

ESTUDO DO PROCESSO DE ESFEROLIZAÇÃO POR QUEDA GRAVITACIONAL DE PARTÍCULAS VÍTREAS VISANDO À APLICAÇÃO EM RADIOTERAPIA INTERNA SELETIVA.

*E.C.Barros F^{o1}, J.R.Martinelli¹, F.F.Sene²
Centro Tecnológico da Marinha em São Paulo²
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares¹
Av. Lineu Prestes 2242 - Cidade Universitária - CEP: 05508-000 - São Paulo - SP
BRASIL
email: eraldo.filho@usp.br*

RESUMO

A radioterapia interna seletiva é uma alternativa para o tratamento de carcinoma hepatocelular. Microesferas de vidro contendo radionuclídeos emissores de radiação β são introduzidos na artéria hepática dos pacientes e concentram-se preferencialmente em regiões próximas das células cancerosas. As microesferas são apresadas nos pequenos vasos sanguíneos que alimentam o tumor e a radiação aniquila as células cancerosas. As partículas vítreas devem possuir o formato esférico para não provocar hemorragias desnecessárias e também diâmetro adequado para otimizar o bloqueio efetivo da alimentação do tumor e evitar a migração das microesferas para outras partes do corpo que poderiam causar doses em tecidos saudáveis. A distribuição do tamanho de microesferas não é facilmente prevista, pois depende de muitos parâmetros como a razão de aspecto, aglomerados, temperatura do forno entre outros. No presente trabalho é feito um estudo do processo de esferolização visando obter microesferas de diâmetro e forma adequadas para o tratamento radioterápico.

Palavras chave: microesferas, vidro, esferolização.

INTRODUÇÃO

Materiais com formato de micro e nano esferas têm sido utilizados com propósitos terapêuticos em uma grande variedade de doenças⁽¹⁾. Estes novos materiais maximizam o efeito de cura quando usados conjuntamente com as drogas convencionais⁽²⁾.

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é uma das formas mais comuns de cânceres no mundo, e tendo em vista o diagnóstico tardio, somente 10 a 15 % dos pacientes são eletivos para procedimentos cirúrgicos ou transplante⁽³⁾. Entre as possíveis terapias disponíveis, e que apresentam resultados promissores para o tratamento deste tipo de lesão, destaca-se a radioterapia interna seletiva. Esta terapia utiliza microesferas de vidro contendo radionuclídeos emissores de partículas β^- , introduzidas no fígado por meio de um cateter acoplado à artéria hepática. Quando as microesferas atingem o fígado, migram preferencialmente para regiões hipervasculares, que são características da presença de tecido canceroso. As microesferas são então apresadas nos pequenos vasos sanguíneos que alimentam o tumor. A emissão de partículas β^- e o bloqueio das vias que alimentam o tumor impedem o crescimento do mesmo causando a aniquilação das células cancerosas. Portanto, tanto a forma das partículas, preferencialmente esféricas para evitar arestas cortantes e impedir o dano nos tecidos saudáveis e hemorragias desnecessárias durante o translado na corrente sanguínea, como o tamanho das partículas que devem possuir diâmetro entre $20\mu\text{m} < \phi < 60\mu\text{m}$, são muito importantes para o sucesso desta terapia.

A produção de microesferas de vidro para este propósito é feita a partir da transformação de material particulado com formato irregular por meio de dois métodos: esferolização por chama ou esferolização por queda gravitacional⁽⁴⁾.

O processo de preparação de microesferas de vidro a partir de partículas vítreas com formas irregulares parte do princípio da conformação das partículas por meio da redução da viscosidade do vidro em função do aumento da temperatura. Portanto, a passagem de partículas de vidro através de uma zona quente favorecerá a esferolização das partículas⁽⁵⁾. A produção de microesferas de vidro a partir de partículas com formato irregular requer o amolecimento do vidro em temperaturas adequadas e num espaço de tempo que evite a cristalização do material.

Em trabalhos previamente realizados⁽⁶⁾ notou-se que o método de esferolização utilizado provocava uma alteração da distribuição original do tamanho de partículas após a esferolização. A princípio não é possível prever a distribuição final do tamanho das microesferas apenas conhecendo a distribuição do tamanho de partículas irregulares inicial, pois fatores como razão de aspecto, variação dos parâmetros de processo, e aglomeração das partículas podem influenciar a distribuição final. É necessário, portanto, estudar o processo de esferolização e

investigar qual distribuição granulométrica do material particulado com formato irregular é mais adequada para produzir microesferas com forma e diâmetro adequados. No presente trabalho é feito um estudo do processo de esferolização visando obter microesferas de diâmetro e forma adequadas para o tratamento radioterápico.

PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Vidros aluminossilicatos de magnésio dopados com hólmio foram obtidos a partir da fusão de misturas de Al_2O_3 , SiO_2 , MgO e Ho_2O_3 (5 % em peso) com composições estequiométricas baseadas no diagrama de fase da Fig.1. A mistura foi realizada durante 20 minutos com o auxílio de um pistilo e grau de sílica e a fusão foi realizada em um forno elétrico (Lindberg modelo Blue M) a 1600°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 um béquer de 2 litros contendo água destilada a temperatura ambiente para a obtenção de fritas. As fritas foram separadas da água por filtração em papel de filtro, maceradas com o auxílio de um dispositivo de aço inox apropriado, e moídas em um moinho vibratório com esfera de tungstênio (Pulverizette). Peneiras de aço foram utilizadas para a separação em diferentes faixas granulométricas ($\phi < 38\mu\text{m}$; $38\mu\text{m} < \phi < 63\mu\text{m}$; $45\mu\text{m} < \phi < 63\mu\text{m}$ e $\phi > 63\mu\text{m}$).

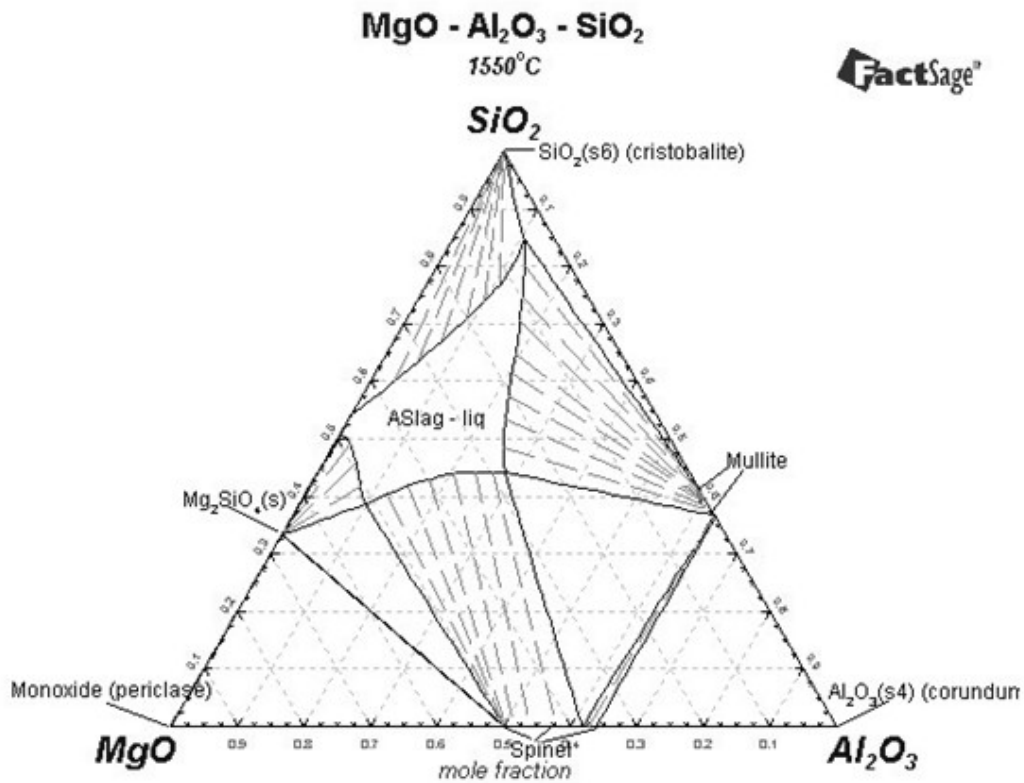


Figura 1 Diagrama de fase a 1600°C de MgO - Al₂O₃ - SiO₂

As partículas de vidro com formatos irregulares foram transformadas em microesferas utilizando-se o processo de esferolização por queda gravitacional. O aparato experimental utilizado está esquematizado na Fig.2.

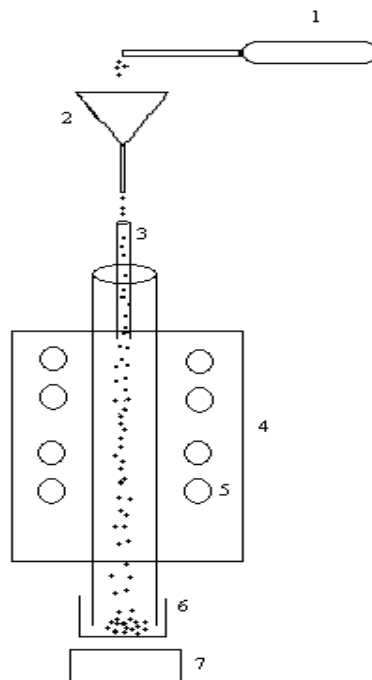


Figura 2 Aparato experimental utilizado para obtenção de microesferas de vidro

Em que:

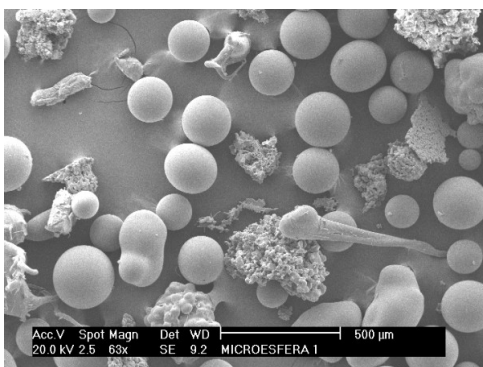
1. Espátula vibratória
2. Funil
3. Tubo de alumina
4. Forno de fusão
5. Resistências
6. Coletor
7. Base de apoio ao coletor

As microesferas e o material de partida (partículas irregulares) foram analisados por um microscópio eletrônico de varredura (Philips modelo: XL-30) para verificação do formato e tamanho e foram realizadas análises granulométricas para determinação da distribuição do tamanho de partículas irregulares e das microesferas através da técnica de espalhamento a laser (Cilas modelo 1064).

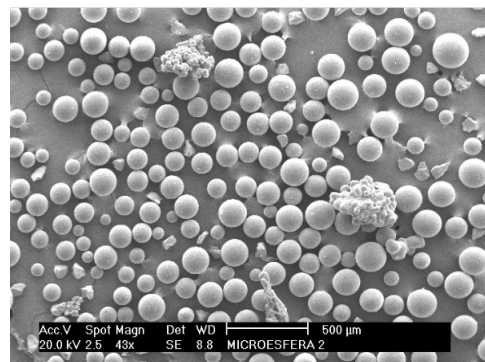
RESULTADOS E DISCUSSÕES

Durante o estudo do processo de esferolização por queda gravitacional variamos três parâmetros considerados importantes para obtenção de microesferas: temperatura, fluxo gasoso e granulometria do material de partida.

As imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) das microesferas obtidas pelo processo de esferolização por queda gravitacional em diferentes temperaturas e com granulometria do material de partida fixado entre $38\mu\text{m} < \phi < 63\mu\text{m}$ são mostradas na Fig. 3



[a]



[b]

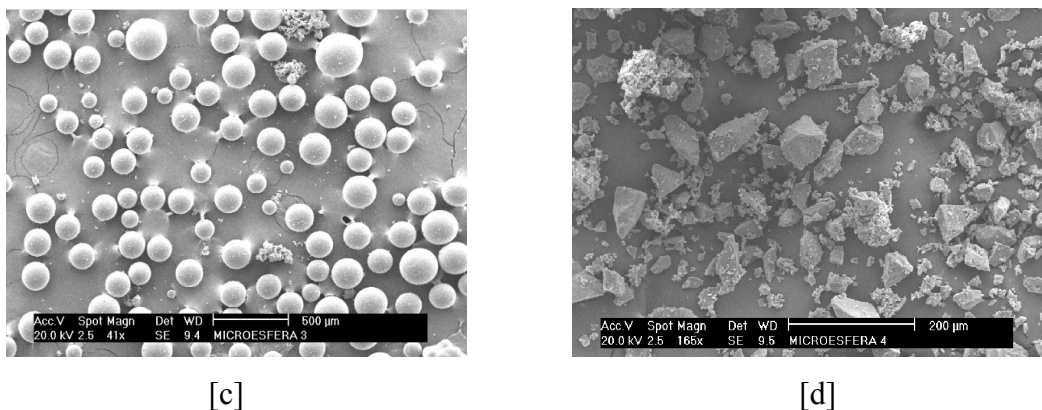


Figura 3 Imagens obtidas por MEV de microsferas obtidas por esferolização por queda gravitacional em diferentes temperaturas e com granulometria do material de partida fixado entre $38\mu\text{m} <\phi < 63\mu\text{m}$: [a] 1380°C, [b] 1420°C, [c] 1460°C, e [d] 1490°C.

Essas imagens mostram que o processo de esferolização por queda gravitacional é adequado para este vidro conformar-se em um formato esférico nas temperaturas de 1420°C e 1460°C, porém na temperatura de 1380°C notamos a presença de muitas partículas irregulares que não se tornaram microsferas. Na temperatura de 1490°C não foi possível a obtenção de microsferas. A temperatura mais adequada foi de 1420°C, pois pela análise da imagem foi possível perceber que houve um maior número de microsferas formadas com a morfologia adequada para o tratamento radioterápico.

O próximo parâmetro investigado foi a granulometria do material de partida que foi alterada para $45\mu\text{m} <\phi < 63\mu\text{m}$ e foi obtida a imagem mostrada na figura 4.

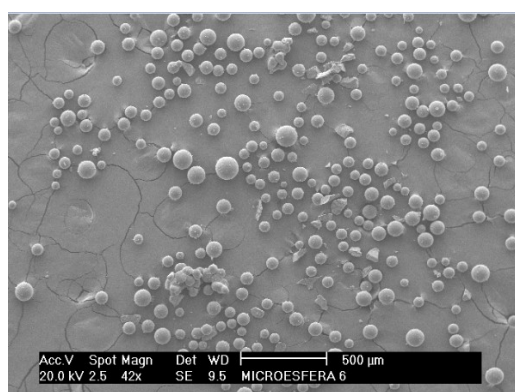


Figura 4 Imagem obtida por MEV de microsferas obtidas por esferolização por queda gravitacional na temperatura de 1420°C e com granulometria do material de partida fixado entre $45\mu\text{m} <\phi < 63\mu\text{m}$.

Nesta imagem notamos a diminuição do diâmetro médio das microsferas em relação às microsferas obtidas a partir do material de partida com granulometria

entre $38\mu\text{m} < \phi < 63\mu\text{m}$. Esta diminuição deve-se a eliminação das partículas vítreas menores que $45\mu\text{m}$ que devido o alto atrito com as partículas maiores se aglomeravam nas mesmas e coalesciam durante o tempo de queda. Na figura 5 apresentamos a imagem destas microesferas em que muitas delas possuem o diâmetro adequado para o tratamento radioterápico.

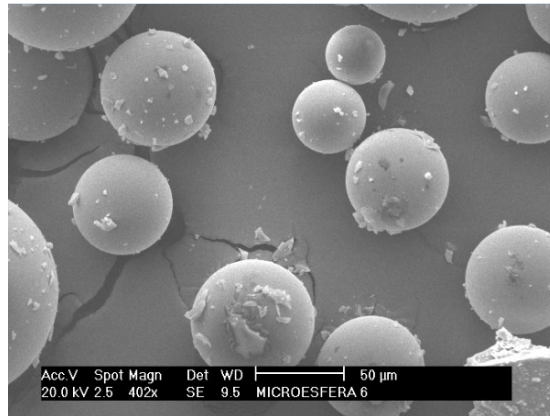


Figura 5 Imagem obtida por MEV de microesferas obtidas por esferolização por queda gravitacional na temperatura de 1420°C e com granulometria do material de partida fixado entre $45\mu\text{m} < \phi < 63\mu\text{m}$.

O último parâmetro estudado foi o fluxo gasoso que passa pelas microesferas ocasionados por correntes ascendentes que surgem no forno devido ao gradiente de temperatura entre seus extremos. Foi feito um orifício na parte superior do forno diminuindo significativamente o fluxo gasoso no tubo de alumina por onde são inseridas as microesferas. A figura 6 mostra as microesferas obtidas após a confecção do orifício.

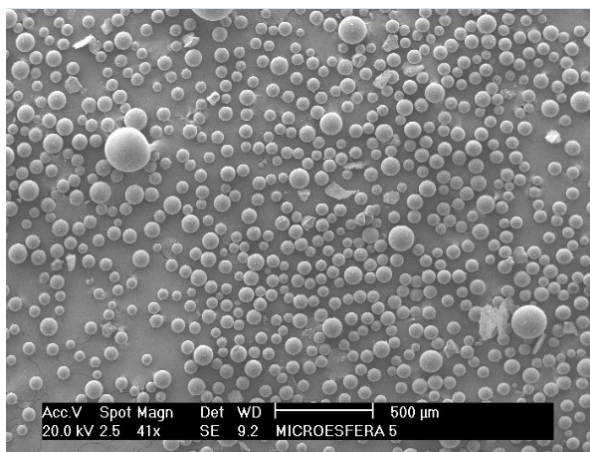


Figura 6 Imagem obtida por MEV de microesferas obtidas por esferolização por queda gravitacional na temperatura de 1420°C e com granulometria do material de partida fixado entre $45\mu\text{m} < \phi < 63\mu\text{m}$. Nesta imagem o fluxo gasoso foi reduzido após a confecção de um orifício na parte superior do forno.

Esta imagem mostra uma melhora qualitativa na morfologia e diminuição do diâmetro médio das microesferas após a redução do fluxo gasoso. Na figura 7 apresentamos a imagem em que podemos perceber a presença de um grande número de microesferas com diâmetro adequado.

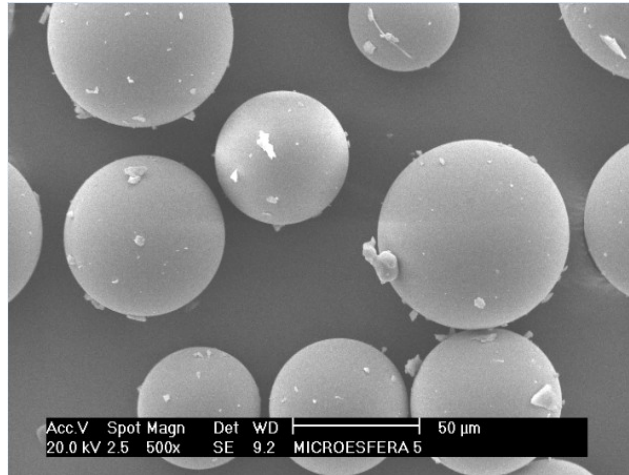


Figura 7 Imagem obtida por MEV de microesferas obtidas por esferolização por queda gravitacional na temperatura de 1420°C e com granulometria do material de partida fixado entre 45µm ϕ <math>< 63\mu\text{m}</math>. Nesta imagem o fluxo gasoso foi reduzido após a confecção de um orifício na parte superior do forno.

Para determinação quantitativa do diâmetro médio das microesferas foram determinadas a distribuição do tamanho de microesferas por espalhamento laser daquelas produzidas na temperatura de 1420°C, fluxo gasoso reduzido e granulometria do material de partida entre 38µm ϕ <math>< 63\mu\text{m}</math> e 45µm ϕ <math>< 63\mu\text{m}</math>. As distribuições granulométricas são apresentadas na figura 8.

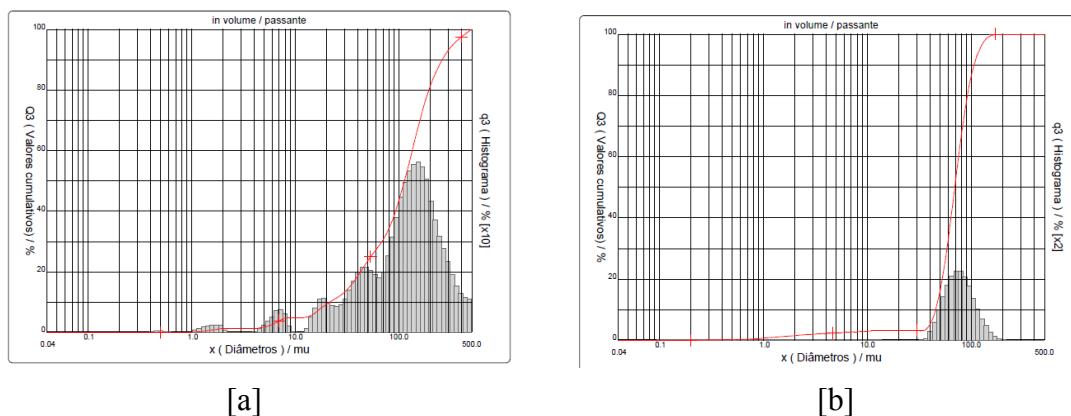


Figura 8 Distribuição do tamanho de microesferas obtidas a partir de material de partida com granulometria de: [a] 38µm ϕ <math>< 63\mu\text{m}</math> e [b] 45µm ϕ <math>< 63\mu\text{m}</math>.

Estes resultados corroboram com as imagens obtidas por MEV. O diâmetro médio das microesferas produzidas a partir do material de partida com granulometria

entre $38\mu\text{m} <\phi < 63\mu\text{m}$ foi de $<\phi> = 129\mu\text{m}$ enquanto que as microesferas preparadas a partir do material de partida de $45\mu\text{m} <\phi < 63\mu\text{m}$ pode-se diminuir o diâmetro médio para $<\phi> = 71\mu\text{m}$.

O parâmetro mais influente na determinação do diâmetro médio das microesferas é a granulometria do material de partida enquanto que a temperatura e o fluxo gasoso parecem influenciar a morfologia das microesferas.

CONCLUSÃO

O processo de esferolização por queda gravitacional mostrou-se adequado para obtenção de microesferas de vidro muito próximas do formato esférico nas temperaturas de 1420°C e 1460°C . No entanto as microesferas apresentavam diâmetro médio acima do desejado e algumas imperfeições na morfologia. O fluxo gasoso que atravessa o forno devido ao gradiente de temperatura entre seus extremos foi reduzido pela inserção de um orifício e dessa forma foi possível melhorar a morfologia das microesferas. Por fim, foi alterada a granulometria do material de partida da faixa de $38\mu\text{m} <\phi < 63\mu\text{m}$ para $45\mu\text{m} <\phi < 63\mu\text{m}$ onde conseguiu-se diminuir o diâmetro médio das microesferas passando de $<\phi> = 129\mu\text{m}$ para $<\phi> = 71\mu\text{m}$. Pretende-se produzir microesferas a partir de material de partida com diferentes faixas granulométricas visando a obtenção de microesferas com diâmetro adequado para o tratamento radioterápico.

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) HENCH, L. L.; DAY, D. E.; HOLAND, W.; RHEINBERGE, V. M. Glass and Medicine

International Journal of Applied Glass Science, 2010.

(3) COSTA, R. F.; AZEVEDO, M. B. M.; NASCIMENTO, N.; SENE, F. F.; MARTINELLI, J. R.; OSSO, J. A. Production of microspheres labeled with holmium-166 for liver cancer therapy: the preliminary experience at IPEN-CNEN/SP

International Nuclear Atlantic Conference – INAC, 2009

(4) SREEKUMAR, K.P.; SAXENA, S.K.; KUMAR, Yogendra; THIYAGARAJAN, T.K.; DASH, Ashutosh; ANANTHAPADMANABHAN, P.V.; VENKATESH, Meera. Studies on the preparation and plasma spherodization of yttrium aluminosilicate glass microspheres for their potential application in liver brachytherapy.

Journal of physics, 2010.

(5) CARLSON, Krista. Production of hollow glass microspheres from amber glass frit. Disponível em: <http://ceer.alfred.edu/news/news.html>, 2003.

(6) MARTINELLI, J.R.; SENE, F.F.; KAMIKAWACHI, C. N.; PARTIT, C. S. de M.; CORNEJO, D. R. Synthesis and characterization of glass-ceramic microspheres for Thermo-therapy.

Journal of Non-Crystalline Solids, 2009.

STUDY OF THE SPHERONIZATION PROCESS OF GLASS PARTICLES BY THE GRAVITATIONAL FALLING PROCESS FOR INTERNAL SELECTIVE RADIATION THERAPY.

ABSTRACT

The internal selective radiotherapy is an alternative to treat hepatocellular carcinoma. Glass microspheres containing β^- emitter radionuclide are introduced in the liver, and they are housed preferentially in the region where the cancer cells are located. The microspheres are trapped in the arterioles which feed the tumors, and the β^- particles annihilate the cancer cells. The glass particles must be spherical to avoid

unnecessary bleeding, and the particle size must be restricted to a range which optimizes the blocking effect and avoid the migration to other parts of the human body. The particle size distribution of microspheres is not easily predicted since the variation of the aspect ratio and the presence of agglomerates can influence the resulting particle size distribution. In the present work, the spheronization process to obtain microspheres from irregular shape glass particles with suitable diameter and shape for radiotherapy treatment is studied.

Key words: microspheres, glass, spheronization.