



## DESENVOLVIMENTO DE MATERIAIS A BASE DE POLIFOSFATO DE CÁLCIO E POLÍMEROS BIOCOMPATÍVEIS PARA APLICAÇÕES ÓSSEAS.

Joalen Pereira do Monte<sup>1\*</sup>, Graziela Barbosa de Almeida Silva<sup>2</sup>, Juliana S.A. Falcão<sup>3</sup>, José Fernando Dagnone Figueiredo<sup>2</sup>, Beate Saegesser Santos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Interfaces, Nanomateriais e Sistemas Coloidais, UFPE; <sup>2</sup>UFRPE-UACSA;  
<sup>3</sup>Curso de Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande  
\*joalenpm@gmail.com

### INTRODUÇÃO

Baseado na semelhança química entre a hidroxiapatita (HAp),  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  e os sais de fosfato de cálcio, cimentos ósseos baseados em derivados de fosfato de cálcio (CPC) são estudados e desenvolvidos desde meados de 1980. Pela semelhança química entre esses compostos, os CPCs, em geral, apresentam propriedades fundamentais (e.g. biocompatibilidade, baixa toxicidade e bioatividade). Os CPCs podem ser produzidos em formas diversificadas, desde grânulos até composições injetáveis.<sup>[1]</sup> Uma das classes de materiais difundidas na produção dos CPCs são os compósitos, devido à abrangência e composição quase que ilimitada, incorporando materiais híbridos, fibrosos e matrizes variadas. Além disso, a característica básica de um compósito é combinar, a nível microscópico, pelo menos, duas fases distintas denominadas matriz e reforço.<sup>[2]</sup> Atualmente, o esforço na área de síntese de biomateriais compósitos está concentrado no desenvolvimento de compósitos poliméricos e cerâmicos com alta estabilidade das interfaces dos componentes, a fim de melhorar propriedades mecânicas específicas e a interação com os tecidos.<sup>[3]</sup>

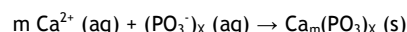
Este trabalho apresenta o desenvolvimento e caracterização de materiais à base de polifosfato de cálcio (PFCa), poli álcool vinílico (PVA) e alginato (Alg), ressaltando as propriedades básicas de um biomaterial e as desejadas, como biocompatibilidade, moldabilidade e propriedades mecânicas semelhantes ao tecido ósseo. Características intrínsecas ao polifosfato de cálcio, como: semelhança química com a HAp, baixa toxicidade e biocompatibilidade. O desenvolvimento dos CPCs neste trabalho foi baseado na produção de materiais compósitos, com o PFCa atuando como carga inorgânica e matriz, enquanto o PVA e Alg compõem a matriz orgânica e o reforço do compósito. Estes polímeros são utilizados na composição de biomateriais para a fabricação de próteses, e outros dispositivos médicos, incluindo sistemas utilizados como cartilagem articular, por suas propriedades físicas, natureza viscoelástica, flexibilidade, além de biocompatibilidade.<sup>[4][5]</sup> A metodologia empregada baseou-se na formação de PFCa em um meio aquoso contendo PVA e/ou Alg, onde há a precipitação do sal no material orgânico. Este método agrega as partículas inorgânicas nas cadeias macromoleculares do polímero. O agregado forma um produto tridimensional na escala micrométrica.

### MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais à base de PFCa foram obtidos por precipitação do material inorgânico na presença do material polimérico. Resumidamente, o PVA (Aldrich, 99%+) ou alginato de sódio (Dinâmica, PA) foi dissolvido em água, sob aquecimento entre uma faixa de temperatura de 55 - 80°C. Após completa dissolução do polímero, adicionou-se uma quantidade fixa de hexametáfosfato de sódio (Aldrich, 96%), seguindo com a adição de cloreto de cálcio diidratado (Química Moderna) em proporções de Ca:Pff, como 5:1, 6:1 e 8:1. A adição do sal de  $\text{Ca}^{2+}$  foi sucedida de formação de um sólido branco. Os experimentos foram mantidos entre pH ~ 6 - 7. Os sólidos obtidos foram caracterizados através de (i) MEV - Microscopia eletrônica de varredura, (ii) EDS - Espectroscopia de energia dispersiva, (iii) TGA - Análise termogravimétrica, (iv) DSC - Calorimetria diferencial de varredura e (v) Espectroscopia Raman e (vi) Confocal Raman.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os processos que levaram a preparação do compósito de PFCa ( $\text{Ca}_m(\text{PO}_3)_n$ ) foram baseados na seguinte reação:



Como o polifosfato de sódio (Pff) é um polímero inorgânico, o grau de polimerização deste composto foi determinado pela análise do seu espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$ , Figura 1.

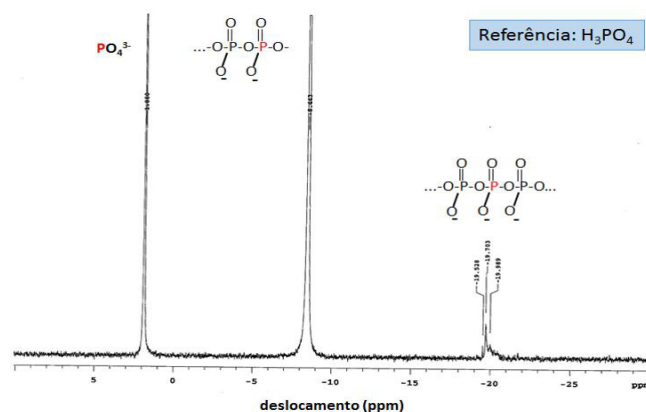


Figura 1. Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  do polifosfato de sódio.

Para o polifosfato são observados duas regiões de deslocamentos químicos: -8 ppm e -20 ppm. Nesse caso, foi utilizado a relação entre as áreas dos picos dos espectros referente a P encontrados no fim e meio da cadeia. A Equação 1 relaciona a área do pico de agrupamentos fosfatos internos a cadeia,  $A_{int}$ , com a área do pico dos agrupamentos terminais,  $A_{ter}$ . Como há dois grupos terminais, a razão entre as áreas é multiplicada por dois para se obter o número de P intermediários, e somado por dois devido aos dois P terminais.<sup>[6]</sup> Logo, utilizando a Equação 1:

$$X = 2(A_{int}/A_{ter}) + 2 \quad \text{Equação 1}$$

Foi obtido o grau de polimerização desse composto,  $X \approx 10$ . Partindo desses resultados foram ajustadas as quantidades dos reagentes e a reação de precipitação do PFOCa.

A caracterização por TGA de algumas amostras e reagentes, como mostra a Figura 2, detalha a perda percentual de massa da amostra com o aumento de temperatura em um dado intervalo de tempo. A análise da Figura 2 revelou a resistência térmica de uma amostra produzida com PVA (VJP04) e outra amostra com PVA e Alg (AJP01) e foi observado que o produto VJP04 obteve maior resistência térmica. Além disso, os polímeros Alg e PVA também foram caracterizados e observou-se que o PVA possui maior perda de massa numa faixa de temperatura que varia de 35 ° - 800 °C.

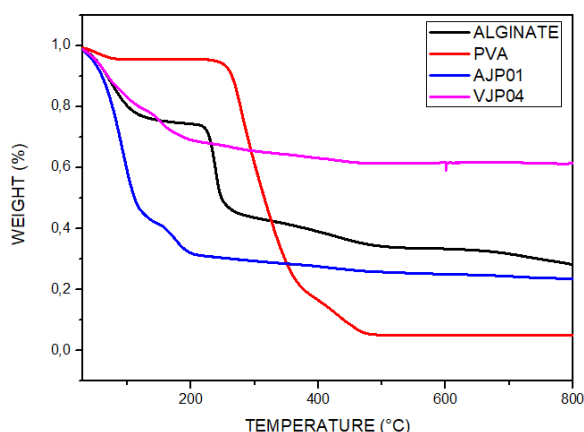


Figura 2. Curvas termogravimétricas das amostras AJP01 (em azul), VJP04 (em magenta) e dos polímeros Alg (em preto) e PVA (em vermelho).

Os materiais obtidos foram reproduzidos em duplicata e a Tabela 1 mostra alguns valores referentes à perda de massa com a temperatura dos CPCs, onde foram variadas a razão Ca:Pff, os polímeros e a composição química com acréscimo de  $Mg^{2+}$ . As perdas de massa desses materiais são correspondentes, principalmente, a perda de água e a decomposição da fase orgânica. As faixas que se apresentam constantes a partir de temperatura >400 °C na Figura 2 correspondem a matriz inorgânica de PFOCa.

Tabela 1. Dados da composição das amostras em função da perda percentual de massa com a temperatura (30 ° - 800 °C).

Composição	Perda de Massa (%)	Composição	Perda de Massa (%)
PVA	96	PVA + PFOCa 8:1	17 - 25
Alginato	77	PVA + PFOCa 6:1	16 - 25
PVA + Pff	83	PVA+PFOCa+PFOmg	38 - 45
Pff + Ca	17	PVA + Alg + PFOCa	76

A Figura 3 mostra amostras que foram produzidas com PVA. Foram avaliadas a morfologia e a relação P/Ca dos CPCs por MEV e EDS. Nota-se que os materiais das Figuras 3(a) e 3(c) possuem estruturas escamosas em suas superfícies de largura variando 2,5 - 20 µm, enquanto que o da Figura 3(b) apresenta cavidades com diâmetros variando entre 1,9 - 12,5 µm em alguns pontos da superfície, o que

acrescenta interesse na reprodução de CPCs como estes. Além disso, a técnica de MEV acoplada ao EDS revelou dados semi quantitativos de análise elementar, revelando os seguintes padrões de P/Ca: 1,48, 1,06 e 1,22 (Fig. 3(a), (b) e (c) respectivamente).

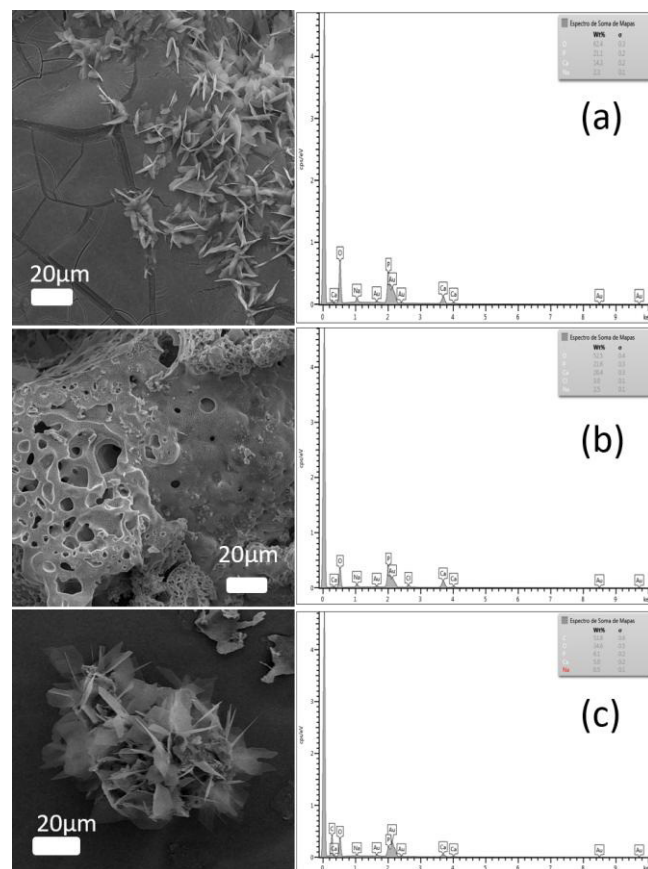


Figura 3. Microscopia eletrônica de varredura e espectroscopia de energia dispersiva das amostras (a) Ca:Pff 6:1, (b) Ca:Pff 8:1 e (c) Ca:Pff 6:1 - fase inorgânica.

CPCs produzidos com Alg também tiveram suas morfologias caracterizadas por MEV, revelando formas distintas dos materiais anteriores. Nota-se a presença de estruturas cúbicas de larguras entre 10 - 54 µm, certamente causadas pela possibilidade de complexação do Alg com os íons  $Ca^{2+}$ , onde o íon é quelatado pelos monômeros, B-D-manuronila e α-L-gulonila, constituintes das cadeias poliméricas de Alg.

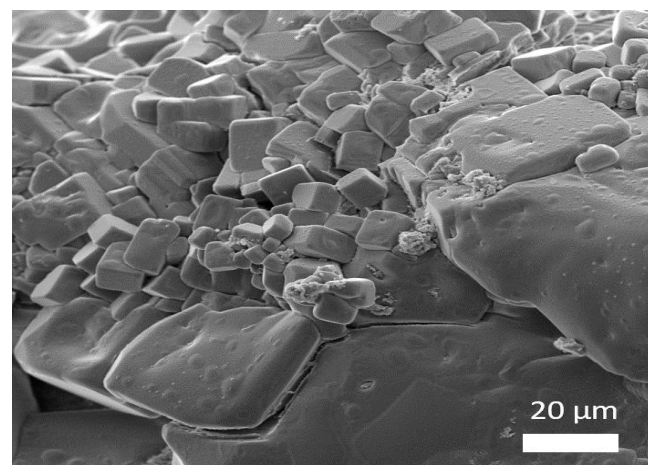
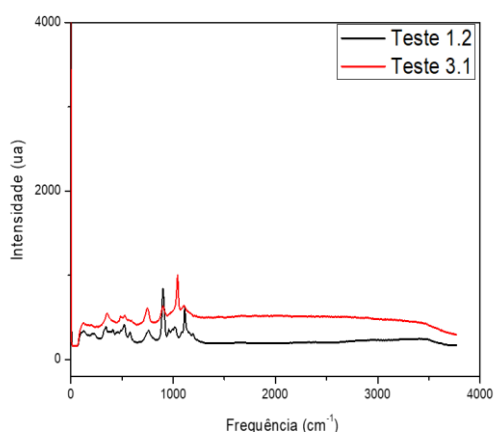


Figura 4. Microscopia eletrônica de varredura de CPCs de PFOCa e Alginato.

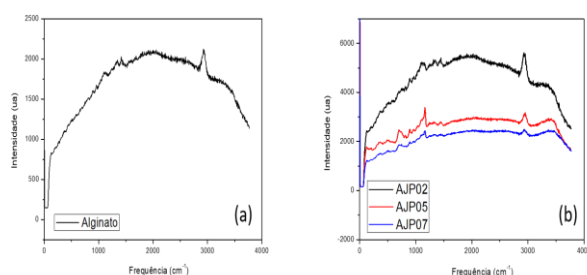
Para definir os componentes básicos dos CPCs foi feita espectroscopia Raman dos reagentes, onde foram estudados alguns estiramentos. Os dados extraídos dos sinais de Raman dos reagentes foram (a) PVA: 2908  $\text{cm}^{-1}$ , (b) Pff: 675 e 1164  $\text{cm}^{-1}$ , (c)  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : 122 e 1631  $\text{cm}^{-1}$ , um terceiro sinal foi observado em 3400  $\text{cm}^{-1}$  referente a água de hidratação, e (d)  $\text{MgCl}_2$ : 203, 567 e 1587  $\text{cm}^{-1}$ . Sinais referentes a água foram encontrados em regiões entre 3350 - 3500  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros referentes aos compósitos contendo PVA e PfoCa foram analisados e notou-se a ausência de picos característicos ao PVA na região de 2908  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 5) sugerindo que o PVA não se encontra na composição do material, sendo descartado nos processos de lavagem dos CPCs, não podendo ser enquadrado como um compósito pela ausência de uma das fases.



**Figura 5.** Espectros Raman dos CPCs à base de PfoCa. Os testes 1.2 e 3.1 foram produzidos com a proporção Ca:Pff 6:1.

A análise por espectroscopia Raman do alginato revelou espalhamento de luz, distorcendo levemente o seu espectro. Alguns assinalamentos das bandas foram feitos, ao qual revelou um pico acentuado em 2900  $\text{cm}^{-1}$  e leves picos na faixa de frequência 1000 - 1300  $\text{cm}^{-1}$ , Figura 6(a). Os assinalamentos feitos no espectro do alginato foram observados nos compósitos que o possuíam na fase orgânica, Figura 6(b). Com picos referentes a matriz inorgânica na região de 1000 - 1350  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura 6.** Espectroscopia Raman do (a) Alginato e (b) dos CPCs produzidos com PfoCa e Alginato.

## CONCLUSÕES

Estes resultados mostram que é possível obter CPCs de PfoCa reproduzíveis e com diferentes composições percentuais de polifosfato de cálcio e polímeros biocompatíveis, avaliando a razão Ca/P para devida aplicação óssea.

Adicionalmente, esse estudo possibilitou a análise da metodologia e de alguns parâmetros que podem influenciar na composição e obtenção dos CPCs. No entanto, ainda há a necessidade de caracterizar a porosidade dos materiais obtidos e compará-los com as estruturas presentes no tecido ósseo, além da realização de

testes *in vivo* que possibilite a investigação da reação do corpo ao biomaterial.

## REFERÊNCIAS

- SUGAWARA, S.; ASAOKA, K.; DING, S. Calcium phosphate-based cements: clinical needs and recent progress. *J. Mater. Chem. B*, 2013, 1, 1081.
- NETO, F. N.; PARDINI, L. C. *Compósitos estruturais: ciência e tecnologia*. São Paulo: Edgar Blucher, 2006, 1ed.
- REZWAN, K. et al. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composites scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, v 27, 2006, p 3413-3431.
- PRAPTOWIDODO, V. S. 2005. Influence of Swelling on Water Transport Through PVA-Based Membrane. *Journal of Molecular Structure*, p. 207-212.
- HEUSSINGER, C. 2007. Nonaffine rubber elasticity for stiff polymer networks. *Physical review*, pp. 1-12.
- LIMA, E. C. O. et al. Fracionamento de polifosfato de sódio e caracterização por RMN de  $^{31}\text{P}$ : um experimento para aulas de físico-química experimental. *Quim Nova*, v 33, n 9, São Paulo, 2010.