

Título em Português: Incorporação do Gálio em Vidros Bioativos: Novas Relações Estruturais/Funções Descobertas por Técnicas de RMN de Estado Sólido

Título em Inglês: incorporation of gallium into bioactive glasses: new structure/function relations uncovered by solid state nmr techniques

Autor: Yara Hellen Firmo Gomes

Instituição: Universidade de São Paulo

Unidade: Instituto de Física de São Carlos

Orientador: Hellmut Eckert

Área de Pesquisa / SubÁrea: Física da Matéria Condensada

Agência Financiadora: FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

INCORPORAÇÃO DO GÁLIO EM VIDROS BIOATIVOS: NOVAS RELAÇÕES ESTRUTURAIS/FUNÇÕES DESCOBERTAS POR TÉCNICAS DE RMN DE ESTADO SÓLIDO

Yara Hellen Firmo Gomes

Hellmut Eckert

Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

yaragomes@usp.br

Objetivos

Desde a publicação pioneira reportando a habilidade de certos vidros no diagrama de composição $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$ para juntar material ósseo sem formar tecido fibroso ao redor deles ou promover inflação ou toxicidade [1], pesquisa e desenvolvimento de vitrocerâmicas e vidros bioativos promoveram melhora da qualidade de vida, com aplicações abrangendo desde a simples substituição de osso defeituoso e material dentário até a implantação de scaffolds que podem ativar genes que estimulam a regeneração dos tecidos ósseos. Comumente, incorporam-se aditivos nos biovidros para melhor performance. O gálio, particularmente, é um elemento semi-metálico que vem sendo usado na detecção de imagens e tratamento terapêutico de diversos distúrbios, como reabsorção óssea acelerada, doenças infecciosas/autoimunes e câncer [2]. Nos biovidros, o gálio chama atenção por seu potencial anti-bacteriano devido à semelhança entre seus íons Ga^{3+} e os íons de Fe^{3+} . O objetivo do presente trabalho é estudar a estrutura de biovidros contendo este elemento, usando métodos modernos de RMN de estado sólido. Usando procedimentos adequados, o projeto visa identificar e quantificar os estados de coordenação do gálio na rede através de RMN de ^{71}Ga , assim como explorar a organização estrutural do vidro hospedeiro através de MAS-RMN dos núcleos ^{31}P , ^{29}Si e ^{23}Na . Para isto, foram desenvolvidos e caracterizados biovidros dopados com gálio

preparados por fusão e pelo método alternativo sol-gel a partir de precursores moleculares.

Métodos e Procedimentos

Para os vidros derivados de fusão, foram produzidas 7 amostras de Biosilicato® dopadas com Gálio, de composição $[(49,16-x)\text{SiO}_2 - (23,33)\text{Na}_2\text{O} - (25,79)\text{CaO} - (1,72)\text{P}_2\text{O}_5 - (x)\text{Ga}_2\text{O}_3]$, onde $x=\{0,1,2,4,6,8,10\}$ mol. Já para as amostras derivadas de Sol-Gel, foram preparadas duas amostras com composição $[(80-x)\text{SiO}_2 - (15)\text{CaO} - (5)\text{P}_2\text{O}_5 - (x)\text{Ga}_2\text{O}_3]$ e $x=0$ (mol%), modificando a quantidade de surfactante (Pluronic F-127) adicionado para otimizar a síntese, nos valores de 2g e 4,34g. O processo seguiu a técnica EISA (Evaporation Induced Self-Assembly = Automontagem Induzida por Evaporação), seguindo os passos descritos em [3]. Os vidros derivados de fusão foram submetidos a medidas de Varredura Diferencial de Calorimetria (DSC), de modo a determinar a temperatura de transição vítrea T_g das amostras. Os obtidos por Sol-Gel, por sua vez, foram sujeitos a medidas de fisiossorção de N_2 , utilizando a teoria de Brunauer-Emmett-Teller (BET) para determinação da área superficial e o método de Barret-Joyner-Halenda (BJH) para obtenção da distribuição do tamanho dos poros das amostras. Para ambos os sets, foram realizadas medidas RMN em um espectrômetro Agilent MR DD2 240 MHz equipado com um ímã de 5,7T e um espectrômetro Bruker Avance Neo 600 MHz (14,1T), usando sondas de fiação de ângulo

mágico (MAS) de ressonância dupla e tripla de 7,5, 2,5 e 1,3mm comercialmente disponíveis, a fim de observar os núcleos de ^{71}Ga , ^{31}P , ^{29}Si e ^{23}Na .

Resultados

Em relação às amostras preparadas por fusão, os resultados das medidas de DSC apresentaram um aumento da temperatura de transição vítrea com o aumento do teor de Ga da amostra, indicativo de que a conectividade da rede (número de átomos de oxigênio ligantes por unidade formadora de rede) aumenta com a presença do Ga (aumento no grau de polimerização). Já os espectros RMN indicam que o gálio se encontra na coordenação 4 e que há formação de ligações Ga-O-Si com o aumento do teor do gálio na amostra (Figura 1), assim como um efeito de proximidade e interação dos átomos de P e Ga. Nessas medidas, não se nota diferenciação entre as espécies de Na compensando a mudança de O não-ligantes na amostra de 0%Ga e neutralizando as espécies de $\text{GaO}_{4/2}^-$. nas demais, resultado inesperado e que será explorado posteriormente. Para as amostras preparadas pelo processo *sol-gel*, medidas de fisiossorção de N_2 (BET/BJH) sugerem que as áreas de superfície não variam expressivamente pela razão *template/sílica* (240-280 m^2/g), mas que a distribuição do tamanho dos poros dos materiais pode ser influenciada por esta razão. Os espectros RMN seguem o padrão da síntese que serviu de base [3], mostrando-se condizente com o esperado. A presente fase do estudo foca no desenvolvimento e otimização da síntese e caracterização de vidros obtidos pelo processo *sol-gel*, dopados com Ga, assim como na inserção do sódio na composição proposta.

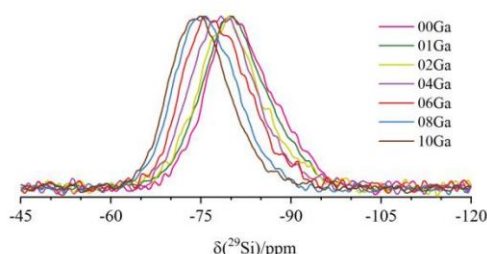


Figura 1: Superposição dos espectros MAS-RMN para ^{29}Si a 48,15 MHz (5,7T) — amostras preparadas por fusão

Conclusões

Os estudos realizados para os dois sets de amostra se mostram promissores. As amostras obtidas por fusão apresentam uma tendência clara de ligações entre Ga e Si e interações do Ga com fosfato. O advento da não-variação no deslocamento químico do ^{23}Na certamente é uma surpresa, e será explorado mais profundamente com novas caracterizações via RMN. As amostras obtidas pelo processo *sol-gel* apresentam excelentes valores de área de superfície, indicativo de que os esforços de síntese podem ser estendidos para a inserção de gálio e sódio em sua composição. O projeto continua em desenvolvimento e pretende-se estudar mais a fundo a influência e estrutura do gálio nestes vidros, utilizando técnicas mais avançadas de RMN e novos tipos de caracterização, assim como investigar as propriedades destas amostras após cristalização (produção de vitrocerâmicas).

Referências Bibliográficas

- [1] HENCH, L. L., POLAK J. M. Third-generation biomedical materials. **Science**. 2002, Feb 8; 295(5557):1014-7. doi: 10.1126/science.1067404. PMID: 11834817.
- [2] KURTULDU, F., MUTLU, M., BOCCACCINI, A. R., GALUSEK, D. Gallium containing bioactive materials: A review of anticancer, antibacterial, and osteogenic properties, **Bioactive Materials**, Volume 17, 2022, Pages 125-146, ISSN 2452-199X, doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.12.034.
- [3] MELCHERS, S., UESBECK, T., WINTER, O., ECKERT, H., EDER, D. Effect of Aluminum Ion Incorporation on the Bioactivity and Structure in Mesoporous Bioactive Glasses, **Chem. Mater.** 2016, 28, 10, 3254–3264, April 18, 2016, doi.org/10.1021/acs.chemmater.5b04117

INCORPORATION OF GALLIUM INTO BIOACTIVE GLASSES: NEW STRUCTURE/FUNCTION RELATIONS UNCOVERED BY SOLID STATE NMR TECHNIQUES

Yara Hellen Firmo Gomes

Hellmut Eckert

Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo

yaragomes@usp.br

Objectives

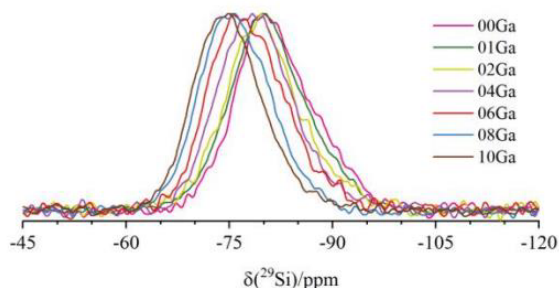
Since the pioneering publication reporting the ability of certain glasses in the $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$ composition diagram to join bone material without forming fibrous tissue around them or promoting inflammation or toxicity [1], research and development of glass ceramics and bioactive glasses have promoted better quality of life, with applications ranging from the simple replacement of defective bone and dental material to the implantation of scaffolds which can activate genes that stimulate bone tissue regeneration. In bioglasses, additives are commonly incorporated for better performance. Gallium, in particular, is a semi-metallic element that has been used in image detection and therapeutic treatment of several disorders, such as accelerated bone resorption, infectious/autoimmune diseases and cancer [2]. In bioglasses, gallium stands out for its antibacterial potential due to the similarity between its Ga^{3+} ions and Fe^{3+} ions. The objective of the present work is to study the structure of bioglasses containing this element, using modern solid-state NMR methods. Using appropriate procedures, the project aims to identify and quantify the coordination states of gallium in the lattice through ^{71}Ga NMR, as well as explore the structural organization of the host glass through MAS-NMR of ^{31}P , ^{29}Si and ^{23}Na nuclei. For this, gallium-doped bioglasses prepared by melt-quenching and by the alternative sol-gel method using molecular precursors were developed and characterized.

Materials and Methods

For the melt-derived glasses, 7 samples of Biosilicate® doped with Gallium were produced, with composition $[(49,16-x)\text{SiO}_2 - (23,33)\text{Na}_2\text{O} - (25,79)\text{CaO} - (1,72)\text{P}_2\text{O}_5 - (x)\text{Ga}_2\text{O}_3]$, where $x=\{0,1,2,4,6,8,10\}$ mol%. As for the samples derived from Sol-Gel, two samples were prepared with the composition $[(80-x)\text{SiO}_2 - (15)\text{CaO} - (5)\text{P}_2\text{O}_5 - (x)\text{Ga}_2\text{O}_3]$ and $x=0$ (mol%), modifying the amount of surfactant (Pluronic F-127) added to optimize the synthesis, in the values of 2g and 4.34g. The process followed the EISA technique (Evaporation Induced Self-Assembly), following the steps described in [3]. The melt-derived glasses were subjected to Differential Scanning Calorimetry (DSC) measurements in order to determine the glass transition temperature T_g of the samples. Those obtained by Sol-Gel were subjected to N_2 physisorption measurements, using the Brunauer-Emmett-Teller (BET) theory to determine the surface area and the Barrett-Joyner-Halenda (BJH) method to determine the pore size distribution of the samples. For both sets of samples, NMR measurements were performed on an Agilent MR DD2 240 MHz spectrometer equipped with a 5.7T magnet and a Bruker Avance Neo 600 MHz (14.1T) spectrometer, using using 7.5, 2.5 and 1.3mm double and triple resonance magic angle (MAS) probes commercially available in order to observe ^{71}Ga , ^{31}P , ^{29}Si and ^{23}Na nuclei.

Results

Regarding the melt-derived samples, the results of the DSC measurements showed an increase in the glass transition temperature with the increase in the Ga content of the sample, an indicative that the network connectivity (number of bridging oxygen atoms per network former unit) increases in this situation (an increase in the degree of polymerization). The NMR spectra indicate that gallium is 4-coordinated and that there is formation of Ga-O-Si linkages with the increase of gallium content in the sample (Picture 1), as well as an effect of proximity and interaction of P and Ga atoms. In these measurements, there is no differentiation between the Na species compensating for the change of non-bridging O in the 0%Ga sample and neutralizing the $\text{GaO}_{4/2}^-$ species in the other ones, an unexpected result that will be explored later. For the samples prepared by the sol-gel process, measurements of N_2 physisorption (BET/BJH) suggest that the surface areas do not vary significantly by the template/silica ratio (240-280 m^2/g), but that the pore size distribution of the material can be influenced for this ratio. The NMR spectra follow the pattern of the synthesis that served as basis [3], which is consistent with what was expected. The present phase of the study focuses on the development and optimization of the synthesis and characterization of glasses obtained by the sol-gel process doped with Ga, as well as the addition of sodium in the proposed composition.



Picture 1: Superposition of MAS-NMR ^{29}Si spectra at 48.15 MHz (5.7T) — melt-derived samples

Conclusions

The results of the two sets of samples are promising. The melt-derived samples show a clear trend of Ga and Si linkages and Ga-phosphate interactions. The advent of non-variation in the chemical shift of ^{23}Na is certainly a surprise, and will still be explored with further characterizations via NMR. The samples obtained by the sol-gel process show excellent surface area values, indicating that the synthesis efforts can be extended to include gallium and sodium in their composition. The project is under development and it is intended to further study the influence and structure of gallium in these glasses, using more advanced NMR techniques and new types of characterization, as well as investigate the properties of these samples after crystallization (production of glass-ceramics).

References

- [1] HENCH, L. L., POLAK J. M. Third-generation biomedical materials. **Science**. 2002, Feb 8; 295(5557):1014-7. doi: 10.1126/science.1067404. PMID: 11834817.
- [2] KURTULDU, F., MUTLU, M., BOCCACCINI, A. R., GALUSEK, D. Gallium containing bioactive materials: A review of anticancer, antibacterial, and osteogenic properties, **Bioactive Materials**, Volume 17, 2022, Pages 125-146, ISSN 2452-199X, doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.12.034.
- [3] MELCHERS, S., UESBECK, T., WINTER, O., ECKERT, H., EDER, D. Effect of Aluminum Ion Incorporation on the Bioactivity and Structure in Mesoporous Bioactive Glasses, **Chem. Mater.** 2016, 28, 10, 3254–3264, April 18, 2016, doi.org/10.1021/acs.chemmater.5b04117