

Síntese e caracterização de matrizes porosas de hidroxiapatita para aplicação como fontes radioativas em braquiterapia

Kássio André Lacerda

CNEN/CDTN - Comissão Nacional de Energia Nuclear, Centro de desenvolvimento da Tecnologia Nuclear
Caixa Postal 941, CEP 30123-970, Belo Horizonte, MG. E-mail: kassiolacerda@yahoo.com.br

Fernando Soares Lameiras

CNEN/CDTN - Comissão Nacional de Energia Nuclear, Centro de desenvolvimento da Tecnologia Nuclear
Caixa Postal 941, CEP 30123-970, Belo Horizonte, MG

Viviane Viana Silva

CNEN/CDTN - Comissão Nacional de Energia Nuclear, Centro de desenvolvimento da Tecnologia Nuclear
Caixa Postal 941, CEP 30123-970, Belo Horizonte, MG
UNINCOR - Universidade Vale do Rio Verde de Três Corações
Av. Castelo Branco, 82, Chácara das Rosas, CEP 37410-000, Três Corações, MG

Resumo

Materiais cerâmicos porosos a base de compostos de fosfatos de cálcio (CFC) vêm sendo estudados e desenvolvidos para várias aplicações biomédicas, tais como implantes, sistemas para liberação de drogas e fontes radioativas para braquiterapia. Dois tipos de hidroxiapatita e seus corpos cerâmicos foram caracterizados por uma combinação de diferentes técnicas (fluorescência e difração de raios X, espectroscopia no infravermelho, método BET, análise térmica e microscopia eletrônica de varredura) para avaliar suas características físico-químicas e microestruturais em termos da composição química, fases segregadas, microestrutura, porosidade e estabilidade química e térmica. Os resultados revelaram que esses sistemas apresentaram potencial para o uso como fontes porosas radioativas biodegradáveis capazes de serem carregadas com uma ampla faixa de radionuclídeos para o tratamento do câncer pela técnica de braquiterapia.

Palavras-chave: hidroxiapatita, braquiterapia.

Abstract

Porous ceramic materials based on calcium phosphate compounds (CPC) have been studied aiming at different biomedical applications such as implants, drug delivery systems and radioactive sources for brachytherapy. Two kinds of hydroxyapatite (HAp) powders and their ceramic bodies were characterized by a combination of different techniques (X-rays diffraction and fluorescence, infrared spectrophotometry, BET method, thermal analysis, and scanning electron microscopy) to evaluate their physico-chemical and microstructural characteristics in terms of chemical composition, segregated phases, microstructure, porosity, and chemical and thermal stability. The results revealed that these systems presented potential for use as porous biodegradable radioactive sources able to be loaded with a wide range of radionuclides for cancer treatment by the brachytherapy technique.

Keywords: hydroxyapatite, brachytherapy.

1. Introdução

Um dos segmentos em ascensão na área de biomateriais é o desenvolvimento de sistemas à base de cerâmicos de fosfatos de cálcio (CFC), tendo em vista sua biocompatibilidade, características físico-químicas e microestruturais e propriedades mecânicas similares às dos tecidos duros (HSU, 2002; Ivanova, 2001). Matrizes sintéticas de hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, principal fosfato de cálcio constituinte dos tecidos ósseos e dentários, vêm sendo alvo de investigações para aplicações como material para implantes (Kinnari, 2004; Milev, 2003; Silva, 2001), sistemas para liberação de drogas (Barralet, 2004; Itokazu, 1998), fontes radioativas para braquiterapia (IBT, 1997; Nath, 1997; FOCAL, 1997) e engenharia de tecidos (Chen, 2004; Bloon, 2002).

O processo de biodegradação dos CFC tem sido estudado (Itokazu, 1998; Oonishi, 1998; Legeros, 1993; Narasara-ju, 1996; Silva, 1996), mostrando uma dependência de vários fatores, como composição química (associada à razão molar Ca/P), solubilidade e microestrutura do material, bem como pH do meio fisiológico e fatores biológicos.

Uma aplicação interessante para matrizes porosas biodegradáveis de CFC está direcionada à incorporação de diferentes radionuclídeos em suas estruturas para tratamento terapêutico de câncer pela técnica de braquiterapia. A física e procedimento clínico da braquiterapia (Nath, 1997) trata do uso de pequenas fontes radioativas para tratamento *in situ* de câncer em diferentes locais do corpo. As vantagens da braquiterapia, quando comparada com a terapia de feixe externo (teleterapia), são várias. A localização da dose no volume tumoral, os gradientes de dose em torno do implante e a homogeneidade da dose dentro do tumor são melhores que aqueles da teleterapia.

Esse trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar matrizes cerâmicas de hidroxiapatita de cálcio (HA) e comercial (HACL) com potencialidade para aplicação como fontes radioativas

porosas biodegradáveis em braquiterapia para tratamento de tumores de câncer. Combinação de diferentes técnicas (fluorescência e difração de raios X, espectroscopia no infravermelho, método BET, análise térmica TG-DTA e microscopia eletrônica de varredura) foram utilizadas para avaliação da composição química, fases presentes, microestrutura, porosidade e estabilidade química e térmica dos sistemas investigados.

2. Materiais e métodos

Síntese dos pós

Pós de hidroxiapatita (HA) foram preparados a partir da co-precipitação de volumes iguais de soluções aquosas de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 1M e $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0,6M em $\text{pH} > 10$ e meio amoniacal à temperatura ambiente e sob agitação constante. O precipitado foi filtrado a vácuo com água deionizada quente, acetona e éter de petróleo. Posteriormente, foi seco em estufa e calcinado ao ar à temperatura de 800°C.

Um pó comercial de hidroxiapatita (HACL), da Vetec Química Fina Ltda, foi utilizado para fins comparativos.

Compactação e sinterização dos pós

Os pós de HA e de HACL foram compactados axialmente em uma prensa hidráulica (CIOLA), utilizando-se uma matriz cilíndrica de base flutuante ($\phi = 0,81$ cm) à pressão de 100 MPa. Os corpos a verde obtidos foram, então, sinterizados ao ar à temperatura de 900°C.

Caracterização dos pós e corpos cerâmicos

A composição química dos pós foi determinada utilizando-se um espectrômetro de fluorescência de raios X da RIGAKU, modelo 3134, com tubo de cromo e cristais analisadores de fluoreto de lítio (LiF) e ditartarato de etileno de amina (EDDT).

Um difratômetro de policristais de varredura θ - 2θ , marca RIGAKU, modelo Geigerflex, semi-automático e tubo de cobre e radiação $\text{Cu}_{K\alpha}$ foi utilizado para determinação de fases e cristalinidade dos pós investigados (JCPDS, 2003).

Os valores de área superficial específica para os pós foram determinados a partir de um analisador BET, modelo Quantachrome Nova-1200, por adsorção de nitrogênio.

Um espectrofotômetro FTIR, marca GALAXY-MATSON, modelo 3020, foi empregado na identificação de grupos funcionais, utilizando-se pastilhas de KBr, para as amostras sólidas.

Um termoanalisador da marca NETZSCH (Laboratório de Termoanálise do Departamento de Química - DQ da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG), modelo STA 409EP, para análise simultânea TG-DTA com atmosfera dinâmica de gás N_2 (ultra puro) e fluxo de 110 mL/min e taxa de aquecimento de 10°C/min, foi utilizado para avaliação da estabilidade térmica e de transformação de fases para os pós estudados.

As características microestruturais dos corpos cerâmicos (forma e tamanho de partículas, poros, grãos, aglomerados) foram avaliadas, utilizando-se um microscópio eletrônico de varredura JEOL, modelo JSM-840A, do Laboratório de Microscopia Eletrônica e Microanálise, no Departamento de Física/UFMG do consórcio UFMG-CDTN.

Medidas de densidade e de porosidade (aberta e total) dos corpos cerâmicos obtidos foram determinadas pelos métodos de penetração e imersão em xilol e geométrico.

3. Resultados e discussão

Na Tabela 1 estão representados os dados de composição química, área superficial, densidade e porosidade para os pós e corpos cerâmicos investigados.

A composição química do pó de HA apresentou teores de cálcio e fósforo

superiores aos do pó de HA. A razão molar Ca/P é um parâmetro para se avaliar o comportamento biodegradável de um material em fluidos fisiológicos. A degradação é função da estequiometria. Quando a razão molar Ca/P for diferente do valor estequiométrico de 1,67 (Narasaraju & Phebe), o material degrada e é absorvido pelo corpo. O pó de HA apresentou um valor de razão molar Ca/P próximo ao estequiométrico. Por sua vez, o pó de HA. CL revelou um valor abaixo do valor estequiométrico (1,67), exibindo características típicas de hidroxiapatita carbonatada.

Os valores de áreas superficiais específicas demonstrados na Tabela 1 para ambos os pós estão próximos àqueles reportados na literatura para hidroxiapatita (Lacerda, 2005).

Os métodos de penetração e imersão em xilol (PI) e geométrico (G) foram empregados na determinação da densidade, porosidade aberta e total dos corpos cerâmicos. Os valores de densidade obtidos por ambos métodos e amostras foram próximos e se apresentaram na ordem de 1,4 g/m³. Os dois pós estudados revelaram uma baixa densificação do material com porosidade total da ordem de 55% e porosidade aberta da ordem de 54%.

Os resultados de difração de raios X (Figura 1) revelaram que ambos os pós são cristalinos, embora a presença de fases amorfas também tenha sido observada. Verificou-se que o pó HA. CL é constituído, basicamente, de hidroxiapatita de

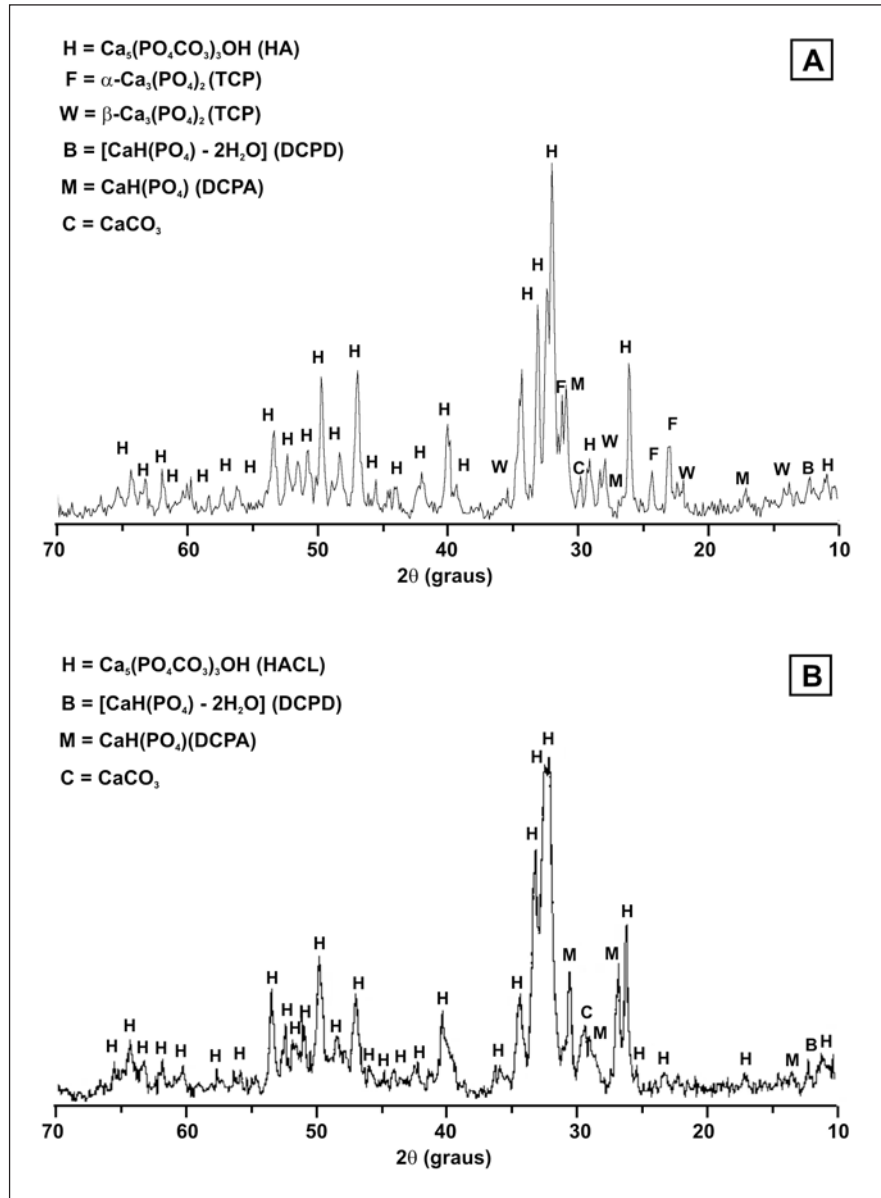


Figura 1 - Difractogramas dos pós de HA (a) e HA. CL (b).

Tabela 1 - Dados experimentais dos pós e matrizes de HA e HA. CL.

Amostras	Dados dos Pós				Dados das Matrizes			
	Composição Química				ρPI(g/m ³)	ρG(g/m ³)	PA (%)	PT (%)
	Ca % _(p/p)	P % _(p/p)	Ca/P (molar)	A _s (m ² /g)				
HA	39,00± 0,90 ^(1, 2)	18,70±1,07 ^(1, 2)	1,62±0,13 ⁽¹⁾	17,18±3,88 ⁽¹⁾	1,41±0,05 ⁽¹⁾	1,36±0,01 ⁽¹⁾	53,60±0,20 ⁽¹⁾	55,30±1,35 ⁽¹⁾
HA. CL	37,10±10,08 ^(1, 2)	18,40±0,62 ^(1, 2)	1,56±0,01 ⁽¹⁾	31,31±1,25 ⁽¹⁾	1,44±0,01 ⁽¹⁾	1,40±0,01 ⁽¹⁾	52,60±0,51 ⁽¹⁾	54,40±0,50 ⁽¹⁾

A_s - Área superficial específica.

ρPI - Densidade método penetração e imersão.

ρG - Densidade geométrica.

PA - Porosidade aberta.

PT - Porosidade total.

⁽¹⁾Nível de confiança = 95%.

⁽²⁾A determinação de Ca e P para os pós de HA. CL foi realizada com duas amostras e para HA com quatro amostras.

cálcio carbonatada, enquanto que o pó de HA apresenta hidroxiapatita de cálcio como fase predominante. A presença de fases minoritárias solúveis como fosfato de tricálcio (α e β -TCP), fosfato de dicálcio hidratado (DCPD) e anidro (DCPA), e CaCO_3 (Lacerda, 2005; Murugan, 2004; Sivakumar, 1996) foi constatada nos difratogramas de raios X de ambos os pós. A ocorrência dessas fases solúveis sugere um possível comportamento biodegradável em fluidos fisiológicos.

Os espectros no IV relativos aos pós de HA e HACL estão apresentados na Figuras 2. Bandas de estiramento O-H a 3640 cm^{-1} e de P-O (de grupos PO_4) a $1078\text{-}1024\text{ cm}^{-1}$, bem como de água absorvida a 3440 cm^{-1} , são observadas no espectro de HA (Figura 2 a). A presença de bandas de deformação P-O (de grupos PO_4^{3-}) a 1960 , 610 e 560 cm^{-1} e a presença de O-H (de grupos OH) a 640 cm^{-1} também estão presentes nesse espectro. O espectro correspondente à amostra HACL (Figura 2 b) exibe, além das bandas apresentadas anteriormente, bandas adicionais de estiramento C-O a $1454\text{-}1414$, 875 e 861 cm^{-1} típicas do grupo CO_3^{2-} características de hidroxiapatita carbonatadas (Lacerda, 2005; Murugan & Ramakrishna, 2004; Kinnari & Gross, 2004; Sivakumar, 1996).

As curvas TG e DTA para os pós de HA e HACL estão representados na Figura 3. Os resultados revelaram que esses materiais são termicamente estáveis na faixa de temperatura de $25\text{-}900^\circ\text{C}$, com perda de massa total máxima da ordem de 1% para HA e 9% para HACL (Lacerda et al. 2005; Landi, 2003). O pó de HACL apresenta uma instabilidade térmica maior que o pó de HA. Essa instabilidade é demonstrada pela maior perda de massa e está relacionada com a granulometria mais fina do pó de HACL, que com isso provoca um aumento na área superficial específica, conforme demonstrado na Tabela 1. As curvas de DTA, para ambas as amostras, exibiram picos endotérmicos relativos à liberação de moléculas de água (abaixo de 100°C) e picos exotérmicos por volta de 400°C para a amostra HACL (Figura 3 b) e de 460°C para a amostra HA (Figura 3 a)

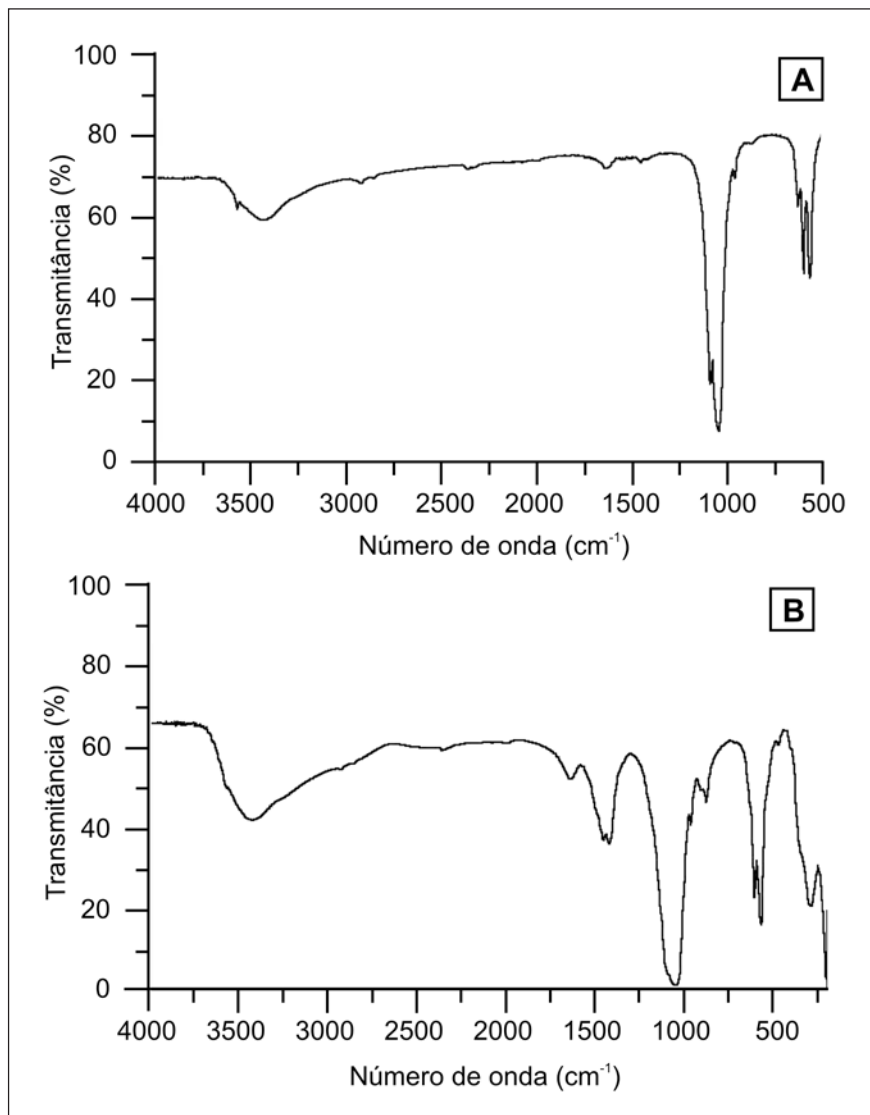


Figura 2 - Espectros de absorção no infravermelho para os pós de HA (A) e HACL (B).

associados à oxidação de solventes residuais e precursores inorgânicos e orgânicos (Lacerda, 2005; Milev et al, 2003). Por outro lado, a curva de DTA para a amostra de HA (Figura 3 a) também apresenta um pequeno pico endotérmico por volta de 200°C , correspondente à transformação de fase DCPD em DCPA.

A partir do processo de sinterização, o que se espera é um aumento do valor da densidade. Entretanto ocorre uma diminuição da mesma. Esse comportamento pode estar associado à perda de massa conforme revelado nas curvas termogravimétricas da Figura 3. Os valores de densificação obtidos são característicos do primeiro estágio da sinteriza-

ção onde ocorre a aproximação das partículas e o grão cresce até as fronteiras das partículas originais, não mudando mais a densidade do material.

As micrografias referentes aos corpos cerâmicos (matrizes) de HA e HACL estão apresentadas nas Figuras 4, 5, 6 e 7, respectivamente. Imagens do topo das matrizes, bem como da região de fratura transversal, podem ser visualizadas com aumentos de 10.000 e 20.000 vezes. A fase mais escura representa a fase hidroxiapatita, e a clara são pequenos grãos de HAp aderidos por atração física na superfície da matriz. As morfologias de ambas as matrizes são similares (Lacerda, 2005; Milev, 2003), com formação predominante de grãos grandes e de con-

tornos bem definidos (Silva, 1998). Entretanto a microestrutura relativa à matriz de HA (Figuras 6 e 7) revelou presença de grãos de maior dimensão em relação à matriz de HA (Figuras 4 e 5), tendo em vista a granulometria mais fina e maior área superficial do pó comercial (Tabela 1). A alta porosidade exibida por ambas as matrizes pode ser atribuída à presença de macroporos e mesoporos interconectados (Murugan & Ramakrishna, 2004; Fabbri, 1995), o que contribui, não só para a penetração de fluidos corpóreos através da estrutura (Landi, 2003), mas, também, para o processo de biodegradação do material.

4. Conclusão

Os pós sintético (HA) e comercial (HA CL) apresentaram características que lhes conferem comportamento biodegradável e boa prensabilidade, sem necessidade do uso de aglomerante. O pó comercial é uma opção interessante para a aplicação proposta.

Os corpos cerâmicos obtidos a partir de ambos os pós apresentaram densidade relativa média de 44% em relação ao valor teórico ($3,16 \text{ g/cm}^3$) com uma porosidade total da ordem de 55% e porosidade aberta da ordem de 54%. A presença de macroporos e mesoporos com aspecto quase uniforme e interconectados favorece uma melhor penetração de fluidos no interior da matriz cerâmica e maior degradação em meios fisiológicos.

Com base nesse resultados, as matrizes investigadas se apresentaram promissoras para aplicação como fontes radioativas para tratamento de câncer por braquiterapia, tendo em vista suas características porosa e biodegradável para incorporação de radionuclídeos e/ou drogas em sua estrutura.

5. Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro do CNPq e do CDTN/CNEN e a colaboração do Laboratório de Análise Térmica do Departamento de Química/UFMG do Laboratório de Microscopia

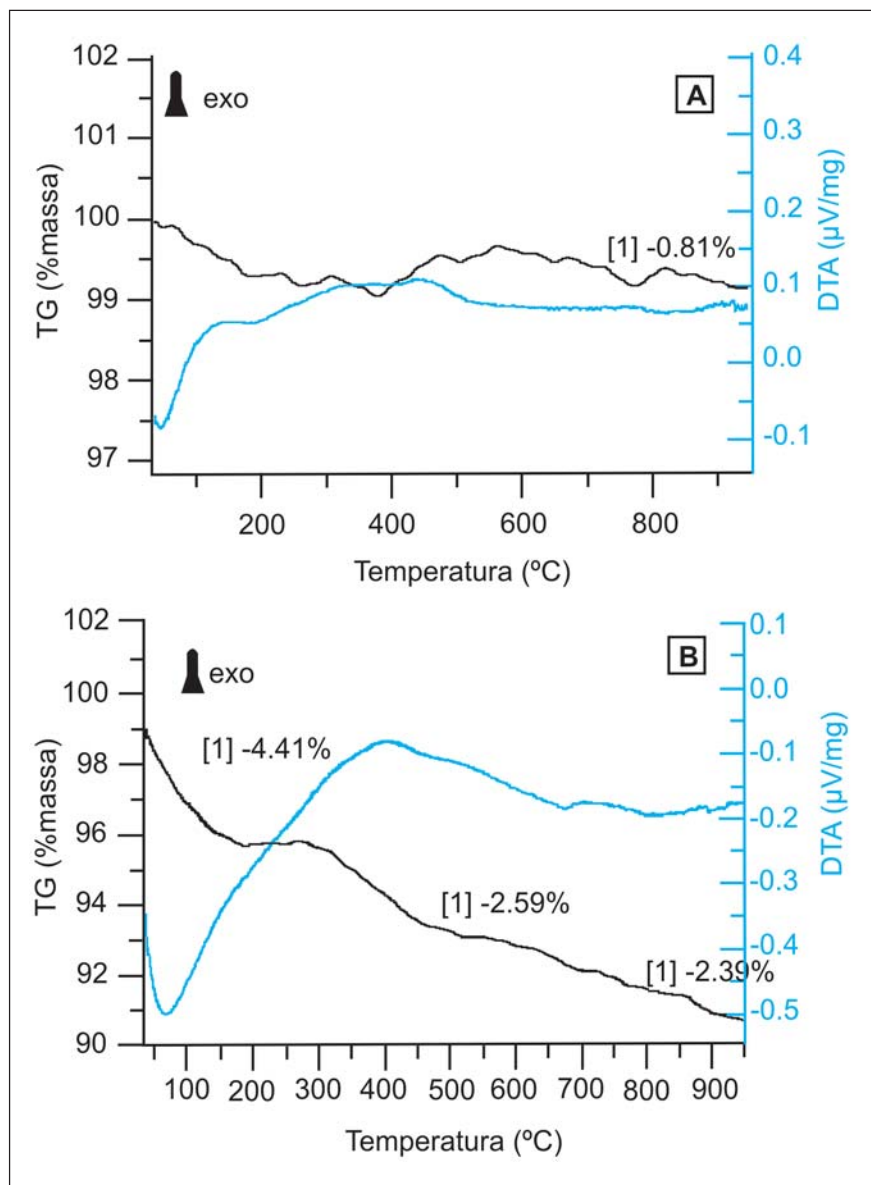


Figura 3 - Curva de TG (preta) e DTA (azul) para os pós de HA (A) e HA CL (B).

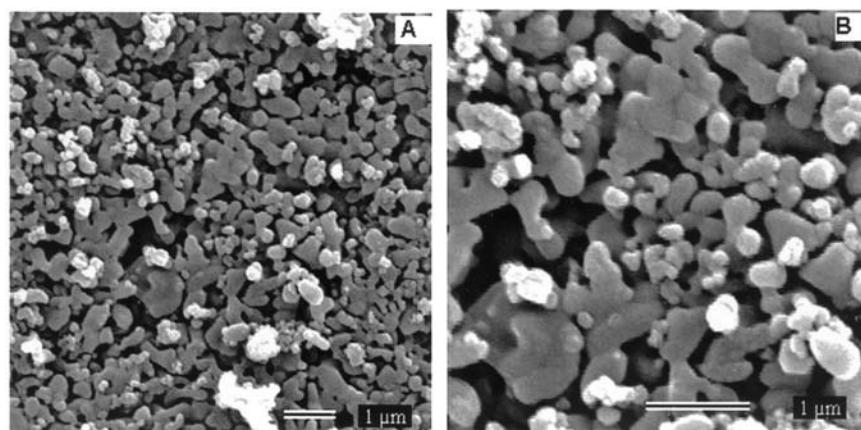


Figura 4 - Micrografias eletrônica de varredura das matrizes sinterizadas de HA tiradas do topo: (a) aumento de 10.000 vezes; (b) aumento de 20.000 vezes.

Eletrônica e Microanálise do Departamento de Física/UFMG do consórcio UFMG-CDTN e do Laboratório Materiais e Combustível Nuclear do Serviço de Materiais e Combustível Nuclear do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear.

6. Referência bibliográfica

- BARRALET, J.E. et al. Cements from nanocrystalline hydroxyapatite. *J Mater Eci Mater Med*, v.15, p. 407-411, 2004.
- BLOOM, E.J. et al., Transformation growth factor-beta 1 incorporation in an alpha-tricalcium phosphate/dicalcium phosphate dihydrate/tetracalcium phosphate monoxide cement: release characteristics and physicochemical properties. *Biomaterials*, v.23, p. 1261-1268, 2002.
- CHEN, T.M. et al. Reconstruction of post-traumatic frontal-bone depression using hydroxyapatite cement. *Ann Plas Surg*, v.52, p. 303-308, 2004.
- FABBRI, M. et al. Hydroxyapatite-based porous aggregates: physico-chemical nature, structure, texture and architecture. *Biomaterials*, v.16, p. 225-228, 1995.
- FERREIRA, R.A.N. *Modelo para o comportamento de microesferas combustíveis de tório e urânio na pelletização*. Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 2000. 241p. (Tese de Doutorado em Engenharia Química).
- FOCAL, INC. Richard D. Leavitt; Luis Avila. *Polymeric delivery of radionuclides and radiopharmaceuticals*. WO 97/33628, 18 sept. 1997.
- HSU, C. A study on thermal behavior of uncalcined $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and CaCO_3 mixtures. *Termochimica*, v. 392-393, p.157-161, 2002.
- IBT TECHNOLOGY PARTNERS. Roy Coniglione; Jonh L. Russel Jr. *Radioisotope dispersed in a matrix brachytherapy*. WO 97/19706, 5 jun. 1997.
- ITOKAZU, M. et al. Synthesis of antibiotic-loaded interporous hydroxyapatite blocks by vacuum method and in vitro drug release testing. *Biomaterials*, v. 19, p. 817-819, 1998.
- IVANOVA, T.I. et al. Crystal structure of calcium-deficient carbonated hydroxyapatite. Thermal Decomposition. *Journal of Solid Stade Chemistry*, v. 160, p. 340-349, 2001.
- JCPDS - Joint Committee on Powder Diffraction Standards / International Center for Diffraction Data-ICDD, Alphabetical Indexes, Powder Diffraction File, Sets 1-52, Pennsylvania:JCPDS / ICDD, 2003, 862p.

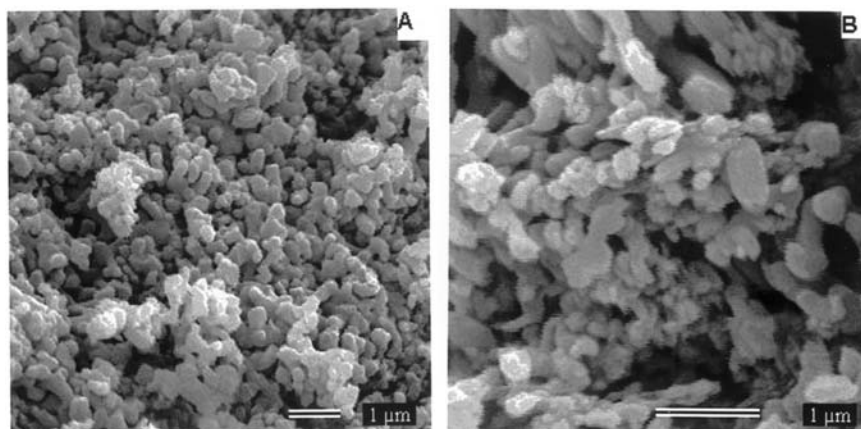


Figura 5 - Micrografias eletrônica de varredura das matrizes sinterizadas de HA tiradas da fratura transversal:: (a) aumento de 10.000 vezes; (b) aumento de 20.000 vezes.

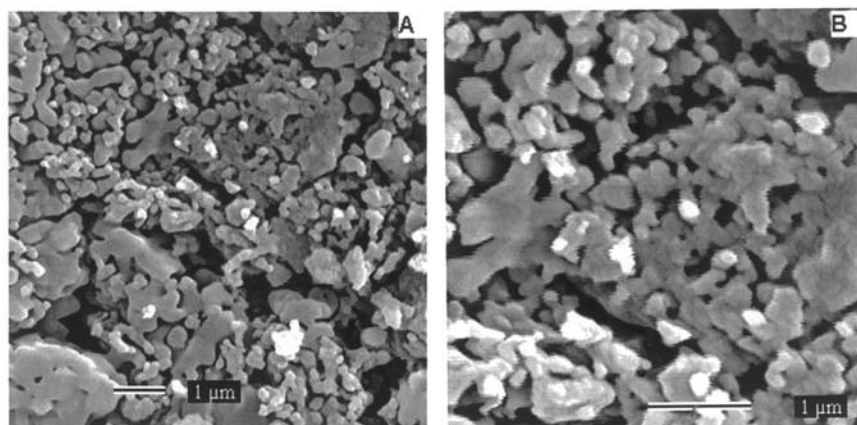


Figura 6 - Micrografias eletrônica de varredura das matrizes sinterizadas de HACL tiradas do topo: (A) aumento de 10.000 vezes e (B) 20.000 vezes.

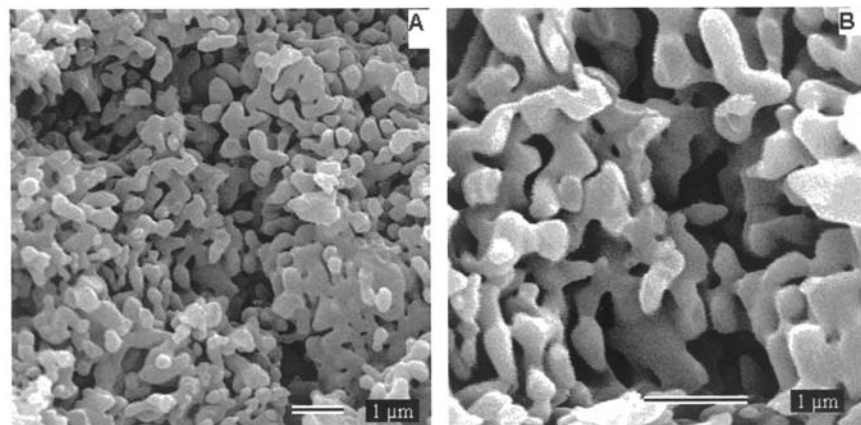


Figura 7 - Micrografias eletrônica de varredura das matrizes sinterizadas de HACL tiradas da fratura transversal: (A) aumento de 10.000 vezes e (B) 20.000 vezes.

- JCPDS - Joint Committee on Powder Diffraction Standards / International Center for Diffraction Data-ICDD, Hanawalt Search Manual / Inorganic Phases, Powder Diffraction File, Sets 1-52, Pennsylvania: JCPDS/ICDD, 2003, 1133p.
- KINARRI, A.B., GROSS, K.A. Influence of fluorapatite on the properties of thermally sprayed hydroxyapatite coatings. *Biomaterials*, v. 25, p. 4935-4945, 2004.
- LACERDA, K.A. *Obtenção de matrizes bioabsorvíveis à base de hidroxiapatita para aplicação em braquiterapia*. Belo Horizonte: Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Comissão Nacional de Energia Nuclear, 2005, p. 95. (Dissertação de Mestrado em Ciência e Tecnologia das Radiações. Minerais e Materiais).
- LANDI, A. et al. Carbonated hydroxyapatite as bone substitute. *Journal of the European Ceramic Society*, v.23, p.2931-2937, 2003.
- LEGEROS, R.Z. Biodegradation and bioresorption of calcium phosphates ceramics (Review). *Clin Mat*, v.14, p.65-88, 1993.
- MILEV, A. et al. Morphological stability of hydroxyapatite precursor. *Materials Letter*, v.57, p.1960-1965, 2003.
- MURUGAM, R., RAMAKRISHNA, S. Bioresorbable composite bone paste using polysaccharide based nano hydroxyapatite. *Biomaterials*, v. 25, p. 3829-3835, 2004.
- NARASARAJU, T. S. B.; PHEBE, D. E. Some physico-chemical aspects of hydroxylapatite. *Jornal of Materials Science*, v.31, p. 1-21, 1996.
- NATH, R. et al. Code of practice for brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 56. *Med Phys*, v.24, n. 10, p. 1567-1598, 1997.
- OONISHI, H., OOMAMIUDA, K. Degradation/resorption in bioactive ceramics in orthopaedics. in: J Black, G Hastings (eds.). *Handbook of Biomaterials Properties*. London: Chapman & Hall, 1998. p. 406-419.
- SILVA, V.V. et al. Microstructural and mechanical study of zirconia-hydroxyapatite (ZH) composite ceramic for biomedical applications. *Composites Science and Technology*, v.61, p.301-310, 2001.
- SILVA, V.V., FERNANDES, R.Z.D. Caracterização físico-química de pós e cerâmicos de hidroxiapatita (HA). *Cerâmica*, v.42, n. 276, p.431-434, 1996.
- SILVAKUMAR, S. et al. Development of hydroxyapatite derived from Indian coral. *Biomaterials*, v. 17, p.1709-1714, 1996.

Artigo recebido em 07/07/2005 e
aprovado em 21/04/2006.

REM - Revista Escola de Minas 70 anos divulgando CIÊNCIA.

REM: a mais antiga revista técnico-
científica do setor mineiro-metalúrgico.

www.rem.com.br
