



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102019023096-7 A2



(22) Data do Depósito: 01/11/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 18/05/2021

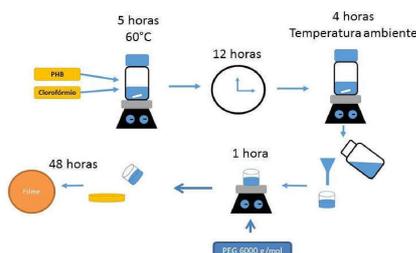
(54) **Título:** ESTABILIZAÇÃO RADIOLÍTICA DE BLENDA DE FILMES DE POLI(3-HIDROXIBUTIRATO)-PHB E POLI (ETILENOGLICOL)-PEG 6000

(51) **Int. Cl.:** C08G 63/06; C08G 63/12; C08J 3/09.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO; UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO (UFRPE).

(72) **Inventor(es):** GLÓRIA MARIA VINHAS; IVO DIEGO DE LIMA SILVA; ANDRÉA MONTEIRO SANTANA SILVA BRITO; FERNANDO HALLWASS; VIVIANE FONSECA CAETANO.

(57) **Resumo:** ESTABILIZAÇÃO RADIOLÍTICA DE BLENDA DE FILMES DE POLI(3- HIDROXIBUTIRATO)-PHB E POLI (ETILENOGLICOL)-PEG 6000. A invenção refere-se à utilização do poli(etilenoglicol) - PEG de massa molecular 6000 g/mol para a incorporação na matriz polimérica de poli(3-hidroxitirato) - PHB formando uma blenda polimérica que apresente resistência a esterilização por radiação gama. A blenda polimérica de PHB/PEG foi desenvolvida pela técnica de evaporação do solvente (solution casting). Através da técnica de ressonância magnética nuclear (RMN) comprovou-se a incorporação do PEG 6000 (g/mol) entre as estruturas do PHB. Utilizando o ensaio mecânico de tração e a análise termogravimétrica (TGA) observou-se que os filmes esterilizados na dose 25 KGy não apresentaram mudanças significativas nas propriedades mecânicas e térmicas do material, portanto, indicando uma estabilização do PHB após receber essa quantidade de radiação, consequentemente, comprovando que esse material tem grande potencialidade para aplicações que requerem condições ideais de assepsia. Uma vez que o PHB puro quando submetido ao processo de esterilização fica totalmente fragmentado.



ESTABILIZAÇÃO RADIOLÍTICA DE BLENDA DE FILMES DE POLI(3-HIDROXIBUTIRATO)-PHB E POLI(ETILENOGLICOL)-PEG 6000

01. A presente invenção refere-se à formulação da blenda polimérica constituída dos polímeros poli(3-hidroxitirato) – PHB e do polímero poli(etilenoglicol) de massa molecular 6000 g/mol – PEG 6000 que exposto à radiação gama na dose de 25 kGy não sofre degradação, mantendo sua estabilidade radiolítica.

02. Algumas embalagens com, por exemplo, as de aplicações médicas ou alimentícias precisam ser esterilizadas para atender a condições ideais de assepsia, para evitar a contaminação microbiológica. Para isso são utilizados diversos tipos de métodos de esterilização. Dentre esses tipos, tem-se a esterilização radiolítica, ou seja, por radiação gama. Esse método é considerado uma das formas mais eficientes e práticas na esterilização de embalagens poliméricas.

03. A esterilização radiolítica pode ocasionar mudanças nas propriedades físicas e/ou químicas do polímero. As principais mudanças que ocorrem nos polímeros irradiados são cisão e a reticulação das cadeias poliméricas; a formação de gases de baixo peso molecular; produtos de radiólise; e a formação de ligações insaturadas. Isso vem sendo evitado através da incorporação de aditivos que atuam como estabilizantes contra os efeitos causados pela radiação gama. (RIGANAKOS, K. A.; KOLLER, W. A.; EHLERMANN, D. A. E.; BAUER, B.; KONTOMINAS, M. G. Effects of ionizing radiation on properties of monolayer and multilayer edible food packaging materials. Radiation Physics and Chemistry, [s. l.], v. 54, p.527-540, 1998.).

04. Atualmente no mercado existem estabilizantes que protegem o polímero contra a degradação causada pela esterilização por radiação gama. No entanto, além de ter estabilidade radiolítica, o estabilizante deve apresentar também resistência à migração e uma toxicidade baixa.

05. A incorporação do polímero poli(etilenoglicol) com peso molecular 6000 g/mol – PEG 6000 ao polímero poli(3-hidroxitirato) – PHB é positiva para o setor de embalagens poliméricas. O PEG 6000 é polímero quimicamente inerte, atóxico e devido

ao seu alto peso molecular apresenta uma menor taxa de difusão, ou seja, de migração para o meio.

06. A presente invenção propõe uma formulação de filmes para embalagens poliméricas através da junção dos polímeros PHB e PEG 6000 que resultariam em uma embalagem com estabilidade radiolítica na dose de 25 KGy .

07. O PHB é um biopolímero produzido através da reserva energética de carbono de algumas espécies bacterianas. É um poliéster que apresenta características, como, biodegradabilidade, alta cristalinidade, hidrofobicidade, inércia química, processabilidade termoplástica, ponto de fusão de 175°C, pureza óptica e propriedades mecânicas similares ao polipropileno (SARATALE, G. D.; OH, M. Characterization of poly-3-hydroxybutyrate (PHB) produced from *Ralstonia eutropha* using an alkali-pretreated biomass feedstock. International Journal Of Biological Macromolecules, [s.l.], v. 80, p.627-635, set. 2015).

08. O PEG é um polímero sintético obtido a partir da polimerização do monômero de etileno glicol e apresenta características de baixa toxicidade; biocompatibilidade; boa hidrofiliabilidade; rápida degradação; solubilidade em solventes orgânicos; insolubilidade em hidrocarbonetos alifáticos e em CO₂ supercrítico; baixo custo de aquisição; boa estabilidade sob condições ambientais e pressão de vapor insignificante (VAFEEZADEH, Majid; HASHEMI, Mohammad Mahmoodi. Polyethylene glycol (PEG) as a green solvent for carbon-carbon bond formation reactions. Journal Of Molecular Liquids, [s.l.], v. 207, p.73-79, jul. 2015.; SHIRAIISHI, K.; KAWANO, K.; MAITANI, I.; ISHII, K. J.; SANADA, Y.; MOCHIZUKI, S.; SAKURAI, K.; YOKOYAMA. M. Exploring the relationship between anti-PEG IgM behaviors and PEGylated nanoparticles and its significance for accelerated blood clearance. Journal Of Controlled Release, [s.l.], v. 234, p.59-67, jul. 2016.).

09. A utilização de blendas PHB/PEG como filmes de embalagens é uma alternativa ecologicamente correta, pois o PHB, componente majoritário nessa formulação é biodegradável, contribuindo assim para a diminuição do acúmulo de lixo.

10. Além disso, dados da literatura comprovam que a incorporação do PEG melhora a flexibilidade do PHB, tornando-o menos rígido e também contribui para a

redução do tempo de biodegradação do PHB (PARRA, D. F.; FUSARO, J.; GABOARDI, F.; ROSA, D. S. Influence of poly (ethylene glycol) on the thermal, mechanical, morphological, physical–chemical and biodegradation properties of poly (3 hydroxybutyrate). *Polymer Degradation and Stability*, [s.l.], v. 91, n. 9, p.1954-1959, set. 2006.)

11. Os filmes poliméricos podem ser preparados por diversas técnicas, dentre elas pode-se citar extrusão, moldagem, injeção, fundição e *casting*. Essa última técnica é a mais utilizada em escala laboratorial. Para a formulação dos filmes foi utilizada a técnica *casting*. A esterilização por radiação gama foi realizada no equipamento Gammacell, modelo GC 220 na dose de 25 KGy , por meio de raios gama, provenientes de uma fonte ^{60}Co . O efeito da esterilização radiolítica foi avaliado através de análises de RMN, análises termogravimétricas e mecânicas, antes e após a esterilização por radiação gama.

12. Para o desenvolvimento da blenda polimérica inicialmente pesou-se 1,26 g de PHB em pó em um recipiente com tampa de 100 mL e adicionou-se 50 mL de clorofórmio. O recipiente contendo a solução polimérica, foi fechado, para evitar a evaporação do solvente e deixada sob agitação por 5 horas a 60°C. Após esse período, a solução foi deixada em repouso por 12 horas. Posteriormente, a mistura foi colocada novamente em agitação por 4 horas à temperatura ambiente, para a completa solubilização. Após esse período, a solução foi filtrada em um funil de vidro de 65 mm e utilizando um chumaço de algodão como meio filtrante.

13. Após essa etapa de filtração, adiciona-se 0,14 g de PEG à solução e essa retorna novamente para a agitação à 28°C por 1 h. Por último, a solução foi vertida em uma placa de Petri de dimensão de 140 x 20 mm até a evaporação total do solvente restando apenas o filme seco. A Figura 1 apresenta um esquema simplificando o processo de obtenção da blenda polimérica de PHB/PEG.

14. Os espectros de RMN dos filmes poliméricos foram obtidos nos espectrômetros Agilent 300 MHz e 400 MHz, a temperatura de 298K, usando CDCl_3 (99,9% deuterado) como solvente e referência interna, em um tubo de RMN de 5 mm. Foram realizados espectros de RMN dos filmes de PHB/PEG.

15. Os filmes de PHB/PEG foram esterilizados no equipamento “Gammacell”, modelo GC 220 na dose de 25 KGy , por meio de raios gama, provenientes de uma fonte ^{60}Co .

16. Amostras de filmes de PHB/PEG antes e após a esterilização foram submetidas aos testes termogravimétricos, para avaliar as taxas de perda de massa do material com o aumento da temperatura. Para a realização desta análise, foram utilizadas aproximadamente 20 mg das amostras na termobalança sob as seguintes condições: faixa de temperatura de 35–600°C; taxa de aquecimento de 10°C/min; e atmosfera de nitrogênio (N_2).

17. Os ensaios mecânicos foram realizados através do equipamento universal da marca EMIC 500, seguindo a norma da ASTM 882-12, sob as seguintes condições: corpo de prova de dimensão de 2,5 x 7,5 cm; velocidade da garra de 5 mm/min; distância inicial entre garras de 40 mm; e sem controle de temperatura e de umidade. As propriedades medidas foram tensão na ruptura, deformação específica e módulo de elasticidade.

18. O espectro do RMN ^1H do filme polimérico indica se houve a incorporação do PEG na matriz polimérica do PHB. Através do espectro obtido deste filme foi comprovado através de sinais espectroscópicos que houve de fato a incorporação do PEG no PHB.

19. A Figura 2 ilustra o espectro de RMN ^1H do filme de PHB/PEG. Através dessa figura pode-se visualizar a presença de três sinais característicos do polímero PHB e PEG. Os sinais característicos do PHB são 1,27 ppm (a), 2,56 ppm(b) e 5,22 ppm(d) que são referentes ao grupo metila; ao próton do grupo metileno; e aos prótons do grupo metino, respectivamente. Ainda nessa figura, verifica-se a presença do sinal espectroscópico (c) característico do PEG 6000 em 3,6 ppm referente ao grupo metileno. (SIMON-COLIN, C.; RAGUÉNÈS, G.; COZIEN, J.; GUEZENNEC, J. G. *Halomonas profundus* sp. nov., a new PHA-producing bacterium isolated from a deep-sea hydrothermal vent shrimp. *Journal of Applied Microbiology*, [s.l.], v. 104, n. 5, p.1425-1432, maio 2008; JELONEK, K.; Li, S.; KACZMARCZYK, B.; MARCINKOWSKI, A.; ORCHEL, A.; MUSIAL-KULIK, M.; KASPERCZYK, J. Multidrug PLA-PEG filomicelles for concurrent delivery of anticancer drugs—The

influence of drug-drug and drug-polymer interactions on drug loading and release properties. *International Journal Of Pharmaceutics*, [s.l.], v. 510, n. 1, p.365-374, ago. 2016).

20. A estabilidade térmica dos filmes poliméricos antes e após a exposição à radiação gama foi avaliada através das curvas de TGA (análise termogravimétrica) e DTG (derivada da análise termogravimétrica). Os resultados da TGA mostraram que a temperatura máxima de degradação para os filmes de PHB/PEG não irradiado e PHB/PEG irradiado foram de 300°C e 293°C, respectivamente (Figura 3). Esse resultado mostra que a radiação gama na dose de 25 kGy causa uma pequena diminuição em torno de 7°C na temperatura máxima de degradação.

21. Os resultados das propriedades mecânicas medidas durante os ensaios mecânicos foram avaliados através do teste de Duncan com intervalo de confiança de 95%. Os valores das propriedades mecânicas (Tabela 1) mostraram que os filmes antes e após a radiação gama não apresentaram diferenças estatísticas para o nível de confiança de 95% segundo o teste de Duncan. Esses resultados comprovam que o PEG 6000 contribui para a estabilidade radiolítica de filmes de PHB, evitando assim a sua degradação e alterações em suas propriedades mecânicas após a esterilização.

Tabela 1. Propriedades mecânicas dos filmes de PHB/PEG aditivado com 15% de óleo de cravo (AE – Antes da Esterilização, DE – Depois da Esterilização).

| Amostras | Tensão na ruptura (MPa) | Deformação específica (%) | Módulo de Elasticidade (MPa) |
|--------------|-------------------------|---------------------------|------------------------------|
| AE - PHB/PEG | 12,57 ^a | 3,34 ^a | 430,97 ^a |
| DE - PHB/PEG | 11,47 ^a | 2,25 ^a | 387,77 ^a |

22. Breve descrição das figuras. As propriedades e vantagens da presente invenção se tornarão evidentes na descrição detalhada das características e resultados apresentados da invenção, com referências, figuras anexas.

23. Figura 1. Esquema do processo de desenvolvimento das blendas poliméricas pela técnica de evaporação do solvente (*solution casting*).

24. Figura 2. Espectro de RMN ¹H da amostra de PHB/PEG.

25. Figura 3. Curvas de TGA (a) e DTG (b) da amostra de PHB/PEG antes e após a irradiação gama.

REIVINDICAÇÕES

01. Estabilização radiolítica de blendas de filmes de poli(3-hidroxi-butirato)-PHB caracterizada pelo desenvolvimento de uma blenda polimérica com a incorporação do poli(etilenoglicol) – PEG 6000 g/mol.

02. Estabilização radiolítica de blendas de filmes de poli(3-hidroxi-butirato)-PHB e poli(etilenoglicol)-PEG 6000, de acordo com a reivindicação 01, caracterizado por a incorporação do PEG, que também está incluso nesse método de estabilização a incorporação de qualquer concentração e/ou tamanho molecular do poli(etilenoglicol) na matriz polimérica de poli(3-hidroxi-butirato) – PHB.

03. Estabilização radiolítica de blendas de filmes de poli(3-hidroxi-butirato)-PHB e poli(etilenoglicol)-PEG 6000, de acordo com a reivindicação 01, caracterizado por a incorporação do PEG, também se encontra incluso no método de estabilização a utilização de doses de radiação gama aplicado ao material polimérico na faixa entre 0 a 50 KGy.

FIGURAS

FIGURA 1

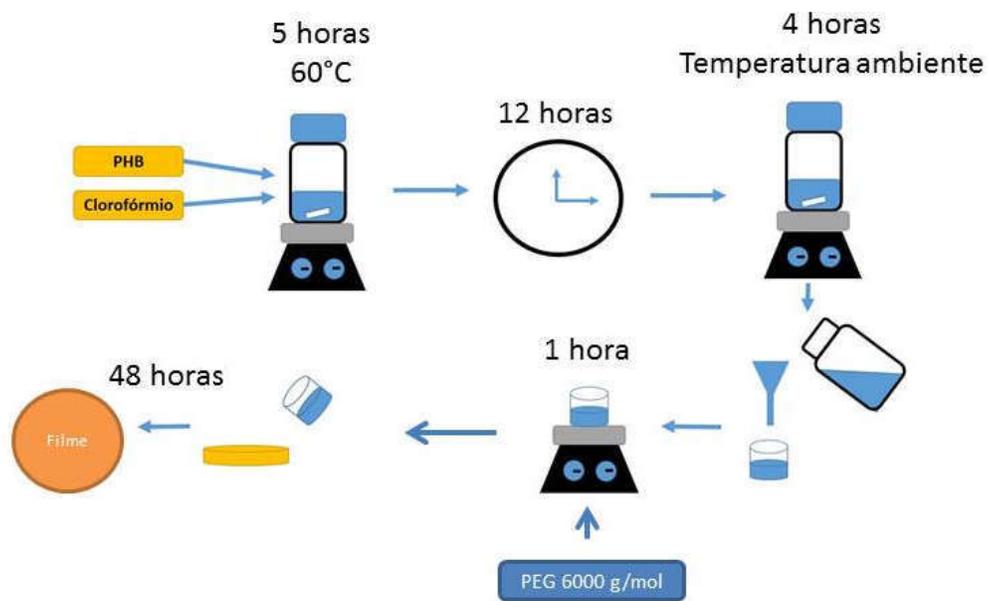


FIGURA 2

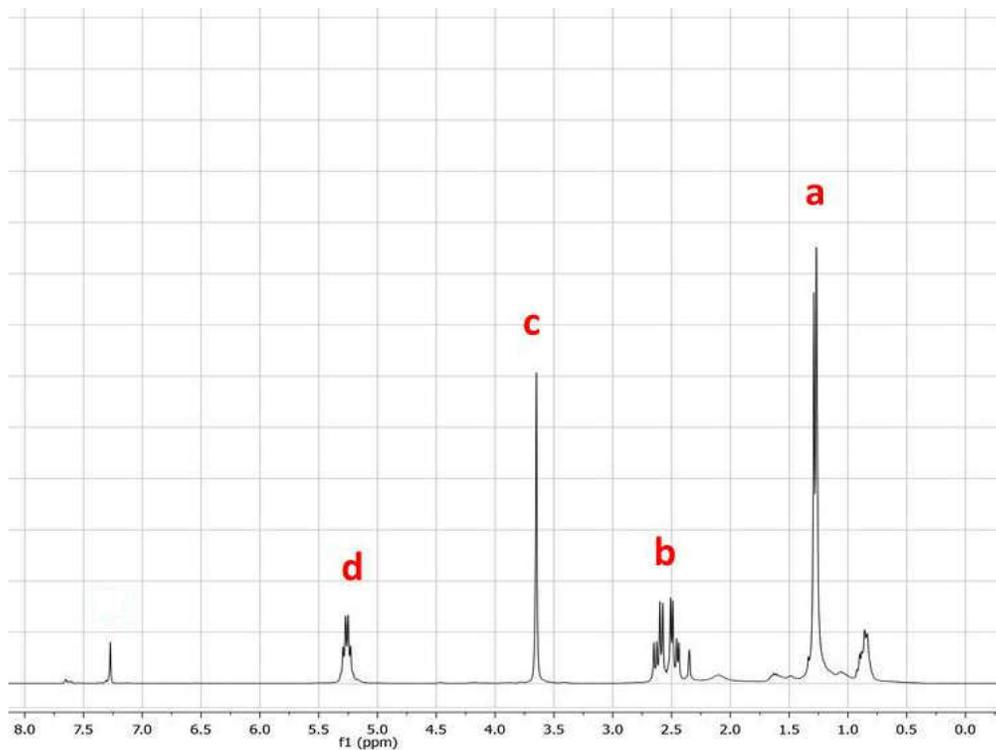
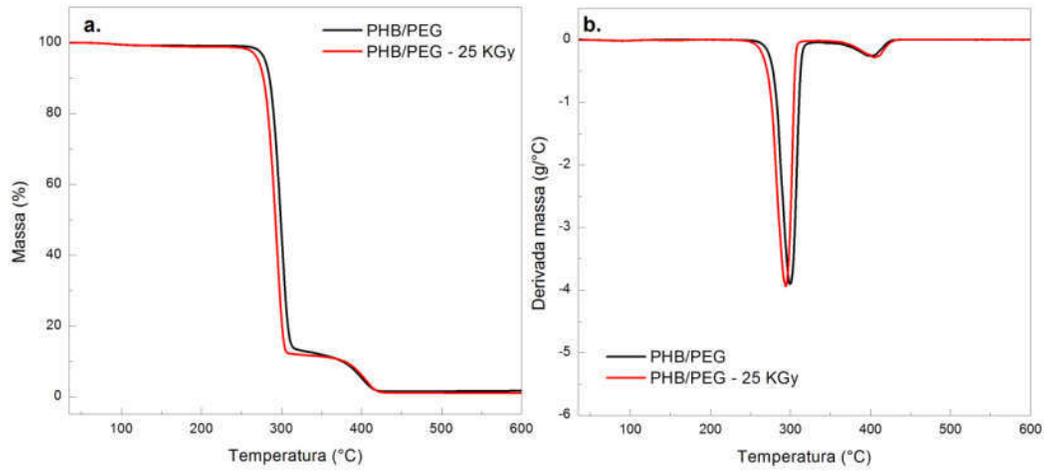


FIGURA 3



RESUMO

ESTABILIZAÇÃO RADIOLÍTICA DE BLENDA DE FILMES DE POLI(3-HIDROXIBUTIRATO)-PHB E POLI(ETILENOGLICOL)-PEG 6000

A invenção refere-se à utilização do poli(etilenoglicol) - PEG de massa molecular 6000 g/mol para a incorporação na matriz polimérica de poli(3-hidroxitirato) - PHB formando uma blenda polimérica que apresente resistência a esterilização por radiação gama. A blenda polimérica de PHB/PEG foi desenvolvida pela técnica de evaporação do solvente (*solution casting*). Através da técnica de ressonância magnética nuclear (RMN) comprovou-se a incorporação do PEG 6000 (g/mol) entre as estruturas do PHB. Utilizando o ensaio mecânico de tração e a análise termogravimétrica (TGA) observou-se que os filmes esterilizados na dose 25 KGy não apresentaram mudanças significativas nas propriedades mecânicas e térmicas do material, portanto, indicando uma estabilização do PHB após receber essa quantidade de radiação, consequentemente, comprovando que esse material tem grande potencialidade para aplicações que requerem condições ideais de assepsia. Uma vez que o PHB puro quando submetido ao processo de esterilização fica totalmente fragmentado.