



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**TESE DE DOUTORADO**

**FOSFATOS DE CÁLCIO MESOPOROSOS E COMO  
NANOCOMPÓSITOS COM SÍLICA: SÍNTESE,  
CARACTERIZAÇÃO E ENSAIOS DE LIBERAÇÃO  
CONTROLADA DE FÁRMACO**

**ANE JOSANA DANTAS FERNANDES**

*João Pessoa - PB - Brasil*

*Setembro/ 2011*



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**TESE DE DOUTORADO**

**FOSFATOS DE CÁLCIO MESOPOROSOS E COMO  
NANOCOMPÓSITOS COM SÍLICA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E  
ENSAIOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO**

**ANE JOSANA DANTAS FERNANDES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Centro de Ciências Exatas e da Natureza, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Doutora em Química pela Universidade Federal da Paraíba.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Gardênnia da Fonseca  
Co-orientador: Prof. Dr. José Geraldo de Paiva Espínola

*João Pessoa – PB - Brasil*

*Setembro/ 2011*

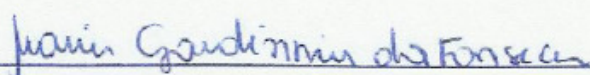
F363f      Fernandes, Ane Josana Dantas.  
Fosfatos de cálcio mesoporosos e como nanocompósitos com sílica: síntese, caracterização e ensaios de liberação controlada de fármaco / Ane Josana Dantas Fernandes.- João Pessoa, 2011.  
168f. : il.  
Orientadora: Maria Gardênnia da Fonseca  
Co-orientador: José Geraldo de Paiva Espínola  
Tese (Doutorado) – UFPB/CCEN  
1. Química. 2. Hidroxiapatitas mesoporosas. 2. Cinética de termodecomposição. 3. Nanocompósitos de monetita/sílica. 4. Fármaco – liberação controlada.

UFPB/BC

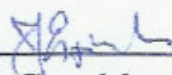
CDU: 54(043)

# Fosfatos de Cálcio Mesoporosos e Como Nanocompósitos com Sílica: Síntese, Caracterização e Ensaio de Liberação Controlada de Fármaco

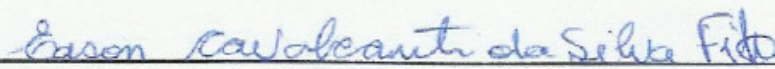
Aprovada pela banca examinadora:



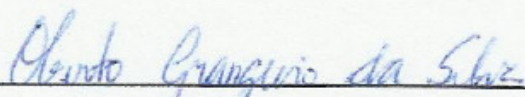
Prof. Dra. Maria Gardênia da Fonseca  
Orientadora/Presidente



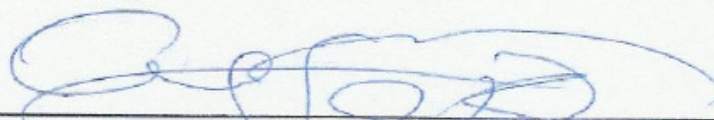
Prof. Dr. José Geraldo de Paiva Espínola  
2º. Orientador



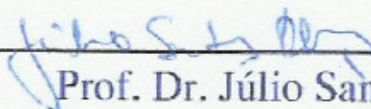
Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho  
Examinador



Prof. Dr. Oberto Grangeiro da Silva  
Examinador



Prof. Dr. Ary da Silva Maia  
Examinador



Prof. Dr. Júlio Santos Rebouças  
Examinador

Aos meus pais, **José Dantas** e **Girlene**, aos meus irmãos, **Ana Josane**, **Janair** e **Josely**, aos cunhados **Pedro** e **Edilma** e sobrinha **Ana Luíza** bem como a toda **família** e **amigos**, por todo amor e companheirismo, **Dedico.**

## AGRADECIMENTOS

- ❖ A **Deus**, fonte única e suprema da sabedoria, agradeço pelo dom da vida e do amor e por me dar coragem para vencer mais esta etapa em minha vida;
- ❖ À professora **Dr<sup>a</sup> Maria Gardênnia da Fonseca**, pela dedicação, orientação e amizade, o meu muito obrigada;
- ❖ Ao professor **Dr. José Geraldo de Paiva Espínola**, pela paciência, orientação, dedicação, meus agradecimentos e profunda admiração;
- ❖ Aos demais professores do LCCQS, **Dr<sup>a</sup> Luiza Arakaki, Dr. Ercules Epaminondas, Dr. Severino Oliveira, Dr. Júlio Rebouças, Dr. Wagner, Dr. Fernando Volpi** e a todos os demais professores que ministraram as disciplinas da Pós-Graduação, em especial à **Dr<sup>a</sup>. Iêda Garcia** e **Dr. Régis Botelho** (*In memoriam*) pelos valiosos conhecimentos transmitidos. A todos o meu agradecimento;
- ❖ Aos funcionários **Marcos Pequeno, Lúcia e Itânio**, pelos serviços prestados;
- ❖ Ao meu irmão **Dr. Josely Fernandes** da UEPB pelo auxílio nas análises estatísticas;
- ❖ A todos os colegas e amigos do laboratório que fazem ou fizeram parte deste trabalho: **Albaneide, Ana Fernanda, Ana Paula, Oberto, Ulysses, Márcia Maria, Vaeudo, Michelle, Kaline, Vera, Ramon, Hundemberg, Saloana, André, Edson, Victor Hugo, Josiane, Israel, Jonas, Evandro, Handerson, Jackeline, Franklin, Ricardo, Hariane, Dariston, Katharinne, Iran, Helenise, Raquel** pela amizade e companheirismo;
- ❖ Em especial a **Iran, Katharinne** e **Hundemberg** pela ajuda na parte experimental;

- ❖ Ao laboratório de Termoquímica de Materiais (LATMAT) do IQ/UNICAMP, na pessoa do professor Dr. **Cláudio Airoidi** e professor Dr. **José Alencar Simone**;
- ❖ A Prof<sup>a</sup> **Dr<sup>a</sup>. Rosa Valéria Amorim** pela disponibilização do fármaco para as análises de liberação controlada;
- ❖ A Prof<sup>a</sup> **Dr<sup>a</sup>. Ana Paula** pelo encaminhamento das análises de TG na UFRN e Prof. **Dr. Edson**, pelas análises de DRX realizadas na UFPI;
- ❖ A professora **Dr<sup>a</sup>. Ilda, Wellington e Célio** pela disponibilização do equipamento de UV-Vis;
- ❖ A **Kaline, Ramon e Vaeudo** do IQ/UNICAMP (LATMAT) pelo encaminhamento das amostras;
- ❖ À **CAPES** pelo apoio financeiro no período inicial do Doutorado;
- ❖ Aos diretores do **IFPB Campus Sousa e Cabedelo**, por me liberarem dois dias na semana para realização das atividades experimentais e a todos que fazem parte dos Campus, pelo companheirismo e amizade.

## RESUMO

**Título:** Fosfatos de cálcio mesoporosos e como nanocompósitos com sílica: síntese, caracterização e ensaios de liberação controlada de fármaco

**Autora:** Ane Josana Dantas Fernandes

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Gardênnia da Fonseca

**Co-orientador:** Prof. Dr. José Geraldo de Paiva Espínola

A principal aplicação dos fosfatos de cálcio é como biomateriais, para serem usados como enxerto ou implante ósseo. A obtenção de biocerâmicas mesoporosas permitiu o uso destes materiais como carreadores de fármacos, que são incorporados à estrutura porosa para serem subsequentemente liberados de forma controlada do enxerto ou implante ósseo para o tecido adjacente e com uma cinética bem estabelecida. Outra característica desejável aos biomateriais é possuir uma boa estabilidade química para não serem dissolvidos em meios ácidos, particularmente em  $\text{pH} < 4,00$ . Os objetivos deste trabalho incluíram a síntese, caracterização e aplicação de biomateriais de fosfatos de cálcio, como hidroxiapatitas mesoporosas e nanocompósitos de monetita/sílica. A hidroxiapatita mesoporosa foi avaliada em ensaios de liberação de fármaco. A estabilidade dos nanocompósitos, preparados pelo método sol-gel, variando a concentração do TEOS nas sínteses, foi investigada com respeito à estabilidade química em sistemas ácidos, incluindo um estudo detalhado da cinética de decomposição térmica da segunda etapa de perda de massa da monetita e do nanocompósito CaPSil2. Das vinte e uma hidroxiapatitas porosas preparadas usando dois surfactantes catiônicos, o brometo de hexadeciltrimetilamônio e o brometo de miristiltrimetilamônio e o surfactante aniônico dodecilsulfato de sódio, variando-se as concentrações, as razões de aquecimento e as temperaturas de calcinação, somente a amostra HA-MTAB-60-673/5 foi mesoporosa, enquanto as demais foram nanoporosas, como indicaram as isotermas de adsorção de  $\text{N}_2$ . A matriz HA-MTAB-60-673/5 foi aplicada em ensaios de liberação controlada de fármaco. Este material foi sintetizado usando o surfactante brometo de miristiltrimetilamônio na concentração de  $60 \text{ mmol.dm}^{-3}$ ; a mesoestrutura híbrida intermediária foi calcinada a uma razão de aquecimento de  $5 \text{ K.min}^{-1}$ , na temperatura de  $673 \text{ K}$  por  $6 \text{ h}$  em condições isotérmicas e em  $\text{O}_2$ , resultando na HA-MTAB-60-673/5 com área superficial de  $89 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ , volume de poro de  $0.56 \text{ cm}^3.\text{g}^{-1}$  e diâmetro médio de poro de  $23.96 \text{ nm}$ . As hidroxiapatitas nanoporosas apresentaram uma redução na cristalinidade. A matriz mesoporosa foi aplicada na liberação controlada do antibiótico benzil penicilina-G, tendo uma retenção ( $N_t$ ) de  $2012 \text{ mg.g}^{-1}$  (fármaco/suporte) em  $10 \text{ min}$ , que foi aproximadamente nove vezes maior que a hidroxiapatita precursora. O perfil de liberação seguiu o modelo de Higuchi, com uma liberação de  $52\%$  do fármaco em um tempo de  $41 \text{ h}$ . A incorporação covalente da sílica na superfície da monetita resultou em quatro nanocompósitos de monetita/sílica com volume de célula unitária reduzido e menos cristalinos à medida que aumenta a quantidade sílica nas estruturas dos sólidos. O aumento da imobilização reduziu as espécies  $\text{Q}^3$ , conforme RMN de  $^{29}\text{Si}$ , que contribuíram substancialmente para a perda de massa observada pela TG. Pelos ensaios de estabilidade química, os nanocompósitos de fosfato de cálcio e sílica tornaram-se mais estáveis quimicamente em relação ao fosfato precursor, particularmente em  $\text{pH} < 4.00$ . A cinética de decomposição térmica da segunda etapa de perda de massa da monetita e CaPSil2 foi estudada por métodos não-isotérmicos. O FWO forneceu uma energia de ativação ( $E_a$ ) de  $200,87$  e  $228,14 \text{ kJ.mol}^{-1}$  e o método de Coats-Redfern resultou em  $E_a$  de  $178,43$  e  $165,84 \text{ kJ.mol}^{-1}$  e fator pré-exponencial ( $A$ ) de  $9,53 \cdot 10^{13}$  e  $1,16 \cdot 10^{13} \text{ s}^{-1}$ , para monetita e CaPSil2, respectivamente. Uma boa descrição dos dados experimentais foi obtida ao empregar o modelo de nucleação ( $A_2$ ) de Avrami-Erofeev.

**Palavras chave:** hidroxiapatitas mesoporosas, nanocompósitos de monetita/sílica, liberação controlada de fármaco, cinética de termodecomposição.



## ABSTRACT

**Title:** Mesoporous calcium phosphates and as silica nanocomposites: synthesis, characterization and controlled drug delivery essay

**Author:** Ane Josana Dantas Fernandes

**Advisers:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Gardênnia da Fonseca  
Prof. Dr. José Geraldo de Paiva Espínola

The main application of calcium phosphates is as biomaterials, which are used as graft or bone implants. The preparation of mesoporous bioceramics allowed the use of these materials as drug carriers, as drugs incorporated into porous structure would be subsequently released upon grafting/implantation into the surrounding tissue in a controlled manner, with well-established kinetics. Improved chemical stability, particularly toward acids is a desirable feature of these biomaterials, as calcium phosphates dissolve at  $\text{pH} < 4.00$ . The objectives of this work included the synthesis, characterization and application of calcium phosphate biomaterials, i.e., mesoporous hydroxyapatites and monetite/silica nanocomposites. The mesoporous hydroxyapatite was studied as drug carriers. The stability of the nanocomposites, prepared via the sol-gel method by varying the content of TEOS, were investigated with respect to chemical (acid) and thermal stability, including a detailed study on the thermal decomposition kinetics of for the second mass loss of monetite and the nanocomposite CaPSil2. Among the twenty one porous hydroxyapatites prepared using two cationic surfactants, the hexadecyltrimethylammonium bromide and myristyltrimethylammonium bromide and sodium dodecyl sulfate as anionic surfactant, at various concentrations, heating rates, and calcination temperatures, only HA-MTAB-60-673/5 was mesoporous, whereas the remaining one were nanoporous, as indicated by  $\text{N}_2$  adsorption isotherms. HA-MTAB-60-673/5 was forwarded to drug uptake and release studies. This material was synthesized using  $60 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$  myristyltrimethylammonium bromide as surfactant; the hybrid mesostructure intermediate was heated at  $5 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$  to 673 K and calcinated isothermally at 673 K for 6 h under  $\text{O}_2$  to yield HA-MTAB-60-673/5 with surface area of  $89 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ , pore volume of  $0,56 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ , and average pore diameter of 23.96 nm. Increasing calcination heating rate did not increase crystallinity. The solid was able to uptake the antibiotic benzyl penicillin-G in a  $2012 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$  ratio (drug/support) in 10 min, which was  $\sim 9$ -fold greater than that of precursor hydroxyapatite. The drug release profile followed the Higuchi model with the release of 52% of the drug in a time of 41 h. The covalent incorporation of silica onto the monetite surface yielded four monetite/silica nanocomposites that had unit cell volume and crystallinity reduced as silica content increased. Increased immobilization reduced  $\text{Q}^3$  species, as shown by  $^{29}\text{Si}$  NMR, and contributed substantially to mass loss on TG studies. Calcium phosphate/silica nanocomposites were more stable toward acid dissolution than the respective phosphate precursor, particularly at  $\text{pH} < 4.00$ . The kinetics of the second mass loss stage of the thermal decomposition of monetite and CaPSil2 was studied by non-isothermal methods. FWO method provided activation energies ( $E_a$ ) of 200.87 and 228.14  $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  and Coats-Redfern method provided activation energies ( $E_a$ ) of 178.43 and 165.84  $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  and pre-exponential factors ( $A$ ) of  $9.53 \times 10^{13}$  and  $1.16 \times 10^{13} \text{ s}^{-1}$  for monetite and CaPSil2, respectively. A good description of experimental data was achieved by using the Avrami-Erofeev nucleation model (A2).

**Keywords:** mesoporous hydroxyapatites, monetite/silica nanocomposites, controlled drug delivery, thermodecomposition kinetic.

## SUMÁRIO

<b>1.0 - INTRODUÇÃO.....</b>	<b>02</b>
<b>1.1 - REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>04</b>
1.1.1 - Fosfatos de cálcio .....	04
1.1.1.1 – Hidroxiapatita.....	06
1.1.1.2 - Fosfato dicálcio anidro ou monetita .....	09
1.1.2 - Sólidos porosos.....	10
1.1.3 - Síntese de fosfatos de cálcio mesoporosos.....	11
1.1.4 – Surfactantes.....	11
1.1.4.1 - Concentração micelar crítica (CMC).....	13
1.1.5 - Métodos de síntese de materiais mesoporosos.....	16
1.1.6 - Fosfatos de cálcio mesoporosos.....	20
1.1.7 - Liberação controlada de fármacos.....	25
1.1.7.1 - Materiais mesoporosos como sistemas de liberação de fármacos	26
1.1.7.2 - Cinética de liberação do fármaco.....	32
1.1.8 - Aplicações dos fosfatos de cálcio mesoporosos como biomateriais e nanocompósitos de monetita/sílica.....	36
1.1.9 - Estudo cinético de decomposição térmica por termogravimetria (TG).....	38
1.1.9.1 - Método de Flynn-Wall-Ozawa (FWO).....	41
1.1.9.2 - Método de Coats-Redfern.....	42
<b>1.2 - OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
1.2.1 - Objetivo Geral.....	43
1.2.2 - Objetivos específicos.....	43
<b>2.0 - METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....</b>	<b>46</b>
2.1 - Fosfatos de cálcio mesoporosos.....	46
2.1.1 - Reagentes químicos.....	46
2.1.2 - Preparação de soluções.....	46
2.1.2.1 - Solução tampão amoniacal.....	46
2.1.2.2 - Solução dos surfactantes.....	47
2.1.2.3 - Solução tampão fosfato (PBS).....	47

2.1.3 - Síntese da hidroxiapatita .....	47
2.1.4 - Síntese das mesoestruturas híbridas.....	48
2.1.5 - Obtenção das hidroxiapatitas mesoporosas a partir da calcinação das mesoestruturas híbridas.....	50
2.1.6 - Ensaio de adsorção do fármaco benzil penicilina-G na hidroxiapatita e na matriz mesoporosa HA-MTAB-60-400/5.....	52
2.1.6.1 - Efeito do tempo.....	53
2.1.6.2 - Efeito da concentração.....	55
2.1.6.3 - Ensaio de liberação do fármaco.....	56
2.2- Nanocompósitos de monetita/sílica.....	56
2.2.1 - Reagentes químicos.....	56
2.2.2 - Síntese da monetita.....	57
2.2.3 - Síntese dos nanocompósitos de monetita/sílica.....	58
2.2.4 - Ensaio de estabilidade química.....	59
2.3 - Técnicas de caracterização.....	59
2.3.1 - Difractometria de raios-X (DRX).....	59
2.3.2 - Espectrometria de absorção na região do infravermelho (IV).....	59
2.3.3 - Análise termogravimétrica (TG).....	59
2.3.4 - Ressonância magnética nuclear de <sup>29</sup> Si (RMN <sup>29</sup> Si).....	60
2.3.5 - Ressonância magnética nuclear de <sup>31</sup> P (RMN <sup>31</sup> P).....	60
2.3.6 - Fluorescência de raios-X (FRX).....	60
2.3.7 - Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	60
2.3.8 - Medidas de adsorção/dessorção de N <sub>2</sub> .....	61
2.3.9 - Análise elementar de C, H e N.....	61
<b>3.0 - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>63</b>
3.1 - Hidroxiapatitas mesoporosas.....	63
3.1.1 - Propriedades texturais por adsorção de N <sub>2</sub> .....	64
3.1.1.1 - Isotermas de adsorção de N <sub>2</sub> .....	64
3.1.1.2 - Distribuição do diâmetro de poro pelo método BJH.....	74
3.1.2 - Análise elementar de C, H e N.....	79
3.1.3 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV).....	81
3.1.4 - Análise termogravimétrica (TG).....	89
3.1.5 - Difractometria de raios-X (DRX).....	100

3.2 - Ensaio adsorptivos da benzil penicilina-G.....	115
3.2.1 - Ensaio de liberação da benzil penicilina-G.....	118
3.3 - Nanocompósitos de monetita/sílica.....	120
3.3.1 - Difractometria de raios-X (DRX).....	120
3.3.2 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV).....	126
3.3.3 - Análise termogravimétrica (TG).....	127
3.3.4 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de silício <sup>29</sup> Si no estado sólido (RMN <sup>29</sup> Si).....	130
3.3.5 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de fósforo <sup>31</sup> P no estado sólido (RMN <sup>31</sup> P).....	133
3.3.6 - Fluorescência de raios-X (FRX).....	134
3.3.7 - Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	134
3.4 - Avaliação da estabilidade química.....	135
3.5 - Estudo cinético de decomposição térmica por termogravimetria para monetita e o nanocompósito de monetita/sílica (CaPSil2).....	137
3.5.1 - Estudo cinético de decomposição térmica por termogravimetria para a monetita.....	137
3.5.1.1 - Método de Flynn-Wall-Ozawa (FWO) para monetita.....	139
3.5.1.2 - Método de Coats-Redfern para monetita.....	140
3.5.2 - Estudo cinético de decomposição térmica por termogravimetria para CaPSil2.....	144
3.5.2.1 - Método de Flynn-Wall-Ozawa (FWO) para CaPSil2.....	146
3.5.2.2 - Método de Coats-Redfern para CaPSil2.....	146
<b>4.0 - CONCLUSÕES.....</b>	<b>152</b>
<b>5.0 - REFERÊNCIAS.....</b>	<b>156</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1- Estrutura da célula unitária da hidroxiapatita.....	07
Figura 1.2- Estrutura da hidroxiapatita ao longo do eixo <i>c</i> .....	07
Figura 1.3- Estrutura da célula unitária da monetita.....	10
Figura 1.4- Representação esquemática da síntese de fosfato de cálcio mesoporoso.....	11
Figura 1.5- Tipos de surfactantes. Convencionais (A) e (B), bola-anfifílicos (C) e (D) e gemini (E) e (F).....	12
Figura 1.6- Métodos de determinação da CMC por condutividade específica (a) e por outras técnicas (b).....	15
Figura 1.7- Diferentes morfologias das estruturas micelares.....	16
Figura 1.8- Principais rotas de síntese de materiais mesoestruturados. A mesoestrutura pode ser previamente formada (rota A), ou ser um processo cooperativo (rota B). Na rota C há presença de blocos nanoconstruídos (NBB).....	17
Figura 1.9- Representação esquemática dos diferentes tipos de interface existentes entre o fosfato de cálcio (I) e o surfactante (S).....	19
Figura 1.10- Funcionalização da parede dos poros em materiais mesoporosos e estruturas de alguns fármacos usados nestes sistemas.....	29
Figura 1.11- Tamanhos comparativos de alendronato (0,83 nm), ibuprofeno (1,01 nm) e BSA (10 nm X 6 nm) usados nos testes de adsorção e liberação.....	30
Figura 1.12- Parâmetros que governam a capacidade de adsorção de moléculas ativas biologicamente.....	31
Figura 1.13- Perfis de liberação do fármaco em materiais mesoporosos.....	35
Figura 2.1- Representação esquemática do procedimento de síntese da hidroxiapatita.....	48
Figura 2.2- Direcionadores (1) CTAB, (2) SDS e (3) MTAB.....	49
Figura 2.3- (a) Hidroxiapatitas sintetizadas (A) HA-CTAB-673/5, (B) HA-SDS-673/10 e (C) HA-MTAB-673/5 e (b) forno de calcinação da EDG Equipamentos.....	51

Figura 2.4- Representação esquemática da síntese das hidroxiapatitas nanoporosas.....	52
Figura 2.5- Incubadora modelo TE-420 da TECNAL.....	53
Figura 2.6- Espectro de absorção da benzil penicilina-G na região do ultravioleta.....	54
Figura 2.7- Curva de calibração de 1 a 10 ppm para a benzil penicilina-G.....	54
Figura 2.8- Representação esquemática da síntese da monetita.....	57
Figura 2.9- Representação esquemática da síntese dos nanocompósitos.....	58
Figura 3.1- (a) Tipos de isotermas de adsorção na classificação de BDDT. $V$ é o volume de gás adsorvido, $P_0$ é a pressão de saturação e $P/P_0$ é a pressão relativa e (b) Tipos mais frequentes de histerese e sua relação com o formato dos poros.....	65
Figura 3.2- Isotermas de adsorção de $N_2$ para os sólidos (i) HA-CTAB-CMC, (ii) HA-SDS-CMC e (iii) HA-MTAB-CMC calcinados a $\beta$ de $5 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ , variando-se a temperatura em (a) 573, (b) 673 e (c) 773 K.....	67
Figura 3.3- Isotermas de adsorção de $N_2$ para os sólidos (i) HA-CTAB-CMC, (ii) HA-SDS-CMC e (iii) HA-MTAB-CMC calcinados a $T$ de 673 K, variando-se a razão de aquecimento ( $\beta$ ) em (a) 2, (b) 5 e (c) $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ .....	68
Figura 3.4- Isotermas de adsorção de $N_2$ para os sólidos (a) HA-CTAB-CMC, (b) HA-SDS-CMC e (c) HA-MTAB-CMC, calcinados a $T$ de 673 K, variando-se a razão de aquecimento ( $\beta$ ) em (i) 2, (ii) 5 e (iii) $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ .....	69
Figura 3.5- Isotermas de adsorção de $N_2$ para os sólidos (i) HA-CTAB-673/5 (a), HA-CTAB-3-673/5 (b), HA-CTAB-6-673/5 (c), (ii) HA-SDS-673/10 (a), HA-SDS-30-673/10 (b), HA-SDS-60-673/10 (c) e (iii) HA-MTAB-673/5 (a), HA-MTAB-30-673/5 (b), HA-MTAB-60-673/5 (c).....	70
Figura 3.6- Esquema ilustrativo do sistema de poros.....	74
Figura 3.7- Distribuição BJH de diâmetro de poro para os sólidos (i) HA-CTAB-CMC, (ii) HA-SDS-CMC e (iii) HA-MTAB-CMC calcinados a $\beta$ de $5 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ , variando-se a temperatura em (a) 573, (b) 673 e (c) 773 K.....	75
Figura 3.8- Distribuição BJH de diâmetro de poro para os sólidos (i) HA-CTAB-CMC, (ii) HA-SDS-CMC e (iii) HA-MTAB-CMC calcinados a 673 K, variando-se a razão de aquecimento ( $\beta$ ) em (a) 2, (b) 5 e (c) $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ .....	76

Figura 3.9- Distribuição BJH de diâmetro de poro para os sólidos (a) HA-CTAB-CMC, (b) HA-SDS-CMC e (c) HA-MTAB-CMC, calcinados a 673 K, variando-se a razão de aquecimento ( $\beta$ ) em (i) 2, (ii) 5 e (iii) 10 K.min <sup>-1</sup> .....	77
Figura 3.10- Distribuição BJH de diâmetro de poro para os sólidos (i) HA-CTAB-673/5 (a), HA-CTAB-3-673/5 (b), HA-CTAB-6-673/5 (c), (ii) HA-SDS-673/10 (a), HA-SDS-30-673/10 (b), HA-SDS-60-673/10 (c) e (iii) HA-MTAB-673/5 (a), HA-MTAB-30-673/5 (b), HA-MTAB-60-673/5 (c).....	78
Figura 3.11- Isoterma de adsorção de N <sub>2</sub> e distribuição BJH de diâmetro de poro para HA-MTAB-60-673/5.....	79
Figura 3.12- Espectros de IV para (i) HA (a), HA-CTAB-CMC (b), HA-SDS-CMC (c), HA-MTAB-CMC (d) e (ii) HA (a), HA-CTAB-CMC (b), HA-CTAB-3 (c) e HA-CTAB-6 (d).....	82
Figura 3.13- Espectros de IV para (i) HA (a), HA-SDS-CMC (b), HA-SDS-30 (c), HA-SDS-60 (d) e (ii) HA (a), HA-MTAB-CMC (b), HA-MTAB-30 (c) e HA-MTAB-60 (d).....	83
Figura 3.14- Espectros de IV para (i) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-573/5, (d) HA-CTAB-673/5, (e) HA-CTAB-773/5 e (ii) (a) HA, (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-573/5, (d) HA-SDS-673/5, (e) HA-SDS-773/5.....	85
Figura 3.15- Espectros de IV para (i) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-573/5, (d) HA-MTAB-673/5, (e) HA-MTAB-773/5 e (ii) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-673/2, (d) HA-CTAB-673/5 e (e) HA-CTAB-673/10..	86
Figura 3.16- Espectros de IV para (i) (a) HA, (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-673/2, (d) HA-SDS-673/5, (e) HA-SDS-673/10 e (ii) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-673/2, (d) HA-MTAB-673/5 e (e) HA-MTAB-673/10.....	87
Figura 3.17- Espectros de IV para (i) (a) HA, (b) HA-CTAB-673/5, (c) HA-CTAB-3-673/5, (d) HA-CTAB-6-673/5; (ii) (a) HA, (b) HA-SDS-673/10, (c) HA-SDS-30-673/10, (d) HA-SDS-60-673/10; (iii) (a) HA, (b) HA-MTAB-673/5, (c) HA-MTAB-30-673/5 e (d) HA-MTAB-60-673/5.....	88
Figura 3.18- TG e DTG das moléculas direcionadoras (a) CTAB, (b) SDS e (c) MTAB.....	89

Figura 3.19- Análise termogravimétrica (TG) para (i) (a) HA e mesoestruturas híbridas (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-MTAB-CMC, (d) HA-SDS-CMC; (ii) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-3 e (d) HA-CTAB-6; (iii) (a) HA, (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-30 e (d) HA-SDS-60; (iv) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-30 e (d) HA-MTAB-60.....	92
Figura 3.20- Análise termogravimétrica (TG) para (i) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-673/2, (d) HA-CTAB-673/5 e (e) HA-CTAB-673/10; (ii) (a) HA, (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-673/2, (d) HA-SDS-673/5 e (e) HA-SDS-673/10; (iii) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-673/2, (d) HA-MTAB-673/5 e (e) HA-MTAB-673/10.....	95
Figura 3.21- Análise termogravimétrica (TG) para (i) (a) HA, (b) HA-CTAB-673/5, (c) HA-CTAB-3-673/5, (d) HA-CTAB-6-673/5; (ii) (a) HA, (b) HA-SDS-673/10, (c) HA-SDS-30-673/10, (d) HA-SDS-60-673/10; (iii) (a) HA, (b) HA-MTAB-673/5, (c) HA-MTAB-30-673/5 e (d) HA-MTAB-60-673/5.....	98
Figura 3.22- DRX da hidroxiapatita (a) e deconvolução do pico referente ao plano (002) (b).....	100
Figura 3.23- DRX de (i) (a) HA (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-SDS-CMC, (d) HA-MTAB-CMC e (ii) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-3, (d) HA-CTAB-6	101
Figura 3.24- DRX de (i) (a) HA (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-30, (d) HA-SDS-60 e (ii) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-30 e (d) HA-MTAB-60	102
Figura 3.25- DRX de (i) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-573/5, (d) HA-CTAB-673/5, (e) HA-CTAB-773/5, (ii) (a) HA, (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-573/5, (d) HA-SDS-673/5, (e) HA-SDS-773/5 e (iii) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-573/5, (d) HA-MTAB-673/5 e (e) HA-MTAB-773/5.....	104
Figura 3.26- DRX de (i) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-673/2, (d) HA-CTAB-673/5, (e) HA-CTAB-673/10 e (ii) (a) HA, (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-673/2, (d) HA-SDS-673/5, (e) HA-SDS-673/10 e (iii) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-673/2, (d) HA-MTAB-673/5 e (e) HA-MTAB-673/10.....	107
Figura 3.27- DRX de (i) (a) HA-CTAB-673/5, (b) HA-CTAB-3-673/5, (c) HA-CTAB-6-673/5, (ii) (a) HA-SDS-673/10, (b) HA-SDS-30-673/10, (c) HA-SDS-60-673/10 e (iii) (a) HA-MTAB-673/5, (b) HA-MTAB-30-673/5 e (c) HA-MTAB-60-673/5.....	109



Figura 3.28- Deconvolução do pico referente ao plano (002) da HA-CTAB-3 (a), HA-CTAB-6 (b), HA-SDS-30 (c), HA-SDS-60 (d), HA-MTAB-30 (e) e HA-MTAB-60 (f).....	111
Figura 3.29- Deconvolução do pico referente ao plano (002) da HA-CTAB-CMC (a), HA-CTAB-573/5 (b), HA-CTAB-673/5 (c), HA-CTAB-773/5 (d), HA-CTAB-673/2 (e), HA-CTAB-673/10 (f).....	112
Figura 3.30- Deconvolução do pico referente ao plano (002) da HA-SDS-CMC (a), HA-SDS-573/5 (b), HA-SDS-673/5 (c), HA-SDS-773/5 (d), HA-SDS-673/2 (e), HA-SDS-673/10 (f).....	113
Figura 3.31- Deconvolução do pico referente ao plano (002) da HA-MTAB-CMC (a), HA-MTAB-573/5 (b), HA-MTAB-673/5 (c), HA-MTAB-773/5 (d), HA-MTAB-673/2 (e), HA-MTAB-673/10 (f).....	114
Figura 3.32- Deconvolução do pico referente ao plano (002) da HA-CTAB-3-673/5 (a), HA-CTAB-6-673/5 (b), HA-SDS-30-673/10 (c), HA-SDS-60-673/10 (d), HA-MTAB-30-673/5 (e), HA-MTAB-60-673/5 (f).....	115
Figura 3.33- Fórmula estrutural espacial da benzil penicilina-G.....	116
Figura 3.34- Isoterma de tempo para adsorção da benzil penicilina-G na superfície (a) Hidroxiapatita e (b) HA-MTAB-60-673/5.....	116
Figura 3.35- Isoterma de concentração para adsorção da benzil penicilina-G na superfície da hidroxiapatita.....	117
Figura 3.36- Isoterma de concentração para adsorção da benzil penicilina-G na superfície HA-MTAB-60-673/5.....	118
Figura 3.37- (a) Perfil de liberação da benzil penicilina-G na matriz mesoporosa e (b) Modelo de Higuchi para o estudo da liberação da benzil penicilina-G na matriz mesoporosa.....	119
Figura 3.38- Difratoograma de raios-X da monetita.....	121
Figura 3.39- Difratoogramas de raios-X para (a) monetita, (b) CaPSil1, (c) CaPSil2, (d) CaPSil3 e (d) CaPSil4.....	121
Figura 3.40- Variação dos volumes da célula unitária (a) monetita (calculado), (b) monetita (experimental) e seus nanocompósitos.....	123
Figura 3.41- Deconvolução do pico referente ao plano (001) da monetita (a), CaPSil1 (b), CaPSil2 (c), CaPSil3 (d), e CaPSil4 (e).....	124

Figura 3.42- Espectros na região do infravermelho para a) monetita, (b) CaPSil1, (c) CaPSil2, (d) CaPSil3 e (d) CaPSil4.....	126
Figura 3.43- Curva termogravimétrica e sua derivada para a monetita.....	128
Figura 3.44- Curvas termogravimétricas de (a) monetita, (b) CaPSil4, (c) CaPSil3, (d) CaPSil2 e (e) CaPSil1.....	129
Figura 3.45- Espectro de RMN $^{29}\text{Si}$ para (a) CaPSil1, (b) CaPSil2, (c) CaPSil3 e (d) CaPSil4.....	131
Figura 3.46- Correlação entre a composição dos nanocompósitos, perda de massa e RMN $^{29}\text{Si}$ .....	132
Figura 3.47- Espectro de RMN $^{31}\text{P}$ para (a) Monetita, (b) CaPSil1, (c) CaPSil2, (d) CaPSil3 e (e) CaPSil4.....	133
Figura 3.48- Microscopias eletrônicas de Varredura para a monetita.....	134
Figura 3.49- Microscopia eletrônica de varredura para (a) CaPSil1, (b) CaPSil2, (c) CaPSil3 e (e) CaPSil4.....	135
Figura 3.50- Variação do teor de cálcio após 48 h para monetita pura e seus compósitos com sílica em solução de pH controlado.....	136
Figura 3.51- Curva TG/DTG para a monetita.....	138
Figura 3.52- Gráficos $\alpha$ versus T (K) para as razões de aquecimento (a) 5, (b) 10 e (c) 20 $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$ para monetita.....	138
Figura 3.53- Gráfico $E_a$ versus $\alpha$ obtido pelo método FWO para monetita.....	139
Figura 3.54- Gráficos alfa (calculado e experimental) versus temperatura para modelos A2, A3 e A4 com $\beta$ de 5 (a), 10 (b), e 20 (c) $\text{k}\cdot\text{min}^{-1}$ para monetita.....	142
Figura 3.55- Gráficos alfa (calculado e experimental) versus temperatura para modelos P2, P3 e P4 com $\beta$ de 5 (a), 10 (b), e 20 (c) $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$ para monetita.....	143
Figura 3.56- Gráficos alfa (calculado e experimental) versus temperatura para modelos D1 e F0/R1 com $\beta$ de 5 (a), 10 (b), e 20 (c) $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$ para monetita.....	144
Figura 3.57- Curva TG/DTG para CaPSil2.....	145
Figura 3.58- Gráficos $\alpha \times T$ (K) para as razões de aquecimento em $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$ (a) 5, (b) 10, (c) 15 e (d) 20 para o nanocompósito CaPSil2.....	145
Figura 3.59- Gráfico $E_a \times \alpha$ obtido pelo método FWO para CaPSil2.....	146
Figura 3.60- Gráficos alfa (calculado e experimental) versus temperatura para modelos A2, A3 e A4 com $\beta$ de 5 (a), 10 (b), 15 (c) e 20 (d) $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$ para CaPSil2.....	148

Figura 3.61- Gráficos alfa (calculado e experimental) <i>versus</i> temperatura para modelos P2, P3 e P4 para $\beta$ de 5 (a),10 (b),15 (c) e 20 (d) K.min <sup>-1</sup> para CaPSil2.....	149
Figura 3.62- Gráficos alfa (calculado e experimental) <i>versus</i> temperatura para modelos D1 e F0/R1 para $\beta$ de 5 (a),10 (b),15 (c) e 20 (d) K.min <sup>-1</sup> para CaPSil2.....	150

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1- Exemplos de ortofosfatos de cálcio.....	05
Tabela 1.2- Exemplo de alguns surfactantes.....	13
Tabela 2.1- Concentrações empregadas nas sínteses das mesoestruturas híbridas e CMC dos surfactantes CTAB, SDS e MTAB.....	49
Tabela 3.1- Dados das isotermas de adsorção de N <sub>2</sub> para os sólidos na CMC calcinados em três temperaturas diferentes (T) a $\beta$ de 5 K.min <sup>-1</sup> .....	72
Tabela 3.2- Dados das isotermas de adsorção de N <sub>2</sub> para os sólidos na CMC calcinados a 673 K, variando-se a razão de aquecimento $\beta$ em 2, 5 e 10 K.min <sup>-1</sup> .....	72
Tabela 3.3- Dados das isotermas de adsorção de N <sub>2</sub> para as demais hidroxiapatitas nanoporosas.....	73
Tabela 3.4- Análise elementar de C, H e N para as nanoestruturas híbridas.....	80
Tabela 3.5- Bandas de absorção na região do infravermelho para as nanoestruturas híbridas.....	84
Tabela 3.6- Dados das curvas termogravimétricas dos direcionadores.....	90
Tabela 3.7- Dados das curvas termogravimétricas dos sólidos antes da calcinação.....	93
Tabela 3.8- Dados das curvas termogravimétricas das hidroxiapatitas nanoporosas calcinadas a diferentes razões de aquecimento.....	96
Tabela 3.9- Dados das curvas termogravimétricas das hidroxiapatitas nanoporosas nas demais concentrações e melhor condição de calcinação.....	99
Tabela 3.10- Dados da amplitude, centro, largura à meia altura, área analítica e C <sub>R</sub> para a hidroxiapatita e nanoestruturas híbridas.....	102
Tabela 3.11- Dados da amplitude, centro, largura à meia altura, área analítica e C <sub>R</sub> para as hidroxiapatitas nanoporosas calcinadas com variação da temperatura.....	105
Tabela 3.12- Dados da amplitude, centro, largura à meia altura, área analítica e C <sub>R</sub> para as hidroxiapatitas nanoporosas calcinadas com variação da razão de aquecimento.....	108

Tabela 3.13- Dados da amplitude, centro, largura à meia altura, área analítica e $C_R$ para as hidroxiapatitas nanoporosas calcinadas com variação da concentração do direcionador.....	110
Tabela 3.14- Dados dos parâmetros de rede dos nanocompósitos a partir do programa REDE 93.....	122
Tabela 3.15 -Volumes de célula unitária da monetita e nanocompósitos.....	122
Tabela 3.16- Dados da amplitude, do centro e da largura à meia altura para a monetita e nanocompósitos, e seus respectivos erros.....	123
Tabela 3.17- Dados da cristalinidade relativa ( $C_R$ ) e tamanho de cristalito (D)...	125
Tabela 3.18- Bandas de absorção na região do infravermelho da monetita e nanocompósitos.....	127
Tabela 3.19- Resumos das perdas termogravimétricas nos vários nanocompósitos de fosfato de cálcio monetita e sílica entre 300-1200 K.....	129
Tabela 3.20- Dados de RMN $^{29}\text{Si}$ relativos aos sinais $Q^4$ , $Q^3$ e $Q^2$ e razão $Q^4/Q^3$ obtidos por deconvolução dos picos para os nanocompósitos.....	131
Tabela 3.21- Percentagens experimentais dos elementos Si, Ca e P obtidas pela fluorescência de raios-X.....	134
Tabela 3.22- Concentrações iniciais de cálcio nos nanocompósitos.....	136
Tabela 3.23- Dados da energia de ativação e coeficiente de determinação associado ao alfa selecionado fornecido pelo método FWO para monetita.....	140
Tabela 3.24- Parâmetros cinéticos fornecidos pelo método de Coats-Redfern pelo ajuste dos dados experimentais aos diversos modelos para monetita.....	141
Tabela 3.25- Dados da energia de ativação e coeficiente de determinação associado ao alfa selecionado fornecido pelo método FWO para CaPSil2.....	146
Tabela 3.26- Parâmetros cinéticos fornecidos pelo método de Coats-Redfern pelo ajuste dos dados experimentais aos diversos modelos para CaPSil2.....	147

## LISTA DE ABREVIÇÕES

- BDDT** Brunauer, Deming, Deming e Teller
- BET** Brunauer, Emmett e Teller
- BJH** Barret, Joyner e Halenda
- BSA** seroalbumina bovina
- Ca/P** razão molar entre cálcio e fósforo
- CCMs** microesferas de  $\text{CaCO}_3$
- CCPs** carboapatita mesoporosa
- ClAp** cloroapatita
- CMC** concentração micelar crítica
- CMK-3** carbono mesoporoso ordenado
- CPC** cimento de fosfato de cálcio
- CTAB** brometo de hexadeciltrimetilamônio (surfactante catiônico)
- DRX** difratometria de raios-X
- FAp** fluorapatita
- HA** hidroxiapatita
- HA-CTAB-CMC** estrutura híbrida sintetizada com CTAB na CMC
- HA-CTAB-3** estrutura híbrida sintetizada com CTAB na concentração  $3 \text{ mmol.dm}^{-3}$
- HA-CTAB-6** estrutura híbrida sintetizada com CTAB na concentração  $6 \text{ mmol.dm}^{-3}$
- HA-CTAB-573/5** hidroxiapatita porosa sintetizada com CTAB na CMC e calcinada a 573 K, a uma razão de  $5 \text{ K.min}^{-1}$
- HA-CTAB-673/5** hidroxiapatita porosa sintetizada com CTAB na CMC e calcinada a 673 K, a uma razão de  $5 \text{ K.min}^{-1}$
- HA-CTAB-773/5** hidroxiapatita porosa sintetizada com CTAB na CMC e calcinada a 773 K, a uma razão de  $5 \text{ K.min}^{-1}$
- HA-CTAB-673/2** hidroxiapatita porosa sintetizada com CTAB na CMC e calcinada a 673 K, a uma razão de  $2 \text{ K.min}^{-1}$
- HA-CTAB-673/10** hidroxiapatita porosa sintetizada com CTAB na CMC e calcinada a 673 K, a uma razão de  $10 \text{ K.min}^{-1}$
- HA-CTAB-3-673/5** hidroxiapatita porosa sintetizada com CTAB na concentração de  $3 \text{ mmol.dm}^{-3}$  e calcinada a 673 K, a uma razão de  $5 \text{ K.min}^{-1}$

**HA-CTAB-6-673/5** hidroxiapatita porosa sintetizada com CTAB na concentração de 6 mmol.dm<sup>-3</sup> e calcinada a 673 K, a uma razão de 5 K.min<sup>-1</sup>

**HA-SDS-CMC** estrutura híbrida sintetizada com SDS na CMC

**HA-SDS-30** estrutura híbrida sintetizada com SDS na concentração 30 mmol.dm<sup>-3</sup>

**HA-SDS-60** estrutura híbrida sintetizada com SDS na concentração 60 mmol.dm<sup>-3</sup>

**HA-SDS-573/5** hidroxiapatita porosa sintetizada com SDS na CMC e calcinada a 573 K, a uma razão de 5 K.min<sup>-1</sup>

**HA-SDS-673/5** hidroxiapatita porosa sintetizada com SDS na CMC e calcinada a 673 K, a uma razão de 5 K.min<sup>-1</sup>

**HA-SDS-773/5** hidroxiapatita porosa sintetizada com SDS na CMC e calcinada a 773 K, a uma razão de 5 K.min<sup>-1</sup>

**HA-SDS-673/2** hidroxiapatita porosa sintetizada com SDS na CMC e calcinada a 673 K, a uma razão de 2 K.min<sup>-1</sup>

**HA-SDS-673/10** hidroxiapatita porosa sintetizada com SDS na CMC e calcinada a 673 K, a uma razão de 10 K.min<sup>-1</sup>

**HA-SDS-30-673/10** hidroxiapatita porosa sintetizada com SDS na concentração de 30 mmol.dm<sup>-3</sup> e calcinada a 673 K, a uma razão de 10 K.min<sup>-1</sup>

**HA-SDS-60-673/10** hidroxiapatita porosa sintetizada com SDS na concentração de 60 mmol.dm<sup>-3</sup> e calcinada a 673 K, a uma razão de 10 K.min<sup>-1</sup>

**HA-MTAB-CMC** estrutura híbrida sintetizada com MTAB na CMC

**HA-MTAB-30** estrutura híbrida sintetizada com MTAB na concentração de 30 mmol.dm<sup>-3</sup>

**HA-MTAB-60** estrutura híbrida sintetizada com MTAB na concentração de 60 mmol.dm<sup>-3</sup>

**HA-MTAB-573/5** hidroxiapatita porosa sintetizada com MTAB na CMC e calcinada a 573 K, a uma razão de 5 K.min<sup>-1</sup>

**HA-MTAB-673/5** hidroxiapatita porosa sintetizada com MTAB na CMC e calcinada a 673 K, a uma razão de 5 K.min<sup>-1</sup>

**HA-MTAB-773/5** hidroxiapatita porosa sintetizada com MTAB na CMC e calcinada a 773 K, a uma razão de 5 K.min<sup>-1</sup>

**HA-MTAB-673/2** hidroxiapatita porosa sintetizada com MTAB na CMC e calcinada a 673 K, a uma razão de 2 K.min<sup>-1</sup>

**HA-MTAB-673/10** hidroxiapatita porosa sintetizada com MTAB na CMC e calcinada a 673 K, a uma razão de 10 K.min<sup>-1</sup>

**HA-MTAB-30-673/5** hidroxiapatita porosa sintetizada com MTAB na concentração de 30 mmol.dm<sup>-3</sup> e calcinada a 673 K, a uma razão de 5 K.min<sup>-1</sup>

**HA-MTAB-60-673/5** hidroxiapatita porosa sintetizada com MTAB na concentração de 60 mmol.dm<sup>-3</sup> e calcinada a 673 K, a uma razão de 5 K.min<sup>-1</sup>

**HLB** balanço hidrofílico-lipofílico

**I** fonte da estrutura inorgânica

**IUPAC** International Union of Pure and Applied Chemistry

**IV** espectroscopia de absorção na região do infravermelho

**LTC** direcionamento por cristal líquido

**M<sup>+</sup>** contra-íon (M<sup>+</sup> = Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)

**MEV** microscopia eletrônica de varredura

**Mh** massa molar da porção hidrofóbica do surfactante

**MTAB** brometo de miristiltrimetilamônio (surfactante catiônico)

**MM** massa molar

**NBB** blocos nanoconstruídos

**PBS** tampão fosfato

**PMMA** polimetilmetacrilato

**PhP** ácido fenilfosfônico

**P/P<sub>0</sub>** pressão relativa

**RMN** ressonância magnética nuclear

**S** surfactante

**SDS** dodecilsulfato de sódio (surfactante aniônico)

**TG** análise termogravimétrica

**UV-Vis** espectrometria de absorção na região do ultravioleta-visível

**X<sup>-</sup>** contra-íon (X<sup>-</sup> = Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>)



# *Capítulo I*

## *Introdução*

## 1.0 - INTRODUÇÃO

A síntese de biomateriais passou por grande avanço no campo dos implantes médicos e odontológicos, especialmente aqueles destinados à restauração ou reconstrução de partes e/ou funções do corpo, de maneira segura, confiável, econômica e fisiologicamente aceitável.

Entre os diversos biomateriais utilizados, podemos encontrar alguns tipos de fosfatos de cálcio, metais, cerâmicas, polímeros, plásticos, compósitos, vidros e cerâmicas vítreas. Cada um deles apresenta características próprias que os tornam adequados para o uso em determinadas regiões do organismo (VALLET-REGÍ, 2010).

Neste contexto, vários fosfatos de cálcio têm sido objeto de estudo no campo dos biomateriais por serem os principais constituintes minerais dos ossos. Dentre eles, podemos destacar a hidroxiapatita,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , que constitui aproximadamente 23% em massa dos ossos e 90% do esmalte dental e outros, como fosfato de octacálcio [ $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ], a monetita ( $\text{CaHPO}_4$ ), a brushita ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) que estão presentes em calcificações normais ou patológicas. Entre as características que credenciam os fosfatos de cálcio como biomateriais estão a biocompatibilidade, bioatividade e biodegradabilidade (DOROZHKIN, 2009). No entanto, eles apresentam baixa resistência mecânica e química e a incorporação da sílica aos fosfatos de cálcio tem por objetivo melhorar estas propriedades (ANMIN et al., 2007).

Por outro lado, desde a década de 90, uma nova classe de materiais, denominada de mesoporosos começou a ser estudada. Eles apresentam diâmetros de poro que variam entre 2 e 50 nm e possuem diversas aplicações em áreas como catálise, imobilização de enzimas, adsorção, liberação controlada de fármacos, sensores, dentre outros (ARIGA et al., 2007).

Os primeiros materiais mesoporosos obtidos foram as sílicas mesoporosas, sintetizadas por pesquisadores da Mobil Oil Corporation e denominados de família M41S (SOLER-LLIA et al., 2002). No caso dos fosfatos de cálcio mesoporosos, somente a partir do ano de 2003 é que começaram a ser sintetizados (SCHMIDT et al., 2006). Esses materiais com poros maiores podem alojar em seu interior as moléculas grandes dos fármacos para serem liberadas de forma controlada para o

organismo. Assim, a incorporação de fármacos em biomateriais implantáveis apresenta a vantagem da liberação do medicamento diretamente no tecido danificado, em concentrações desejadas. Isto resolve o problema do reduzido efeito terapêutico da administração no modo convencional ou sistêmico, já que o tecido ósseo apresenta uma limitada circulação sanguínea. Outras vantagens são a não exigência de posterior cirurgia para remoção do implante após a liberação total do fármaco, menor frequência na administração do agente ativo, aumentando o conforto do paciente e a eficácia do tratamento (WANG, 2009).

Dessa forma, neste trabalho objetiva-se sintetizar hidroxiapatitas mesoporosas para serem aplicadas como biomateriais carreadores do fármaco benzil penicilina-G, bem como sintetizar nanocompósitos de monetita/sílica e avaliar a estabilidade química. Um estudo cinético por análise termogravimétrica dos materiais monetita e nanocompósito monetita/sílica visando determinar os parâmetros cinéticos da principal etapa de perda de massa desses materiais, foi realizado.

## 1.1 - REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1.1 - Fosfatos de cálcio

Dentre os fosfatos, a família do fosfato de cálcio é bastante conhecida em virtude da importância biológica desses materiais. Um destaque especial tem sido dado às biocerâmicas de fosfato de cálcio por apresentarem ausência de toxicidade local e sistêmica, ausência de respostas a corpo estranho ou inflamações, e aparente habilidade em se ligar ao tecido hospedeiro (HORNEZ et al., 2007).

As principais aplicações dos fosfatos de cálcio estão na área médico-odontológica como no reparo de defeitos ósseos em aplicações odontológicas e ortopédicas, aumento de rebordo alveolar, coadjuvante na colocação de implantes metálicos, regeneração guiada de tecidos ósseos, reconstrução buco-maxilo-facial, equipamentos percutâneos, reparo e substituição de paredes orbitais, substituição do globo-ocular e recobrimento de implantes metálicos (ELLIOTT, 1994). Além disto, os fosfatos de cálcio também fornecem o suprimento de fosfatos que são extensamente utilizados na produção de fertilizantes (ATKINS, 2001), colunas cromatográficas, indústria de alimentos e na indústria farmacêutica, em cremes dentais, etc (LEE, 1996).

Na Tabela 1.1 são apresentados alguns tipos de ortofosfatos de cálcio (ELLIOTT, 1994), cuja classificação se baseia na razão molar Ca/P. Estes fosfatos podem ser sintetizados por diversos métodos, sendo que os fosfatos hidratados são sintetizados em temperatura ambiente e os anidros a temperaturas não muito elevadas (JINAWATH e SUJARIDWORAKUN, 2002).

Entre os fosfatos, destaque será dado à hidroxiapatita e à monetita que serão objetos deste estudo.

Tabela 1.1- Exemplos de ortofosfatos de cálcio

Nome	Fórmula	Ca/P	Símbolo	Estrutura cristalina	Parâmetros de rede	Grupo espacial
Hidroxiapatita	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	1,67	Hap	hexagonal	$a=b=9,432\text{Å}$ e $c=6,88\text{Å}$	$P6_3/m$
Cloroapatita	$Ca_{10}(PO_4)_6(Cl)_2$	1,67	Clap	hexagonal	$a=b=9,598\text{Å}$ e $c=6,776\text{Å}$	$P6_3/m$
Fluoroapatita	$Ca_{10}(PO_4)_6(F)_2$	1,67	Fap	hexagonal	$a=b=9,367\text{Å}$ e $c=6,884\text{Å}$	$P6_3/m$
Fosfato octacálcio	$Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4n,5H_2O$	1,33	OCP	tridínica	$a=19,692\text{Å}$ , $b=9,523\text{Å}$ , $c=6,835\text{Å}$ e $\alpha=90,15^\circ$ , $\beta=92,54^\circ$ , $\gamma=108,65^\circ$	$P\bar{1}$
Fosfato tetracálcio	$Ca_4(PO_4)_2O$	2,00	terCP	monoclínica	$a=7,023\text{Å}$ , $b=11,986\text{Å}$ , $c=9,473\text{Å}$ e $\beta=90,90^\circ$	$P2_1$
Fosfato de cálcio amorfo	$Ca_3(PO_4)_2nH_2O$	1,50	ACP			
Fosfato dicálcio dihidratado	$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$	1,00	DCPD	monoclínica	$a=5,812\text{Å}$ , $b=15,18\text{Å}$ , $c=6,239\text{Å}$ e $\beta=116,42^\circ$	$Ia$
Fosfato dicálcio anidro	$CaHPO_4$	1,00	DCPA	tridínica	$a=6,91\text{Å}$ , $b=6,627\text{Å}$ , $c=6,998\text{Å}$ e $\alpha=96,34^\circ$ , $\beta=103,82^\circ$ , $\gamma=88,33^\circ$	$P1$
Fosfato $\alpha$ -tricálcio	$\alpha-Ca_3(PO_4)_2$	1,50	$\alpha$ -TCP	monoclínica	$a=12,887\text{Å}$ , $b=27,280\text{Å}$ , $c=15,219\text{Å}$ e $\beta=126,20^\circ$	$P2_1/a$
Fosfato $\beta$ -tricálcio	$\beta-Ca_3(PO_4)_2$	1,50	$\beta$ -TCP	romboedral	$a=10,439\text{Å}$ e $c=37,375\text{Å}$	$R3c$

### 1.1.1.1 - Hidroxiapatita

A hidroxiapatita, de fórmula estequiométrica  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  ou  $\text{Ca}_5\text{OH}(\text{PO}_4)_3$  (HARDING et al., 2005; VILLACAMPA e GARCIA-RUIZ, 2000; ANDERSSON et al., 2005) também conhecida por monohidroxiortofosfato de pentacálcio ou HA (ELLIOTT, 1994), é o principal constituinte mineral dos ossos e dentes (KANDORI et al., 2004). Na natureza, a hidroxiapatita é um mineral muito raro, estando presente em rochas ígneas e metamórficas e em solos calcáreos. A fluorapatita FAp e a cloroapatita ClAp, isomorfos da hidroxiapatita, são mais abundantes que esta (ELLIOTT, 1994).

A química da HA é mais complexa que a da FAp e ClAp, pois quando obtida pelo método da precipitação em solução, pode formar outros fosfatos com razão molar Ca/P variando de 1,5 a 1,66 (ELLIOTT, 1994), além da HA estequiométrica, cuja Ca/P é de 1,67.

A hidroxiapatita cristaliza-se no sistema hexagonal, grupo espacial  $P6_3/m$  com parâmetros de rede  $a = b = 0,9432$  nm,  $c = 0,6881$  nm e  $Z = 1$ . A célula unitária hexagonal da hidroxiapatita contém dez íons cálcio localizados em sítios não equivalentes, quatro no sítio I ( $\text{Ca}_I$ ) e seis no sítio II ( $\text{Ca}_{II}$ ). Os íons cálcio localizados no sítio I estão alinhados em colunas, enquanto os íons cálcio do sítio II estão arranjados em triângulos equiláteros perpendiculares à direção  $c$  da estrutura. Os cátions do sítio I estão coordenados a seis átomos de oxigênio pertencentes a diferentes tetraedros de  $\text{PO}_4^{3-}$  e também a três outros átomos de oxigênio relativamente distantes. A existência destes dois sítios de íons cálcio traz consequências importantes para as hidroxiapatitas que contêm impurezas catiônicas, pois suas propriedades estruturais podem ser afetadas dependendo do sítio ocupado pelo cátion da impureza (MATHEW e TAKAGI, 2001). A estrutura da hidroxiapatita ao longo do eixo  $c$ , Figura 1.1, mostra os átomos de cálcio e oxigênio formando um arranjo hexagonal no plano perpendicular a este eixo que é o de mais alta simetria. As colunas constituídas pelo empilhamento de triângulos equiláteros de íons óxidos ( $\text{O}^{2-}$ ) e de íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) estão ligados entre si por íons fosfato. Os átomos de oxigênio dos íons hidroxila estão situados a 0,09 nm abaixo do plano formado pelos triângulos de cálcio e a ligação O-H forma um ângulo de aproximadamente  $30^\circ$  com a direção  $c$  conforme Figura 1.2. Dos quatro

átomos de oxigênio que constituem os grupos fosfatos, dois estão situados em planos perpendiculares à direção *c* e os outros dois são paralelos à esta direção (MATHEW e TAKAGI, 2001).

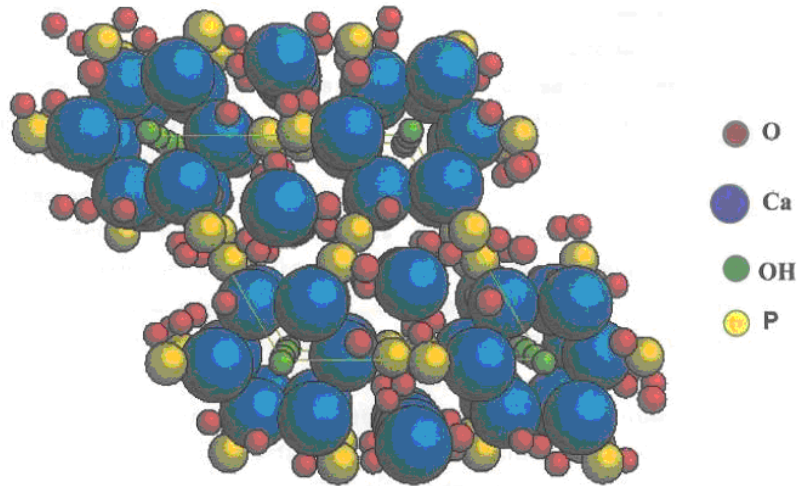


Figura 1.1- Estrutura da célula unitária da hidroxiapatita. Adaptado de (ELLIOTT, 1994).

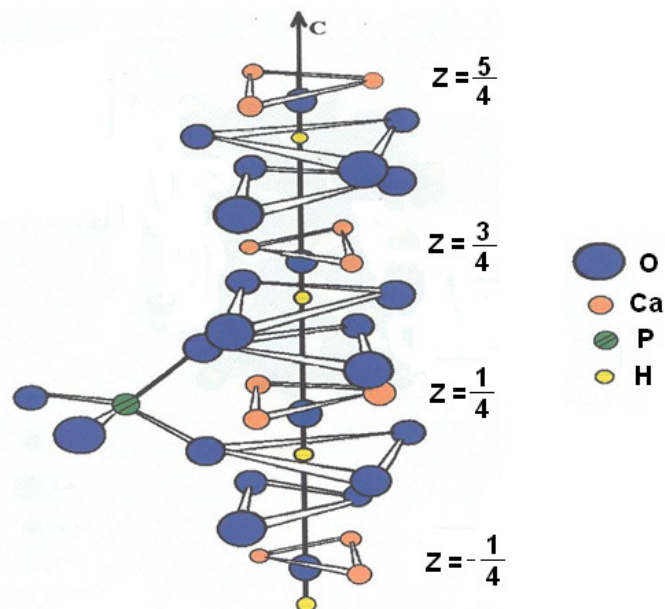


Figura 1.2- Estrutura da hidroxiapatita ao longo do eixo *c*. Adaptado de (ELLIOTT, 1994).

Os tetraedros dos grupos  $\text{PO}_4^{3-}$  estão arranjados de tal forma que possibilitam a formação de dois tipos de canais perpendiculares ao plano basal. O primeiro canal, com diâmetro de 0,20 nm, é paralelo aos eixos ternários e são ocupados por átomos de  $\text{Ca}_{(I)}$ . Em cada célula unitária, encontram-se dois canais ocupados por íons  $\text{Ca}_{(I)}$  que estão localizados em  $z = 0$  e  $z = \frac{1}{2}$  do parâmetro cristalino. O segundo canal que tem diâmetro de 0,30 a 0,35 nm, é constituído por íons  $\text{Ca}_{(II)}$  e estão localizados em  $z = \frac{1}{4}$  e  $z = \frac{3}{4}$ . No interior desses canais, dá-se a distinção entre a forma hexagonal e a monoclinica. Na estrutura hexagonal, o grupo hidroxila ocupa apenas 50% das posições estatisticamente possíveis (MATHEW e TAKAGI, 2001).

As deformações na rede causadas pelo deslocamento das hidroxilas tornam a estrutura monoclinica com um arranjo mais fechado (grupo espacial  $P2_1/b$ ) e parâmetros de rede  $a = 0,9421$  nm,  $b = 2a$ ,  $c = 0,6881$  nm e  $\gamma = 120^\circ$  (ELLIOTT, 1994). Neste caso, há duas unidades ou mais por célula unitária, comparada à célula unitária da estrutura hexagonal. Os íons  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{PO}_4^{3-}$  ocupam posições similares à da estrutura hexagonal, porém os íons  $\text{OH}^-$  estão localizados em duas diferentes colunas (MATHEW e TAKAGI, 2001).

As hidroxiapatitas podem sofrer substituições isomorfas (iso ou heteroiônica), que podem ser definidas como uma substituição de um íon por outro em uma rede cristalina, mantendo a estrutura básica original (CHIANG et al., 1997). O íon de cálcio pode ser substituído parcialmente por cátions monovalentes ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), divalentes ( $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ) ou trivalentes ( $\text{Y}^{3+}$ ). Entre as substituições aniônicas, são significativas as de  $\text{OH}^-$  por  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ , e  $\text{PO}_4^{3-}$  por  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{AsO}_4^{3-}$  e  $\text{VO}_4^{3-}$ . Algumas substituições ocorrem simultaneamente com outras para que se mantenha o equilíbrio de cargas na apatita, por exemplo,  $\text{PO}_4^{3-}$  por  $\text{CO}_3^{2-}$  junto com  $\text{Ca}^{2+}$  por  $\text{Na}^+$ . Os ânions trivalentes do fosfato não podem aceitar vacâncias, provavelmente porque estes são bastante grandes e essas vacâncias desestabilizariam a rede. Por outro lado, os sítios do cátion podem aceitar vacâncias, até um máximo de dois sítios além dos dez existentes nas apatitas estequiométricas.

As propriedades da HA afetadas através de substituintes são: parâmetros de rede (dimensões dos eixos  $a$  e  $c$ ), tamanho e forma do cristal, tensão cristalina,



cristalinidade, propriedades espectrais de absorção no infravermelho e estabilidade térmica (LU e LENG, 2005).

O efeito dos substituintes nos parâmetros de rede de HA depende do tamanho iônico e da quantidade do substituinte. Normalmente, se este é maior que o íon substituído (por exemplo,  $\text{Sr}^{2+}$  nos sítios do  $\text{Ca}^{2+}$  ou  $\text{Cl}^-$  nos sítios de  $\text{OH}^-$ ), ocorre o aumento de um ou ambos os parâmetros de rede (LU e LENG, 2005). Em alguns casos de substituição,  $a$  e  $c$  são simultaneamente afetados, na mesma direção ou em direções opostas.

Do ponto de vista biológico, o flúor é uma das impurezas mais importantes da hidroxiapatita presente nos tecidos calcificados. O flúor pode ser incorporado à HA por substituição dos grupos  $\text{OH}^-$ , tornando uma estrutura mais hexagonal, mais estável e menos solúvel que a hidroxiapatita estequiométrica. A ação do flúor na proteção de cáries dentárias e no tratamento de osteoporose tem sido muito pesquisada. Nas hidroxiapatitas de ossos e dentes, os carbonatos ocupam sítios dos íons fosfato e dos íons  $\text{OH}^-$  numa razão de 10:1. Nas carboapatitas sintéticas do tipo A, os íons carbonato localizam-se em canais e ocupam os mesmos sítios que os íons hidroxila. Nas carboapatitas do tipo B, os íons carbonatos ocupam os sítios dos íons fosfatos. As carboapatitas do tipo B têm composição similar ao tecido ósseo e dentário. Os grupos carbonatos não alteram a cristalinidade da hidroxiapatita, mas podem acelerar os processos de dissolução da estrutura, o que é verificado nas cáries dentárias e nos processos de reabsorção óssea (MATHEW e TAKAGI, 2001).

### 1.1.1.2 - Fosfato dicálcio anidro ou monetita

O fosfato dicálcio anidro também conhecido por monetita, fosfato dicálcio, hidrogenofosfato de cálcio ou DCPA, de fórmula  $\text{CaHPO}_4$ , formado à temperatura ambiente é triclinico, com grupo espacial P1 e parâmetros de rede  $a = 0,6910$  nm,  $b = 0,6627$  nm e  $c = 0,6998$  nm,  $\alpha = 96,34^\circ$ ;  $\beta = 103,82^\circ$  e  $\gamma = 88,33^\circ$ . Existem quatro unidades de fórmula por cela unitária de DCPA. As cadeias duplas de  $\text{CaPO}_4$  estendendo ao longo do eixo  $a$  são mantidas juntas na direção do eixo  $b$  por ligação Ca-O, formando camadas distorcidas de átomos aproximadamente no plano (001). O

centro de simetria produz outra camada abaixo dessa na direção do eixo *c*. Assim, a estrutura consiste de uma rede tridimensional de tetraedros de fosfato mantidos juntos pelos íons cálcio nos interstícios (ELLIOTT, 1994; MATHEW e TAKAGI, 2001). A estrutura cristalina da monetita está apresentada na Figura 1.3.

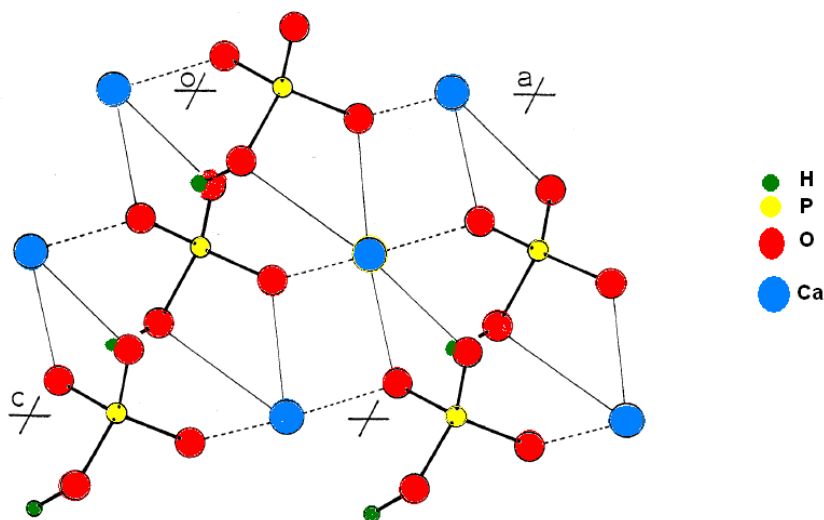


Figura 1.3- Estrutura da célula unitária da monetita. Adaptado de (MATHEW e TAKAGI, 2001).

Como visto acima, a hidroxiapatita possui estrutura microporosa não podendo incorporar as moléculas grandes dos fármacos, enquanto a monetita é lamelar possuindo espaçamento basal de 0,6731 nm.

### 1.1.2 - Sólidos porosos

Os sólidos porosos sintéticos vêm despertando grande interesse devido à possibilidade de um controle mais preciso, não só da composição química, como também da forma, estrutura e dimensionalidade dos poros (SELVAM et al., 2001). Os sólidos porosos segundo a IUPAC podem ser divididos em três categorias, conforme o tamanho dos poros presentes na estrutura. Os sólidos microporosos têm poros com dimensões inferiores a 2 nm, os mesoporosos entre 2 e 50 nm e os macroporosos apresentam poros maiores do que 50 nm (SOLER-LLIA et al., 2002 e CHOMA et al.,

2002). Dependendo da aplicação, a distribuição do tamanho de poros também passa a ser um fator importante. É essencial que os sólidos apresentem poros de diâmetros bem definidos, principalmente se forem destinados à liberação controlada de fármacos (ARCOS et al., 2009).

### 1.1.3 - Síntese de fosfatos de cálcio mesoporosos

De maneira geral, os materiais mesoporosos são sintetizados através da precipitação de um precursor da estrutura inorgânica na presença de um direcionador estrutural (molde), também conhecido por surfactante, tensoativo ou template. Em condições sintéticas adequadas, forma-se uma mesoestrutura híbrida pela auto-organização dessas partes. Quando o molde é removido por calcinação ou extração por solvente, obtém-se o material mesoporoso conforme ilustra a Figura 1.4 (SELVAM et al., 2001).

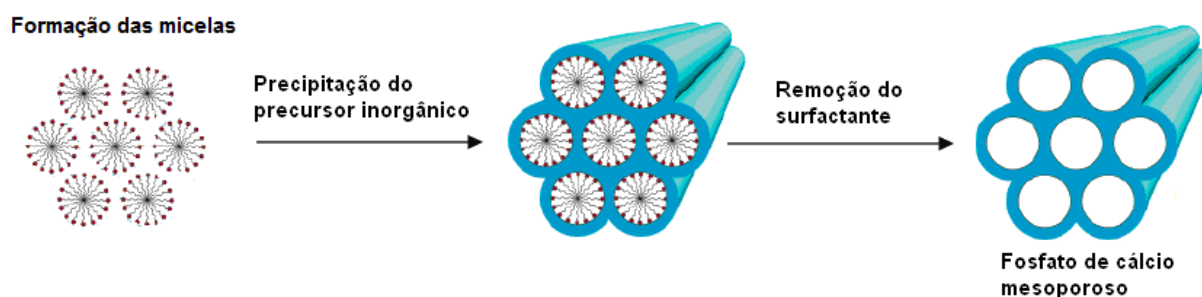


Figura 1.4- Representação esquemática da síntese de fosfato de cálcio mesoporoso. Adaptado de (HATTON et al., 2005).

### 1.1.4 - Surfactantes

Um surfactante é um composto caracterizado pela capacidade de alterar as propriedades superficiais e interfaciais de um líquido, reduzindo a tensão e a energia livre superficiais. Os surfactantes são aplicados industrialmente em diversas áreas como: detergência, emulsificação, lubrificação, capacidade espumante, capacidade molhante, solubilização e dispersão de fases (MARCELINO et al., 2007). A maioria dos surfactantes comercialmente utilizada é obtida através de derivados do petróleo.

Também existem os “surfactantes naturais”, presentes em algumas plantas (saponinas), microorganismos (glicolipídeos, lipolipídeos), animais (sais biliares) e alguns carboidratos (REIS, 2007). Há outros exemplos de surfactantes no nosso organismo. A partir da 30ª semana de gestação, as células pneumócitos II dos pulmões começam a produzir uma lipoproteína que diminui a força de coesão entre moléculas de água localizadas na membrana alveolar. É essencial que ao nascermos ela tenha sido produzida em quantidade suficiente para que consigamos respirar (GUYTON e HALL, 2002).

Os direcionadores convencionais são moléculas anfifílicas, pois possuem uma cabeça polar hidrofílica e uma ou duas cadeias alquílicas que são hidrofóbicas (SOLLERLLIA et al., 2002). Os surfactantes do tipo bola-anfifílicos são moléculas que possuem uma cabeça polar em cada extremidade da cadeia hidrofóbica, o que os torna mais solúveis em água. Os surfactantes do tipo gemini, possuem duas cadeias alquílicas ligadas cada uma a uma cabeça polar. Essas cabeças polares podem ser interligadas por um espaçador rígido. Possuem boa solubilidade em solventes orgânicos (WAN e ZHAO, 2007). Na Figura 1.5, estão ilustrados os tipos de surfactantes.

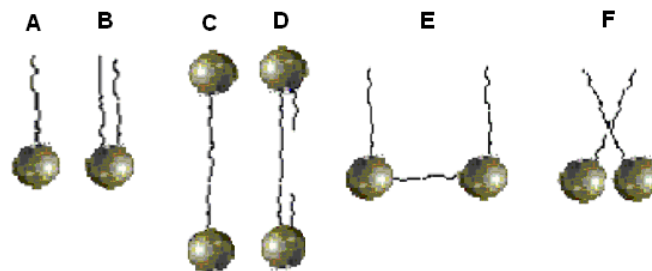
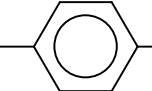
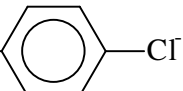
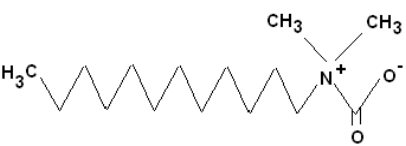


Figura 1.5- Tipos de surfactantes. Convencionais (A) e (B), bola-anfifílicos (C) e (D) e gemini (E) e (F). Adaptado de (REIS, 2007).

De acordo com a carga da cabeça polar da molécula, os direcionadores podem ser classificados em iônicos e não-iônicos. Os direcionadores iônicos são aqueles que quando se dissociam em solução aquosa liberam o seu contra-íon. A dissociação do surfactante expõe uma carga na cabeça do direcionador, que pode ser positiva ou negativa, classificando-os em catiônicos e aniônicos, respectivamente (WAN e ZHAO, 2007). Há também os direcionadores zwitteriônicos que possuem na cabeça do grupo

ambas as cargas positiva e negativa. Na Tabela 1.2 abaixo estão alguns exemplos de surfactantes.

Tabela 1.2- Exemplo de alguns surfactantes.

<b>Aniônicos</b>	
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COO}^- \text{Na}^+$	Dodecanoato de sódio
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{OSO}_3^- \text{Na}^+$	Dodecilsulfato de sódio(SDS)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}$  $\text{SO}_3^- \text{Na}^+$	Dodecilbenzeno sulfato de sódio(SDBS)
<b>Catiônicos</b>	
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$	Cloreto de tetradeciltrimetilamônio
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$  $\text{Cl}^-$	Cloreto de tetradecilbenzildimetilamônio
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Br}^-$	Brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB)
<b>Zwiteriônicos</b>	
	
<b>Não iônicos</b>	
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{NH}_2$	Octilamina
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_9-\text{NH}_2$	Decilamina
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-\text{NH}_2$	Dodecilamina

#### 1.1.4.1 - Concentração micelar crítica (CMC)

As moléculas do tensoativo tendem a se agrupar espontaneamente em solução aquosa formando micelas a partir de uma determinada concentração denominada de concentração micelar crítica (CMC) (LOGINOVA et al., 2009). Abaixo da CMC, o

tensoativo está predominantemente na forma de monômeros e acima dela, as moléculas formam grandes agregados moleculares de dimensões coloidais, as micelas, que são compostas por 60 a 200 moléculas do tensoativo. A CMC também pode ser definida como sendo a concentração mínima requerida para atingir a mais baixa tensão superficial.

Os surfactantes com baixa CMC produzem mesoestruturas mais regulares. Elas são sempre obtidas para valores de CMC compreendidos entre 0 e 20 mg.dm<sup>-3</sup>. Estratégias podem ser usadas para aumentar a regularidade da mesoestrutura quando o surfactante possui CMC entre 20 e 300 mg.dm<sup>-3</sup>. Surfactantes com altos valores de CMC geralmente formam mesoestruturas cúbicas (WAN e ZHAO, 2007).

A CMC pode ser determinada pela variação brusca de determinadas propriedades físico-químicas da solução em função da concentração do tensoativo. Estas propriedades são: tensão superficial, pressão osmótica, condutividade elétrica (para direcionadores iônicos), densidade, calorimetria, entre outras (MORAES e REZENDE, 2004).

A determinação experimental da CMC por condutividade elétrica, por exemplo, é feita adicionando-se lentamente o surfactante a uma solução aquosa e medindo-se a condutividade específica da solução. Espera-se que ela aumente linearmente com o aumento da concentração. Ao atingir a CMC, as moléculas do tensoativo passam a agregar-se em micelas que apresentam condutividade específica menor que as das moléculas de tensoativo livres. Os contra-íons do tensoativo também começam a se associar às micelas formadas, contribuindo para a diminuição da condutividade. Desse modo, a condutividade específica da solução acima da CMC ainda aumenta linearmente com o aumento da concentração, mas numa taxa menor (REIS, 2007). Na Figura 1.6 estão expostos os diversos métodos que podem ser usados para determinar a CMC.

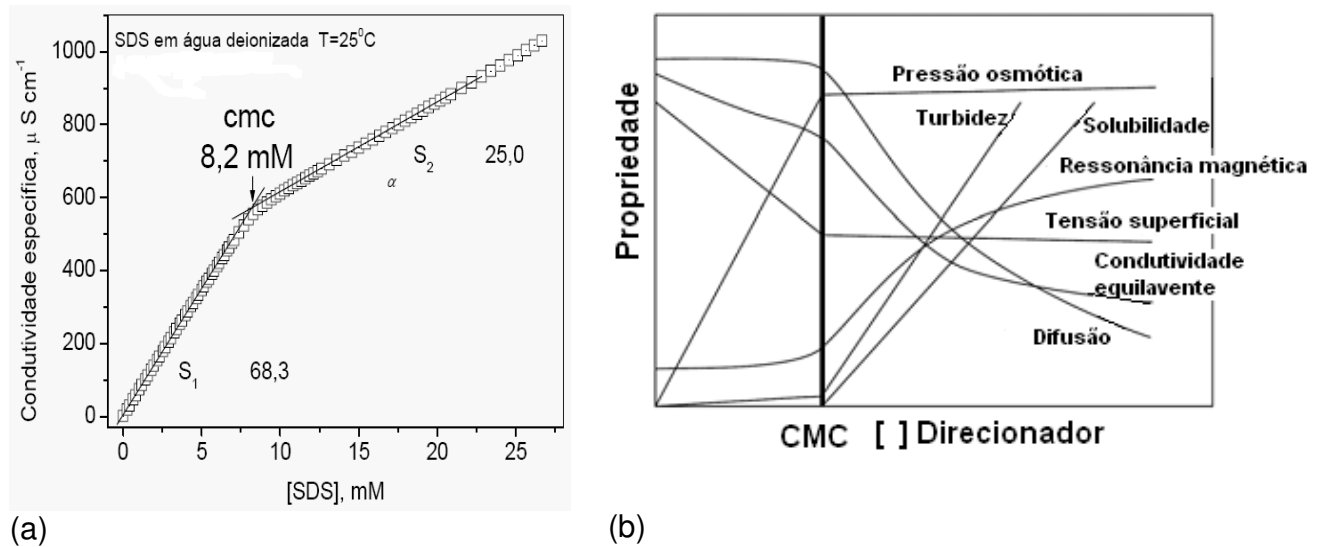


Figura 1.6- Métodos de determinação da CMC por condutividade específica (a) e por outras técnicas (b).

NASH et al. (1984) realizaram um estudo com 23 surfactantes não iônicos e observaram que a CMC poderia ser determinada correlacionando com o valor do balanço hidrofílico-lipofílico (HLB), através do algoritmo de Nash, pela Equação (1):

$$\ln \text{HLB} = 2,76 + 0,04 \ln \text{CMC} \quad (1)$$

A teoria do equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) ou balanço hidrofílico-lipofílico (HLB) foi estabelecida por GRIFFIN (1949) para surfactantes não-iônicos. Ela pode ser calculada pela Equação (2):

$$\text{HLB} = 20 \times \text{Mh}/\text{M} \quad (2)$$

Onde, Mh = massa molar da porção hidrofílica da molécula e M = massa molar do composto. O valor de HLB varia de 0 a 40 e quanto maior for este valor, maior será a afinidade do composto pela fase aquosa.

Dependendo do tipo da molécula do direcionador empregado, as micelas podem assumir diversas morfologias como esférica (A), cilíndrica (B), bicamada planar (C), micelas reversas (D), fase bicontínua (E) e lipossomo ou vesícula (F), conforme Figura 1.7. As moléculas possuindo uma cadeia alquila geralmente formam esferas, as que possuem duas cabeças polares formam preferencialmente bicamadas ou vesículas. Os bola-anfifílicos formam esferas, cilindros e vesículas (SOLER-LLIA et al., 2002).

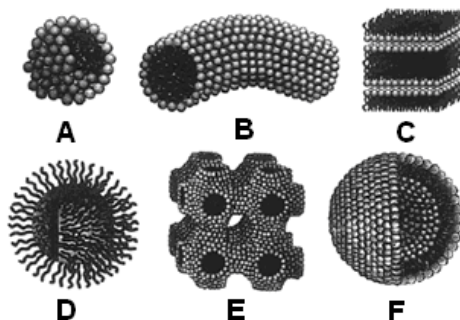


Figura 1.7- Diferentes morfologias das estruturas micelares. Adaptado de (SOLER-LLIA et al., 2002).

Quando estão presentes em meio polar, as micelas se organizam de forma que a porção hidrofílica fica voltada para a parte externa, em contato com o solvente polar, enquanto a porção hidrofóbica fica voltada para o interior. No entanto, as micelas reversas são formadas quando são empregados solventes apolares. Nesta situação, a cadeia orgânica tende a voltar-se para o exterior e a parte hidrofílica organiza-se no interior da micela, assumindo uma conformação termodinamicamente mais favorável (WAN e ZHAO, 2007).

A agregação das micelas depende de diversos fatores como natureza química e concentração do surfactante, temperatura e pH da síntese, natureza química do solvente, etc. Outros fatores são importantes como interações hidrofóbicas entre as cadeias orgânicas dos surfactantes, restrições geométricas para o empacotamento molecular (impedimento estérico), troca de moléculas entre os agregados, entalpia e entropia de empacotamento e repulsão eletrostática entre as cabeças polares dos surfactantes (SOLER-LLIA et al., 2002). As estruturas supramicelares podem ser do tipo hexagonal, cúbico ou lamelar (VALLET-REGÍ et al., 2008).

### 1.1.5 - Métodos de síntese de materiais mesoporosos

As estratégias de síntese para obtenção de materiais mesoporosos podem ser classificadas em duas categorias. A primeira compreende as rotas A e B, e a segunda, a rota C, ilustradas na Figura 1.8.



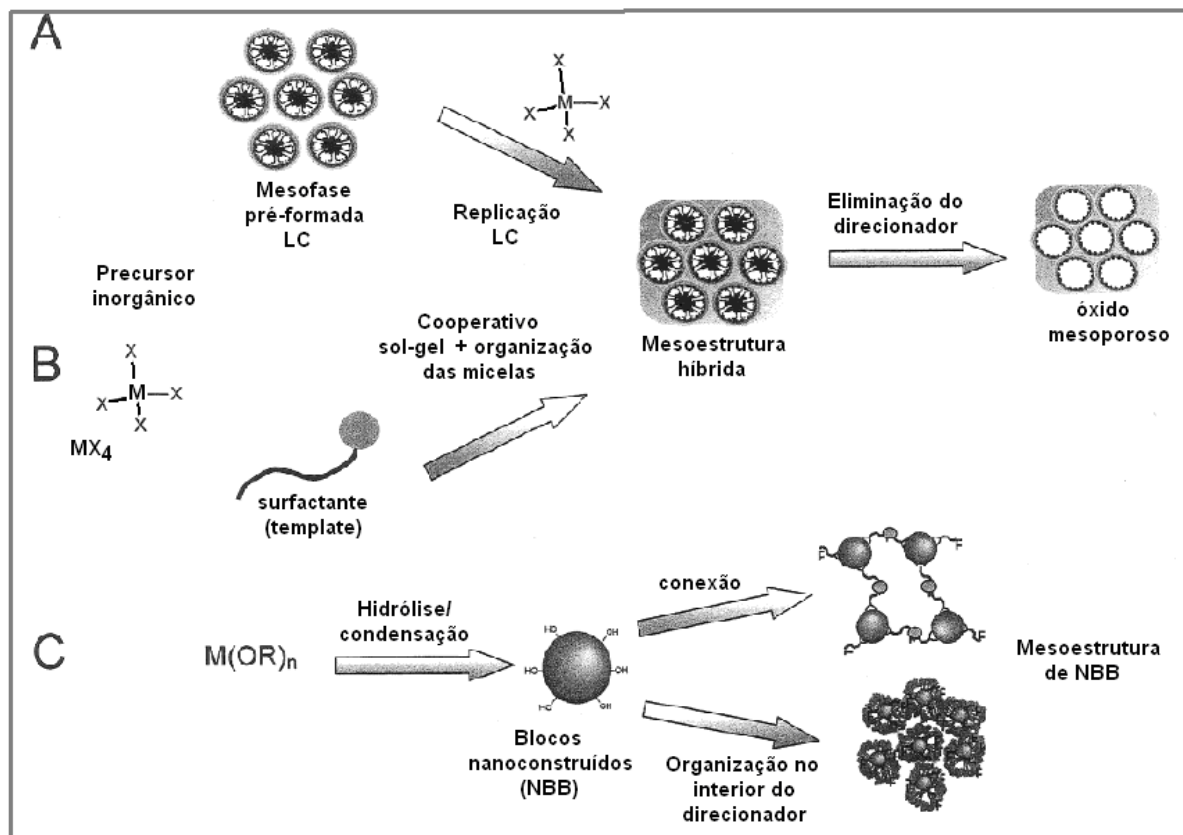


Figura 1.8- Principais rotas de síntese de materiais mesoestruturados. A mesoestrutura pode ser previamente formada (rota A), ou ser um processo cooperativo (rota B). Na rota C há presença de blocos nanoconstruídos (NBB). Adaptado de (SOLER-LLIA et al., 2002).

Pela rota A, conhecida por mecanismo de direcionamento por cristal líquido (LTC), o direcionador está presente no meio de síntese no início. O processo de auto-organização (self-assembly) das moléculas do surfactante para formar os agregados micelares é seguido pela deposição da cadeia inorgânica ao redor das micelas, resultando em um material mesoestruturado. Estes direcionadores podem ser compostos orgânicos (moléculas de surfactante, copolímeros em bloco anfifílicos, dendrímeros, etc) ou biomoléculas. Também podem ser colóides como látex e sílica, bactérias ou vírus e objetos em escalas de tamanho de submícron, micron ou macroscópico. Na rota B ou cooperativa, a formação das micelas e o processo sol-gel para formar a cadeia da sílica ocorrem de forma cooperativa e simultaneamente

(SAYARI, 1996; SOLER-LLIA et al., 2002). Pela rota C são obtidos materiais com formatos mais complexos por dois caminhos distintos. No primeiro, forma-se um componente inorgânico nanométrico resultante da polimerização inorgânica, em que as nanopartículas são unidas por conectores orgânicos. O segundo seria por reações de precipitação em que a formação das nanopartículas pode ocorrer não apenas em solução, mas também no interior das micelas, emulsões ou vesículas (DAVIS et al., 2001; SOLER-LLIA et al., 2002).

Estes três mecanismos foram propostos para a síntese de sílicas mesoporosas em que a obtenção da estrutura inorgânica ocorre pelo processo sol-gel do precursor da rede, o tetraetoxissilano. Das três rotas mencionadas, a formação do fosfato de cálcio mesoporoso, neste trabalho, segue a rota A, em que após a formação das micelas, são adicionados os precursores do fosfato de cálcio que são precipitados em torno dos agregados micelares. Assim, há a formação da mesoestrutura híbrida pelo método da precipitação e após a remoção do direcionador, obtém-se a matriz mesoporosa.

A síntese dos materiais mesoestruturados é obtida pela segregação bem definida dos domínios orgânico (geralmente hidrofóbico) e inorgânico (hidrofílico) em escala nanométrica, gerando uma interface híbrida. Os fatores termodinâmicos mais importantes que afetam a formação da interface híbrida podem ser descritas pelo modelo “charge matching” (HUO et al., 1994). A energia livre de formação da mesoestrutura ( $\Delta G_m$ ), dada pela Equação 3 é uma soma de quatro termos, que representam, respectivamente, as contribuições da interface inorgânica-orgânica ( $\Delta G_{inter}$ ), a cadeia inorgânica ( $\Delta G_{inorg}$ ), a auto-organização das moléculas orgânicas ( $\Delta G_{org}$ ) e a contribuição da solução ( $\Delta G_{sol}$ ).

$$\Delta G_m = \Delta G_{inter} + \Delta G_{inorg} + \Delta G_{org} + \Delta G_{sol} . \quad (3)$$

Na rota A clássica, a contribuição da organização das moléculas anfifílicas prevalece sobre as outras interações (SOLER-LLIA et al., 2002).

A formação da mesofase é governada por interações eletrostáticas quando são utilizados direcionadores iônicos. O caso mais simples ocorre quando a carga do surfactante (S) e a da espécie inorgânica (I) são opostas nas condições do pH da síntese: ( $S^+I^-$ , em meio básico) e ( $S^-I^+$ , em meio ácido). Este mecanismo de interação

eletrostática pode ocorrer de forma indireta, onde tanto o surfactante quanto a superfície inorgânica possuem a mesma carga. Nesta situação, um contra-íon de carga oposta participa do processo de compensação das cargas ( $S^+X^-/X^- = Cl^-, Br^-$ , em meio ácido) e ( $S^-M^+/M^+ = Na^+, K^+$ , em meio básico). Outras rotas sintéticas utilizam surfactantes neutros, nas quais a interação pode ocorrer por ligações de hidrogênio ou interações entre dipolos. Essas são chamadas rotas neutras identificadas por  $S^0I^0$  e  $S^0(IX)^0$  (SOLER-LLIA et al., 2002; YOKOI et al., 2003). Essas interações estão ilustradas na Figura 1.9.

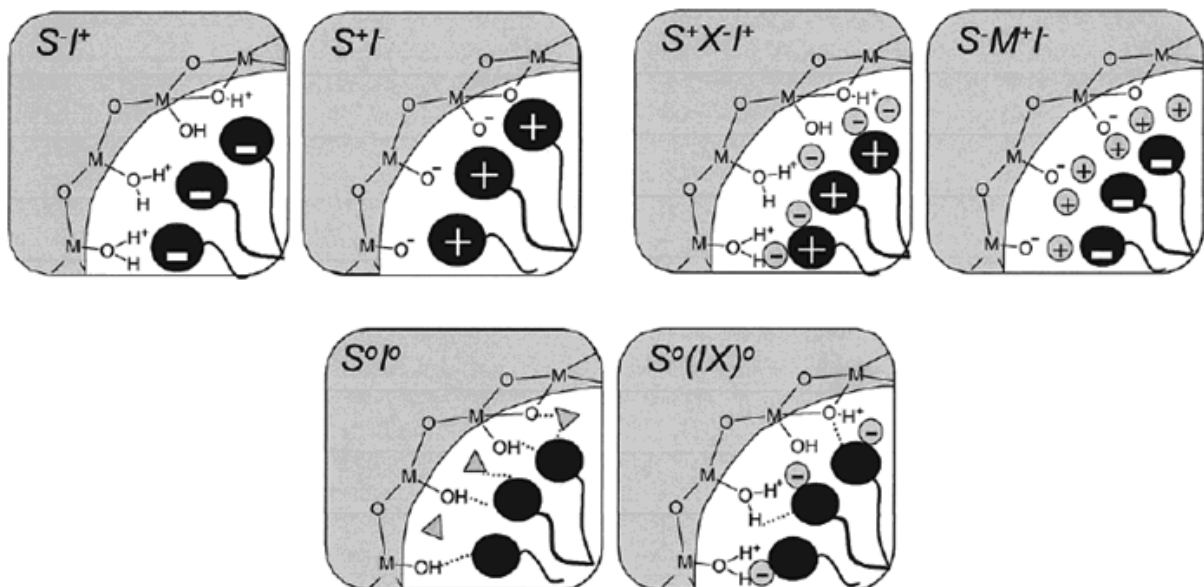


Figura 1.9- Representação esquemática dos diferentes tipos de interface existentes entre o fosfato de cálcio (I) e o surfactante (S). Adaptado de (SOLER-LLIA et al., 2002).

Essas interações entre as micelas e a superfície inorgânica irão determinar o método de extração dos moldes. A remoção das micelas formadas por direcionadores iônicos, em que as interações são mais fortes por atração eletrostática, pode ser feita por sistemas ácidos ou por calcinação. Como os fosfatos de cálcio apresentam baixa resistência química a baixos valores de pH, ao contrário das sílicas, o método de extração indicado é o da calcinação. Os surfactantes orgânicos podem ser totalmente decompostos ou oxidados em atmosfera de oxigênio ou ar atmosférico. Este método é principalmente aplicado para os silicatos mesoporosos, aluminossilicatos, óxidos

metálicos e fosfatos. A programação da temperatura deve ser feita para prevenir o colapso da estrutura. São requeridas baixas razões de aquecimento e temperaturas não muito elevadas. Os cientistas da Mobil adotaram um método de extração em duas etapas. A primeira, em atmosfera de nitrogênio por uma hora, para decompor as moléculas dos surfactantes. A segunda por cinco horas em atmosfera de oxigênio ou ar atmosférico. De acordo com WAN e ZHAO (2007) este procedimento pode ser simplificado, realizando-se toda a calcinação em atmosfera de ar a baixa razão de aquecimento.

A maioria dos surfactantes apresenta uma primeira decomposição na faixa de temperatura entre 373 e 493 K para formar espécies de decano e trimetilamina. Ao mesmo tempo, uma pequena quantidade de moléculas de surfactantes, que estão mais fortemente ligadas à estrutura inorgânica, é decomposta entre 468 e 493 K. Esta decomposição ocorre por um mecanismo análogo à decomposição térmica do surfactante puro sob as mesmas condições experimentais. Muitos resíduos de decomposição permanecem no interior dos poros, tornando a superfície hidrofóbica. Continuando o aquecimento até temperatura de aproximadamente 823 K, os fragmentos de cadeia carbônica são eliminados e a superfície torna a ser hidrofílica (WAN e ZHAO, 2007).

Quando empregados os direcionadores neutros, em que as interações são mais fracas por ligação de hidrogênio ou dipolo-dipolo, a remoção pode ser feita por solvente, geralmente usando álcool etílico, a quente, em sistema de extração soxleht. Geralmente é necessário repetir mais de uma vez esta etapa. A calcinação também pode ser aplicada, obtendo-se melhores resultados.

### **1.1.6 - Fosfatos de cálcio mesoporosos**

No caso específico dos fosfatos de cálcio mesoporosos, poucos compostos foram obtidos, restringindo-se principalmente à hidroxiapatita mesoporosa. No entanto, essas sínteses geraram sólidos de baixa cristalinidade e com ampla distribuição no tamanho de poros, o que não é desejável.

A primeira síntese com sucesso de hidroxiapatita mesoporosa foi feita por YAO et al. (2003) usando CTAB como direcionador. Eles obtiveram partículas micrométricas de tamanho 0,5-1  $\mu\text{m}$  e 50-100 nm de espessura. Entretanto, a porosidade foi baixa.

KITAMURA et al. (2005) sintetizaram fosfatos de octacálcio de alta porosidade (49 a 73%). O material obtido não foi homogêneo com partículas esféricas de diâmetros superiores a 100 nm e cristais finos com formato de agulha. O tamanho de poro também não foi uniforme com mesoporos e macroporos reduzindo a área superficial para 50  $\text{m}^2\text{g}^{-1}$ .

PRÉLOT e ZEMB (2005) sintetizaram fosfato de cálcio mesoporoso utilizando dois surfactantes diferentes, o polietileno oleil éter fosfato e o brometo de miristiltrimetilamônio. Entretanto, a estrutura híbrida da hidroxiapatita-surfactante desapareceu após calcinação e a área superficial de BET do material calcinado foi menor que a área da hidroxiapatita sem surfactantes.

ZHAO e MA (2005) sintetizaram hidroxiapatita mesoporosa usando o surfactante não-iônico co-polímero em bloco plurônico F127 (EO99PO65EO99). O direcionador foi empregado em duas concentrações diferentes na síntese por co-precipitação, uma baixa de 3 g/ 100 g de água destilada, e outra alta de 10 g/ 100 g de água destilada. Os resultados mostraram que quando a concentração foi alta, partículas esféricas com aproximadamente 100 nm de diâmetro com distribuição máxima de tamanho de poro de 5,80 nm foram obtidas. Já para a concentração baixa, as partículas tiveram o formato cilíndrico, com comprimento variando de 100 a 300 nm e diâmetro de 40 a 50 nm, com distribuição bimodal de tamanho de poro de 2,53 e 3,00 nm. A área superficial não foi informada.

SCHMIDT et al. (2006) descreveram a síntese de fosfato de cálcio mesoestruturado, tanto cilindros na escala de micro quanto nanopartículas usando o fosfato de mono-n-dodecil ( $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ) e o brometo de cetiltrimetilamônio ( $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{BrN}$ ). Foram estudados o efeito da concentração, da razão molar e do etanol como co-solvente na forma, tamanho e estrutura porosa dos materiais resultantes. Estudos pelo TEM revelaram que a razão molar entre o surfactante e o precursor inorgânico controlou tanto a morfologia quanto o tamanho das partículas. A presença do etanol como co-solvente na mistura reacional mudou a morfologia da partícula de

esférica para cilíndrica. Pela difratometria de raios-X, observou-se a formação de uma fase lamelar bem definida, além da brushita e do fosfato de octacálcio. Pelas medidas de BET, a área superficial foi de  $89 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ ,  $2,8 \text{ nm}$  de diâmetro de poro e  $0,11 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$  de volume de poro.

FAN et al. (2007) sintetizaram biocerâmica de fosfato de cálcio nanoporoso (hidroxiapatita e fosfato  $\beta$ -tricálcio). O método utilizado foi o “hard-templating” e o surfactante foi carbono mesoporoso (CMK-3) preparado a partir da sílica mesoporosa SBA-15 (copolímero em bloco Pluronic P123EO20PO70EO20). O material obtido foi desordenado tridimensionalmente com nanoporos de 20 a 30 nm de diâmetro interconectando a estrutura. O método BJH forneceu diâmetro de poro 30 nm, área superficial  $27 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ , volume de poro  $0,27 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$  e espessura da parede 20-30 nm.

GUO et al. (2008a) obtiveram hidroxiapatita lamelar mesoporosa, na presença do direcionador Tween-60. Observou-se que o aumento da concentração do Tween-60 provocou um aumento dos poros, com diâmetro médio de 4 nm e volume de mesoporo de  $0,09 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ . A histerese da isoterma de adsorção sugere a presença de mesoporos uniformes.

IKAWA et al. (2008a) sintetizaram fosfatos de cálcio mesoestruturados usando surfactantes contendo grupos amina e ácidos carboxílicos em sistema de solvente água-álcool. Eles observaram que a razão molar Ca/P dos fosfatos de cálcio mesoestruturados foi fortemente afetada pelas moléculas do surfactante. Para aqueles contendo grupos carboxílicos, a razão Ca/P foi de 1,70 e para os surfactantes contendo amina, Ca/P de 1,00.

IKAWA et al. (2008b) prepararam fosfatos de cálcio mesoestruturados lamelares usando *n*-alquilaminas ( $n\text{-C}_n\text{H}_{2n+1}\text{NH}_2$ ,  $n = 8\text{-}18$ ) como direcionadores. As sínteses foram feitas em temperatura ambiente e variou-se o solvente em sistemas de água e álcool alifático ( $n\text{-C}_n\text{H}_{2n+1}\text{OH}$ ,  $n = 1\text{-}4$ ). A mistura de solvente impediu a formação das fases secundárias brushita ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) e monetita ( $\text{CaHPO}_4$ ). Fosfato de cálcio mesoestruturado lamelar puro foi obtido. Outras fases cristalinas, tais como a hidroxiapatita não foram formadas em razões molares Ca/P compreendidas entre 0,7-1,0 nas soluções de partida. O tipo de álcool influenciou fortemente a solubilidade dos fosfatos de cálcio e dos direcionadores. Assim, formou-se mesoestruturas com

morfologias variadas. Estes dois artigos de IKAWA e colaboradores não forneceram dados de caracterização fornecidos por medidas de adsorção/dessorção de  $N_2$  sobre a mesoestrutura.

ZHANG et al. (2008) obtiveram fosfato de cálcio mesoporoso usando o método da pilarização. O ácido fenilfosfônico (PhP) foi usado tanto como fonte de fósforo quanto como direcionador e o dodecilsulfato de sódio (SDS) foi incorporado à síntese para melhorar a estabilidade da estrutura porosa resultante. O fosfato de cálcio formado foi lamelar. A área superficial da mesoestrutura híbrida formada foi de  $72 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ . O diâmetro e o volume de poros obtidos foram  $15,91 \text{ nm}$  e  $569 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ , respectivamente. Eles variaram a temperatura de calcinação de  $573$ ,  $673$  e  $773 \text{ K}$ . O melhor resultado foi obtido ao usar a temperatura de  $573 \text{ K}$ , com uma área de  $76 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ .

WANG, et al. (2008) reportaram a síntese de uma hidroxiapatita mesoporosa irregular usando o CTAB. As análises de adsorção/dessorção de  $N_2$  mostraram isotermas de BET do tipo IV e o método BJH revelou poros não uniformes, com diâmetros variando de  $10$  a  $90 \text{ nm}$ , com média de  $40 \text{ nm}$ . A área superficial de BET foi de  $38 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ .

GUO et al. (2009) converteram partículas de carbonato de cálcio em carboapatitas mesoporosas após imersão em tampão de fosfato (PBS). A agregação das nanopartículas não somente produziu placas de apatita, como também mesoporos no interior das placas. No material final estavam presentes as partículas da carboapatita mesoporosa (CCPs) como também as microesferas de  $\text{CaCO}_3$  (CCMs). A distribuição de BJH mostrou diâmetros médios de poro de  $3,9$  e de  $4,4 \text{ nm}$  para CCMs e CCPs, respectivamente, que são influenciados pelas condições experimentais tais como fase do carbonato de cálcio, tempo de imersão que variou de  $6$  a  $24 \text{ h}$  e temperatura de  $278$  a  $323 \text{ K}$ . A área superficial não foi informada.

GUO et al. (2010) sintetizaram carboapatita mesoporosa monodispersa pelo método da emulsão obtendo microesferas. O sistema de emulsão formado por CTAB (brometo de cetiltrimetilamônio)/  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  e pelos solventes ciclohexano e n-butanol serviu como microrreator formando microesferas de  $\text{CaCO}_3$  que foram convertidas no fosfato mesoporoso via reação de dissolução-precipitação. Os agregados nanoparticulados mesoporosos foram formados com  $40 \text{ nm}$  de espessura e diâmetros

médios de mesoporos de 3,9 e 7,4 nm em torno deles. A área superficial não foi informada.

XIA et al. (2009) obtiveram policristais de hidroxiapatita-cálcio mesoporosos usando a rota “hard templating” modificada. O direcionador utilizado foi o carbono mesoporoso ordenado, com estrutura hexagonal bidimensional, CMK-3, que foi sintetizado a partir da sílica SBA-15 e de fontes orgânicas como materiais de partida. A hidroxiapatita mesoporosa formada foi cilíndrica com média de diâmetro de 100 nm de comprimento por 20 nm de largura, uniformemente distribuídos. Por medidas de adsorção/dessorção de N<sub>2</sub>, a média de diâmetro de poro, a área superficial e o volume de poro foram de 2,73 nm, 42 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup> e 0,12 cm<sup>3</sup>.g<sup>-1</sup>, respectivamente.

ZHANG et al. (2010) sintetizaram hidroxiapatita multifuncional com estrôncio (SrHAp) com propriedades luminescentes e mesoporosas, através do método de síntese hidrotermal. O teste de liberação do fármaco ibuprofeno mostrou que as partículas SrHAp mostraram propriedades luminescentes e uma liberação controlada do fármaco. As análises de adsorção/dessorção de N<sub>2</sub> mostraram uma área superficial de 70 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup> e volume de poro 0,37 cm<sup>3</sup>.g<sup>-1</sup>.

SILVA, O. G. (2010) sintetizou hidroxiapatita pura e modificada organicamente com os organosilanos aminopropil-, propiletilenodiamino- e propildietilenotriamino-trimetoxissilano, utilizando como direcionador a caseína. Variaram-se parâmetros de síntese como pH e concentração do direcionador e hidroxiapatita de área superficial 106 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>, volume de poro 0,38 cm<sup>3</sup>.g<sup>-1</sup> e diâmetro de poro 12,95 nm foi sintetizada utilizando a caseína numa concentração de 5 mg.cm<sup>-3</sup>, a um pH de 11,00, tendo a amostra sido calcinada a 573 K a uma razão de aquecimento de 10 K.min<sup>-1</sup>. Neste trabalho foi verificado que a extração do surfactante ocorre durante o processo de lavagem dos sólidos, pois as áreas superficiais dos sólidos antes e após a calcinação foram próximas.

IKAWA et al. (2011) obtiveram fosfatos de cálcio com diferentes razões molares Ca/P usando o 4-dodecildietilenotriamina e o ácido N-lauril-L-glutâmico. Foram investigadas as variações estruturais nas escalas micro e meso durante a etapa de calcinação dos materiais mesoestruturados. Obteve-se fosfatos de cálcio mesoporosos



compostos por cátions de cálcio e unidades de P polimórfico entre espécies de orto e pirofosfato, de área  $140 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ , volume de poro  $0,47 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  e diâmetro de poro 7,1 nm

### **1.1.7 - Liberação controlada de fármacos**

A tecnologia de liberação controlada de fármacos representa uma das fronteiras da ciência, a qual envolve diferentes aspectos multidisciplinares e pode contribuir muito para o avanço da saúde humana. Ela trata da liberação do princípio ativo independentemente de fatores externos e com uma cinética bem estabelecida (VALLET-REGÍ, 2010). Os sistemas de liberação, frequentemente descritos como “drug delivery systems”, oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional. De fato, os trabalhos da literatura aqui escolhidos forneceram numerosas evidências do seguinte:

- a) Maior eficácia terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco;
- b) Diminuição significativa da toxicidade e maior tempo de permanência na circulação;
- c) Natureza e composição dos veículos variados e, ao contrário do que se poderia esperar, não há predomínio de mecanismos de instabilidade e decomposição do fármaco (bio-inativação prematura);
- d) Administração segura (sem reações inflamatórias locais) e conveniente (menor número de doses);
- e) Direcionamento a alvos específicos, sem imobilização significativa das espécies bioativas;
- f) Tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas.

Na área de implantes, as cirurgias para reparar ou substituir defeitos ósseos utilizando biocerâmicas sempre envolvem a necessidade profilática de administração de antibióticos e antiinflamatórios (KATZUNG, 1998). Estes são importantes para prevenir infecção e inflamação associadas ao procedimento cirúrgico. Como o osso possui uma precária circulação sanguínea, por onde é carreada a maioria dos fármacos administrados de forma convencional, é de grande importância a associação do fármaco à biocerâmica para ser liberada localmente. E além da indicação profilática

conferida pelos antibióticos e antiinflamatórios, outras classes de fármacos como fatores de crescimento, anticancerígenos, analgésicos, peptídeos e outras proteínas podem ser associadas às biocerâmicas. Elas são indicadas para acelerar a neoformação óssea ou auxiliar no combate a uma patologia pré-existente (VALLET-REGÍ e VILAREJO).

#### **1.1.7.1 - Materiais mesoporosos como sistemas de liberação de fármacos**

Os cimentos de fosfato de cálcio (CPC), para serem utilizados como pastas injetáveis ou como cimentos, possuem diferentes propriedades físico-químicas e mecânicas. Uma característica especial é que os fosfatos de cálcio são intrinsecamente porosos, com poros na faixa de nano/submícron. Após o material ser implantado, devido à sua bioatividade e reabsorção há um aumento da área superficial pelo aumento dos poros. Esta porosidade inerente faz deles bons candidatos à liberação controlada de fármacos. Entretanto, nenhuma correlação entre as propriedades texturais e a cinética de adsorção e liberação do fármaco foi estabelecida para os CPCs, em contraste com as cerâmicas de materiais mesoporosos. Estas permitem um maior controle na cinética de liberação por possuírem poros ordenados e de diâmetro homogêneo, entre 2 e 50 nm (ESPANOL et al., 2009).

Usando os CPCs, o fármaco pode ser misturado tanto à fase líquida quanto à fase sólida do cimento (ESPANOL et al., 2009). Há outros métodos de incorporação do fármaco na matriz mesoporosa. O mais comum é o método da impregnação em que a matriz cerâmica na forma de pó ou de uma peça compacta é imersa na solução do fármaco de concentração conhecida. Nesta etapa, existem vários fatores a serem avaliados como pH da solução, temperatura, natureza do solvente, solubilidade e polaridade do fármaco. Os testes de liberação da substância da matriz porosa são realizados em tampão de fosfato, PBS, (VALLET-REGÍ et al., 2008) ou no fluido corpóreo simulado, SBF (FAN et al., 2007). A determinação da concentração do fármaco liberado em função do tempo é feita usando a técnica espectroscópica mais apropriada, geralmente espectrometria na região do UV-Vis (ARCOS et al., 2009).

O solvente para preparar a solução do fármaco a ser incorporado na matriz é selecionado de acordo com a solubilidade do princípio ativo, objetivando obter a sua máxima adsorção. Por exemplo, a água é um bom solvente para moléculas polares como a amoxicilina ou gentamicina. No caso de moléculas apolares como ibuprofeno e eritromicina, os solventes empregados podem ser hexano e a acetonitrila, respectivamente (VALLET-REGÍ et al., 2008).

Observou-se também, pelas medidas de adsorção de nitrogênio, que ocorre variação nos parâmetros texturais dos materiais mesoporosos antes e após a liberação do fármaco. Após a liberação, ocorre uma redução na área superficial e no volume de poro. Em estudo da liberação de moléculas de ibuprofeno na matriz MCM-41 de sílica mesoporosa, a área superficial decresceu de 1157 para 688  $\text{m}^2\text{g}^{-1}$  e o volume de poro de 0,98 para 0,39  $\text{cm}^3\text{g}^{-1}$ . Estas reduções evidenciam a presença do fármaco no interior dos canais (DOADRIO et al., 2004).

A conformação do material mesoporoso também é um fator importante a ser considerado. Os testes mostraram que tanto a adsorção quanto a liberação do fármaco foi maior para os materiais em forma de pó do que em materiais em formato de discos (COSIJNS et al., 2007). Isto pode ser devido ao decréscimo do diâmetro de poro ou ao seu fechamento no momento em que são empregadas as compressões para obtenção das peças cerâmicas a partir do material mesoporoso em forma de pó.

Existem três fatores que são determinantes no confinamento e liberação do fármaco da matriz mesoporosa. São eles, a área superficial, a natureza química das paredes dos poros e o diâmetro do poro da matriz *versus* o diâmetro da molécula hospedeira (VALLET-REGÍ et al., 2008).

#### **a) Influência da área superficial**

Estruturas mesoporosas que possuem a mesma simetria, mas áreas superficiais diferentes apresentam capacidades distintas de adsorção e liberação de fármaco. Um estudo foi realizado com duas matrizes de sílica mesoporosas, MCM-41 de área 1157  $\text{m}^2\text{g}^{-1}$  e SBA-15 de área 719  $\text{m}^2\text{g}^{-1}$ , na liberação do alendronato. Os resultados mostraram que a quantidade adsorvida do alendronato foi maior no MCM-41, que

possui a maior área superficial. O mecanismo de liberação foi o mesmo para os dois materiais, o transporte de difusão através dos mesoporos (BALAS et al., 2006). Após 24 horas, 55% do alendronato haviam sido liberados em ambas as sílicas. Entretanto, a SBA-15 induz uma retenção parcial do fármaco nas paredes dos mesoporos, também devido à presença de microporos entre os canais mesoporosos (IMPÉROR-CLERC et al., 2000).

### **b) Influência da natureza química dos materiais mesoporosos**

Após a extração dos agregados micelares do interior dos poros, estão presentes os grupos hidroxilas que serão responsáveis pela interação com os grupos funcionais dos fármacos. Quando o material é sílica, estes são os grupos silanóis (-Si-OH) e a análise de RMN de  $^{29}\text{Si}$  mostrou que eles estão presentes numa concentração de 20 a 40% nas paredes dos mesoporos (VALLET-REGÍ et al., 2008). É importante manter uma grande quantidade de grupos hidroxila após remoção do surfactante. Processos de extração como a utilização de mistura de ácido e álcool para surfactante catiônico ou somente álcool para surfactantes neutros minimizam a perda dos grupos hidroxila da superfície (SLOWING et al., 2008). Dependendo da força da interação, pode-se modular a adsorção e a liberação do fármaco. Quando as moléculas apresentam grupos carboxílicos, a interação com as hidroxilas se dá por ligações de hidrogênio.

Outros estudos evidenciaram que a interação entre as hidroxilas e os grupos amina é relativamente mais forte se comparada às interações entre as hidroxilas e os grupos carboxílicos. Estudos com MCM-41 amino funcionalizadas liberaram o ibuprofeno três vezes mais lentamente se comparada à MCM-41 não-modificada (BABONNEAU et al., 2003).

Para aquelas matrizes que possuem uma cinética de liberação do fármaco muito rápida, pode-se funcionalizar os poros com moléculas polares ou apolares, dependendo da natureza do fármaco (SLOWING et al., 2008). Essa funcionalização é realizada pós-síntese para os fosfatos mesoporosos e pode-se empregar moléculas como cloropropil, fenil, benzil, mercaptopropil, cianopropil e butil. A Figura 1.10, exemplifica a

funcionalização da parede dos poros com alguns agentes sililantes e mostra as estruturas de alguns fármacos usados na liberação controlada.

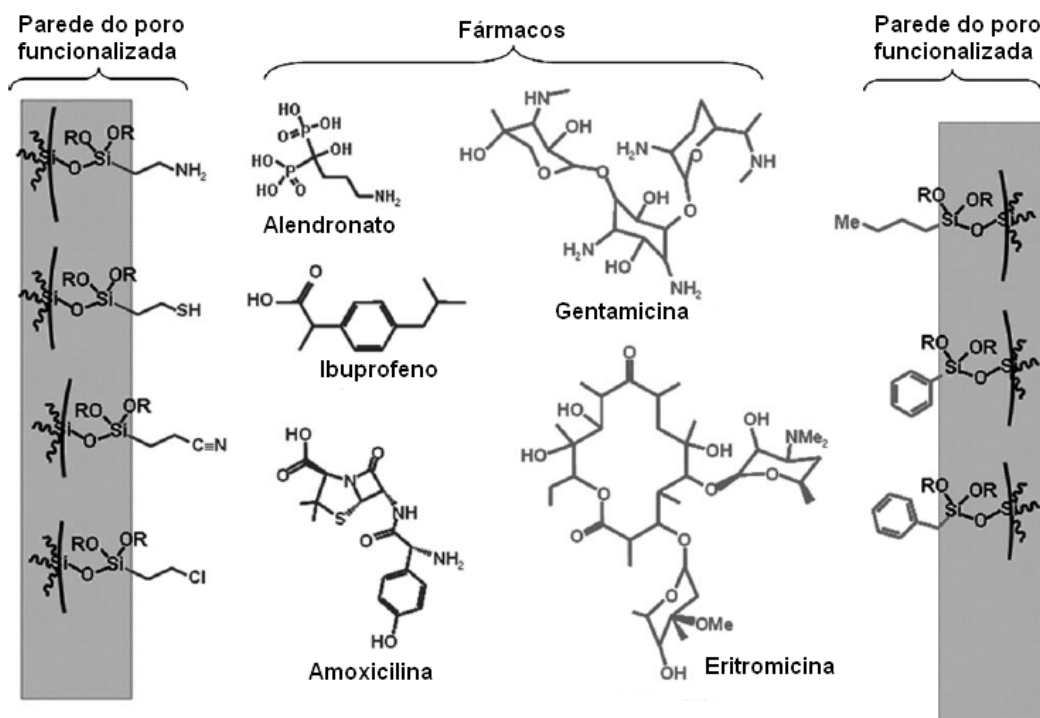


Figura 1.10- Funcionalização da parede dos poros em materiais mesoporosos e estruturas de alguns fármacos usados nestes sistemas. Adaptado de (VALLET-REGÍ et al., 2007).

Este procedimento sempre provoca um decréscimo no diâmetro do poro, dependendo do comprimento e conformação espacial das cadeias orgânicas ancoradas. A área superficial e o volume total de poro também são reduzidos (VALLET-REGÍ et al., 2008).

### c) Influência do diâmetro de poro da matriz *versus* tamanho da molécula hospedeira

O tamanho de poro determina que classe de moléculas pode ser adsorvida, sua quantidade máxima está determinada pelo volume de poro, expresso em  $\text{cm}^3\text{g}^{-1}$ . Nos

materiais mesoporosos, o diâmetro de poro depende principalmente dos grupos hidrofóbicos dos surfactantes. Os surfactantes catiônicos quaternários ( $C_nH_{2n+1}N(CH_3)_3Br$ ) ( $n = 8-22$ ), por possuírem as maiores cadeias alquila são os que originam poros com os diâmetros mais largos. Por exemplo, quando a cadeia do surfactante aumenta de  $C_8$  para  $C_{22}$ , o diâmetro de poro, pelo método BJH, do material MCM-41 aumenta de 1,6 para 4,2 nm (WAN e ZHAO, 2007).

O diâmetro de poro tem uma forte influência na taxa de liberação das moléculas. Materiais que apresentam maiores diâmetros de poro liberam mais rapidamente as moléculas, comparando-se a aqueles com menores diâmetros. Esta liberação muito rápida, dependendo do fármaco, pode não ser uma característica desejada (SLOWING et al., 2008).

Este fator torna-se importante ao considerar a liberação de proteínas, a exemplo da seroalbumina bovina (BSA) (ESPANOL et al., 2009). A BSA é uma das maiores proteínas presentes no plasma sanguíneo, composta por 582 aminoácidos, apresentando em média 10 nm de comprimento por 6 nm de largura, cerca de dez vezes maior que os fármacos convencionais. Na Figura 1.11 está ilustrada esta comparação entre os tamanhos da molécula da BSA e dos fármacos alendronato e ibuprofeno. A BSA é considerada uma proteína modelo, pois apresenta muitas funções fisiológicas e muitos fármacos podem ser associados a elas e então liberados em seus sítios de ação farmacológica (VALLET-REGÍ et al., 2008).

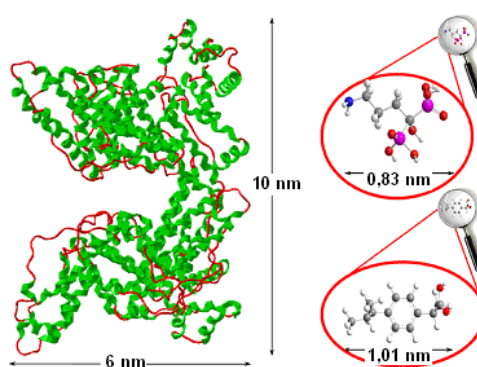


Figura 1.11- Tamanhos comparativos de alendronato (0,83 nm), ibuprofeno (1,01 nm) e BSA (10 nm X 6 nm) usados nos testes de adsorção e liberação. Adaptado de (VALLET-REGÍ et al., 2008).

Todos estes fatores que podem influenciar na cinética de adsorção e liberação das moléculas biologicamente ativas estão ilustrados na Figura 1.12. Como visto, a área superficial e o diâmetro de poro são fatores críticos para a adsorção e a liberação controlada em biocerâmicas. O diâmetro de poro é usualmente inferior a 15 nm (VALLET-REGÍ et al., 2007). Pela Figura 1.12 podemos ter uma ideia da quantidade de moléculas que podem ser alojadas no interior dos poros. Como as moléculas dos fármacos, usualmente utilizados, têm tamanhos próximos a 1 nm, estes podem ser adsorvidos em maiores quantidades, comparando-se às moléculas maiores das proteínas, fatores de crescimento e peptídeos.

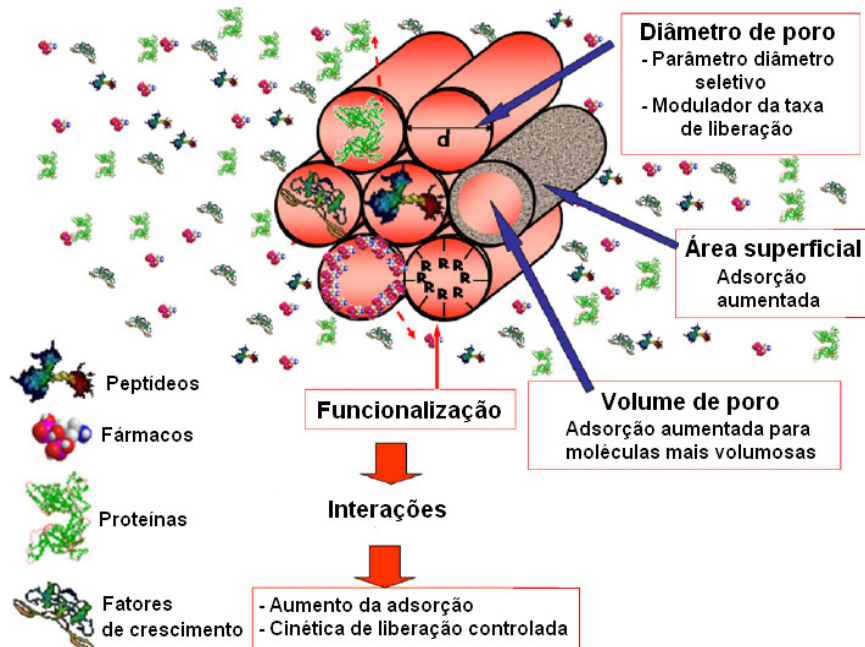


Figura 1.12- Parâmetros que governam a capacidade de adsorção de moléculas ativas biologicamente. Adaptado de (VALLET-REGÍ, 2010).

A superfície do mesoporo é responsável pela interação com o fármaco adsorvido. A interação fármaco-mesoporo é um fenômeno superficial, entretanto, fracas interações entre fármaco-fármaco podem ocorrer durante o processo de adsorção, resultando no preenchimento dos poros. Neste caso, o volume de poro é um fator chave que irá determinar a quantidade do princípio ativo adsorvido. Foi recentemente

reportado por VALLET-REGÍ et al. (2007) que quando os materiais mesoporosos eram imersos consecutivamente na solução do fármaco havia um maior preenchimento dos mesoporosos. Isto foi atribuído ao aumento das interações intermoleculares entre as moléculas do fármaco dentro do poro. Volumes de poro maiores resultam em uma maior adsorção do fármaco (VALLET-REGÍ et al., 2007).

#### **1.1.7.2 - Cinética de liberação do fármaco**

Diversos fatores influenciam a liberação do fármaco como a mesoestrutura, o tipo de interação existente entre o fármaco e a matriz e o mecanismo de degradação do fosfato de cálcio, se existir (WANG, 2009). Dependendo destes fatores, o mecanismo de liberação do medicamento pode ser classificado em três dispositivos distintos (DASH e CUDWORTH II, 1998):

##### **a) Dispositivos controlados por difusão**

Nestes, o fármaco é incorporado a uma matriz não biodegradável ou é encapsulado por uma membrana estável através da qual deve se difundir. A cinética de liberação depende somente do processo físico de difusão do fármaco para o exterior da membrana ou da matriz.

##### **b) Dispositivos controlados por processos químicos**

A matriz, nestes casos, é biodegradável e a cinética de liberação do fármaco depende da degradação da matriz. Estes dispositivos compreendem geralmente as nanoesferas ou nanocápsulas poliméricas que englobam o fármaco em seu interior. Por processos de erosão, difusão e osmose há liberação do princípio ativo. Estes polímeros podem ser quitosana, celulose, colágeno, polietilenoglicol, etc.



### c) Dispositivos controlados externamente/magneticamente

A liberação do fármaco pode ser estimulada por mudanças de pH ou temperatura. Há também partículas magnéticas, geralmente de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , encapsuladas nas matrizes mesoporosas. A aplicação de um campo magnético externo promove a liberação do fármaco (VALLET-REGÍ et al., 2007).

Em geral, as matrizes dos cimentos ou cerâmicas de fosfatos de cálcio mesoporosos estariam dentro do primeiro grupo em que a liberação do fármaco é controlada pela difusão. Considera-se que embora ocorra reabsorção do material, a velocidade de degradação da matriz é muito menor que a velocidade de liberação do fármaco (GINEBRA et al., 2006).

Existem vários modelos que tentam explicar a cinética de liberação. No caso de matrizes em que esta é governada pelo processo da difusão, a cinética de liberação segue o modelo de Higuchi, com  $n = 0,5$ , já que a matriz permanece insolúvel nas condições de pH do plasma.

O modelo de Higuchi é um modelo aproximado e fundamentado na primeira lei de Fick. Neste, a liberação do fármaco ocorre em camadas. Após a camada da superfície ser toda liberada, inicia-se a difusão da camada seguinte. A equação de Higuchi é dada pela Equação (4):

$$Q_t = [2DS\varepsilon(A-0,5 S\varepsilon)]^{0,5} \times t^{0,5} = K_H \sqrt{t} \quad (4)$$

Onde:  $Q_t$  é a quantidade da substância liberada no tempo  $t$ ,  $D$  é o coeficiente de difusão,  $S$  é a solubilidade do fármaco no meio de difusão,  $\varepsilon$  é a porosidade,  $A$  é o conteúdo do fármaco por centímetro cúbico da matriz e  $K_H$  é a constante de liberação para o modelo de Higuchi. Este modelo é válido para sistemas onde a concentração do fármaco é muito maior que a sua solubilidade (WANG, 2009).

Assim, se a cinética de liberação segue o modelo de Higuchi, uma reta é esperada ao plotar o gráfico de  $Q_t$  versus  $t^{1/2}$ . A maioria dos trabalhos envolvendo cinética de liberação de fármacos em materiais mesoporosos é frequentemente descrita usando o modelo de Higuchi, mostrando um perfil de liberação em duas etapas, uma liberação rápida inicial seguida por uma liberação mais lenta (OGAWA e PLEPIS, 2002).

Uma outra equação para explicar a cinética de liberação do fármaco é dada pelo modelo de Korsmeyer-Peppas, Equação (5):

$$M_t / M_\infty = K t^n \quad (5)$$

Onde:  $M_t$  e  $M_\infty$  são as massas acumulativas do fármaco liberadas em um tempo  $t$  e em um tempo infinito, respectivamente.  $K$  é a constante de proporcionalidade e  $n$  indica o mecanismo de liberação. Se  $n > 0,5$ , a difusão não-Fickian é observada, enquanto  $n = 0,5$  representa o mecanismo de difusão de Fickian, ao qual segue o modelo de Higuchi. (WANG, 2009).

Para VALLET-REGÍ et al. (2008), a liberação de fármacos ou proteínas em materiais mesoporosos com área superficial baixa segue uma cinética de liberação de ordem zero. Nesta classe, incluem-se os fosfatos de cálcio mesoporosos. Já quando a área superficial é elevada, aproximadamente  $1000 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ , a liberação segue uma cinética de primeira ordem e o processo de difusão depende da superfície. Neste último caso, a cinética é determinada pela Equação (6) de Noyes-Whitney:

$$Q_t / Q_0 = k'S (t + e^{-kt}) \quad (6)$$

Onde:  $Q_t$  e  $Q_0$  representam a quantidade do fármaco em um tempo  $t$  e a sua quantidade inicial na matriz porosa, respectivamente.  $k'$  e  $k$  são as constantes de liberação que são independentes da concentração do fármaco na matriz ordenada.

A realização dos testes de liberação é importante não apenas para determinar o modelo cinético de liberação, mas principalmente para determinar a concentração do fármaco no meio. Assim, mesmo que os fosfatos de cálcio mesoporosos apresentem baixa área superficial e volume de poro, se comparados às sílicas mesoporosas, e a concentração liberada no meio seja baixa, mesmo assim, não será uma limitação para a aplicação. Sabemos que cada medicamento exerce sua função adequada se estiver presente no meio na concentração terapêutica requerida. Os ensaios de liberação em laboratório geralmente são feitos com pouca quantidade da matriz mesoporosa, e nestes testes determina-se a quantidade do fármaco que está sendo liberada. Com isso, pode-se determinar a quantidade total do fosfato mesoporoso para ser implantado no local, que contenha a dosagem requerida do medicamento para ser liberado durante o tempo desejado. Por exemplo, a gentamicina requer uma dose diária de 150 a 300 mg, dependendo das características de cada paciente. Se ela for impregnada em

biocerâmica para implante ósseo, a quantidade total requerida é de 2 g para que possa ser liberada por 7 dias aproximadamente (VALLET-REGÍ et al., 2007). Então se hipoteticamente estes 2 g pudessem ser incorporados em 10 g de sílica mesoporosa, uma maior massa de fosfato mesoporoso seria requerida para incorporar os mesmos 2 g da gentamicina. O fator realmente determinante no sucesso do tratamento será a taxa de liberação do medicamento no meio.

Os perfis de liberação mais comuns em materiais mesoporosos são mostrados na Figura 1.13. O perfil **A** é normalmente observado para matrizes não-funcionalizadas. Nele, grande quantidade do fármaco é liberada rapidamente no início, seguido por uma taxa de liberação mais lenta. Este tipo de perfil pode ser útil quando uma dose alta inicial é requerida, por exemplo, para combater infecções ou inflamações (VALLET-REGÍ et al., 2007).

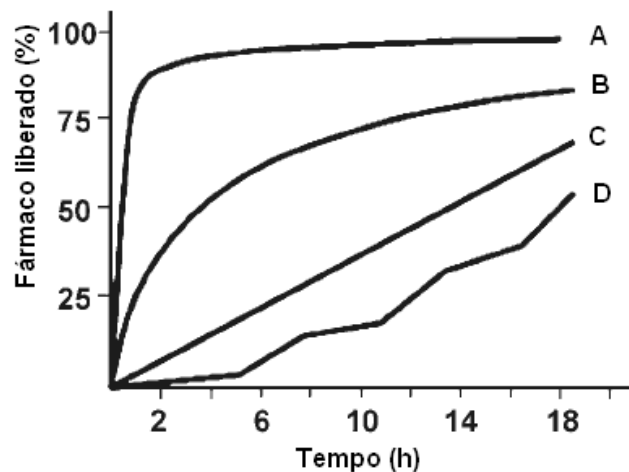


Figura 1.13- Perfis de liberação do fármaco em materiais mesoporosos. Adaptado de (VALLET-REGÍ et al., 2007).

O perfil **B** da Figura 1.13 está associado com processos de difusão e dissolução e geralmente segue uma cinética de primeira ordem com respeito à concentração do fármaco. O perfil **C** corresponde à cinética de ordem zero, em que o processo de liberação depende apenas do tempo. Este tipo de perfil é altamente desejável para sistemas de liberação a longo prazo. E o perfil **D** representa sistemas mais sofisticados

em que a liberação responde a estímulos externos, como mudanças no pH, temperatura ou através da aplicação de campo magnético (VALLET-REGÍ et al., 2007).

### **1.1.8 - Aplicações dos fosfatos de cálcio mesoporosos como biomateriais e nanocompósitos de monetita/sílica**

Um dos principais objetivos na área de biomateriais é o desenvolvimento de novos materiais para serem utilizados como substituintes ósseos em implantes e enxertos (UNGER et al., 2007). Assim, as biocerâmicas de fosfato de cálcio têm sido muito utilizadas na medicina e na odontologia, por apresentarem algumas propriedades como ausência de toxicidade local e sistêmica (biocompatibilidade) (DÍAZ et al., 2006; JOOSTEN et al., 2005) e aparente habilidade em se ligar ao tecido hospedeiro, permitindo a neoformação óssea entre a superfície do osso e o implante (bioatividade) (RÁMILA et al., 2002; HORNEZ et al., 2007).

Entretanto, estes biomateriais possuem algumas restrições quanto às indicações de uso por apresentarem baixa resistência mecânica e química (ZHAO et al., 2008; ANMIN et al., 2007). Quando o implante ósseo tem por objetivo restaurar a função de uma parte do organismo sujeita a grandes esforços mecânicos, normalmente utilizam-se peças metálicas de ligas como Co-Cr ou de Ti-6Al-4V (GUO et al., 2008b; WAL et al., 2006). Estes implantes podem ser fixados com o auxílio de cimentos tais como o PMMA (polimetilmetacrilato), que apresentam o inconveniente de induzirem uma resposta inflamatória por parte do organismo. Para solucionar este problema, têm-se revestido os implantes com as biocerâmicas de fosfato de cálcio que são biocompatíveis e permitem a ligação química do implante ao tecido ósseo (RESENDE et al., 2008; SCHMIDT et al., 2006). Assim, os implantes apresentar-se-ão mais fixos no local, obtendo-se maior sucesso nas cirurgias (VILLACAMPA e GARCÍA-RUIZ, 2000). Estudos recentes mostram que quando o revestimento é de apatita nanocristalina depositada pelo método plasma spray ou pela técnica sol-gel, obtém-se uma melhor homogeneidade, porosidade, espessura e bons valores de adesão entre a camada depositada da apatita e o metal (HIJÓN et al., 2006).

Além de serem utilizadas para revestimento de implantes metálicos, as biocerâmicas de fosfato de cálcio podem apresentar-se nas formas de pós cerâmicos para enxertos ósseos, peças porosas ou densas destinadas à substituição de pequenos defeitos ósseos e na liberação controlada de fármacos. Há também os cimentos de fosfato de cálcio (CPC) que são obtidos através da mistura de uma ou mais fases sólidas com uma solução aquosa. Após um mecanismo de dissolução-precipitação, o material endurece, formando principalmente apatita deficiente em cálcio (ESPANOL et al., 2009). A forma injetável no interior da medula óssea possui a vantagem de ser uma técnica não invasiva e também tem sido utilizada (TUNER et al., 2008).

A hidroxiapatita encontrada nos organismos vivos possui baixa cristalinidade por apresentar impurezas em sua composição em concentrações diversas como os íons  $Mg^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $CO_3^{2-}$ ,  $F^-$ , dentre outros (LEGEROS et al., 2003; WILSON et al., 2005). Estas impurezas advêm do fato de que o osso é responsável por controlar a concentração destes íons nos fluidos corporais, através da sua liberação ou armazenamento (SILVA et al., 2006).

A reabsorção é uma característica desejada para um biomaterial em alguns tipos de implantes, de modo que ele possa ser degradado lentamente, à medida que é repostado pelo osso em neoformação. Esta reabsorção é causada por dissolução físico-química que depende do produto de solubilidade do material e do pH local no meio fisiológico, assim como de fatores biológicos, como a fagocitose e mediadores químicos que causam a redução do pH local (UNGER et al., 2007). Os fosfatos de cálcio sofrem decomposição em valores de pH inferiores a 4,00. A velocidade de reabsorção pode aumentar com o aumento da área superficial (pó > sólido poroso > sólido denso), com o decréscimo da cristalinidade, com a diminuição do tamanho dos grãos e para a hidroxiapatita, por substituição de  $CO_3^{2-}$  nos sítios de  $PO_4^{3-}$  e  $Mg^{2+}$  e  $Sr^{2+}$  nos sítios de cálcio (PECHEVA et al., 2007). As cerâmicas de HA possuem baixa taxa de reatividade e integração quando comparadas com a bioatividade das cerâmicas vítreas. A incorporação de átomos de Si na HA aumenta o processo de dissolução e aumenta a taxa de precipitação da apatita biológica (DÍAZ et al., 2006).

Além da HA, outros fosfatos de cálcio estão presentes durante as diferentes etapas do desenvolvimento ósseo e em calcificações patológicas como a monetita

( $\text{CaHPO}_4$ ), o fosfato de octacálcio [ $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ], a brushita ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) e fosfato de cálcio amorfo, cuja fórmula provavelmente se aproxima de fosfato de cálcio [ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ] e de pirofosfato de cálcio ( $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ) (LU e LENG, 2005; MATHEW e TAKAGI, 2001).

A modificação da superfície da HA com a sílica através da técnica de síntese sol-gel partindo de precursores alcóxidos permite a obtenção de sólidos mais puros em composição  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$  (WIJENAYAKA et al, 2009). Este novo composto apresenta características químicas e físicas diferentes como maior estabilidade coloidal, maior resistência à dissolução em meios ácidos e maior bioatividade, favorecendo a formação óssea na interface do material (ANDERSSON et al., 2005). Esta maior bioatividade é devida à alta densidade de grupos silanóis (Si-OH) na superfície da sílica amorfa que são bons sítios de nucleação para a HA (BORUM e WILSON Jr. 2003).

### **1.1.9 - Estudo cinético de decomposição térmica por termogravimetria (TG)**

A análise térmica pode ser definida como sendo um grupo de técnicas em que uma propriedade física de uma substância e/ou seu produto de reação é medida como função da temperatura, enquanto a substância é sujeita a um programa de temperatura controlado. A maioria dos estudos em análise térmica é feita com materiais que se encontram no estado sólido à temperatura ambiente. Algumas técnicas de análise térmica são termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termoluminescência (TL), análise termomecânica (TMA), dentre outras (MOTHÉ e AZEVEDO, 2002).

Quando uma amostra sólida é aquecida, uma das várias mudanças possíveis que ela pode sofrer é a decomposição. Informações da cinética e do mecanismo de decomposição do sólido são de grande importância, com o objetivo de determinar os parâmetros cinéticos da reação, que são a energia de ativação ( $E_a$ ), o fator pré-exponencial (A) e o mecanismo da reação na forma diferencial  $f(\alpha)$  ou integral  $g(\alpha)$ . Os estudos cinéticos são realizados baseando-se na análise termogravimétrica (TG) em que os dados experimentais podem ser obtidos através de dois métodos diferentes, o isotérmico e o não-isotérmico. O método isotérmico, em que a temperatura permanece

constante e mede-se a perda de massa ao longo do tempo. E o método não-isotérmico, no qual medidas da fração decomposta ( $\alpha$ ) são feitas, variando-se tanto o tempo quanto a temperatura. As reações de decomposição estudadas basicamente são do tipo  $A(s) \rightarrow B(s) + C(g)$ .

Muitos métodos têm sido desenvolvidos para estudar a cinética da reação de decomposição no estado sólido. Devido à grande variedade de métodos, muitas controvérsias foram geradas para se eleger o método mais confiável, ou seja, para obter os valores dos parâmetros cinéticos os mais reais possíveis, pois não há um método de referência elegido (DICKINSON e HEAL, 2009). Os métodos matemáticos empregados, por sua vez, compreendem os métodos isoconversionais, independentes de modelo e aqueles que dependem de modelo (RODUI, 2000). Estes últimos, a exemplo do método de Coats-Redfern, fornecem os dados do tripé cinético, que são a energia de ativação ( $E_a$ ), o fator de frequência ( $A$ ) e o modelo  $g(\alpha)$ . Eles envolvem o ajuste a diferentes curvas  $\alpha$ - $T$ , determinando simultaneamente  $E_a$  e  $A$ . Já os métodos isoconversionais, como o de Ozawa, Flynn e Wall (FWO) fornecem apenas a  $E_a$  como uma função do progresso da reação (KHAWAM e FLANAGAN, 2005a).

O projeto ICTAC de análise cinética recomenda que, em condições não-isotérmicas, os parâmetros cinéticos sejam inicialmente determinados através de modelos livres, a exemplo dos métodos isoconversionais. A vantagem é a não necessidade de selecionar um modelo cinético específico. Eles também permitem distinguir as características multi-etapas de um processo que muitas vezes só podem ser detectadas a partir da dependência da energia de ativação com o grau de conversão da reação. Nestes métodos, a constante de velocidade instantânea de uma reação é determinada em função do grau de conversão ou extensão da reação e a energia de ativação é obtida pelo gráfico de Arrhenius num grau de conversão constante (BURNHAM, 2000).

Resultados das análises cinéticas isotérmica e não-isotérmica envolvem tentativas para relacionar os valores experimentais  $\alpha$ ,  $t$  ou  $\alpha, T$  com valores previstos por um número limitado de modelos. Estes modelos dependem de como ocorre a etapa determinante da reação, que pode ser por processos controlados pelas reações na fase limítrofe, reações controladas pela nucleação, processos governados pela nucleação

seguidos pelo crescimento do núcleo, processos controlados pela nucleação seguidos pelo crescimento linear do núcleo e reações controladas pela difusão do produto gasoso liberado do material (RODUI, 2000).

Quanto ao uso, o método cinético não-isotérmico é mais difundido que o isotérmico, pois nele as fontes de erros experimentais podem ser mais controláveis. Para se fazer estudo pelo método não-isotérmico é recomendado obter curvas de decomposição a razões de aquecimento diferentes, de cinco a sete. Já os métodos de análise que podem ser empregados são vários e são baseados em métodos derivados, integrados e/ou isoconversionais (RODUI, 2000). Dentre os vários métodos, o método de Ozawa (KHAWAM e FLANAGAN, 2005a) é muito empregado para métodos não-isotérmicos e o de Friedman, para o isotérmico. O de Vyazovkin permite a obtenção dos parâmetros cinéticos com maior precisão, pois emprega um recurso para corrigir os erros associados às medidas de temperatura, durante a análise experimental.

A ambiguidade do tripé cinético [ $E_a$ ,  $A$ ,  $f(\alpha)$ , ou  $g(\alpha)$ ] cria problemas na prática para predizer o comportamento da substância na faixa de temperatura experimental. Esta ambiguidade pode ser contornada usando métodos que empregam várias taxas de aquecimento, tais como os métodos isoconversionais de Friedman, Ozawa, e Flynn-Wall. Estes métodos permitem a obtenção da energia de ativação independentemente do modelo de reação (BURNHAM, 2000).

Os cálculos são realizados seguindo o raciocínio seguinte. Um modelo típico de processo cinético para uma degradação isotérmica pode ser expressa pela Equação (7):

$$\frac{d\alpha}{dt} = kf(\alpha) \quad (7)$$

Onde  $da/dt$  é a taxa de conversão,  $k$  é a constante cinética de decomposição,  $f(\alpha)$  é a expressão diferencial do modelo cinético, que depende em particular do mecanismo de degradação e  $\alpha$  é o grau de conversão dado pela Equação (8):

$$\alpha = \frac{w_0 - w_t}{w_0 - w_f} \quad (8)$$

Onde  $w_t$ ,  $w_0$ , e  $w_f$  são as massas em um tempo  $t$  qualquer, inicial e final, respectivamente.



De acordo com a Equação (9) de Arrhenius:

$$K = A \exp\left(-\frac{Ea}{RT}\right) \quad (9)$$

Onde  $A$  é o fator pré-exponencial ( $s^{-1}$ ), que independe da temperatura,  $Ea$  é a energia de ativação ( $kJ\ mol^{-1}$ ),  $T$  é a temperatura absoluta ( $K$ ), e  $R$  é a constante universal dos gases ( $8.314\ J\ mol^{-1}K^{-1}$ ). Substituindo “ $k$ ” da Equação (9) na Equação (7) obtém-se a Equação (10):

$$\frac{d\alpha}{dt} = A \exp\left(-\frac{Ea}{RT}\right) f(\alpha) \quad (10)$$

Para medidas não-isotérmicas a razão de aquecimento  $\beta = dT/dt$  aplicada à Equação (10) fornece a Equação (11):

$$\frac{d\alpha}{dT} = \frac{A}{\beta} \exp\left(-\frac{Ea}{RT}\right) f(\alpha) \quad (11)$$

As Equações (10) e (11) são expressões fundamentais para se calcular os parâmetros cinéticos baseados em dados termogravimétricos (VYAZOVKIN, 2000).

Os métodos empregados neste trabalho para o estudo cinético da decomposição térmica serão detalhados em seguida.

### 1.1.9.1- Método de Flynn-Wall-Ozawa (FWO)

O método de Flynn-Wall-Ozawa (FWO) é um método integral pelo qual pode se determinar a energia de ativação sem ter conhecimento do mecanismo de reação (KAWAM e FLANAGAN, 2005b). O fator pré-exponencial ( $A$ ) e o modelo de reação não podem ser determinados porque o coeficiente linear fornece ambos os valores de  $A$  e de  $g(\alpha)$ . O método usa a Equação aproximada (12) de uma perda de massa constante em função do processo de degradação térmica (LI et al., 2009):

$$\ln\beta = \ln \frac{AEa}{g(\alpha)R} - 2.315 - \frac{0.4567Ea}{RT} \quad (12)$$

Onde  $g(\alpha)$  é o modelo baseado na função integral dada pela Equação (13):

$$g(\alpha) = \int_0^{\alpha} \frac{d\alpha}{f(\alpha)} \quad (13)$$

O valor de  $E_a$  pode ser calculado pelo método FWO para uma fração de decomposição particular. De acordo com a Equação (12), plotando-se  $\ln(\beta)$  contra  $1/T$ , o coeficiente angular da reta obtida é diretamente proporcional à  $E_a$ .

### 1.1.9.2- Método de Coats-Redfern

O método de Coats-Redfern também é um método integral, que envolve o mecanismo de degradação térmica. Usando uma aproximação assintótica ( $2RT/E_a \ll 1$ ), a equação utilizada é a seguinte, Equação (14):

$$\ln\left[\frac{g(\alpha)}{T^2}\right] = \ln\left(\frac{AR}{\beta E_a}\right) - \frac{E_a}{RT} \quad (14)$$

Em que  $E_a$  e  $A$  podem ser determinados através dos coeficientes angular e linear da reta obtida ao plotar  $\ln[g(\alpha)/T^2]$  versus  $1/T$ , respectivamente.

Neste método foram avaliadas as equações de  $g(\alpha)$  que descrevem oito modelos de reação associados às transformações térmicas no estado sólido. Os modelos estão na Tabela 1.3.

Tabela 1.3- Diferentes modelos de reação pela forma diferencial  $f(\alpha)$  e integral  $g(\alpha)$ .

Modelo de reação		$f(\alpha)$	$g(\alpha)$
Modelos de nucleação			
A2	Avrami-Erofeev	$2(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^{1/2}$	$[- \ln(1-\alpha)]^{1/2}$
A3	Avrami-Erofeev	$3(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^{2/3}$	$[- \ln(1-\alpha)]^{1/3}$
A4	Avrami-Erofeev	$4(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^{3/4}$	$[- \ln(1-\alpha)]^{1/4}$
P2	Power law	$2\alpha^{1/2}$	$\alpha^{1/2}$
P3	Power law	$3\alpha^{2/3}$	$\alpha^{1/3}$
P4	Power law	$4\alpha^{3/4}$	$\alpha^{1/4}$
Modelo de difusão			
D1	Difusão uni-dimensional	$1/2\alpha^{-1}$	$\alpha^2$
Modelo de ordem de reação			
F0/R1	Ordem zero	1	$\alpha$

## 1.2 - OBJETIVOS

### 1.2.1 - Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho foi sintetizar, caracterizar e aplicar fosfatos de cálcio como biomateriais, seja nanocompósitos de monetita/sílica pela variação do teor de TEOS aplicando o método de síntese sol-gel e avaliação da estabilidade química destes nanocompósitos, ou ainda hidroxiapatitas mesoporosas para serem utilizadas como carreadoras de fármaco.

### 1.2.2 - Objetivos específicos

- Sintetizar hidroxiapatitas mesoporosas utilizando os direcionadores brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB), dodecilsulfato de sódio (SDS) e o brometo de miristiltrimetilamônio (MTAB), variando a concentração destes nas sínteses;
- Estabelecer as condições de calcinação das mesoestruturas híbridas sintetizadas na concentração micelar crítica (CMC), com relação à temperatura e razão de aquecimento, estendendo para os demais sólidos as condições de calcinação mais favoráveis;
- Caracterizar tanto as mesoestruturas híbridas quanto as hidroxiapatitas mesoporosas pelas técnicas de medidas de adsorção/dessorção de N<sub>2</sub>, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, termogravimetria, análise elementar de C, H e N e difratometria de raios-X;
- Aplicar a hidroxiapatita mesoporosa na liberação controlada do fármaco benzil penicilina-G, realizando ensaios de adsorção e liberação.
- Sintetizar nanocompósitos de monetita e sílica pelo método sol-gel, através da hidrólise controlada do TEOS nas concentrações de 5, 10, 15 e 20% com relação à massa molar da monetita;
- Caracterizar os nanocompósitos de monetita e sílica pelas técnicas de difratometria de raios-X, espectroscopia de absorção na região do infravermelho,

termogravimetria, ressonância magnética nuclear de  $^{29}\text{Si}$  e  $^{31}\text{P}$ , fluorescência de raios-X e microscopia eletrônica de varredura;

- Avaliar a estabilidade química destes nanocompósitos em pH variando de 1,00 a 6,00;
- Realizar o estudo cinético de decomposição térmica por análise termogravimétrica, objetivando determinar os parâmetros cinéticos da reação de decomposição da segunda etapa de perda de massa da monetita e de um dos nanocompósitos, aplicando os métodos de Flynn-Wall-Ozawa e de Coats-Redfern.

## *Capítulo II*

# *Metodologia Experimental*

## 2.0 - METODOLOGIA EXPERIMENTAL

### 2.1 - Fosfatos de cálcio mesoporosos

#### 2.1.1 - Reagentes químicos

Foram utilizados os seguintes reagentes e solventes, todos sem purificação prévia:

- ✓ Hidrogenofosfato de amônio (QEEL, PA) -  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  ;
- ✓ Cloreto de cálcio dihidratado (CROSS, PA) -  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ;
- ✓ Brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB) (MERCK) -  $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{BrN}$ ;
- ✓ Brometo de miristiltrimetilamônio (ACROS Organics) -  $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{BrN}$ ;
- ✓ Dodecilsulfato de sódio (SDS) (VETEC) -  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NaO}_4\text{S}$ ;
- ✓ Cloreto de amônio (MERCK) -  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ;
- ✓ Hidróxido de amônio (MERCK) -  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
- ✓ Nitrato de prata (VETEC) -  $\text{AgNO}_3$ ;
- ✓ Dihidrogenofosfato de potássio (REAGEN) -  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ;
- ✓ Hidrogenofosfato dissódico dihidratado (SIGMA-ALDRICH) -  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ;
- ✓ Ácido fosfórico (MERK) -  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ;
- ✓ Benzil penicilina-G (SIGMA) -  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ;
- ✓ Álcool etílico (CHEMCO) -  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ;
- ✓ Água deionizada, obtida através de deionizador Permuton.

#### 2.1.2 - Preparação de soluções

##### 2.1.2.1 - Solução tampão amoniacal

A solução tampão de amônia foi preparada pela dissolução de 32 g de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  em  $215,0 \text{ cm}^3$  de água. À esta solução foi misturada  $285,0 \text{ cm}^3$  de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , resultando em um pH de 10,94.

### 2.1.2.2 - Solução dos surfactantes

As soluções de todos os surfactantes foram preparadas para um volume de 100,0 cm<sup>3</sup> pela dissolução do direcionador em 10,0 cm<sup>3</sup> de álcool etílico, 20,0 cm<sup>3</sup> do tampão amoniacal e água deionizada.

Para as soluções do brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB) nas concentrações de 1, 3 e 6 mmol.dm<sup>-3</sup>, as massas utilizadas foram de 0,03644; 0,10931 e 0,21862 g, respectivamente. As soluções de brometo de miristiltrimetilamônio (MTAB) nas concentrações 6, 30 e 60 mmol.dm<sup>-3</sup> utilizou massas de 0,20183; 1,00917 e 2,01834 g, respectivamente. E as soluções com o dodecilsulfato de sódio (SDS) de 9, 30 e 60 mmol.dm<sup>-3</sup> empregaram as massas de 0, 25954; 0,86514; 1,73028 g, respectivamente.

### 2.1.2.3 - Solução tampão fosfato (PBS)

A solução tampão fosfato (PBS) de pH 7,20 foi preparada pela mistura das soluções 66,7 mmol.dm<sup>-3</sup> de dihidrogenofosfato de potássio (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) com a solução 76,6 mmol.dm<sup>-3</sup> de hidrogenofosfato dissódico dihidratado (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O). Para preparar um volume de 1 dm<sup>3</sup>, misturou-se 197,0 cm<sup>3</sup> do KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> com 803,0 cm<sup>3</sup> do Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O naquelas concentrações. O ajuste de pH foi realizado pela adição de aproximadamente 1 cm<sup>3</sup> do ácido fosfórico à solução, sempre monitorando com o medidor de pH.

### 2.1.3 - Síntese da hidroxiapatita

A síntese da hidroxiapatita [Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>10</sub>], esquematizada na Figura 2.1, foi realizada partindo-se de solução 0,1 mol de monohidrogenofosfato de amônio (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> e 0,167 mol de cloreto de cálcio dihidratado CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O numa razão molar Ca/P igual a 1,67. O sistema utilizado constou de balão de três bocas e placa com agitação mecânica a uma rotação lenta de aproximadamente 300 rotações por minuto (rpm). Foram preparadas soluções de 250,0 cm<sup>3</sup> de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> e de 250,0 cm<sup>3</sup> de CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O. Estas soluções foram adicionadas simultânea e lentamente em um balão contendo 100,0 cm<sup>3</sup> de solução tampão amoniacal (NH<sub>4</sub>OH + NH<sub>4</sub>Cl) a um pH de 10,94, numa vazão média de 1,7 cm<sup>3</sup>.min<sup>-1</sup>, sob agitação mecânica em

temperatura ambiente. Após as soluções serem adicionadas completamente, o precipitado manteve-se em um período de maturação, sob agitação por 24 h à temperatura ambiente. O precipitado obtido foi filtrado em placa porosa e lavado abundantemente com água deionizada até o teste negativo de cloreto que foi verificado com a solução de  $\text{AgNO}_3$ . Após esta etapa, procedeu-se à secagem na estufa a temperatura de  $343 \pm 10 \text{K}$  durante 24 h.

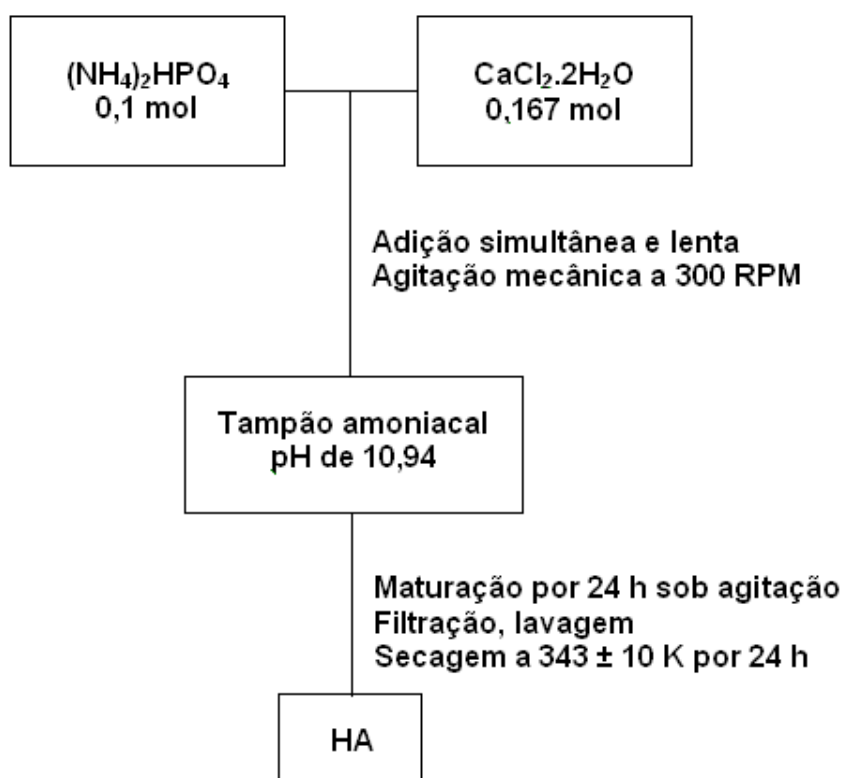


Figura 2.1- Representação esquemática do procedimento de síntese da hidroxiapatita.

#### 2.1.4 - Síntese das mesoestruturas híbridas

A síntese das mesoestruturas híbridas da hidroxiapatita com as moléculas dos surfactantes foi realizada empregando-se três agentes direcionadores, o brometo de hexadeciltrimetilamônio ( $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{BrN}$  - CTAB), catiônico, o brometo de miristiltrimetilamônio ( $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{BrN}$  - MTAB), catiônico e o dodecilsulfato de sódio ( $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NaO}_4\text{S}$  - SDS) que é aniônico. Na Figura 2.2 estão as fórmulas destes direcionadores.



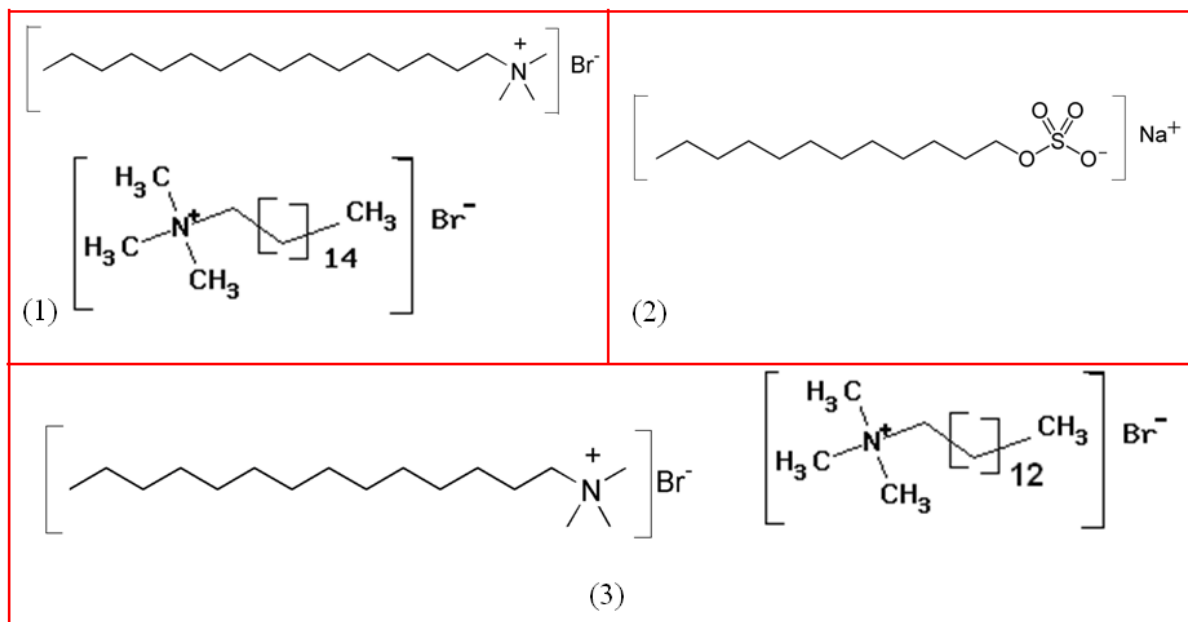


Figura 2.2- Direcionadores (1) CTAB, (2) SDS e (3) MTAB.

Cada direcionador foi utilizado nas sínteses em três concentrações diferentes, sendo que a menor concentração foi próxima à concentração micelar crítica (CMC) característica de cada direcionador, representada por C1 na Tabela 2.1 que apresenta também as outras concentrações interligadas (C2 e C3), bem como a CMC de cada surfactante empregado, de acordo com DALVIN (2011).

Tabela 2.1- Concentrações empregadas nas sínteses das mesoestruturas híbridas e CMC dos surfactantes CTAB, SDS e MTAB.

Surfactante	Concentração			
	CMC (mmol.dm <sup>-3</sup> )	C1 (mmol.dm <sup>-3</sup> )	C2 (mmol.dm <sup>-3</sup> )	C3 (mmol.dm <sup>-3</sup> )
CTAB	0,92	1	3	6
MTAB	5	6	30	60
SDS	8,3	9	30	60

Na metodologia utilizada para a síntese das mesoestruturas híbridas, o meio reacional foi tamponado com tampão amoniacal (pH 10,94) para permitir a formação da fase hidroxiapatita que é estável em pH básico. A mesoestrutura híbrida da hidroxiapatita com o MTAB na CMC (C1) seguiu a seguinte metodologia de síntese. O sistema utilizado foi semelhante ao empregado para a síntese do fosfato de cálcio

precursor hidroxiapatita. A solução do MTAB de concentração  $6 \text{ mmol.dm}^{-3}$  foi preparada para um volume de  $100,0 \text{ cm}^3$ . Para isto,  $0,20183 \text{ g}$  do MTAB foi dissolvido em  $10,0 \text{ cm}^3$  de álcool etílico para auxiliar na dissolução do surfactante,  $20,0 \text{ cm}^3$  do tampão amoniacal e água deionizada. Em balão de três bocas, a solução do surfactante foi agitada vigorosamente a uma velocidade de  $1400 \text{ rpm}$  por  $30 \text{ min}$ , com o objetivo de formação das micelas. Após este tempo, as soluções de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  e de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , ambas a um volume de  $250,0 \text{ cm}^3$  foram adicionadas simultânea e lentamente a uma agitação de  $300 \text{ rpm}$ . Após a adição, o precipitado manteve-se em um período de maturação, sob agitação por  $24 \text{ h}$  à temperatura ambiente. Em seguida, o precipitado obtido foi filtrado e lavado abundantemente com água deionizada até o teste negativo de cloreto que foi verificado com a solução de  $\text{AgNO}_3$ , como também para a remoção do surfactante que não reagiu. Após esta etapa, procedeu-se à secagem na estufa a temperatura de  $333 \pm 10 \text{ K}$  durante  $24 \text{ h}$ .

As demais mesoestruturas híbridas seguiram a mesma metodologia de síntese, diferindo apenas nas massas para preparação das soluções dos surfactantes.

As mesoestruturas híbridas obtidas foram denominadas de HA-CTAB-CMC, HA-CTAB-3 e HA-CTAB-6; HA-SDS-CMC, HA-SDS-30, HA-SDS-60; HA-MTAB-CMC, HA-MTAB-30 e HA-MTAB-60 ao empregar o CTAB, SDS e MTAB nas concentrações C1, C2 e C3, respectivamente.

### **2.1.5 - Obtenção das hidroxiapatitas mesoporosas a partir da calcinação das mesoestruturas híbridas**

As mesoestruturas híbridas HA-CTAB-CMC, HA-MTAB-CMC e HA-SDS-CMC foram submetidas a um estudo sistemático, variando-se as condições de calcinação com relação à temperatura e à razão de aquecimento, objetivando-se obter o sólido com as melhores características superficiais. As melhores condições de calcinação analisadas para esses três sólidos na CMC foram aplicadas aos híbridos nas demais concentrações.

Na primeira etapa, as calcinações foram realizadas em atmosfera rica em oxigênio ( $\text{O}_2$ ) a uma vazão de  $1 \text{ dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ , por um tempo de  $6 \text{ h}$  em condições isotérmicas, fixando a razão de aquecimento ( $\beta$ ) em  $5 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$  e variando a temperatura de calcinação em  $573$ ,  $673$  e  $773 \text{ K}$ . As hidroxiapatitas mesoporosas

obtidas foram denominadas de HA-CTAB-573/5, HA-CTAB-673/5 e HA-CTAB-773/5; HA-SDS-573/5, HA-SDS-673/5 e HA-SDS-773/5; HA-MTAB-573/5, HA-MTAB-673/5 e HA-MTAB-773/5. Após encontrar a melhor temperatura que foi de 673 K para todas, esta foi fixada e variou-se as razões de aquecimento em 2 e 10 K.min<sup>-1</sup>, permanecendo o tempo de calcinação de 6 h em oxigênio e em condições isotérmicas. Os sólidos obtidos nestas condições foram denominados de HA-CTAB-673/2, HA-CTAB-673/10, HA-SDS-673/2, HA-SDS-673/10, HA-MTAB-673/2 e HA-MTAB-673/10.

Para CTAB e MTAB, a calcinação à temperatura de 673 K a uma razão de 5 K.min<sup>-1</sup> foram as condições que forneceram a maior área superficial. Assim, estas condições foram adotadas para as demais concentrações, resultando nos sólidos HA-CTAB-3-673/5, HA-CTAB-6-673/5, HA-MTAB-30-673/5 e HA-MTAB-60-673/5.

Já para o SDS a temperatura também foi de 673 K, mas a razão mais favorável foi de 10 K.min<sup>-1</sup> resultando nos sólidos HA-SDS-30-673/10 e HA-SDS-60-673/10.

Assim, os códigos seguiram a seguinte metodologia: HA - direcionador - concentração do direcionador - temperatura de calcinação / razão de aquecimento. Apenas as concentrações C2 e C3, da Tabela 2.1, foram expressas nos códigos das amostras.

Na Figura 2.3 encontram-se três materiais sintetizados e o forno de calcinação.

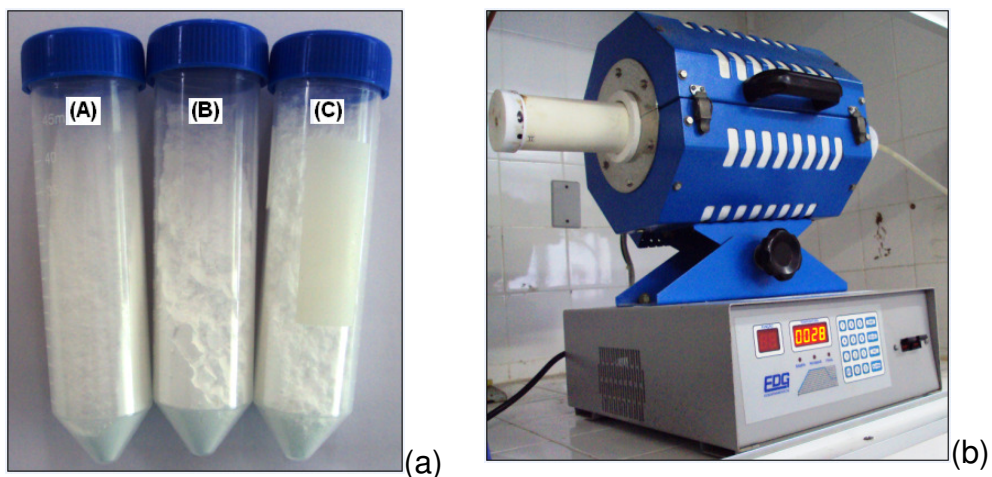


Figura 2.3- (a) Hidroxiapatitas sintetizadas (A) HA-CTAB-673/5, (B) HA-SDS-673/10 e (C) HA-MTAB-673/5 e (b) forno de calcinação da EDG Equipamentos.

As hidroxiapatitas nanoporosas apresentadas na Figura 2.3(a) apresentam-se como pó branco de granulometria fina. O forno de calcinação de marca EDG Equipamentos, apresentado na Figura 2.3(b) permite a programação das condições de calcinação, como temperatura e razão de aquecimento, bem como a utilização de gás de arraste, pelo acoplamento de uma mangueira na lateral do cilindro do equipamento.

Na Figura 2.4 encontra-se o esquema da síntese das hidroxiapatitas nanoporosas.

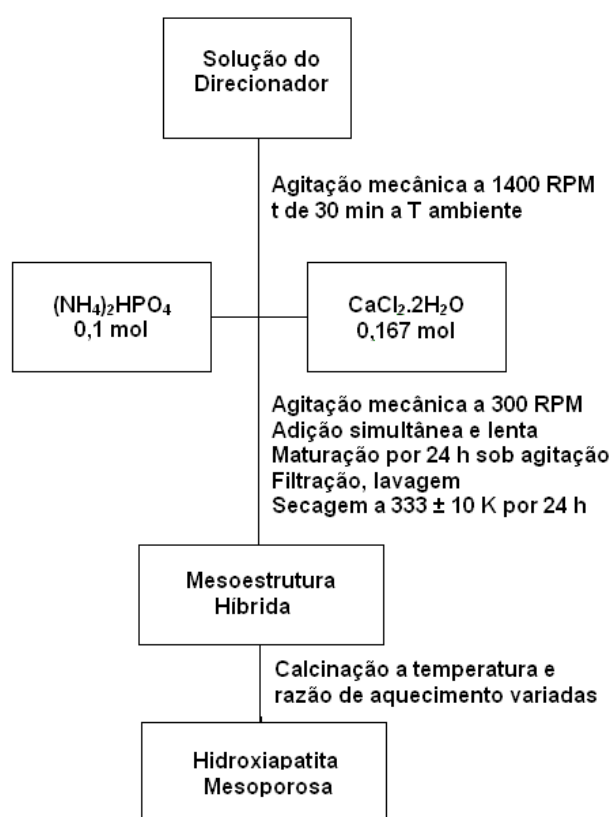


Figura 2.4- Representação esquemática da síntese das hidroxiapatitas nanoporosas.

### 2.1.6 - Ensaios de adsorção do fármaco benzil penicilina-G na hidroxiapatita e na matriz mesoporosa HA-MTAB-60-673/5

Avaliaram-se nos ensaios de adsorção da benzil penicilina-G na matriz HA-MTAB-60-673/5, as variações do tempo e da concentração. Esta amostra foi selecionada por ter sido a única hidroxiapatita mesoporosa sintetizada. Após determinar o melhor tempo e concentração de adsorção, passou-se para o ensaio

de liberação do fármaco, em que a percentagem do fármaco liberada foi quantificada ao longo do tempo.

### 2.1.6.1 - Efeito do tempo

A obtenção da isoterma de tempo para a adsorção da benzil penicilina-G foi feita pelo método da batelada em que amostras de aproximadamente 50 mg do sólido foram suspensas em 20,0 cm<sup>3</sup> de uma solução aquosa do fármaco de concentração 1000 ppm. A suspensão foi, então, mecanicamente agitada em um banho termostaticado, em incubadora apresentada na Figura 2.5, a 298 K e 130 rpm.

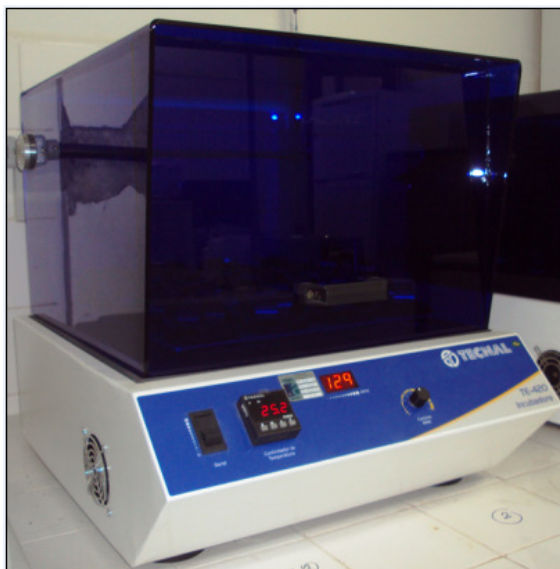


Figura 2.5- Incubadora modelo TE-420 da TECNAL.

Para a hidroxiapatita, os tempos avaliados foram de 10, 20, 30, 40, 50 e 60 min e para a matriz mesoporosa, 10, 15, 20, 25 e 30 min, onde após o tempo de contato, os sólidos foram filtrados. As soluções dos sobrenadantes foram diluídas para uma concentração de 5 ppm e quantificadas na região do ultra-violeta a um comprimento de onda de 195 nm.

A Figura 2.6 apresenta o espectro de absorção na região do ultra-violeta para a benzil penicilina-G obtido em um espectrômetro UV-Vis da HP modelo 8453.

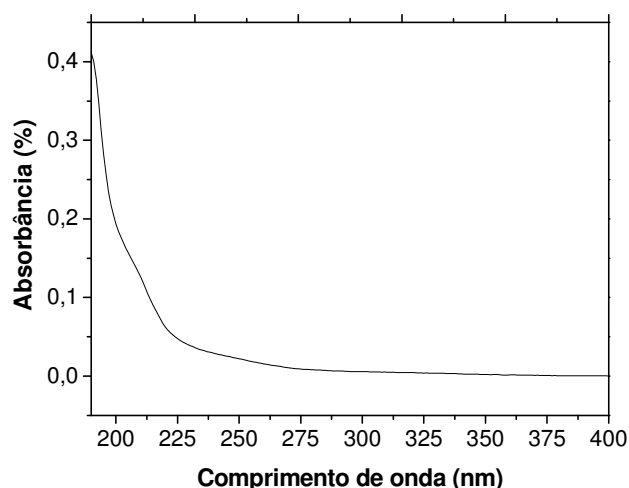


Figura 2.6- Espectro de absorção da benzil penicilina-G na região do ultra-violeta.

A quantificação do fármaco presente no sobrenadante tornou possível a determinação da quantidade deste que foi adsorvido ( $N_f$ ) por grama do fosfato de cálcio. Para isto, fez-se a diferença entre a concentração molar inicial do fármaco ( $C_i$ ) e após o equilíbrio ( $C_f$ ) pela Equação (15):

$$N_f = (C_i - C_f)V/m \quad (15)$$

Onde  $V$  representa o volume de solução do fármaco a ser adicionado à matriz para ser adsorvido, no caso  $20,0 \text{ cm}^3$  e  $m$  é a massa do fosfato de cálcio, aproximadamente  $50 \text{ mg}$ . O resultado final foi expresso em  $N_f \text{ (mg.g}^{-1}\text{)}$ .

A curva de calibração foi construída com a concentração da benzil penicilina-G variando de 1 a 10 ppm, conforme Figura 2.7, obtendo-se  $R^2$  de 0,9999. Os padrões foram preparados nas concentrações de 1, 2, 3, 5, 7, 9 e 10 ppm.

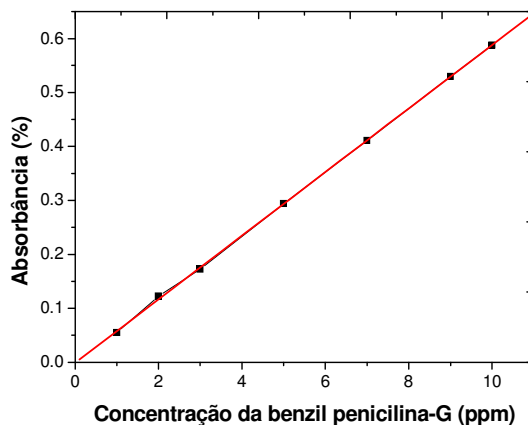


Figura 2.7- Curva de calibração de 1 a 10 ppm para a benzil penicilina-G.

Adotou-se o método de adição de padrão para a quantificação do fármaco. Este método é útil na análise de amostras complexas, nas quais a probabilidade de efeito de matriz é alta (SKOOG et al., 2002), o que foi observado nos testes iniciais do experimento, em que pelo método convencional a adsorção do fármaco na matriz havia sido desprezível. Assim, para cada ponto da isoterma de tempo, de concentração ou da liberação, obteve-se a curva de adição de padrão, pela adição sucessiva de padrões a volumes fixos do sobrenadante, que foram todos diluídos para 5 ppm. Cada curva era composta por oito pontos, todos de volume  $50,0 \text{ cm}^3$ , preparados da seguinte forma:

- 1) Branco:  $3,0 \text{ cm}^3$  da amostra e afere o balão volumétrico de  $50,0 \text{ cm}^3$  com água deionizada.
- 2) Padrão 1:  $3,0 \text{ cm}^3$  da amostra +  $3,0 \text{ cm}^3$  do padrão 1 ppm do fármaco +  $44,0 \text{ cm}^3$  de água.
- 3) Padrão 2:  $3,0 \text{ cm}^3$  da amostra +  $3,0 \text{ cm}^3$  do padrão 1 ppm do fármaco +  $3,0 \text{ cm}^3$  do padrão 2 ppm +  $41,0 \text{ cm}^3$  de água. E assim sucessivamente, até o último ponto que foi o padrão 10.
- 4) Padrão 10:  $3,0 \text{ cm}^3$  da amostra +  $3,0 \text{ cm}^3$  do padrão 1 ppm do fármaco +  $3,0 \text{ cm}^3$  do padrão 2 ppm +  $3,0 \text{ cm}^3$  do padrão 3 ppm +  $3,0 \text{ cm}^3$  do padrão 5 ppm +  $3,0 \text{ cm}^3$  do padrão 7 ppm +  $3,0 \text{ cm}^3$  do padrão 9 ppm +  $3,0 \text{ cm}^3$  do padrão 10 ppm +  $26,0 \text{ cm}^3$  de água.

#### **2.1.6.2 - Efeito da concentração**

As isotermas de adsorção de concentração também foram obtidas utilizando-se o método de batelada em que aproximadamente  $50,0 \text{ mg}$  da hidroxiapatita pura e mesoporosa foram suspensas em  $20,0 \text{ cm}^3$  de solução aquosa da benzilpenicilina G. As suspensões foram mecanicamente agitadas em banho termostatizado a  $298 \text{ K}$  e  $130 \text{ rpm}$  durante um período de  $10 \text{ min}$  para a matriz mesoporosa e por  $20 \text{ min}$  para a hidroxiapatita. Na isoterma da hidroxiapatita, as concentrações do fármaco avaliadas variaram de  $25$  a  $1000 \text{ ppm}$  e para a hidroxiapatita mesoporosa foram de  $100$  a  $10000 \text{ ppm}$ . Após os tempos pré-estabelecidos, os sólidos foram filtrados e as soluções dos sobrenadantes foram diluídas para  $5 \text{ ppm}$ . A quantificação do fármaco no sobrenadante foi realizada no

espectrômetro de UV-Vis, empregando o método de adição de padrão, como descrito anteriormente.

### **2.1.6.3 - Ensaio de liberação do fármaco**

Para o ensaio de liberação da benzil-penicilina G, 200,1 mg da hidroxiapatita mesoporosa HA-MTAB-60-673/5 foram suspensas em 15,0 cm<sup>3</sup> de uma solução aquosa do antibiótico a uma concentração de 10000 ppm. A suspensão foi mecanicamente agitada em banho termostazizado a 298 K por 10 min. Em seguida, o sólido foi filtrado e seco a temperatura ambiente. A concentração do fármaco no sobrenadante, que foi diluído para 5 ppm, foi determinada pelo método de adição de padrão e quantificada no espectrômetro de UV-Vis. Assim, determinou-se a quantidade  $N_f$ , que foi de 322 mg.g<sup>-1</sup> do fármaco adsorvido no sólido.

O ensaio de liberação foi realizado em erlenmeyer de 500,0 cm<sup>3</sup>, onde os 200,1 mg da hidroxiapatita mesoporosa HA-MTAB-60-673/5 com o fármaco adsorvido na etapa anterior, foi posta em contato com 300,0 cm<sup>3</sup> de tampão fosfato PBS de pH 7,20 (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 66,7 mmol.dm<sup>-3</sup>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O 76,6 mmol.dm<sup>-3</sup>). O sistema permaneceu em repouso e alíquotas de 2,0 cm<sup>3</sup> eram removidas e o mesmo volume repostado pelo tampão fosfato. As alíquotas foram diluídas para quantificação no espectrômetro de UV-Vis. O teste de liberação foi realizado por um período de 7 dias. Os intervalos em horas avaliados foram 0,5; 1, 2, 3, 4, 6, 7, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 35, 41, 48, 54, 60, 63, 69, 75, 87, 95, 99, 111, 117, 123, 135, 141, 147, 159, 165, 171 e 189, totalizando 34 pontos. Assim, determinou-se a percentagem do antibiótico liberado pelo tempo avaliado, considerando-se a concentração remanescente da etapa anterior.

## **2.2 - Nanocompósitos de monetita/sílica**

### **2.2.1 - Reagentes químicos**

Foram utilizados, na síntese dos nanocompósitos, os seguintes reagentes e solventes, sem purificação prévia:

- ✓ Cloreto de cálcio dihidratado (VETEC, P.A.) - CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O;



- ✓ Fosfato de amônio dibásico (REAGEN, P.A.) -  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ;
- ✓ Tetraetóxissilano (TEOS) (MERCK, P.A) -  $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_4$ ;
- ✓ Ácido clorídrico 37% (MERCK, P.A.) – HCl
- ✓ Cloreto de potássio (MERCK, P.A.) – KCl;
- ✓ Biftalato de potássio (MERCK, P.A.) -  $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4\text{K}$ ;
- ✓ Hidróxido de sódio (MERCK, P.A) – NaOH;
- ✓ Álcool etílico (QEEL) -  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ;
- ✓ Água deionizada, obtida através de deionizador Permutation.

### 2.2.2 - Síntese da monetita

Inicialmente foi realizada na forma de um controle, a síntese da monetita  $\text{CaHPO}_4$  pelo método da precipitação, partindo-se de soluções 50 mmol de monohidrogenofosfato de amônio  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  e 50 mmol de cloreto de cálcio dihidratado  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , todos para 250  $\text{cm}^3$  de solução, numa razão molar Ca/P de 1,00. As soluções foram adicionadas simultânea e lentamente em um balão de três bocas e mantidas sob agitação magnética a uma rotação de aproximadamente 250 rpm e aquecimento a temperatura de  $373 \pm 10$  K. Após a completa adição dos reagentes, a suspensão permaneceu durante um período de maturação de 24 h, nestas mesmas condições. Em seguida, o precipitado foi lavado abundantemente com água deionizada e seco na estufa a uma temperatura de  $373 \pm 10$  K por 24 h. A Figura 2.8 traz um esquema da síntese da monetita.

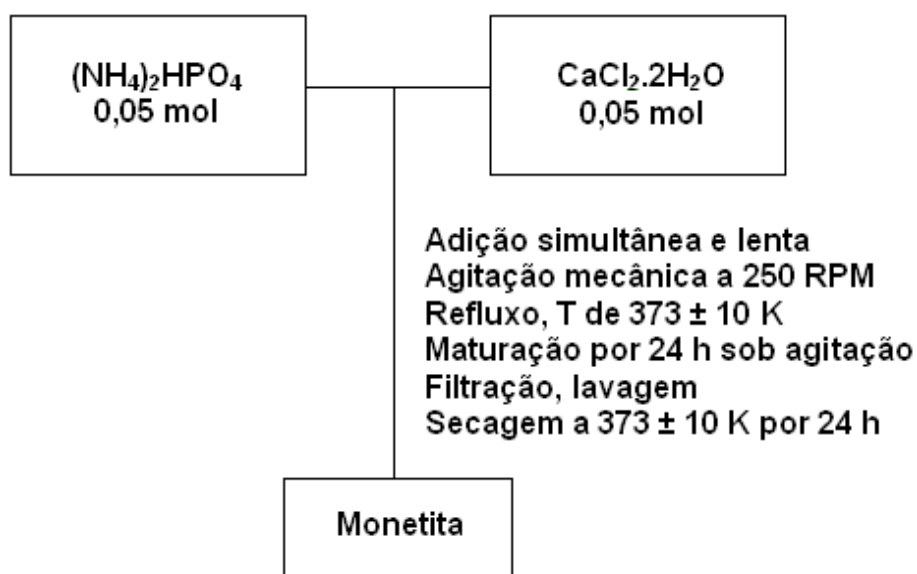


Figura 2.8- Representação esquemática da síntese da monetita.

### 2.2.3 - Síntese dos nanocompósitos de monetita/sílica

O mesmo sistema empregado na síntese da monetita foi utilizado para a síntese dos nanocompósitos pelo processo sol-gel. As soluções de alcóxido nas concentrações de 5, 10, 15 e 20% em massa molar da monetita (de fosfato) foram preparadas pela mistura de 7,0; 15,0; 22,0 e 29,0 cm<sup>3</sup> de TEOS respectivamente em 100,0 cm<sup>3</sup> de álcool etílico. Em seguida, foi montado um sistema constituído de um balão de três bocas contendo a solução aquosa de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> que foi inicialmente aquecida a 373±10 K sob agitação mecânica, a aproximadamente 250 rpm. À solução aquecida foram adicionadas simultânea e lentamente as soluções contendo CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O e do TEOS. Imediatamente se observou a formação de um precipitado branco floculoso. Após completa adição dos reagentes, transferiu-se a suspensão para um bquer, o qual foi mantido a uma temperatura de 313±10 K e sem agitação, até a completa evaporação do solvente. Em seguida, o sólido branco formado foi lavado abundantemente com água deionizada até completa remoção do cloreto verificado por teste negativo com solução de AgNO<sub>3</sub>. Os sólidos seguiram para secagem sob vácuo a uma temperatura de 320±10K por 24 h e foram denominados de CaPSil1, CaPSil2, CaPSil3 e CaPSil4, para as concentrações do TEOS de 5, 10, 15 e 20%, respectivamente. A Figura 2.9 ilustra o esquema da síntese dos nanocompósitos.

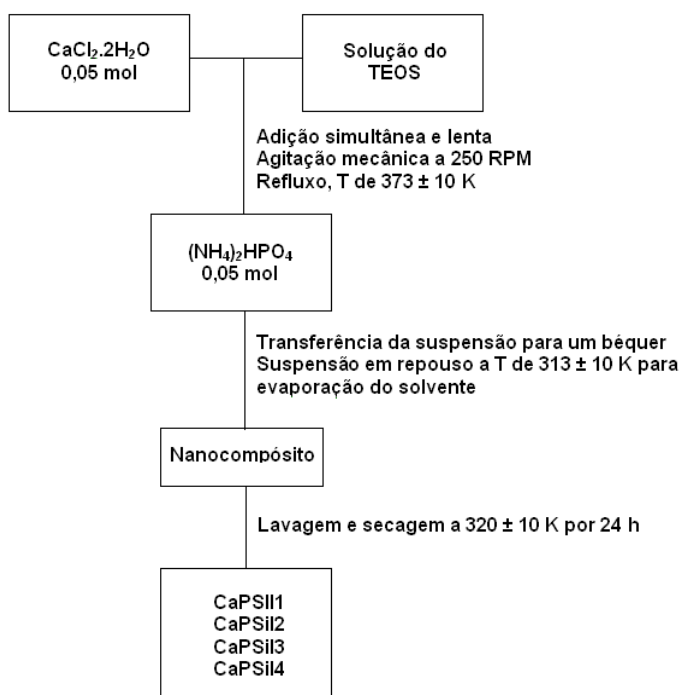


Figura 2.9- Representação esquemática da síntese dos nanocompósitos.

## 2.2.4 - Ensaio de estabilidade química

Os ensaios de estabilidade química dos nanocompósitos foram realizados submetendo-se os sólidos a condições controladas de pH por um tempo de 48 h à temperatura ambiente. Nesses testes, amostras de aproximadamente 50 mg dos sólidos foram suspensas em 20,0 cm<sup>3</sup> de solução tampão com pH 1,00; 3,03; 4,03; 5,00 e 6,09. Os tampões utilizados foram (KCl/HCl) de pH 1,00; (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>K/HCl) de pH 3,03; (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>K/NaOH) de pH 4,03 ; (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>K/HCl) de pH 5,00 e (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>K/HCl) de pH 6,09. Após um contato de 48 h, o sólido foi separado por filtração. O teor de Ca<sup>2+</sup> foi, então, determinado nas soluções sobrenadantes por absorção atômica, utilizando-se lantânio, para inibir a interferência dos íons fosfatos presentes em solução.

## 2.3 - Técnicas de caracterização

### 2.3.1 - Difractometria de raios-X (DRX)

Os difratogramas de raios-X foram obtidos em um difratômetro de raios-X, modelo XD3A, marca Shimadzu, com velocidade de varredura de 0,03°·s<sup>-1</sup>, utilizando como fonte de radiação o CuK $\alpha$  ( $\lambda$  de 0,15406 nm e  $2\theta$  de 5 a 50 ou 70°), voltagem de 2 mV, à temperatura ambiente.

### 2.3.2 - Espectrometria de absorção na região do infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos através do espectrômetro de marca Bomem, modelo MB-Series, com transformada de Fourier, utilizando pastilhas de KBr com 1% de amostra, na região de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup>, com resolução de 4 cm<sup>-1</sup> e 32 acumulações.

### 2.3.3 - Análise termogravimétrica (TG)

As análises termogravimétricas foram realizadas em termobalança de marca Shimadzu, modelo DTG-60H, sob atmosfera de nitrogênio a uma vazão de 110 cm<sup>3</sup>·min<sup>-1</sup>, utilizando cadinho de alumina e uma massa de aproximadamente 10 mg

do sólido. O intervalo de temperatura avaliado foi de 300 a 1200 K, a uma razão de aquecimento de 20 K.min<sup>-1</sup>. As análises dos sólidos direcionados ao estudo cinético foram realizadas nestas mesmas condições, porém a razão de aquecimento  $\beta$  foi variada em 5; 10 e 20 K.min<sup>-1</sup> para a monetita e em 5; 10; 15 e 20 K.min<sup>-1</sup> para o nanocompósito CaPSil2.

#### **2.3.4 - Ressonância magnética nuclear de <sup>29</sup>Si (RMN <sup>29</sup>Si)**

As ressonâncias magnéticas (RMN Si<sup>29</sup>) foram obtidas em espectrômetro AC 300/P Bruker, utilizando a técnica HPDEC, operando a 79,49 MHz, tempo de aquisição 5 s e de contato 4 ms e largura de pulso de 90°.

#### **2.3.5 - Ressonância magnética nuclear de <sup>31</sup>P (RMN <sup>31</sup>P)**

Os espectros de RMN de <sup>31</sup>P foram obtidos pela técnica HPDEC, em espectrômetro AC 300/P Bruker, a frequência de 162 MHz, utilizando as seguintes condições experimentais: tempo de aquisição de 45 ms, sequência de pulso com tempo de contato de 100  $\mu$ s, intervalo de pulso de 10 s e 128 acumulações.

#### **2.3.6- Fluorescência de raios-X (FRX)**

As análises de fluorescência de raios-X foram realizadas no instrumento de modelo EDX-720, sob atmosfera de vácuo, com colimador de 10 mm.

#### **2.3.7 - Microscopia eletrônica de varredura (MEV)**

A morfologia da superfície foi examinada pela detecção de elétrons secundários em um microscópio JEOL JSTM-300, onde as amostras foram recobertas com uma fina camada de ouro e carbono por metalização em um instrumento da Plasma Science.

### **2.3.8 - Medidas de adsorção/dessorção de N<sub>2</sub>**

As medidas de adsorção/dessorção de N<sub>2</sub> foram realizadas em equipamento da Micromeritics ASAP 2010, o qual é composto por um sistema automatizado de adsorção física que fornece dados de equilíbrio de adsorção e dessorção. Antes das análises, as amostras foram degaseificadas por 2 h a 473 K.

### **2.3.9 - Análise elementar de C, H e N**

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram determinados usando um analisador microelementar da Perkin-Elmer modelo PE 2400.

## *Capítulo III*

# *Resultados e*

# *Discussão*

## 3.0 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1- Hidroxiapatitas mesoporosas

Neste trabalho foram sintetizadas hidroxiapatitas mesoporosas, utilizando-se três direcionadores, o brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB), o brometo de miristiltrimetilamônio (MTAB), ambos catiônicos, e o direcionador aniônico dodecilsulfato de sódio (SDS). Todas as sínteses foram realizadas em meio básico, pH de 10,94, tendo-se utilizado os surfactantes em três concentrações diferentes, na concentração micelar crítica (CMC) e duas superiores a esta. Após obtenção das mesoestruturas híbridas, fez-se o estudo do método de extração do surfactante, através da calcinação em atmosfera de oxigênio. Como os direcionadores são iônicos, a interação entre as moléculas direcionadoras e a superfície inorgânica é forte, por atração eletrostática. Esta forte interação requer extração pelo método da calcinação. Também são empregadas soluções ácidas, porém os fosfatos de cálcio apresentam baixa estabilidade química a valores de pH ácidos. Micelas formadas por direcionadores neutros podem ser removidas por extração por solvente a quente. Inicialmente, variou-se a temperatura de calcinação em 573, 673 e 773 K, mantendo-se a razão de aquecimento fixa em 5 K.min<sup>-1</sup>. Após determinar a temperatura ideal, variou-se a razão de aquecimento em outras duas 2 e 10 K.min<sup>-1</sup>. Esta metodologia de calcinação foi empregada para as sínteses na CMC, em que as melhores condições de calcinação obtidas foram aplicadas aos sólidos sintetizados nas demais concentrações.

O tratamento dos resultados mostrou que de todas as amostras sintetizadas através da variação destes parâmetros, apenas uma foi caracterizada como hidroxiapatita mesoporosa, mais precisamente o sólido HA-MTAB-60-673/5. Os demais materiais foram classificados como nanoporosos, e por isso serão denominados por nanoestruturas híbridas, antes da calcinação, ou hidroxiapatitas nanoporosas, após a etapa de calcinação. Os materiais nanoporosos possuem diâmetros de poro de até 100 nm.

Nesta seção serão apresentadas as caracterizações pelas técnicas de adsorção de N<sub>2</sub>, análise elementar de C, H e N, espectroscopia na região do

infravermelho, termogravimetria, difração de raios-X tanto das nanoestruturas híbridas quanto das estruturas nanoporosas obtidas. Em seguida, a hidroxiapatita mesoporosa HA-MTAB-60-673/5 caracterizada dentre os materiais nanoporosos foi aplicada em ensaio de adsorção do antibiótico benzil penicilina-G, tendo-se variado o tempo de contato e concentração inicial do fármaco e, em seguida, realizado o seu ensaio de liberação controlada.

### **3.1.1- Propriedades texturais por adsorção de N<sub>2</sub>**

Esta técnica de caracterização é de extrema importância para os materiais mesoporosos. Ela determina as propriedades de adsorção do material, já que este é um fenômeno superficial. O conceito de superfície compreende não só a superfície externa do material, mas também a superfície interna das cavidades e canais dos poros, sempre que estiverem livres ao acesso, em seu interior, às moléculas de nitrogênio que são empregadas para estas medidas (VALLET-REGÍ e VILLAREJO).

Através da medida de adsorção de N<sub>2</sub> é possível determinar a área superficial do material, o volume, diâmetro médio, formato e distribuição de tamanho de poro (CHOMA et al., 2002).

#### **3.1.1.1- Isotermas de adsorção de N<sub>2</sub>**

Os gráficos de volume adsorvido *versus* pressão relativa  $P/P_0$  representam as isotermas de adsorção/dessorção que podem ser obtidas experimentalmente, medindo-se a quantidade de gás adsorvido para valores crescentes de pressão até atingir a saturação ( $P/P_0 \cong 1$ ). A isoterma de dessorção é obtida fazendo-se o caminho inverso. Quando os caminhos não são coincidentes, obtém-se uma histerese. O perfil das isotermas de adsorção e a histerese fornecem informações a respeito da textura do material. As histereses indicam que o material apresenta poros, podendo ser microporoso quando a histerese ocorre a baixas pressões parciais e mesoporoso, a altas pressões parciais. Ela resulta da diferença entre o mecanismo de condensação e evaporação do gás adsorvido e seu formato determina a geometria dos poros (McCUSKER et al., 2001).

Brunauer, Deming, Deming e Teller propuseram uma classificação BDDT, ilustrada na Figura 3.1(a), que associa a forma das isotermas de adsorção às



dimensões e características dos poros presentes no sólido (BRUNAUER et al., 1940). Na Figura 3.1(b) estão os tipos mais frequentes de histerese.

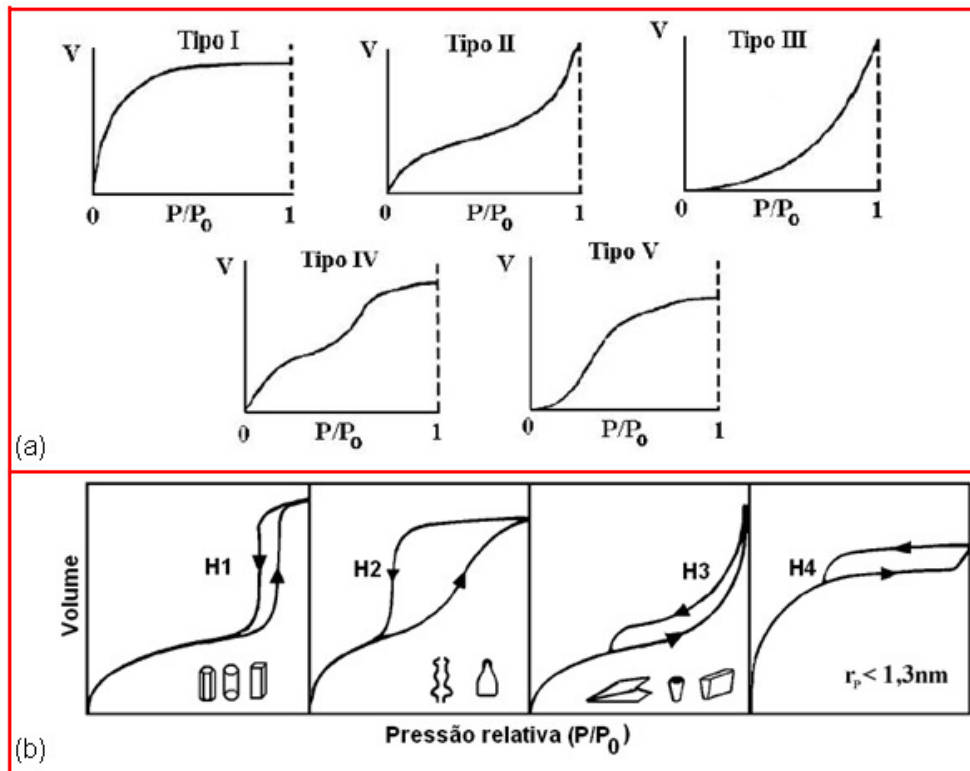


Figura 3.1- (a) Tipos de isotermas de adsorção na classificação de BDDT. V é o volume de gás adsorvido,  $P_0$  é a pressão de saturação e  $P/P_0$  é a pressão relativa e (b) Tipos mais frequentes de histerese e sua relação com o formato dos poros. Adaptados de (BRUNAUER et al., 1940).

Quanto às histereses, presentes na Figura 3.1(b), a IUPAC classifica-as em quatro tipos (McCUSKER et al., 2001). A histerese do tipo H1 é encontrada em materiais cujos poros são regulares, de formato cilíndrico e/ou poliédrico, com extremidades abertas. O tipo H2 é formado pela composição de poros cilíndricos, abertos e fechados com estrangulações, resultando numa morfologia denominada de poro tipo “garrafa”. No tipo H3, os poros apresentam formato de cunha, cone e/ou placas paralelas. E no tipo H4, a morfologia do poro não é definida e ocorre em sólidos com raio de poro inferior a 1,3 nm.

Pelas isotermas de adsorção de  $N_2$  das Figuras 3.2 a 3.5, observa-se que a quantidade de microporos é desprezível em relação a de mesoporos, corroborando com os dados das Tabelas 3.1 a 3.3, pois a baixos valores de pressão parcial relativa ( $P/P_0 \approx 0$ ), o volume de gás adsorvido praticamente parte do zero. O aumento

do volume de gás adsorvido em pequenas pressões relativas indicaria a existência significativa de microporos (GREGG e SING, 1982).

Os gráficos de volume adsorvido de nitrogênio *versus*  $P/P_0$  (Figuras 3.2 a 3.5) indicam que apenas a isoterma da Figura 3.5 (iii.c) foi classificada como sendo do tipo IV, em que o sólido HA-MTAB-60-673/5 foi classificado como mesoporoso. Os demais sólidos apresentaram isotermas do tipo II.

Todas as isotermas das Figuras 3.2 a 3.5 apresentaram histerese em altas pressões parciais, indicativo de materiais que apresentam mesoporosos, sendo classificadas pela IUPAC, como sendo do tipo H3.

A diferença entre as várias isotermas das Figuras 3.2 a 3.5 está na variação do volume máximo de gás adsorvido. Este volume está relacionado com a capacidade máxima de adsorção do sólido ( $P/P_0 \approx 1$ ) sendo esta associada diretamente à quantidade total de poros existentes.

Pela Figura 3.2, observa-se que o uso de temperaturas de calcinação de 573, 673 e 773 K, a razão de  $5 \text{ K.min}^{-1}$  não variou significativamente a capacidade adsorptiva das hidroxiapatitas nanoporosas sintetizadas com o SDS e o MTAB, apesar da temperatura de 673 K ter fornecido os maiores valores de áreas, conforme Tabela 3.1. No entanto, empregando-se o CTAB, a temperatura de calcinação elevada de 773 K provocou uma maior contração da estrutura porosa, resultando em sólido de menor área superficial. Esta redução da área superficial com a temperatura de calcinação de 773 K também foi observado por ZHANG et al. (2008), em que houve colapso da estrutura lamelar do fosfato de cálcio e a área reduzida para  $6 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ . Pela Tabela 3.1, nota-se um deslocamento do diâmetro médio de poros para valores maiores 23,52; 24,80 e 29,01 nm em função do aumento da temperatura de calcinação 573, 673 e 773 K, respectivamente para o CTAB. Este resultado associado à diminuição do volume poroso observado nas isotermas de adsorção da Figura 3.2 (i) indica a ocorrência de um processo de coalização entre poros de diâmetro menores, para a formação de poros maiores e diminuindo a quantidade destes com o aumento da temperatura de calcinação.

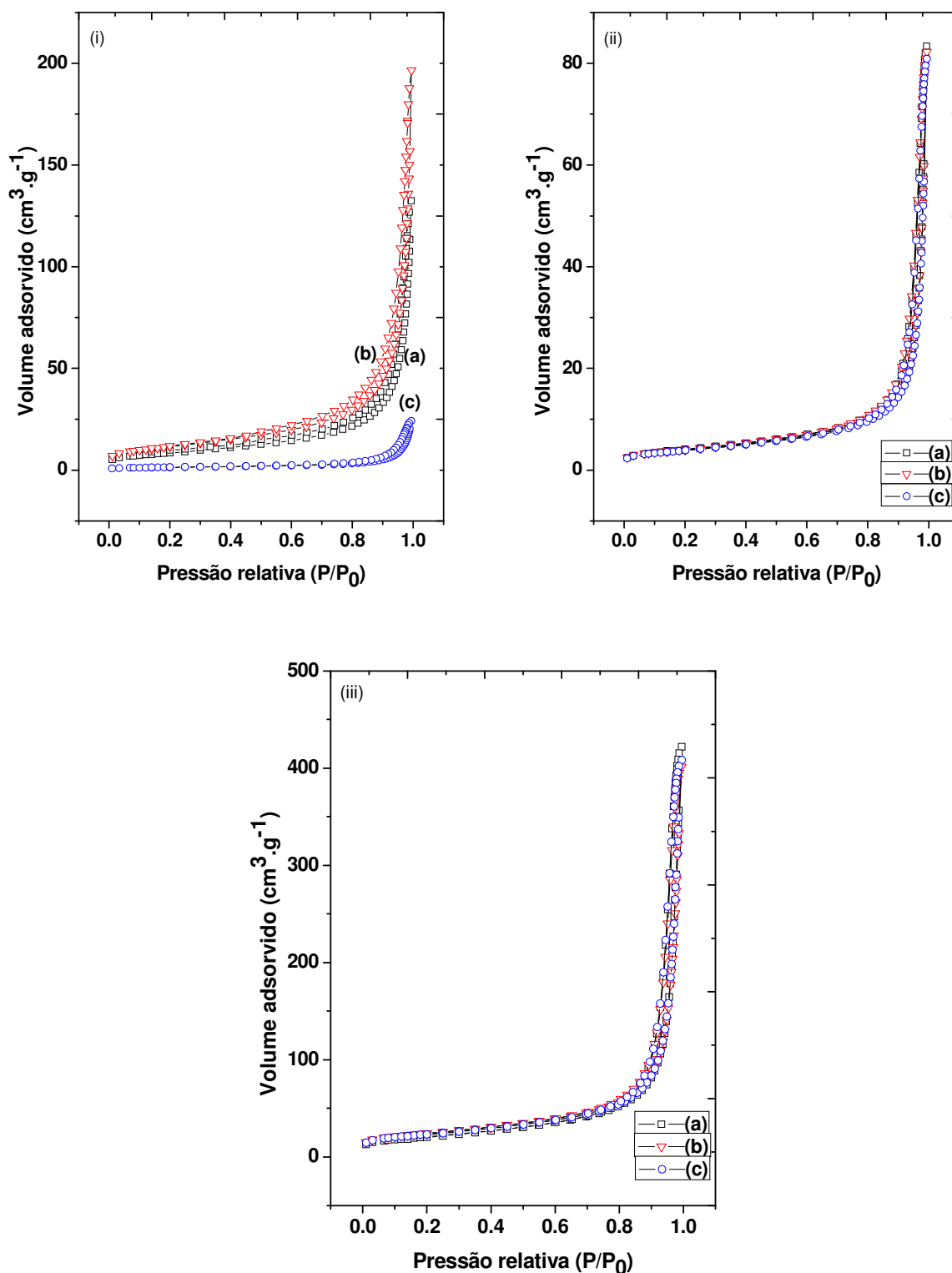


Figura 3.2- Isothermas de adsorção de N<sub>2</sub> para os sólidos (i) HA-CTAB-CMC, (ii) HA-SDS-CMC e (iii) HA-MTAB-CMC calcinados a  $\beta$  de 5 K.min<sup>-1</sup>, variando-se a temperatura em (a) 573, (b) 673 e (c) 773 K.

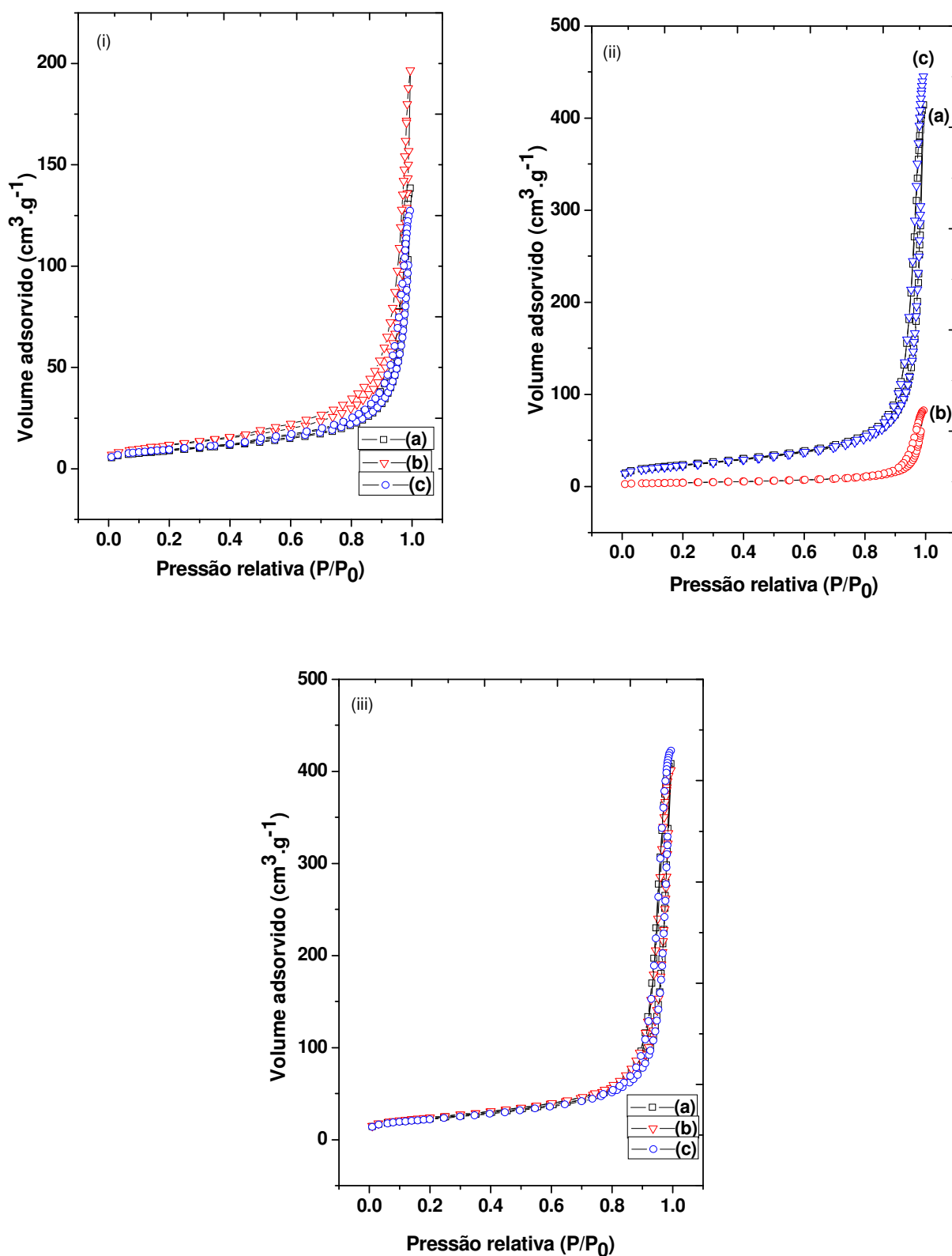


Figura 3.3- Isothermas de adsorção de N<sub>2</sub> para os sólidos (i) HA-CTAB-CMC, (ii) HA-SDS-CMC e (iii) HA-MTAB-CMC calcinados a T de 673 K, variando-se a razão de aquecimento ( $\beta$ ) em (a) 2, (b) 5 e (c) 10 K.min<sup>-1</sup>.

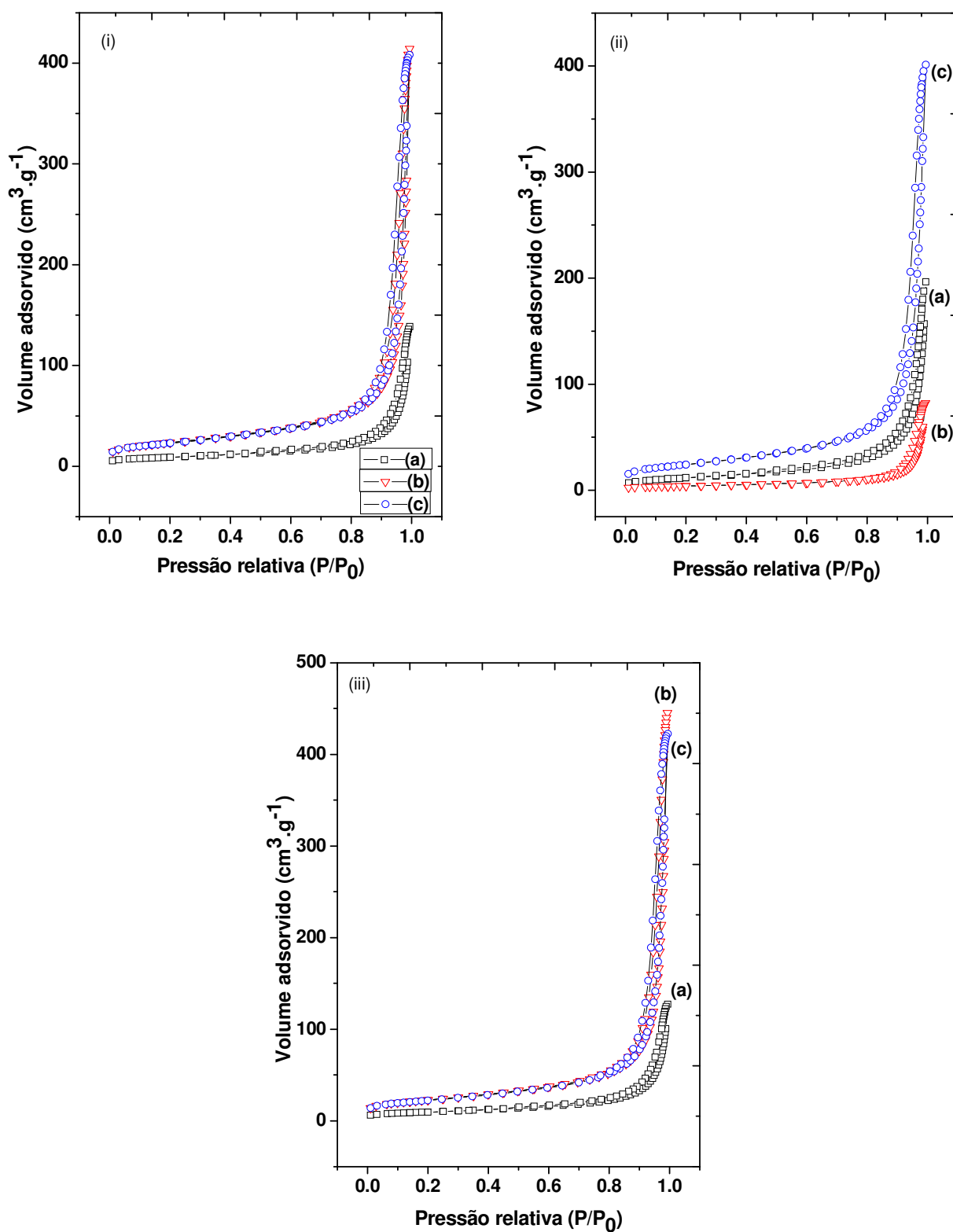


Figura 3.4- Isothermas de adsorção de N<sub>2</sub> para os sólidos (a) HA-CTAB-CMC, (b) HA-SDS-CMC e (c) HA-MTAB-CMC, calcinados a T de 673 K, variando-se a razão de aquecimento (β) em (i) 2, (ii) 5 e (iii) 10 K·min<sup>-1</sup>.

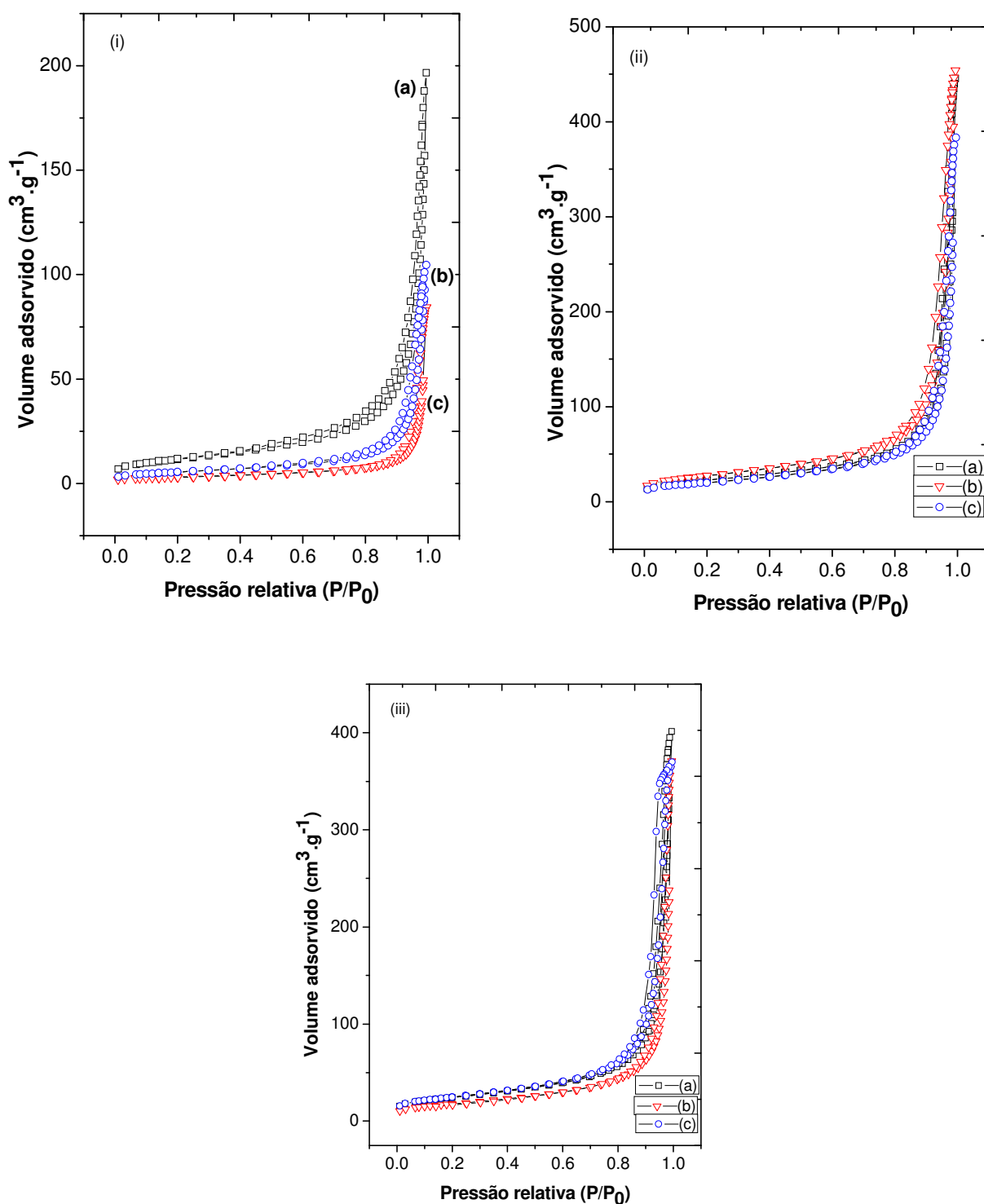


Figura 3.5- Isothermas de adsorção de N<sub>2</sub> para os sólidos (i) HA-CTAB-673/5 (a), HA-CTAB-3-673/5 (b), HA-CTAB-6-673/5 (c), (ii) HA-SDS-673/10 (a), HA-SDS-30-673/10 (b), HA-SDS-60-673/10 (c) e (iii) HA-MTAB-673/5 (a), HA-MTAB-30-673/5 (b), HA-MTAB-60-673/5 (c).

Esta relação entre menor diâmetro médio de poro e maior área superficial também foi observada para os demais direcionadores. Para os sólidos obtidos com SDS, a maior área superficial foi  $15 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$  associada ao menor diâmetro de 32,18 nm. Para os que foram sintetizados com MTAB, a maior área foi  $86 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$  com menor diâmetro de 29,94 nm.

A Tabela 3.1 apresenta os resultados de adsorção de  $\text{N}_2$  para hidroxiapatitas nanoporosas obtidas pela calcinação das nanoestruturas híbridas sintetizadas na concentração micelar crítica, HA-CTAB-CMC, HA-SDS-CMC e HA-MTAB-CMC. Na primeira etapa de avaliação da calcinação, a razão de aquecimento foi fixada em  $5 \text{ K.min}^{-1}$  por 6 h em condições isotérmicas, sob atmosfera de oxigênio e nas temperaturas de 573, 673 e 773 K. A maior área superficial foi obtida para a temperatura de calcinação de 673 K. Este dado corroborou com o obtido por PRÉLOT e ZEMB (2005) que também variaram as condições de calcinação, pelo aumento da temperatura e da razão de aquecimento em que observaram que 673 K foi como melhor condição de calcinação da hidroxiapatita sintetizada com o CTAB. Por isso, a importância de se fazer o estudo das condições de calcinação.

Para as condições desse trabalho, a amostra HA-MTAB-673/5 apresentou melhores características como a área mais elevada de  $86 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ ,  $V_p$  de  $0,61 \text{ cm}^3.\text{g}^{-1}$  e diâmetro de poro médio  $D_p$  de 29,94 nm, dentre as hidroxiapatitas nanoporosas sintetizadas na CMC. Este valor de área superficial é superior aquele da hidroxiapatita convencional, que é de  $18 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ .

A temperatura elevada para 773 K promoveu um colapso da estrutura do HA-CTAB-773/5 com redução da área superficial para  $5 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ .

Após determinar a melhor temperatura de calcinação, fez-se a mudança na razão de aquecimento ( $\beta$ ) onde se realizou a 2, 5 e  $10 \text{ K.min}^{-1}$  para os mesmos sólidos HA-CTAB-CMC, HA-SDS-CMC e HA-MTAB-CMC. Os resultados destas caracterizações estão na Tabela 3.2.

Tabela 3.1- Dados das isotermas de adsorção de N<sub>2</sub> para os sólidos na CMC calcinados em três temperaturas diferentes (T) a  $\beta$  de 5 K.min<sup>-1</sup>.

Sólido	T(K)	Área				
		BET (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	Microporo (t-plot) (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	Langmuir (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	V <sub>p</sub> (cm <sup>3</sup> .g <sup>-1</sup> )	D <sub>p</sub> (nm)
HA-CTAB-573/5	573	30	2	42	0,20	23,52
HA-CTAB-673/5	673	42	3	58	0,29	24,80
HA-CTAB-773/5	773	5	0,4	7	0,04	29,01
HA-SDS-573/5	573	14	1	20	0,13	34,23
HA-SDS-673/5	673	15	1	20	0,12	32,18
HA-SDS-773/5	773	14	2	19	0,12	34,41
HA-MTAB-573/5	573	74	8	102	0,64	31,44
HA-MTAB-673/5	673	86	15	118	0,61	29,94
HA-MTAB-773/5	773	83	15	114	0,62	30,76

Tabela 3.2- Dados das isotermas de adsorção de N<sub>2</sub> para os sólidos na CMC calcinados a 673 K, variando-se a razão de aquecimento  $\beta$  em 2, 5 e 10 K.min<sup>-1</sup>.

Sólido	$\beta$ (K.min <sup>-1</sup> )	Área				
		BET (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	Microporo (t-plot) (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	Langmuir (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	V <sub>p</sub> (cm <sup>3</sup> .g <sup>-1</sup> )	D <sub>p</sub> (nm)
HA-CTAB-673/2	2	32	3	44	0,21	25,05
HA-CTAB-673/5	5	42	3	58	0,29	24,80
HA-CTAB-673/10	10	34	4	47	0,19	22,79
HA-SDS-673/2	2	84	12	115	0,63	32,46
HA-SDS-673/5	5	15	1	20	0,12	32,18
HA-SDS-673/10	10	85	13	111	0,68	35,61
HA-MTAB-673/2	2	81	13	110	0,63	31,02
HA-MTAB-673/5	5	86	15	118	0,61	29,94
HA-MTAB-673/10	10	78	13	107	0,64	33,92

Observa-se pela Tabela 3.2 que a razão de aquecimento de 5 K.min<sup>-1</sup> resultou em valores de áreas superficiais mais elevadas para HA-CTAB-673/5 (42 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>) e HA-MTAB-673/5 (86 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>), enquanto para HA-SDS-673/10 (85 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>) empregando-se a razão de 10 K.min<sup>-1</sup>.



As melhores condições de calcinação, temperatura e razão de aquecimento, encontradas para as nanoestruturas híbridas sintetizadas na CMC foram empregadas para a calcinação das demais amostras: HA-CTAB-3/6, HA-SDS-30/60 e HA-MTAB-30/60. Os dados das isotermas de adsorção para estes sólidos estão na Tabela 3.3. Observa-se que o aumento da concentração do surfactante CTAB promoveu uma redução na área superficial e no volume de poro das hidroxiapatitas nanoporosas resultantes. Para as hidroxiapatitas nanoporosas empregando o surfactante MTAB, o aumento da concentração também não foi favorável, pois apesar de um pequeno aumento da área superficial, houve redução no volume de poro. Assim, hidroxiapatitas nanoporosas com melhores características texturais foram obtidas empregando os direcionadores CTAB e MTAB na CMC.

Pela Tabela 3.3, observa-se, por outro lado, que o aumento da concentração do surfactante SDS nas sínteses melhorou as características texturais. A calcinação da nanoestrutura híbrida HA-SDS-30, a temperatura de 673 K a 10 K.min<sup>-1</sup> resultou na hidroxiapatita com área superficial de BET de 98 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>, volume de poro 0,69 cm<sup>3</sup>.g<sup>-1</sup>, e diâmetro de poro 28,51 nm. Este volume de poro é elevado se comparado ao maior volume de poro reportado na literatura para as hidroxiapatitas mesoporosas, que foi de 0,47 cm<sup>3</sup>.g<sup>-1</sup> (IKAWA et al. 2011).

Tabela 3.3- Dados das isotermas de adsorção de N<sub>2</sub> para as demais hidroxiapatitas nanoporosas.

Sólido	Área					
	B (K.min <sup>-1</sup> )	BET (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	Microporo (t-plot) (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	Langmuir (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	V <sub>p</sub> (cm <sup>3</sup> .g <sup>-1</sup> )	D <sub>p</sub> (nm)
HA-CTAB-673/5	5	42	3	58	0,29	24,80
HA-CTAB-3-673/5	5	11	1	15	0,13	42,42
HA-CTAB-6-673/5	5	20	2	27	0,16	28,71
HA-SDS-673/10	10	85	13	111	0,68	35,61
HA-SDS-30-673/10	10	98	12	135	0,69	28,51
HA-SDS-60-673/10	10	72	10	99	0,58	31,69
HA-MTAB-673/5	5	86	15	118	0,61	29,94
HA-MTAB-30-673/5	5	64	4	88	0,56	34,66
HA-MTAB-60-673/5	5	89	13	122	0,56	23,96

### 3.1.1.2- Distribuição do diâmetro de poro pelo método BJH

O método de Barret, Joyner e Halenda (BJH) (BARRETT et al., 1951) está baseado na equação de Kelvin e correlaciona a adsorção em multicamadas. Em sistemas mesoporosos, o volume total de poro corresponde à soma não apenas dos mesoporos, como também dos micro e macroporos. Os microporos, com diâmetro inferior a 2 nm, podem conectar os canais grandes dos poros longitudinais, conforme ilustra Figura 3.6.

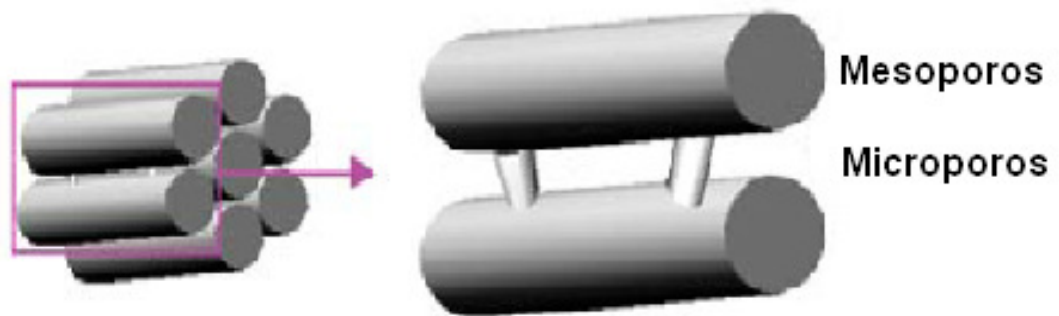


Figura 3.6- Esquema ilustrativo do sistema de poros. Adaptado de (VALLET-REGÍ e VILLAREJO).

Os macroporos, cujo diâmetro é superior a 50 nm, estão associados à porosidade entre partículas. Sua contribuição ao volume total de poro aumenta à medida que diminui o tamanho de partícula do material (VALLET-REGÍ e VILLAREJO).

Nas Figuras 3.7 a 3.10 encontram-se as distribuições de diâmetro de poro pelo método BJH para as hidroxiapatitas nanoporosas. Os diâmetros de poro dos materiais estão compreendidos entre 0 e 100 nm, classificando-os como hidroxiapatitas nanoporosas, por possuírem micro, meso e macroporos. WANG et al. (2008) sintetizaram hidroxiapatitas denominadas por eles como hidroxiapatita mesoporosa irregular, empregando CTAB como surfactante em que obtiveram os diâmetros de poro, distribuídos pelo método BJH compreendidos entre 10 e 90 nm, com média de 40 nm.

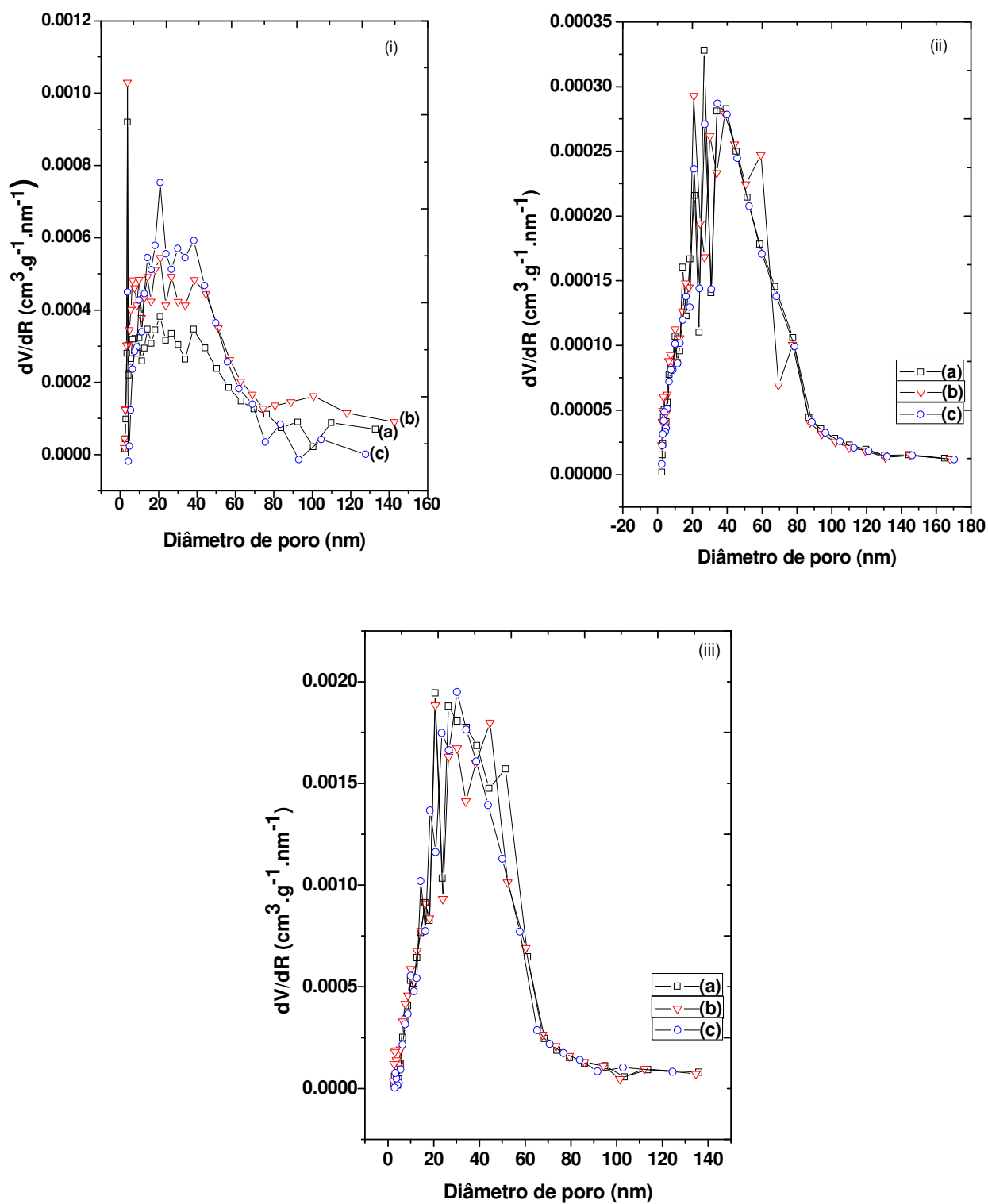


Figura 3.7- Distribuição BJH de diâmetro de poro para os sólidos (i) HA-CTAB-CMC, (ii) HA-SDS-CMC e (iii) HA-MTAB-CMC calcinados a  $\beta$  de  $5 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ , variando-se a temperatura em (a) 573, (b) 673 e (c) 773 K.

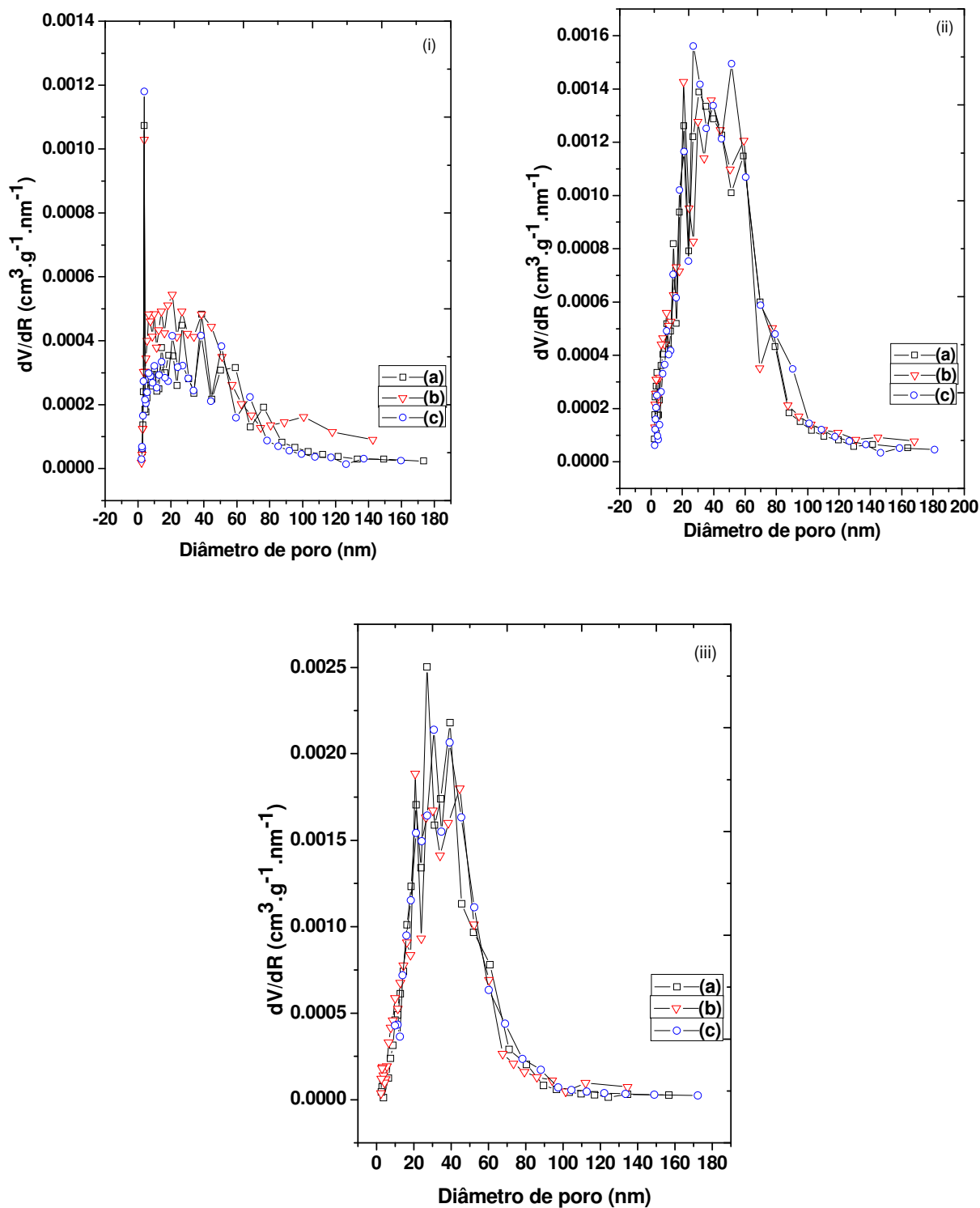


Figura 3.8- Distribuição BJH de diâmetro de poro para os sólidos (i) HA-CTAB-CMC, (ii) HA-SDS-CMC e (iii) HA-MTAB-CMC calcinados a 673 K, variando-se a razão de aquecimento ( $\beta$ ) em (a) 2, (b) 5 e (c) 10  $\text{K} \cdot \text{min}^{-1}$ .

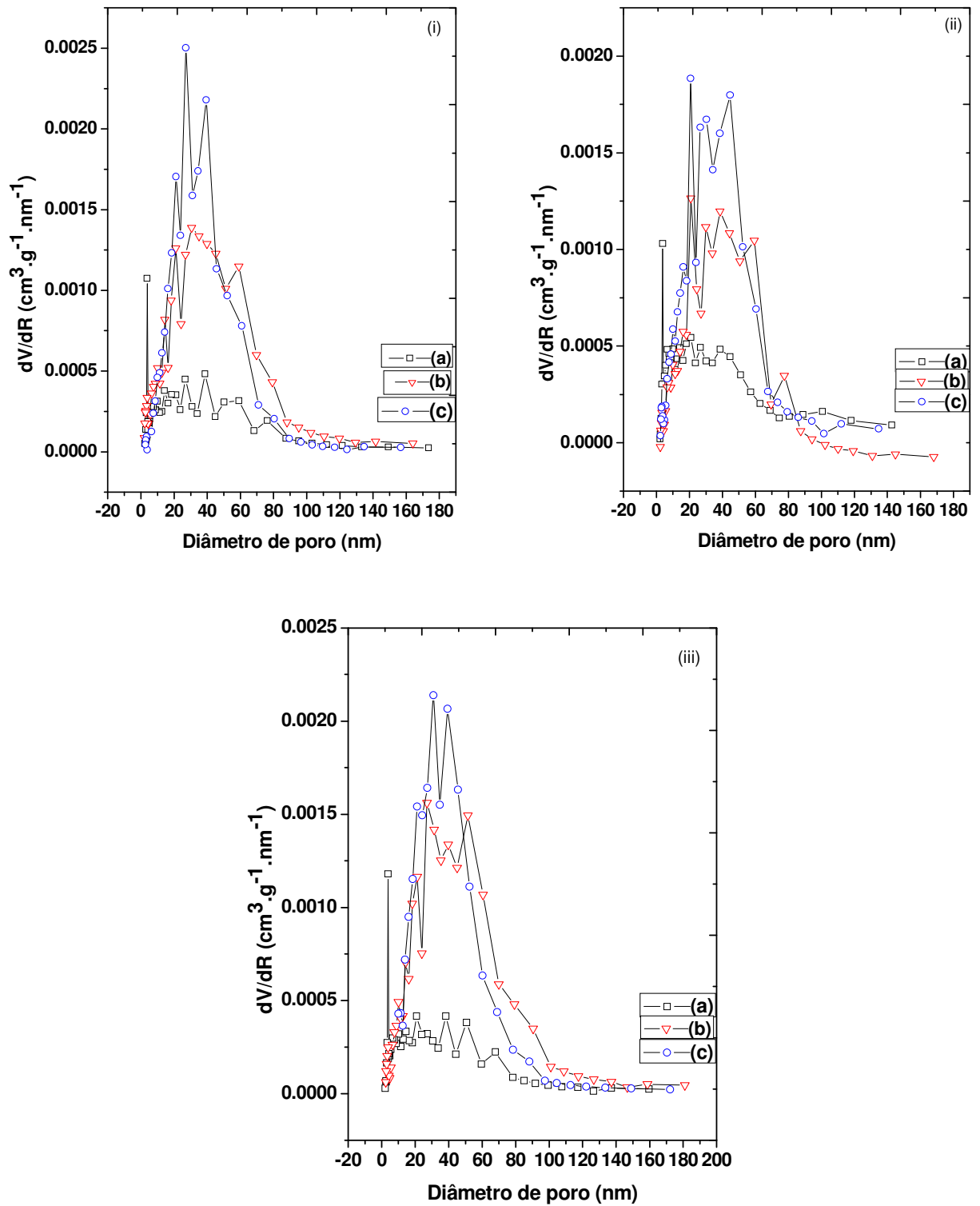


Figura 3.9- Distribuição BJH de diâmetro de poro para os sólidos (a) HA-CTAB-CMC, (b) HA-SDS-CMC e (c) HA-MTAB-CMC, calcinados a 673 K, variando-se a razão de aquecimento ( $\beta$ ) em (i) 2, (ii) 5 e (iii) 10  $\text{K} \cdot \text{min}^{-1}$ .

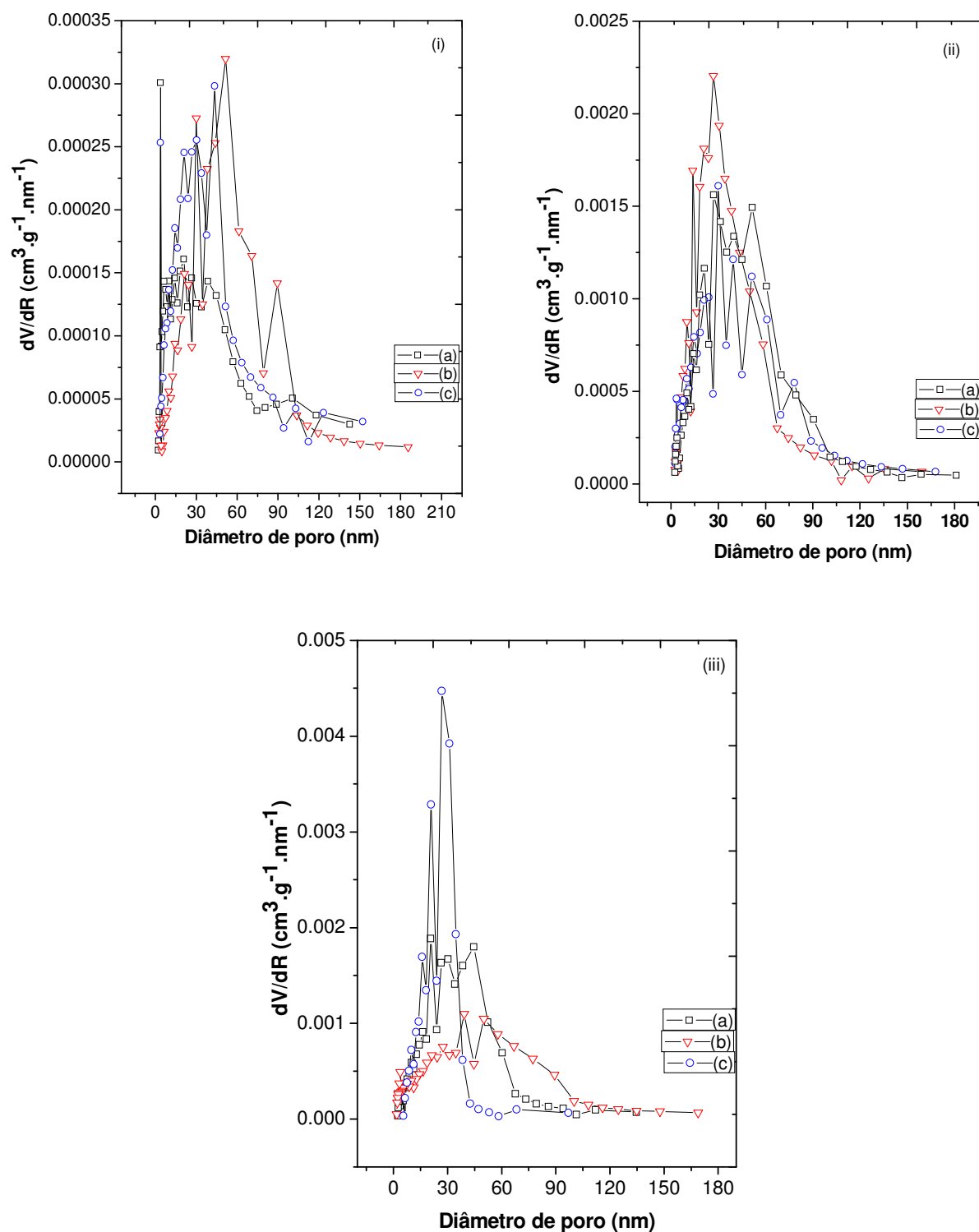


Figura 3.10- Distribuição BJH de diâmetro de poro para os sólidos (i) HA-CTAB-673/5 (a), HA-CTAB-3-673/5 (b), HA-CTAB-6-673/5 (c), (ii) HA-SDS-673/10 (a), HA-SDS-30-673/10 (b), HA-SDS-60-673/10 (c) e (iii) HA-MTAB-673/5 (a), HA-MTAB-30-673/5 (b), HA-MTAB-60-673/5 (c).

Comparando-se os gráficos de distribuição de BJH das Figuras 3.7 a 3.10, observa-se uma distribuição mais regular e ordenada para as hidroxiapatitas nanoporosas sintetizadas a partir do MTAB e as mais desordenadas para o CTAB. Para o CTAB, observa-se que o aumento da concentração do surfactante nas sínteses promoveu um deslocamento na distribuição de BJH para valores de diâmetros de poro maiores. Tal comportamento não foi observado para os demais direcionadores. ZHAO e MA (2005) verificaram que o aumento da concentração do direcionador plurônico F123 de 3 para 10 g nas sínteses, deslocou o gráfico de BJH para diâmetros de poro maiores.

Na Figura 3.11 encontram-se a distribuição de poro pelo método BJH e a isoterma de BET para o sólido HA-MTAB-60-673/5. Como observado, este material foi classificado como mesoporoso, com diâmetros de poro variando de 2 a 40 nm, distribuídos trimodalmente. A isoterma de BET, classificada como sendo do tipo IV apresentou início de patamar de saturação, que é característico de materiais mesoporosos, além da presença de histerese a elevadas pressões parciais.

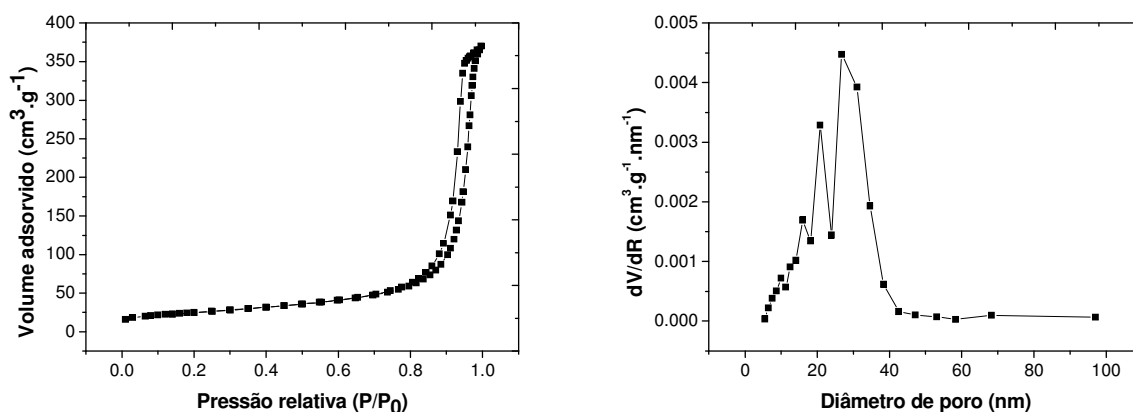


Figura 3.11- Isotherma de adsorção de N<sub>2</sub> e distribuição BJH de diâmetro de poro para HA-MTAB-60-673/5.

### 3.1.2- Análise elementar de C, H e N

A tabela 3.4 apresenta os dados da análise elementar de C, H e N para as nanoestruturas híbridas. Observa-se que as percentagens de C, H e N incorporadas nas amostras são baixas, devido às reduzidas concentrações dos surfactantes empregadas nas sínteses, próximas à CMC e que os valores para o N estão dentro

do erro experimental da medida. De modo geral, o aumento da concentração do surfactante não altera significativamente a quantidade do surfactante incorporada, observando-se que para o CTAB, o aumento da concentração, implicou no decréscimo da percentagem do carbono incorporado na estrutura. Já para o SDS e MTAB, o aumento da concentração do surfactante favorece uma maior incorporação do surfactante através da formação das micelas e precipitação da matriz inorgânica do fosfato em torno delas. A nanoestrutura híbrida HA-SDS-60 foi a que teve a maior incorporação de carbono, entre todas, 1,14% de carbono. Vale ressaltar que o SDS não apresenta nitrogênio em sua composição.

Fazendo uma correlação dos dados da análise elementar da Tabela 3.4 com os dados de adsorção de  $N_2$  da Tabela 3.3, observa-se que para o CTAB a menor incorporação do direcionador com o aumento da sua concentração corroborou com a redução da área superficial dos sólidos calcinados. Esta relação também foi observada para os demais surfactantes. Os valores de área superficial de 85 e 98  $m^2.g^{-1}$  para HA-SDS-673/10 e HA-SDS-30-673/10 corresponderam às percentagens de 0,30 e 0,69% de C para os sólidos HA-SDS-CMC e HA-SDS-30, respectivamente. Da mesma forma, dados de área de 86 e 89  $m^2.g^{-1}$  para HA-MTAB-673/5 e HA-MTAB-60-673/5 corresponderam às percentagens de 0,17 e 0,29% de C para os sólidos HA-MTAB-CMC e HA-MTAB-60, respectivamente. Assim, uma maior incorporação do direcionador nos híbridos contribuiu para obtenção de sólidos com áreas superficiais mais elevadas.

Tabela 3.4- Análise elementar de C, H e N para as nanoestruturas híbridas.

<b>Superfície</b>	<b>% C</b>	<b>% H</b>	<b>% N</b>
HA-CTAB-CMC	0,36	0,47	0,08
HA-CTAB-3	0,26	0,52	0,04
HA-CTAB-6	0,20	0,54	0,07
HA-SDS-CMC	0,30	0,67	0,09
HA-SDS-30	0,69	0,80	0,05
HA-SDS-60	1,14	0,69	0,11
HA-MTAB-CMC	0,17	0,59	0,09
HA-MTAB-30	0,49	0,49	0,19
HA-MTAB-60	0,29	0,84	0,07



### 3.1.3- Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho é uma técnica baseada nos modos de vibração de grupos funcionais, presentes nas amostras. Esta análise é importante, pois pode confirmar a síntese da estrutura híbrida pelo surgimento, no espectro, das bandas na região de 2950 e 2850  $\text{cm}^{-1}$ . Estas bandas correspondem à vibração de estiramento assimétrico e simétrico da ligação C-H do grupo metilênico  $-\text{CH}_2$ , respectivamente, que fazem parte das moléculas orgânicas dos direcionadores (SCHMIDT et al., 2006; SILVERSTEIN, 2000). A ausência destas nos espectros também pode indicar que as moléculas dos direcionadores foram satisfatoriamente extraídas da mesoestrutura híbrida.

As Figuras 3.12 e 3.13 apresentam os espectros de absorção na região do infravermelho para as nanoestruturas híbridas. Nestes espectros, observa-se uma banda em torno de 3500  $\text{cm}^{-1}$ , que foi atribuída às vibrações de estiramento de grupos (OH), tanto da água adsorvida quanto dos grupos (OH) dos fosfatos, e sua deformação aparece em torno de 640  $\text{cm}^{-1}$ . Uma banda larga aparece na região entre 3700 e 2500  $\text{cm}^{-1}$  atribuída à água adsorvida e outra em torno de 1620  $\text{cm}^{-1}$  é relativa à deformação angular do grupo (OH) de água adsorvida. Outras bandas foram observadas em torno de 1100, 1000 e 950  $\text{cm}^{-1}$  correspondentes à deformação assimétrica do grupo  $\text{PO}_4^{3-}$ , em torno de 850  $\text{cm}^{-1}$  associada ao estiramento P-O(H) em  $\text{HPO}_4^{2-}$ . A banda visualizada próximo a 600  $\text{cm}^{-1}$  corresponde à deformação assimétrica da ligação P-O do grupo  $\text{PO}_4^{3-}$  e a banda em torno de 550  $\text{cm}^{-1}$ , corresponde à deformação assimétrica da ligação P-O(H) do grupo  $\text{HPO}_4^{2-}$  (ELLIOTT, 1994).

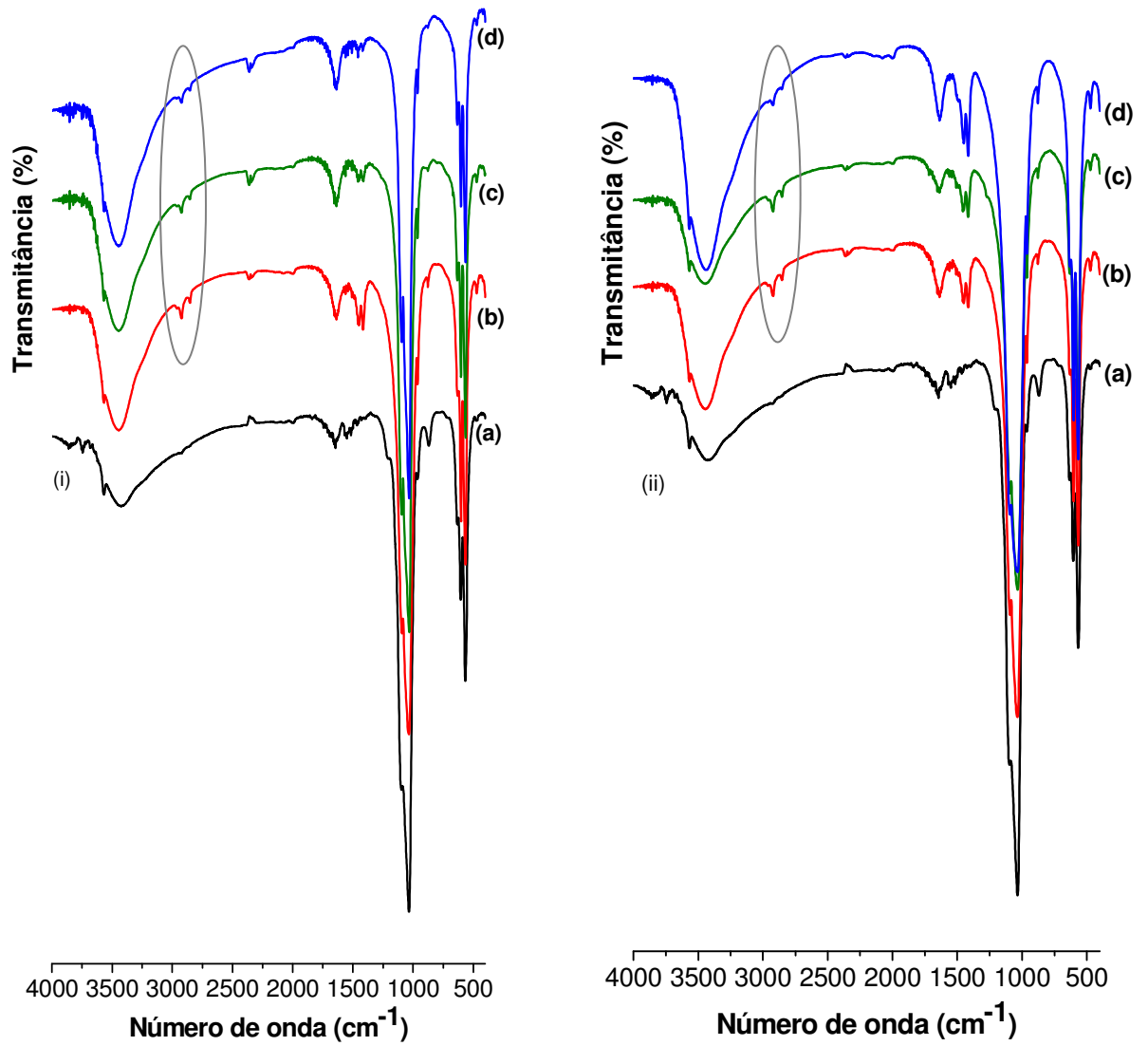


Figura 3.12- Espectros de IV para (i) HA (a), HA-CTAB-CMC (b), HA-SDS-CMC (c), HA-MTAB-CMC (d) e (ii) HA (a), HA-CTAB-CMC (b), HA-CTAB-3 (c) e HA-CTAB-6 (d).

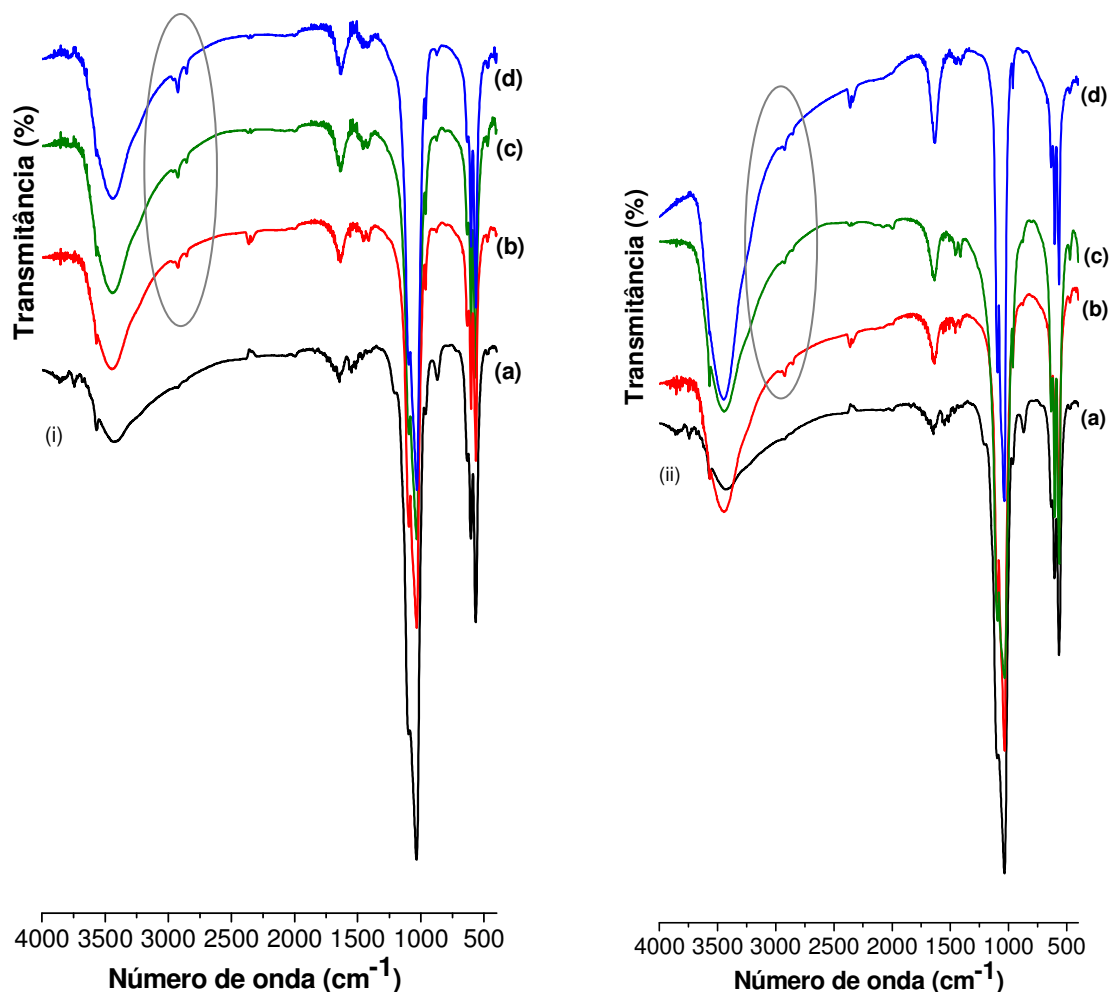


Figura 3.13- Espectros de IV para (i) HA (a), HA-SDS-CMC (b), HA-SDS-30 (c), HA-SDS-60 (d) e (ii) HA (a), HA-MTAB-CMC (b), HA-MTAB-30 (c) e HA-MTAB-60 (d).

Além destas bandas características da fase inorgânica da hidroxiapatita, podemos observar nas Figuras 3.12 e 3.13, a presença de bandas de pequena intensidade, relativas à vibração de estiramento assimétrico e simétrico da ligação C-H, respectivamente, em  $2950$  e  $2850\text{ cm}^{-1}$  e uma banda de estiramento C-H em  $1465\text{ cm}^{-1}$  (SILVERSTEIN, 1990), que sugerem a presença de moléculas de surfactante nos híbridos.

A Tabela 3.5 traz um resumo das principais absorções observadas nos espectros para as nanoestruturas híbridas.

Tabela 3.5- Bandas de absorção na região do infravermelho para as nanoestruturas híbridas.

<b>Região de Absorção (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Atribuição</b>
3700 – 2500	v O-H de H <sub>2</sub> O adsorvida e O-H de grupos OH
2950	v assimétrico do C-H (-CH <sub>2</sub> -)
2850	v simétrico do C-H (-CH <sub>2</sub> -)
1620	δ O-H de H <sub>2</sub> O adsorvida
1100	v P-O do grupo PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
1000	v P-O do grupo PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
950	v P-O do grupo PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
850	δ P-O(H) do grupo HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
640	δ O-H de grupo OH
600	δ P-O do grupo PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
550	δ P-O(H) do grupo HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>

Nas Figuras 3.14 e 3.15(i) encontram-se os espectros de infravermelho para as hidroxiapatitas nanoporosas obtidas pela calcinação das nanoestruturas híbridas em 573, 673 e 773 K, à razão de aquecimento de 5 K.min<sup>-1</sup>. Nestes espectros, observa-se que a calcinação promoveu a redução total ou parcial das bandas relativas ao estiramento assimétrico e simétrico do grupo C-H, comparado aos espectros das nanoestruturas híbridas.

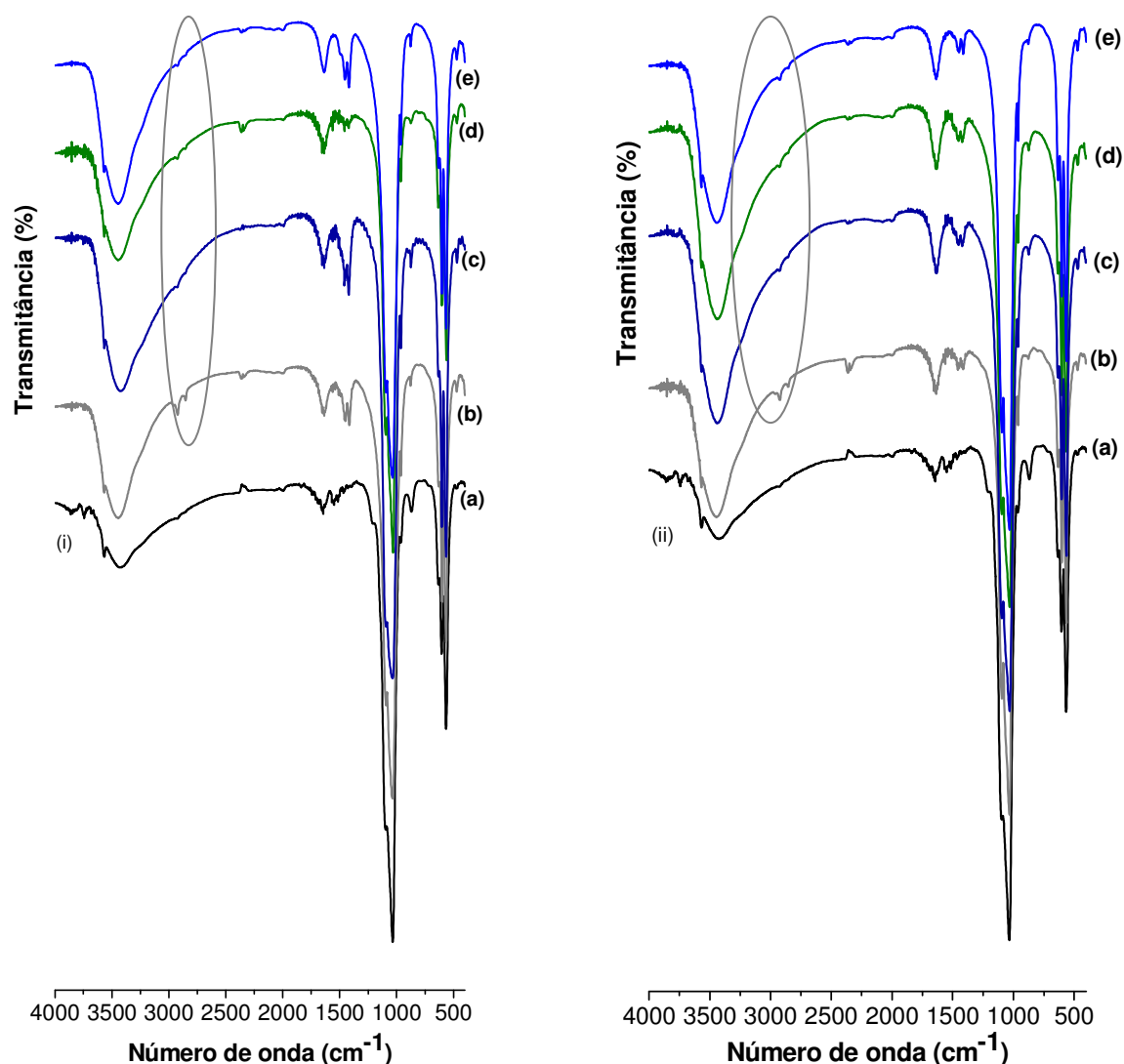


Figura 3.14- Espectros de IV para (i) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-573/5, (d) HA-CTAB-673/5, (e) HA-CTAB-773/5 e (ii) (a) HA, (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-573/5, (d) HA-SDS-673/5, (e) HA-SDS-773/5.

Nos espectros do CTAB e do SDS da Figura 3.14, observam-se bandas de pequena intensidade na região de 2950 e 2850  $\text{cm}^{-1}$ , indicando a permanência de resquícios das moléculas direcionadoras presentes nas hidroxiapatitas nanoporosas. Para o MTAB, Figura 3.15(i), a temperatura de 673 K foi eficaz na eliminação dos direcionadores, pela ausência destas bandas, que foram presentes na temperatura de 573 K.

As Figuras 3.15(ii) e 3.16 trazem os espectros de IV para os sólidos calcinados a temperatura constante de 673 K, nas razões de aquecimento 2; 5 e 10 K.min<sup>-1</sup>.

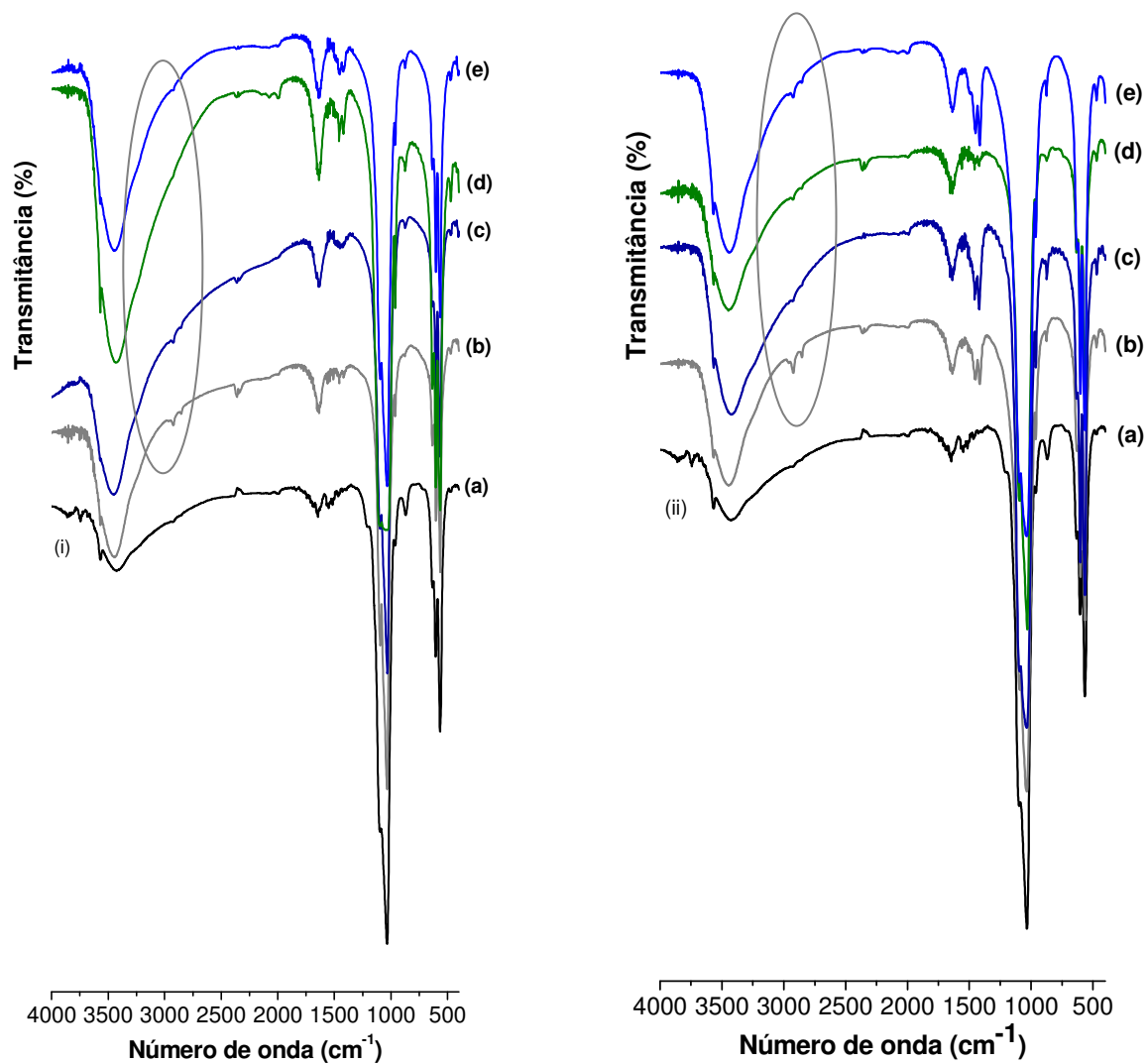


Figura 3.15- Espectros de IV para (i) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-573/5, (d) HA-MTAB-673/5, (e) HA-MTAB-773/5 e (ii) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-673/2, (d) HA-CTAB-673/5 e (e) HA-CTAB-673/10.

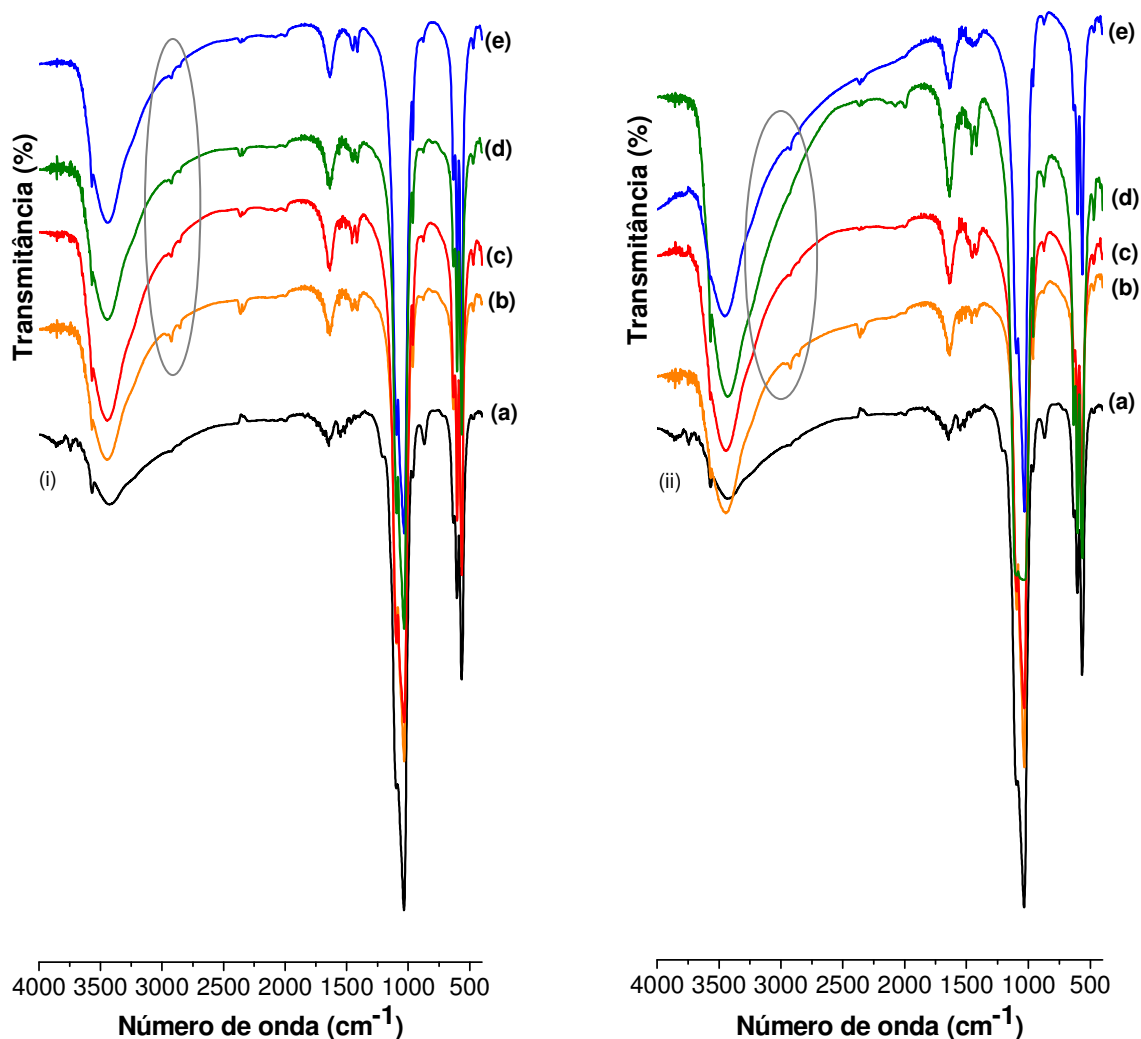


Figura 3.16- Espectros de IV para (i) (a) HA, (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-673/2, (d) HA-SDS-673/5, (e) HA-SDS-673/10 e (ii) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-673/2, (d) HA-MTAB-673/5 e (e) HA-MTAB-673/10.

Observa-se pelos espectros de todos os sólidos nas Figuras 3.15(ii) e 3.16 que a redução da razão de aquecimento promoveu uma maior eliminação da matéria orgânica. Assim, as bandas atribuídas ao estiramento assimétrico e simétrico da ligação C-H, apresentaram-se com maior intensidade na razão  $\beta$  de 10 K.min<sup>-1</sup>, indicando que nesta razão não há uma eliminação apropriada dos direcionadores.

Na Figura 3.17 estão presentes os espectros de absorção para as hidroxiapatitas nanoporosas obtidas pelas sínteses, variando-se a concentração dos direcionadores.

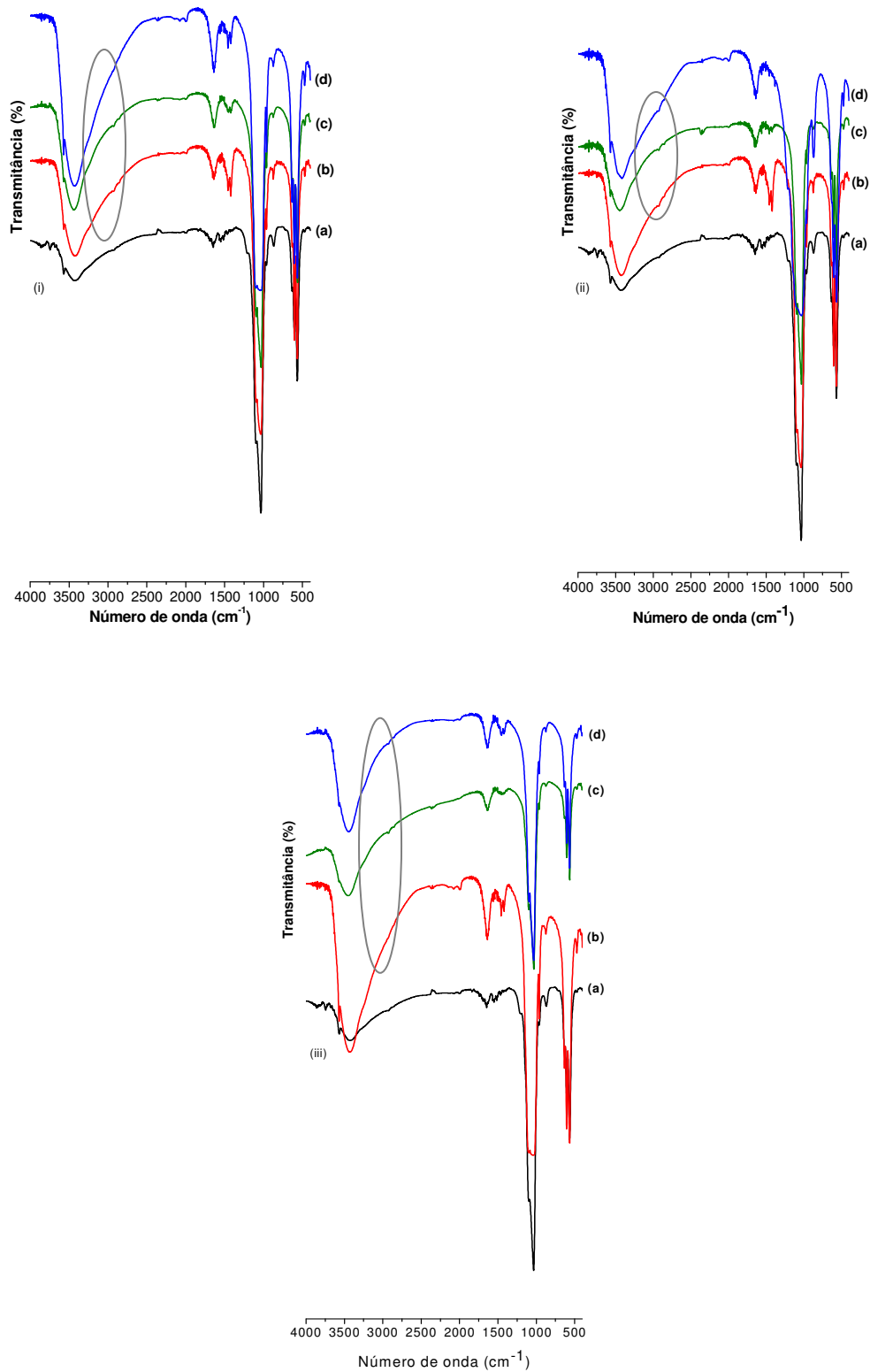


Figura 3.17- Espectros de IV para (i) (a) HA, (b) HA-CTAB-673/5, (c) HA-CTAB-3-673/5, (d) HA-CTAB-6-673/5; (ii) (a) HA, (b) HA-SDS-673/10, (c) HA-SDS-30-673/10, (d) HA-SDS-60-673/10; (iii) (a) HA, (b) HA-MTAB-673/5, (c) HA-MTAB-30-673/5 e (d) HA-MTAB-60-673/5.



Os espectros apresentaram as mesmas absorções já citadas para a matriz inorgânica do fosfato. Quanto à eliminação dos direcionadores, observa-se pela Figura 3.17, que a eliminação do surfactante foi eficaz, permanecendo em algumas amostras apenas resquícios das moléculas orgânicas.

### 3.1.4- Análise termogravimétrica (TG)

A análise termogravimétrica fornece dados sobre o comportamento térmico dos materiais (MOTHÉ e AZEVEDO, 2002). Quando aplicada às estruturas híbridas, fornece a temperatura estimada em que as moléculas orgânicas dos direcionadores são eliminadas das estruturas, para que auxilie nas condições de calcinação dos materiais. As termodecomposições dos três direcionadores estudados encontram-se na Figura 3.18.

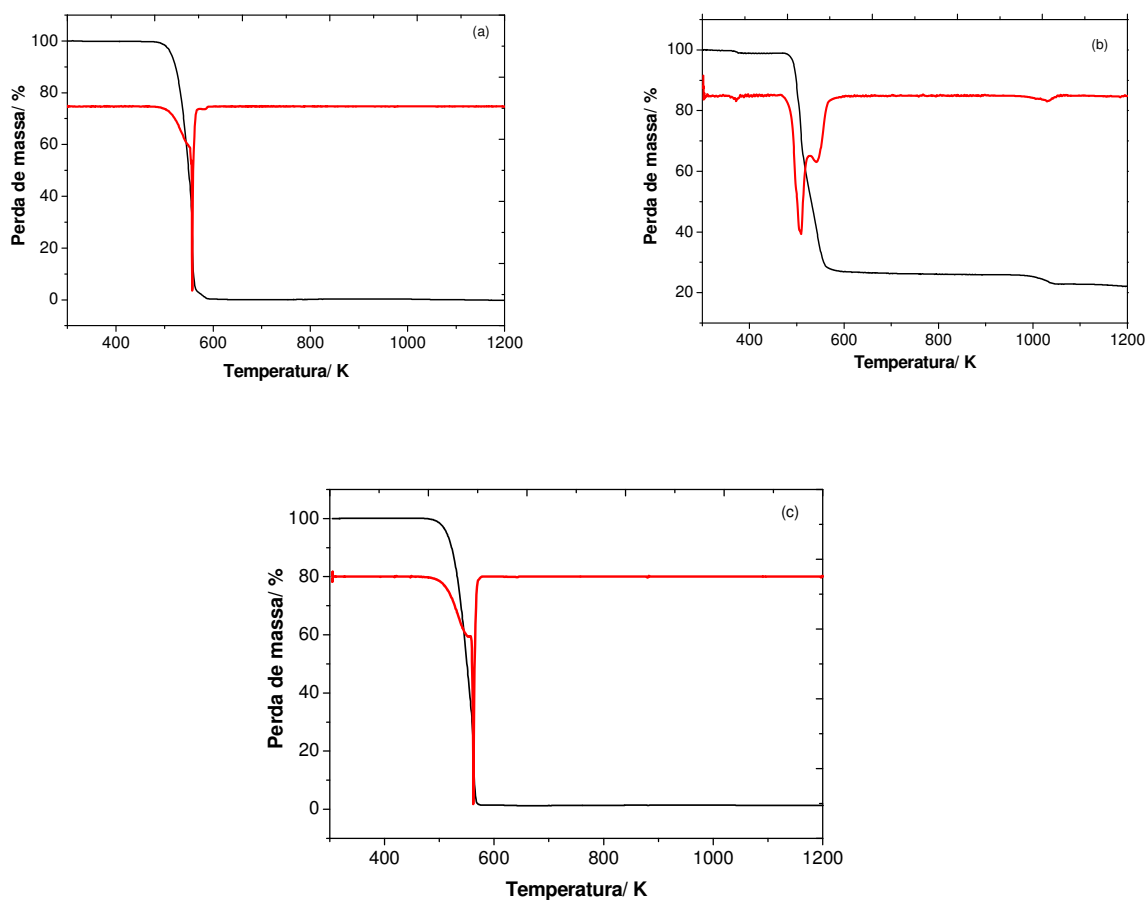


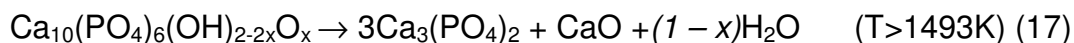
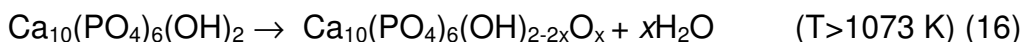
Figura 3.18- TG e DTG das moléculas direcionadoras (a) CTAB, (b) SDS e (c) MTAB.

Observa-se pela Figura 3.18 que o CTAB se degrada em única etapa na faixa de temperatura de 480 a 607 K ( $T_{\text{máx}}$  557 K). O SDS apresentou quatro etapas de perda de massa. A primeira de 347 a 412 K ( $T_{\text{máx}}$  371 K) foi referente à saída da água adsorvida no material, seguida por duas etapas contínuas de 467 a 527 K ( $T_{\text{máx}}$  509 K) e entre 527 e 793 K ( $T_{\text{máx}}$  544 K). E uma última perda de 959 a 1200 K ( $T_{\text{máx}}$  1033 K). O MTAB, assim como o CTAB, apresentou única etapa de perda de massa entre 477 e 578 K ( $T_{\text{máx}}$  561 K). Esses dados estão na Tabela 3.6.

Tabela 3.6- Dados das curvas termogravimétricas dos direcionadores.

<b>Amostra</b>	<b>Perda de massa parcial (%)</b>	<b>Perda de massa total (%)</b>	<b>Temperatura (K)</b>	<b><math>T_{\text{máx.}}</math> (K)</b>
CTAB	99,61	99,61	480-607	557
SDS	0,92	77,80	347-412	371
	45,89		467-527	509
	27,20		527-793	544
	3,79		959-1200	1033
MTAB	99,61	99,61	477-578	561

As curvas de decomposição térmica da hidroxiapatita e estruturas híbridas encontram-se na Figura 3.19. Observa-se pela Figura 3.19(ia) que a hidroxiapatita apresenta três etapas de perda de massa. Uma primeira etapa de 300 a 338 K ( $T_{\text{máx}}$  329 K) é atribuída à evaporação de água adsorvida na superfície e nos poros do material, cuja porcentagem da perda de massa nesta etapa é de aproximadamente 0,19%. A segunda etapa de 338 a 989 K ( $T_{\text{máx}}$  703 K) é atribuída à liberação dos grupos OH<sup>-</sup> dos cristais de hidroxiapatita, na qual se observa uma porcentagem da perda de massa nesta etapa de aproximadamente 1,60%. Uma terceira etapa de perda de 0,42% observada de 989 a 1088 K ( $T_{\text{máx}}$  1050 K) é relacionada à decomposição da hidroxiapatita e conseqüentemente da grande perda dos grupos OH<sup>-</sup>. Uma quarta e última etapa, acima de 1493 K, não visualizada na TG, está relacionada à decomposição da hidroxiapatita em trifosfato de cálcio. ADOLFSSON et al (1999) estabeleceram as reações de decomposição da hidroxiapatita em duas etapas de perda de massa, conforme Equações (16) e (17):



Observa-se pela Figura 3.19(i), para as nanoestruturas híbridas sintetizadas na CMC, que o sólido HA-SDS-CMC apresentou a maior percentagem de perda de massa sendo de 7,14%; seguido de 6,38% para HA-MTAB-CMC e 6,17% do HA-CTAB-CMC, conforme Tabela 3.7.

O sólido HA-CTAB-CMC, Figura 3.19(i), apresentou três etapas contínuas de perda de massa. A primeira de 2,66% na faixa de temperatura de 300 a 438 K ( $T_{\text{máx}}$  367 K) foi atribuída à saída de água adsorvida no material. A segunda de 2,55%, no intervalo de 438 a 706 K ( $T_{\text{máx}}$  524 K) foi atribuída à eliminação dos grupos  $\text{OH}^-$  e do direcionador CTAB, conforme Tabela 3.7 e Figura 3.19(i). E a terceira etapa de 0,96%, no intervalo de 706 a 1196 K, atribuída à perda de grupos  $\text{OH}^-$ .

Ainda analisando a Figura 3.19(i), pode-se observar que a nanoestrutura híbrida HA-SDS-CMC apresentou três etapas de perda de massa. A primeira de 3,67% no intervalo de 300 a 447 K ( $T_{\text{máx}}$  354 K) foi atribuída à saída de água adsorvida no material. A segunda de 2,26% na faixa de 447 a 678 K ( $T_{\text{máx}}$  538 K) foi atribuída à eliminação de grupos  $\text{OH}^-$  da superfície da hidroxiapatita e à degradação parcial do SDS, conforme Tabela 3.7 e Figura 3.19(i). E uma terceira perda de 1,21% no intervalo de 678 a 1197 K devido à eliminação de grupos  $\text{OH}^-$  da superfície da hidroxiapatita e à eliminação das moléculas direcionadoras remanescentes. O sólido HA-MTAB-CMC apresentou quatro etapas contínuas de perda de massa, a primeira de 1,37%, no intervalo de 300 a 488 K ( $T_{\text{máx}}$  347 K) foi atribuída à eliminação de água adsorvida no material e à degradação parcial do direcionador. A segunda de 3,91%, de 488 a 643 K ( $T_{\text{máx}}$  559 K) foi atribuída à eliminação de grupos  $\text{OH}^-$  da hidroxiapatita e das moléculas direcionadoras remanescentes. Uma terceira etapa de 0,63% na faixa de 643 a 1014 K ( $T_{\text{máx}}$  760 K) e uma quarta de 0,47%, no intervalo de 1014 a 1200 K ( $T_{\text{máx}}$  1067 K) foram atribuídas à eliminação de grupos  $\text{OH}^-$  remanescentes da hidroxiapatita.

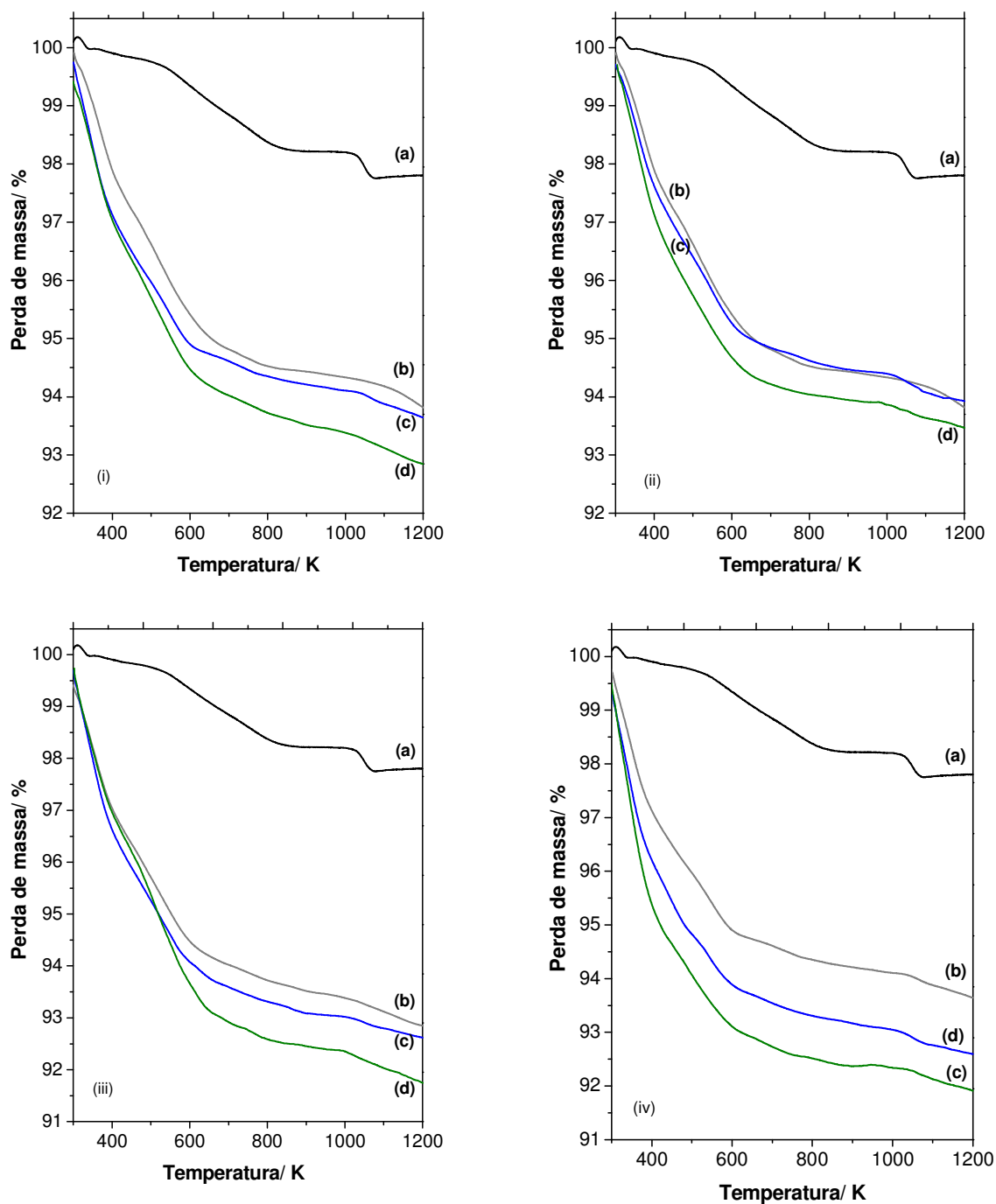


Figura 3.19- Análise termogravimétrica (TG) para (i) (a) HA e mesoestruturas híbridas (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-MTAB-CMC, (d) HA-SDS-CMC; (ii) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-3 e (d) HA-CTAB-6; (iii) (a) HA, (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-30 e (d) HA-SDS-60; (iv) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-30 e (d) HA-MTAB-60.

Na Tabela 3.7 encontram-se os dados de perda de massa das demais análises termogravimétricas presentes na Figura 3.19.

Tabela 3.7- Dados das curvas termogravimétricas dos sólidos antes da calcinação.

Amostra	Perda de massa parcial (%)	Perda de massa total (%)	Temperatura (K)	T <sub>máx.</sub> (K)
HA	0,19	2,21	300-338	329
	1,60		338-989	703
	0,42		989-1088	1050
HA-CTAB-CMC	2,66	6,17	300-438	367
	2,55		438-706	524
	0,96		706-1200	745
HA-CTAB-3	1,74	6,06	300-674	553
	0,53		674-977	780
	0,47		977-1200	1089
HA-CTAB-6	4,21	6,52	300-496	363
	1,88		496-935	537
	0,43		935-1200	1067
HA-SDS-CMC	3,67	7,14	300-447	354
	2,26		447-678	538
	1,21		678-1200	886
HA-SDS-30	4,43	7,37	300-474	352
	2,50		474-950	557
	0,44		950-1200	1050
HA-SDS-60	3,68	8,24	300-440	364
	3,83		440-879	516
	0,73		879-1200	1029
HA-MTAB-CMC	1,37	6,38	300-488	347
	3,91		488-643	559
	0,63		643-1014	760
	0,47		1014-1200	1067
HA-MTAB-30	4,07	7,38	300-417	339
	1,14		417-503	453
	1,69		503-963	546
	0,48		963-1200	1054
HA-MTAB-60	5,34	8,07	300-448	345
	2,33		448-1002	492
	0,40		1002-1200	1063

Observa-se pela Tabela 3.7, de modo geral, que o aumento da concentração do surfactante na síntese implicou em aumento da perda de massa total da amostra.

Essas perdas totais foram de 6,17; 6,06 e 6,52% para HA-CTAB-CMC, HA-CTAB-3, HA-CTAB-6, respectivamente; 7,14; 7,37; 8,24% para HA-SDS-CMC, HA-SDS-30, HA-SDS-60, respectivamente e 6,38; 7,38 e 8,07% para HA-MTAB-CMC, HA-MTAB-30 e HA-MTAB-60, respectivamente. Entretanto, para as nanoestruturas híbridas sintetizadas com o CTAB, o aumento da concentração não favoreceu a maior incorporação do direcionador, conforme dados de análise elementar de C,H e N da Tabela 3.4 e a termogravimetria. Este aumento da perda total de massa ocorre devido à maior quantidade de água adsorvida no material, eliminada durante a primeira etapa de perda de massa. Já para as nanoestruturas híbridas sintetizadas com o SDS e MTAB, o aumento da sua concentração favoreceu à maior de perda de massa da etapa referente à saída do direcionador, em concordância com os dados de C,H e N.

Os sólidos sintetizados em concentrações superiores à da CMC apresentaram os mesmos perfis de degradação diferindo apenas nas percentagens de perdas de massa e pequenas variações nos intervalos de temperatura.

Na Figura 3.20, encontram-se as termodecomposições das amostras sintetizadas na CMC, mantendo-se a temperatura de calcinação em 673 K e variando a razão de aquecimento em 2; 5 e 10 K.min<sup>-1</sup>. Os dados destas análises estão expostos na Tabela 3.8.

Pela Tabela 3.8, observa-se que todos os sólidos nanoporosos apresentaram uma perda de massa total inferior à apresentada para os sólidos precursores e no geral a perda diminui dentro de uma mesma série de material com o aumento da temperatura de calcinação que corrobora com os dados de espectroscopia de absorção na região do infravermelho..

Estes dados indicaram que o tratamento térmico das amostras foi eficiente para remoção das moléculas direcionadoras.

As hidroxiapatitas nanoporosas apresentaram as mesmas etapas de perda de massa que a hidroxiapatita, que possui três etapas. A maior perda total de massa para os nanoporosos pode ser justificada pela maior área superficial destes sólidos e, conseqüentemente, pela maior quantidade de grupos hidroxila (-OH) na superfície e no interior dos poros. Isto favorece a maior adsorção de moléculas de água na superfície do sólido contribuindo para uma maior perda de massa total da amostra.

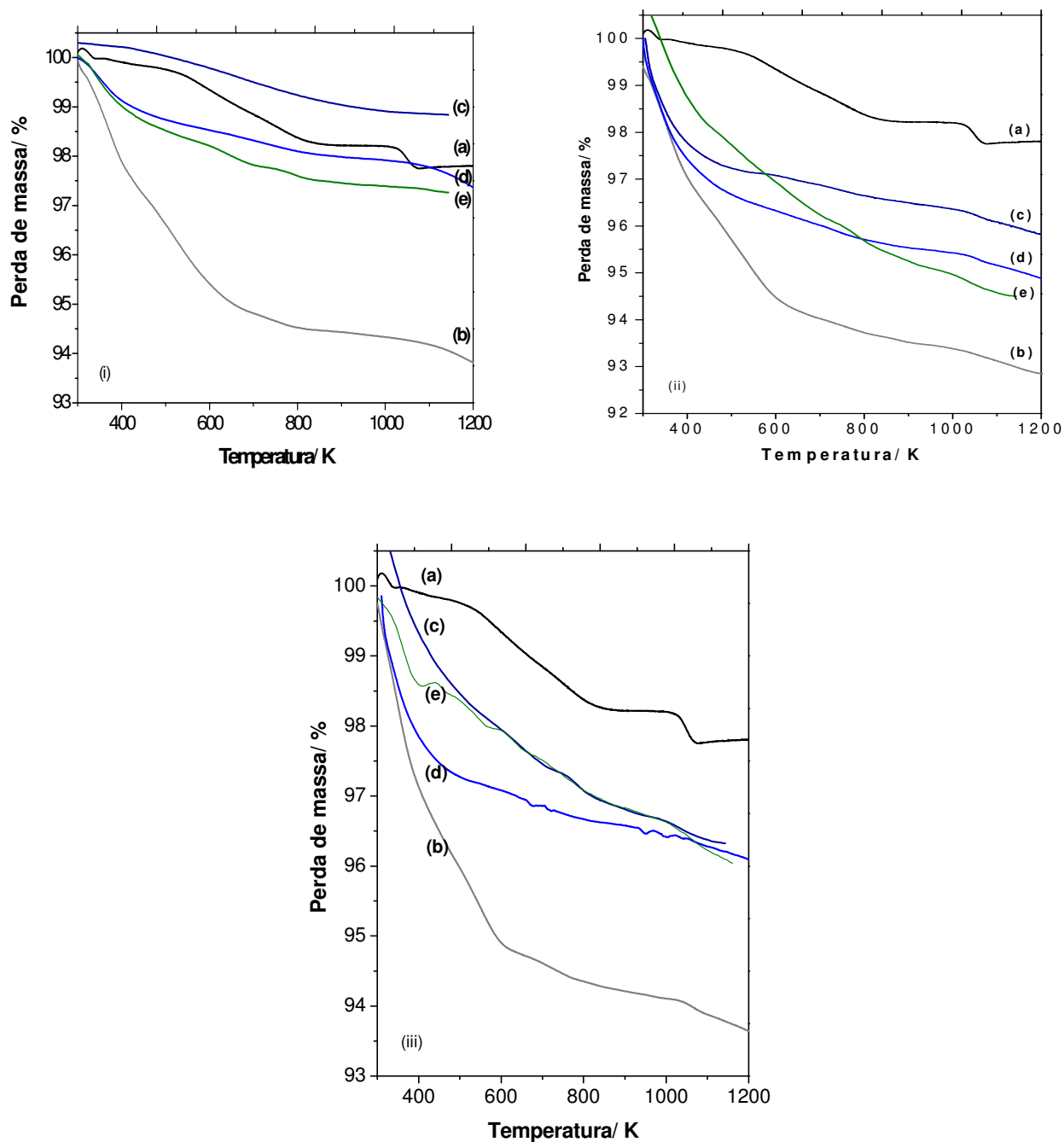


Figura 3.20- Análise termogravimétrica (TG) para (i) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-673/2, (d) HA-CTAB-673/5 e (e) HA-CTAB-673/10; (ii) (a) HA, (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-673/2, (d) HA-SDS-673/5 e (e) HA-SDS-673/10; (iii) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-673/2, (d) HA-MTAB-673/5 e (e) HA-MTAB-673/10.

Na Tabela 3.8 encontram-se os dados das perdas de massa das termodecomposições dos sólidos sintetizados na CMC presentes na Figura 3.20.

Tabela 3.8- Dados das curvas termogravimétricas das hidroxiapatitas nanoporosas calcinadas a diferentes razões de aquecimento.

Amostra	Perda de massa parcial (%)	Perda de massa total (%)	Temperatura (K)	T <sub>máx.</sub> (K)
HA-CTAB-CMC	2,66	6,17	300-438	367
	2,55		438-706	524
	0,96		706-1200	745
HA-CTAB-673/2	0,11	1,42	300-563	360
	0,65		563-728	639
	0,33		728-844	797
	0,33		844-1139	1102
HA-CTAB-673/5	1,41	2,64	300-563	352
	0,64		563-940	741
	0,59		940-1200	1003
HA-CTAB-673/10	1,43	2,75	300-485	330
	0,81		485-730	641
	0,28		730-856	795
	0,23		856-1139	1106
HA-SDS-CMC	3,67	7,14	300-447	354
	2,26		447-678	538
	1,21		678-1200	886
HA-SDS-673/2	2,87	4,19	300-542	345
	0,75		542-989	762
	0,57		989-1200	1061
HA-SDS-673/5	3,52	5,12	300-546	339
	1,02		546-979	736
	0,58		979-1200	1058
HA-SDS-673/10	1,96	5,49	300-460	339
	2,02		460-736	631
	0,94		736-961	790
	0,57		961-1141	1035
HA-MTAB-CMC	1,37	6,38	300-488	347
	3,91		488-643	559
	0,63		643-1014	760
	0,47		1014-1200	1067
HA-MTAB-673/2	1,98	3,68	300-583	343
	0,67		583-738	654
	0,63		738-961	784
	0,40		961-1139	1039
HA-MTAB-673/5	2,81	3,91	300-537	339
	0,60		537-886	707
	0,50		888-1200	990
HA-MTAB-673/10	1,40	3,95	300-423	360
	1,71		423-868	633
	0,84		868-1158	1063



Analisando-se as perdas de massa ao variar a razão de aquecimento, observa-se pela Tabela 3.8, que todos os sólidos nanoporosos apresentaram uma perda de massa total inferior à observada para o seu precursor. Estes valores foram de 1,42; 2,64 e 2,75% para HA-CTAB-673/2, HA-CTAB-673/5 e HA-CTAB-673/10, respectivamente comparado à maior perda de 6,17% do híbrido HA-CTAB-CMC. Da mesma forma, tivemos 4,19; 5,12 e 5,49% para HA-SDS-673/2, HA-SDS-673/5 e HA-SDS-673/10, respectivamente, contra 7,14% do híbrido HA-SDS-CMC. E por fim, 3,68; 3,91 e 3,95% para HA-MTAB-673/2, HA-MTAB-673/5 e HA-MTAB-673/10, respectivamente, comparado a 6,38% do precursor HA-MTAB-CMC. Estes dados sugerem que as moléculas direcionadoras foram eliminadas durante as calcinações. Para a influência da razão de aquecimento, o seu aumento implica em uma maior perda de massa para todos os sólidos analisados. Comparando-se as etapas de degradação do direcionador, a exemplo do CTAB que se decompõe entre 480 e 607 K, a calcinação à  $2 \text{ K.min}^{-1}$  é a mais eficaz e em  $10 \text{ K.min}^{-1}$  que menos favorece a saída do direcionador.

As termodecomposições das amostras sintetizadas com variação da concentração do direcionador e que foram calcinadas nas melhores condições, encontram-se na Figura 3.21. Os dados destas análises estão dispostos na Tabela 3.9.

Analisando-se as perdas totais de massa para as hidroxiapatitas nanoporosas obtidas pela variação da concentração do direcionador, expostos na Tabela 3.9, observa-se que todos os sólidos nanoporosos apresentaram uma perda de massa total inferior à perda de massa do precursor. Estes dados foram de 6,12% para HA-CTAB-3-673/5 comparado a 6,06% para HA-CTAB-3; 4,79% para HA-CTAB-6-673/5 comparado a 6,52% para HA-CTAB-6; 6,96% para HA-SDS-30-673/10 comparado a 7,37% para HA-SDS-30; 6,44% para HA-SDS-60-673/10 comparado a 8,24% para HA-SDS-60; 6,67% para HA-MTAB-30-673/5 comparado a 7,38% para HA-MTAB-30 e 7,28% para HA-MTAB-60-673/5 comparado a 8,07% para HA-MTAB-60. Os dados das nanoestruturas híbridas encontram-se na Tabela 3.6.

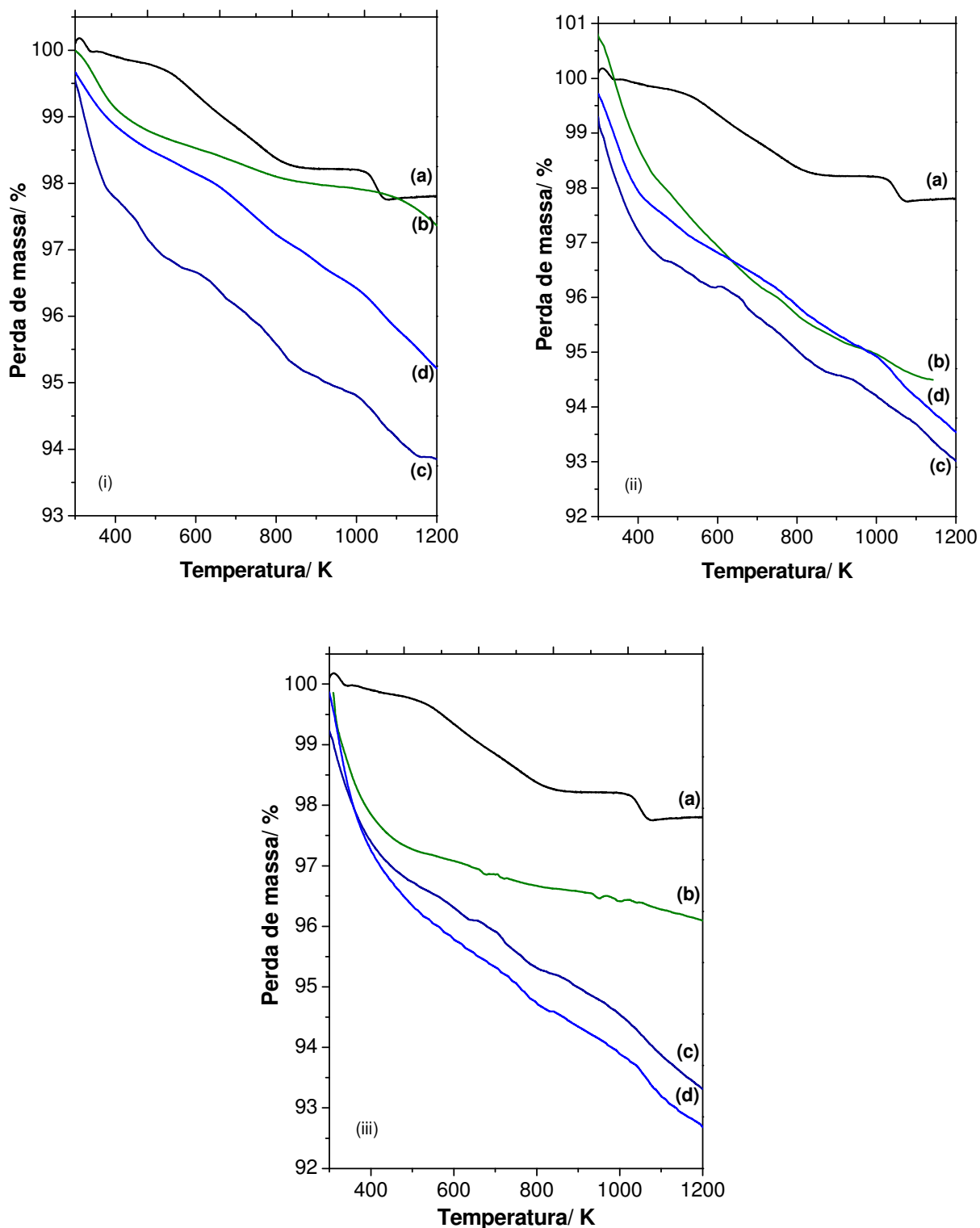


Figura 3.21- Análise termogravimétrica (TG) para (i) (a) HA, (b) HA-CTAB-673/5, (c) HA-CTAB-3-673/5, (d) HA-CTAB-6-673/5; (ii) (a) HA, (b) HA-SDS-673/10, (c) HA-SDS-30-673/10, (d) HA-SDS-60-673/10; (iii) (a) HA, (b) HA-MTAB-673/5, (c) HA-MTAB-30-673/5 e (d) HA-MTAB-60-673/5.

Tabela 3.9- Dados das curvas termogravimétricas das hidroxiapatitas nanoporosas nas demais concentrações e melhor condição de calcinação.

<b>Amostra</b>	<b>Perda de massa parcial (%)</b>	<b>Perda de massa total (%)</b>	<b>Temperatura (K)</b>	<b>T<sub>máx.</sub> (K)</b>
HA-CTAB-673/5	1,41	2,64	300-563	352
	0,64		563-940	741
	0,59		940-1200	1003
HA-CTAB-3-673/5	2,29	6,12	300-404	315
	0,99		404-576	464
	1,79		576-959	823
	1,05		959-1200	1057
HA-CTAB-6-673/5	1,68	4,79	300-549	322
	1,27		549-845	730
	1,33		845-1115	1057
	1,00		1115-1200	1169
HA-SDS-673/10	1,96	5,49	300-460	339
	2,02		460-736	631
	0,94		736-961	790
	0,57		961-1141	1035
HA-SDS-30-673/10	3,38	6,96	300-480	319
	2,03		480-903	669
	1,55		903-1200	1130
HA-SDS-60-673/10	2,44	6,44	300-453	332
	1,29		453-728	499
	1,17		728-961	795
	1,54		961-1200	1054
HA-MTAB-673/5	2,81	3,91	300-537	339
	0,60		537-886	707
	0,50		888-1200	990
HA-MTAB-30-673/5	3,30	6,67	300-508	321
	1,40		508-805	717
	1,97		805-1200	1065
HA-MTAB-60-673/5	4,31	7,28	300-622	317
	1,49		622-933	765
	1,48		933-1200	1063

Para as hidroxiapatitas nanoporosas sintetizadas a partir do CTAB, observa-se pela Tabela 3.9, que HA-CTAB-3-673/5 foi a que apresentou a maior percentagem de perda de massa 6,12% da série, em parte devido à maior perda de

massa na primeira etapa 2,29% referente à eliminação de água adsorvida no material, apesar de ter apresentado a menor área superficial de  $11 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ . Para o SDS, foi HA-SDS-30-673/10 que apresentou a maior perda de massa total 6,96%, também foi o que apresentou a maior perda na primeira etapa de 3,38%, justificando por ele ter apresentado a maior área superficial da série  $98 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ . Já para o MTAB as perdas de massa aumentaram conforme o aumento da concentração do direcionador, com a maior perda de massa total de 7,28% para HA-MTAB-60-673/5, que também apresentou a maior perda de massa na primeira etapa, de 4,31%, corroborando com a maior área superficial da série  $89 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ .

### 3.1.5- Difratomia de raios-X (DRX)

Na Figura 3.22, tem-se o difratograma da hidroxiapatita e a deconvolução do seu pico referente ao plano (002). O pico referente ao plano (100) em  $2\theta$  de  $10,66^\circ$  possui distância interplanar igual a  $0,921 \text{ nm}$  corroborando com (ELLIOTT, 1994).

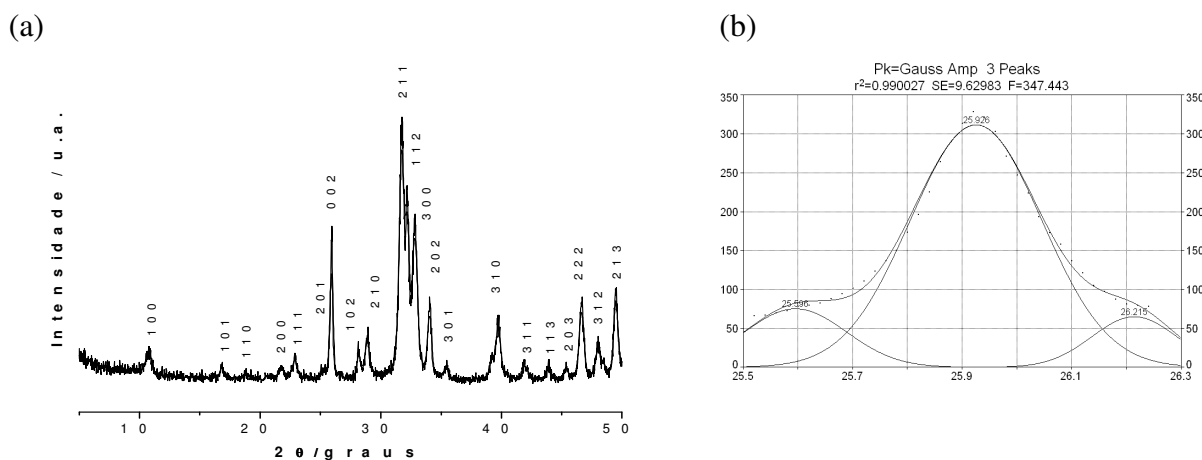


Figura 3.22- DRX da hidroxiapatita (a) e deconvolução do pico referente ao plano (002) (b).

Na Figura 3.23 estão os difratogramas para a hidroxiapatita e as nanoestruturas híbridas (i) HA-CTAB-CMC, HA-SDS-CMC, HA-MTAB-CMC e (ii) HA-CTAB-CMC, HA-CTAB-3, HA-CTAB-6. E na Figura 3.24 encontram-se os difratogramas para os demais híbridos (i) HA-SDS-CMC, HA-SDS-30, HA-SDS-60 e (ii) HA-MTAB-CMC, HA-MTAB-30, HA-MTAB-60. Todos os difratogramas correspondem ao padrão de difração da hidroxiapatita. Fez-se a deconvolução pelo programa Peak Fit do plano (002) destes sólidos, que corresponde a  $2\theta$  de

aproximadamente  $25,85^\circ$ . Os dados da amplitude, centro, largura à meia altura (FWHM) e área analítica destes materiais estão na Tabela 3.10. A partir desses dados foi possível calcular a cristalinidade relativa ( $C_R$ ), considerando a amplitude ou a área analítica, e ter uma ideia de como a variação da concentração do direcionador e das condições de calcinação influenciam na cristalinidade final do sólido obtido.

A avaliação da cristalinidade relativa é realizada através da Equação (18):

$$CR = \frac{I - I_0}{I_{100} - I_0} \times 100 \quad (18)$$

onde  $I_{100}$  é a amplitude ou área do pico de maior intensidade e  $I_0$ , o de menor intensidade, considerando-se sempre os picos difratados no mesmo plano de difração. Neste caso, no plano (001).

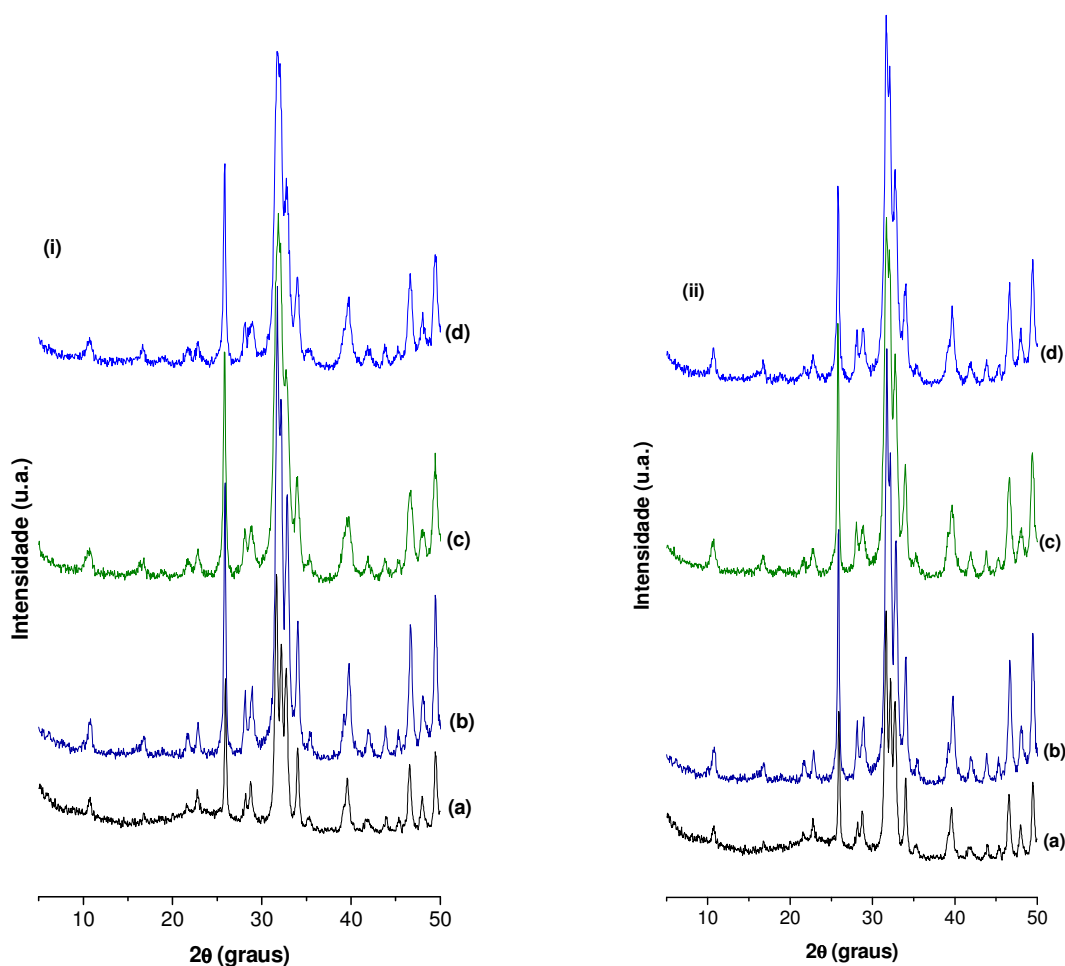


Figura 3.23- DRX de (i) (a) HA (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-SDS-CMC, (d) HA-MTAB-CMC e (ii) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-3 e (d) HA-CTAB-6.

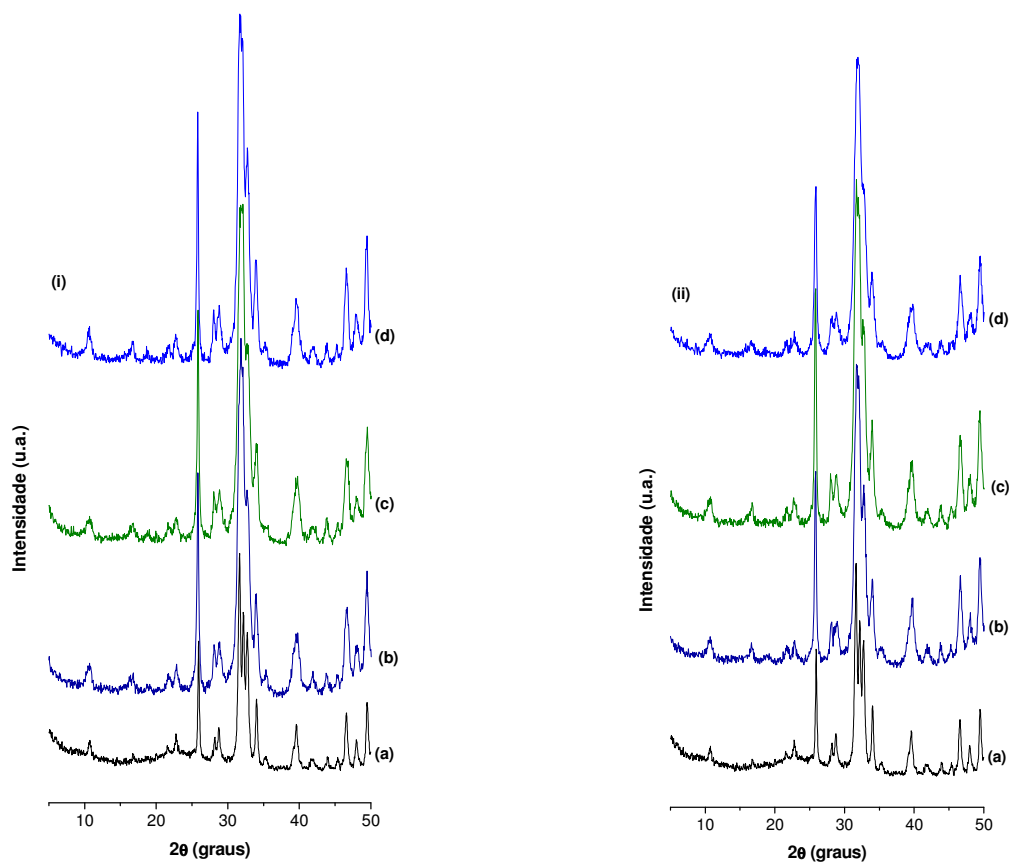


Figura 3.24- DRX de (i) (a) HA (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-30, (d) HA-SDS-60 e (ii) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-30 e (d) HA-MTAB-60.

Tabela 3.10- Dados da amplitude, centro, largura à meia altura, área analítica e  $C_R$  para a hidroxiapatita e nanoestruturas híbridas.

	<b>Amplitude/ Erro(%)</b>	<b>Centro (2θ) / Erro(%)</b>	<b>FWHM/ Erro(%)</b>	<b>Área analítica</b>	<b><math>C_R</math> (%)</b>
Hidroxiapatita	311,61/1,33	25,93/0,01	0,12/5,39	93,90	-
HA-CTAB-CMC	146,69/2,53	25,95/ 0,01	0,12/4,25	44,67	100
HA-CTAB-3	163,16/4,26	25,86/0,02	0,09/6,80	39,23	49
HA-CTAB-6	117,01/2,56	25,85/0,01	0,12/5,22	34,00	0
HA-SDS-CMC	152,49/3,90	25,95/0,03	0,14/5,24	55,42	100
HA-SDS-30	111,18/2,21	25,86/0,01	0,13/4,23	37,05	4,72
HA-SDS-60	138,40/3,78	25,85/0,01	0,10/6,12	36,14	0
HA-MTAB-CMC	142,66/2,66	25,93/0,02	0,13/3,78	47,84	100
HA-MTAB-30	141,35/3,93	25,85/0,02	0,10/8,05	36,88	0
HA-MTAB-60	107,13/4,14	25,89/0,03	0,16/6,34	43,92	64,23

Pela Tabela 3.10, observa-se que houve uma redução na cristalinidade das nanoestruturas híbridas se comparadas à cristalinidade da hidroxiapatita, que possui a maior intensidade de pico 311,61 u.a. e a maior área analítica de 93,90. Por outro lado, de modo geral, o aumento da concentração do direcionador nas sínteses promoveu uma redução na cristalinidade ao se analisar a cristalinidade relativa pelos dados da área analítica. Assim, as nanoestruturas híbridas sintetizadas na CMC foram as mais cristalinas, a exemplo dos dados de  $C_R$  de 100% para HA-CTAB-CMC, 49% para HA-CTAB-3 e 0% para HA-CTAB-6.

Comparando-se os dados, verifica-se que o direcionar SDS utilizado na CMC forneceu a hidroxiapatita de maior cristalinidade e o MTAB se comportou ao contrário.

Na Figura 3.25 encontram-se os difratogramas de raios-X para as hidroxiapatitas nanoporosas após calcinação e a partir dos três direcionadores empregados na CMC. Estes sólidos foram calcinados a razão de aquecimento  $5 \text{ K.min}^{-1}$ , em 573, 673 e 773 K. Observa-se que não houve mudança de fase do fosfato de cálcio hidroxiapatita após as calcinações para todas as análises. O pico de difração referente ao plano (002) também foi avaliado por deconvolução e os resultados encontram-se na Tabela 3.11.

Pela Tabela 3.11, observa-se que há redução da cristalinidade para todas as hidroxiapatitas nanoporosas se comparadas à hidroxiapatita, ao analisarmos os parâmetros da amplitude e da área analítica. SHIH et al. (2005) também verificaram uma redução na cristalinidade da hidroxiapatita ao aumentar a concentração do CTAB nas sínteses. Para as amostras sintetizadas empregando-se o CTAB, a eliminação do surfactante aumentou a cristalinidade relativa do material ao ser avaliado a amplitude do pico, ou seja, a amostra HA-CTAB-CMC foi a menos cristalina de todas.

ZHAO e MA (2005) também relataram o aumento da cristalinidade da hidroxiapatita mesoporosa após a calcinação, se comparada à estrutura híbrida. Eles utilizaram o plurônico F123 como direcionador. Neste trabalho, o aumento da temperatura de 573 K para 673 K promoveu uma maior organização da rede cristalina, com a amostra HA-CTAB-673/5 possuindo a maior cristalinidade ( $C_R$  100%) e a maior área superficial de  $42 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ . O sólido calcinado a 573 K apresentou  $C_R$  de 67,32% e área superficial de  $30 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ . No entanto, o emprego da temperatura

de 773 K acarretou em uma desorganização no material ( $C_R$  12,98%) coincidente com uma redução da área superficial para  $5 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ .

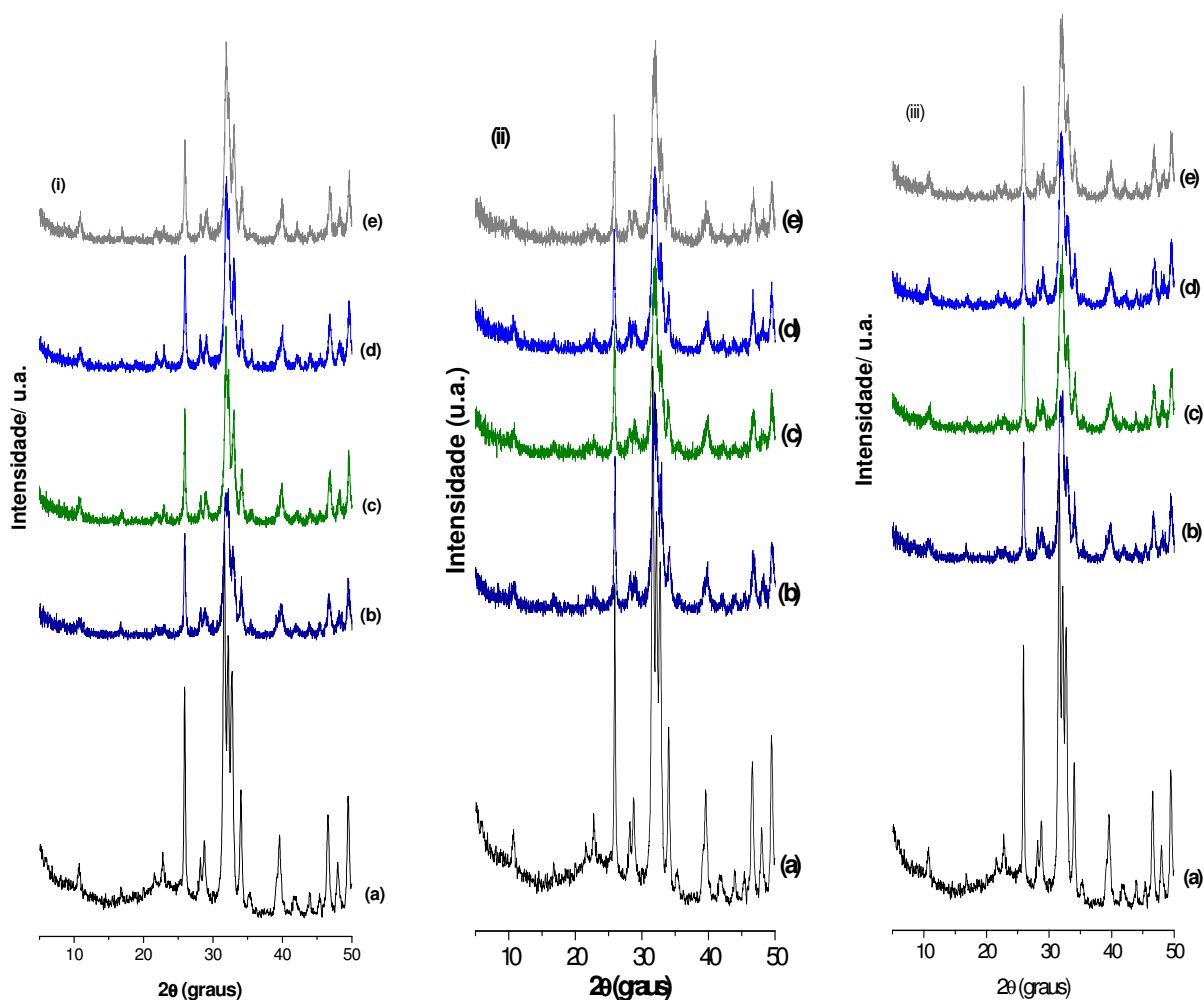


Figura 3.25- DRX de (i) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-573/5, (d) HA-CTAB-673/5, (e) HA-CTAB-773/5, (ii) (a) HA, (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-573/5, (d) HA-SDS-673/5, (e) HA-SDS-773/5 e (iii) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-573/5, (d) HA-MTAB-673/5 e (e) HA-MTAB-773/5.



Tabela 3.11- Dados da amplitude, centro, largura à meia altura, área analítica e  $C_R$  para as hidroxiapatitas nanoporosas calcinadas com variação da temperatura.

	<b>Amplitude/ Erro(%)</b>	<b>Centro (2<math>\theta</math>)/ Erro(%)</b>	<b>FWHM/ Erro(%)</b>	<b>Área analítica</b>	<b><math>C_R</math> (%)</b>
Hidroxiapatita	311,61/1,33	25,93/0,01	0,12/5,39	93,90	-
HA-CTAB-CMC	146,69/2,53	25,95/ 0,01	0,12/4,25	44,67	0
HA-CTAB-573/5	157,32/3,29	25,96/0,02	0,11/5,39	43,49	67,32
HA-CTAB-673/5	162,48/2,83	25,99/0,02	0,12/5,72	47,29	100
HA-CTAB-773/5	148,74/2,82	25,97/0,02	0,12/4,64	45,88	12,98
HA-SDS-CMC	152,49/3,90	25,95/0,03	0,14/5,24	55,42	100
HA-SDS-573/5	130,51/3,36	25,87/0,02	0,13/4,80	43,52	19,54
HA-SDS-673/5	124,35/3,69	25,83/0,02	0,13/5,19	40,63	0
HA-SDS-773/5	127,18/3,96	25,85/0,02	0,14/5,10	43,09	16,63
HA-MTAB-CMC	142,66/2,66	25,93/0,02	0,13/3,78	47,84	86,94
HA-MTAB-573/5	144,26/2,13	25,94/0,01	0,14/3,03	49,45	100
HA-MTAB-673/5	132,01/2,94	25,95/0,02	0,13/4,29	44,24	0
HA-MTAB-773/5	140,70/2,62	25,95/0,02	0,14/4,03	49,52	70,94

Para as hidroxiapatitas nanoporosas sintetizadas a partir do SDS, observa-se pela Tabela 3.11, que o tratamento térmico reduziu a cristalinidade dos sólidos. A estrutura híbrida HA-SDS-CMC foi a que apresentou a maior amplitude 152,49 u.a. e a maior área analítica, 55,42 ao compararmos com as estruturas nanoporosas. No entanto, não se observou diferença significativa na cristalinidade dos materiais ao serem calcinadas nas três temperaturas diferentes. Estes dados da cristalinidade também tiveram correlação com a área superficial, onde as áreas também ficaram próximas a  $14 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  para HA-SDS-773/5, HA-SDS-573/5 e HA-SDS-673/5. O sólido HA-SDS-673/5 que apresentou o menor diâmetro médio de poro 32,18 nm foi também o de menor cristalinidade relativa.

Para as hidroxiapatitas porosas sintetizadas a partir do direcionador MTAB, observa-se pela Tabela 3.11, que o tratamento térmico resultou tanto em sólidos com cristalinidade superior quanto inferior ao sólido HA-MTAB-CMC. Também não foi observada diferença significativa na cristalinidade das amostras ao serem calcinadas nas três temperaturas diferentes. Pelos dados da cristalinidade relativa calculada a partir da amplitude e fazendo uma correlação com a área superficial, observou-se que o aumento da área superficial ocorreu com redução da

cristalinidade. HA-MTAB-573/5 apresentou 100% de  $C_R$  e área de  $74 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ , seguido por HA-MTAB-773/5 com 70,94% de  $C_R$  e área intermediária de  $83 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ , e o sólido HA-MTAB-673/5 com a menor cristalinidade 0% e maior área de  $86 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ . O sólido HA-MTAB-673/5 que apresentou o menor diâmetro médio de poro 29,94 nm também foi o de menor cristalinidade relativa.

Desta forma, observa-se um comportamento diferente do aumento da temperatura de calcinação com a mudança de cristalinidade dos sólidos para os materiais nanoporosos. Normalmente, o aumento da temperatura de calcinação promove uma maior organização da rede cristalina dos materiais com consequente aumento da cristalinidade, o que não foi observado neste trabalho. Observou-se também uma correlação entre as estruturas empregando os direcionadores SDS e MTAB, onde os sólidos que apresentaram as menores cristalinidades relativas foram os que possuíram as maiores áreas superficiais e também os menores diâmetros médios de poro.

Os difratogramas de raios-X para as hidroxiapatitas nanoporosas obtidas pela calcinação das nanoestruturas híbridas sintetizadas a partir dos três direcionadores empregados na CMC e calcinados a 673 K, variando-se a razão de aquecimento em 2; 5 e 10  $\text{K} \cdot \text{min}^{-1}$ , encontram-se na Figura 3.26. Novamente observa-se que não houve mudança de fase do fosfato de cálcio hidroxiapatita após as calcinações para todas as análises. O pico de difração referente ao plano (002) também foi avaliado por deconvolução, cujos resultados encontram-se na Tabela 3.12.

Pela Tabela 3.12, observa-se que há redução da cristalinidade para todas as hidroxiapatitas nanoporosas se comparadas à hidroxiapatita, ao analisarmos os parâmetros da amplitude, da largura à meia altura (FWHM) e da área analítica. Analisando-se os dados da amplitude e da cristalinidade relativa baseada na área analítica, para as hidroxiapatitas sintetizadas utilizando o CTAB, observa-se que elas se tornaram mais cristalinas, se comparadas à nanoestrutura híbrida HA-CTAB-CMC de  $C_R$  de 0%.

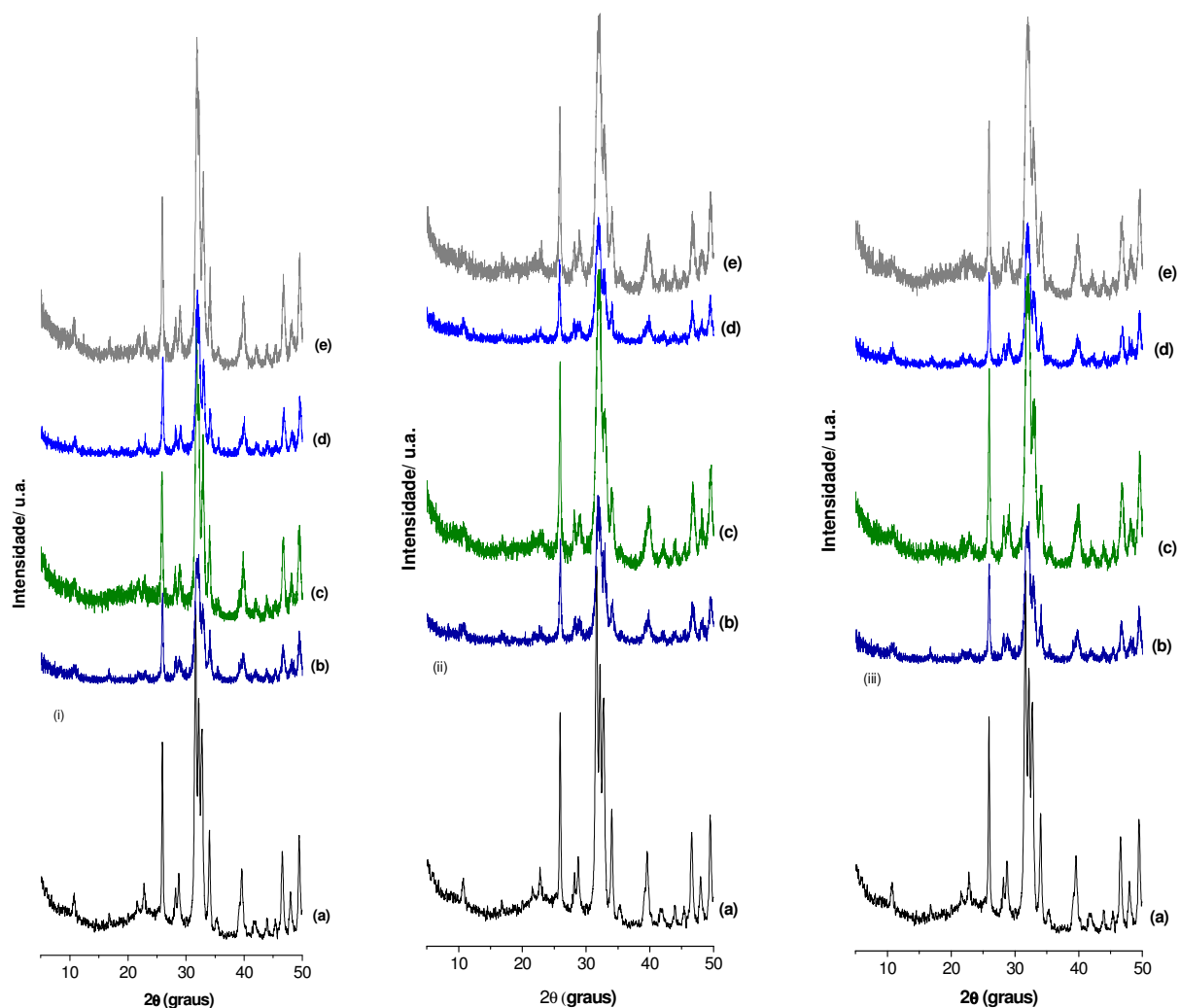


Figura 3.26- DRX de (i) (a) HA, (b) HA-CTAB-CMC, (c) HA-CTAB-673/2, (d) HA-CTAB-673/5, (e) HA-CTAB-673/10 e (ii) (a) HA, (b) HA-SDS-CMC, (c) HA-SDS-673/2, (d) HA-SDS-673/5, (e) HA-SDS-673/10 e (iii) (a) HA, (b) HA-MTAB-CMC, (c) HA-MTAB-673/2, (d) HA-MTAB-673/5 e (e) HA-MTAB-673/10.

Tabela 3.12- Dados da amplitude, centro, largura à meia altura, área analítica e  $C_R$  para as hidroxiapatitas nanoporosas calcinadas com variação da razão de aquecimento.

	<b>Amplitude/ Erro(%)</b>	<b>Centro (2<math>\theta</math>)/ Erro(%)</b>	<b>FWHM/ Erro(%)</b>	<b>Área analítica</b>	<b><math>C_R</math> (%)</b>
Hidroxiapatita	311,61/1,33	25,93/0,01	0,12/5,39	93,90	-
HA-CTAB-CMC	146,69/2,53	25,95/ 0,01	0,12/4,25	44,67	0
HA-CTAB-673/2	250,48/2,29	25,86/0,02	0,15/4,14	97,79	86,78
HA-CTAB-673/5	162,48/2,83	25,99/0,02	0,12/5,72	47,29	4,28
HA-CTAB-673/10	285,09/2,44	25,90/0,02	0,15/3,87	105,88	100
HA-SDS-CMC	152,49/3,90	25,95/0,03	0,14/5,24	55,42	22,59
HA-SDS-673/2	293,45/2,13	25,91/0,02	0,14/4,86	100,85	91,99
HA-SDS-673/5	124,35/3,69	25,83/0,02	0,13/5,19	40,63	0
HA-SDS-673/10	277,77/2,73	25,88/0,02	0,15/3,95	106,09	100
HA-MTAB-CMC	142,66/2,66	25,93/0,02	0,13/3,78	47,84	6,59
HA-MTAB-673/2	293,71/2,17	25,95/0,01	0,13/4,82	95,26	93,41
HA-MTAB-673/5	132,01/2,94	25,95/0,02	0,13/4,29	44,24	0
HA-MTAB-673/10	268,09/1,98	25,92/0,01	0,15/3,53	98,86	100

Para os materiais obtidos empregando-se o SDS e o MTAB, as nanoestruturas híbridas apresentaram cristalinidade relativa baixa, porém maior que a cristalinidade das estruturas calcinadas a 5 K.min<sup>-1</sup> que apresentaram  $C_R$  0%, Tabela 3.12. Em todas as análises; para o CTAB, SDS e MTAB; observou-se comportamento semelhante.

Os sólidos calcinados na razão de aquecimento mais elevada que foi 10 K.min<sup>-1</sup> resultaram nos sólidos com as cristalinidades relativas mais elevadas  $C_R$  de 100%, seguidos pela razão de aquecimento de 2 K.min<sup>-1</sup> que forneceram sólidos também com cristalinidades elevadas, porém intermediárias:  $C_R$  de 86,78% para HA-CTAB-673/2;  $C_R$  de 91,99% para HA-CTAB-673/2 e  $C_R$  de 93,41% para HA-MTAB-673/2 e de  $C_R$  0 % para todos os materiais calcinados a 5 K.min<sup>-1</sup>.

Os sólidos HA-CTAB-673/5 e HA-MTAB-673/5 foram os que apresentaram as áreas superficiais mais elevadas, 42 e 86 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>, respectivamente, coincidentes com as amostras de mais baixa cristalinidade. Já para o SDS, o sólido de maior cristalinidade HA-SDS-673/10 foi o que apresentou a maior área superficial de 85 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>.

Os difratogramas de raios-X para as hidroxiapatitas nanoporosas variando-se a concentração dos direcionadores encontram-se na Figura 3.27. Estes sólidos foram calcinados a  $5 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$  e  $673 \text{ K}$  para os direcionadores CTAB e MTAB. Já para SDS, os sólidos foram calcinados a  $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$  a  $673 \text{ K}$ . Foram estas condições que forneceram as áreas superficiais mais elevadas. Observa-se que não houve mudança de fase do fosfato de cálcio hidroxiapatita após as calcinações para todas as análises. O pico de difração referente ao plano (002) também foi avaliado por deconvolução similarmente conforme Tabela 3.13.

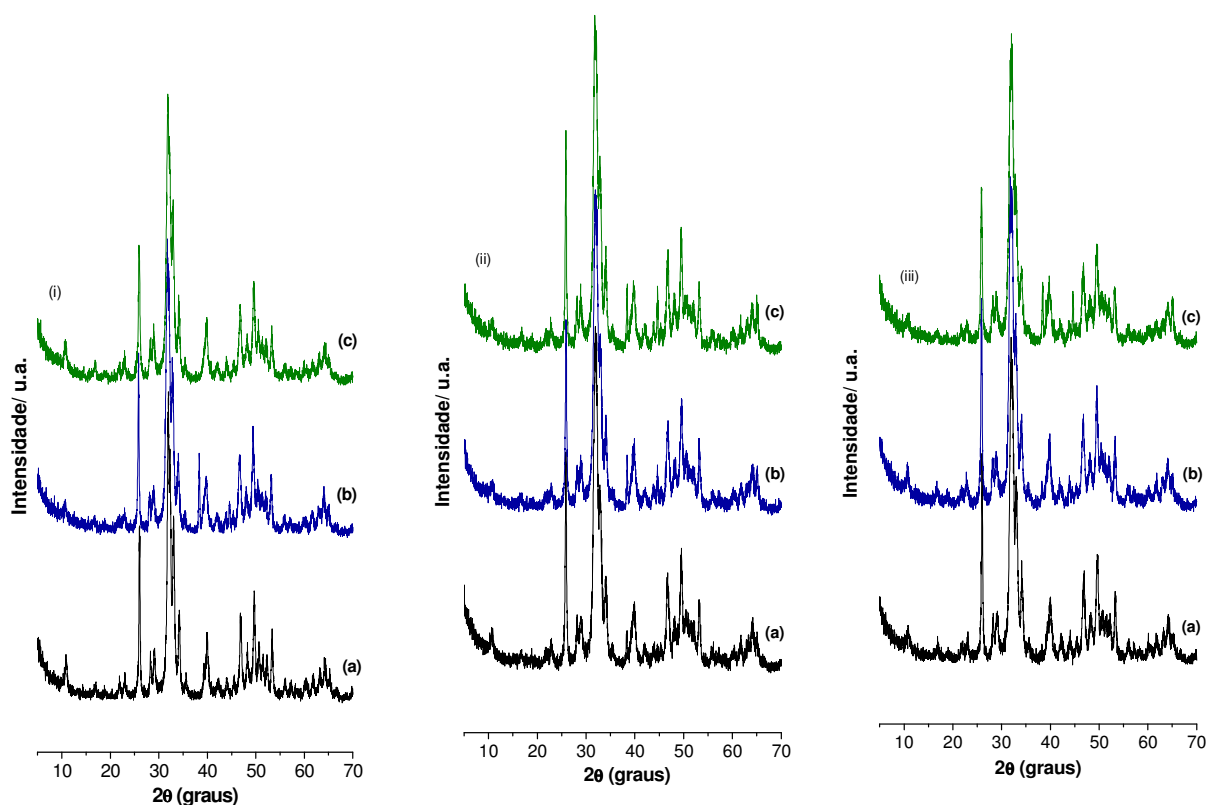


Figura 3.27- DRX de (i) (a) HA-CTAB-673/5, (b) HA-CTAB-3-673/5, (c) HA-CTAB-6-673/5, (ii) (a) HA-SDS-673/10, (b) HA-SDS-30-673/10, (c) HA-SDS-60-673/10 e (iii) (a) HA-MTAB-673/5, (b) HA-MTAB-30-673/5 e (c) HA-MTAB-60-673/5.

Tabela 3.13- Dados da amplitude, centro, largura à meia altura, área analítica e  $C_R$  para as hidroxiapatitas nanoporosas calcinadas com variação da concentração do direcionador.

	<b>Amplitude/ Erro(%)</b>	<b>Centro (2<math>\theta</math>)/ Erro(%)</b>	<b>FWHM/ Erro(%)</b>	<b>Área analítica</b>	<b><math>C_R</math> (%)</b>
HA-CTAB-673/5	366,19/2,36	26,01/0,01	0,13/3,37	122,27	71,63
HA-CTAB-3-673/5	393,03/2,38	25,81/0,01	0,13/3,63	125,75	100
HA-CTAB-6-673/5	298,41/2,14	25,93/0,02	0,19/2,85	145,54	0
HA-SDS-673/10	392,65/1,80	25,87/0,01	0,14/3,95	134,58	70,68
HA-SDS-30-673/10	346,71/2,13	25,89/0,01	0,15/3,12	131,01	0
HA-SDS-60-673/10	393,30/1,81	25,86/0,01	0,12/3,79	123,04	100
HA-MTAB-673/5	370,71/2,67	25,98/0,01	0,14/4,15	126,39	83,82
HA-MTAB-30-673/5	384,65/1,70	25,89/0,01	0,14/2,70	138,39	100
HA-MTAB-60-673/5	298,51/2,06	25,87/0,02	0,17/2,93	130,15	0

Pela Tabela 3.13, encontram-se dados de amplitude e área analítica superiores aos dados apresentados anteriormente. Este fato foi devido a estas análises terem sido realizadas em espectrômetro de raios-X distinto ao que foi utilizado para as análises anteriores.

Analisando-se os dados da cristalinidade relativa, Tabela 3.13, calculada pela amplitude e considerando-se os dados de FWHM, observa-se que a ordem da cristalinidade não foi mantida se compararmos com os dados das nanoestruturas híbridas da Tabela 3.10, ou seja, a ordem decrescente de cristalinidade relativa para as nanoestruturas híbridas é HA-MTAB-CMC > HA-MTAB-60 > HA-MTAB-30. Já para elas calcinadas é HA-MTAB-30-673/5 > HA-MTAB-673/5 > HA-MTAB-60-673/5. Fato semelhante ocorreu para os demais direcionadores.

Os materiais sintetizados a partir do CTAB e MTAB apresentaram comportamento semelhante. Para estes, o emprego da concentração intermediária forneceu cristalinidade relativa mais elevada, seguida da cristalinidade relativa também elevada para as amostras sintetizadas na CMC. A mais baixa cristalinidade foi encontrada para o emprego da concentração mais elevada do direcionador. Para o sólido HA-MTAB-60-673/5, a mais baixa cristalinidade também coincidiu com a área superficial mais elevada, que foi de  $89 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  e menor diâmetro médio de poro 23,96 nm. Para o SDS, o sólido mais cristalino obtido foi o HA-SDS-60-673/10, seguido do HA-SDS-673/10 com  $C_R$  de 70,68% e o de mais baixa cristalinidade HA-

SDS-30-673/10. Novamente para o SDS, o sólido de mais baixa cristalinidade HA-SDS-30-673/10 foi o que apresentou a área superficial mais elevada de  $98 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  e menor diâmetro médio de poro da série 28,51 nm.

Nas Figuras 3.28 a 3.32 encontram-se as deconvoluções do pico referente ao plano de difração (002) para todos os sólidos analisados.

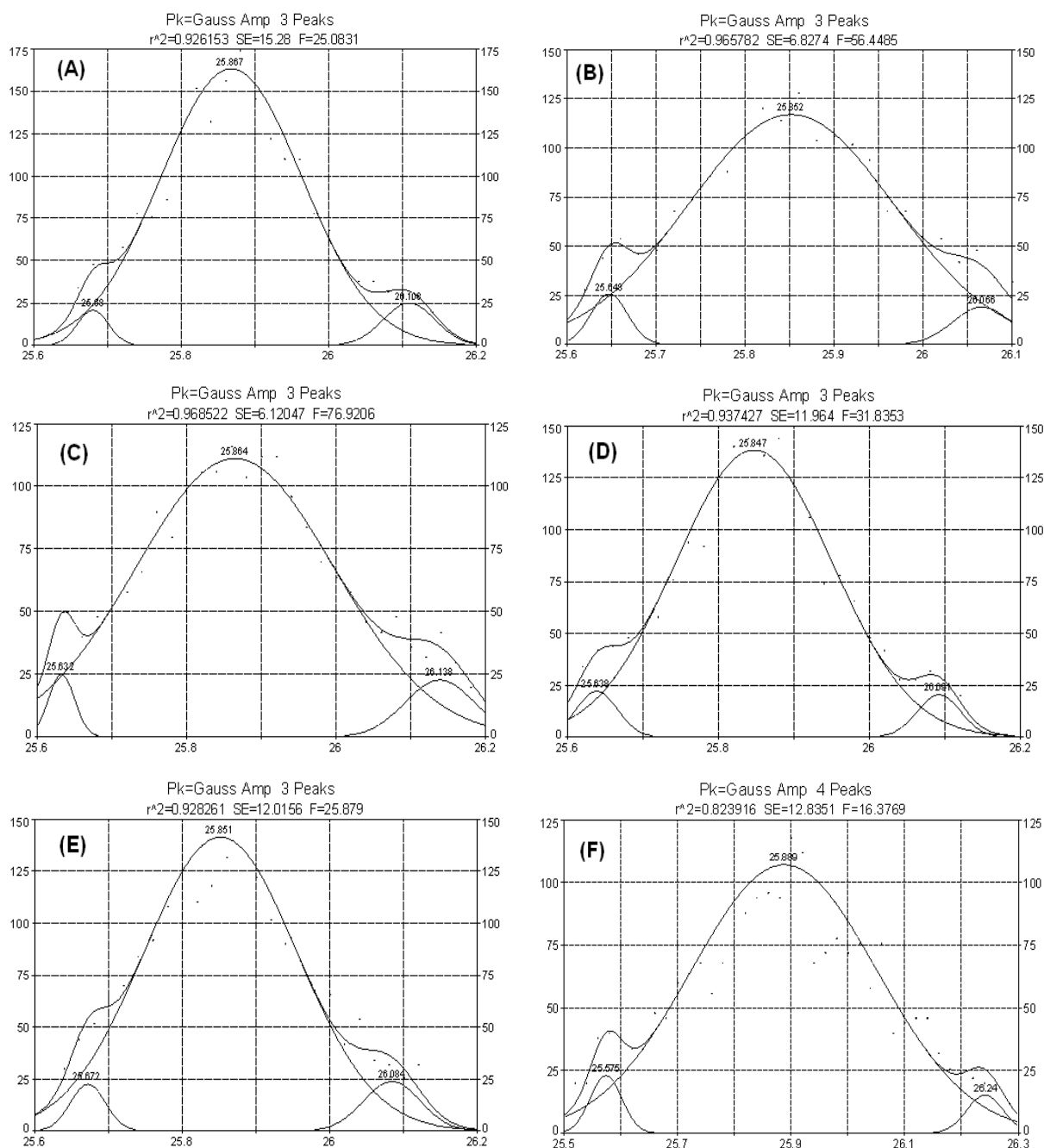


Figura 3.28- Deconvolução do pico referente ao plano (002) da HA-CTAB-3 (a), HA-CTAB-6 (b), HA-SDS-30 (c), HA-SDS-60 (d), HA-MTAB-30 (e) e HA-MTAB-60 (f).

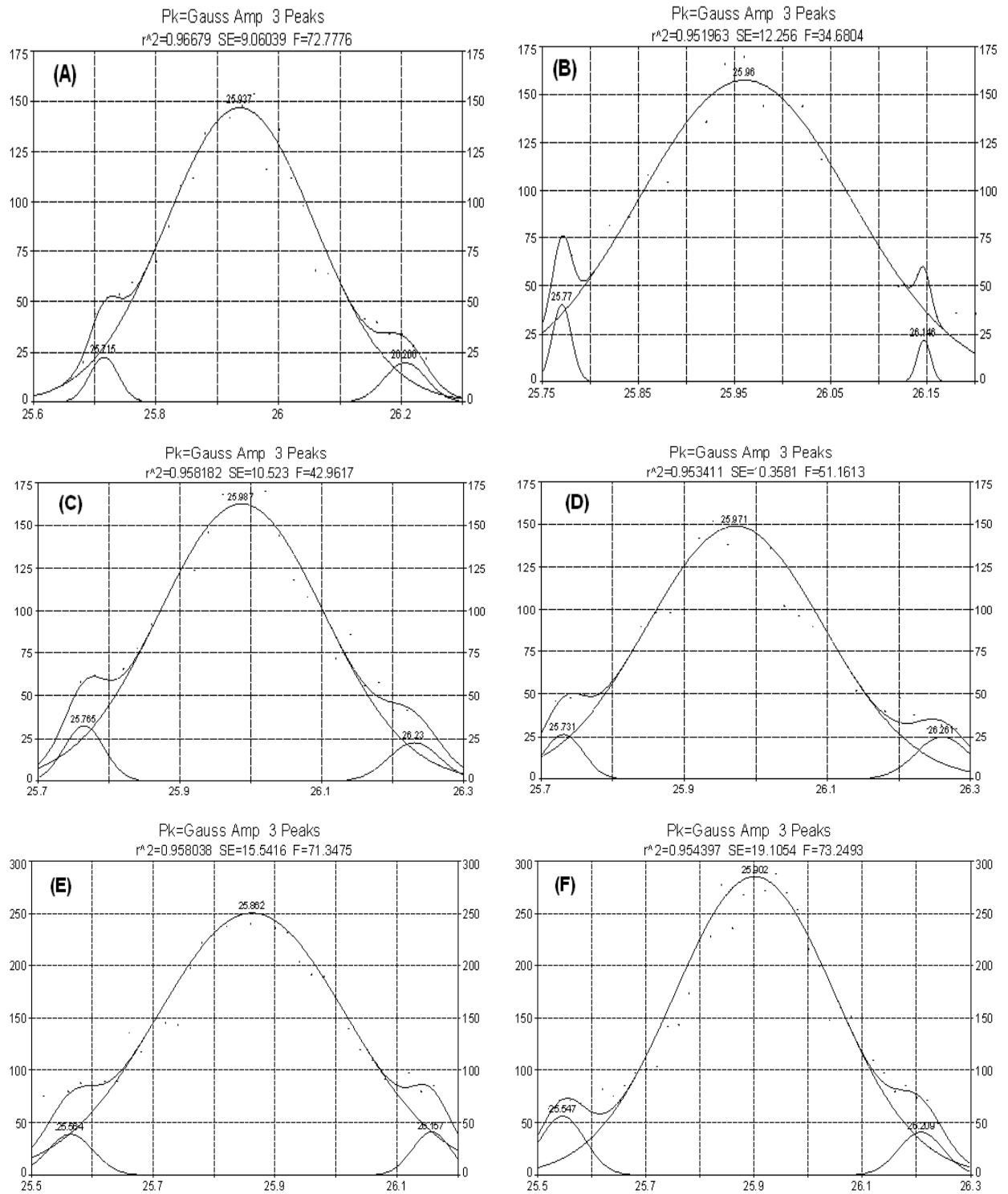


Figura 3.29- Deconvolução do pico referente ao plano (002) da HA-CTAB-CMC (a), HA-CTAB-573/5 (b), HA-CTAB-673/5 (c), HA-CTAB-773/5 (d), HA-CTAB-673/2 (e), HA-CTAB-673/10 (f).



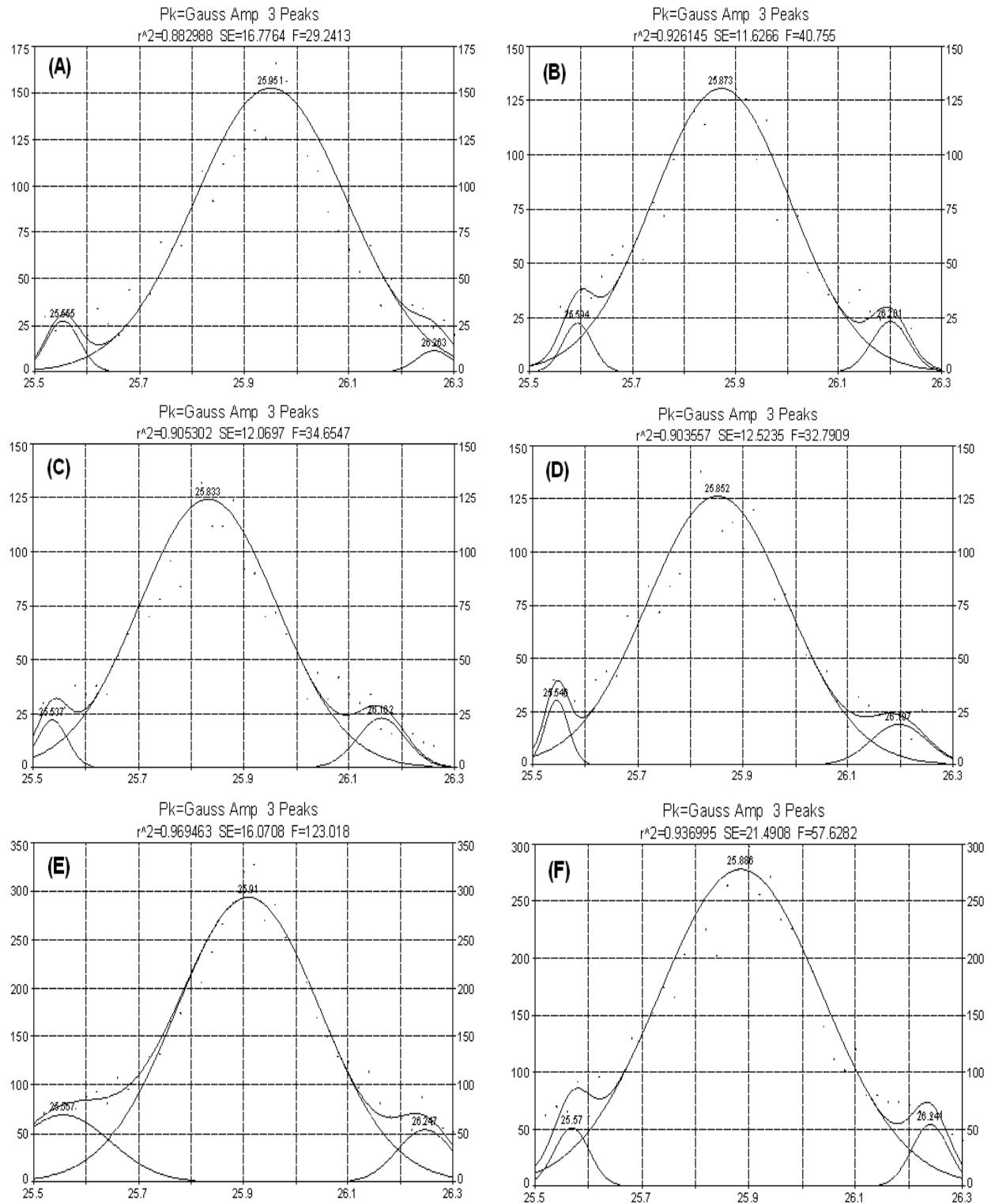


Figura 3.30- Deconvolução do pico referente ao plano (002) da HA-SDS-CMC (a), HA-SDS-573/5 (b), HA-SDS-673/5 (c), HA-SDS-773/5 (d), HA-SDS-673/2 (e), HA-SDS-673/10 (f).

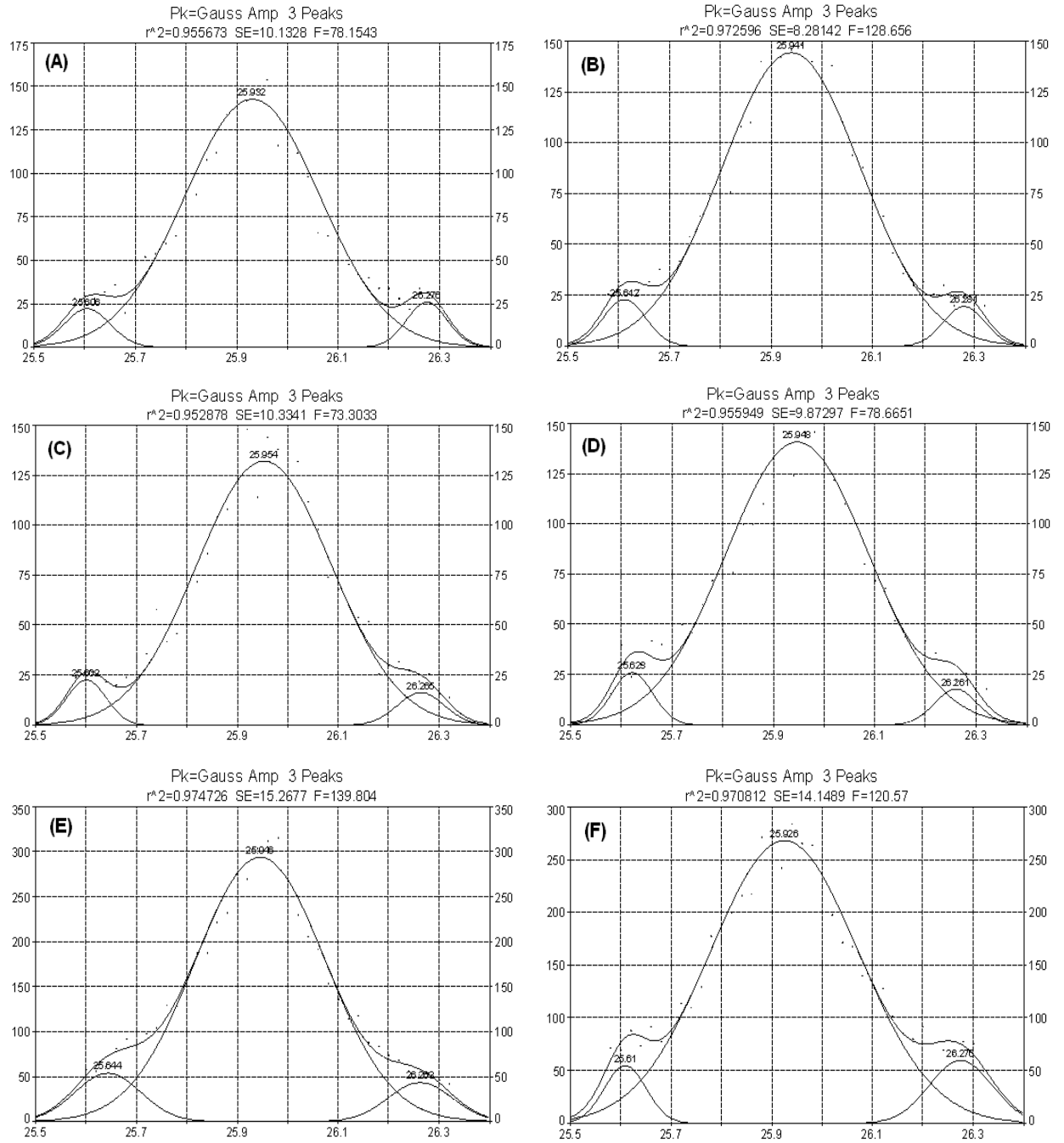


Figura 3.31- Deconvolução do pico referente ao plano (002) da HA-MTAB-CMC (a), HA-MTAB-573/5 (b), HA-MTAB-673/5 (c), HA-MTAB-773/5 (d), HA-MTAB-673/2 (e), HA-MTAB-673/10 (f).

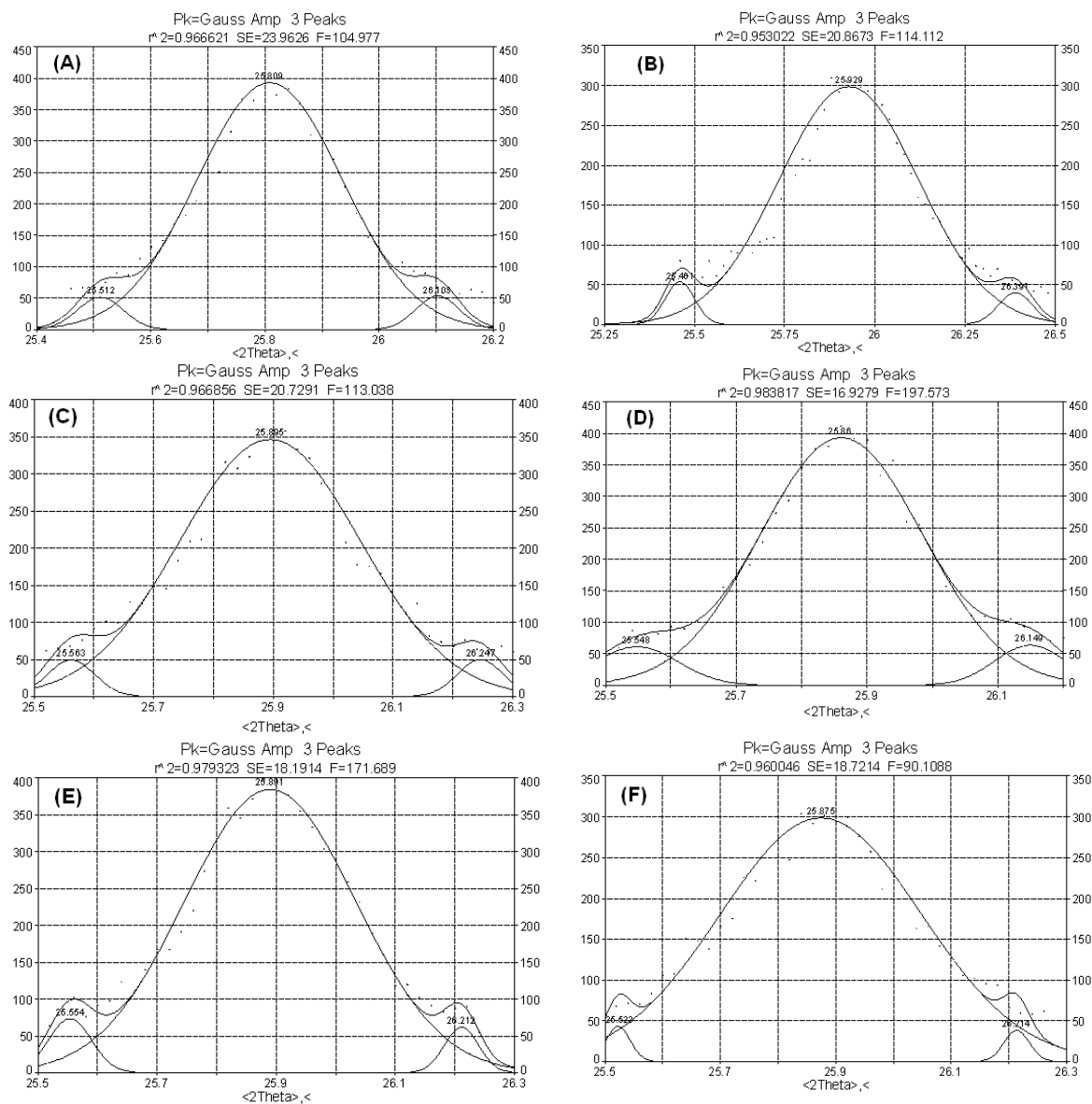


Figura 3.32- Deconvolução do pico referente ao plano (002) da HA-CTAB-3-673/5 (a), HA-CTAB-6-673/5 (b), HA-SDS-30-673/10 (c), HA-SDS-60-673/10 (d), HA-MTAB-30-673/5 (e), HA-MTAB-60-673/5 (f).

### 3.2- Ensaios adsorptivos da benzil penicilina-G

O fármaco selecionado para os ensaios de adsorção foi a benzil penicilina-G, um antibiótico de fórmula molecular  $C_{16}H_{18}N_2O_4S$ . Está indicado em casos de celulite, endocardite bacteriana, gonorreia, meningite, pneumonia aspirativa ou abscesso pulmonar, sífilis, septicemia em crianças e artrite séptica. Sua via de

administração é a parenteral, pois é instável ao pH ácido do estômago. A Figura 3.33 apresenta a fórmula estrutural espacial da molécula.

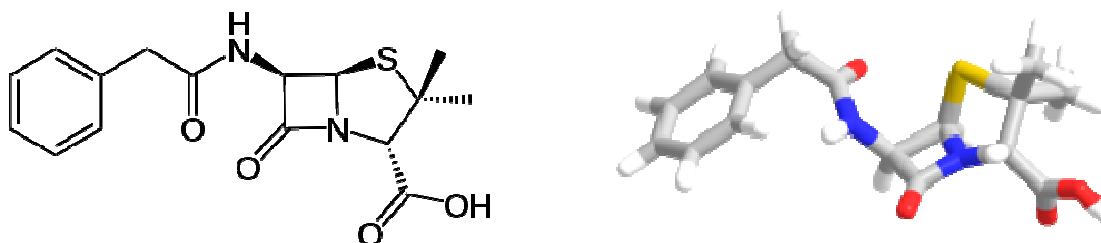


Figura 3.33- Fórmula estrutural espacial da benzil penicilina-G.

A capacidade de adsorção do antibiótico pela hidroxiapatita mesoporosa HA-HA-MTAB-60-673/5 em solução aquosa foi determinada, levando-se em consideração o efeito do tempo de contato, em cujo ensaio a concentração do fármaco foi fixada em 1000 ppm e o tempo da reação foi variado em intervalos pré-estabelecidos. Pela avaliação das isotermas da Figura 3.34, podemos observar que a máxima capacidade adsorptiva da matriz mesoporosa ocorre nos primeiros 10 min com uma retenção de  $369 \text{ mg.g}^{-1}$  do fármaco. Para a hidroxiapatita pura, este tempo foi de 20 min, com uma retenção inferior de  $308 \text{ mg.g}^{-1}$ .

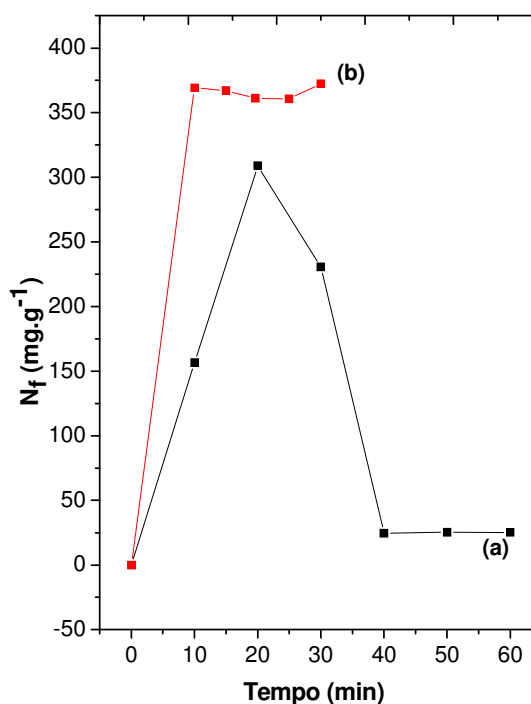


Figura 3.34- Isotherma de tempo para adsorção da benzil penicilina-G na superfície (a) Hidroxiapatita e (b) HA-MTAB-60-673/5.

Observa-se pela isoterma de tempo da hidroxiapatita, Figura 3.34, que um tempo de contato com a solução do fármaco superior a 20 min desfavorece o processo de adsorção, sugerindo a fraca interação das moléculas da penicilina com as hidroxilas –OH da superfície do fosfato.

Após estabelecer o melhor tempo de contato, variou-se a concentração do fármaco de 25 a 1000 ppm para a obtenção da isoterma de concentração para a amostra da hidroxiapatita, expressa na Figura 3.35. A máxima quantidade do fármaco retirada da solução ( $N_f$ ) após atingir o equilíbrio foi de  $224 \text{ mg.g}^{-1}$ .

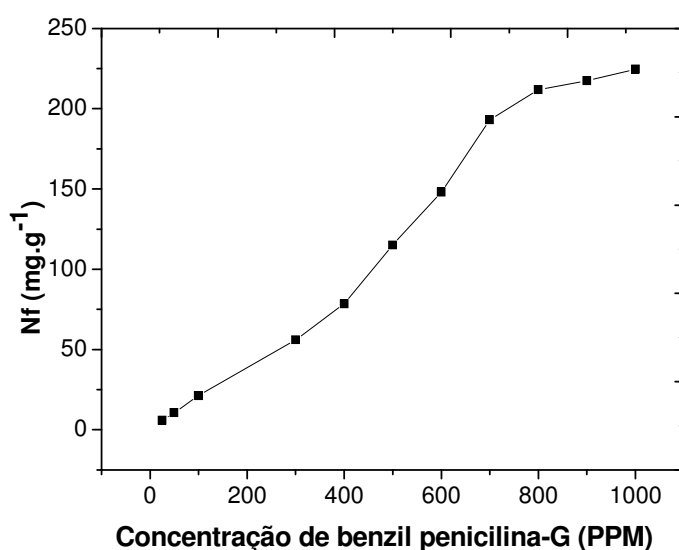


Figura 3.35- Isoterma de concentração para adsorção da benzil penicilina-G na superfície da hidroxiapatita.

A isoterma da Figura 3.35 foi classificada como sendo do tipo S2 de acordo com a classificação de GILES et al. (1974).

A isoterma de concentração do fármaco para a matriz mesoporosa está na Figura 3.36, onde variou-se a concentração de 100 a 10000 ppm. A capacidade de carregamento do antibiótico foi muito superior à da hidroxiapatita, não atingindo o equilíbrio cinético através da formação do patamar de saturação, mesmo utilizando-se concentrações de 10000 ppm. Nesta concentração, a retenção obtida pela HA-MTAB-60-673/5 foi de  $2012 \text{ mg.g}^{-1}$ , aproximadamente nove vezes maior que a capacidade de retenção da hidroxiapatita.

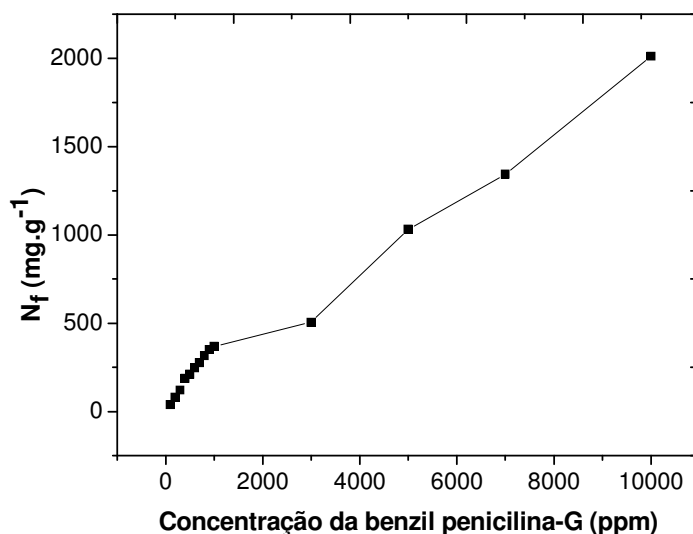


Figura 3.36- Isoterma de concentração para adsorção da benzil penicilina-G na superfície HA-MTAB-60-673/5.

Esta retenção superior na matriz mesoporosa em relação à hidroxiapatita é devido às novas características texturais, como maior área superficial e volume de poro, diâmetros de poro maiores e maior quantidade de grupos hidroxila-OH, tanto na superfície como no interior dos mesoporos do material.

### 3.2.1- Ensaio de liberação da benzil penicilina-G

Após etapa de carregamento do fármaco, o sólido foi filtrado e seco à temperatura ambiente. A concentração do fármaco no sobrenadante foi determinado pelo método de adição de padrão, cujo  $N_f$  foi  $322 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ .

O teste de liberação foi realizado por um período de 7 dias, contabilizando 189 horas, em tempos pré-estabelecidos. É importante que este ensaio seja realizado em solução tampão PBS para garantir que a liberação esteja ocorrendo apenas pela difusão do fármaco do interior dos poros e não por degradação da matriz (VALLET-REGÍ et al., 2008). Na Figura 3.37 encontram-se o perfil de liberação da benzil penicilina-G na matriz mesoporosa e o gráfico do modelo de Higuchi aplicado ao perfil de liberação do fármaco.

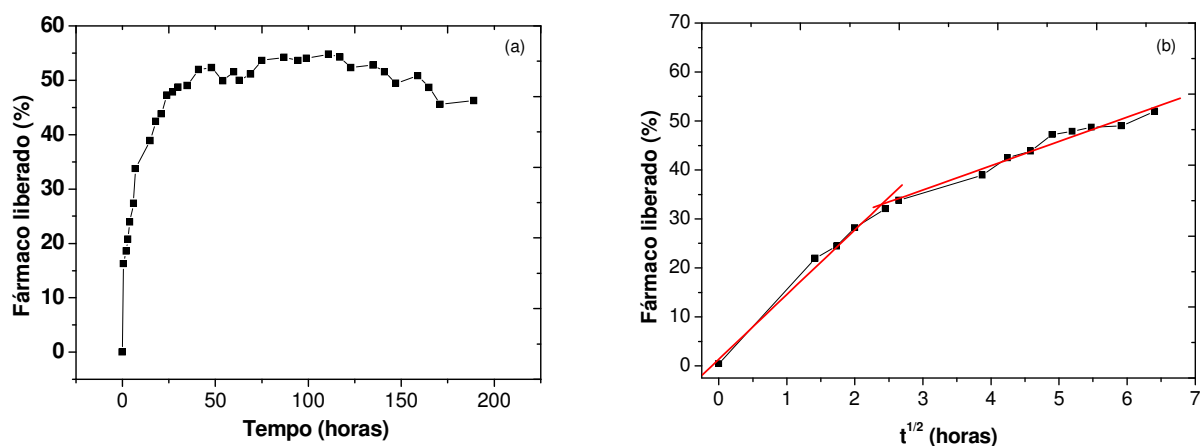


Figura 3.37- (a) Perfil de liberação da benzil penicilina-G na matriz mesoporosa e (b) Modelo de Higuchi para o estudo da liberação da benzil penicilina-G na matriz mesoporosa.

Pela Figura 3.37(a), observa-se que o perfil de liberação da benzil penicilina-G se ajusta ao perfil **A** da Figura 1.13, que é o perfil de liberação mais comum para materiais mesoporosos e não-funcionalizados. Este tipo de perfil pode ser útil quando uma dose alta inicial é requerida, por exemplo, para combater infecções ou inflamações. Nele, grande quantidade do fármaco é liberada rapidamente no início, seguido por uma taxa de liberação mais lenta. Como observado, nas primeiras 6 horas a cinética de liberação é rápida, seguida por uma liberação mais lenta atingindo-se um equilíbrio após 41 horas de liberação. Aproximadamente 52% do fármaco são liberados da matriz mesoporosa.

Dentre os trabalhos publicados na área dos fosfatos de cálcio mesoporosos, o trabalho de FAN et al. (2007), detalhado no item 1.1.6, foi direcionado à liberação controlada de fármacos. O fármaco pesquisado foi o antibiótico Norfloxacin. Para isto, preparou-se uma solução estoque de 30  $\mu\text{g/ml}$  do fármaco em SBF (fluido corpóreo simulado) de pH 7,40. Os testes de liberação foram realizados para três amostras: -nano-CPBs (fosfato nanoporoso); -non-CPBs não porosa (preparada na ausência do carbono mesoporoso) e -com-CPBs (amostra comercial). Os resultados mostraram que a adsorção da norfloxacin atingiu equilíbrio muito rápido, dentro de 10 minutos, para as três amostras avaliadas. As capacidades de adsorção foram: nano-CPBs: 1,62  $\text{mg.g}^{-1}$ , non-CPBs: 0,06  $\text{mg.g}^{-1}$  e com-CPBs: 0,10  $\text{mg.g}^{-1}$ . Dessa

forma, houve uma melhora significativa dos resultados obtidos, não apenas na liberação, mas principalmente com relação à capacidade de adsorção do fármaco pela matriz.

Pela Figura 3.37(b), observa-se que a cinética de liberação do antibiótico seguiu o modelo de Higuchi, com coeficientes de correlação ( $r$ ) de 0,96 e 0,98, para a cinética de liberação mais lenta nas primeiras 6 horas e para a cinética de liberação mais rápida no tempo restante, respectivamente. A maioria dos trabalhos envolvendo cinética de liberação de fármacos em materiais mesoporosos é frequentemente descrita usando o modelo de Higuchi (WANG, 2009), mostrando um perfil de liberação em duas etapas, uma liberação rápida inicial seguida por uma liberação mais lenta.

### 3.3- Nanocompósitos de monetita/sílica

Nesta seção encontram-se os resultados para os nanocompósitos de monetita e sílica, sintetizados pelo método sol-gel, através da hidrólise controlada do TEOS nas concentrações de 5, 10, 15 e 20% com relação à massa molar do fosfato de cálcio monetita ( $\text{CaHPO}_4$ ). A caracterização estrutural e morfológica foi feita por difratometria de raios-X, espectroscopia na região do infravermelho, termogravimetria, ressonância magnética nuclear de fósforo e silício, fluorescência de raios-X e microscopia eletrônica de varredura. Os ensaios de estabilidade química em pH variando entre 1,00 a 6,00 foi avaliada.

#### 3.3.1- Difratometria de raios-X (DRX)

Os difratogramas da monetita e dos nanocompósitos estão nas Figuras 3.38 e 3.39, respectivamente. O fosfato dicálcio anidro, monetita, fosfato dicálcio, hidrogenofosfato de cálcio ou DCPA, de fórmula  $\text{CaHPO}_4$ , formado à temperatura ambiente é triclinico, com grupo espacial  $P_1$  e parâmetros de rede  $a$  0,6910 nm,  $b$  0,6627 nm e  $c$  0,6998 nm,  $\alpha$  96,34°;  $\beta$  103,82° e  $\gamma$  88,33°. Dados constantes na ficha JCPDS 01-070-0359.

Pelo difratograma de raios-X, observou-se a formação de uma única fase de alta cristalinidade. O pico em  $2\theta$  de 13,18° correspondeu à primeira reflexão indexada ao plano (001) do cristal de fosfato, com uma distância interlamelar de 0,67



nm. Este valor corresponde ao valor encontrado na literatura para a monetita  $\text{CaHPO}_4$  (fosfato dicálcio anidro) (ELLIOTT, 1994). Os difratogramas dos nanocompósitos apresentaram na região de  $2\theta$  compreendida entre  $15^\circ$  e  $25^\circ$  o surgimento do pico amorfo da sílica, sugerindo a incorporação desta ao fosfato.

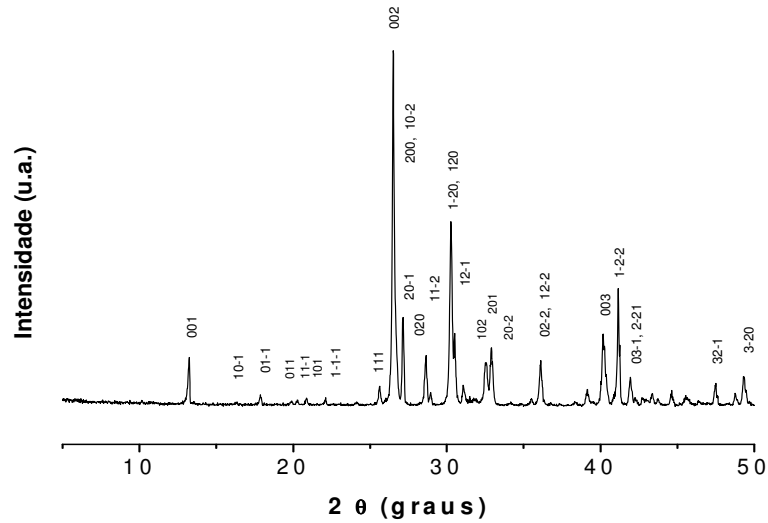


Figura 3.38- Difratograma de raios-X da monetita.

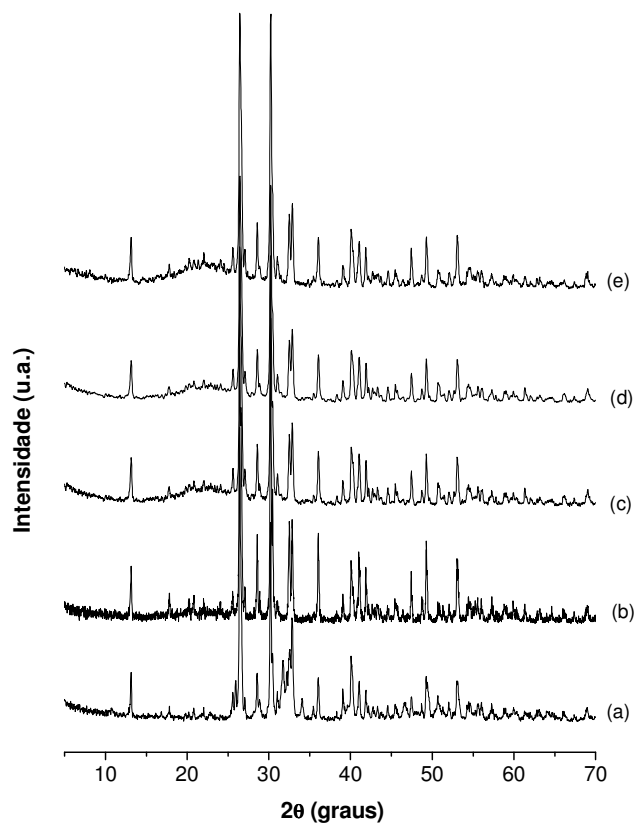


Figura 3.39- Difratogramas de raios-X para (a) monetita, (b) CaPSi1, (c) CaPSi2, (d) CaPSi3 e (e) CaPSi4.

O refinamento dos parâmetros de rede da célula unitária para todas as amostras foi realizado através do Programa Rede 93, considerando oito picos de difração. Estes dados junto aos seus desvios padrão estão presentes na Tabela 3.14.

Tabela 3.14- Dados dos parâmetros de rede dos nanocompósitos a partir do programa REDE 93.

	<b>Parâmetros de rede / Desvio padrão dos parâmetros finais</b>					
	<b>a (nm)</b>	<b>b (nm)</b>	<b>c (nm)</b>	<b><math>\alpha</math></b>	<b><math>\beta</math></b>	<b><math>\gamma</math></b>
monetita (calculado)	0,6910	0,6627	0,6998	96,340	103,820	88,330
Monetita	0,6943	0,6676	0,6969	96,762	103,771	89,328
	0,0068	0,0032	0,0003	0,005	0,008	0,010
CaPSil1	0,6957	0,6584	0,6992	96,385	104,208	88,007
	0,0060	0,0040	0,0002	0,001	0,002	0,008
CaPSil2	0,6888	0,6652	0,6985	96,417	104,107	88,882
	0,0028	0,0026	0,0000	0,002	0,003	0,006
CaPSil3	0,6950	0,6597	0,6983	96,510	104,058	88,201
	0,0070	0,0047	0,0002	0,001	0,002	0,009
CaPSil4	0,6885	0,6627	0,6984	96,447	104,106	88,558
	0,0024	0,0017	0,0001	0,000	0,000	0,003

Para avaliar melhor esses parâmetros, calculou-se o volume da célula unitária a partir da Equação (19) (CULLITY, 1956).

$$V = abc \sqrt{1 - \cos^2 \alpha - \cos^2 \beta - \cos^2 \gamma + 2 \times \cos \alpha \cos \beta \cos \gamma} \quad (19)$$

Os respectivos volumes estão na Tabela 3.15 e a Figura 3.40 nos dá a visualização da variação do volume de célula unitária para a monetita e nanocompósitos.

Tabela 3.15 -Volumes de célula unitária da monetita e nanocompósitos.

<b>Amostra</b>	<b>Volume (<math>10^{-3} \text{ nm}^3</math>)</b>
monetita (teórica)	309,27
monetita	311,51
CaPSil1	308,53
CaPSil2	308,44
CaPSil3	308,55
CaPSil4	307,09

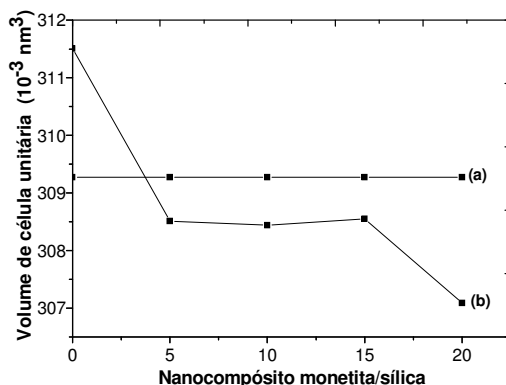


Figura 3.40- Variação dos volumes da célula unitária (a) monetita (calculado), (b) monetita (experimental) e seus nanocompósitos.

Observa-se uma pequena redução no volume da célula unitária, quando a monetita pura foi modificada com o TEOS para todos os nanocompósitos avaliados. Os nanocompósitos de CaPSil1, CaPSil2 e CaPSil3 apresentam praticamente o mesmo volume e este apresenta uma pequena redução para CaPSil4. Estes dados sugerem que os átomos de cálcio podem estar sendo substituídos pelos átomos de silício que apresentam um raio iônico menor, e com isso há redução no volume da célula. Os tetraedros de silício poderiam ser trocados pelos tetraedros de fosfato ou até mesmo, a rede da sílica estar sendo formada na superfície do fosfato associado a estas substituições. Os dados da amplitude, centro e largura à meia altura para os sólidos estão na Tabela 3.16, obtidos através da deconvolução do plano (001) da monetita e seus nanocompósitos, utilizando o programa Peak Fit.

Tabela 3.16- Dados da amplitude, do centro e da largura à meia altura para a monetita e nanocompósitos, e seus respectivos erros.

	<b>Amplitude/Erro(%)</b>	<b>Centro (2θ) /Erro(%)</b>	<b>FWHM/Erro(%)</b>
Monetita	91,33 8,04.10 <sup>-6</sup>	13,13 2,84.10 <sup>-7</sup>	0,16 4,35.10 <sup>-5</sup>
CaPSil1	95,44 3,07.10 <sup>-6</sup>	13,14 5,28.10 <sup>-7</sup>	0,19 2,24.10 <sup>-5</sup>
CaPSil2	81,90 1,02.10 <sup>-6</sup>	13,15 4,81.10 <sup>-8</sup>	0,24 8,66.10 <sup>-6</sup>
CaPSil3	78,32 2,79.10 <sup>-7</sup>	13,14 6,44.10 <sup>-8</sup>	0,26 1,44.10 <sup>-5</sup>
CaPSil4	81,29 6,92.10 <sup>-6</sup>	13,14 2,58.10 <sup>-7</sup>	0,21 7,27.10 <sup>-5</sup>

A Figura 3.41 traz as deconvoluções dos picos referentes ao plano (001) para todos os sólidos analisados.

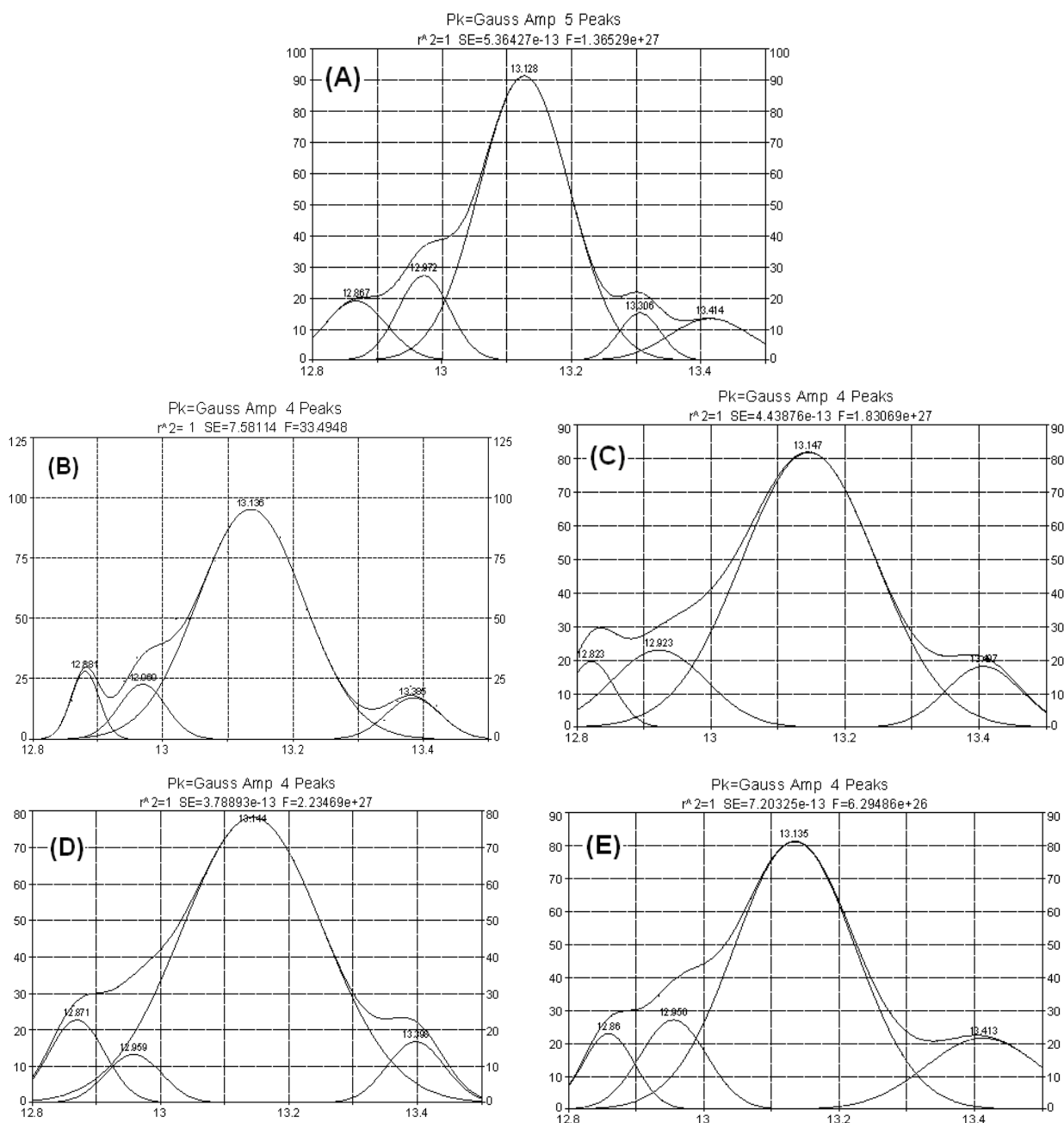


Figura 3.41- Deconvolução do pico referente ao plano (001) da monetita (a), CaPSil1 (b), CaPSil2 (c), CaPSil3 (d), e CaPSil4 (e).

A partir desses dados foi possível calcular o tamanho médio de cristalito (D) e a cristalinidade relativa ( $C_R$ ), cujos dados estão na Tabela 3.17.

O cálculo do tamanho de cristalito é dado pela Equação (20) de Scherrer (CULLITY, 1956):

$$D = \frac{0,9\lambda}{\beta \cos \theta}, \text{ onde } \beta = \sqrt{B^2 - b^2} \quad (20)$$

O tamanho médio dos cristalitos pode ser calculado através da equação de Scherrer, onde D é tamanho médio de cristalito;  $\lambda$ , comprimento de onda da radiação eletromagnética aplicada (CuK $\alpha$ );  $\theta$ , ângulo de difração e  $\beta$  é relação da largura à meia altura do pico difratado da amostra, que é corrigida pela equação dada acima. Nesta equação, B é a largura à meia altura do pico difratado que está sendo analisado e b é a largura à meia altura de um padrão externo de quartzo, que calibra o equipamento. Neste trabalho, o valor de b considerado foi de 0,002271 rad.

Tabela 3.17- Dados da cristalinidade relativa ( $C_R$ ) e tamanho de cristalito (D).

	$C_R$ (%)	Tamanho de cristalito D (nm)
CaPSil1	100,00	58,66
CaPSil2	20,91	39,79
CaPSil3	0,00	35,73
CaPSil4	17,35	48,82

As amostras que apresentam organização a médio e a longo alcance são as mais cristalinas e tendem a apresentar maior tamanho de cristalito, menor largura à meia altura e maior intensidade ou amplitude do pico.

Por outro lado, para o fosfato de cálcio puro observou-se um maior tamanho de cristalito 86,12 nm, Tabela 3.17, e a menor largura à meia altura 0,16°, Tabela 3.16. A modificação do fosfato com incorporação de sílica através da hidrólise do TEOS provoca uma redução na cristalinidade dos sólidos finais. Sugere-se, então, que está ocorrendo a incorporação da sílica à estrutura do fosfato. A redução no volume das células dos nanocompósitos, Tabela 3.15, também confirma esta observação.

Avaliando-se o tamanho de cristalito (D) e a largura à meia altura (FWHM), com relação aos fosfatos modificados, o nanocompósito CaPSil1 foi o mais cristalino seguido pelo CaPSil4, CaPSil2 e CaPSil3. Em termos da cristalinidade relativa ( $C_R$ ), o sólido CaPSil1 também é o de maior cristalinidade e o CaPSil3 o de menor cristalinidade. Observou pouca variação na distância interlamelar na monetita pura

(0,6737 nm) comparada a dos demais sólidos (0,6731 nm). Isto sugere que a entrada da sílica ocorre na superfície do sólido e não no interior das lamelas.

### 3.3.2- Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

Os espectros na região do infravermelho para a monetita e nanocompósitos, apresentados na Figura 3.42 e na Tabela 3.18, mostraram para o fosfato precursor uma banda em torno de  $3570\text{ cm}^{-1}$ , atribuída à vibração de estiramento de grupos (OH), tanto da água adsorvida, quanto dos grupos (OH) dos fosfatos, e sua deformação aparece em  $1637\text{ cm}^{-1}$  (CORAMI et al., 2007). Outras bandas foram observadas em  $1087$ ,  $1030$  e  $956\text{ cm}^{-1}$  correspondentes à deformação assimétrica do grupo  $\text{PO}_4^{3-}$ , em  $865\text{ cm}^{-1}$  associada ao estiramento P-O(H) em  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , em  $610\text{ cm}^{-1}$  corresponde à deformação assimétrica P-O de grupo  $\text{PO}_4^{3-}$  e as bandas em  $560\text{ cm}^{-1}$  e  $450\text{ cm}^{-1}$ , devido à deformação assimétrica P-O(H) do grupo  $\text{HPO}_4^{2-}$  (ANMIN et al., 2007).

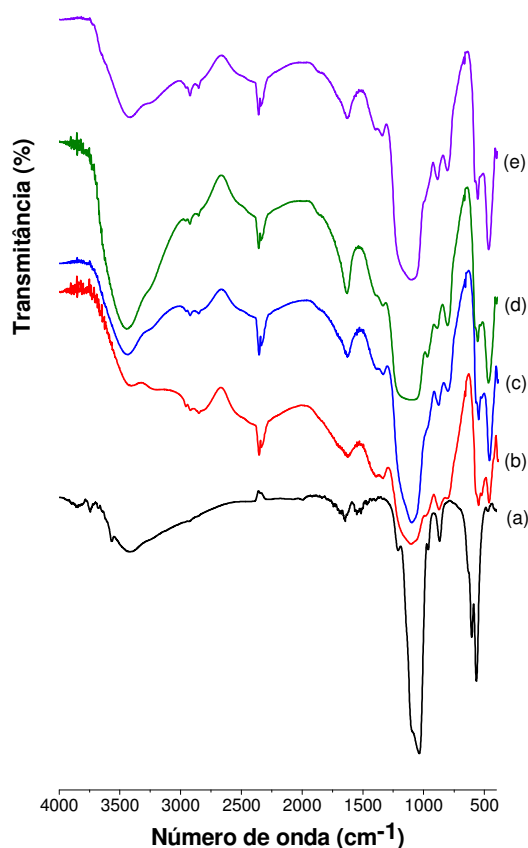


Figura 3.42- Espectros na região do infravermelho para a) monetita, (b) CaPSil1, (c) CaPSil2, (d) CaPSil3 e (e) CaPSil4.

Tabela 3.18- Bandas de absorção na região do infravermelho da monetita e nanocompósitos.

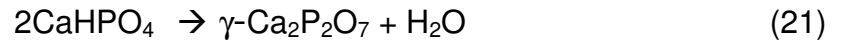
Região de Absorção (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3600 – 3100	v O-H de H <sub>2</sub> O adsorvida e O-H de grupos OH
2950	v assimétrico do C-H (-CH <sub>2</sub> -)
2850	v simétrico do C-H (-CH <sub>2</sub> -)
1630	δ O-H de H <sub>2</sub> O adsorvida
1110	v P-O do grupo PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> e v da ligação Si-O-Si
1028	v P-O do grupo PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
970	v P-O do grupo PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> e δ de grupos silanóis livres
860	δ P-O(H) do grupo HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
640	δ O-H de grupo OH
600	δ P-O do grupo PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
555, 483	δ P-O(H) do grupo HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>

Nas análises dos espectros para os nanocompósitos, observou-se o surgimento de novas bandas na região de 1110 cm<sup>-1</sup> referentes à vibração de estiramento da ligação Si-O-Si (siloxano), e em 970 cm<sup>-1</sup> devido à deformação dos grupos silanóis livres (SALES e AIROLDI, 2005). Bandas em 2950 e 2850 cm<sup>-1</sup> foram atribuídas aos estiramentos assimétricos e simétricos no C-H dos grupos metilênicos (CH<sub>2</sub>), respectivamente (PAVIA et al., 1996). O surgimento dessas bandas pode ser devido ou à condensação incompleta dos grupos alcóxidos do precursor da sílica, ou à permanência dos grupos etóxidos na cadeia pendente da sílica, já que estes materiais não foram calcinados para a eliminação dos grupos orgânicos. Estes dados sugerem a ligação covalente dos grupos SiOH e O-Si-O condensados juntos aos grupos P-OH da superfície do fosfato.

### 3.3.3- Análise termogravimétrica (TG)

Observando a Figura 3.43 podemos constatar que a amostra da monetita pura teve três etapas de perda de massa; a primeira etapa de 300 a 350 K é devido à evaporação de água adsorvida no material, a segunda fase de 680 a 790 K é onde

a monetita transforma-se em  $\gamma\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ , através da condensação do grupo  $\text{HPO}_4^{2-}$ , conforme a Equação (21):



e uma terceira fase de 1030 a 1100 K, onde o  $\gamma\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  transforma-se em  $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  e ocorre a condensação dos grupos hidroxilas (ELLIOTT, 1994).

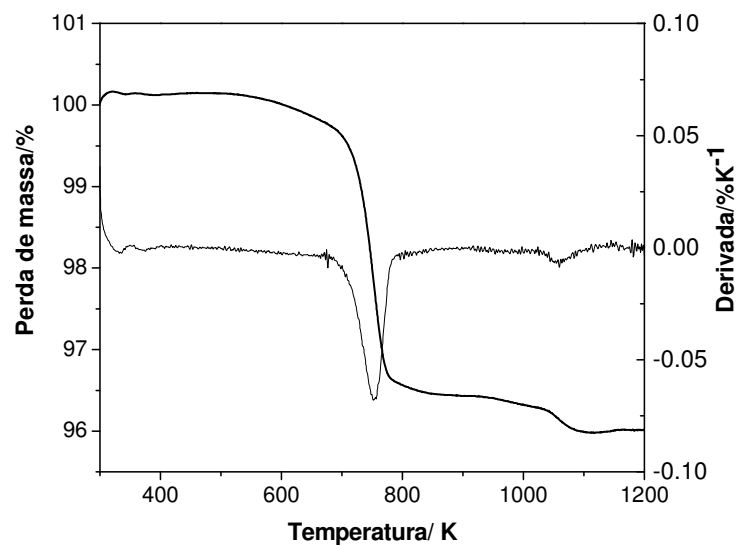


Figura 3.43- Curva termogravimétrica e sua derivada para a monetita.

As curvas termogravimétricas da monetita e nanocompósitos, apresentadas na Figura 3.44 e Tabela 3.19 que traz o resumo destas perdas, foram utilizadas para investigar o comportamento térmico dos fosfatos de cálcio e como variam com o teor de sílica nos nanocompósitos.



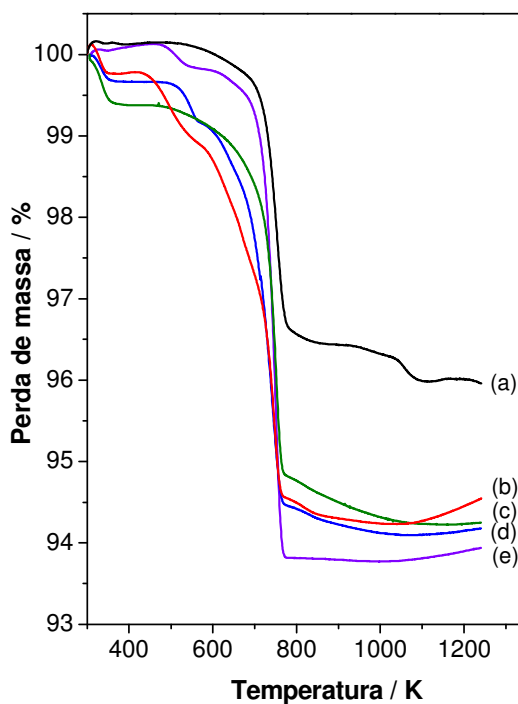


Figura 3.44- Curvas termogravimétricas de (a) monetita, (b) CaPSil4, (c) CaPSil3, (d) CaPSil2 e (e) CaPSil1.

Tabela 3.19- Resumos das perdas termogravimétricas nos vários nanocompósitos de fosfato de cálcio monetita e sílica entre 300-1200 K.

Fase	Temperatura (K)	Perda de massa (%)
Monetita	300-350	0,10
	680-790	3,50
	790-1150	0,30
CaPSil1	300-361	0,34
	457-550	0,28
	640-781	5,58
CaPSil2	300-360	0,52
	473-564	0,56
	564-1009	4,82
CaPSil3	300-368	0,59
	450-1100	5,10
CaPSil4	300-348	0,22
	399-568	0,89
	568-695	1,80
	695-971	2,89

O perfil das curvas TG para os fosfatos modificados foi alterado ocorrendo de forma contínua e não mais em patamares definidos como no fosfato precursor. A monetita pura mostra uma perda total de massa 3,9%. Nas curvas termogravimétricas dos sólidos fosfatos de cálcio modificados com sílica a perda total de massa foi de 6,2; 5,9; 5,7; 5,8% respectivamente para as composições CaPSil1, CaPSil2, CaPSil3 e CaPSil4, indicando que a perda total é independente da quantidade de sílica incorporada. Isso indica que toda a entrada de sílica ocorre via grupos OH<sup>-</sup> do fosfato que condensam entre 640-780 K. Observa-se também que não há uma diferença drástica nas faixas de temperaturas em que as decomposições iniciam e terminam. As primeiras perdas foram atribuídas à saída de água adsorvida, a segunda, à condensação dos grupos OH<sup>-</sup> do fosfato e da sílica e de grupos orgânicos não condensados e uma terceira perda referente à saída de grupos OH<sup>-</sup> isolados remanescentes.

### **3.3.4- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de silício <sup>29</sup>Si no estado sólido (RMN <sup>29</sup>Si)**

Na Figura 3.45 estão os espectros de RMN <sup>29</sup>Si para os nanocompósitos. A espectroscopia de RMN <sup>29</sup>Si no estado sólido permite distinguir os átomos de silício envolvidos em pontes como no caso do grupo siloxano (SiO)<sub>4</sub>Si, cujo sinal de ressonância é indicado como Q<sup>4</sup> em aproximadamente -110 ppm. Para o aparecimento de grupos silanóis livres do tipo (SiO)<sub>3</sub>SiOH, o sinal atribuído tem denominação das espécies Q<sup>3</sup>, com valores próximos a -100 ppm. Os silanóis geminais encontrados nos grupos (SiO)<sub>2</sub>Si(OH)<sub>2</sub> são denominados de Q<sup>2</sup> em -90 ppm (JAL et al., 2004). Todos nanocompósitos apresentaram os três sinais indicados, sendo que quantitativamente o sinal do grupo siloxano Q<sup>4</sup> foi o mais abundante e o sinal do silício no grupo geminal Q<sup>2</sup>, o menos abundante.

Na Tabela 3.20, encontram-se as áreas analíticas para os sinais Q<sup>4</sup>, Q<sup>3</sup> e Q<sup>2</sup> obtidas pela deconvolução dos picos, utilizando o programa Peak Fit, bem como os deslocamentos em ppm associados a estes sinais e a relação Q<sup>4</sup>/Q<sup>3</sup>.

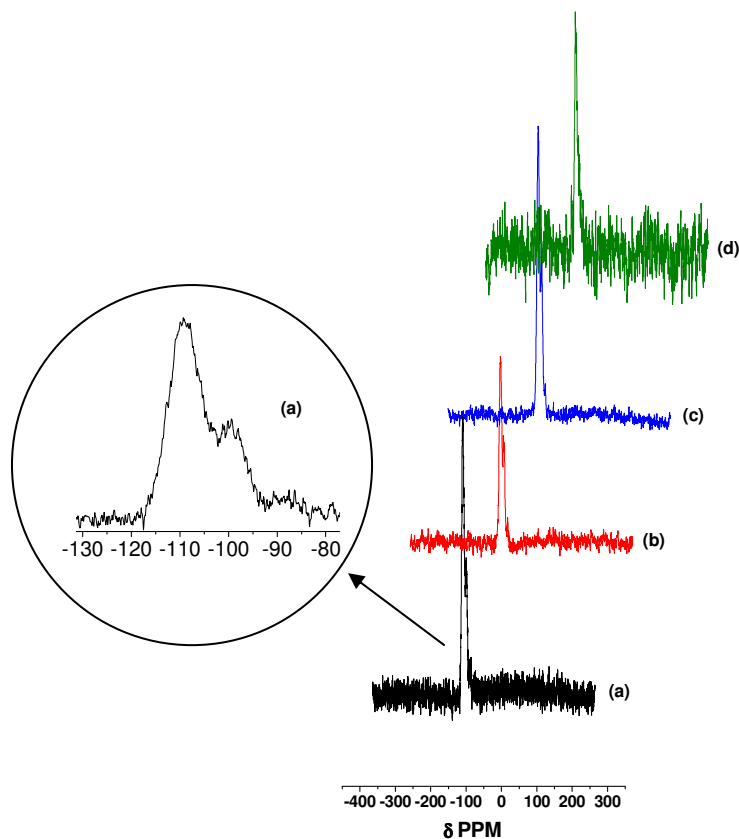


Figura 3.45- Espectros de RMN <sup>29</sup>Si para (a) CaPSil1, (b) CaPSil2, (c) CaPSil3 e (d) CaPSil4.

Tabela 3.20- Dados de RMN <sup>29</sup>Si relativos aos sinais Q<sup>4</sup>, Q<sup>3</sup> e Q<sup>2</sup> e razão Q<sup>4</sup>/Q<sup>3</sup> obtidos por deconvolução dos picos para os nanocompósitos.

Amostra	Q <sup>4</sup>		Q <sup>3</sup>		Q <sup>2</sup>		Q <sup>4</sup> /Q <sup>3</sup>
	Área	δ (ppm)/ erro(%)	Área	δ (ppm)/ erro(%)	Área	δ (ppm)/ Erro(%)	
CaPSil1	3,66·10 <sup>9</sup>	-109,05 (0,03)	1,74·10 <sup>9</sup>	-99,70 (0,08)	0,18·10 <sup>9</sup>	-88,41 (0,15)	2,10
CaPSil2	2,53·10 <sup>9</sup>	-109,11 (0,03)	1,18·10 <sup>9</sup>	-100,09 (0,04)	0,09·10 <sup>9</sup>	-89,28 (0,02)	2,14
CaPSil3	2,68·10 <sup>9</sup>	-109,17 (0,01)	1,19·10 <sup>9</sup>	-99,75 (0,03)	0,10·10 <sup>9</sup>	-89,17 (0,08)	2,25
CaPSil4	3,22·10 <sup>9</sup>	-109,66 (0,04)	1,06·10 <sup>9</sup>	-100,64 (0,05)	0,14·10 <sup>9</sup>	-89,15 (0,02)	3,04

Como observado pela TG, da Figura 3.44, CaPSil1 foi o que apresentou a maior perda de massa. Este fato é confirmado pela RMN  $^{29}\text{Si}$  em que CaPSil1 também foi o que apresentou a maior área para o sinal  $\text{Q}^3$ , relativo aos grupos silanóis. A condensação dos grupos silanóis contribui fortemente para os eventos de termodecomposição do material. Da mesma forma, a menor área para o sinal  $\text{Q}^3$  foi encontrada para CaPSil4, que apresentou a menor perda de massa total pela TG. No entanto, a quantidade total de grupos silanóis presentes nos sólidos varia pouco corroborando com a pequena variação de perda de massa observada entre eles. A relação  $\text{Q}^4/\text{Q}^3$  sugere que à medida que se aumenta a quantidade do TEOS nas sínteses, os novos sólidos formados passam a apresentar maior número de grupos siloxanos comparado aos grupos silanóis, esta relação entre a termogravimetria e a RMN  $^{29}\text{Si}$  encontra-se na Figura 3.46.

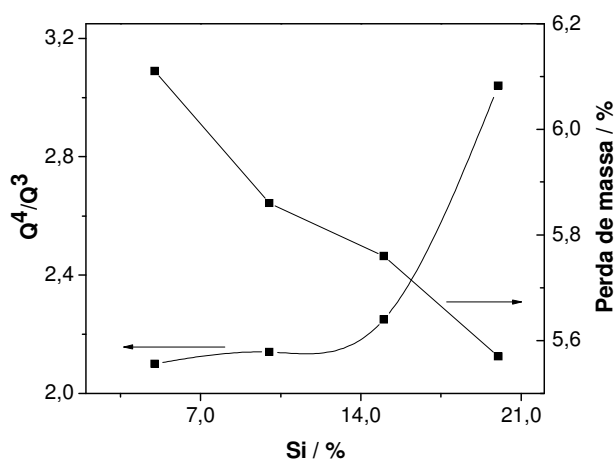


Figura 3.46- Correlação entre a composição dos nanocompósitos, perda de massa e RMN  $^{29}\text{Si}$ .

A Figura 3.46 sugere uma maior polimerização da sílica na superfície do fosfato. No entanto, o maior conteúdo desta espécie resultou em uma menor perda de massa pela termogravimetria. A sílica incorporada covalentemente ao fosfato contribuiu para melhorar a estabilidade química do sólido comparado à monetita.

### 3.3.5- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de fósforo $^{31}\text{P}$ no estado sólido (RMN $^{31}\text{P}$ )

Os espectros de RMN  $^{31}\text{P}$  para os nanocompósitos estão na Figura 3.47. Os deslocamentos químicos  $\delta$  (ppm) observados para todos os sólidos foram de ( $\delta$  0,17 e  $\delta$  1,84). Comparando-se com o resultado obtido para o fosfato precursor ( $\delta$  -0,95 e  $\delta$  -1,10), observa-se que houve deslocamento dos picos para frequências mais altas, em campo menos blindado, menos protegido (PAVIA, 1996). Isto sugere que os átomos de P passaram a apresentar uma menor densidade eletrônica em torno deles, devido à substituição dos átomos de H dos fosfatos, cuja eletronegatividade é ( $\chi$  2,20), por átomos de Si dos grupos siloxanos, que apesar de serem menos eletronegativos ( $\chi$  1,90), estão ligados a átomos de oxigênio ( $\chi$  3,40), formando os tetraedros de silício.

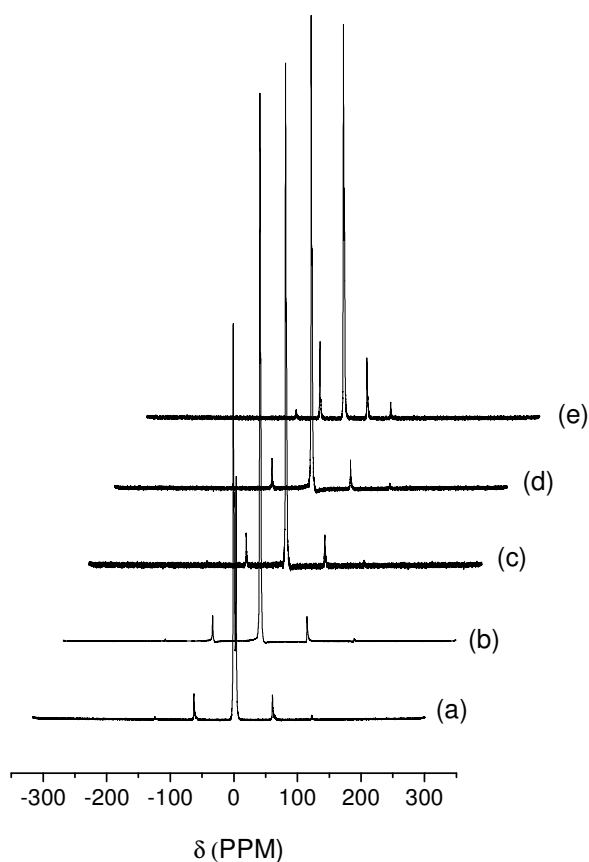


Figura 3.47- Espectros de RMN  $^{31}\text{P}$  para (a) Monetita, (b) CaPSil1, (c) CaPSil2, (d) CaPSil3 e (e) CaPSil4.

### 3.3.6- Fluorescência de raios-X (FRX)

As análises de fluorescência de raios-X, Tabela 3.21, mostram que a razão molar Ca/P que no fosfato de cálcio precursor era de 1,00 passou a apresentar nos nanocompósitos uma razão Ca/P superior a 1,00. As perdas de cálcio e fósforo sugerem que estes átomos podem ter sido substituídos por átomos de silício, corroborando com a redução dos volumes calculados para as células unitárias, apresentada pelos dados de difratometria de raios-X. Observa-se, também, uma incorporação crescente da cadeia da sílica com o aumento da quantidade do precursor alcóxido empregado na síntese, confirmado também pela RMN  $^{29}\text{Si}$ .

Tabela 3.21- Percentagens experimentais dos elementos Si, Ca e P obtidas pela fluorescência de raios-X.

Sólido	Si (%)	Ca (%)	P (%)	Ca/P
CaPSil1	11,94	22,45	18,32	1,22
CaPSil2	16,54	18,49	16,27	1,14
CaPSil3	20,98	16,00	13,90	1,15
CaPSil4	22,77	16,19	11,90	1,36

### 3.3.7- Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Observa-se pelas microscopias eletrônicas de varredura da Figura 3.48 que a monetita apresenta superfície plana, bem definida, e as partículas possuem a forma de blocos.

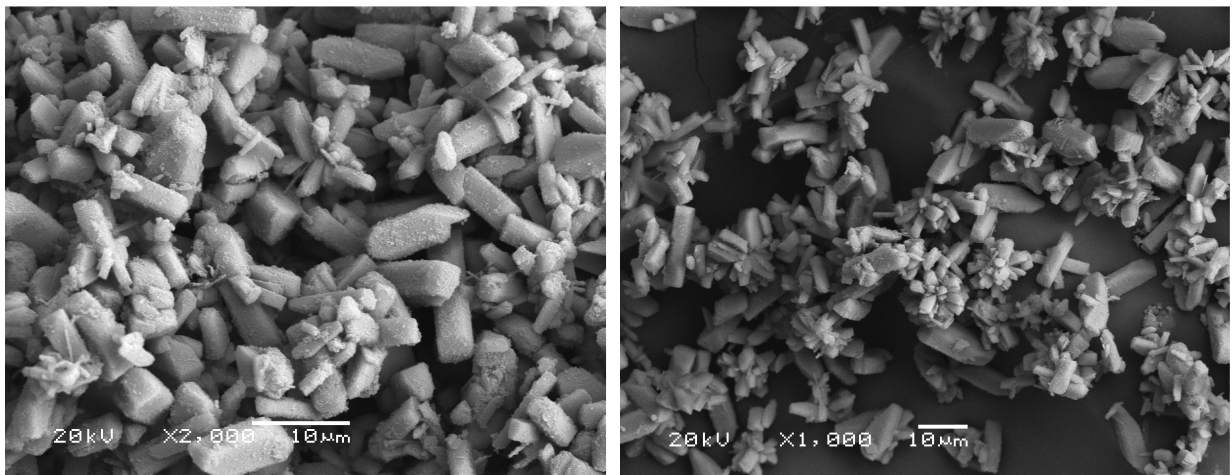


Figura 3.48- Microscopias eletrônicas de varredura para a monetita.

As imagens de MEV, ilustradas na Figura 3.49, mostram partículas bem definidas em formato de blocos cuja morfologia não foi alterada nos nanocompósitos dos fosfatos com sílica.

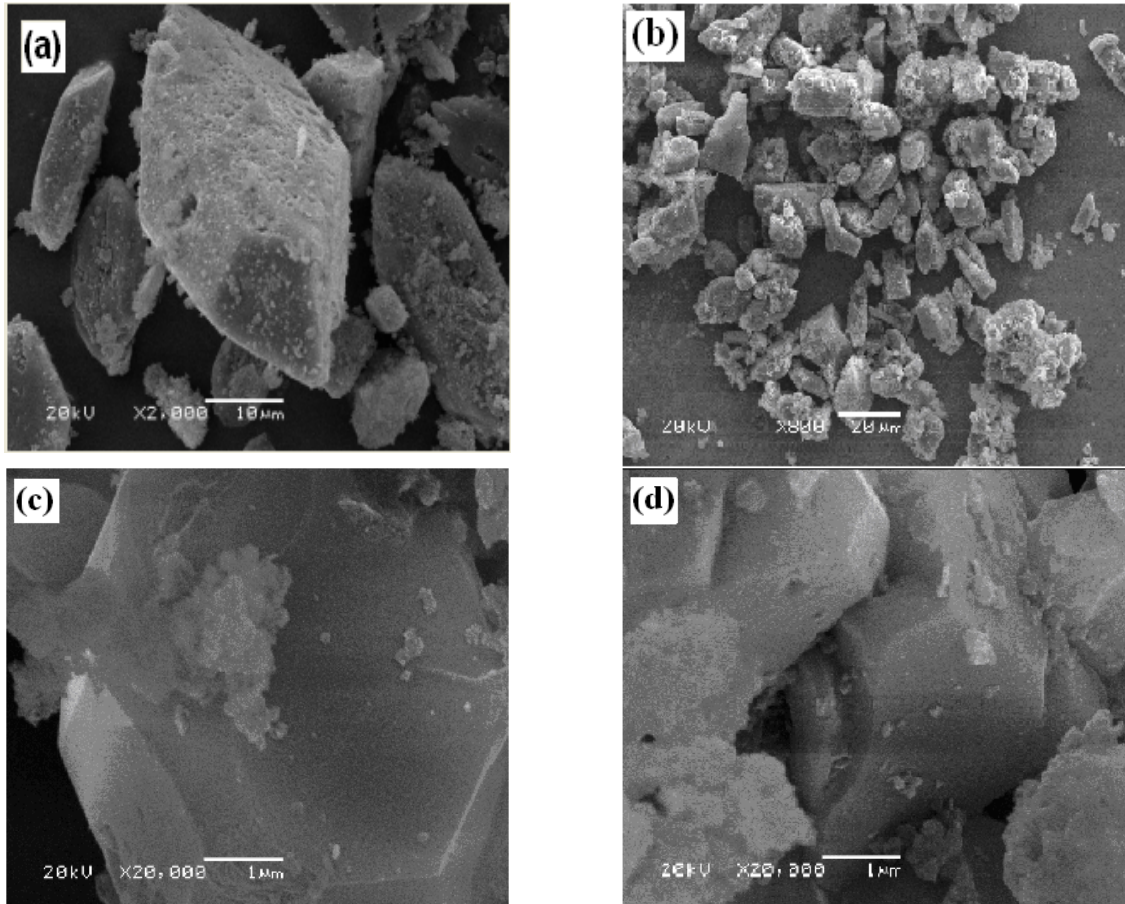


Figura 3.49- Microscopia eletrônica de varredura para (a) CaPSil1, (b) CaPSil2, (c) CaPSil3 e (e) CaPSil4.

### 3.4- Avaliação da estabilidade química

Os nanocompósitos propostos neste trabalho através da síntese por processo sol-gel entre o cloreto de cálcio, monohidrogenofosfato de amônio e TEOS em várias concentrações têm por objetivo obter um novo material com melhores propriedades de estabilidade química e mecânica para ser utilizado como biomaterial. Foi observado que os fosfatos de cálcio possuem uma baixa estabilidade química, sendo dissolvidos quando expostos a sistemas com pH em faixa ácida ( $\text{pH} < 4,00$ ). As composições iniciais em massa de cálcio nos vários sólidos estão apresentadas na Tabela 3.22.

Tabela 3.22- Concentrações iniciais de cálcio nos nanocompósitos.

Sólido	Ca (%)
Monetita	29,46
CaPSil1	28,06
CaPSil2	26,78
CaPSil3	25,62
CaPSil4	24,55

Pela Tabela 3.22, observa-se que a contribuição em massa do cálcio é máxima na monetita (29,46%) diminuindo progressivamente conforme aumenta a concentração de sílica nas sínteses, fato que também corrobora com a redução no volume das células unitárias e com os dados de FRX.

Assim, para verificar a estabilidade química, os vários sólidos foram sistematicamente submetidos a soluções de pH controlado por 48 h sendo a quantidade de cálcio lixiviada quantificada por absorção atômica. Os resultados desses testes estão na Figura 3.50.

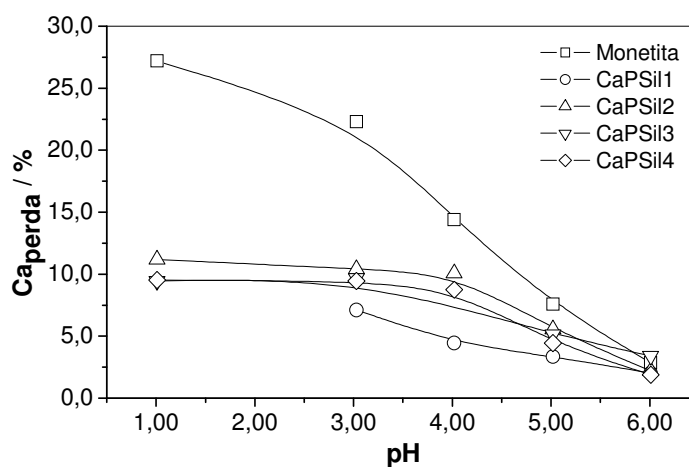


Figura 3.50- Variação do teor de cálcio após 48 h para monetita pura e seus nanocompósitos com sílica em solução de pH controlado.

Conforme foi verificado, a monetita pura teve quase a quantidade total de cálcio lixiviada em pH 1,00 e 3,00. Observando para os nanocompósitos formados com o óxido de silício ocorre uma melhoria na estabilidade nessa mesma faixa de pH. Para os sólidos CaPSil2, CaPSil3 e CaPSil4 em pH 1,00 as massas de cálcio lixiviadas foram de 11,2; 9,5 e 9,6% respectivamente. Em pH 3,00 esses valores foram 7,1; 10,4; 9,7 e 9,4% e em pH 5,00 foram 3,3; 5,5; 5,1 e 4,4% respectivamente



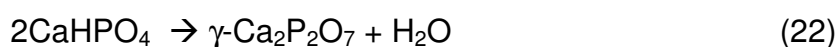
para CaPSil1, CaPSil2, CaPSil3 e CaPSil4. Enquanto que para a monetita os valores foram 27,2 e 22,3 e 7,6% nesses mesmos pHs. Isto confirma os dados da literatura de que o fosfato de cálcio puro apresenta uma baixa resistência a sistemas ácidos, principalmente em pH inferior a 4,00. Por outro lado, a entrada de sílica na composição melhora a estabilidade química a valores de pH ácidos. Observa-se que o nanocompósito CaPSil1 apresentou a menor perda de massa em todos os tampões avaliados, com exceção do pH 1,00. Este nanocompósito foi o de maior cristalinidade entre os nanocompósitos pela avaliação da largura à meia altura, tamanho de cristalito e cristalinidade relativa.

### **3.5- Estudo cinético de decomposição térmica por termogravimetria para monetita e o nanocompósito de monetita/sílica (CaPSil2)**

Esta seção abordará o estudo cinético de decomposição térmica por análise termogravimétrica para os sólidos monetita e nanocompósito de monetita/sílica CaPSil2. Para isto serão aplicados os métodos de Flynn-Wall-Ozawa (FWO) e de Coats-Redfern com o objetivo de determinar os parâmetros cinéticos, energia de ativação, fator pré-exponencial e modelo de reação da principal etapa de perda de massa destes sólidos. Os dados experimentais das análises termogravimétricas foram analisados usando o software Microsoft Excel.

#### **3.5.1- Estudo cinético de decomposição térmica por termogravimetria para a monetita**

O estudo da cinética de decomposição para a monetita foi realizado considerando a segunda etapa de perda de massa, conforme Figura 3.51. Como já discutido anteriormente, a segunda etapa de perda de massa ocorre de 680 a 790 K em que a monetita transforma-se em  $\gamma$ -Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, através da condensação do grupo HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, conforme a Equação (22):



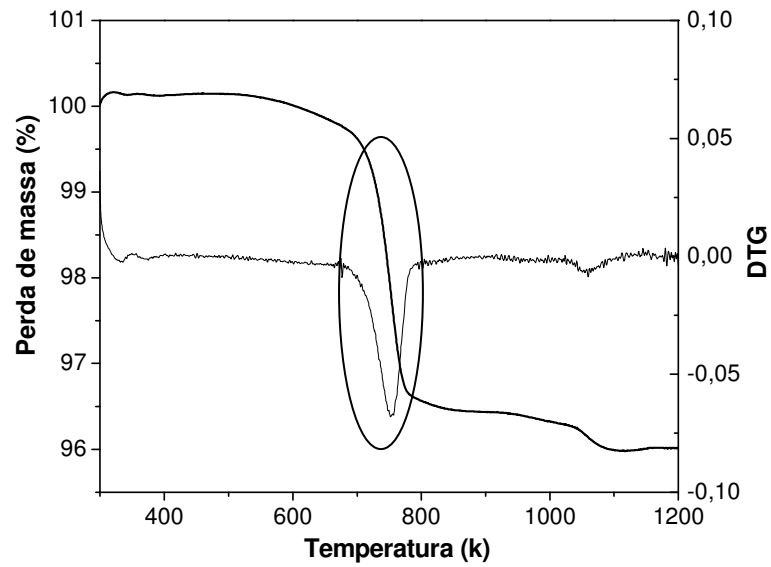


Figura 3.51- Curva TG/DTG para a monetita.

Na Figura 3.52 estão os gráficos da fração decomposta ( $\alpha$ ) *versus* temperatura (T) para as três razões de aquecimento diferentes 5, 10 e 20  $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$ . Observa-se que o aumento da razão de aquecimento desloca o gráfico ( $\alpha$  vs T) para região de temperatura mais elevada.

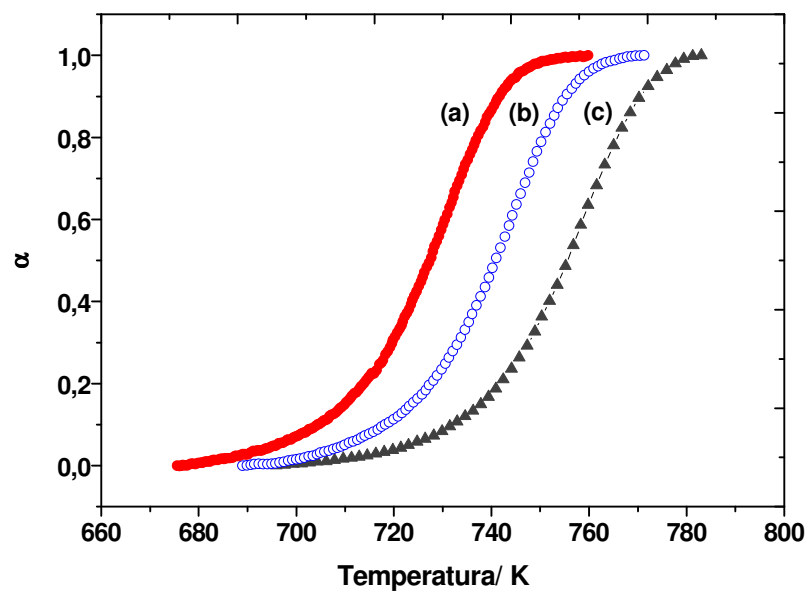


Figura 3.52- Gráficos  $\alpha$  *versus* T (K) para as razões de aquecimento (a) 5, (b) 10 e (c) 20  $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$  para monetita.

O estudo da cinética da reação de decomposição da segunda etapa de perda de massa da monetita foi feito pelos métodos de Ozawa, Flynn e Wall e de Coats-Redfern.

### 3.5.1.1- Método de Flynn-Wall-Ozawa (FWO) para monetita

Para aplicar o método FWO foram selecionadas 19 frações de decomposição, com  $0,05 < \alpha < 0,95$ . O valor médio da energia de ativação fornecido por este método foi de  $200,87 \pm 18,91$  kJ/mol, conforme Figura 3.53.

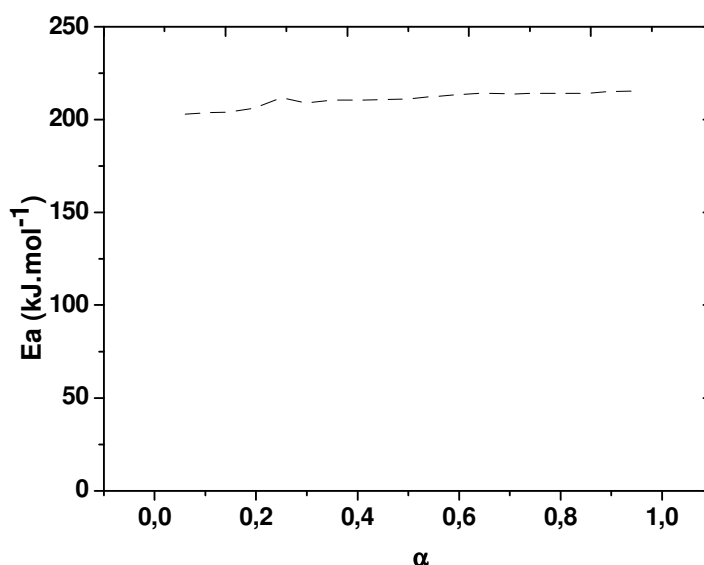


Figura 3.53- Gráfico  $E_a$  versus  $\alpha$  obtido pelo método FWO para monetita.

Como os valores da energia de ativação permaneceram constantes ao longo do processo, Figura 3.53, podemos sugerir que a reação de decomposição nesta etapa se processa através de único mecanismo de reação (LI et al., 2009).

A Tabela 3.23 traz os dados da  $E_a$  calculados para cada fração de decomposição selecionada, com  $0,05 < \alpha < 0,95$ , aplicando o método FWO.

Tabela 3.23- Dados da energia de ativação e coeficiente de determinação associado ao alfa selecionado fornecido pelo método FWO para monetita.

$\alpha$	$E_a$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )	$R^2$	$\alpha$	$E_a$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )	$R^2$
0,05	202,66	0,9994	0,55	212,41	0,9998
0,10	203,64	0,9999	0,60	213,42	0,9998
0,15	203,96	1	0,65	214,14	0,9997
0,20	206,50	0,9998	0,70	213,79	0,9997
0,25	211,67	0,9998	0,75	214,00	0,9995
0,30	208,95	0,9999	0,80	213,97	0,9994
0,35	210,35	0,9999	0,85	214,06	0,9995
0,40	210,44	0,9999	0,90	215,18	0,9993
0,45	210,91	0,9997	0,95	215,27	0,9992
0,50	212,26	0,9997	1,00	282,26	1

### 3.5.1.2- Método de Coats-Redfern para monetita

Aplicando o método de Coats-Redfern, o modelo ajustado foi o da forma integral  $g(\alpha)=[-\ln(1-\alpha)]^{1/2}$  que corresponde ao modelo de nucleação A2 de Avrami-Erofeev (BROWN et al., 2000 e GALLAGHER, 2002). Os modelos de nucleação de Avrami-Erofeev descrevem reações de cristalização, transição cristalográfica, decomposição, adsorção, hidratação e dessolvatação. A reação de nucleação surge como resultado das imperfeições presentes nos cristais, como impurezas e defeitos pontuais e desde que a reação tenha uma energia de ativação minimizada nesses pontos. Em uma decomposição no estado sólido, existem alguns fatores que restringem a nucleação, tais como a ingestão e a coalescência. Na ingestão há a eliminação de sítios de nucleação potenciais pelo crescimento de núcleos já existentes. Na coalescência há a perda da interface entre reagente/produto quando as zonas de reação de dois ou mais núcleos de crescimento se fundem (KHAWAM e FLANAGAN, 2006). Para este modelo A2, observou-se o melhor ajuste do gráfico  $\alpha$  versus T dos dados experimentais aos teóricos, conforme Figura 3.54, para as três razões de aquecimento analisadas.

Na Tabela 3.24 estão os valores da energia de ativação ( $E_a$ ), fator pré-exponencial (A) e coeficiente de determinação ( $R^2$ ) para o gráfico de  $\ln[g(\alpha)/T^2]$  versus  $1/T$ , para as três razões de aquecimento avaliadas. Os valores médios da energia de ativação e do fator pré-exponencial foram de 178,43 kJ/mol e  $9,53 \cdot 10^{13} \text{ s}^{-1}$ , respectivamente.

Tabela 3.24- Parâmetros cinéticos fornecidos pelo método de Coats-Redfern pelo ajuste dos dados experimentais aos diversos modelos para monetita.

Modelo	$g(\alpha)$	$\beta$ (K.min <sup>-1</sup> )	A (s <sup>-1</sup> )	Ea (kJ.mol <sup>-1</sup> )	R <sup>2</sup>
A2	[-ln(1- $\alpha$ )] <sup>1/2</sup>	5	2,36.10 <sup>13</sup>	172,39	0,9990
		10	1,17.10 <sup>14</sup>	180,87	0,9996
		20	1,45.10 <sup>14</sup>	181,91	0,9997
		Média	9,52.10 <sup>13</sup>	178,39	
A3	[-ln(1- $\alpha$ )] <sup>1/3</sup>	5	3,49.10 <sup>8</sup>	107,58	0,9990
		10	1,02.10 <sup>9</sup>	111,95	0,9992
		20	5,43.10 <sup>8</sup>	106,56	0,9997
		Média	6,37.10 <sup>8</sup>	108,69	
A4	[-ln(1- $\alpha$ )] <sup>1/4</sup>	5	5,19.10 <sup>6</sup>	76,42	0,9988
		10	8,47.10 <sup>6</sup>	79,61	0,9993
		20	2,86.10 <sup>7</sup>	78,03	0,9994
		Média	1,41.10 <sup>7</sup>	78,02	
P2	A <sup>1/2</sup>	5	1,60.10 <sup>11</sup>	144,17	0,9987
		10	1,16.10 <sup>12</sup>	154,52	0,9984
		20	6,91.10 <sup>11</sup>	150,44	0,9998
		Média	6,70.10 <sup>11</sup>	149,71	
P3	A <sup>1/3</sup>	5	7,37.10 <sup>6</sup>	86,32	0,9980
		10	4,76.10 <sup>7</sup>	94,72	0,9995
		20	1,00.10 <sup>8</sup>	96,97	0,9996
		Média	5,17.10 <sup>7</sup>	92,67	
P4	A <sup>1/4</sup>	5	4,25.10 <sup>7</sup>	63,01	0,9990
		10	6,42.10 <sup>7</sup>	66,50	0,9981
		20	1,01.10 <sup>8</sup>	69,74	0,9996
		Média	6,92.10 <sup>7</sup>	66,42	
D1	A <sup>2</sup>	5	1,02.10 <sup>44</sup>	598,44	0,9995
		10	2,62.10 <sup>46</sup>	639,07	0,9996
		20	4,59.10 <sup>46</sup>	650,88	0,9995
		Média	2,41.10 <sup>46</sup>	629,46	
F0/R1	$\alpha$	5	6,73.10 <sup>21</sup>	289,98	0,9994
		10	6,17.10 <sup>22</sup>	304,69	0,9994
		20	8,66.10 <sup>23</sup>	322,49	0,9995
		Média	3,11.10 <sup>23</sup>	305,72	

Nas Figuras 3.54 a 3.56 encontram-se os gráficos das frações de decomposição, calculado e experimental *versus* temperatura, para os diversos modelos avaliados. Nestes gráficos, observa-se que o melhor ajuste dos dados experimentais aos calculados foi obtido para o modelo A2.

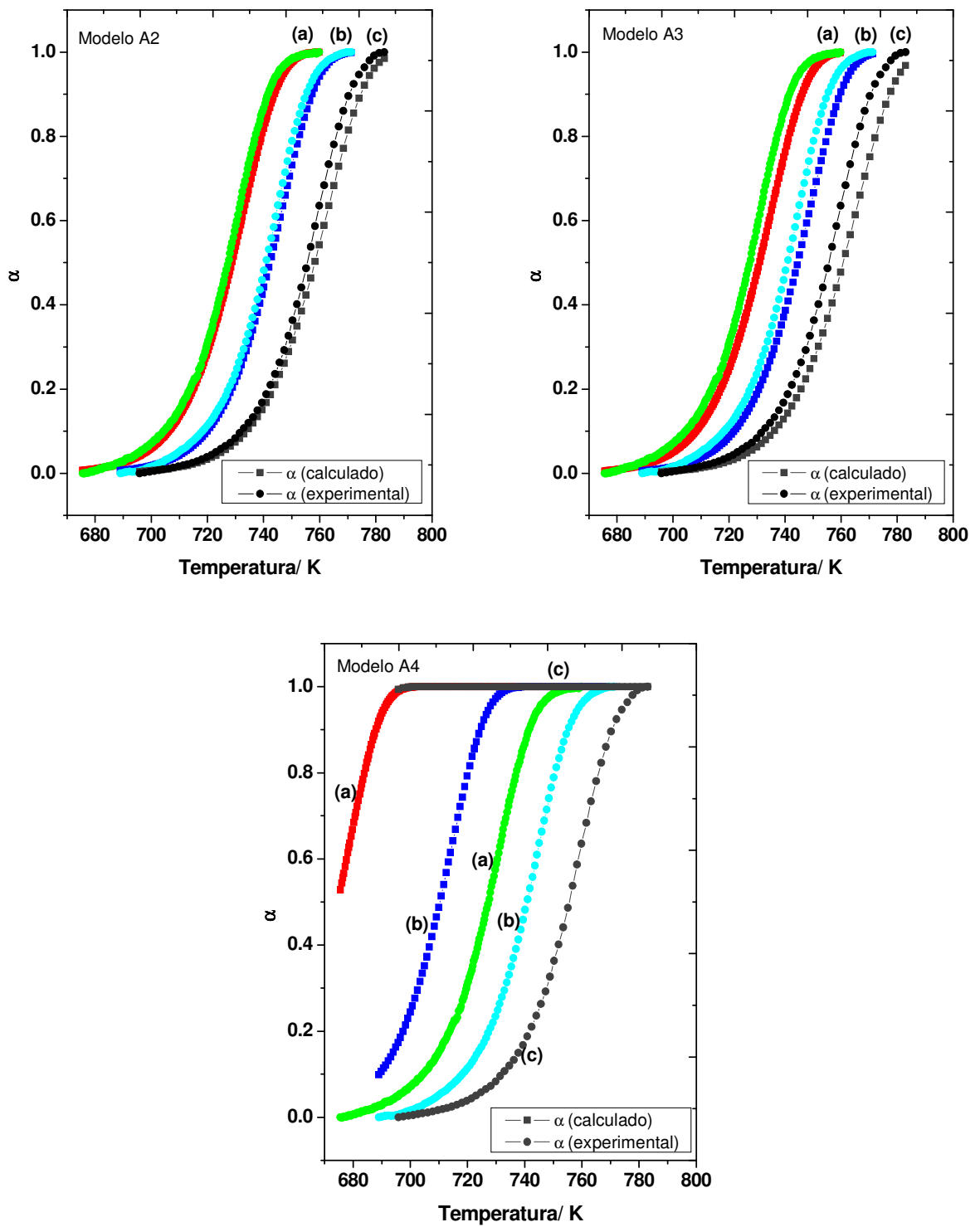


Figura 3.54- Gráficos alfa (calculado e experimental) *versus* temperatura para modelos A2, A3 e A4 com  $\beta$  de 5 (a),10 (b), e 20 (c)  $\text{k}\cdot\text{min}^{-1}$  para monetita.

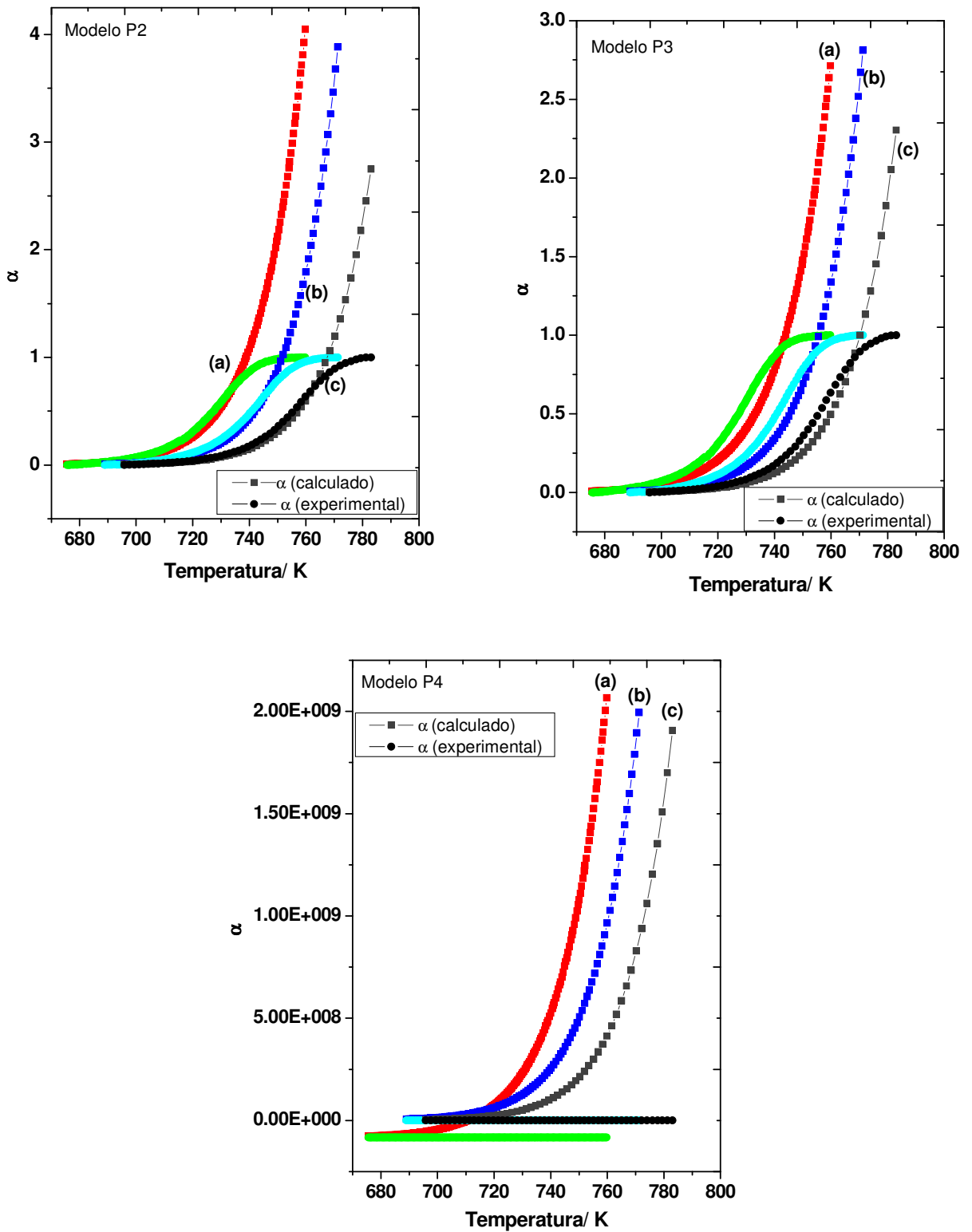


Figura 3.55- Gráficos alfa (calculado e experimental) *versus* temperatura para modelos P2, P3 e P4 com  $\beta$  de 5 (a), 10 (b), e 20 (c)  $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$  para monetita.

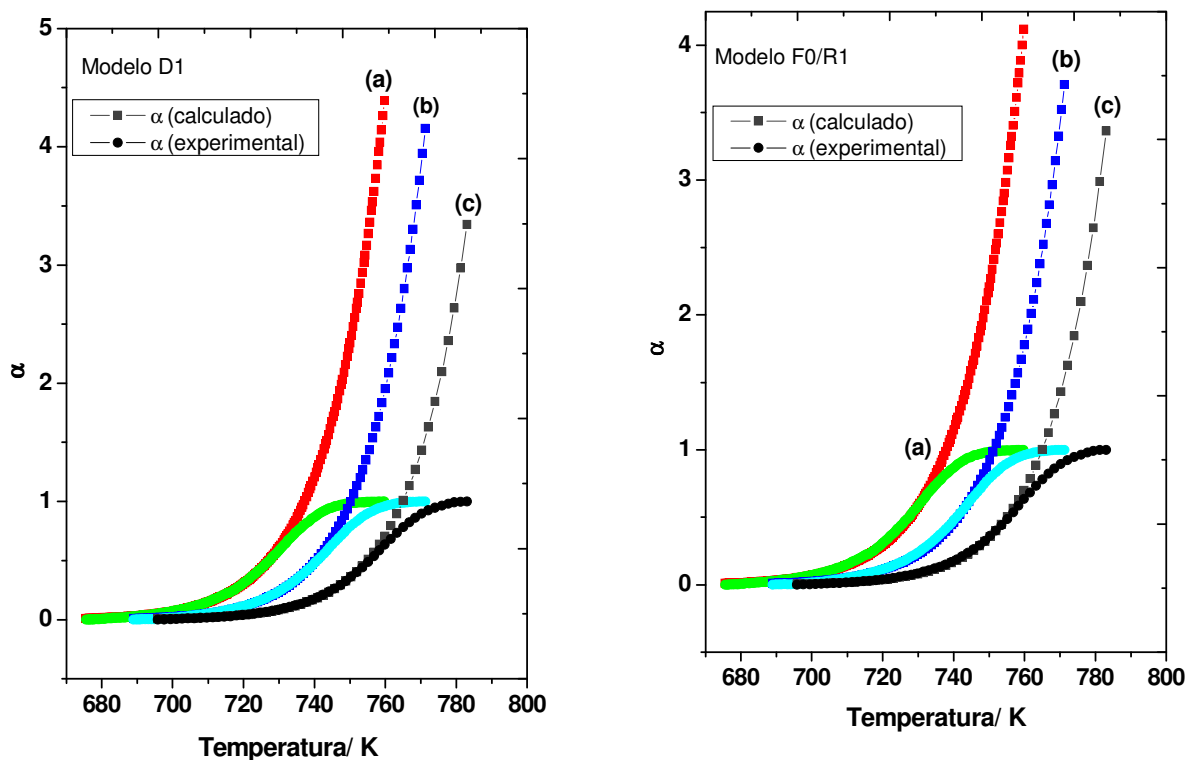


Figura 3.56- Gráficos alfa (calculado e experimental) *versus* temperatura para modelos D1 e F0/R1 com  $\beta$  de 5 (a), 10 (b), e 20 (c) K.min<sup>-1</sup> para monetita.

### 3.5.2- Estudo cinético de decomposição térmica por termogravimetria para CaPSil2

O estudo da cinética de decomposição térmica para o nanocompósito CaPSil2 também foi realizado para a segunda etapa de perda de massa, conforme Figura 3.57, que ocorre no intervalo de temperatura 692 a 758 K e foi atribuído à condensação dos grupos OH<sup>-</sup> do fosfato e da sílica e de grupos orgânicos não condensados.



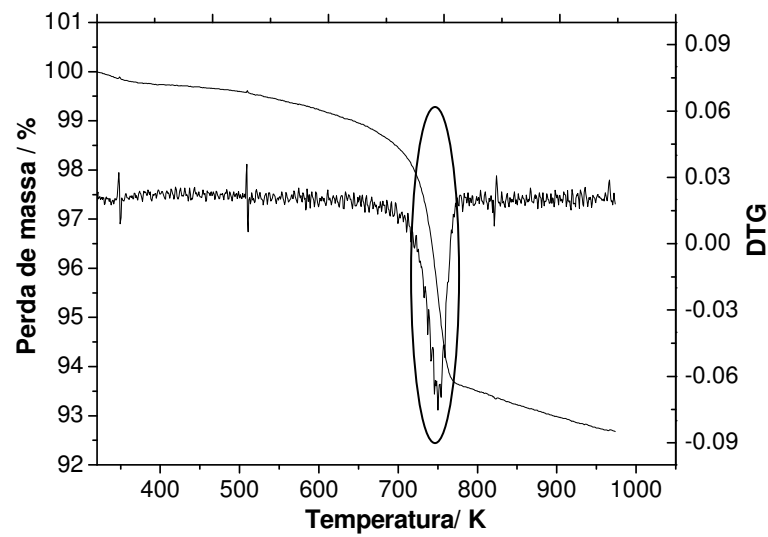


Figura 3.57- Curva TG/DTG para CaPSil2.

Na Figura 3.58 estão os gráficos da fração decomposta ( $\alpha$ ) versus temperatura (T) para as quatro razões de aquecimento diferentes, 5, 10, 15 e 20  $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$ . Observa-se que o aumento da razão de aquecimento desloca o gráfico ( $\alpha \times T$ ) para região de temperatura mais elevada.

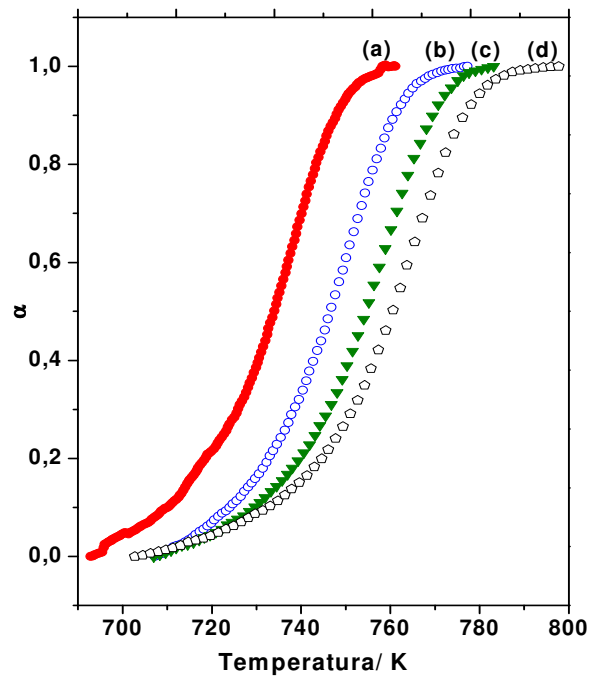


Figura 3.58- Gráficos  $\alpha \times T$  (K) para as razões de aquecimento em  $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$  (a) 5, (b)10, (c) 15 e (d) 20 para o nanocompósito CaPSil2.

### 3.5.2.1- Método de Flynn-Wall-Ozawa (FWO) para CaPSil2

Para aplicar o método FWO foram selecionadas 17 frações de decomposição, com  $0,15 < \alpha < 0,95$ . O valor médio da energia de ativação ( $E_a$ ) fornecido por este método foi de  $228,14 \text{ kJ.mol}^{-1}$ , conforme Figura 3.59 e dados da Tabela 3.25. Os valores das energias de ativação para cada fração decomposta mantiveram resultados aproximados, sugerindo que a reação de decomposição térmica tenha se processado por único mecanismo de reação.

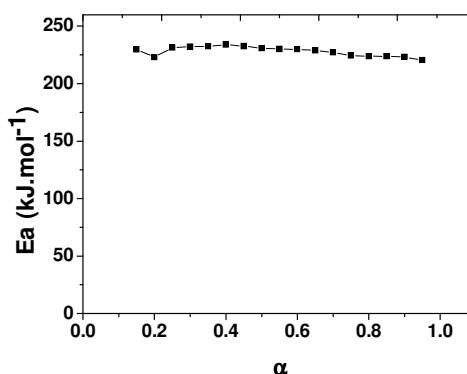


Figura 3.59. Gráfico  $E_a$  x  $\alpha$  obtido pelo método FWO para CaPSil2.

Tabela 3.25- Dados da energia de ativação e coeficiente de determinação associado ao alfa selecionado fornecido pelo método FWO para CaPSil2.

$\alpha$	$E_a \text{ (kJ.mol}^{-1}\text{)}$	$R^2$	$\alpha$	$E_a \text{ (kJ.mol}^{-1}\text{)}$	$R^2$
0,05	251,96	0,9091	0,55	230,09	0,9995
0,10	247,30	0,9778	0,60	229,94	0,9996
0,15	229,91	0,9909	0,65	228,89	0,9993
0,20	222,99	0,9965	0,70	227,09	0,9993
0,25	231,42	0,9994	0,75	224,57	0,9990
0,30	232,29	1	0,80	223,89	0,9990
0,35	232,33	0,9999	0,85	223,88	0,9989
0,40	234,02	0,9996	0,90	223,24	0,9979
0,45	232,63	0,9998	0,95	220,44	0,9968
0,50	230,81	0,9995	1,00	169,10	0,9665

### 3.5.2.2- Método de Coats-Redfern para CaPSil2

Na Tabela 3.26 encontram-se os valores da energia de ativação ( $E_a$ ), fator pré-exponencial ( $A$ ) e coeficiente de determinação ( $R^2$ ) para o gráfico de  $\ln[g(\alpha)/T^2]$  versus  $1/T$ , para as quatro razões de aquecimento avaliadas.

Os valores médios da energia de ativação e do fator pré-exponencial foram de 165,84 kJ/mol e  $1,16 \cdot 10^{13} \text{ s}^{-1}$ , respectivamente.

Tabela 3.26- Parâmetros cinéticos fornecidos pelo método de Coats-Redfern pelo ajuste dos dados experimentais aos diversos modelos para CaPSil2.

Modelo	$g(\alpha)$	$\beta \text{ (K.min}^{-1}\text{)}$	$A \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$E_a \text{ (kJmol}^{-1}\text{)}$	$R^2$
A2	$[-\ln(1-\alpha)]^{1/2}$	5	$4,05 \cdot 10^{12}$	163,52	0,9979
		10	$3,05 \cdot 10^{13}$	174,53	0,9999
		15	$9,30 \cdot 10^{12}$	166,69	0,9983
		20	$2,64 \cdot 10^{12}$	158,61	0,9981
		Média	$1,16 \cdot 10^{13}$	165,84	
A3	$[-\ln(1-\alpha)]^{1/3}$	5	$1,45 \cdot 10^8$	103,54	0,9973
		10	$1,20 \cdot 10^9$	113,83	0,9997
		15	$1,41 \cdot 10^8$	100,08	0,9992
		20	$6,86 \cdot 10^7$	94,76	0,9963
		Média	$3,89 \cdot 10^8$	103,05	
A4	$[-\ln(1-\alpha)]^{1/4}$	5	$7,64 \cdot 10^6$	74,70	0,9977
		10	$6,37 \cdot 10^6$	83,05	0,9997
		15	$2,87 \cdot 10^7$	75,83	0,9983
		20	$1,83 \cdot 10^8$	65,76	0,9961
		Média	$5,64 \cdot 10^7$	74,83	
P2	$\alpha^{1/2}$	5	$6,81 \cdot 10^9$	127,31	0,9950
		10	$4,99 \cdot 10^{12}$	164,19	0,9971
		15	$1,71 \cdot 10^{10}$	129,87	0,9996
		20	$3,49 \cdot 10^9$	119,74	0,9977
		Média	$1,25 \cdot 10^{12}$	135,28	
P3	$\alpha^{1/3}$	5	$7,18 \cdot 10^6$	76,15	0,9984
		10	$1,32 \cdot 10^7$	88,16	0,9930
		15	$9,83 \cdot 10^6$	84,09	0,9998
		20	$4,50 \cdot 10^7$	76,48	0,9995
		Média	$1,88 \cdot 10^7$	81,22	
P4	$\alpha^{1/4}$	5	$1,01 \cdot 10^8$	57,91	0,9906
		10	$4,82 \cdot 10^7$	69,05	0,9971
		15	$2,40 \cdot 10^8$	61,71	0,9990
		20	$9,96 \cdot 10^8$	54,38	0,9990
		Média	$3,46 \cdot 10^8$	60,76	
D1	$\alpha^2$	5	$6,54 \cdot 10^{37}$	518,30	0,9990
		10	$4,64 \cdot 10^{44}$	621,83	0,9989
		15	$1,23 \cdot 10^{40}$	558,56	0,9997
		20	$3,17 \cdot 10^{37}$	523,96	0,9993
		Média	$1,26 \cdot 10^{44}$	555,66	
F0/R1	$\alpha$	5	$6,75 \cdot 10^{18}$	251,64	0,9988
		10	$3,05 \cdot 10^{21}$	288,86	0,9980
		15	$2,95 \cdot 10^{20}$	275,19	0,9998
		20	$6,54 \cdot 10^{18}$	252,20	0,9997
		Média	$8,40 \cdot 10^{20}$	266,97	

Nas Figuras 3.60 a 3.62 encontram-se os gráficos das frações de decomposição, calculado e experimental *versus* temperatura, para os diversos modelos avaliados. Nestes gráficos, observa-se que o melhor ajuste dos dados experimentais aos calculados também foi obtido para o modelo A2 de Avrami-Erofeev.

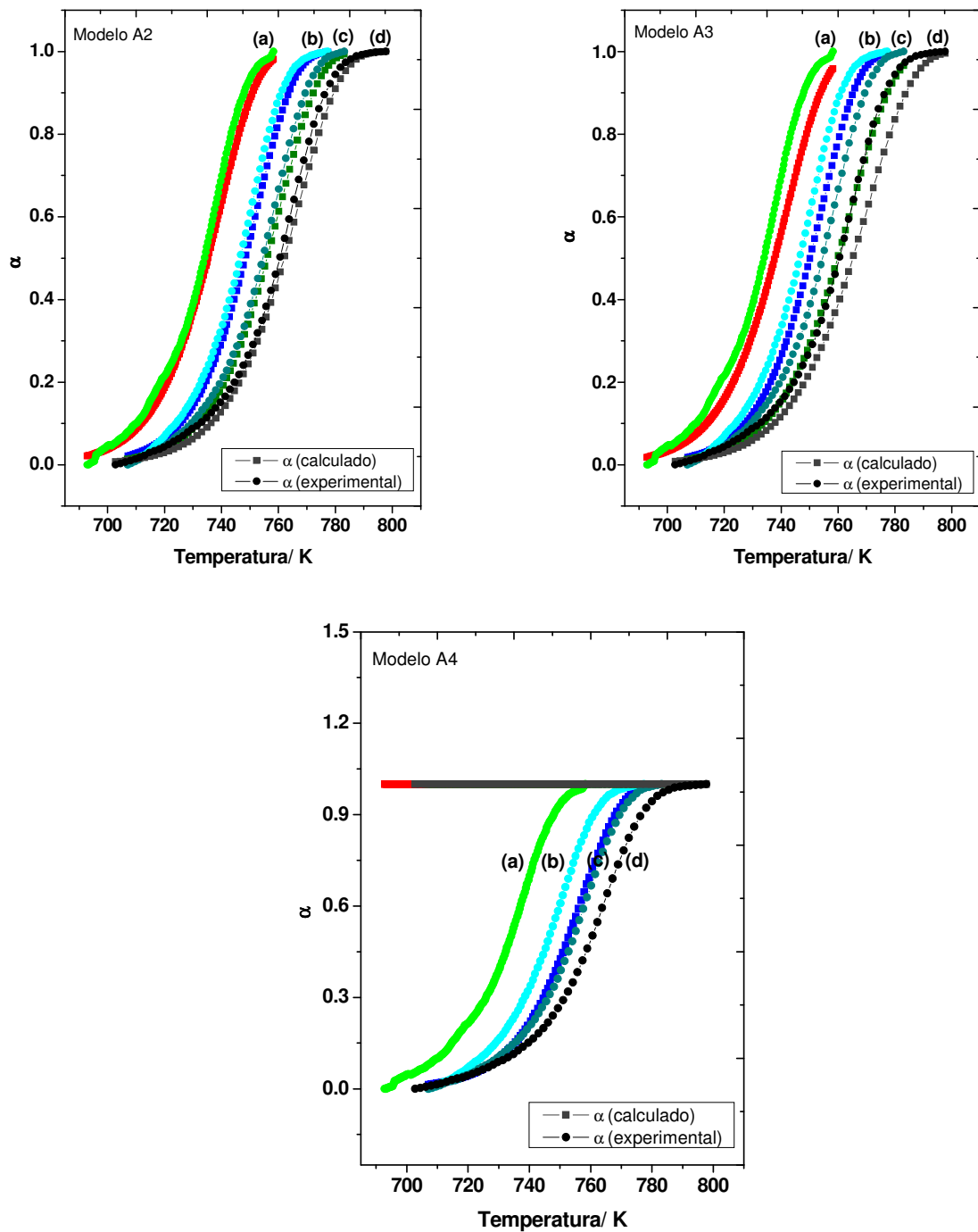


Figura 3.60- Gráficos alfa (calculado e experimental) *versus* temperatura para modelos A2, A3 e A4 com  $\beta$  de 5 (a), 10 (b), 15 (c) e 20 (d) K.min<sup>-1</sup> para CaPSil2.

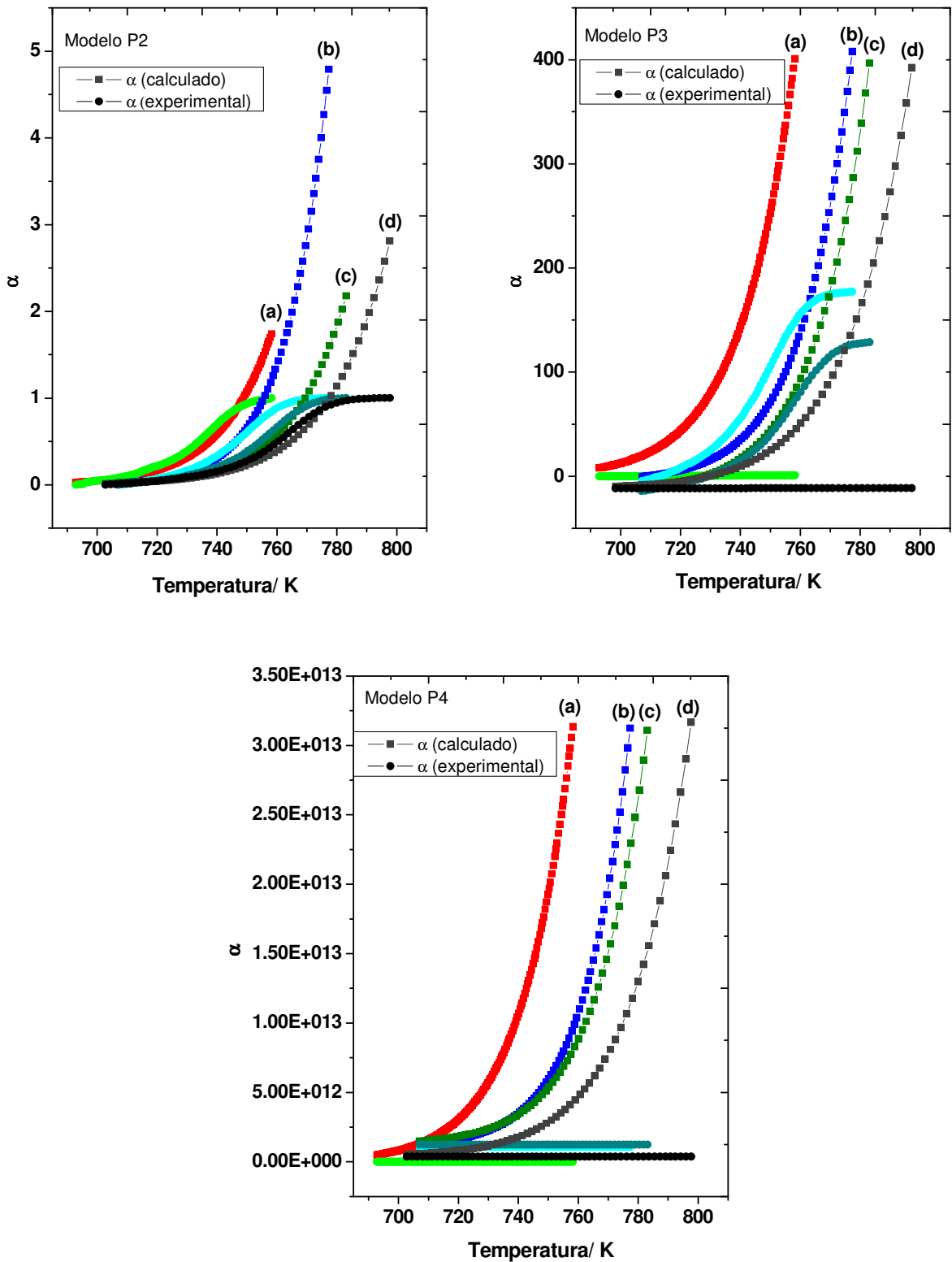


Figura 3.61- Gráficos alfa (calculado e experimental) *versus* temperatura para modelos P2, P3 e P4 para  $\beta$  de 5 (a), 10 (b), 15 (c) e 20 (d) K.min<sup>-1</sup> para CaPSil2.

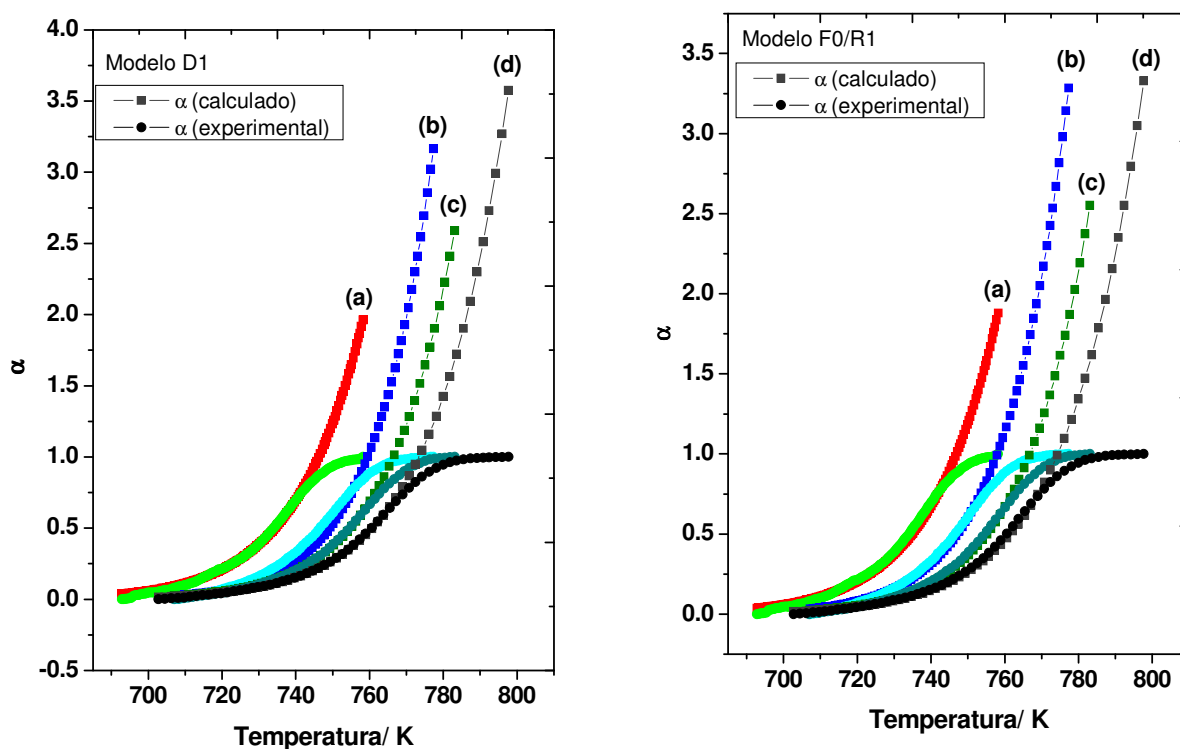


Figura 3.62- Gráficos alfa (calculado e experimental) *versus* temperatura para modelos D1 e F0/R1 para  $\beta$  de 5 (a), 10 (b), 15 (c) e 20 (d) K.min<sup>-1</sup> para CaPSil2.

LI et al. (2009) estudaram a cinética de degradação térmica do compósito g-HA/PLA, sintetizado a partir de poli l-lactida (PLA) e nanopartícula de hidroxiapatita e ácido l-lactida (g-HA). Neste trabalho, as energias de ativação calculadas pelo método FWO foram de 166,0 e 152,2 kJ.mol<sup>-1</sup> para PLA pura e compósito g-HA/PLA, respectivamente. Esta redução na energia de ativação foi atribuída ao fato de que a incorporação do g-HA ao PLA causou uma redução na taxa de degradação e um aumento da massa residual para o compósito, indicando que a incorporação das partículas do g-HA pode aumentar a estabilidade da PLA.

A energia de ativação obtida pelo método de Coats-Redfern que foi de 178,4 kJ.mol<sup>-1</sup> para a monetita teve seu valor reduzido para 165,8 kJ.mol<sup>-1</sup> para o nanocompósito CaPSil2. Assim, seguindo o mesmo raciocínio, sugere-se que a incorporação da sílica à monetita aumentou a estabilidade térmica do fosfato de cálcio precursor.

## *Capítulo IV*

# *Conclusões*

## 4.0 - CONCLUSÕES

- Hidroxiapatita mesoporosa foi sintetizada empregando o direcionador brometo de miristiltrimetilamônio (MTAB) na concentração de  $60 \text{ mmol.dm}^{-3}$ . A mesoestrutura híbrida obtida foi calcinada a temperatura de 673 K por 6 h em condições isotérmicas, a uma razão de aquecimento de  $5 \text{ K.min}^{-1}$ , sob atmosfera de oxigênio, resultando no sólido denominado HA-MTAB-60-673/5. Este sólido apresentou área superficial de BET de  $88 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ ,  $0,56 \text{ cm}^3.\text{g}^{-1}$  de volume de poro e 23,96 nm de diâmetro médio de poro.
- Os sólidos obtidos através da variação dos demais parâmetros resultaram em hidroxiapatitas nanoporosas, com poros compreendidos entre 0 e 100 nm.
- A calcinação da nanoestrutura híbrida HA-SDS-30, à temperatura de 673 K, por 6 horas em condições isotérmicas, a uma razão de aquecimento  $\beta$  de  $10 \text{ K.min}^{-1}$ , sob atmosfera de oxigênio resultou no sólido HA-SDS-30-673/10 com a área superficial mais elevada  $S_{\text{BET}} 98 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$  e maior volume de poro  $V_p 0,69 \text{ cm}^3.\text{g}^{-1}$ .
- A temperatura de calcinação de 673 K foi a que forneceu as maiores áreas superficiais.
- O aumento da concentração do direcionador nas sínteses não favoreceu o aumento da área superficial dos sólidos calcinados. Para o CTAB, este aumento promoveu uma redução na área e no volume de poro. Assim, com relação à área superficial, o emprego do direcionador na CMC forneceu bons resultados, quanto à área e volume de poro.
- Os sólidos que apresentaram as áreas superficiais mais elevadas são os que possuíram os poros com menores diâmetros.
- Pelos dados de análise elementar de C, H e N e medidas de área superficial por adsorção de  $\text{N}_2$ , sugere-se que uma maior incorporação do direcionador nos híbridos contribuiu para obtenção de sólidos com áreas superficiais mais elevadas.
- Pelos espectros de infravermelho, sugere-se que a calcinação é mais eficiente na eliminação das moléculas orgânicas ao empregar as menores razões de aquecimento.
- Dados das análises termogravimétricas sugeriram que as amostras calcinadas a 673 K foram as que apresentaram as menores perdas de massa totais,



indicando que nesta temperatura há uma maior eliminação da matéria orgânica, coincidindo com a obtenção das áreas superficiais mais elevadas.

- O aumento da concentração do direcionador nas sínteses promoveu uma redução na cristalinidade, ao se analisar a cristalinidade relativa pelos dados da área analítica.
- Os ensaios de adsorção da benzil penicilina-G mostraram uma redução no tempo de retenção de 20 para 10 min, comparando a hidroxiapatita com HA-MTAB-60-673/5. Foi utilizada esta matriz por ter sido a única hidroxiapatita mesoporosa caracterizada dentre os materiais.
- A capacidade de retenção do antibiótico foi significativamente melhorada, passando de 224 mg.g<sup>-1</sup> pela hidroxiapatita para 2012 mg.g<sup>-1</sup> pela HA-MTAB-60-673/5, não tendo atingido um patamar de saturação.
- O ensaio de liberação mostrou que o perfil da isoterma de liberação segue o modelo de Higuchi, com uma cinética de liberação rápida nas primeiras 6 horas, seguida por uma cinética de liberação lenta no tempo restante, quando atinge o equilíbrio dentro de 41 horas. A liberação foi de 52% do fármaco adsorvido no material.
- Nanocompósitos de fosfato de cálcio/sílica foram sintetizados através do processo sol-gel pela hidrólise controlada de TEOS sobre sais de cálcio e fósforo em solução aquosa.
- Observou-se que ocorre uma incorporação covalente de sílica na superfície do fosfato de cálcio formando sólidos com volume da célula unitária reduzido e menos cristalinos à medida que aumenta a quantidade sílica nas estruturas dos sólidos.
- As análises termogravimétricas mostraram que a perda de massa total das amostras modificadas permaneceu praticamente constante independentemente da composição de partida.
- A sílica foi incorporada covalentemente à superfície do fosfato de cálcio e os dados de <sup>29</sup>Si RMN mostraram que o aumento da imobilização reduziu as espécies Q<sup>3</sup> que contribuiriam substancialmente para a perda de massa observada pela TG.
- Pelos ensaios de estabilidade química, os nanocompósitos de fosfato de cálcio e sílica tornaram-se mais estáveis quimicamente em relação ao fosfato precursor, principalmente em pH inferior a 4,00. No entanto, observa-se pequena

variação na quantidade de cálcio lixiviada comparando as composições a partir de 10% de sílica, o que pode ser indicativo de que nesta concentração todos os grupos P-OH foram ligados covalente ao Si-O não afetando a estabilidade dos sólidos finais.

- O método cinético empregado para a análise da segunda etapa de perda de massa da monetita e do CaPSil2 foi o não-isotérmico, variando as razões de aquecimento ( $\beta$ ) em 5, 10 e 20 K.min<sup>-1</sup>, para a monetita e ( $\beta$ ) em 5, 10, 15 e 20 K.min<sup>-1</sup> para o CaPSil2. A análise pelo método isoconversional de Ozawa, Flynn e Wall forneceu uma energia de ativação  $E_a$  de 200,87 kJ/mol para a monetita e 228,14 kJ/mol para o CaPSil2. O método de Coats-Redfern forneceu os seguintes parâmetros cinéticos:  $E_a$  de 178,43 kJ/mol para monetita e  $E_a$  de 165,84 kJ/mol para CaPSil2,  $A$  de  $9,53 \cdot 10^{13} \text{ s}^{-1}$  para monetita e  $A$  de  $1,16 \cdot 10^{13} \text{ s}^{-1}$  para CaPSil2. O modelo de nucleação Avrami-Erofeev (A2), com bom ajuste dos dados experimentais aos calculados foi observado para os dois sólidos avaliados.
- O decréscimo da energia de ativação de 178,4 a 165,8 kJ.mol<sup>-1</sup> para monetita e nanocompósito CaPSil2, respectivamente, segundo o método de Coats-Redfern, sugere que a incorporação da sílica à monetita aumentou a estabilidade química do fosfato de cálcio precursor.

## *Capítulo V*

## *Referências*

## 5.0 - REFERÊNCIAS

ADOLFSSON, E.; NYGREN, M.; HERMANSSON, L. Decomposition Mechanisms in Aluminum Oxide-Apatite Systems. *Journal of the American Ceramic Society*, 82,1999, p.2909-2912.

ANDERSSON, J.; AREVA, S.; SPLIETHOFF, B.; LINDÉN, M. Sol-gel synthesis of a multifunctional, hierarchically porous silica/apatite composite. *Biomaterials*, 26, 2005, p. 6827-6835.

ANMIN, H.; MING, L.; CHENGKANG, C.; DALI, M. Preparation and characterization of a titanium-substituted hydroxyapatite photocatalyst. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 267, 2007, p. 79-85.

ARCOS, D.; LÓPEZ-NORIEGA, A.; RUIZ-HERNÁNDEZ, E.; TERASAKI, O.; VALLET-REGÍ, M. Ordered mesoporous microspheres for boné grafting and drug delivery. *Chemistry of Materials*, 21, 2009, p. 1000-1009.

ARIGA, K.; VINU, A.; HILL, J.P.; MORI, T. Coordination chemistry and supramolecular chemistry in mesoporous nanospace. *Coordination Chemistry Reviews*, 251, 2007, p. 2562-2591.

ATKINS, P.; JONES, L. *Princípios de química*. Porto Alegre:Bookman, 2001.

BABONNEAU, F.; CAMUS, L.; STEUNOU, N.; RÁMILA, A.; VALLET-REGÍ, M. *Materials Research Society*, 775, 2003, p. 3261-3266.

BALAS, F.; MANZANO, M.; HORCAJADA, P.; VALLET-REGÍ, M. Confinement and controlled release of bisphosphonates on ordered mesoporous silica-based materials. *Journal of the American Chemical Society*, 128, 2006, p. 8116-8127.

BARRET, E.P.; JOYNER, L.G.; HALENDA, P.P. The Determination of Pore Volume and Area Distributions in Porous Substances. I. Computations from Nitrogen Isotherms. *Journal of the American Chemical Society*, 73, 1951, p. 373-380.

BORUM, L.; WILSON Jr., O.C. Surface modification of hydroxyapatite. Part II. Silica. *Biomaterials*, 24, 2003, p. 3681-3688.

BROWN, M.E., et al. Computational aspects of kinetic analysis Part A: The ICTAC kinetics Project-data, methods and results. *Thermochimica Acta*, 335, 2000, p. 125-143.

BRUNAUER, S.; DEMING, L.S.; DEMING, W.S.; TELLER, E. On a theory of the Van der Waals adsorption of gases. *Journal of the American Chemical Society*, 62, 1940, p. 1723-1732.

BURNHAM, A.K. Computational aspects of kinetic analysis. Part D: The ICTAC kinetic project-multi-thermal-history model-fitting methods and their relation to isoconversional methods. *Thermochimica Acta*, 355, 2000, p.165-170.

CHIANG, Y.M.; BIRNIE, D.P.; KINGERY, W.D. *Physical ceramics, principles for ceramic science and engineering*. John Wiley & sons: United States of America, 1997.

CHOMA, J.; JARONIEC, M.; BURAKIEWICZ-MORTKA, W.; KLOSKE, M. Critical appraisal of classical methods for determination of mesopore size distributions of MCM-41 materials. *Applied Surface Science*, 196, 2002, p. 216-223.

CORAMI, A.; MIGNARDI, S.; FERRINI. Copper and zinc decontamination from single - and binary-metal solutions using hydroxyapatite, *Journal of Hazardous Materials*, 146, 2007, p.164-170.

COSIJNS, A.; VERVAET, C.; LUYTEN, J.; MULLENS, S.; SIEPMANN, F.; VANHOOREBEKE, L.V.; MASSCHAELE, B.; CNUUDE, V.; REMON, J.P. Porous hydroxyapatite tablets as carriers for low-dosed drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67, 2007, p. 498-506.

CULLITY, B.D. *Elements of X-ray diffraction*. Addison-Wesley Publishing Company: Massachusetts, 1956.

DALTIN, D. *Tensoativo-Química, propriedades e aplicações*, Edgard Buckner, 2011.

DASH, A.K.; CUDWORTH II, G.C. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems (review). *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 40, 1998, p.1-12.

DAVIS, S.A.; BREULMANN, M.; RHODES, K.H.; ZHANG, B.; MANN, S. Template-directed assembly using nanoparticle building blocks: a nanotectonic approach to organized materials. *Chemistry of Materials*, 13, 2001, p. 3218-3226.

DÍAZ, A.; LÓPEZ, T.; MANJARREZ, J.; BASALDELLA, E.; MARTÍNEZ-BLANES, J. M.; ODRIOZOLA, J. A. Growth of hydroxyapatite in a biocompatible mesoporous ordered silica. *Acta Biomaterialia*, 2, 2006, p. 173-179.

DICKINSON, C.F.; HEAL, G.R. A review of the ICTAC kinetics project, 2000. Part 2. Non-isothermal results. *Thermochimica Acta*, 494, 2009, p.15-25.

DOADRIO, A.L.; SOUSA, E.M.B.; DOADRIO, J.C.; PÉREZ-PARIENTE, J.; IZQUIERDO-BARBA, I.; VALLET-REGÍ, M. Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 97, 2004, p. 125-132.

DOROZHKIN, S.V. Calcium orthophosphate-based biocomposites and hybrid biomaterials (Review). *Journal Materials Science*, 44, 2009, p. 2343-2387.

ELLIOTT, J.C. *Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates*. Amsterdam: Elsevier, 1994.

ESPANOL, M.; PEREZ, R.A.; MONTUFAR, E.B.; MARICHAL, C.; SACCO, A.; GINEBRA, M.P. Intrinsic porosity of calcium phosphate cements and its significance for drug delivery and tissue engineering applications. *Acta Biomaterialia*, 5, 2009, p. 2752-2762.

FAN, J.; LEI, J.; TU, B; ZHAO, D. Hard-templating synthesis of a novel rod-like nanoporous calcium phosphate bioceramics and their capacity as antibiotic carriers. *Materials Chemistry and Physics*, 103, 2007, p. 489-493.

GALLAGHER, P.K. *Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry. Vol 3- Applications to polymers and plastics*. USA: Elsevier, 2002.

GINEBRA, M.P.; TRAYKOVA, T.; PLANELL, J.A. Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: a review. *Journal of Controlled Release*, 113, 2006, p. 102-110.

GREGG, S. J.; SING, K. S. W. Adsorption, surface and porosity, 2<sup>a</sup> ed. London: Academic Press, 1982.

GRIFFIN, W.C. Calculation of HLB values of non-ionic surfactants. *Journal of the Society of Cosmetics Chemistry*, 5, 1954, p.259.

GILES, C.H.; SMITH, D; HUITSON, A. A general treatment and classification of the solute adsorption isotherm. *Journal of Colloid and Interface Science*, 47, 1974, p.755-765.

GUO, H.; YE, F.; ZHANG.; H. Tween-60 mediated synthesis of lamellar hydroxyapatite with worm-like mesopores. *Materials Letters*, 62, 2008a, p. 2125-2128.

GUO, Y.; ZHOU, Y.; JIA, D.; MENG, Q. Fabrication and *in vitro* characterization of magnetic hydroxycarbonate coatings with hierarchically porous structures. *Acta Biomaterialia*, 4, 2008b, p. 923-931.

GUO, Y.; ZHOU, Y.; JIA, D.; TANG, H. Fabrication and characterization of hydroxycarbonate apatite with mesoporous structure. *Microporous and Mesoporous Materials*, 118, 2009, p. 480-488.

GUO, Y-P.; LIN, T-S.; ZHOU, Y; JIA, D-C; GUO, Y-J. Fabrication of monodisperse mesoporous hydroxycarbonate apatite microspheres by emulsion method. *Microporous and Mesoporous Materials*, 127, 2010, p. 245-249.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*, 10<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 408.

HARDING, I.S.; RASHID, N.; HING, K.A., Surface charge and the effect of excess calcium ions on the hydroxyapatite surface. *Biomaterials*, 26, 2005, p. 6818-6826.

HATTON, B.; LANDSKRON, K.; WHITNALL, W.; PEROVIC, D.; OZIN, G. Past, present, and future of periodic mesoporous organosilicas - The PMOs. *Account Chem. Res*, 38 2005, p. 305-312.

HIJÓN, N.; CABAÑAS, M. V.; IZQUIERDO-BARBA, I.; GARCÍA, M. A.; VALLET-REGÍ, M. Nanocrystalline bioactive apatite coatings. *Solid State Sciences*, 8, 2006, p. 685-691.

HORNEZ, J.C.; CHAI, F.; MONCHAU, F.; BLANCHEMAIN, N.; DESCAMPS, M.; HILDEBRAND, H.F. Biological and physico-chemical assessment of hydroxyapatite (HA) with different porosity. *Biomolecular Engineering*, 24, 2007, p. 505-509.



HUO, Q.; MARGOLESE, D.I.; CIESLA, U.; DEMUTH, D.K.; FENA, P.; GIER, T.E.; SIEGER, P.; FIORUZ, A.; CHMELKA, B.F.; SCHÜTH, F.; STUCKY, G.D. *Chemistry of Materials*, 6, 1994, p.1176.

IKAWA, N.; HORI, H.; KIMURA, T.; OUMI, Y.; SANO, T. Templating route for mesostructured calcium phosphates with carboxylic acid- and amine-type surfactants. *Langmuir*, 24, 2008a, p. 13113-13120.

IKAWA, N.; OUMI, Y.; KIMURA, T.; IKEDA, T.; SANO, T. Synthesis of lamellar mesostructured calcium phosphates using n-alkylamines as structure-directing agents in alcohol/water mixed solvent systems. *Journal Materials Science*, 43, 2008b, p. 4198-4207.

IKAWA, N.; HORI, H.; KIMURA, T.; OUMI, Y.; SANO, T. Unique surface property of surfactant-assisted mesoporous calcium phosphate. *Microporous and Mesoporous Materials*, 141, 2011, p. 56-60.

IMPÉROR-CLERC, M.; DAVIDSON, P.; DAVIDSON, A. Existence of a microporous corona around the mesopores of silica-based SBA-15 materials templated by triblock copolymers. *Journal of the American Chemical Society*, 122, 2000, p. 11925-11933.

JAL, P.K.; PATEL, S.; MISHRA, B.K. Chemical modification of silica surface by immobilization of functional groups for extractive concentration of metal ions. *Talanta*, 62, 2004, p.1005-1028.

JINAWATH, S.; SUJARIDWORAKUN, P. Fabrication of porous calcium phosphates. *Materials Science and Engineering C*, 22, 2002, p. 41-46.

JOOSTEN, U.; JOIST, A.; GOSHEGER, G.; LILJENQVIST, U.; BRANDT, B.; EIFF, C.V. Effectiveness of hydroxyapatite-vancomycin bone cement in the treatment of *Staphylococcus aureus* induced chronic osteomyelitis. *Biomaterials*, 26, 2005, p. 5251-5258.

KANDORI, K.; MIYAGAWA, K.; ISHIKAWA, T., Adsorption of immunoglobulin onto various synthetic calcium hydroxyapatite particles, *Journal of Colloid and Interface Science*, 273, 2004, p. 406-413.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

KHAWAM, A.; FLANAGAN, D.R. Complementary use of model-free and modelistic methods in the analysis of solid-state kinetics. *Journal of Physics and Chemistry B*, 109, 2005a, p.10073-10080.

KHAWAM, A.; FLANAGAN, D.R. Role of iso-conversional methods in varying activation energies of solid-state kinetics II. Nonisothermal kinetics studies. *Thermochimica Acta*, 436, 2005b, p.101-102.

KHAWAM, A.; FLANAGAN, D.R. Solid-state kinetic models: basics and mathematical fundamentals. *Journal of Physics and Chemistry B*, 110, 2006, p.17315-17328.

KITAMURA, M.; OHTSUKI, C.; OGATA, S-I.; KAMITAKAHARA, M.; TANIHARA, M.; MIYAZAKI, T. Mesoporous calcium phosphate via post-treatment of  $\alpha$ -TCP. *Journal of the American Ceramic Society*, 88, 2005, p. 822-826.

LEE, J.D. *Química inorgânica concisa*. 4 ed. São Paulo: Edgard Blücher LTDA, 1996.

LEGEROS, R.Z.; ROHANIZADEH, R.; MIJARES, D.; LEGEROS, J.P. Biphasic calcium phosphate bioceramics: preparation, properties and applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 14, 2003, p. 201-209.

LI, J.; ZHENG, W.; LI, L.; ZHENG, Y.; LOU, X. Thermal degradation kinetics of g-HA/PLA composite. *Thermochimica Acta*, 493, 2009, p.90-95.

LOGINOVA, L.P.; YAKOVLEVA, E.Y.; GALAT, M.N.; BOICHENKO, A.P. Effect of aliphatic alcohols and aliphatic carboxylic acids on the critical micelle concentration and counter-ion binding degree of sodium dodecylsulfate. *Journal of Molecular Liquids*, 145, 2009, p. 177-181.

LU, X.; LENG, Y. Theoretical analysis of calcium phosphate precipitation in simulated body fluid. *Biomaterials*, 26, 2005, p. 1097-1108.

MARCELINO, J.; LIMA, J.L.F.C.; REIS, S.; MATOS, C. Assessing the effects of surfactants on the physical properties of liposome membranes. *Chemistry and Physics of Lipids*, 146, 2007, p. 94-103.

MATHEW, M.; TAKAGI, S., Structures of biological minerals in dental research. *Journal of the National Institute of Standards and Ttechnology*, 106, 2001, p. 1035-1044.

MECCUSKER, L. B.; LIEBAU, F.; ENGELHARDT, G. Nomenclature of structural and compositional characteristics of ordered microporous and mesoporous materials with inorganic hosts. *Pure and Applied Chemistry*, 73, 2001, p. 381-394.

MORAES, S.L.; REZENDE, M.O.O. Determinação da concentração micelar crítica de ácidos húmicos por medidas de condutividade e espectroscopia. *Química Nova*, 27, 2004, p. 701-704.

MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A. D. *Análise térmica de materiais*. São Paulo: Ieditora, 2002.

NASH, S.G.; SIAM. Newton-type minimization via the Lánczos method. *Journal on Numerical Analysis*, 21, 1984, p. 770-788.

OGAWA, C.A.; PLEPIS, A.M.G. Liberação *in vitro* de cloridrato de ciprofloxacina em compósitos hidroxiapatita: colágeno. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 12, 2002, p.115-122.

PAVIA, D.L., LAMPMAN, G.M., KRIZ, G.S., *Introduction to Spectroscopy*, 2<sup>a</sup> ed. Saunders College Publishing: New York, 1996.

PECHEVA, E.; PRAMATAROVA, L.; ALTANKOV, G. Hydroxyapatite grown on a native extracellular matrix: initial interactions with human fibroblasts. *Langmuir*, 23, 2007, p. 9386-9392.

PRÉLOT, B.; ZEMB, T. Calcium phosphate precipitation in cationic templates. *Materials Science and Engineering C*, 25, 2005, p. 553-559.

RÁMILA, A.; PADILLA, S.; MUÑOZ, B.; VALLET-REGÍ, M. A new hydroxyapatite/glass biphasic material: *In vitro* bioactivity. *Chemistry of Materials*, 14, 2002, p. 2439-2443.

REIS, R.C.N. *Síntese de surfactantes derivados da D-ribonolactona*. Juiz de Fora, Programa de Pós-Graduação em Química, UFJF, 2007. Dissertação de mestrado, 162p.

RESENDE, C.X.; DILLE, J.; PLATT, G.M.; BASTOS, I.N.; SOARES, G.A. Characterization of coating produced on titanium surface by a designed solution containing calcium and phosphate ions. *Materials Chemistry and Physics*, 105, 2008, p. 429-435.

RODUI, B. Computational aspects of kinetic analysis. Part E: The ICTAC kinetic project-numerical techniques and kinetic of solid state processes. *Thermochimica Acta*, 355, 2000, p.171-180.

SALES, J. A. A.; AIROLDI, C. Calorimetric investigation of metal ion adsorption on 3-glycidoxypropyltrimethylsiloxane + propane-1,3-diamine immobilized on silica gel, *Thermochimica Acta*, 427, 2005, p.77-83.

SAYARI, A. Catalysis by crystalline mesoporous molecular sieves. *Chemistry of Materials*, 8, 1996, p. 1840-1852.

SCHMIDT, S.M.; McDONALD, J.; PINEDA, E.T.; VERWISLST, A.M.; CHEN, Y.; JOSEPHS, R.; OSTAFIN, A.E. Surfactant based assembly of mesoporous patterned calcium phosphate micron-sized rods. *Microporous and Mesoporous Materials*, 94, 2006, p. 330-338.

SELVAM, P.; BHATIA, S.K.; SONWANE, C.G. Recent advances in processing and characterization of periodic mesoporous MCM-41 silicate molecular sieves (Review). *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 40, 2001, p. 3237-3261.

SHIH, W.J.; WANG, M.C.; HON, M.H. Morphology and crystallinity of the nanosized hydroxyapatite synthesized by hydrolysis using cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) as a surfactant. *Journal of Crystal Growth*, 275, 2005, p.2339-2344.

SILVA, O.G.; SILVA FILHO, E.C.; FONSECA, M.G.; ARAKAKI, L.N.H.; AIROLDI, C. Hydroxyapatite organofunctionalized with silylating agents to heavy cation removal. *Journal of Colloid and Interface Science*, 302, 2006, p. 485-491.

SILVA, O.G. *Hidroxiapatita mesoporosa pura e modificada organicamente com grupos nitrogenados – síntese, caracterização e uso como carreadora de fármacos*. João Pessoa, Programa de Pós-Graduação em Química, UFPB, 2010. Tese de doutorado.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 6 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2000.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN. *Princípios de análise instrumental*. 5ª ed., Porto Alegre: Bookman, 2002.

SLOWING, I.I.; VIVERO-ESCOTO, J.L.; WU, C.-W.; LIN, V.S-Y. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, 2008, p. 1278-1288.

SOLER-LLIA, G.J.A.A.; SANCHEZ, C.; LEBEAU, B.; PATARIN, J. Chemical strategies to design textured materials: from microporous and mesoporous oxides to nanonetworks and hierarchical structures. *Chemical Review*, 102, 2002, p. 4093-4138.

TUNER, T.M.; URBAN, R.M.; SINGH, K.; HALL, D.J; RENNER, S.M.; LIM, T.H.; TOMLINSON, M.J.; AN, H.S. Vertebroplasty comparing injectable calcium phosphate cement compared with polymethylmetacrylate in a unique canine vertebral body large defect model. *The Spine Journal*, 8, 2008, p. 482-487.

UNGER, R.E.; SARTORIS, A.; PETERS, K.; MOTTA, A.; MIGLIARESI, C.; KUNKEL, M.; BULNHEIM, U.; RYCHLY, J.; KIRKPATRICK, C. J. Tissue-like self-assembly in cocultures of endothelial cells and osteoblasts and the formation of microcapillary-like structures on three-dimensional porous biomaterials. *Biomaterials*, 28, 2007, p. 3965-3976.

VALLET-REGÍ, M.; VILLAREJO, A.L.D. Liberación de fármacos en matrices biocerámicas: avances y perspectivas. Monografía XIX, Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia. 254p.

VALLET-REGÍ, M.; BALAS, F.; ARCOS, D. Mesoporous materials for drug delivery. *Angewandte Chemie International Edition*, 46, 2007, p. 7548-7558.

VALLET-REGÍ, M.; BALAS, F.; COLILLA, M.; MANZANO, M. Bone-regenerative bioceramic implants with drug and protein controlled delivery capability. *Progress in Solid State Chemistry*, 36, 2008, p. 163-191.

VALLET-REGÍ. Evolution of bioceramics within the field of biomaterials. *Comptes Rendus Chimie*, 13, 2010, p. 174-185.

VYAZOVKIN, S. Computational aspects of kinetic analysis. Part C. The ICTAC kinetic project- the light at the end of the tunnel? *Thermochimica Acta*, 355, 2000, p.155-163.

VILLACAMPA, A.I.; GARCÍA-RUIZ, J.M.G. Synthesis of a new hydroxyapatite-silica composite material. *Journal of Crystal Growth*, 211, 2000, p. 111- 115.

WAL, V.D.E.; OLDENBURG, S. J.; HEIJ, T.; GON, A.W.D.V.D.; BRONGERSMA, H. H.; WOLKE, J.G.C.; JANSEN, J.A.; VREDENBERG, A.M. Adsorption and desorption of Ca and PO<sub>4</sub> species from SBFs on RF-sputtered calcium phosphate thin films. *Applied Surface Science*, 252, 2006, p. 3843-3854.

WAN, Y.; ZHAO, D. On the controllable soft-templating to mesoporous silicates. *Chemical Reviews*, 107, 2007, p. 2821-2860.

WANG, H.; ZHAI, L.; LI, Y.; SHI, T. Preparation of irregular mesoporous hydroxyapatite. *Materials Research Bulletin*, 43, 2008, p. 1607-1614.

WANG, S. Ordered mesoporous materials for drug delivery (review). *Microporous and Mesoporous Materials*, 117, 2009, p .1-9.

WIJENAYAKA, A.K.R.; COLBY, C.B.; ATKINS, G.J.; MAJEWSKI, P. Biomimetic hydroxyapatite coating on glass coverslips for the assay of osteoclast activity in vitro. *Journal Material Science: Materials in Medicine*, 2009, 20, p. 1467-1473.

WILSON, R.M.; ELLIOT, J.C.; DOWKER, S.E.P.; RODRIGUEZ-LORENZO, L.M. Rietveld refinements and spectroscopic studies of the structure of Ca-deficient apatite. *Biomaterials*, 26, 2005, p. 1317-1327.

XIA, Z.; LIAO, L.; ZHAO, S. Synthesis of mesoporous hydroxyapatite using a modified hard-templating route. *Materials Research Bulletin*, 44, 2009, p. 1626-1629.

YAO, J.; TJANDRA, W.; CHEN, Y.Z.; TAM, K.C.; MA, J.; SOH, B.J. Hydroxyapatite nanostructure material derived using cationic surfactant as a template. *Journal of Materials Chemistry*, 13, 2003, p. 3053-3057.

YOKOI, T.; YOSHITAKE, H.; TATSUMI, T. Synthesis of anionic-surfactant-templated mesoporous silica using organoalkoxysilane-containing amino groups. *Chemistry of Materials*, 15, 2003, p. 4536-4538.

ZHANG, J.; FUJIWARA, M.; XU, Q.; ZHU, Y.; IWASA, M.; JIANG, D. Synthesis of mesoporous calcium phosphate using hybrid templates. *Microporous and Mesoporous Materials*, 111, 2008, p. 411-416.

ZHANG, C.; LI, C.; HUANG, S.; HOU, Z.; CHENG, Z.; YANG, P.; PENG, C.; LIN, J. Self-activated luminescent and mesoporous strontium hydroxyapatite nanorods for drug delivery. *Biomaterials*. 31, 2010, p.3374-3383.

ZHAO, Y.F.; MA, J. Triblock co-polymer templating synthesis of mesostructured hydroxyapatite. *Microporous and Mesoporous Materials*, 87, 2005, p.110-117.

ZHAO, J.; LU, X.; WENG, J. Macroporous Ti-based composite scaffold prepared by polymer impregnating method with calcium phosphate coatings. *Materials Letters*, 62, 2008, p. 2921-2924.



