

## FORMAÇÃO DE UM HÍBRIDO DE CELULOSE BACTERIANA E APATITA DOPADA COM ESTRÔNCIO: UMA PROPOSTA DE SISTEMA DE LIBERAÇÃO PARA REPARO ÓSSEO

LUZ, E. P. C. G.<sup>1</sup>, VIEIRA, R. S.<sup>1</sup>, PORTO, E. C. M.<sup>1</sup>, BORGES, M. F.<sup>2</sup>, ROSA, M. F.<sup>2</sup>, SANTANA, B. C.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Ceará, Centro de Tecnologia, Departamento de Engenharia Química

<sup>2</sup> Embrapa Agroindústria Tropical, Fortaleza-Ceará  
erikapatriciagomes@alu.ufc.br

**Classificação:** Novos materiais e processos em nanotecnologia e suas aplicações no agronegócio.

### Resumo

Os biomateriais têm sido explorados na tentativa de obter uma combinação de propriedades para aplicações biomédicas. A liberação controlada de fármacos tem contribuído para os avanços na ciência, pois resulta numa baixa resposta inflamatória, num maior tempo de permanência na circulação e numa diminuição da dosagem. Os híbridos formados de celulose bacteriana (CB) e hidroxiapatita têm demonstrado potencial no reparo ósseo, assim como o metal estrôncio (Sr) que apresenta dupla ação nos mecanismos de remodelação óssea. Neste sentido, o presente estudo sintetizou um híbrido à base de celulose bacteriana e apatita formada, predominantemente, por fosfatos de estrôncio (ApSr). A CB foi obtida por um processo fermentativo da bactéria *Gluconacetobacter hansenii*. Essas películas de CB foram imersas em soluções de cloreto de estrôncio e fosfato de sódio dibásico, por ciclos de imersão, correspondendo à etapa de formação da apatita de estrôncio. O híbrido foi avaliado quanto à quantidade de estrôncio adsorvida em cada ciclo de imersão e quanto ao perfil de eluição desse metal. Os resultados mostraram que o material é capaz de adsorver 237,32 mg de Sr por g do adsorvente ao final de cinco ciclos de imersão. Já o perfil de desorção apresentou uma liberação de 15,76% de Sr desorvido, em 26 horas. Conclui-se que o híbrido consegue adsorver Sr em sua estrutura e sugere que o processo de eluição do Sr foi lento devido à ligação forte formada entre o adsorbato e a superfície do adsorvente.

**Palavras-chave:** Biomaterial; Reparo ósseo; Híbrido.

### HYBRID BACTERIAL CELLULOSE AND APATITE AS RELEASE SYSTEM OF STRONTIUM

#### Abstract

Biomaterials have been explored in an attempt to obtain a combination of properties for biomedical applications. Controlled release of drugs has contributed to the advances in science, as it results in a low inflammatory response, a longer stay in circulation and a decrease in dosage. There are also benefits of proposing alternatives to the use of oral medications. The hybrids formed from bacterial cellulose (CB) and hydroxyapatite have shown potential in bone repair, as well as the strontium metal (Sr) that has a double action in the mechanisms of bone remodeling, inhibiting reabsorption and stimulating bone formation. In this sense, the present study synthesized a hybrid based on bacterial cellulose (CB) and apatite formed, predominantly, by strontium phosphates (ApSr). CB was obtained by a fermentative process of the bacterium *Gluconacetobacter hansenii*. These CB films were immersed in solutions of strontium chloride and dibasic sodium phosphate by immersion cycles, corresponding formation the strontium apatite. The hybrid was evaluated for the amount of strontium adsorbed in each immersion cycle and the elution profile of this metal. The results showed that the material is capable of adsorbing 237.32 mg of Sr per g of the adsorbent at the end of five immersion cycles. The desorption profile showed a 15.76% release of Sr desorbed in 26 hours. It is concluded that the hybrid is able to adsorb Sr in its structure and suggests that the Sr elution process was slow due to the strong bond formed between the adsorbate and the surface of the adsorbent.

**Keywords:** Biomaterial; Bone repair; Hybrid.

**Publicações relacionadas:**

Luz, E. P. C. G., Vieira, R. S., Borges, M. F., Rosa, M. F. Strontium adsorption and desorption on bacterial cellulose/hydroxyapatite matrixes for osseointegration. In: Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais (SBPMat), 2015. Rio de Janeiro. Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais (SBPMat), 2015.

Luz, E. P. C. G., Chagas, B. S., Vieira, R. S., Borges, M. F., Rosa, M. F. Adsorption and desorption of strontium on hybrid material of hydroxyapatite and bacterial cellulose. In: 10th World Biomaterials Congress, 2016, Canada.

Luz, E. P. C. G., Chagas, B. S., Porto, E. C. M., Vieira, R. S., Borges, M. F., Rosa, M. F. Biomaterial constituído de celulose bacteriana e apatita de estrôncio. In: XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Química, 2016, Fortaleza.

Luz, E. P. C. G., Chagas, B. S., Queiroz, L. O., Vieira, R. S., Borges, M. F., Rosa, M. F. Desenvolvimento de materiais híbridos à base de celulose bacteriana e hidroxiapatita dopados com estrôncio. In: III Encontro de pós-graduação da Embrapa Agroindústria Tropical, 2016, Fortaleza.

Luz, E. P. C. G., Vieira, R. S., Borges, M. F., Rosa, M. F. Hybrid material based on bacterial cellulose and strontium. In: Pan-American Polymer Science Conference (PanPoly), 2017, São Paulo.

**1 INTRODUÇÃO**

Quem trabalha com biomateriais está numa busca incessante da combinação que faça a otimização das propriedades dos materiais de origem para que o material obtido sirva como substituinte de algum tecido danificado do organismo humano (ORÉFICE et al, 2006). O foco deste trabalho está no desenvolvimento de um biomaterial visando aplicações biomédicas no tecido ósseo.

Os compósitos produzidos a partir de celulose bacteriana e hidroxiapatita têm sido direcionados para aplicação em engenharia de tecidos ósseos, pois a interação desses dois tipos de materiais tem favorecido a reparação óssea por apresentar características como elevadas propriedades mecânicas, biocompatibilidade e biodegradabilidade ajustável, além de ter estabilidade em solução e ser excelente na adsorção de proteínas (DUARTE et al, 2015).

Muitos desses biomateriais produzidos têm o objetivo de serem sistemas de liberação controlada de fármacos, pois ocasionam vários benefícios, principalmente, comparado com sistemas convencionais. Pois resulta numa administração mais segura que não necessita de altas dosagens para haver eficácia (CUPPOK et al. 2011).

Além de sintetizar o híbrido (CB/Ap) é realizada a introdução do estrôncio (Sr) no material, Esse metal vem despertando um grande interesse nas pesquisas devido sua semelhança química com o cálcio (QUERIDO et al., 2016).

Estudos pré-clínicos demonstram os mecanismos de ação do estrôncio sobre o metabolismo ósseo e comprovam sua atuação como inibidor da reabsorção óssea, reduzindo a atividade dos osteoclastos (CAUDRILLIER et al., 2010), e também indutor na formação óssea, estimulando a atividade dos osteoblastos (MARIE et al., 2011).

Portanto, o objetivo deste trabalho foi produzir um híbrido dopado com estrôncio em matrizes de celulose bacteriana/apatita para avaliar sua funcionalidade como sistema de liberação para reparo ósseo.

**2 MATERIAL E MÉTODOS****2.1 Síntese do híbrido celulose bacteriana e apatita de estrôncio (CB/SrAp)**

Foram cultivadas cepas bacteriana em tubos contendo caldo HS com adição de 5% (v/v) de inóculo e incubados à 30°C/6 dias. A bactéria produziu uma película de celulose, a partir de um processo fermentativo. Em seguida, foi removido o meio de cultivo e essa película foi submetida à purificação com NaOH 1%. O material híbrido foi obtido através dos ciclos de imersão utilizando-se o método proposto por Hutchens *et al.* (2006), adaptado.

## 2.2 Quantificação de estrôncio a partir dos ciclos de imersão

Adsorção de Sr foi verificada através do acompanhamento do procedimento de síntese do híbrido (CB/SrAp) a partir dos ciclos de imersão da CB para produção de apatita de estrôncio. Foram realizados cinco ciclos de imersão, com a utilização de 100 mg/L e 1000 mg/L de Sr, com intervalos de lavagens e retirada da mineralização residual. Alíquotas das soluções de imersão foram analisadas por espectrometria de absorção atômica (AAS) para medir a quantidade de Sr residual da solução e consequentemente, determinar a quantidade de Sr adsorvido no material.

## 2.3 Estudo de dessorção

Para avaliar a quantidade de estrôncio que pode ser dessorvido do material sintetizado, foram realizados ensaios com tampão fosfato salino de pH 7,4 a 37°C sob agitação, nos seguintes intervalos (0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 24 e 26 horas). A cada ensaio foram coletadas alíquotas de 3mL da solução residual e analisadas por AAS para quantificação de estrôncio dessorvido.

# 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

## 3.1 Quantificações de estrôncio a partir dos ciclos de imersão

Na Figura 4 tem-se que a adsorção é maior nos primeiros ciclos, devido a disponibilidade de sítios ativos. A formação de hidroxiapatita de estrôncio pode ser observada devido à redução de estrôncio na concentração residual.

A concentração de 1000 mg/L conseguiu alcançar uma maior adsorção obtendo 237,32 mg/g do somatório de cada ciclo. Já a concentração de 100 mg/L alcançou apenas 109,54 mg/g de adsorvente. Com o decorrer dos ciclos há uma redução na adsorção podendo ser interpretada como ocupação dos sítios disponíveis. Esta etapa está atrelada a formação da apatita por precipitação química com a síntese de fosfatos de estrôncio.

Sugere-se que a adsorção que está ocorrendo nesse ensaio é uma ligação iônica, pois o adsorbato liga-se a superfície do adsorvente através de uma ligação forte, havendo, predominantemente, a formação de fosfatos de estrôncio.

## 3.2 Estudo de dessorção

No teste de eluição foi avaliado a capacidade do híbrido produzido em liberar estrôncio adsorvido. Na Figura 1 pode-se constatar que o CB/SrAp mostrou ter uma liberação mais lenta. Com trinta minutos de dessorção o material liberou 3,62% de Sr, com uma hora liberou mais 2,04% de Sr. De 2 horas até 24 horas o perfil de eluição encontrava-se numa fase estacionária liberando em torno de 1,8%. Completado às 26 horas foi contabilizado a liberação de apenas 15,76% de Sr.

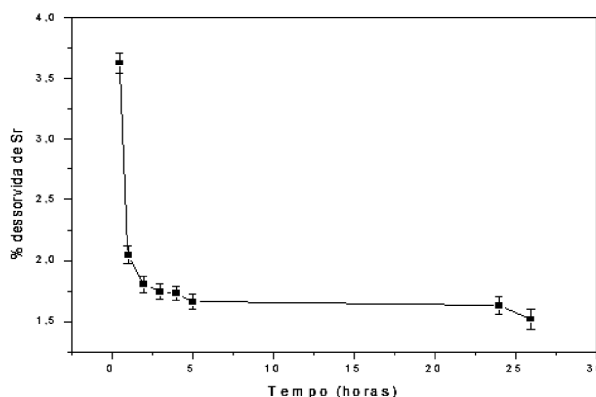


Figura 1. Perfil de dessorção de Sr do material produzido (CB/SrAp).

O resultado de dessorção do composto CB/SrAp mostra-se interessante para o uso *in vivo*. Além de ter sido capaz de adsorver elevada quantidade de estrôncio, realizou uma liberação lenta do metal durante às 26 horas de ensaio, mantendo em torno de 85% do estrôncio ainda incorporado em sua estrutura, demonstrando uma liberação controlada de Sr, tornando-o um material promissor no uso como carreador de fármacos.

#### 4 CONCLUSÃO

Conclui-se que o material produzido é capaz de adsorver íons  $\text{Sr}^{2+}$  em solução. O teste de dessorção indica que o híbrido CB/SrAp libera estrôncio de forma controlada. Esse comportamento pode ser atribuído à interação forte entre o metal e a superfície do material, mostrando-se um material promissor para sistemas de liberação controlada de fármacos.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Embrapa Agroindústria Tropical pelo financiamento desta pesquisa.

#### REFERÊNCIAS

CAUDRILLIER, A. et al. Strontium ranelate decreases receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand-induced osteoclastic differentiation in vitro: involvement of the calcium-sensing receptor. *Mol. Pharmacol.*, v. 78, n. 4, p. 569-576, 2010.

CUPPOK et al. Drug release mechanisms from Kolli coat SR: Eudragit NE coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, 409 pp. 30–37, 2011.

DUARTE, E. B. et al. Production of hydroxyapatite–bacterial cellulose nanocomposites from agroindustrial wastes. *Cellulose*, v. 22, n. 5, p. 3177-3187, 2015.

HESTRIN, S.; SCHRAMM, M. Synthesis of cellulose by *Acetobacter xylinum*. Preparation of freeze-dried cells capable of polymerizing glucose to cellulose. *Biochem. J.*, v. 58, n. 2, p. 345-352, 1954.

HUTCHENS, S. A.; BENSON, R. S.; EVANS, B. R.; O'NEILL, H. M.; RAWN, C. J. Biomimetic synthesis of calcium-deficient hydroxyapatite in a natural hydrogel. *Biomaterials*, n. 27, p. 4661-4670, 2006.

MARIE, P. J.; FELSEBERG, D.; BRANDI, M. L. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis. *Osteoporos Int.*, v. 22, n. 6, p. 1659-1667, 2011.

ORÉFICE, R. L.; PEREIRA, M. M.; MANSUR, H. S. *Biomateriais: fundamentos e aplicações*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006.

QUERIDO, W.; ROSSI, A. L.; FARINA, M. The effects of strontium on bone mineral: A review on current knowledge and microanalytical approaches. *Micron*, v. 80, p. 122-134, 2016.