

**CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE CAMPINAS
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM PROCESSOS QUÍMICOS**

**JACKELINE PAULA SANCHES DA SILVA, JOÃO PEDRO BISCASSI
PROVASI E MARIÁH CATIONI HIRATA**

**SÍNTESE E PROCESSAMENTO DE FOSFATOS DE CÁLCIO
PARA REGENERAÇÃO ÓSSEA**

CAMPINAS/SP

2024

CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE CAMPINAS
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM PROCESSOS QUÍMICOS

JACKELINE PAULA SANCHES DA SILVA, JOÃO PEDRO BISCASSI
PROVASI E MARIÁH CATIONI HIRATA

**SÍNTESE E PROCESSAMENTO DE FOSFATOS DE CÁLCIO
PARA REGENERAÇÃO ÓSSEA**

Trabalho de Graduação apresentado por Jackeline Paula Sanches da Silva, João Pedro Bicassi Provasi e Mariáh Cationi Hirata, como pré-requisito para a conclusão do Curso Superior de Tecnologia em Processos Químicos, da Faculdade de Tecnologia de Campinas, elaborado sob a orientação da Profa. Dra. Juliana Canto Duarte

CAMPINAS/SP

2024

FICHA CATALOGRÁFICA
CEETEPS - FATEC Campinas - Biblioteca

H668s

HIRATA, Mariáh Cationi
Síntese e processamento de fosfato de cálcio. Jackeline Paula Sanches da Silva, João Pedro Biscassi Provasi e Mariáh Cationi Hirata. Campinas, 2024.
42 p.; 30 cm.

Trabalho de Graduação do Curso de Processos Químicos
Faculdade de Tecnologia de Campinas.
Orientador: Profa. Dra. Juliana Canto Duarte.

1. Materiais dentários. 2. Hidroxiapatita. 3. Precipitação. 4. Padronização do teste. I. Autor. II. Faculdade de Tecnologia de Campinas. III. Título.

CDD 549

Catálogo-na-fonte: Bibliotecária: Aparecida Stradiotto Mendes – CRB8/6553

JACKELINE PAULA SANCHES DA SILVA
JOÃO PEDRO BISCASSI PROVASI
MARIAH CATIONI HIRATA

**Síntese e processamento de fosfato de cálcio para
regeneração óssea**

Trabalho de Graduação apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Tecnólogo em Processos Químicos, pelo CEETEPS / Faculdade de Tecnologia – Fatec Campinas.

Campinas, 26 de junho de 2024.

BANCA EXAMINADORA



Juliana C. Duarte
Fatec Campinas



Nilva A. R. Pedro
Fatec Campinas



Aurimar M. Reis
Fatec Campinas

RESUMO

A síntese de fosfato de cálcio pode ser realizada por um processo químico que envolve a reação entre íons Ca^{2+} e PO_4^{3-} . Esses compostos têm inúmeros usos, inclusive como materiais de construção e enxertos ósseos para aplicações médicas. Existem numerosas técnicas distintas para a precipitação de fosfato de cálcio como: precipitação química, hidrotérmica, sol-gel eletroforese, entre outros. Cada técnica apresenta vantagens e desvantagens em termos de custo, eficácia e qualidade do produto acabado, sendo assim, possuindo propriedades únicas que os tornam úteis em uma variedade de aplicações. O fosfato de cálcio sintetizado e depositado foi caracterizado pelas análises de Difração de Raio X (DRX) e Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), que identificou a fase bruxita. Além disso, o fosfato de cálcio foi analisado por Microscopia Eletrônica de Varredura com Fonte de Emissão de Campo (MEV-FEG). Ao final, o fosfato de cálcio sintetizado em diferentes valores de pH apresentou as fases β -TCP (pH 7) e HA (pH 12), sendo preservado o aspecto macro e micrométrico dos cristais.

Palavras-chave: Materiais dentários; hidroxiapatita; precipitação; padronização do teste.

ABSTRACT

Calcium phosphate can be synthesized by a chemical process involving the reaction between Ca^{2+} and PO_4^{3-} ions. These compounds have numerous uses, including as building materials and bone grafts for medical applications. There are numerous different techniques for precipitating calcium phosphate, such as chemical precipitation, hydrothermal precipitation, sol-gel electrophoresis, among others. Each technique has advantages and disadvantages in terms of cost, efficacy and quality of the finished product, thus possessing unique properties that make them useful in a variety of applications. Calcium phosphate was characterized by X-ray diffraction (XRD) analysis and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), which identified the bruxite phase. In addition, calcium phosphate was analyzed using scanning electron microscopy field emission gun (SEM-FEG). Calcium phosphate was synthesized as β -TCP and HÁ phases, and the macro and micrometric aspect of the crystals was preserved.

Key-words: Dental materials; hydroxyapatite; precipitation; test standardization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - A organização interna de ossos típicos	15
Figura 02 – Cella unitária na rede cristalina da hidroxiapatita.....	18
Figura 03 - Método de precipitação química com obtenção prévia da solução precursora à temperatura ambiente.	23
Figura 04 - Método de deposição química com hidróxido de sódio (NaOH).	24
Figura 05 - Filtração dos precipitados.	24
Figura 06 - Maceração e peneiração das amostras de β -TCP e HA.	25
Figura 07 - Tratamento térmico das amostras de β -TCP e HA.	25
Figura 08 - Gráfico referente a síntese em diferentes valores de pH.	26
Figura 09 - Imagem do produto final obtido por meio da síntese nos valores de pH 7 e pH 12 antes e após do tratamento térmico.	27
Figura 10 - Imagens de amostra de fosfato de cálcio sintetizado em pH 7,0, antes do tratamento térmico.	29
Figura 11 - Imagens de amostra de fosfato de cálcio sintetizado em pH 7,0, após tratamento térmico.	30
Figura 12 - Imagens da amostra de fosfato de cálcio sintetizado em pH 12,0, antes do tratamento térmico.	31
Figura 13 - Imagens da amostra de fosfato de cálcio sintetizado em pH 12,0, após tratamento térmico.	32
Figura 14 - Difratoograma da amostra de fosfato de cálcio sintetizada em pH 7,0.	33
Figura 15 - Difratoograma da amostra de fosfato de cálcio sintetizada em pH 12,0.	34
Figura 16 - Difratoograma da amostra de fosfato de cálcio sintetizada em pH 7,0, após tratamento térmico.	34
Figura 17 - Difratoograma da amostra de fosfato de cálcio sintetizada em pH 12,0, após tratamento térmico.	35
Figura 18 – Espectro de FTIR de fosfato de cálcio sintetizado em pH 7,0.....	36
Figura 19 - Espectro de FTIR do fosfato de cálcio sintetizado em pH 7,0, após tratamento térmico.	37

Figura 20 - Espectro de FTIR de fosfato de cálcio sintetizado em pH 12,0.	38
Figura 21 - Espectro de FTIR do fosfato de cálcio sintetizado em pH 12,0, após tratamento térmico.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Propriedades mecânicas da hidroxiapatita densa.	19
Tabela 02 – Reagentes utilizados na síntese da hidroxiapatita.....	22
Tabela 03 – Resultados da análise por FTIR.....	39

LISTA DE ABREVIACOES

HA	Hidroxiapatita
DRX	Difracção de Raio X
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier
β -TCP	Beta Fosfato Tricálcico
IME	Instituto de Engenharia Militar
CaP	Comprimido de Fosfato de Cálcio

LISTA DE SÍMBOLOS

β	Beta
λ	Lambda
θ	Theta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO	12
1.2	JUSTIFICATIVA/PROBLEMÁTICA	13
1.3	OBJETIVOS	13
1.3.1	Objetivo geral	13
1.3.2	Objetivos específicos	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
3	MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1	MATERIAIS	20
3.1.1	Descrição dos materiais	20
3.2	MÉTODOS	21
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
4.1	Obtenção dos pós de fosfato de cálcio em pH 7,0 e pH 12,0	25
4.2	Análises morfológicas por MEV	27
4.3	Caracterização por DRX	31
4.4	Análises por FTIR para a caracterização dos produtos sintetizados	34
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	40

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

O tecido ósseo é um material biocompósito complexo que apresenta uma estrutura hierárquica que lhe confere propriedades mecânicas únicas. Este tecido é composto por uma matriz extracelular mineralizada e por células especializadas chamadas osteócitos, osteoblastos e osteoclastos. A matriz extracelular mineralizada é composta, principalmente, de hidroxiapatita (HA), um mineral que confere ao tecido ósseo a sua dureza e rigidez. A hidroxiapatita natural é composta de íons de cálcio e fosfato, que se combinam para formar cristais que são depositados na matriz extracelular pelos osteoblastos. A matriz extracelular também contém colágeno, uma proteína fibrosa que confere ao tecido ósseo sua resistência à tração (DUNCAN; FROST; GLIMCHER, 2011).

Frente às lesões teciduais, os biomateriais são aqueles que fazem interface com sistemas biológicos para tratar ou substituí-los. Dentre os biomateriais mais utilizados para o tratamento de lesões ósseas, destaca-se a hidroxiapatita, sendo um composto cristalino de fosfato de cálcio de estrutura química semelhante à do tecido ósseo humano. Desse modo, a hidroxiapatita é extensamente utilizada na produção de materiais de regeneração óssea, tais como enxertos e recobrimentos de próteses metálicas (SOUZA; SOUZA; PEREIRA, 2014).

A hidroxiapatita pode ser produzida com propriedades controladas e otimizadas, como: bioatividade, biocompatibilidade e osteocondutividade características que são cruciais quando se discute substitutos sintéticos ideais para a regeneração óssea. A técnica mais popular e amplamente pesquisada para a síntese de hidroxiapatita é a da precipitação (precipitação úmida, química ou aquosa). Por meio desta técnica é possível obter quantidades relativamente grandes de HA em ausência de solventes orgânicos a um custo razoável (SILVA; SOUZA; SOUZA, 2015).

Neste trabalho, o objetivo foi realizar a síntese e caracterização de fosfatos de cálcio com pH 7 (β -TCP) e pH 12 (hidroxiapatita pura), formada por partículas nanométricas, pelo método de precipitação química em meio aquoso. A influência da modificação de parâmetros da síntese como o pH, foi caracterizado pelas técnicas Difração de Raio X (DRX), Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), verificando as diferenças no produto final para serem utilizadas em demais trabalhos e aplicações.

1.2 JUSTIFICATIVA/PROBLEMÁTICA

Atualmente, as pesquisas concentram-se no controle da síntese e na caracterização das partículas de fosfatos de cálcio na escala nanométrica. Durante a síntese, os parâmetros como morfologia, tamanho e cristalinidade influenciam fortemente o comportamento *in vitro* e *in vivo* dos fosfatos de cálcio, como a hidroxiapatita e o fosfato tricálcico (β -TCP).

Neste trabalho, busca-se fornecer propriedades otimizadas ao pó sintetizado e maior proximidade morfológica com o tecido ósseo natural, no intuito de se obter uma melhor biocompatibilidade e osteocondutividade.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é produzir e caracterizar os pós de fosfatos de cálcio sintetizados em diferentes condições de pH (pH 7 e pH 12), identificando as fases produzidas e a formação de partículas nanométricas para, posteriormente, determinar suas principais características para uso.

1.3.2 Objetivos específicos

- A) Sintetizar fosfato de cálcio em pH 7 e em pH 12;
- B) Obter pós de hidroxiapatita e outras fases formadas do composto, visando a produção de partículas nanométricas;
- C) Caracterizar os pós obtidos, estrutural e morfológicamente, utilizando técnicas de DRX, FTIR e MEV.

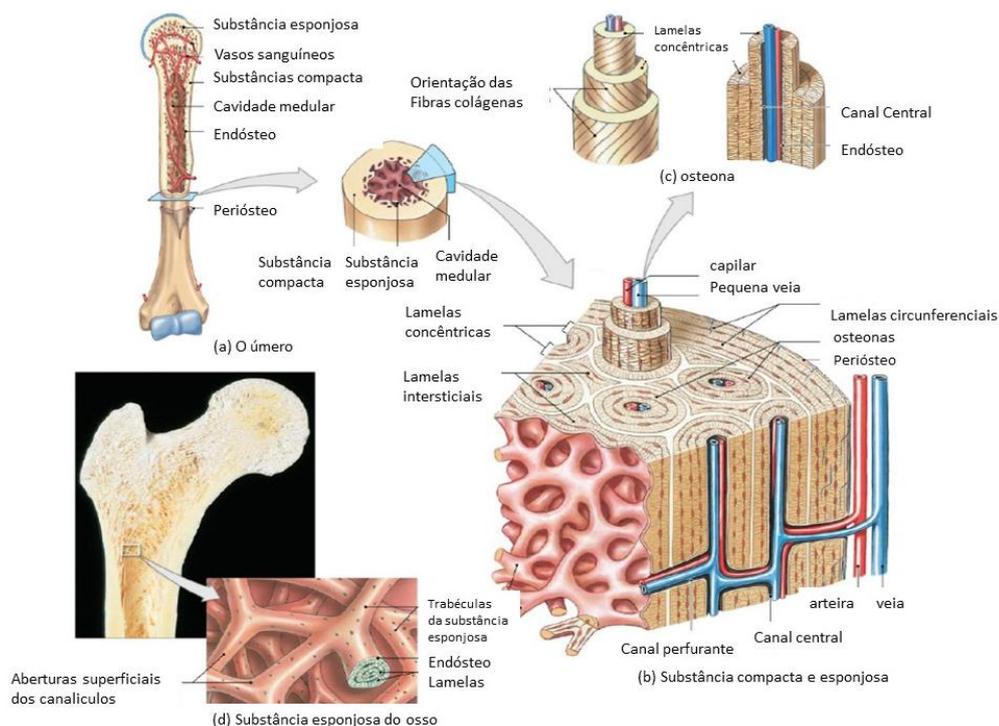
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Uma área significativa da ciência é a biotecnologia, que lida com o desenvolvimento de novos biomateriais com o objetivo de substituir quaisquer tecidos, órgãos e funções corporais, de forma parcial ou total em um sistema de tratamento (SOUZA; SOUZA; PEREIRA, 2014).

Do ponto de vista da engenharia, o tecido ósseo pode ser considerado um material composto de matriz mineral e matriz orgânica. A matriz mineral confere ao tecido ósseo sua resistência à compressão, enquanto a matriz orgânica confere ao tecido ósseo sua resistência à tração. A interação entre essas duas matrizes confere ao tecido ósseo suas propriedades mecânicas únicas. Portanto, um enxerto ósseo ideal deve possuir características como: bioatividade, biocompatibilidade e osteocondutividade. Nestes casos, as cerâmicas à base de fosfato de cálcio, que constituem composição análoga ao da matriz óssea e apresentam excelente biocompatibilidade, osteocondutividade e bioatividade, possuem o potencial para serem utilizadas em uma variedade de aplicações para o reparo do tecido ósseo (PORSANI *et al.*, 2018; CAVALCANTE, 2019; VIANA *et al.*, 2020).

Os ossos podem ser classificados, do ponto de vista macroscópico, em dois tipos: compactos ou corticais e esponjosos ou trabeculares, ambos têm a mesma composição, diferindo em estrutura e função, como ilustrado na Figura 01 a seguir.

Figura 01 - A organização interna de ossos típicos.



Fonte: Modificado de MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH (2009).

O osso trabecular (esponjoso) possui poros representando de 50% a 90% do volume total, conferindo uma baixa densidade, suportando menores cargas compressivas que os ossos corticais. Sendo assim, são intercalados com uma rede organizada de elementos estruturais verticais e horizontais semelhantes a placas e bastonetes chamados trabéculas, que dão ao osso trabecular uma aparência esponjosa (FUCHS; THOMPSON; WARDEN, 2019).

Enquanto a substância trabecular, tem porosidade bastante elevada, sendo os poros intercalados com elementos estruturais que conferem ao órgão aparência esponjosa (FUCHS; THOMPSON; WARDEN, 2019), o tecido ósseo é um material composto de matriz extracelular, colágeno e água e possui principalmente os fosfatos de cálcio em sua composição. A mais notável das fases minerais é a hidroxiapatita, considerada como o componente mais significativo. As proteínas não colágenas, vasos sanguíneos e lipídios que contribuem para suas funções mecânicas e metabólicas, fortalecida por uma fase mineral, também não deixam de ser importantes. Dentre os biomateriais mais utilizados para o tratamento de lesões ósseas, destaca-se a hidroxiapatita (HA) sintética. A HA é um fosfato de cálcio que possui estrutura química semelhante à do tecido ósseo humano. No entanto, os fosfatos de cálcio, como a HA, apresentam fragilidade e baixa resistência mecânica, o que é típico dos materiais cerâmicos (CARDOSO, 2020).

Pertencente ao grupo das apatitas, a HA é considerada um dos três componentes básicos do osso humano. Assim, de maneira geral podemos dizer que o osso humano é constituído por três componentes básicos: água, colágeno e HA (ANTUNES, 2018). A proporção mineral do osso é constituída por fosfato de cálcio (60%) que também é o principal constituinte do esmalte dentário (90%) (SILVA, 2019). Além disso, a HA é um material biocompatível, o que significa que é facilmente aceito pelo organismo humano sem causar rejeição ou efeitos colaterais adversos. Por ser um material sintético, também é possível ajustar as propriedades físicas e químicas da HA para atender às necessidades específicas de cada paciente (SOUZA; SOUZA; PEREIRA, 2014).

Há diversos métodos de obtenção de HA. Por este motivo, a síntese do pó de HA tem estimulado interesse nas áreas acadêmica e industrial. As condições de síntese e dos reagentes influenciam na estrutura, morfologia e aplicação do composto final desejado. A forma, o tamanho, a pureza e a homogeneidade da HA são críticas para sua funcionalidade a depender de sua utilização. Quando aplicada à engenharia de tecidos, utiliza-se preferencialmente a HA de tamanho nanométrico, já que proporciona biocompatibilidade adequada e integração com o osso (COSTA, 2017). Essas características possuem impacto diretamente na toxicidade celular,

bem como nas propriedades mecânicas, osteo condutividade, biocompatibilidade e bioatividade do biomaterial produzido.

A HA, representante das apatitas, é uma das cerâmicas mais estáveis e menos solúveis entre os fosfatos de cálcio, sendo uma cerâmica inorgânica bioativa com semelhança química e cristalográfica natural dos ossos $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ (LIMA; SOUZA; PEREIRA, 2014).

Dentre as sínteses de fosfatos de cálcio, existem inúmeros métodos para o preparo da HA, conforme apresentado abaixo (SILVA; SOUZA; SOUZA, 2015):

Precipitação química: Este é o método mais comum para a síntese de HA e envolve a reação entre uma fonte de fosfato e uma fonte de cálcio em solução aquosa. Por exemplo, uma reação entre ácido fosfórico (H_3PO_4) e hidróxido de cálcio ($Ca(OH)_2$) produz HA. O precipitado é filtrado, lavado e seco para obter o produto final.

Método hidrotérmico: Este método envolve uma síntese de HA a altas temperaturas e pressão em um ambiente aquoso. A reação é realizada em autoclave, e a hidroxiapatita é formada pela nutrição e recristalização de um precursor de fosfato e cálcio.

Método sol-gel: Este método envolve a preparação de uma solução de precursores orgânicos e/ou inorgânicos em um solvente orgânico. O precursor é transformado em um gel por hidrólise e condensação, e posteriormente calcinado a altas temperaturas para formar HA.

Co precipitação: Este método envolve a Co precipitação de HA com um outro composto, como por exemplo, fosfato de cálcio amorfo. A precipitação é realizada em solução aquosa sob condições controladas e o produto final é obtido por calcinação.

Eletrodeposição: Este método envolve a deposição de HA sobre um eletrodo, por meio da passagem de uma corrente elétrica por uma solução contendo íons de cálcio e fosfato.

Cada método de síntese tem suas vantagens e preservação de características como: tamanho de partícula final, estabilidade de pH e a escolha do método depende das propriedades desejadas para a hidroxiapatita e do tipo de aplicação em que pode ser utilizada.

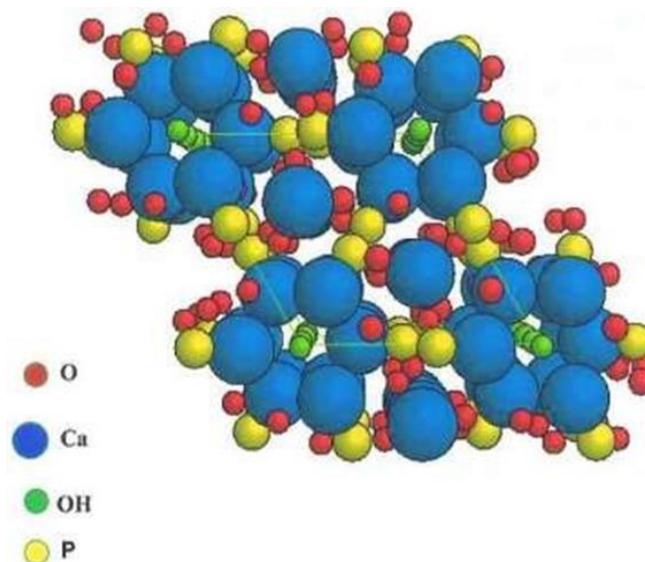
Sendo assim, o método utilizado para este projeto é de precipitação química que possui as características principais como baixo custo, facilidade de triagem, estabilidade, reatividade e biocompatibilidade que contribuem para que a síntese de HA seja modificada por substituições catiônicas ou aniônicas.

A razão Ca/P na hidroxiapatita estequiométrica é igual a 1,67, entretanto na hidroxiapatita não estequiométrica está entre 1,5–2,0; podendo ser obtida diretamente de

estruturas ósseas naturais ou sinteticamente por meio de processos químicos, como por exemplo, pelo método de precipitação (SOUZA *et al.*, 2019).

Dependendo da concentração dos reagentes, do tempo de envelhecimento e da temperatura, haverá uma variação na razão molar Ca/P com reflexos na cristalinidade da hidroxiapatita obtida. O tempo de envelhecimento prolongado e altas temperaturas favorecem as razões Ca/P da hidroxiapatita estequiométrica (1,67) e altas cristalinidades, enquanto processos mais rápidos, à temperatura ambiente, utilizando reagentes concentrados, mostram valores da razão Ca/P menores, próximos a 1,55 e de baixa cristalinidade. A hidroxiapatita precipitada por via úmida possui características similares às do tecido ósseo, diferentemente da hidroxiapatita sintetizada a altas temperaturas (FONSECA, 2007; LOURENÇO *et al.*, 2009). A sua estrutura química apresenta uma célula unitária hexagonal (Figura 02), com grupo espacial P63/m sendo P um sistema hexagonal primitivo com coordenadas $a = b = 9,43 \text{ \AA}$, $c = 6,88 \text{ \AA}$ e ângulos $\alpha = \beta = 90^\circ$ e $\gamma = 60^\circ$ (ANTUNES, 2018).

Figura 02 - Cella unitária na rede cristalina da hidroxiapatita.



Fonte: KAY *et al.* (1964).

As propriedades mecânicas da HA (Tabela 01) são importantes para sua aplicação clínica. A HA é um material frágil, com baixa resistência à tração e à flexão. No entanto, apresenta alta resistência à compressão, o que é importante para aplicações em que o material é submetido a cargas compressivas, como enxertos ósseos.

Tabela 01- Propriedades mecânicas da hidroxiapatita densa

Densidade Teórica	3,156 g/cm ³
Dureza	500-800 HV 2000-3500 Knoop
Resistência à tração	40-100 Mpa
Resistência à flexão	20-80 Mpa
Resistência à compressão	100-900 MPa
Módulo de elasticidade	70-120 GPa
Tenacidade à fratura	Aproximadamente 1 MPa

Fonte: CARDOSO (2020).

As propriedades físicas e químicas do material são extremamente importantes, para determinar seu desempenho em aplicações médicas, como enxertos ósseos, implantes dentários e revestimentos de próteses. A densidade teórica da HA é semelhante à do osso humano, o que facilita a integração do material com o tecido ósseo.

As durezas da HA que foram citadas acima são diferentes, pois a dureza realizada em Vickers (HV) é determinada pela impressão deixada por um penetrador em forma de pirâmide de diamante na superfície do material, enquanto a dureza medida em Hardness Knoop (Knoop) é determinada pela impressão deixada por um penetrador em forma de losango de diamante no material (NUNES; SANTOS, 2002).

Assim a dureza HV é geralmente menor do que a dureza Knoop para o mesmo material, isto ocorre porque a dureza HV é mais sensível à rugosidade da superfície do material do que a dureza Knoop significando assim que a HA é um material duro, porém sua dureza é mais pronunciada na profundidade do material do que na superfície. Sendo assim, a dureza da hidroxiapatita é semelhante à do osso cortical, o que a torna um material adequado para implantes ósseos (NUNES; SANTOS, 2002).

O osso cortical é uma camada densa de osso que fornece suporte e proteção ao osso esponjoso sendo o suporte do osso humano, o que a torna um material resistente ao desgaste. A resistência à compressão da HA é alta, o que a torna adequada para aplicações em que o material é submetido a cargas compressivas. O módulo de elasticidade da HA é semelhante ao do osso

humano, o que a torna um material adequado para aplicações em que o material deve ser biocompatível.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Os experimentos deste trabalho foram realizados no laboratório de bioengenharia da empresa R-Crio, localizada em Campinas, São Paulo. A R-Crio é uma empresa especializada em células-tronco e o seu laboratório de pesquisa e desenvolvimento, junto com a bioengenharia, é voltado para o estudo de biomateriais, incluindo a síntese de fosfato de cálcio para regeneração óssea em estruturas mandibulares.

Os experimentos foram realizados utilizando um método de síntese química de hidroxiapatita, um biomaterial que é biocompatível e tem propriedades semelhantes ao osso humano. Os resultados tendem a mostraram que a hidroxiapatita sintetizada no laboratório da R-Crio foi capaz de promover a regeneração óssea em estruturas mandibulares de ratos.

3.1 MATERIAIS

3.1.1 Descrição dos materiais

A água ultrapura tipo I, padrão de mais alta pureza, apropriada para as técnicas analíticas mais sensíveis com uma condutividade máxima de 0,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 25 °C foi utilizada no preparo das soluções e apresentou um pH de caráter neutro (entre 6 e 7) após ser obtida por meio de um equipamento de osmose reversa da marca Merck, modelo Direct 8/16 disponível no laboratório.

Neste trabalho, foram preparadas soluções variadas para a síntese de hidroxiapatita, conforme descrito na Tabela 02 abaixo, sob agitação (agitador magnético – Tecnal, São Paulo, Brasil), empregando a água ultrapura tipo I. Todo o processo foi realizado em reator Tecnal (modelo Tec – Bio – Flex).

Tabela 02 – Reagentes utilizados na síntese da hidroxiapatita

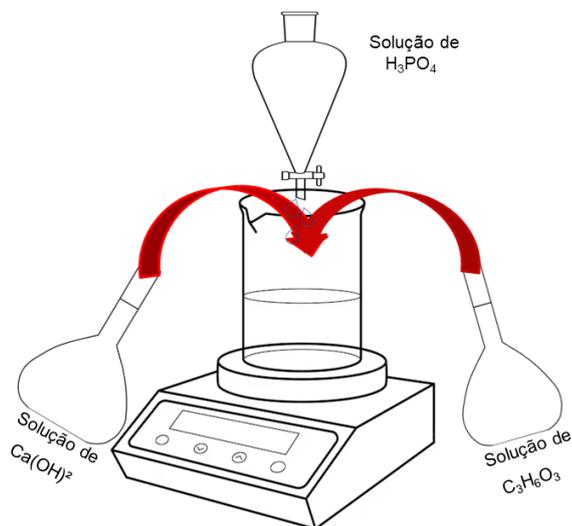
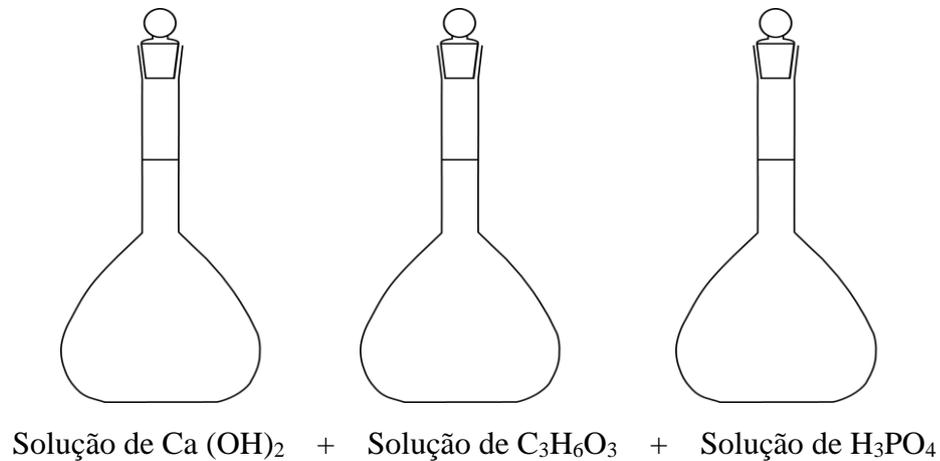
Reagente	Fornecedor	Volume ou massa	Volume final (mL)
Ácido Láctico	Dinâmica	25 mL	250
Hidróxido de Cálcio	Merck	9,64 g	250
Ácido Fosfórico	Merck	5 mL	250
Hidróxido de Sódio	Dinâmica	12,00 g	250

Fonte: Próprio autor

3.2 MÉTODOS

Neste trabalho, realizou-se o estudo da síntese e processamento de fosfatos de cálcio, que seguiu a rota de precipitação em meio aquoso, em temperatura ambiente, como ilustrado na Figura 03. O método de síntese envolveu as reações em meio aquoso entre os precursores dos íons cálcio e íons fosfato, com controle do pH da solução. A solução precursora foi preparada pela mistura, sempre em agitação (agitador magnético – Tecnal, São Paulo, Brasil), de uma solução de 0,5 mol/L hidróxido de cálcio (Dinâmica), uma solução de 0,3 mol/L ácido ortofosfórico (Dinâmica) e uma solução de 1 mol/L ácido láctico (Merck).

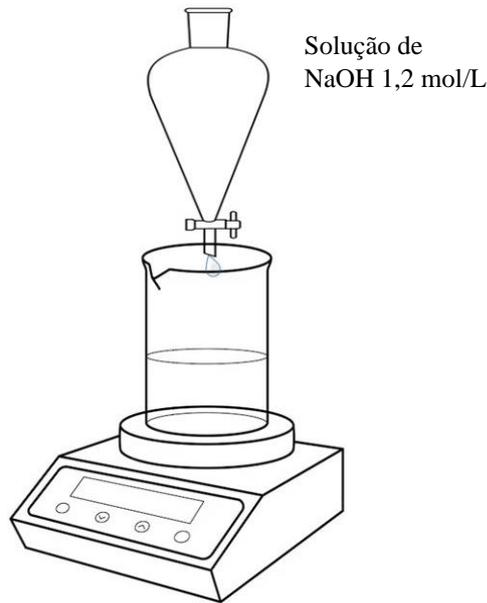
Figura 03 – Método de precipitação química com obtenção prévia da solução precursora à temperatura ambiente.



Fonte: Próprio autor

A solução de ácido láctico ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$) foi adicionada à solução de hidróxido de cálcio [$\text{Ca}(\text{OH})_2$], em agitação. Após esta primeira etapa, o ácido ortofosfórico foi adicionado à mistura anterior, lentamente, a uma taxa de 5 mL/min. Ao final, denominou-se essa solução adquirida como solução precursora. Ainda em agitação, adicionou-se uma solução de 1,2 mol/L hidróxido de sódio (NaOH) para o pH ser ajustado a fim de alcançar os diferentes valores determinados neste trabalho, sendo o pH igual a 7 ou pH igual a 12, permitindo a precipitação de distintos fosfatos de cálcio, conforme Figura 04.

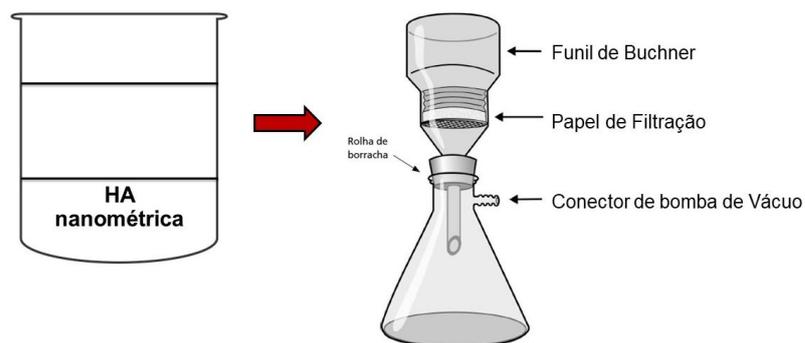
Figura 04 – Método de deposição química com hidróxido de sódio (NaOH).



Fonte: Próprio autor

O processo de síntese em meio aquoso foi realizado em reator (Tec-Bio, TECNAL) para o controle do pH e da temperatura durante todo o experimento. Os precipitados resultantes foram envelhecidos por 24 horas, logo após sendo filtrados com papel de filtro, em sistema de vácuo (ZA60S), adicionando abundantemente água ultrapura para a retirada dos íons sódio provenientes do NaOH (Figura 05).

Figura 05 – Filtração dos precipitados.

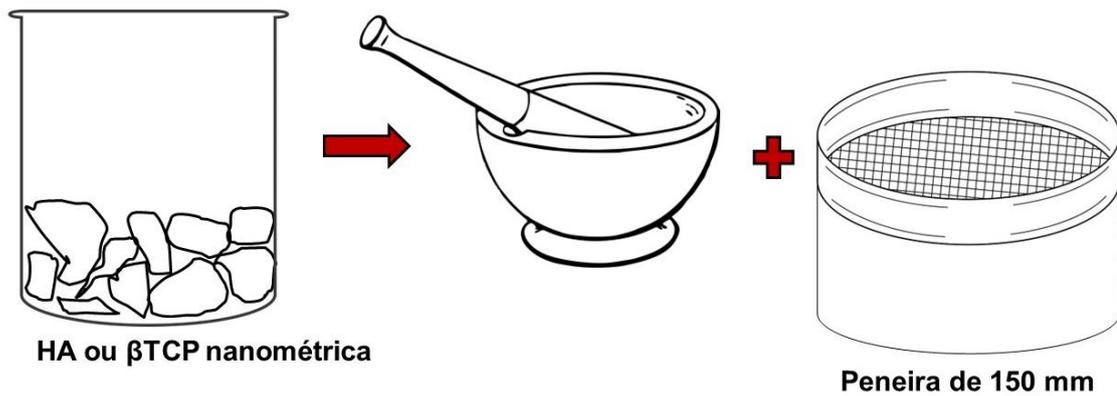


Fonte: Próprio autor

Nesta etapa final das sínteses, foi alcançado o pH de 7,0 e o pH 12,0. O gel decantado, após a mudança de pH, foi filtrado e congelado a uma temperatura de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 48h. Posteriormente, esse gel congelado foi liofilizado (Christ- Alpha 1-2 Ldplus) por 4 dias. Neste momento, com o objetivo de obter as diferentes fases de fosfato de

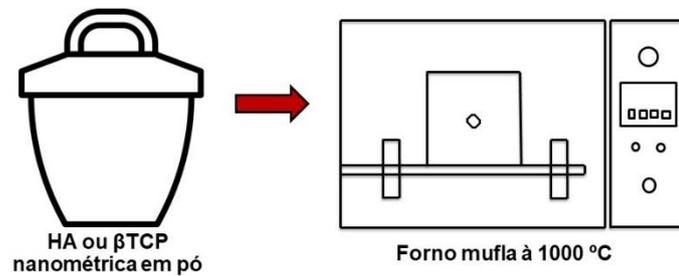
cálcio (hidroxiapatita ou β -TCP), os pós foram macerados, passando por peneira com cerca de 150 μ m (figura 06) e tratados termicamente a 1000 $^{\circ}$ C, a taxa de 5 $^{\circ}$ C/min, com um patamar de 1 hora (Figura 07).

Figura 06 – Maceração e peneiração das amostras de β -TCP e HA.



Fonte: Próprio autor

Figura 07 - Tratamento térmico das amostras de β -TCP e HA.



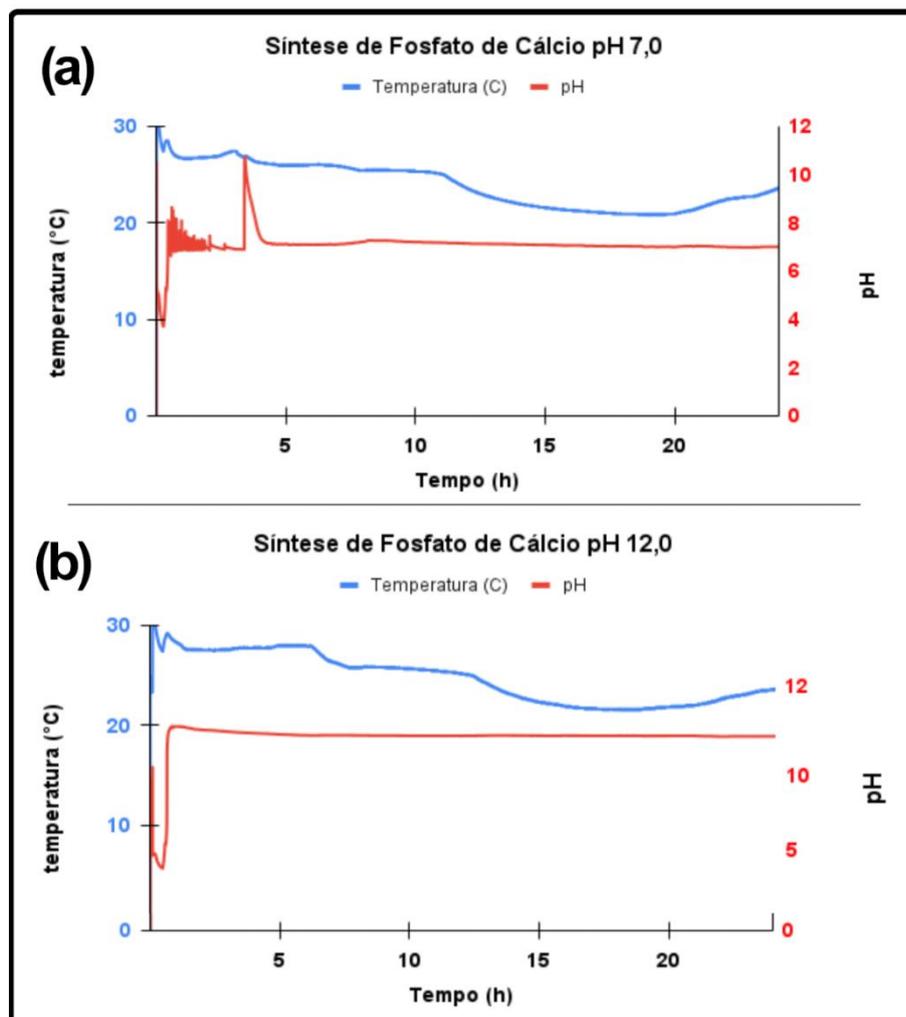
Fonte: Próprio autor

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Obtenção dos pós de fosfato de cálcio em pH 7,0 e pH 12,0

Os pós de fosfato de cálcio foram obtidos pelo método de precipitação em meio aquoso, por meio do controle de duas variáveis importantes: o pH e a temperatura. Durante o processo de síntese da HA, o parâmetro de síntese, pH, foi fixado em valor igual a 7 ou 12, conforme pode ser observado na Figura 08 (a) e (b), respectivamente. O controle desta variável tem o objetivo de influenciar a razão molar Ca/P, gerando a fase de fosfato de cálcio desejada (RAYNAUD *et al.*, 2002). O outro parâmetro, temperatura, foi controlado para se manter em temperatura ambiente (entre 23 °C e 30 °C), com o intuito de produzir material com baixa cristalinidade e características similares às do tecido ósseo, diferentemente das sínteses que ocorrem em altas temperaturas (MEHDI *et al.*, 2013).

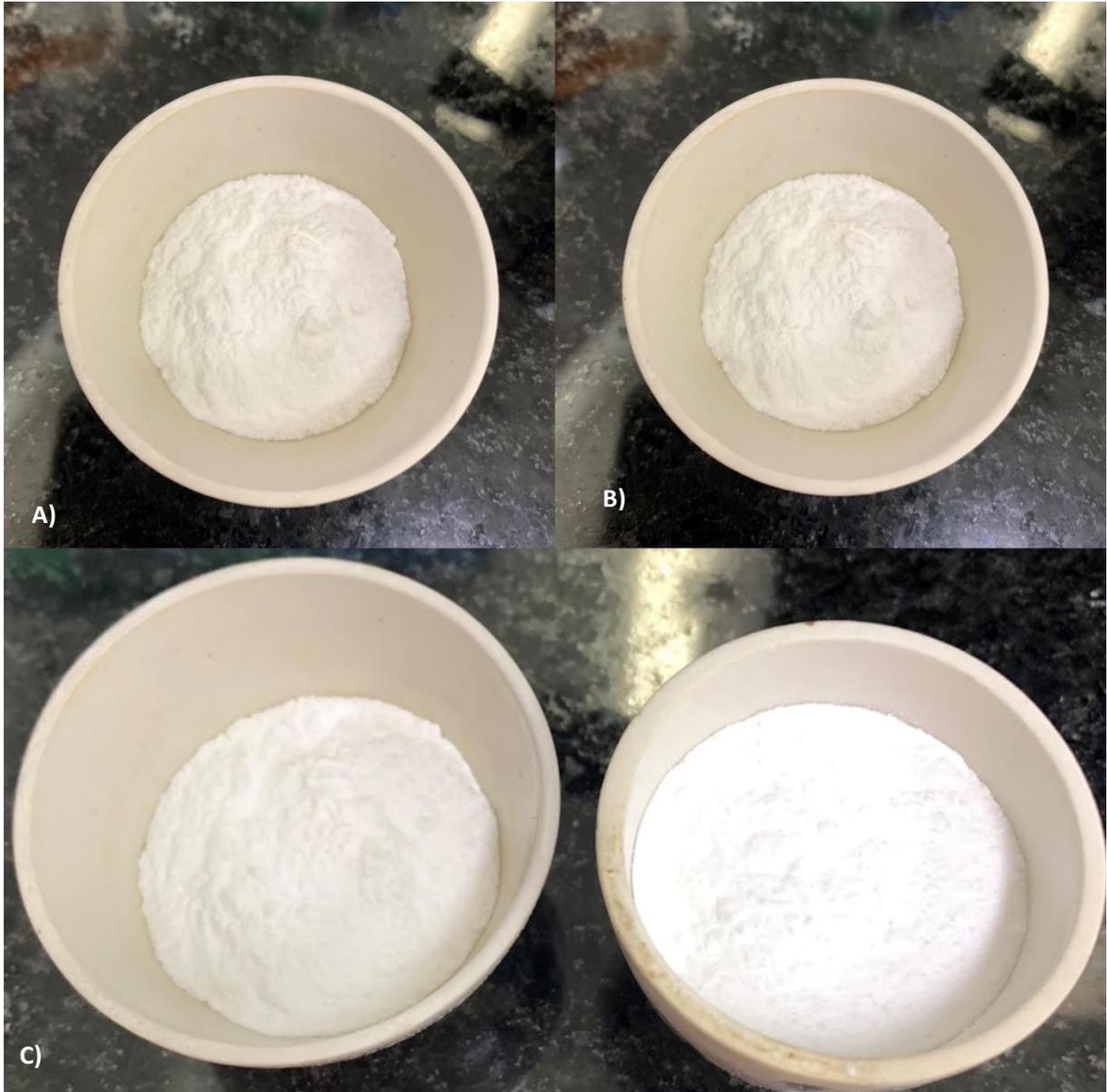
Figura 08 – Gráfico referente a síntese em diferentes valores de pH.



Fonte: Próprio autor

Após o processo de liofilização, as amostras verdes e as amostras tratadas termicamente se apresentaram em forma de pó, conforme pode ser observado na Figura 9.

Figura 09 – Imagem do produto final obtido por meio da síntese nos valores de pH 7 e pH 12 antes e após do tratamento térmico.



Fonte: Próprio autor

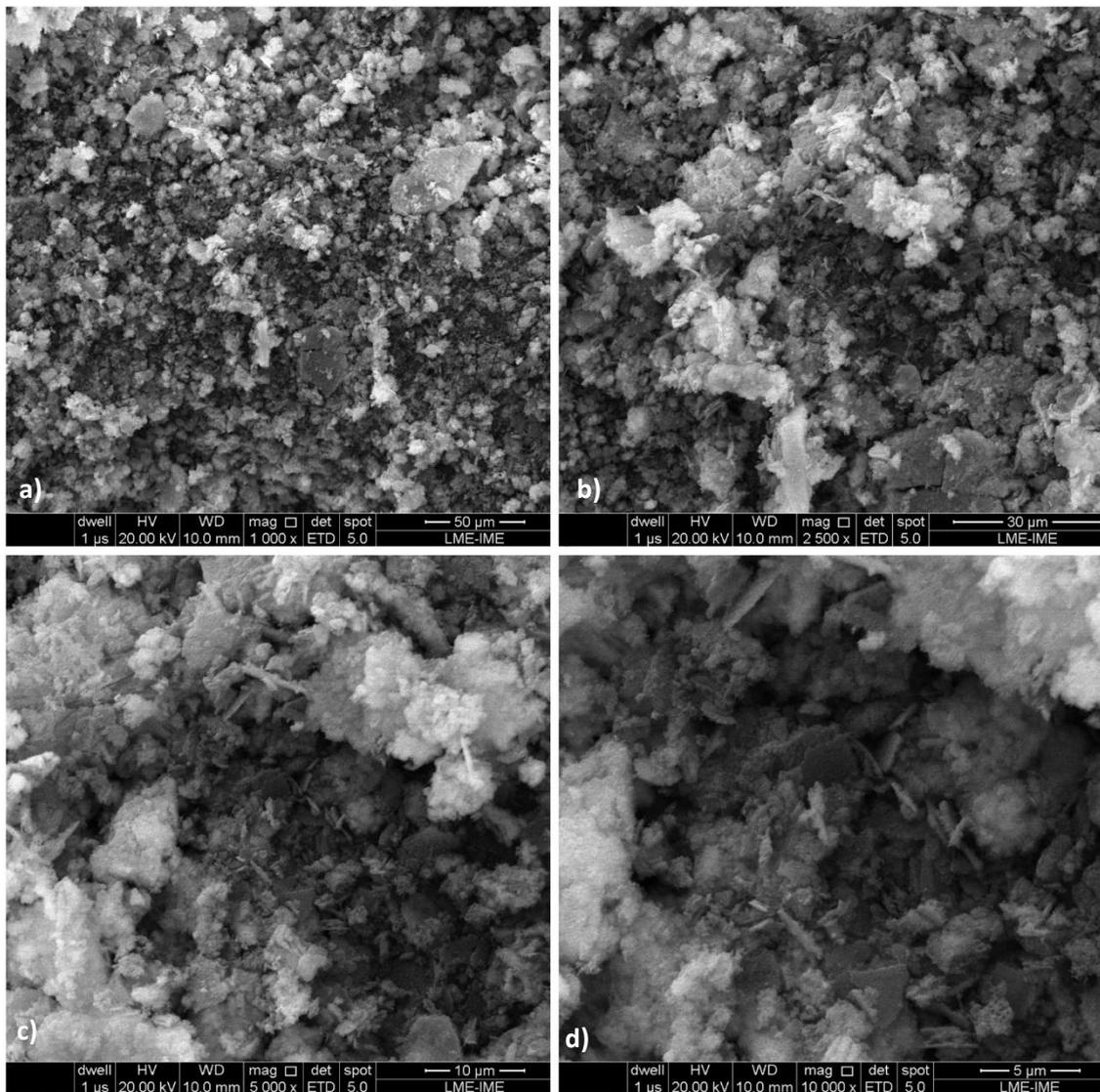
Legenda: (a) Produto sintetizado em pH 7,0 (b) Produto sintetizado em pH 12,0 (c) Produtos sintetizados em pH 7,0 (esquerda) e em pH 12,0 (direita), após tratamento térmico.

4.2 Análises morfológicas por MEV

A diferença na morfologia e no tamanho das partículas obtidas foi realizada em pastilhas de CaP (comprimido de fosfato de cálcio) e analisadas com feixe de elétrons secundários utilizando um Microscópio Eletrônico de Varredura com Fonte de Emissão de Campo (MEV-FEG) (Field Emission Gun FEI Quanta FEG 250, Hilesboro, Oregon USA) Zeiss DSM 940, com um detector de Espectroscopia de Raio X por Energia Dispersiva (EDS) Bruks do Laboratório de Microscopia e Microanálise Eletrônica do Instituto Militar de Engenharia- IME. Os parâmetros de caracterização foram estabelecidos a uma tensão de 10 kV e a uma distância média de trabalho de 10 mm.

A Figura 10 mostra a morfologia da amostra sintetizada a pH 7 antes do tratamento térmico em diferentes ampliações. Observa-se que em menores ampliações (1.000X), a superfície parece ser relativamente lisa e homogênea. Conforme a ampliação aumenta (2.500X, 5.000X e em 10.000X), é possível identificar características mais detalhadas da superfície, como a presença de partículas menores e algumas irregularidades.

Figura 10 – Imagens de amostra de fosfato de cálcio sintetizado em pH 7,0, antes do tratamento térmico.



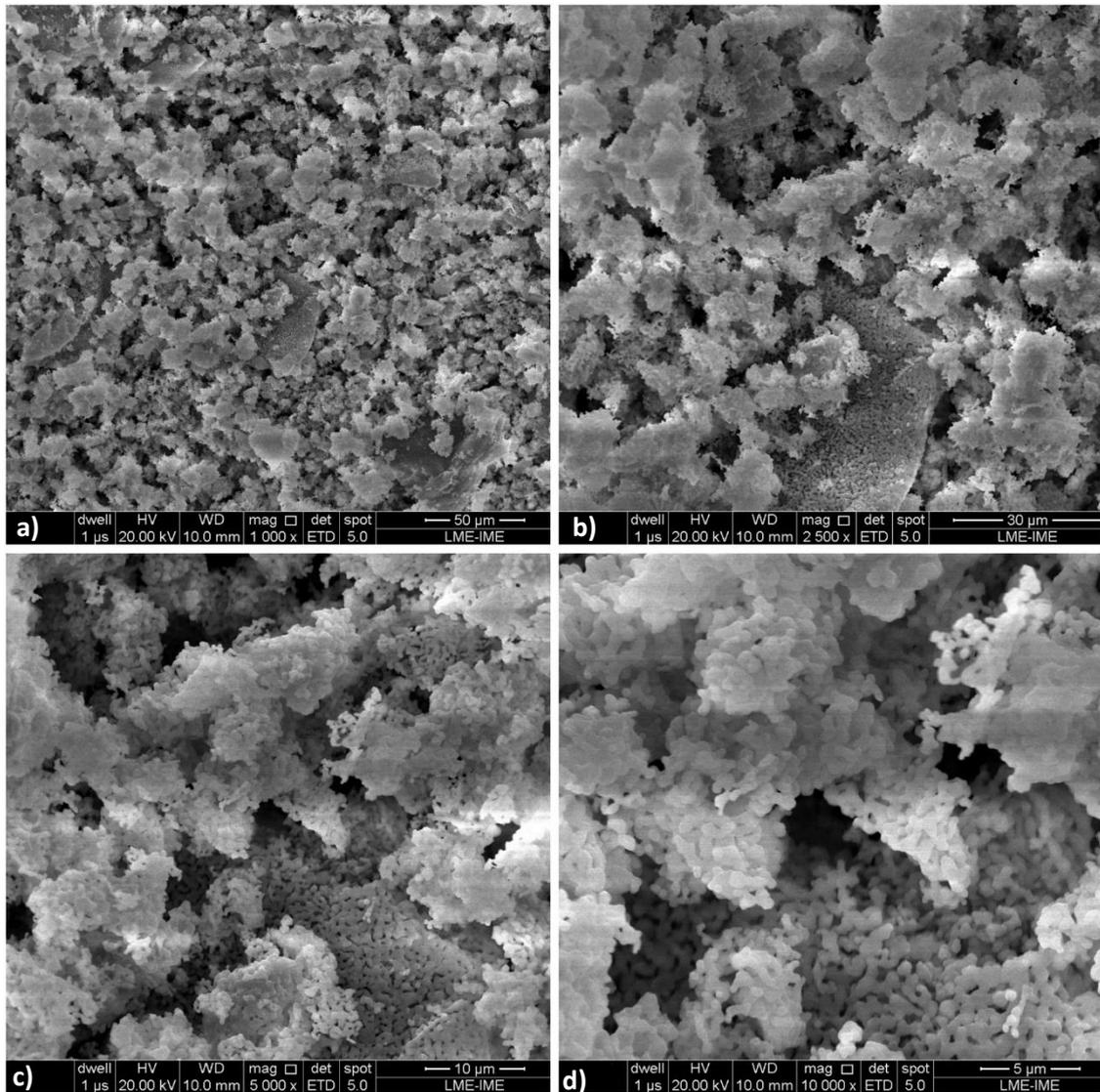
Legenda: Aumento de (a) 1.000X (b) 2.500X (c) 5.000X (d) 10.000X

Fonte: Próprio autor

A homogeneidade da superfície em pH 7,0 antes do tratamento térmico indica uma síntese controlada e uniforme. A presença de pequenas partículas pode sugerir a formação inicial de núcleos de cristais que podem crescer com o tratamento térmico subsequente.

Após o tratamento térmico, as imagens mostram mudanças significativas na morfologia (Figura 11). A 1.000X, a superfície parece mais rugosa comparada com a amostra antes do tratamento. Em ampliações maiores (2.500X, 5.000X, e 10.000X), é visível um aumento na densidade e no tamanho das partículas, além de uma maior porosidade.

Figura 11 – Imagens de amostra de fosfato de cálcio sintetizado em pH 7,0, após tratamento térmico.



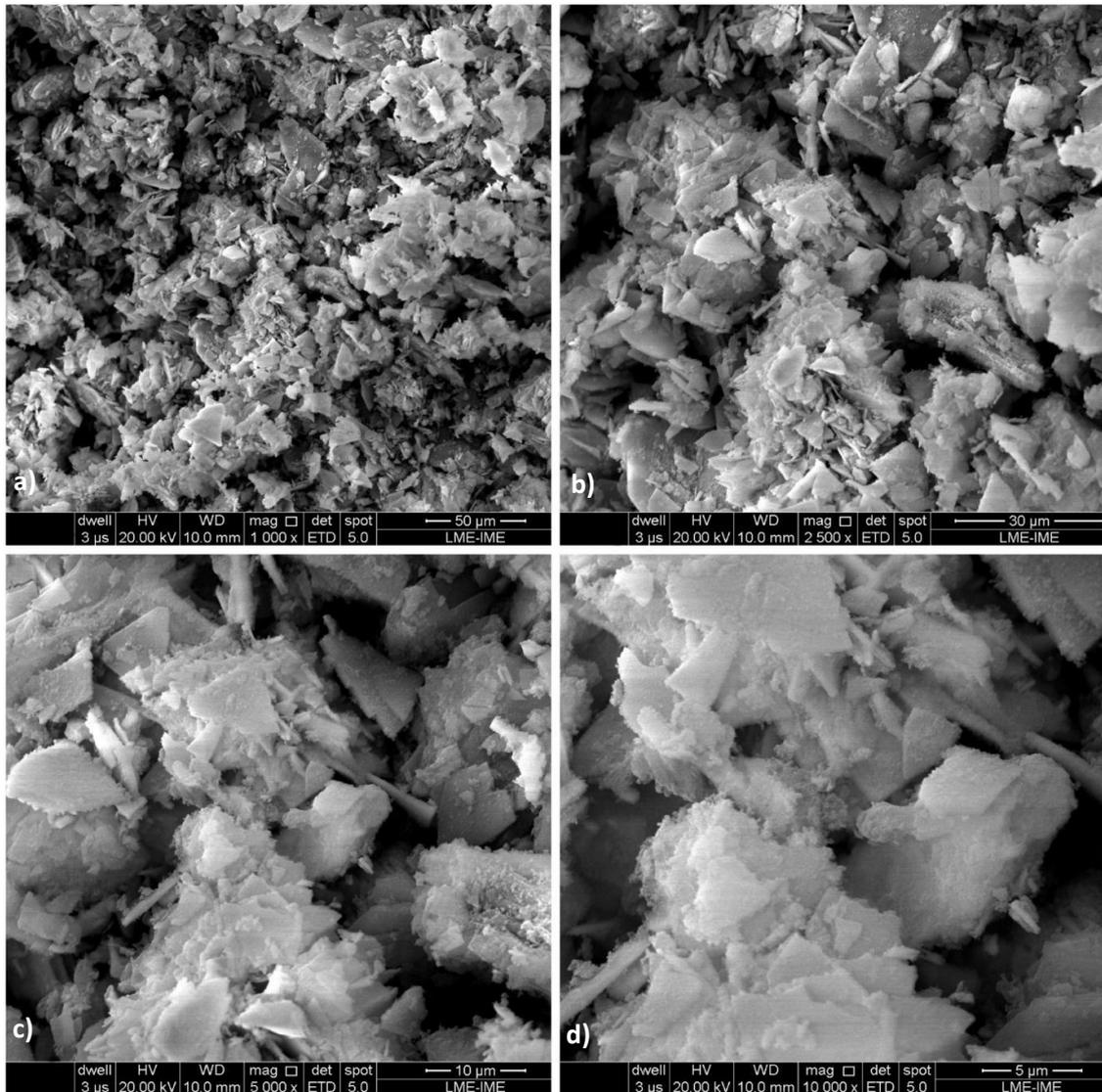
Legenda: Aumento de (a) 1.000X (b) 2.500X (c) 5.000X (d) 10.000X

Fonte: Próprio autor

O tratamento térmico promoveu o crescimento das partículas e possivelmente a recristalização, aumentando a rugosidade e porosidade da superfície. Isso pode melhorar certas propriedades, como a área de superfície específica, que é benéfica para aplicações catalíticas ou adsorventes.

Para a amostra de fosfato de cálcio sintetizado em pH 12,0 antes do tratamento térmico, as imagens em 1.000X mostram uma superfície inicialmente homogênea, similar à observada em pH 7,0 (Figura 12). À medida que a ampliação aumenta, aparecem algumas diferenças na morfologia com a presença de estruturas mais definidas e distribuídas uniformemente.

Figura 12 – Imagens da amostra de fosfato de cálcio sintetizado em pH 12,0, antes do tratamento térmico.



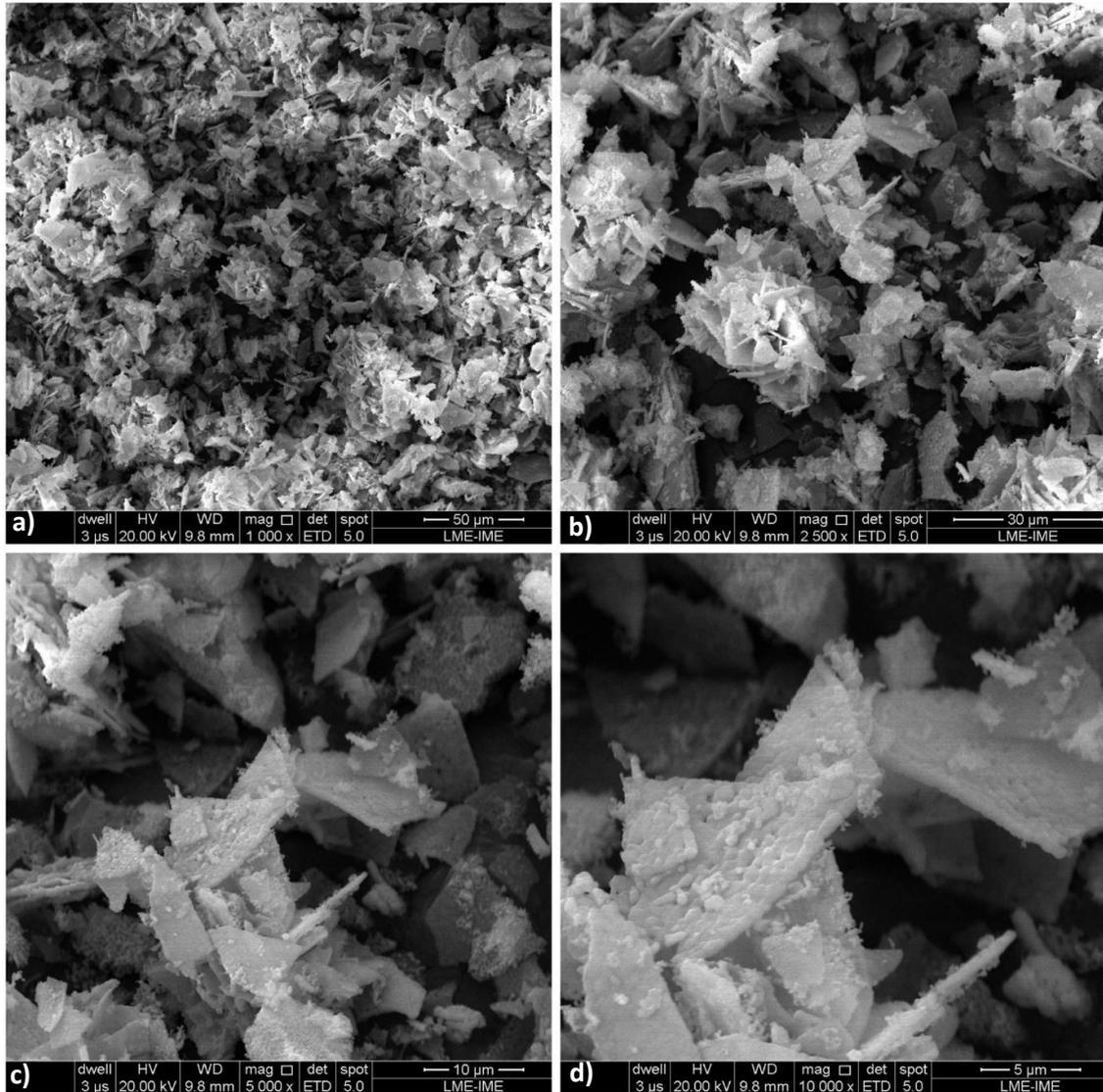
Legenda: Aumento de (a) 1.000X (b) 2.500X (c) 5.000X (d) 10.000X

Fonte: Próprio autor

A síntese do fosfato de cálcio em pH 12,0 antes do tratamento térmico sugere um controle ainda mais rigoroso na distribuição das partículas. As estruturas bem definidas indicam um potencial nucleação e crescimento mais eficiente, que pode influenciar positivamente nas propriedades mecânicas e térmicas do material.

Após o tratamento térmico, a morfologia das amostras obtidas em pH 12,0 mostra mudanças substanciais. Em menores ampliações (1.000X), a superfície parece mais heterogênea e rugosa. Em maiores ampliações (2.500X, 5.000X, e 10.000X), observa-se um aumento no tamanho das partículas e na complexidade das estruturas superficiais (Figura 13).

Figura 13 – Imagens da amostra de fosfato de cálcio sintetizado em pH 12,0, após tratamento térmico.



Legenda: Aumento de (a) 1.000X (b) 2.500X (c) 5.000X (d) 10.000X

Fonte: Próprio autor

O tratamento térmico para amostras obtidas em pH 12,0 resulta em um crescimento mais pronunciado das partículas, sugerindo uma recristalização significativa. Isso pode resultar em propriedades mecânicas superiores, como maior dureza e resistência ao desgaste, dependendo da aplicação desejada.

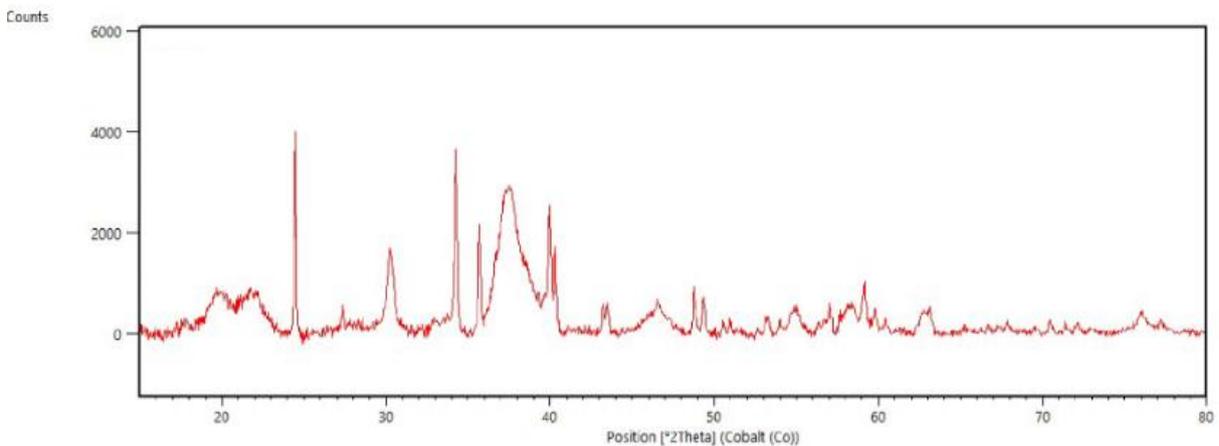
4.3 Caracterização por DRX

Após a produção e análises por MEV os pós das amostras, foram submetidos à investigação das fases presentes por Difração de Raio X (DRX) usando um difratômetro MRD X' Pert PRO (PANalytical) com uma fonte de cobre ($\lambda = 1,789 \text{ \AA}$); foi empregada a corrente de

40 mA, tensão de 40 kV, varredura de 10° a 80° 2θ e uma etapa de coleta de $0,03^\circ$. A quantificação de fases foi realizada utilizando o software PANalytical's HighScore Plus versão 3.0e (3.0.5), indicando as fases de hidroxiapatita e β -TCP produzidas no presente trabalho

Na Figura 14, o difratograma da amostra de fosfato de cálcio obtido após a precipitação em meio aquoso com pH 7,0 apresenta picos adicionais que indicam a existência de uma segunda fase, além da hidroxiapatita. De acordo com as fichas JCPDS analisadas, os picos correspondem à hidroxiapatita (JCPDS 01-089-4405) com estrutura cristalina monoclinica e à bruxita (JCPDS 01-072-0713), também com estrutura monoclinica.

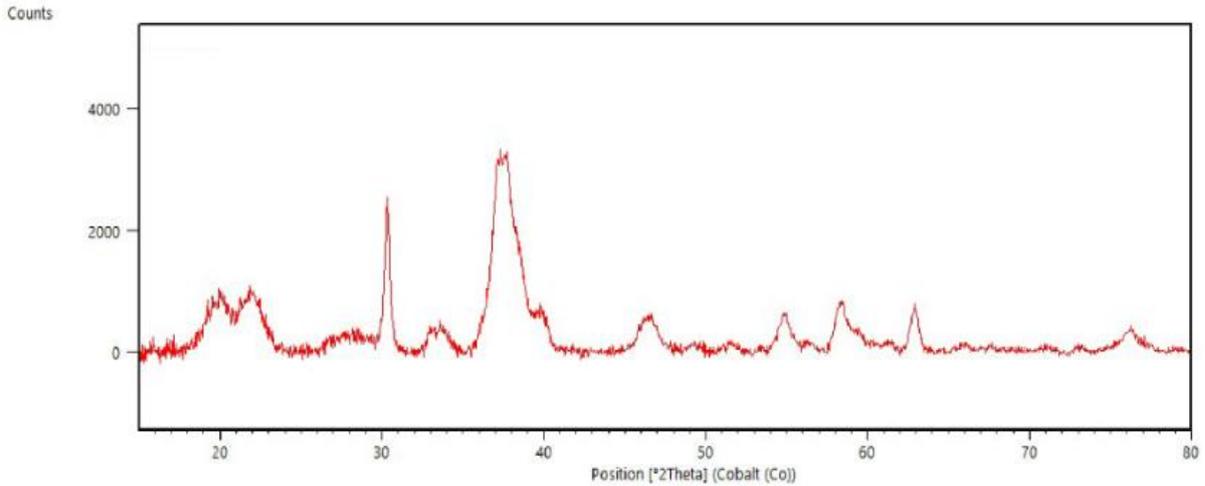
Figura 14 - Difratograma da amostra de fosfato de cálcio sintetizada em pH 7,0.



Fonte: Próprio autor

Na Figura 15, o difratograma da amostra de fosfato de cálcio obtida após a precipitação em meio aquoso com pH 12,0 não revela fases adicionais além da hidroxiapatita, confirmando a pureza do material sintetizado. A síntese em pH 12,0 resulta predominantemente em hidroxiapatita pura, sem a presença de fases secundárias, indicando um controle efetivo do pH no processo de síntese para obter a fase desejada.

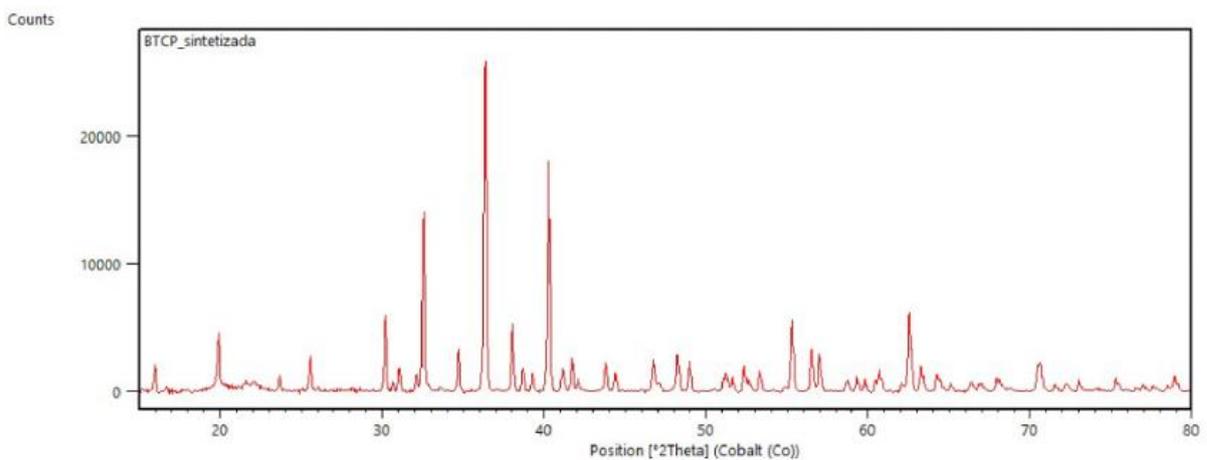
Figura 15 - Difratoograma da amostra de fosfato de cálcio sintetizada em pH 12,0.



Fonte: Próprio autor

A análise do difratograma da amostra sintetizada em pH 7,0 e tratada termicamente (Figura 16) indicou a presença de novas fases, como a monetita (JCPDS 01-071-1759) e o fosfato tricálcico (β -TCP-whitlockita) (JCPDS 09-0169). A monetita apresenta uma estrutura ortorrômbica, enquanto a fase β -TCP possui uma estrutura cristalina triclínica, conhecida por sua bioatividade e aplicabilidade em biomateriais devido à sua capacidade de reabsorção.

Figura 16 - Difratoograma da amostra de fosfato de cálcio sintetizada em pH 7,0, após tratamento térmico.



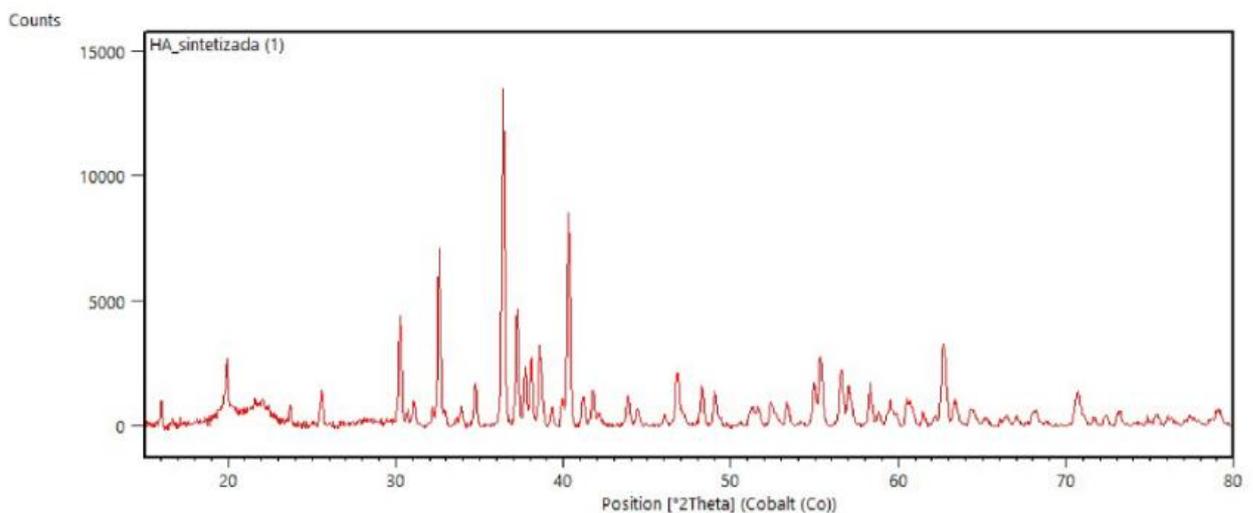
Fonte: Próprio autor

Na Figura 17, o difratograma da amostra sintetizada em pH 12,0 após o tratamento térmico indicou a presença das fases de hidroxiapatita (JCPDS 09-0432) e β -TCP (JCPDS 09-0169).

A hidroxiapatita identificada após o tratamento térmico corresponde a uma estrutura cristalina hexagonal, típica da fase mineral do osso humano. A literatura indica a estrutura monoclinica da HA como a mais estável em temperatura ambiente (25 °C), ocorrendo a transição para a estrutura hexagonal em tratamentos térmicos acima de 200 °C (CALDERIN e STOTT, 2003; ZAHN e HOCHREIN, 2005; CORNO *et al.*, 2010).

A presença de β -TCP confirma a transformação térmica do material, resultando em uma mistura de fases, que pode levar a uma alta bioatividade ao material produzido.

Figura 17 - Difratograma da amostra de fosfato de cálcio sintetizada em pH 12,0, após tratamento térmico.



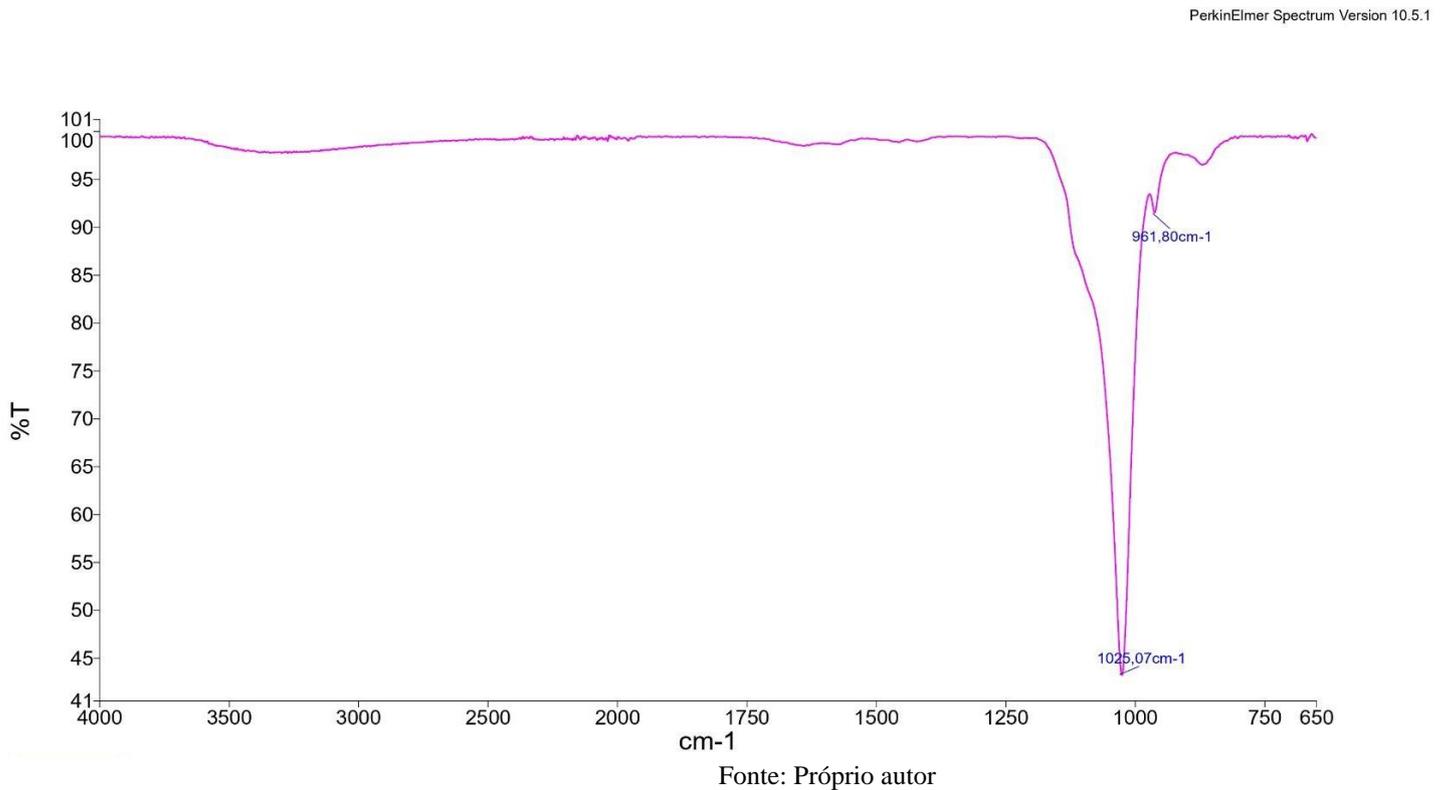
Fonte: Próprio autor

4.4 Análises por FTIR para a caracterização dos produtos sintetizados

As pastilhas CaP foram analisadas por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) no Instituto de Macromoléculas, no laboratório da Professora Eloísa Mano da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IMA/UFRJ).

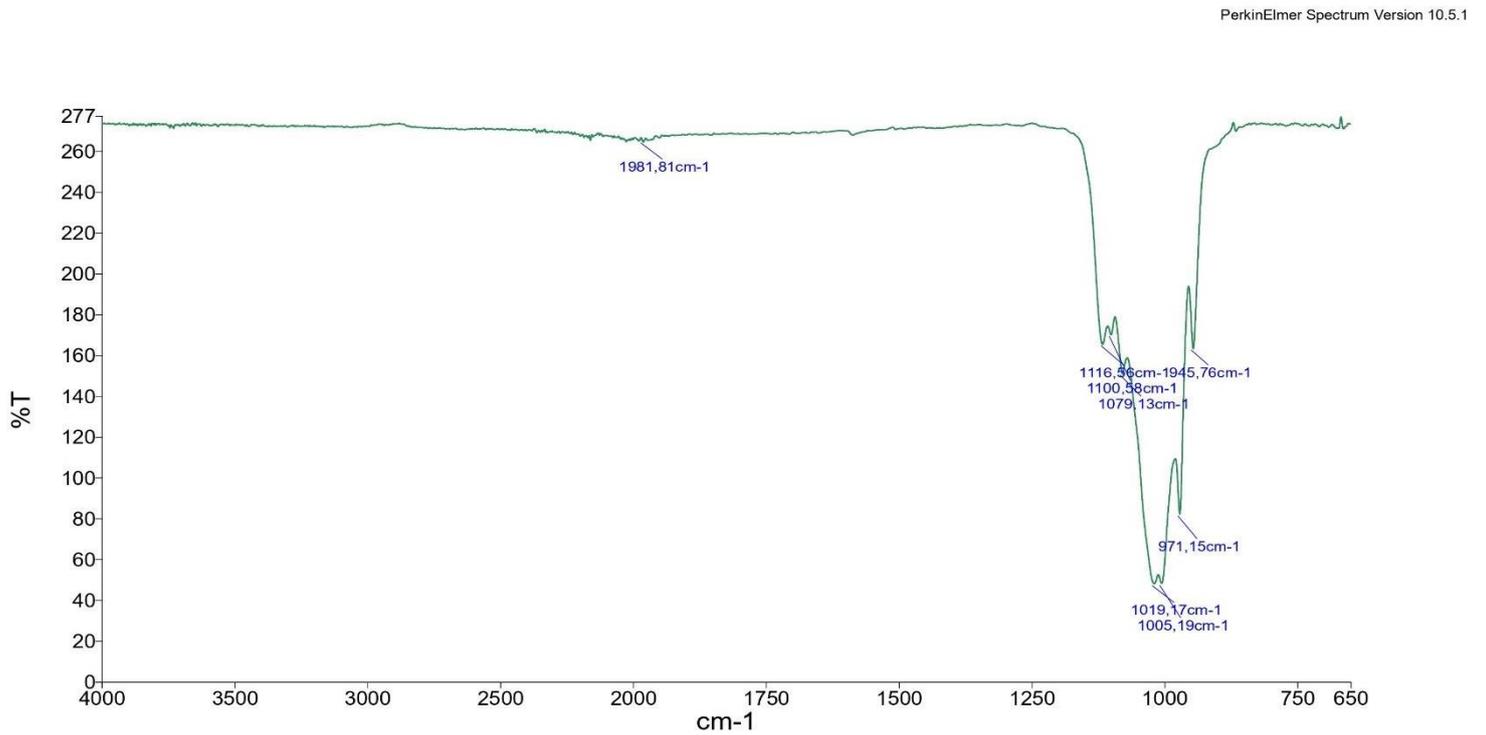
A caracterização foi realizada utilizando um espectrômetro Perkin Elmer FT-IR Spectrometer modelo 1720 X. Os espectros foram obtidos na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} utilizando modo ATR, com 40 varreduras e resolução de 4 cm^{-1} em temperatura ambiente.

A FTIR fornece uma metodologia não destrutiva e altamente informativa para a caracterização desses materiais. Os picos em 961,80 cm^{-1} e 1025,07 cm^{-1} confirmam a presença de grupos fosfato, essenciais tanto para o β -TCP quanto para a HA, como pode ser observado nas Figuras 18 e 19, antes e após o tratamento térmico, de fosfato de cálcio sintetizado em pH 7,0, respectivamente e nas Figuras 20 e 21, antes e após o tratamento térmico, de fosfato de cálcio sintetizado em pH 12,0, respectivamente.

Figura 18 – Espectro de FTIR de fosfato de cálcio sintetizado em pH 7,0.

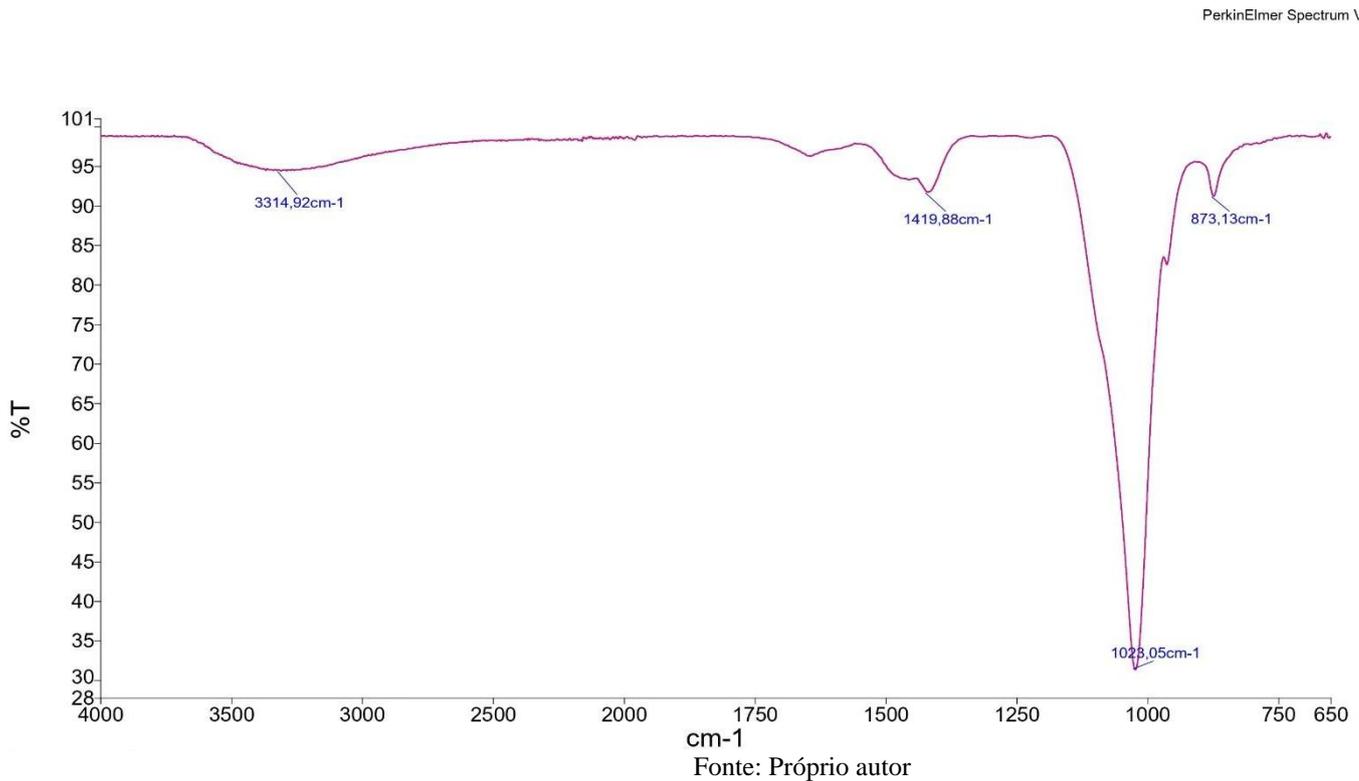
O pico em $961,80\text{ cm}^{-1}$ é característico das vibrações de estiramento simétrico do íon fosfato (PO_4^{3-}). Em biomateriais como o β -TCP, este pico é uma indicação clara da presença deste grupo funcional. O pico em $1025,07\text{ cm}^{-1}$, também está relacionado ao grupo fosfato, mas corresponde a uma vibração de estiramento assimétrico do íon PO_4^{3-} . A presença deste pico reforça a identificação de compostos contendo fosfatos, como o β -TCP e a HA.

Figura 19 – Espectro de FTIR do fosfato de cálcio sintetizado em pH 7,0, após tratamento térmico.

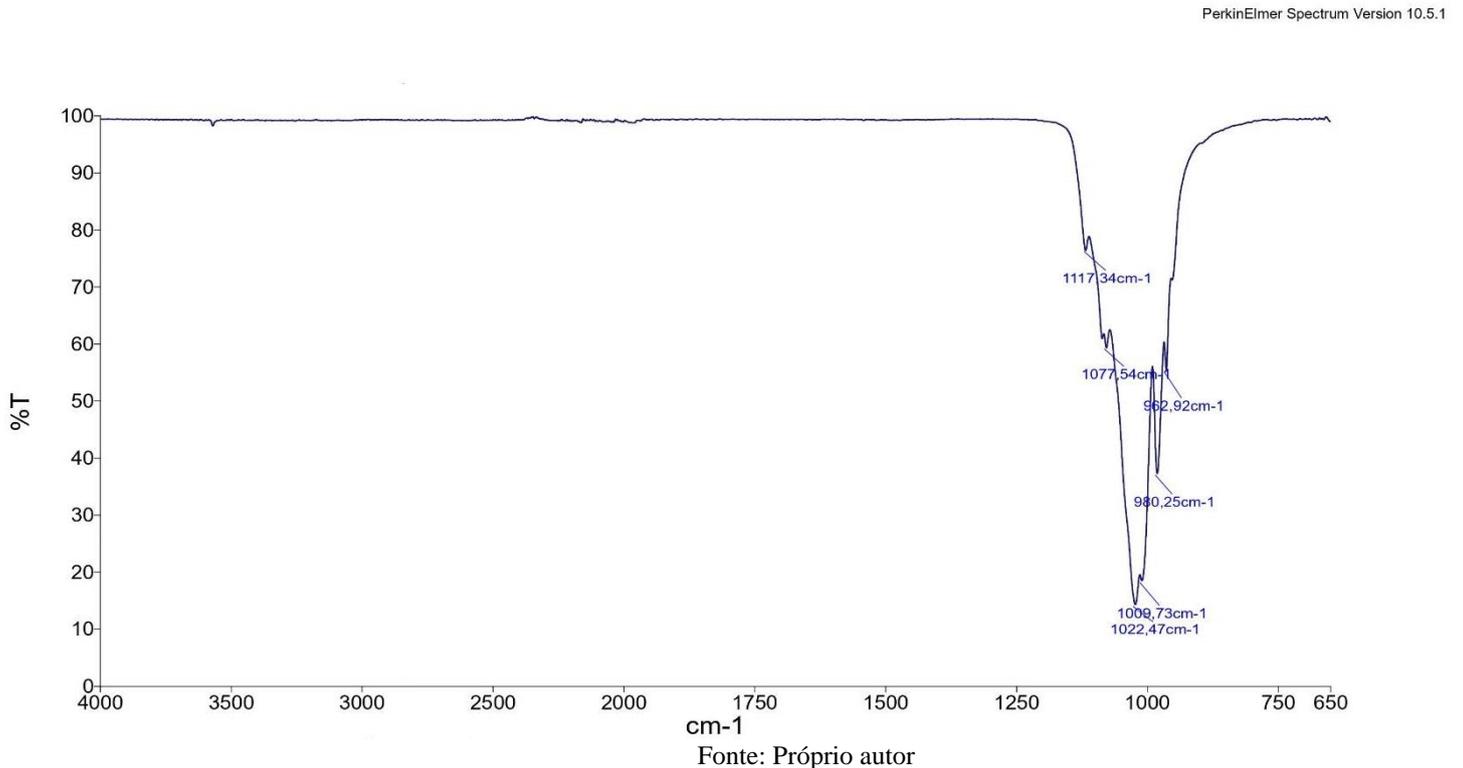


Fonte: Próprio autor

Os picos em $1981,81\text{ cm}^{-1}$; $1116,56\text{ cm}^{-1}$; $1110,58\text{ cm}^{-1}$; $1079,13\text{ cm}^{-1}$; $1019,17\text{ cm}^{-1}$; $1005,19\text{ cm}^{-1}$ e $971,15\text{ cm}^{-1}$ correspondem ao grupo fosfato (PO_4^{3-}), indicando uma forte presença deste grupo funcional no material analisado. Entretanto, o pico em $1945,76\text{ cm}^{-1}$, sugere a possível presença de grupos carbonato (CO_3^{2-}) no material. A inclusão de carbonatos pode afetar as propriedades do biomaterial, como a sua ressonância e integração óssea.

Figura 20 – Espectro de FTIR de fosfato de cálcio sintetizado em pH 12,0.

Adicionalmente, o pico em $3314,92\text{ cm}^{-1}$ indica a presença de grupos hidroxila, característicos da hidroxiapatita. Esta análise permite não apenas a identificação das fases cristalinas, mas também uma compreensão aprofundada das interações químicas e da estabilidade estrutural dos biomateriais estudados. Os picos $1419,88\text{ cm}^{-1}$; $1023,05\text{ cm}^{-1}$ e $873,13\text{ cm}^{-1}$, fazem parte do grupo fosfato que são fundamentais na estrutura da hidroxiapatita e outros compostos fosfatados.

Figura 21 – Espectro de FTIR do fosfato de cálcio sintetizado em pH 12,0, após tratamento térmico.

Os picos de HA após tratamento térmico, foram analisados assim indicando que, os picos em $1117,34\text{ cm}^{-1}$; $1077,54\text{ cm}^{-1}$; $1022,47\text{ cm}^{-1}$ e $1009,73\text{ cm}^{-1}$ representam o grupo de fosfato (PO_4^{3-}), assim como os picos em $980,25\text{ cm}^{-1}$ e $962,92\text{ cm}^{-1}$ são a representação do grupo carbonato (CO_3^{2-}).

Os resultados das análises por FTIR das fases de β -TCP e HA, estão resumidas na Tabela 1 abaixo.

Tabela 03 - Resultados da análise por FTIR

Número de ondas (cm^{-1})	Grupo funcional
961,80	Fosfato (PO_4^{3-})
1025,07	Fosfato (PO_4^{3-})
1079,13	Fosfato (PO_4^{3-})
3314,92	Hidroxila (OH^-)
1419,88	Carbonato (CO_3^{2-}).
1023,05	Fosfato (PO_4^{3-})
873,13	Fosfato (PO_4^{3-})
1077,54	Fosfato (PO_4^{3-})
962,92	Fosfato (PO_4^{3-})

Fonte: Próprio autor

Os espectros de FTIR das diferentes propriedades e tratamentos térmicos mostram a presença predominante de grupos fosfato e hidroxila, característicos das fases β -TCP e HA. O

tratamento térmico pode influenciar a intensificação ou o desaparecimento de certos picos, trazendo mudanças nas estruturas químicas e nas fases dos materiais analisados.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo sobre a síntese e processamento de fosfatos de cálcio, especificamente beta fosfato tricálcico (β -TCP) e hidroxiapatita (HA), revelou estabilidade, eficácia e precisão valiosas sobre os métodos de produção e suas implicações na regeneração óssea.

A síntese por precipitação química em meio aquoso demonstrou ser eficiente para produzir HA e β -TCP em diferentes condições de pH. Este método é vantajoso pela simplicidade e custo relativamente baixo, além de permitir o controle sobre a morfologia e tamanho das partículas.

A variação do pH durante a síntese teve impacto significativo nas fases cristalinas obtidas e nas propriedades morfológicas dos fosfatos de cálcio. Em pH 7,0 observou-se o favorecimento da formação de β -TCP, enquanto em pH 12,0 observou-se HA pura.

As imagens obtidas por MEV mostraram a preservação das características morfológicas dos cristais após o tratamento térmico, com partículas nanométricas bem definidas, crucial para aplicações biomédicas.

A análise por DRX confirmou a formação das fases esperadas de HA e β -TCP, com padrões de difração distintos que correspondem às estruturas cristalinas dos compostos sintetizados.

A análise de FTIR identificou as bandas características de grupos funcionais presentes nos fosfatos de cálcio, corroborando os resultados obtidos por DRX.

Os fosfatos de cálcio sintetizados apresentam propriedades que os tornam adequados para aplicações em regeneração óssea.

A biocompatibilidade e a osteocondutividade são aspectos críticos que foram atendidos, com potencial para serem utilizados em enxertos ósseos e recobrimentos de próteses.

A capacidade de ajustar o pH e, conseqüentemente, as propriedades dos fosfatos de cálcio, permite a produção de materiais customizados para diferentes necessidades clínicas. Isso é particularmente importante na engenharia de tecidos, onde as especificações podem variar significativamente.

Embora os resultados sejam promissores, há espaço para otimização dos processos de síntese, visando aumentar a eficiência e reduzir custos. Futuras pesquisas poderiam focar em técnicas híbridas que combinam diferentes métodos de síntese para melhorar ainda mais as propriedades dos materiais.

A transição dos estudos *in vitro* para avaliações *in vivo* será um passo crucial. Ensaios clínicos serão necessários para confirmar a eficácia e segurança dos fosfatos de cálcio em aplicações reais de regeneração óssea para talvez trabalhos futuros.

E com isto, este trabalho contribuiu significativamente para o entendimento dos processos de síntese de fosfatos de cálcio e suas aplicações biomédicas. Os métodos desenvolvidos e os resultados obtidos fornecem uma base sólida para futuras investigações e aplicações clínicas, destacando o potencial dos fosfatos de cálcio como materiais indispensáveis na regeneração óssea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A dureza Vickers e Knoop Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-44672002000300004. Acesso em 13 nov. 2023

Análise comparativa da síntese de hidroxiapatita via estado sólido Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rmat/a/DVfkhKnRkD5Y6VmgTLVrgxC/?lang=pt>. Acesso em 23 ago. 2023

Crystal Structure of Hydroxyapatite. Nature Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14243377/> Acesso em 09/04/2023

COSTA T. P.; **Biocerâmica porosa com liberação de fármaco para o tratamento de osteoporose.** 2017. 171 p. Tese (Doutorado em Química). Universidade Estadual Paulista, 2017.

Desenvolvimento de biocerâmica porosa a partir da hidroxiapatita extraída de escamas de pirarucu. Disponível em: <https://tede2.uepg.br/jspui/bitstream/prefix/2604/1/LIZIANE%20ANTUNES.pdf> Acesso em 09 ago. 2023

Desenvolvimento de Pastas de Fosfatos de Cálcio para Regeneração Óssea. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/82/82131/tde-29062021-171123/en.php> Acesso em 09 ago. 2023

FUCHS, Robyn K.; THOMPSON, William R.; WARDEN, Stuart J.. Bone biology. **Bone Repair Biomaterials**, [S.L.], p. 15-52, 2019. Elsevier. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-08-102451-5.00002-0>. Acesso em 12 ago. 2023

Fundamental Biomaterials: Ceramics. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=p084DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=TOMAS,+S.%3B+BALAKRISHNAN,+P.%3B+SREEKALA,+M.+S.+Fundamental+Biomaterials:+Ceramics.+Woodhead+Publishing+Series+in+Biomaterials.+Elsevier.+2018.&ots=MKEtgznm5k&sig=2_8KcGZXBeYDCVKOTIab4BCNyhc#v=onepage&q=TOMAS.%20S.%3B%20BALAKRISHNAN.%20P.%3B%20SREEKALA.%20M.%20S.%20Fundamental%20Biomaterials%3A%20Ceramics.%20Woodhead%20Publishing%20Series%20in%20Biomaterials.%20Elsevier.%202018.&f=false Acesso em 09 ago. 2023

HE. J.; CHEN. K.; CAI. X.; LI. Y.; WANG. C.; ZHANG. K.; JIN. Z.; MENG. F.; WANG. X.; KONG. L.; LIU. J. **A biocompatible and novelty-defined Al-HAP adsorption membrane for highly effective removal of fluoride from drinking water.** Journal of Colloid and Interface Science. v. 490. p. 97-107. 2017.

Hydroxyapatite: A review of syntheses, structure and applications in heterogeneous catalysis. Disponível em: <https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1086039922>
Acesso em 09 ago. 2023

Membranas de polihidroxibutirato com hidroxiapatita para utilização como biomaterial.
Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rmat/a/7GsmMTPzvWY6GrWQRDtjYZH/?lang=pt> .
Acesso em 23 ago. 2023

Obtaining hydroxyapatite with different precursors for application as a biomaterial.
Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ce/a/zDHHrW9DNrTnYWqNhLxL7Tq/?lang=en>
Acesso em 09 ago. 2023

Obtenção de biocimentos de hidroxiapatita e β -TCP para aplicações ortopédicas e odontológicas. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/48630/1/2019_tcc_cmppsilva.pdf . Acesso em 23 ago. 2023

Synthesis of Hydroxyapatite/Iron Oxide Composite and Comparison of Selected Structural, Surface, and Electrochemical Properties. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1996-1944/15/3/1139>. Acesso em 23 ago. 2023

Synthesis of a graphene oxide/agarose/hydroxyapatite biomaterial with the evaluation of antibacterial activity and initial cell attachment. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-06020-1> Acesso em 23/08/2023

SÍNTESE DE HIDROXIAPATITA PELO MÉTODO HIDROTERMAL ASSISTIDO POR MICRO-ONDAS. Disponível em: <https://tede2.uepg.br/jspui/bitstream/prefix/2604/1/LIZIANE%20ANTUNES.pdf> Acesso em 09 ago. 2023

Synthesis of nano-HAp prepared through green route and its application in oxidative desulfurisation. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/323816802_Synthesis_of_nano-Hap_prepared_through_green_route_and_its_application_in_oxidative_desulfurisation
Acesso em 09 ago. 2023