

DESENVOLVIMENTO DE MICROESFERAS DE VIDROS FOSFATO CONTENDO HÓLMIO PARA APLICAÇÃO EM RADIOTERAPIA INTERNA SELETIVA

⁽¹⁾E.C.Barros F^o, ⁽²⁾F.F.Sene, ⁽¹⁾J.R. Martinelli

⁽¹⁾ Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

⁽²⁾ Centro de Tecnologia da Marinha em São Paulo

Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária – São Paulo – SP – Brasil

CEP: 05508-000

eraldo.barros@gmail.com

Resumo

A radioterapia interna seletiva é um tipo de radioterapia utilizada no tratamento de carcinoma hepatocelular. Neste tratamento, microesferas de vidro contendo radionuclídeos emissores de partículas β^- são introduzidas no fígado e migram preferencialmente para regiões hipervasculares, que são características da presença de tecido canceroso. As microesferas são apresadas nos pequenos vasos sanguíneos e arteríolas que alimentam o tumor. A emissão de partículas β^- depositando altas doses de radiação diretamente no tumor e o bloqueio das vias que o alimentam impedem o crescimento e causam a morte das células cancerosas. Neste trabalho é proposto o desenvolvimento de vidros fosfato contendo o radionuclídeo hólmio para esta aplicação. A escolha do hólmio como radionuclídeo deve-se a sua alta seção de choque para absorção de nêutrons possibilitando a sua ativação neutrônica mesmo em reatores nucleares com baixos fluxos neutrônicos. As microesferas foram produzidas usando o método da chama e caracterizadas por diversas técnicas. Os resultados foram considerados promissores.

Palavras chaves: microesferas, hólmio, vidro fosfato

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de mortalidade entre os seres humanos, dada a sua agressividade ao tecido sadio. Apesar de todo o avanço tecnológico alcançado na medicina clínica preventiva, o câncer continua sendo uma ameaça oculta, de surgimento inesperado ⁽¹⁾.

Um dos tipos de cânceres que podem ser tratados com métodos alternativos ao método cirúrgico é o carcinoma hepatocelular (CHC) ou câncer de fígado primário, que é o 5º tipo de câncer mais comum no mundo, com uma estimativa de mais de 500.000 novos casos anualmente ⁽²⁻⁵⁾.

O tratamento do CHC é um desafio terapêutico, pois o único tratamento curativo é o procedimento cirúrgico, em geral seguido de transplante para remoção

completa do tumor, que dependerá das condições clínicas do paciente. Tendo em vista o diagnóstico tardio, pois o desenvolvimento dos nódulos é lento e assintomático, somente 10 a 15% dos pacientes são eletivos para procedimentos cirúrgicos ou transplante^(3,6) enquanto que apenas 7% dos demais superam os 5 anos de sobrevivência⁽⁷⁾. Em geral, após o aparecimento dos sintomas do tumor, o tempo de sobrevivência é de aproximadamente 6 meses^(2,3). Uma possibilidade para o tratamento de CHC é a radioterapia interna seletiva ou radioembolização. Esta terapia utiliza microesferas contendo radionuclídeos emissores de partículas β^- produzidos em um reator nuclear por bombardeamento de um feixe de nêutrons térmicos e introduzidas no fígado por meio de um cateter acoplado à artéria hepática. Quando as microesferas migram para o fígado, são apesadas em sua maioria nos pequenos vasos sanguíneos e arteríolas que alimentam o tumor. A emissão de partículas β^- depositando altas doses diretamente no tumor e o bloqueio das vias que o alimentam impedem o crescimento do mesmo causando a aniquilação das células cancerosas. Este procedimento é realizado utilizando microesferas de vidros aluminossilicatos contendo ^{90}Y que são comercializadas pela empresa MDS Nordion Canadá (theraspheres[®]).

Vidros fosfatos foram investigados para utilização em radioterapia interna seletiva e foi mostrado que estes vidros possuem propriedades adequadas para esta aplicação⁽⁸⁾. No entanto, os reatores nucleares disponíveis no Brasil não possuem potência adequada para ativação neutrônica do fósforo e do ítrio inviabilizando a aplicação desta técnica no país. O hólmio possui várias propriedades compatíveis para a aplicação da terapia pretendida especialmente a alta seção de choque para absorção de nêutrons o que o torna um radionuclídeo emissor beta e gama mesmo em reatores de baixa potência e fluxo de nêutrons como no caso dos reatores brasileiros. Neste trabalho, propomos o desenvolvimento de vidros fosfatos contendo hólmio para aplicação em radioterapia interna seletiva. Os vidros fosfatos são bons hospedeiros de íons de terras-raras. Lasers de alta potência constituídos de matrizes vítreas de fosfato dopados com neodímio já foram desenvolvidos e são utilizados para o processo de fusão nuclear. Além disso, a preparação de vidros fosfatos requer temperaturas mais baixas do que as utilizadas na produção de vidros aluminossilicatos, o que os torna mais atrativos economicamente. Os vidros fosfatos contendo hólmio foram obtidos pelo método tradicional de fusão/resfriamento e foram produzidas microesferas de vidro. Foram determinadas a densidade,

composição química final, presença de fases cristalinas, propriedades térmicas e morfologia dos materiais obtidos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

Vidros fosfatos contendo hólmio foram obtidos a partir da fusão de misturas de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ e Ho_2O_3 com composições estequiométricas baseadas no diagrama de fase $\text{P}_2\text{O}_5\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-La}_2\text{O}_3$ ⁽⁹⁾ obtendo-se um vidro com composição de $25\text{Ho}_2\text{O}_3.75\text{P}_2\text{O}_5$ (%mol). A mistura foi realizada durante 20 minutos com o auxílio de um pistilo e gral de sílica e a fusão foi realizada em um forno elétrico (Lindberg modelo Blue M) a 1500°C utilizando-se um cadinho de alumina. O líquido foi mantido nesta temperatura durante 2 horas para homogeneização e afinagem, e agitado a cada 30 minutos usando uma barra de sílica. O líquido foi vertido em moldes de aço inoxidável a temperatura ambiente e após o resfriamento, o material foi triturado e moído utilizando um moinho vibratório com esfera de tungstênio (Pulverizette). Peneiras de aço foram utilizadas para a separação na faixa granulométrica entre $45\mu\text{m} < \phi < 63\mu\text{m}$. As microesferas foram produzidas pelo método da chama⁽¹⁰⁾ e foram caracterizadas visando à aplicação em radioterapia interna seletiva.

Métodos

Difração de raios X

As amostras foram analisadas em um difratômetro Rigaku modelo multiflex utilizando o método do pó. A radiação utilizada para análise foi $\text{CuK}\alpha$ (ânodo de cobre), a tensão de 40 kV e corrente elétrica de 20mA. Os ângulos varridos foram de 10° até 90° (velocidade $2^\circ / \text{min}$).

Espectrometria por fluorescência de raios X

A análise química das amostras foi realizada por espectrometria de fluorescência de raios X por energia dispersiva utilizando um aparelho Shimadzu modelo EDX-720. As amostras foram analisadas em vácuo na forma de pó e os colimadores utilizados possuíam diâmetro de 5mm e 10mm. Um filme de

polipropileno de 5 mm de espessura foi utilizado durante a realização das medidas. Foram obtidas cinco análises e o resultado foi considerado a média dos mesmos.

Análise Térmica Diferencial

A curva de análise térmica diferencial foi obtida por um analisador térmico diferencial modelo Netzsch 404S. A taxa de aquecimento utilizada foi de 10°C/min na faixa de 20-1100°C em fluxo de ar dinâmico. As amostras foram pesadas em uma balança de precisão de 0,1mg obtendo-se 10mg e foram inseridas em um cadinho de alumina para comparação com um padrão (alumina).

Picnometria

A densidade das amostras foi determinada utilizando o método de picnometria a gás hélio. A pressão submetida foi de 17 psi e a massa analisada foi de 1,4g. Foram realizadas 10 análises e o resultado foi considerado a média dos mesmos.

Microscopia Óptica (MO)

As amostras foram analisadas em um microscópio óptico refletor – utilizando lente de 300 x de aumento. As amostras foram colocadas em lâmina de vidro e iluminadas com luz branca para visualização.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Difração de raios X

Os difratogramas obtidos do vidro moído antes do processo de esferolização e das microesferas são apresentados nas fig. 1 e 2 respectivamente.

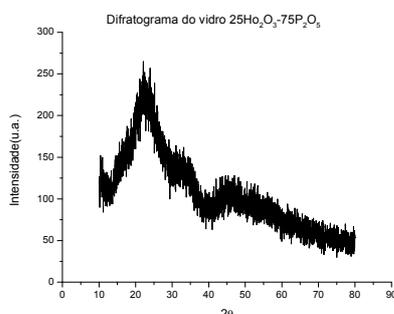


Figura 1: DRX do pó irregular

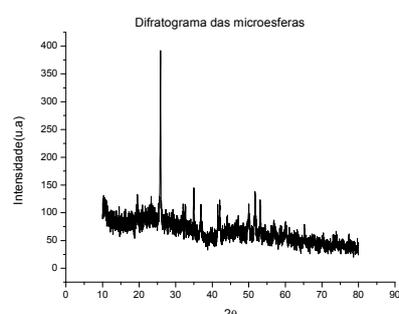


Figura 2: DRX das microesferas

Nota-se na fig. 1 a presença de um halo entre 15° e 40° para o pó irregular indicando a presença de fases amorfas. Não há fases cristalinas quando se obtém o vidro, porém após o processo de esferolização há o aparecimento de picos evidenciando a presença de fases cristalinas. A princípio, a presença destas fases cristalinas não inviabiliza o uso das microesferas na terapia pretendida, mas testes de durabilidade química estão em curso visando investigar se a cristalização influencia a taxa de dissolução em meios líquidos.

Espectrometria de fluorescência de raios X

A composição química do vidro foi analisada por EDX e os resultados são apresentados na Tabela 1:

Tabela 1: Composição química obtida por EDX (%massa)

<i>Composição Química (%massa)</i>		
<i>Componentes</i>	<i>Vidro obtido</i>	<i>Composição nominal</i>
P ₂ O ₅	46,908 ± 0,082	53
Ho ₂ O ₃	41,618 ± 0,051	47
Na ₂ O	6,652 ± 0,180	-
Al ₂ O ₃	2,121 ± 0,068	-
SiO ₂	2,701 ± 0,032	-

O vidro obtido apresentou algumas contaminações provenientes dos materiais precursores (caso do Na₂O originário do óxido de hólmio e SiO₂ do fosfato de amônia dibásico) e Al₂O₃ originário da interação com o cadinho em alta temperatura. Estas contaminações não são preocupantes, pois os elementos contaminantes não possuem alta seção de choque para absorção de nêutrons e, portanto não serão ativados. A diminuição do fosfato em relação à composição nominal era esperada, pois o mesmo começa a evaporar a 650°C. Para contenção da perda de fosfato por evaporação foi utilizada uma tampa no cadinho de alumina. A diminuição do óxido de hólmio no vidro obtido está ligada a presença de impurezas. Pretende-se utilizar óxido de hólmio ultra puro para eliminação das impurezas.

Análise Térmica Diferencial

O termograma obtido por DTA é mostrado na fig. 3:

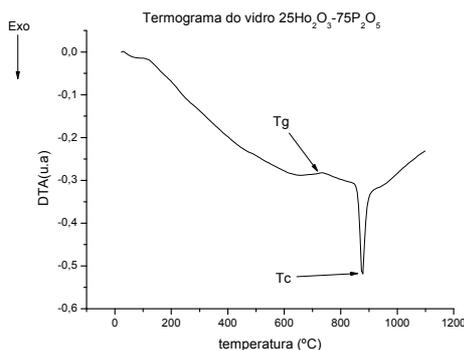


Figura 3: Termograma do vidro 25Ho₂O₃-75P₂O₅

Foi possível determinar a temperatura de transição vítrea $T_g = (721 \pm 1)^\circ\text{C}$ caracterizada pela mudança de linha base da curva DTA e a temperatura de máxima cristalização $T_c = (878 \pm 1)^\circ\text{C}$ caracterizada por um pico exotérmico da curva DTA. Como o processo de esferolização utiliza uma chama com temperatura de $\sim 1200^\circ\text{C}$, então as microesferas formadas passam, mesmo que rapidamente, pela T_c onde ocorre a cristalização parcial das microesferas. Este efeito pode ser confirmado pelas fig. 1 e 2 (DRX).

Picnometria

A densidade foi determinada pelo método da picnometria por gás hélio. O valor encontrado foi de $(3,5 \pm 0,1)\text{g/cm}^3$. Este valor de densidade deve-se a grande quantidade de hólmio na composição do vidro. Comparando-se a densidade obtida com a densidade das tradicionais microesferas de vidro aluminossilicato contendo ítrio ($\sim 3,2\text{g/cm}^3$) nota-se que os valores são próximos, não inviabilizando o uso das mesmas.

Microscopia Óptica (MO)

As microesferas foram analisadas por um microscópio óptico e foram obtidas as imagens da figura 4:

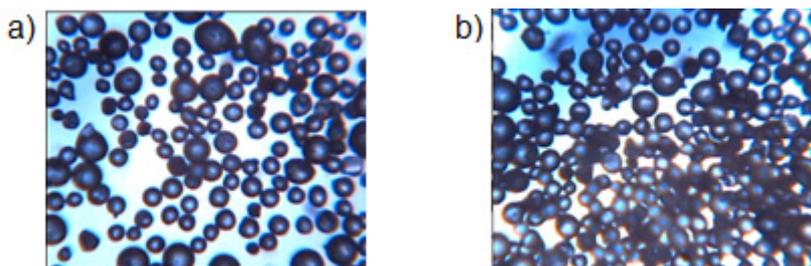


Figura 4: a) e b) MO das microesferas obtidas

Notamos que o processo de esferolização foi bem sucedido. Muitas microesferas com formato muito próximo do esférico foram obtidas e poderiam ser utilizadas na terapia pretendida. Pretende-se obter micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura para investigação da superfície das microesferas produzidas.

CONCLUSÃO

Por meio do método tradicional de fusão/resfriamento e baseado em diagrama de fase de vidros fosfatos foi possível obter um vidro contendo alto teor de óxido de hólmio em sua composição. O vidro obtido, apesar de conter impurezas, foi considerado promissor na aplicação pretendida já que a presença de fósforo na estrutura do vidro assim como a presença de hólmio aumentará a eficiência na deposição de dose no tecido lesado aniquilando as células cancerosas. A partir destes vidros foi possível obter microesferas utilizando o método da chama e muitas propriedades mostraram-se promissoras como a densidade próxima das tradicionais microesferas aluminossilicatos contendo ítrio e formato homogêneo e próximo do esférico. A cristalização parcial das microesferas após o processo de esferolização foi causado devido à passagem das partículas pela chama, ainda que em um curto período de tempo, pela temperatura de máxima cristalização (878 ± 1)°C. Pretende-se estudar a durabilidade química deste vidro produzido e das microesferas em meios líquidos. Testes de citotoxicidade estão em curso para avaliar a interação do vidro com o tecido biológico e mudanças na composição estão programadas visando à redução da temperatura de fusão do material de partida.

AGRADECIMENTOS

Ao Centro de Radiofarmácia do IPEN e à Agência Internacional de Energia Atômica (Projeto BRA/4/057) pelo suporte financeiro e técnico. A CAPES pela bolsa de estudos do autor E.C. Barros F^o.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Castro V. F., Celestino J., Queiroz A. A. A. de, Garcia F. G. – “Propriedades magnéticas e biocompatíveis de nanocompósitos para utilização em magneto-hipertermia” — Revista Brasileira de Física Médica – 2010.

- [2] “Human Health Series N°10- Trends and Practices in Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma” – IAEA – 2010.
- [3] MacMaster K. M., Vauthey J. N. – “Hepatocellular Carcinoma-Targeted Therapy and Multidisciplinary Care ” – Springer – 2010.
- [4] Vente M. A. D. , Nijsen J. F. W. , de Roos R., van Steenberg M. J., Kaaijk C. N. J., Koster-Ammerlaan M. J. J., de Leege P. F. A. , Hennink W. E. , van het Schip A. D. , Krijger G. C. – “Neutron activation of holmium poly(L-lactic acid) microspheres for hepatic arterial radioembolization: a validation study” – Biomed Microdevices – 2009.
- [5] Bult W., Seevinck P. R., Krijger G. C., Visser T., Kroon-Batenburg L. M. J., Bakker C. J. G., Hennink W. E., van het Schip A. D., Nijsen J. F. W. – “Microspheres with Ultrahigh Holmium Content for Radioablation of Malignancies” – Pharmaceutical Research Vol 26 – 2009.
- [6] Costa R. F., Azevedo M. B. M., Nascimento N., Sene F. F., Martinelli J. R., Osso J. A. - “Production of microsphere labeled with holmium-166 for liver cancer therapy: the preliminary experience at IPEN/CNEN” — 2009 International Nuclear Atlantic Conference – INAC 2009.
- [7] Hench L. L., Day D. E., Holland W., Rheinberger V. M. – “Glass and Medicine” – International Journal of Applied Glass Science – 2010.
- [8] Sene F. F.; Martinelli J. R.; Okuno E. – “ Synthesis and characterization of phosphaste glass microspheres for radiotherapy applications” – 2007 International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2007.
- [9] Karabulut M., Metwalli E., Brow R. K. – “Structure and properties of lanthanum – aluminum – phosphate glasses” – Journal of non crystalline solids – 2001.
- [10] Barros F°, E. C. – “Estudo do processo de esferolização de partículas vítreas visando à aplicação de radioterapia interna seletiva” – Dissertação de Mestrado – IPEN/USP – 2012.

DEVELOPMENT OF PHOSPHATE GLASS MICROSPHERES CONTAINING HOLMIUM FOR SELECTIVE INTERNAL RADIOTHERAPY

Abstract

Selective internal radiotherapy is a kind of radiotherapy used in the hepatocellular carcinoma treatment. In this treatment, glass microspheres containing β^- particles emitters radionuclides are introduced into the liver and placed next the tumor. The microspheres are trapped in some arterioles that feed the tumor. The emission of β^- particles and the blocked feeding of the tumor induce the death of cancer cells. In this work it was proposed the development of phosphate glass microspheres containing holmium for the same application. The choice of holmium as the radionuclide is due its high cross section for neutron absorption enabling its neutronic activation in nuclear reactors with low neutrons flux. The microspheres were produced using the flame method and characterized by several techniques aiming the study of its properties. The results were good and new compositions are being studied aiming to optimize the temperature that glass is obtained.

Key words: microspheres, holmium, phosphate glass.