study of producing docosahexaenoic acid from biodiesel-waste glycerol by microalgal fermentation. **Process Biochemistry**, v. 42, n. 11, p. 1537–1545, 2007.

CHOLANT, G. **Filmes de álcool polivinílico reforçado com nanocelulose proveniente da casca de arroz**. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas, 2021.

CHRISTIANA CORPORATE. **Biomaterials market outlook (2022 - 2032)**. Disponível em: <<https://www.futuremarketinsights.com/reports/biomaterials-market>>.

CHUI, M. et al. **The third wave of biomaterials: When innovation meets demand**.

CLSI; WEINSTEIN, M. P. **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically**. [s.l: s.n.]. v. 38, number 2

COPPOLA D et al. Marine collagen from alternative and sustainable sources: Extraction, processing and applications. **Marine Drugs**, 2020.

CORNELIS, R. et al. The EU network on trace element speciation in full swing. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 210–214, 2000.

CRISTINA PEREIRA-MAIA, E. et al. **TETRACICLINAS E GLICILCICLINAS: UMA VISÃO GERAL** *Quim. Nova*. [s.l: s.n.].

CUBILLOS, G. I. et al. Producción y caracterización de películas de óxido de circonio por spray y pirólisis. **Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales**, 2013.

DA SILVA, R. **INFLUÊNCIA DA CONCENTRAÇÃO DE H₂O₂ NA SÍNTESE DE Nb₂O₅ COM ATIVIDADE FOTOCATALÍTICA SOB LUZ VISÍVEL**. Pós-graduação em engenharia química—São Carlos: Universidade Federal de São Carlos, 22 fev. 2019.

D'AMATO, D.; KORHONEN, J. Integrating the green economy, circular economy and bioeconomy in a strategic sustainability framework. **Ecological Economics**, v. 188, p. 107143, 2021.

DAUVERGNE, P. Why is the global governance of plastic failing the oceans? **Global Environmental Change**, v. 51, p. 22–31, 1 jul. 2018.

DIZAJ, S. M. et al. Antimicrobial activity of the metals and metal oxide nanoparticles. **Materials Science and Engineering: C**, v. 44, p. 278–284, 2014.

DRABINSKI, T. L. et al. Microplastics in Freshwater River in Rio de Janeiro and Its Role as a Source of Microplastic Pollution in Guanabara Bay, SE Brazil. **Micro**, v. 3, n. 1, p. 208–223, 6 fev. 2023.

EL-SHAHAWY, A. A. G. et al. Synthesis and evaluation of layered double hydroxide/doxycycline and cobalt ferrite/chitosan nanohybrid efficacy on gram positive and gram negative bacteria. **Materials Science and Engineering C**, v. 91, p. 361–371, 1 out. 2018.

ESTRADA-MONJE, A. et al. Ultrasonic dispersion and activation of TiO₂ nanoparticles and its effect on bacterial inhibition in EVA films. **Materials Chemistry and Physics**, v. 235, p. 121760, 2019.

FAHIM, I.; MOHSEN, O.; ELKAYALY, D. Production of fuel from plastic waste: A feasible business. **Polymers**, v. 13, n. 6, 2 mar. 2021.

FATEMA, U. K. et al. Silver/poly(vinyl alcohol) nanocomposite film prepared using water in oil microemulsion for antibacterial applications. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 514, p. 648–655, 2018.

- FERREIRA, A. M. et al. Collagen for bone tissue regeneration. **Acta Biomaterialia**, v. 8, n. 9, p. 3191–3200, 2012.
- GANESH BABU, A.; SARAVANAKUMAR, S. S. Mechanical and physicochemical properties of green bio-films from poly(Vinyl Alcohol)/ nano rice hull fillers. **Polymer Bulletin**, v. 79, n. 7, p. 5365–5387, 1 jul. 2022.
- GARRIDO-MESA, N.; ZARZUELO, A.; GÁLVEZ, J. **Minocycline: Far beyond an antibiotic**. **British Journal of Pharmacology**, 2013.
- GENCHI, G. G.; CIOFANI, G. Editorial: Smart Tools for Caring: Nanotechnology Meets Medical Challenges. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 7, 2019.
- GHEYI, M. et al. **Por que utilizar o conceito de TRL em projetos de inovação?** Disponível em: <<https://www.virtus.ufcg.edu.br/por-que-utilizar-o-conceito-de-trl-em-projetos-de-inovacao/>>.
- GISBERT, V. G. et al. High-Speed Nanomechanical Mapping of the Early Stages of Collagen Growth by Bimodal Force Microscopy. **ACS Nano**, v. 15, n. 1, p. 1850–1857, 26 jan. 2021.
- GÓMEZ-GUILLÉN, M. C. et al. Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. **Food Hydrocolloids**, v. 25, n. 8, p. 1813–1827, 2011.
- GONÇALVES, S. et al. Impact of metallic nanoparticles on in vitro culture, phenolic profile and biological activity of two mediterranean lamiaceae species: *Lavandula viridis* l'her and *thymus lotocephalus* g. lópez and r. morales. **Molecules**, v. 26, n. 21, 1 nov. 2021.
- GOURMELON, G. Global Plastic Production Rises, Recycling Lags. **Vital Signs**, 27 jan. 2015.
- GREENHALGH, R.; DEMPSEY-HIBBERT, N. C.; WHITEHEAD, K. A. Antimicrobial strategies to reduce polymer biomaterial infections and their economic implications and considerations. **International Biodeterioration & Biodegradation**, v. 136, p. 1–14, 2019.
- GUTIÉRREZ GUTIÉRREZ, M. I. et al. Síntesis y caracterización de membranas híbridas a partir de quitosán, polivinil alcohol y sílice para su aplicación en deshidratación de gases. **ITECKNE**, v. 12, p. 33–43, jun. 2015.
- HADDADA, M. BEN; JEANNOT, K.; SPADAVECCHIA, J. Novel Synthesis and Characterization of Doxycycline-Loaded Gold Nanoparticles: The Golden Doxycycline for Antibacterial Applications. **Particle and Particle Systems Characterization**, v. 36, n. 2, 1 fev. 2019.
- HUANG, X.; BRAZEL, C. S. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 73, n. 2, p. 121–136, 2001.
- HUDECKI, A.; KIRYCZYŃSKI, G.; ŁOS, M. J. Biomaterials, definition, overview. Em: **Stem Cells and Biomaterials for Regenerative Medicine**. [s.l.] Elsevier, 2018. p. 85–98.
- ICRH. **Você conhece os Objetivos de Desenvolvimento Sustentáveis?** Disponível em: <<https://icrh.com.br/voce-conhece-os-objetivos-de-desenvolvimentos-sustentaveis/>>.
- INDRAN, V. P. et al. An accelerated route of glycerol carbonate formation from glycerol using waste boiler ash as catalyst. **RSC Advances**, v. 4, n. 48, p. 25257–25267, 2014.
- IZYAN, N. et al. Glycerol In Food, Cosmetics And Pharmaceutical Industries: Basics And New Applications. **INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC & TECHNOLOGY RESEARCH**, v. 8, 2019.

JAMBECK, J. R. et al. Plastic waste inputs from land into the ocean. **Science**, v. 347, n. 6223, p. 768–771, 2015.

JAPANESE STANDARDS ASSOCIATION. **Antimicrobial products-Test for antimicrobial activity and efficacy**. [s.l.: s.n.].

JETBUMPENKUL, P. et al. Balanced electrostatic blending approach – An alternative to chemical crosslinking of Thai silk fibroin/gelatin scaffold. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 50, n. 1, p. 7–13, 2012.

KARINEN, R. S.; KRAUSE, A. O. I. New biocomponents from glycerol. **Applied Catalysis A: General**, v. 306, p. 128–133, 2006.

KOBAN, INA. et al. XTT assay of ex vivo saliva biofilms to test antimicrobial influences. **GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär**, 2012.

KUMAR, A. et al. On the limit of defect doping in transition metal oxides. **Journal of Vacuum Science & Technology A**, v. 37, n. 2, p. 021505, mar. 2019.

KUMAR, R. et al. Impacts of plastic pollution on ecosystem services, sustainable development goals, and need to focus on circular economy and policy interventions. **Sustainability (Switzerland)**, v. 13, n. 17, 1 set. 2021.

LAPTEC. **Ângulo de contato e Energia de superfície**. Disponível em: <<https://www.sorocaba.unesp.br/#!/pesquisa/laptec/linhas-de-pesquisa/caracterizacao-de-materiais/angulo-de-contato/>>.

LEE, H. et al. Chemical and physical reinforcement behavior of dialdehyde nanocellulose in PVA composite film: A comparison of nanofiber and nanocrystal. **Carbohydrate Polymers**, v. 232, p. 115771, 2020.

LEONETI, A. B.; ARAGÃO-LEONETI, V.; DE OLIVEIRA, S. V. W. B. Glycerol as a by-product of biodiesel production in Brazil: Alternatives for the use of unrefined glycerol. **Renewable Energy**, v. 45, p. 138–145, 2012.

LEÓN-MANCILLA, B. H. et al. Physico-chemical characterization of collagen scaffolds for tissue engineering. **Journal of Applied Research and Technology**, v. 14, n. 1, p. 77–85, 2016.

LIU, Y. et al. Enhanced extraction of hydroxyapatite from bighead carp (*Aristichthys nobilis*) scales using deep eutectic solvent. **Journal of Food Science**, v. 85, n. 1, p. 150–156, 1 jan. 2020.

LOPES, A. P. et al. Purified glycerol is produced from the frying oil transesterification by combining a pre-purification strategy performed with condensed tannin polymer derivative followed by ionic exchange. **Fuel Processing Technology**, v. 187, p. 73–83, 1 maio 2019.

LOPES, O. F.; PARIS, E. C.; RIBEIRO, C. Synthesis of Nb₂O₅ nanoparticles through the oxidant peroxide method applied to organic pollutant photodegradation: A mechanistic study. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 144, p. 800–808, 2014.

LUISA MARIN, M. et al. Synthesis, acid properties and catalysis by niobium oxide nanostructured materials. **Catalysis Science and Technology**, v. 4, n. 9, p. 3044–3052, 2014.

MA, Q. et al. Rheology of film-forming solutions and physical properties of tara gum film reinforced with polyvinyl alcohol (PVA). **Food Hydrocolloids**, v. 63, p. 677–684, 2017.

MAMONOVA, I. A. et al. Biological activity of metal nanoparticles and their oxides and their effect on bacterial cells. **Nanotechnologies in Russia**, v. 10, n. 1–2, p. 128–134, 2015.

MARIN E., R. J. Y. A review of polyvinyl alcohol derivatives: promising materials for pharmaceutical and biomedical applications. **African J. Pharm. Pharmacol**, p. 674–684, 2014.

MARSALEK, R. Particle Size and Zeta Potential of ZnO. **APCBEE Procedia**, v. 9, p. 13–17, 2014.

MATARAZZO A. Definition of price in circular raw materials from the process of incineration of hazardous industrial waste in sicilian a high risk area. **AIP Conference Proceedings**, v. 1968, 2018.

MATTHEWS, C.; MORAN, F.; JAISWAL, A. K. A review on European Union's strategy for plastics in a circular economy and its impact on food safety. **Journal of Cleaner Production**, v. 283, 10 fev. 2021.

MESQUITA, J. **Maiores produtores de lixo plástico: Brasil em 4º lugar.**

MOHSIN, M.; HOSSIN, A.; HAIK, Y. Thermal and mechanical properties of poly(vinyl alcohol) plasticized with glycerol. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 122, n. 5, p. 3102–3109, 5 dez. 2011.

MOSHOOD, T. D. et al. Sustainability of biodegradable plastics: New problem or solution to solve the global plastic pollution? **Current Research in Green and Sustainable Chemistry**, v. 5, p. 100273, 2022.

NEILL, S. P.; HASHEMI, M. R. Chapter 1 - Introduction. Em: NEILL, S. P.; HASHEMI, M. R. (Eds.). **Fundamentals of Ocean Renewable Energy**. [s.l.] Academic Press, 2018. p. 1–30.

NEVSTRUEVA, D.; PIHLAJAMÄKI, A.; MÄNTTÄRI, M. Effect of a TiO₂ additive on the morphology and permeability of cellulose ultrafiltration membranes prepared via immersion precipitation with ionic liquid as a solvent. **Cellulose**, v. 22, n. 6, p. 3865–3876, 5 set. 2015.

OECD. OECD Patent Statistics Manual. Em: [s.l.: s.n.].

OHE, T.; NAKAI, T.; YOSHIMURA, Y. Coloration of different textile fibers using glycerol oxides. **Textile Research Journal**, v. 86, n. 20, p. 2216–2224, 2016.

OLIVEIRA, L. C. A. et al. Pure niobia as catalyst for the oxidation of organic contaminants: Mechanism study via ESI-MS and theoretical calculations. **Chemical Physics Letters**, v. 446, n. 1–3, p. 133–137, 26 set. 2007.

OPAČIĆ-GALIĆ, V. et al. New nanostructural biomaterials based on active silicate systems and hydroxyapatite: Characterization and genotoxicity in human peripheral blood lymphocytes. **International Endodontic Journal**, v. 46, n. 6, p. 506–516, jun. 2013.

PACHECO-TORGAL, F. 1 - Introduction to biobased materials and biotechnologies for eco-efficient construction. Em: PACHECO-TORGAL, F.; IVANOV, V.; TSANG, D. C. W. (Eds.). **Bio-Based Materials and Biotechnologies for Eco-Efficient Construction**. [s.l.] Woodhead Publishing, 2020. p. 1–16.

PARENTEAU-BAREIL, R.; GAUVIN, R.; BERTHOD, F. Collagen-based biomaterials for tissue engineering applications. **Materials**, v. 3, n. 3, p. 1863–1887, 2010.

PATEL, B. H.; JOSHI, P. V. Banana Nanocellulose Fiber/PVOH Composite Film as Soluble Packaging Material: Preparation and Characterization. **Journal of Packaging Technology and Research**, v. 4, n. 1, p. 95–101, 2020.

PATLOLLA, V. G. R. et al. Effect of doxycycline microencapsulation on buccal films: Stability, mucoadhesion and in vitro drug release. **Gels**, v. 7, n. 2, 2021.

PATRA, J. K. et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 16, n. 1, p. 71, 2018.

PAUL, S. **Biomedical engineering and its applications in healthcare**. [s.l.] Springer Singapore, 2019.

PETROVIC, S.; HOSSAIN, E. Development of a Novel Technological Readiness Assessment Tool for Fuel Cell Technology. **IEEE Access**, v. 8, p. 132237–132252, 2020.

PHUONG, N. N. et al. Is there any consistency between the microplastics found in the field and those used in laboratory experiments? **Environmental Pollution**, v. 211, p. 111–123, 2016.

PRESTWICH, G. D. et al. What is the greatest regulatory challenge in the translation of Biomaterials to the Clinic? **Science Translational Medicine**, v. 4, n. 160, p. 160cm14–160cm14, 14 nov. 2012.

QARAAH, F. A. et al. Facile route for C-N/Nb₂O₅ nanonet synthesis based on 2-methylimidazole for visible-light driven photocatalytic degradation of Rhodamine B. **RSC Advances**, v. 9, n. 68, p. 39561–39571, 2019.

RABA, A. M.; BAUTISTA-RUIZ, J.; JOYA, M. R. Synthesis and structural properties of niobium pentoxide powders: A comparative study of the growth process. **Materials Research**, v. 19, n. 6, p. 1381–1387, 1 nov. 2016.

REPORTER. **São Paulo é a cidade que mais produz resíduos no país: 12 mil toneladas por dia; veja dados**. Disponível em: <<https://g1.globo.com/globo-reporter/noticia/2022/03/19/sao-paulo-e-a-cidade-que-mais-produz-residuos-no-pais-12-mil-toneladas-por-dia-veja-dados.ghtml>>.

RIVAS, M. L. et al. The plastic pandemic: COVID-19 has accelerated plastic pollution, but there is a cure. **Science of the Total Environment**, v. 847, 15 nov. 2022.

SANTOS, R. G.; MACHOVSKY-CAPUSKA, G. E.; ANDRADES, R. Plastic ingestion as an evolutionary trap: Toward a holistic understanding. **Science**, v. 373, n. 6550, p. 56–60, 2021.

SCHMITT, M.; AEGERTER, M. A. Electrochromic properties of pure and doped Nb₂O₅ coatings and devices. **Electrochimica Acta**, v. 46, n. 13, p. 2105–2111, 2001.

SHAMS, M.; ALAM, I.; MAHBUB, M. S. **Plastic Pollution During COVID-19: Plastic Waste Directives and Its Long-term Impact on The Environment**. **Environmental Advances** Elsevier Ltd, , 1 out. 2021.

SING, K. S. W. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. **Pure & Appl.Chem**, v. 54, n. 11, p. 2201–2218, 1982.

SPECIALTY & CHEMICALS. **Collagen market size, share & trends analysis report by product (gelatin, peptides), by source (bovine, Porcine, marine), by application (food & beverage, healthcare), by region, and segment forecasts, 2021 - 2028**. Disponível em: <<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/collagen-market>>.

SPEZIALI, M. G. et al. Technology landscape and a short patentometric review for antibiofilm technologies. **World Patent Information**, v. 72, p. 102158, 2023.

STEVEN, S.; OCTIANO, I.; MARDIYATI, Y. **Cladophora algae cellulose and starch based bio-composite as an alternative for environmentally friendly packaging material**. AIP Conference Proceedings. **Anais...American Institute of Physics Inc.**, 17 set. 2020.

SUÁREZ, D. F. et al. Efficient antibacterial nanosponges based on ZnO nanoparticles and doxycycline. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 177, p. 85–94, 1 dez. 2017.

SULTANA, T. et al. Studies on mechanical, thermal and morphological properties of betel nut husk nano cellulose reinforced biodegradable polymer composites. **Journal of Composites Science**, v. 4, n. 3, 2020.

SUNG, Y. K.; KIM, S. W. Recent advances in polymeric drug delivery systems. **Biomaterials Research**, v. 24, n. 1, p. 12, 2020.

TARIQUE, J.; SAPUAN, S. M.; KHALINA, A. Effect of glycerol plasticizer loading on the physical, mechanical, thermal, and barrier properties of arrowroot (*Maranta arundinacea*) starch biopolymers. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 13900, 2021.

TEODORESCU, M.; BERCEA, M.; MORARIU, S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: Perspectives and challenges. **Biotechnology Advances**, v. 37, n. 1, p. 109–131, 2019.

THE UNITED NATIONS. **Sustainability**. Disponível em: <<https://www.un.org/en/academic-impact/sustainability>>.

ÜCKER, C. L. et al. Investigation of the properties of niobium pentoxide for use in dye-sensitized solar cells. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 102, n. 4, p. 1884–1892, 1 abr. 2019.

UDACHAN, S. L.; AYACHIT, N. H.; UDACHAN, L. A. Impact of substrates on the electrical properties of thin chromium films. **Ingenieria y Universidad**, v. 23, n. 2, 2019.

UNECE. **Green economy**. Disponível em: <<https://unece.org/green-economy-3>>.

UNEP. **Circular Economy: An alternative model for economic development 2006**. [s.l: s.n.].

UNEP.ORG. **World leaders set sights on plastic pollution**.

VAN ECK, N.; WALTMAN, L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. **Scientometrics**, v. 84, n. 2, p. 523–538, 2010.

VIAPIANA, R. et al. Physicochemical and mechanical properties of zirconium oxide and niobium oxide modified Portland cement-based experimental endodontic sealers. **International Endodontic Journal**, v. 47, n. 5, p. 437–448, 2014.

WALTMAN, L.; VAN ECK, N. J.; NOYONS, E. C. M. A unified approach to mapping and clustering of bibliometric networks. **Journal of Informetrics**, v. 4, n. 4, p. 629–635, 2010.

WANG, K. et al. Mechanical properties and solubility in water of corn starch-collagen composite films: Effect of starch type and concentrations. **Food Chemistry**, v. 216, p. 209–216, 2017.

- WIEMES, L.; PAWLOWSKY, U.; MYMRIN, V. Incorporation of industrial wastes as raw materials in brick's formulation. **Journal of Cleaner Production**, v. 142, p. 69–77, 2017.
- YANG, F. et al. Optimization of hydrogen production from supercritical water gasification of crude glycerol-byproduct of biodiesel production. **International Journal of Energy Research**, v. 37, n. 13, p. 1600–1609, 25 out. 2013.
- YANG, J.; CHING, Y. C.; CHUAH, C. H. **Applications of lignocellulosic fibers and lignin in bioplastics: A review**. **PolymersMDPI AG**, , 1 maio 2019.
- YANG, J.; LI, J. Self-assembled cellulose materials for biomedicine: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 181, p. 264–274, 2018.
- YUAN, X. et al. The COVID-19 pandemic necessitates a shift to a plastic circular economy. **Nature Reviews Earth & Environment**, v. 2, n. 10, p. 659–660, 2021.
- ZAVAREZE, E. DA R. et al. Filmes biodegradáveis à base de proteínas miofibrilares de pescado. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 15, n. spe, p. 53–57, 27 nov. 2012.
- ZION MARKET RESEARCH. **Tamanho do mercado de biomateriais no Brasil, participação e relatório de crescimento 2030**. Disponível em: <<https://www.zionmarketresearch.com/report/brazil-biomaterials-market>>.