

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE CERÂMICAS DE TRICÁLCIO FOSFATO DOPADAS COM ZINCO

K.C. Kai¹, V. Ussui², A.H.A. Bressiani² e J. Marchi¹

¹Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH), Universidade Federal do ABC (UFABC), Campus Santo André, SP, Brasil

²Centro de Ciência e Tecnologia de Materiais (CCTM), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), São Paulo, SP, Brasil

¹R. Santa Adélia, 166, Bangu, Santo André, SP, 09210-170, Brasil
E-mail: kai.kc@hotmail.com, juliana.marchi@ufabc.edu.br

RESUMO

Devido a sua biocompatibilidade, o tricálcio fosfato (TCP) é utilizado como biomaterial para substituição e reconstituição óssea. O zinco (Zn) pode substituir o cálcio na estrutura cristalina do TCP ao ser adicionado em pequenas quantidades, podendo resultar em efeitos estimulatórios na formação óssea in vitro e in vivo. Neste trabalho, TCP puro e Zn-TCP, com fórmula geral $(Ca_{1-x}Zn_x)_3(PO_4)_2$ e $0 \leq x \leq 0,0225$, foram preparados por síntese via úmida, a partir dos precursores $Ca(OH)_2$, H_3PO_4 e ZnO , depois calcinados a $800^\circ C$ e caracterizados através de difração de raios X, área de superfície específica, distribuição de tamanho de aglomerado, análise térmica diferencial e microscopia eletrônica de varredura. Os resultados demonstraram que a adição de pequenas quantidades de Zn resultou em TCP com boa densificação e maior área de superfície específica, podendo ser promissor enquanto biomaterial devido ao efeito estimulatório do zinco associado ao não prejuízo das propriedades mecânicas do material.

Palavras-chave: tricálcio fosfato, zinco, caracterização, síntese.

INTRODUÇÃO

Com o contínuo aumento da expectativa de vida também há o aumento da demanda por biomateriais, uma vez que o envelhecimento da população envolve a deterioração progressiva de todos os tecidos com a idade e o surgimento de doenças resultantes dessa degeneração, sendo a mais conhecida a osteoporose^{1,2}. O tricálcio fosfato (TCP), cuja fórmula geral é $Ca_3(PO_4)_2$, pode ser empregado como material para substituição óssea devido a sua biocompatibilidade³ e osteointegração, propriedades estas conferidas pela sua composição química similar à do osso. Pelo fato de possuir uma alta taxa de absorção no organismo humano, permite o crescimento ósseo durante a degradação progressiva do material⁴. As cerâmicas de tricálcio fosfato apresentam dificuldade na sinterização, uma vez que em altas

temperaturas pode ocorrer a transformação de β -TCP em α -TCP, o que reduz as propriedades mecânicas⁵, sendo esta uma das razões da importância para a realização de estudos envolvendo a substituição iônica em cerâmicas de tricálcio fosfato. O magnésio tem sido um dos principais íons estudados como substituinte do cálcio na rede cristalina do tricálcio fosfato para aumentar a resistência mecânica. Marchi *et al.*¹² demonstraram que a adição de até 1,5 mol% de magnésio aumentou a temperatura de transição $\beta \rightarrow \alpha$ para 1330°C e acelerou o processo de densificação durante a sinterização do β -TCP.

O zinco é conhecido por seu efeito estimulatório direto na mineralização do osso *in vitro*, podendo estimular a formação em cultura de tecidos e atuando como um ativador do metabolismo ósseo.⁶ Retardo de crescimento e da maturidade sexual tem sido associados com a deficiência de zinco.⁷ O zinco é um micronutriente necessário em pequenas quantidades no corpo humano⁸, integrante de diversas metaloenzimas e necessário para o metabolismo de ácidos nucléicos e síntese protéica.⁹

Cerâmica de tricálcio fosfato dopada com zinco (ZnTCP: $\text{Ca}_{3-x}\text{Zn}_x(\text{PO}_4)_2$) mostrou-se biocompatível e um carreador adequado de zinco¹⁰. O objetivo deste trabalho foi a síntese e a caracterização físico-química de cerâmicas a base de fosfato de cálcio dopadas com zinco.

MATERIAIS E MÉTODOS

A síntese para a obtenção dos pós foi realizada pelo método de neutralização, onde hidróxido de cálcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) foi solubilizado em água deionizada, sob agitação mecânica e temperatura ambiente, obtendo-se uma solução de 0,1M. Nas sínteses onde se pretendeu substituir o íon Ca^{2+} por Zn^{2+} , o precursor utilizado foi o óxido de zinco (ZnO), este adicionado a solução aquosa de hidróxido de cálcio. A seguir, adicionou-se uma solução aquosa de ácido ortofosfórico (H_3PO_4 , 85%) 0,3M a 8 mL/min, sob agitação mecânica. A suspensão obtida foi deixada por 24 horas em descanso e depois foi filtrada, lavada com água deionizada e liofilizada, obtendo-se os pós de fosfato de cálcio secos nas seguintes composições: TCP puro, TCP com 1,125 e 2,25 mol% de zinco (Zn 0%, Zn 1,125% e Zn 2,25%, respectivamente). Valores de área de superfície específica foram obtidas pelo método de Brunauer Emmet Teller (BET, NOVA 1000, Quanta Chrome). Para remover a água absorvida presente na estrutura, os pós de aproximadamente 1,0 g foram aquecidos a

temperatura de aproximadamente 250°C antes das análises (Degasser NOVA1000, Quanta Chrome). Foi utilizado nitrogênio como gás de adsorção. As distribuições de probabilidade de aglomerados e os tamanhos médios de aglomerados foram determinados pela técnica de espalhamento de feixe de laser (Granulometer 1064, CILAS). Para reduzir a tendência de aglomeração das partículas, os pós foram tratados por ultrassom em dispersante pirofosfato tetrassódio ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) e água deionizada como solvente por 60 segundos. Análise térmica diferencial (DTA, STA 409, Netzsch) foi realizada em fluxo dinâmico de ar, pelo período de 1 hora, pico de temperatura de 1450°C, com taxa de aquecimento de 10°C/min e alumina como material de referência. Para a avaliação do comportamento durante a sinterização, análises dilatométricas (DIL E7/402, Netzsch) foram realizadas em tubo de alumina usando as mesmas condições de temperatura da análise térmica.

Para que ocorresse a mudança da fase CDHA para β -TCP, os pós sintetizados foram calcinados em forno LINDENBERG/Blue, pelo período de 1 hora, sob temperatura de 800°C, com taxa de aquecimento de 10°C/min. Os pós calcinados foram analisados através de difração de raios-X (DRX, Multiflex, Rigaku), na faixa angular de 2θ entre 10° e 40°, passo de varredura de 2°/min. Os espectros de difração resultantes foram analisados utilizando-se o programa Search-Mach e comparados com o banco de dados PDF-ICDD para identificação das fases presentes. Valores de área de superfície específica foram obtidas pelo método de Brunauer Emmet Teller. As distribuições de probabilidade de aglomerados e os tamanhos médios de aglomerados foram determinados pela técnica de espalhamento de feixe de laser. A morfologia dos aglomerados foi avaliada por Microscopia Eletrônica de Varredura de Alta Resolução (MEV-FEG, JSM 6701S, JEOL). Os pós foram conformados por prensagem uniaxial, com pressão de aproximadamente 40 MPa, em matriz cilíndrica de 6,5mm de diâmetro e depois realizadas as medidas das dimensões (altura e diâmetro, em triplicata) e massa das amostras, para o cálculo da densidade geométrica.

As amostras conformadas por prensagem uniaxial foram sinterizadas em forno LINDENBERG/Blue, a uma temperatura de 1200°C e 1300°C, pelo período de 1 hora, com taxa de aquecimento de 10°C/min. A retração linear e a densidade geométrica foram determinadas por medidas das dimensões e massa das amostras após a sinterização. As fases cristalinas foram analisadas através de difração de raios X.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 mostra os padrões de difração de raios-X dos pós de tricálcio fosfato após calcinação a 800°C/1h, sinterizados a 1200°C e 1300°C por 1 hora. Pode-se observar que em todos os materiais sintetizados foram encontradas a fase Whitlockita, o que indica a presença de β -TCP nas amostras. Após a síntese à temperatura ambiente, obtém-se a fase CDHA. A temperatura de 800°C foi suficiente para a completa transformação de fase CDHA \rightarrow β -TCP. No caso da amostra com 2,25 mol% de Zn calcinada, também foi encontrada a fase cristalina corresponde ao ZnO₂ (óxido de zinco), o que sugere que nem todo o zinco foi incorporado a rede cristalina do TCP. Posteriormente, será feita difração de raios X com luz síncrotron de alta resolução e baixo ângulo no Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS), para melhor entendimento da estrutura cristalina dos materiais.

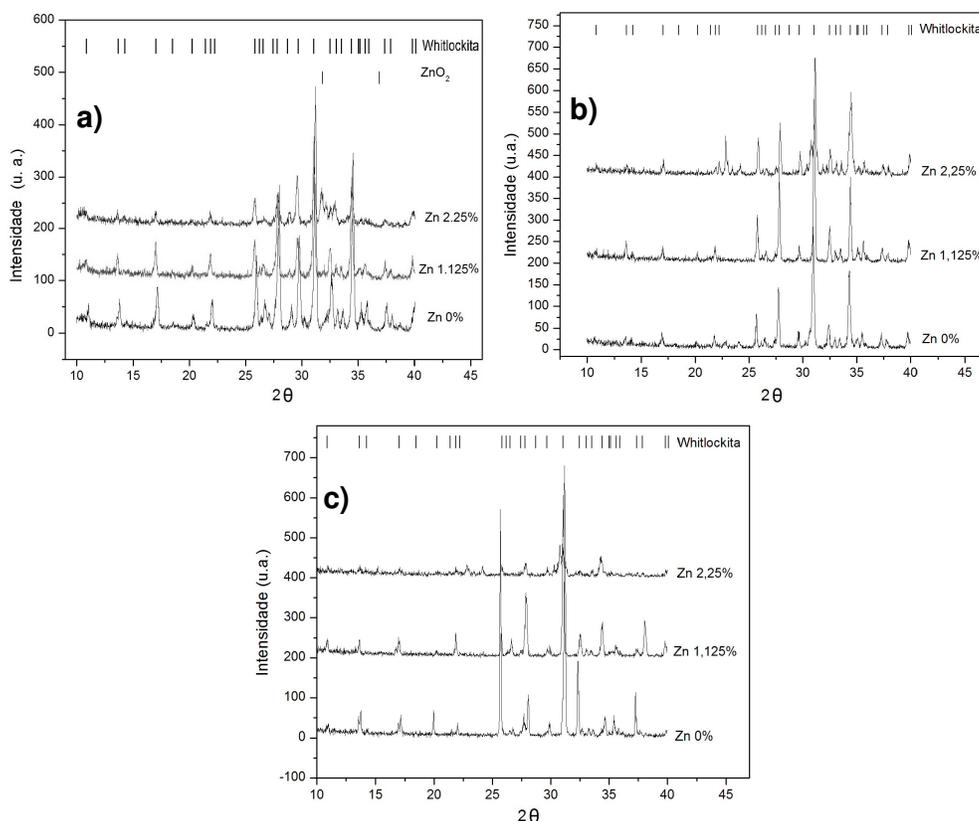


Figura 1: Padrões de difração de raios X dos pós de tricálcio fosfato a) calcinados a 800°C, b) sinterizados a 1200°C, c) sinterizados a 1300°C.

Na Figura 2 são apresentados os valores de área de superfície específica dos pós. Com a calcinação, a área de superfície específica diminui para as três

composições devido à difusão controlada na superfície das partículas. A área de superfície específica aumenta quanto maior é a quantidade de zinco adicionada a síntese dos pós de tricálcio fosfato, quando se considera a mesma temperatura de calcinação. Estes dados sugerem que a incorporação do Zn na rede cristalina aumenta a área de superfície específica e, conseqüentemente, aumenta a reatividade do pó à base de TCP.

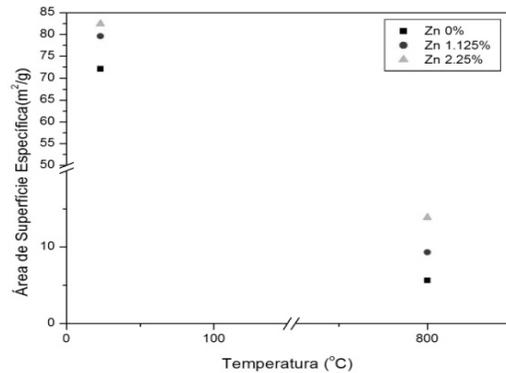


Figura 2: Área de superfície específica dos pós de tricálcio fosfato com diferentes quantidades de substituição por Zn como sintetizados e após calcinação a 800°C/1h.

A Figura 3 apresenta as distribuições de diâmetro de aglomerados das cerâmicas de fosfato de cálcio como sintetizadas e calcinadas a 800°C/1h, mostrando que antes e após a calcinação as amostras apresentam-se na forma de aglomerados. A partir do comportamento das curvas, pode-se calcular o diâmetro médio de aglomerados d50, conforme apresentado na Tabela 1.

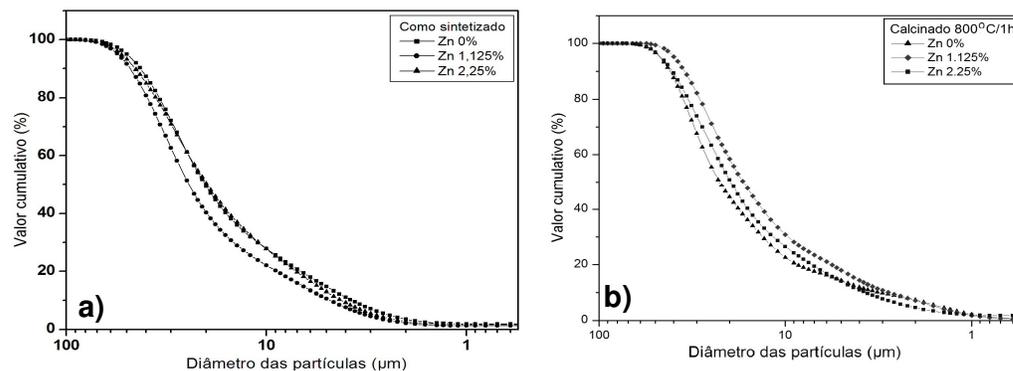


Figura 3: Distribuição de diâmetro de partículas dos pós de fosfato de cálcio puro e com substituição por Zn: a) como sintetizados, b) calcinados a 800°C/1h.

Com a calcinação, os pós de tricálcio fosfato puro e com 2,25 mol% de zinco apresentaram aumento nos valores de d50. Entretanto, o mesmo não é observado para os pós com 1,125% de zinco.

Tabela 1: Valores de d50 (μm) dos pós de cálcio fosfato com diferentes quantidades de substituição por Zn (mol%)

	Zn 0%	Zn 1,125%	Zn 2,25%
Como sintetizado	20,4	24,1	19,5
Calcinado a 800°C/1h	23,0	17,0	20,0

Dados referentes à distribuição de probabilidade dos aglomerados são apresentados na Figura 4. Todas as distribuições dos pós antes da calcinação são bimodais, independente do teor de zinco (Figura 4a). No entanto, nas amostras com adição de zinco, a calcinação a 800°C/1h (Figura 4b) alterou a distribuição de probabilidade para um comportamento trimodal, indicando a obtenção de aglomerados de diâmetros diferentes, podendo assim aumentar a sinterabilidade do pó pela facilidade no empacotamento das partículas. Nas amostras com zinco houve um alargamento do pico com maior intensidade, o que indica que as partículas estão se aglomerando.

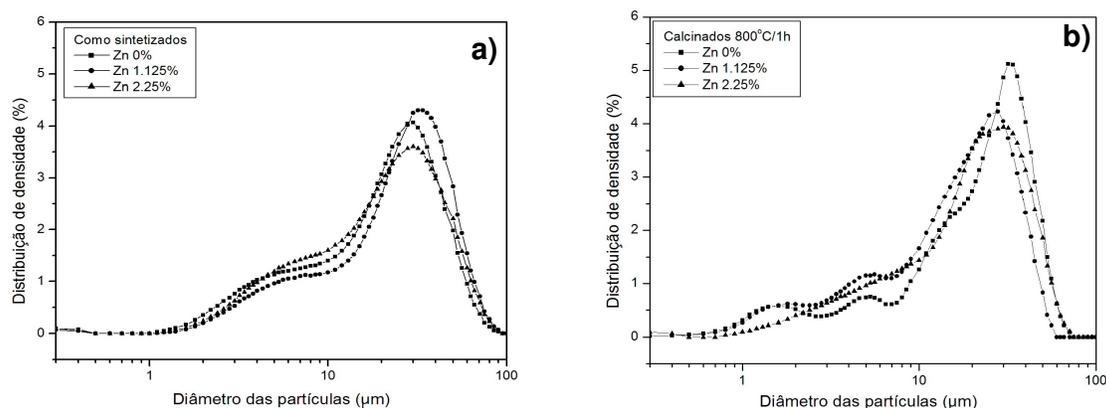


Figura 4: Distribuição de probabilidade de aglomerados de pós de fosfato de cálcio puro e com substituição por Zn: a) como sintetizados, b) calcinados a 800°C/1h.

A morfologia dos pós de TCP calcinados a 800°C/1h foi avaliada por MEV-FEG para evidenciar a influência da incorporação do zinco no tamanho e na morfologia das partículas (Figura 5). Comparando-se as micrografias obtidas, é evidente a significativa redução no tamanho dos aglomerados nas amostras com 2,25 mol% de

Zn. Este resultado está de acordo com Bandyopadhyay *et al.*¹¹, que mostraram que em amostras com até 2,5% em peso de zinco houve redução no tamanho dos grãos do TCP.

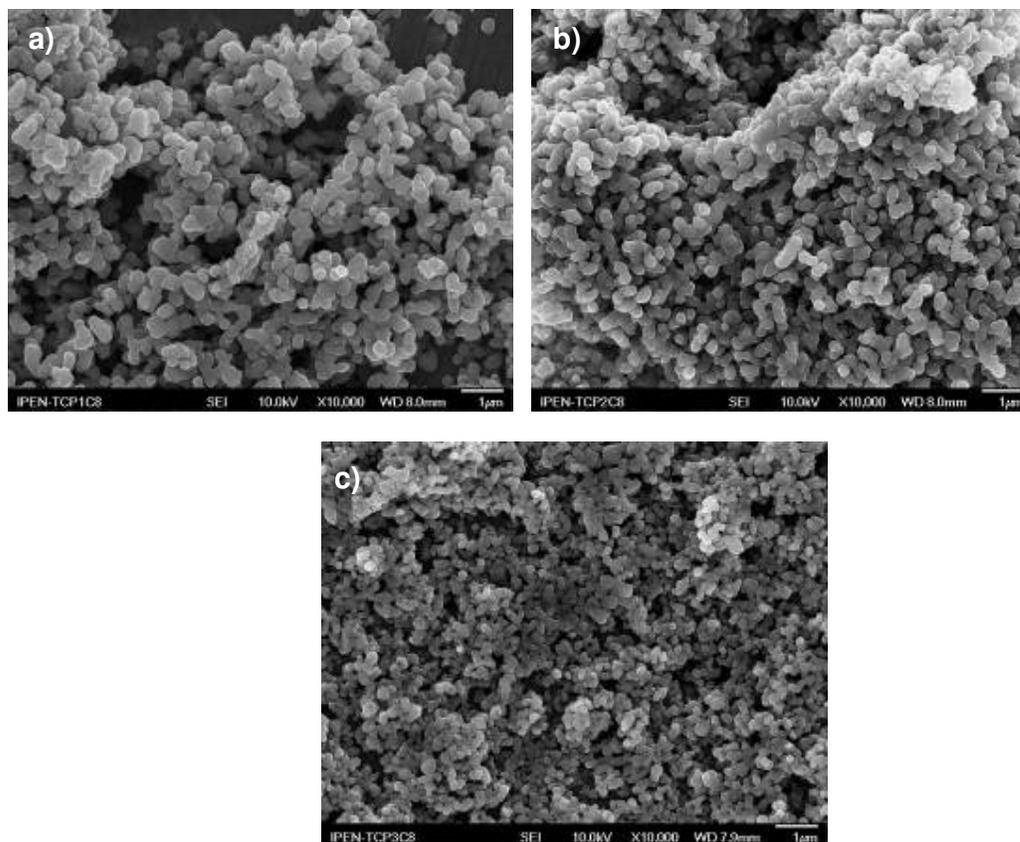


Figura 5: Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG) de pós de fosfato de cálcio calcinados a 800°C/1h: a) Zn 0%, b) Zn 1,125% e c) Zn 2,25%.

A Figura 6 apresenta a influência da substituição do cálcio por zinco na rede cristalina do TCP sobre a transformação de fases das amostras, determinada pela análise térmica diferencial. Em todos os pós até 200°C é observado um processo endotérmico relacionado à perda de água absorvida e água estrutural. A transformação de CDHA →TCP é caracterizada por uma reação exotérmica seguida imediatamente por um processo endotérmico correspondente a desidroxilação do CDHA e, conseqüentemente, a formação da fase β -TCP¹², o que ocorre a aproximadamente 790°C para Zn 0% e Zn 1,125%. Outros picos endotérmicos são observados nas temperaturas 1277°C (Zn 1,125%) e 1297°C (Zn 0%), associados com a transformação β -TCP→ α -TCP. Esta técnica de análise não permitiu inferir as

temperaturas de mudanças de fases para a amostra Zn 2,25%, devido a relativa grande quantidade de zinco incorporada na rede do TCP.

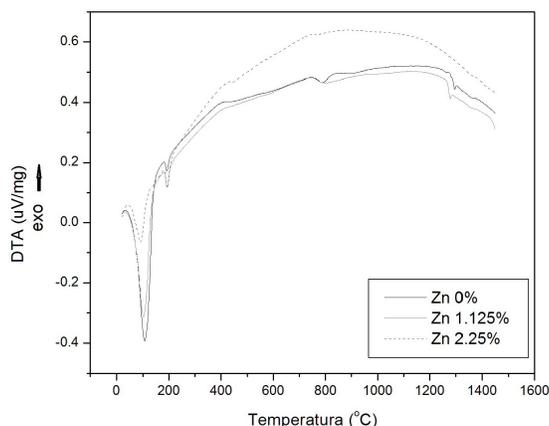


Figura 6: Análise térmica diferencial (DTA) de pós de tricálcio fosfato com diferentes quantidades de substituição por zinco.

Para completar as análises de comportamento térmico e inferir as temperaturas de mudança de fases $CDHA \rightarrow \beta\text{-TCP}$ e $\beta\text{-TCP} \rightarrow \alpha\text{-TCP}$, as amostras foram analisadas por dilatometria (Figura 7). Na Figura 7a, o gráfico relaciona a retração linear em função da temperatura para as amostras com diferentes quantidades de zinco. A amostra Zn 0% apresenta uma grande retração em temperatura aproximada de 100°C , o que se deve a perda de água absorvida. Até a temperatura de aproximadamente 800°C , as amostras apresentaram estabilidade quanto a retração linear, a exceção da amostra com maior quantidade de zinco adicionada. A partir de 800°C , pode-se observar que todas as amostras apresentam início da retração linear, devido ao rearranjo das partículas devido à transformação de fase $CDHA \rightarrow \beta\text{-TCP}$, cujas densidades teóricas são $2,97 \text{ g/cm}^3$ para CDHA e $3,07 \text{ g/cm}^3$ para $\beta\text{-TCP}$. Em torno de 1200°C , observa-se que os fenômenos de retração devido a sinterização e expansão devido à transformação de fase $\beta\text{-TCP} \rightarrow \alpha\text{-TCP}$ (a fase $\alpha\text{-TCP}$ tem densidade teórica de $2,86 \text{ g/cm}^3$) são concorrentes. Quanto maior a quantidade de zinco na rede cristalina do TCP, menor foi a retração linear final das amostras, indicando que o Zn inibe a retração a partir de 1300°C . A Figura 7b apresenta a taxa de retração linear em função da temperatura das amostras de tricálcio fosfato com diferentes porcentagens de substituição por Zn. O primeiro pico, em torno de 130°C , refere-se a perda de água estrutural das amostras, uma vez que não foram calcinadas previamente. Os picos observados a $730\text{-}840^{\circ}\text{C}$ caracterizam

a transformação de fase de CDHA para β -TCP, como demonstrado pela análise térmica diferencial. O máximo de retração linear ocorreu nas temperaturas de 980°C para Zn 0%, 1060°C para Zn 1,125% e 1040 °C para Zn 2,25%. As temperaturas de transformação de fase $\beta \rightarrow \alpha$ TCP pode ser observada em 1245°C para Zn 0% e 1225°C para Zn 1,125%, indicando que a introdução de zinco na rede cristalina do TCP reduziu esta temperatura. Semelhante à retração linear, não se conseguiu indentificar a temperatura de transformação $\beta \rightarrow \alpha$ TCP para a amostra com maior teor de zinco em substituição na rede cristalina do TCP.

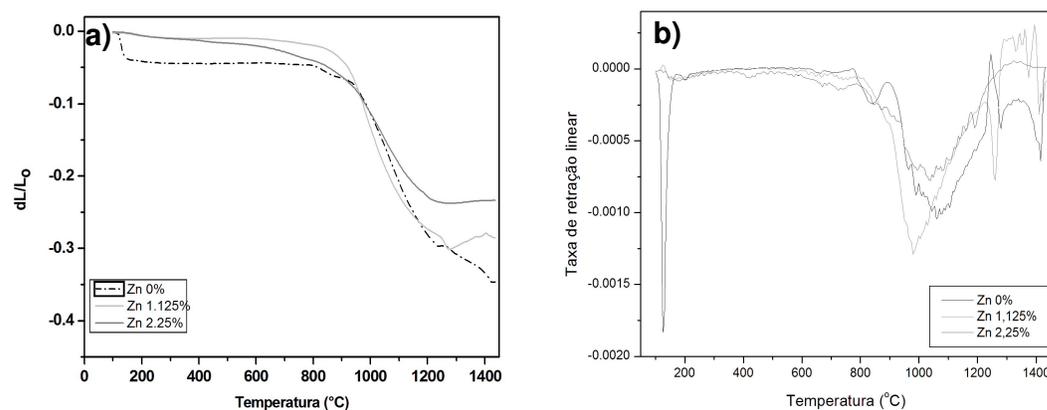


Figura 7: Análise dilatométrica de amostras de tricálcio fosfato: a) retração linear, b) taxa de retração linear.

A retração linear das amostras de TCP sinterizadas a 1200°C e 1300°C está apresentada na Figura 8. A retração linear foi menor para todas as amostras com 2,25 mol% de zinco, o que comprova que maiores quantidades de zinco inibem a retração do TCP. As amostras sinterizadas a 1200°C apresentaram retração linear maior do que as amostras sinterizadas a 1300°C, o que já era esperado, uma vez que a transformação β -TCP \rightarrow α -TCP leva a uma ligeira expansão da amostra devido ao fato de a densidade da fase α ser menor do que a densidade da fase β , e conseqüentemente, um aumento no volume da rede cristalina ¹².

A Figura 9a apresenta a densidade geométrica das amostras de fosfato de cálcio. As amostras Zn 0% e Zn 1,125% sinterizadas a 1300°C apresentaram densificação menor do que as sinterizadas a 1200°C, o que já era esperado, uma vez que a 1300°C obtém-se amostras compostas majoritariamente de α -TCP, cuja densidade é menor do que a do β -TCP.

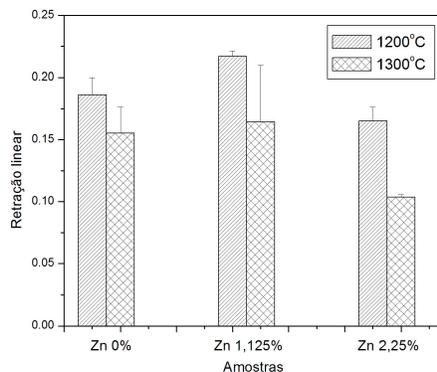


Figura 8: Retração linear de amostras de tricálcio fosfato após sinterização.

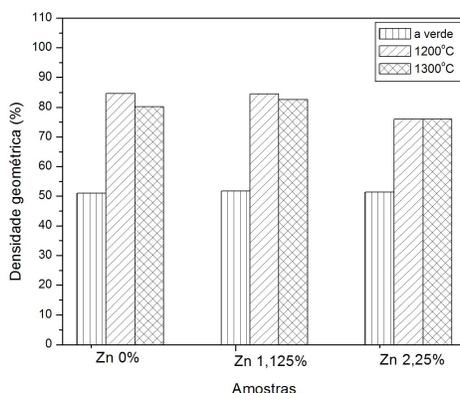


Figura 9: Densidade geométrica de amostras de tricálcio fosfato.

CONCLUSÕES

Cerâmicas de tricálcio fosfato dopadas com zinco foram obtidas de uma solução aquosa de hidróxido de cálcio, ácido ortofosfórico e óxido de magnésio, depois de submetidos a calcinação a 800°C/1h. A presença de Zn na rede cristalina do tricálcio fosfato alterou o tamanho dos aglomerados. Com o aumento na quantidade de zinco no TCP houve um aumento na área de superfície específica dos pós sintetizados, o que torna o material mais reativo e, conseqüentemente, pode acelerar o processo de sinterização. A amostra com adição de 1,125 mol% de zinco foi a que se mostrou mais adequada para ser utilizada como biomaterial, uma vez que, apesar de não apresentar diferenças significativas na densificação quando comparada com TCP puro, pode ser utilizada como carreador de zinco sem prejuízo das propriedades mecânicas do material.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Universidade Federal do ABC (UFABC), CNPq e FAPESP pelo suporte financeiro; ao CCTM/IPEN, ao Laboratório de Microscopia (em especial a Nildemar M. Ferreira), a José Roberto Martinelli, Rene R. de Oliveira e ao aluno de iniciação científica Carlos Machado (UFABC).

REFERÊNCIAS

-
- ¹ REGÍ-VALLET, M. Evolution of bioceramics within the field of biomaterials. **Comptes Rendus Chimie**, v. 13, p. 174-185, 2010.
 - ² WEYAND, B.; SCHROEDER, H. P. von, Bone challenges for the hand surgeon: from basic bone biology to future clinical applications, **Clin Plastic Surg**, v. 32, p. 537–547, 2005.
 - ³ VALLET-REGÍ, M.; PEÑA, J.; IZQUIERDO-BARBA, I. Synthesis of β -tricalcium phosphate in layered or powdered forms for biomedical applications. **Solid State Ionics**, v. 172, p. 445-449, 2004.
 - ⁴ DESCAMPS, M.; HORNEZ, J.C.; LERICHE, A. Effects of powder stoichiometry on the sintering of β -tricalcium phosphate. **J. Euro. Ceram. Soc.**, v. 27, p. 2401-2406, 2007.
 - ⁵ XUE, W.; DAHLQUIST, K.; BANERJEE, A.; BANDYOPADHYAY, A.; BOSE, S. Synthesis and characterization of tricalcium phosphate with Zn and Mg based dopants. **J. Mater. Sci.: Mater. Med.**, v. 19, p. 2669-2677, 2008.
 - ⁶ YAMAGUCHI, M.; OISHI, H.; SUKETA, Y.; Stimulatory effect of zinc on bone formation in tissue culture. **Biochem. Pharmac.**, v. 36, n. 22, p. 4007-4012, 1987.
 - ⁷ JEEJEEBHOY, K. Zinc: an essential trace element for parenteral nutrition. **Gastroenterology**, v. 137, n. 5, p. S7-S12, 2009.
 - ⁸ FRAGA, C.G. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 26, p. 235–244, 2005.
 - ⁹ SUITA, S.; IKEDA, K.; NAGASAKI, A.; HAYASHIDA, Y. Zinc deficiency during total parenteral nutrition in childhood. **J. of Pediatric Surg.**, v. 13, n. 1, p. 5-9, 1978.
 - ¹⁰ RYU, H-S.; HONG, K. S.; LEE, J-K.; KIM, D. J.; LEE, J. H.; CHANG, B-S.; LEE, D-H; LEED, C-K.; CHUNGE, S-S., Magnesia-doped HA/ β -TCPceramics and evaluation of their biocompatibility, **Biomaterials**, v. 25, p. 393-401, 2004.

¹¹ BANDYOPADHYAY, A.; WITHEY, E.A.; MOORE, J.; BOSE, J. Influence of ZnO doping in calcium phosphate ceramics. **Mater. Sci. and Eng. C**, v. 27, p. 14-17, 2007.

¹² MARCHI, J.; DANTAS, A.C.S.; GREIL, P.; BRESSIANI, J.C.; BRESSIANI, A.H.A. MÜLLER, F.A. Influence of Mg-substitution on the physicochemical properties of calcium phosphate powders. **Mater. Res. Bulletin**, v. 42, p. 1040-1050, 2007.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF TRICALCIUM PHOSPHATE CERAMICS DOPED WITH ZINC.

ABSTRACT

Due to its biocompatibility, the tricalcium phosphate (TCP) is used as a biomaterial for bone replacement and reconstruction. Zinc (Zn) can replace calcium in the crystal structure of TCP to be added in small quantities, can result in stimulatory effects on bone formation *in vitro* and *in vivo*. In this work, pure TCP and Zn-TCP, with general formula $(Ca_{1-x}Zn_x)_3(PO_4)_2$ and $0 \leq x \leq 0.0225$, were prepared by wet synthesis, from precursors $Ca(OH)_2$, H_3PO_4 and ZnO, after calcinated at 800°C and characterized by X-ray diffraction, specific surface area, agglomerate size distribution, differential thermal analysis and scanning electron microscopy. The results showed that the addition of small amounts of Zn resulted in TCP with suitable densification and higher specific surface area, may be promising as biomaterial due to the stimulatory effects of zinc associated with suitable mechanical properties of the final material.

Key-words: tricalcium phosphate, zinc, characterization, synthesis.