



PROJETO – DE – PESQUISA

Programa de Iniciação científica e Tecnológica CBPF

Nome do pesquisador ou tecnologista (orientador interno):

Andre Linhares Rossi _____

Coordenação: COMAN

Nome do pesquisador ou tecnologista (coorientador/colaborador externo, se houver):

Instituição de Pesquisa Externa (se houver): _____

Título do projeto: Nanomateriais para Aplicações Biomédicas

Palavra-chave: Carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, cristalização, bioengenharia, biomimética

Área de conhecimento: Física, biofísica, química inorgânica

Pré-requisito desejado (se houver): _____

Possibilidade de orientação remota: () Sim (X) Não

Resultante principal do Projeto:

- (X) Publicação (horizonte de 4 anos).
- (X) Preparação do bolsista para área científica.
- () Produto tecnológico.
- () Produto educacional ou didático.

Rio de Janeiro, 04 de abril de 2023

NANOMATERIAIS PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

Diferentes tipos de materiais com dimensões reduzidas na ordem dos nanômetros estão sendo produzidos por técnicas modernas, e investigados. A dimensão reduzida destes materiais traz propriedades específicas que podem ser aplicadas em diferentes áreas como microeletrônica, microdispositivos, terapias médicas, carreadores de fármacos, biomimética, dentre outras. O grande avanço da nanociência e da nanotecnologia têm sido possível graças ao desenvolvimento de novos instrumentos e técnicas de preparação capazes de observar, analisar e manipular nanomateriais. O objetivo geral deste projeto é investigar a nanoestrutura de diferentes tipos de nanomateriais com aplicações promissoras, em alguns casos compreender o processo de cristalização/nucleação, e por fim propor otimizações. A seguir serão apresentadas algumas possibilidades de projetos a serem desenvolvidos pelos alunos de iniciação científica.

(1) Subprojeto Filmes finos de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

Filmes finos de fosfatos de cálcio produzidos pela técnica de *radio frequency magnetron sputtering* (RFMS) e *Pulse Laser deposition* (PLD) (ambas disponíveis no CBPF) serão produzidos visando aplicação em áreas biomédicas como revestimentos para implantes metálicos de titânio. No caso dos filmes de fosfato de cálcio, os parâmetros de produção de filmes finos devem ser controlados para garantir a produção de materiais estequiométricos e cristalinos.

Este subprojeto tem como objetivo estudar as primeiras etapas de formação dos filmes de fosfato de cálcio em diversas condições de RFMS como (1) distância entre o substrato e o plasma, (2) potência do plasma, (3) estequiometria do alvo (4) temperatura do substrato. O filme será depositado diretamente numa grade de MET recoberta com um filme fino de óxido de silício ou em substrato de silício e preparado no FIB (Feixe de Íons Focalizados; disponível no LABNANO-CBPF).

(2) Subprojeto Processo de cristalização de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

As nanopartículas formadas de fosfato de cálcio são de especial interesse uma vez que se parecem com os principais compostos inorgânicos que constituem os ossos, sendo assim bastante utilizado para a regeneração óssea. Dependendo do processo de síntese diferentes composições (ex: $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, CaHPO_4 , $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ e $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) assim como substituições (ex: Mg, K, Sr, Zn, Fe, Pb, Cd, Cu, Na, U, Gd) podem ser obtidas de forma que as propriedades como solubilidade, dimensão e cristalinidade são sensíveis ao processo de síntese. O processo de cristalização é muito rápido e difícil de ser estudado por técnicas convencionais como a difração de raio-x visto que as fases precursoras são muito pequenas (~3 nm) e amorfas.

No presente projeto, o mecanismo de cristalização de fosfatos de cálcio em meio líquido será



estudado variando os parâmetros de síntese e substituições iônicas. O processo de síntese será interrompido realizando um congelamento ultra-rápido de uma pequena quantidade da solução (~10 µl) sobre uma grade de microscopia eletrônica. As amostras serão estudadas no microscópio eletrônico de transmissão utilizando um porta-amostras resfriado com nitrogênio líquido (-196°C). Neste sentido, o objetivo desse projeto é determinar as diferentes etapas da formação dos fosfatos de cálcio sintetizados em meio aquoso. Os precursores amorfos desse material ainda são muito pouco conhecidos na literatura tornando esse tema muito atual na área científica.

(3) Nanopartículas poliméricas funcionalizadas para encapsulação de fármacos e fosfato de cálcio utilizados na terapia da osteoporose

Processos nanotecnológicos têm surgido como uma alternativa para proteger o princípio ativo de drogas de uma metabolização precoce, aumentar a internalização nas células hospedeiras e, em consequência, diminuir a toxidez e os efeitos adversos dos medicamentos. Publicações envolvendo fármacos utilizados para a osteoporose encapsulados em nanopartículas funcionalizadas, vêm crescendo ao longo dos anos, demonstrando ser uma forma alternativa para a melhoria do tratamento, diminuindo a dose, otimizando o efeito farmacológico no tecido alvo e diminuindo efeitos adversos.

O objetivo deste projeto é produzir e caracterizar dois sistemas nanoparticulados utilizando alginato como agente encapsulante: contendo ranelato de estrôncio e contendo hidroxiapatita; funcionalizadas com poli-ácido aspártico, para o tratamento da osteoporose e testar sua interação com linhagens de células do tipo SaOS-2.

(4) Subprojeto Biominaerais nanoestruturados

A bioengenharia e a nanotecnologia têm buscado sistematicamente inspiração em princípios biológicos, para desenhar e aperfeiçoar novos materiais. A busca de processos biomiméticos se justifica, pois muitos materiais de interesse industrial ou na área biomédica são de difícil síntese por métodos conhecidos. Neste subprojeto carbonato e fosfatos de cálcio serão sintetizados na presença de macromoléculas moduladoras com objetivo de sistematizar a síntese de biomateriais nanoestruturados. Além disso, os mecanismos gerais de biomineralização de carbonatos, fosfatos de cálcio e óxidos de ferro, dentre outros, serão estudados com ênfase na estrutura mineral na escala nanométrica e a interação dos cristais com as macromoléculas orgânicas envolvidas no processo de mineralização.

(5) Subprojeto Nanopartículas para nanomedicina

Neste projeto nanopartículas (NP) de fosfato de cálcio, titânio e magnetita serão estudadas em meios biológicos para avaliar possíveis modificações dos materiais que poderiam causar toxicidades para as células. A interação das NP com sistemas orgânicos depende de diversos fatores como tamanho, composição química, forma, carga da superfície e estabilidade coloidal. Após interação com o meio biológico as propriedades de superfície das NP podem ser alteradas pela reação com o meio ou pela adsorção de moléculas à superfície. As NP de



fosfato de cálcio têm aplicações em implantes ósseos e carreadores de fármacos. NP de titânio são mundialmente utilizadas na indústria de cosméticos e filtro solar dentre outras aplicações. NP de magnetita podem gerar aquecimento local (hipertermia) em resposta a um campo magnético ou serem usadas como biomarcadores de diagnósticos. As NPs serão colocadas em meio de cultura com células osteoblásticas SAOS-2 e preparadas para microscopia eletrônica após 2, 12 e 24h de cultivo com e sem indução a mineralização. As amostras serão emblocadas em resina epóxi e cortadas com ultramicrótomo e estudadas por MET e por FIB para reconstrução do volume 3D.

