

# AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DE VIDROS ALUMINOSSILICATOS CONTENDO HÓLMIO

Eraldo C. Barros Filho<sup>1</sup>, Frank Ferrer Sene<sup>2</sup>, José Roberto Martinelli<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr. da FATEC-SP

<sup>2</sup> Prof. Dr. do Centro Tecnológico da Marinha do Brasil

<sup>3</sup> Prof. Dr. do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (in memoriam)

e-mail [eraldo.barros@fatecsp.br](mailto:eraldo.barros@fatecsp.br), [frank.sene@ctmsp.mar.mil.br](mailto:frank.sene@ctmsp.mar.mil.br)

## Resumo

O tratamento do carcinoma hepatocelular ou câncer de fígado primário é um desafio terapêutico. Uma vez que o crescimento dos nódulos ocorre de modo lento e assintomático, levando a um diagnóstico tardio, somente 10 a 15% dos pacientes são elegíveis aos métodos de tratamento convencional, tais como a cirurgia. Tratamentos alternativos são necessários para os pacientes inoperáveis e a radioterapia interna seletiva é uma opção. Nesta terapia, microesferas contendo um radionuclídeo em sua estrutura são inseridas por meio de um cateter na artéria hepática e migram até o fígado, apresando-se nas arteríolas que alimentam o tumor. As células cancerosas são aniquiladas devido ao bloqueio da alimentação e à deposição de dose de radiação. Neste trabalho, foram produzidos vidros aluminossilicatos contendo hólmio para produção de microesferas para esta aplicação e foram avaliadas as propriedades físicas e químicas dos vidros obtidos visando à aplicação em radioterapia interna seletiva.

## 1. Introdução

A radioterapia interna seletiva, técnica radioterápica localizada que utiliza microesferas para o tratamento do carcinoma hepatocelular, faz uso do <sup>90</sup>Y como radionuclídeo emissor β<sup>-</sup> puro. Resultados satisfatórios já foram alcançados [1-4], porém o uso do <sup>90</sup>Y apresenta algumas limitações como a impossibilidade de obtenção de imagens, sendo necessário utilizar para tal fim um macroagregado de albumina marcado com tecnécio (<sup>99m</sup>Tc-MAA) para simular as microesferas. O imageamento do tumor é importante a fim de verificar o “desvio para o pulmão” (lung shunt) e determinar os pacientes selecionáveis para submissão desta técnica e também para avaliação da biodistribuição da dose terapêutica no tecido lesionado [5]. A substituição do <sup>90</sup>Y pelo <sup>166</sup>Ho como radionuclídeo presente na composição do vidro evitaria esta limitação, pois, além do hólmio possuir todas as propriedades desejáveis para aplicação desta terapia (meia vida relativamente curta, Energia β > 1MeV, seção de choque alta de 64b), ele também é altamente paramagnético e é emissor concomitante β<sup>-</sup> e γ, possibilitando imagens por tomografia computadorizada por emissão de fótons e por ressonância magnética [6]. Microesferas poliméricas contendo hólmio foram desenvolvidas e mostraram

resultados promissores [7-10]. O desenvolvimento de microesferas de vidro contendo hólmio traria algumas vantagens em relação às poliméricas como maior estabilidade mecânica e química, maior resistência à radiólise e simplicidade no processo de produção. Neste trabalho, foram produzidos vidros contendo hólmio e foram avaliadas as propriedades físicas e químicas destes vidros, utilizando-se espectrometria de fluorescência de raios X (EDX) e difração de raios X (DRX). Foram determinadas a densidade e a viscosidade destes vidros e foram realizados testes de durabilidade química em água destilada.

## 2. Materiais e Métodos

### 2.1 Materiais

Vidros aluminossilicatos contendo hólmio foram produzidos a partir da fusão de misturas de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SiO<sub>2</sub>, MgO e Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Quatro amostras foram produzidas contendo 0, 5%, 25% e 37% em massa de Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e com composições estequiométricas respectivamente iguais a: (100-x-y-z)SiO<sub>2</sub>.(x)Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.(y)MgO.(z)Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (x= 10, 9.5, 9, 7 ; y= 40, 35.8, 35; z= 0, 1, 6, 8)% mol baseadas no diagrama de fase ternário da figura 1.

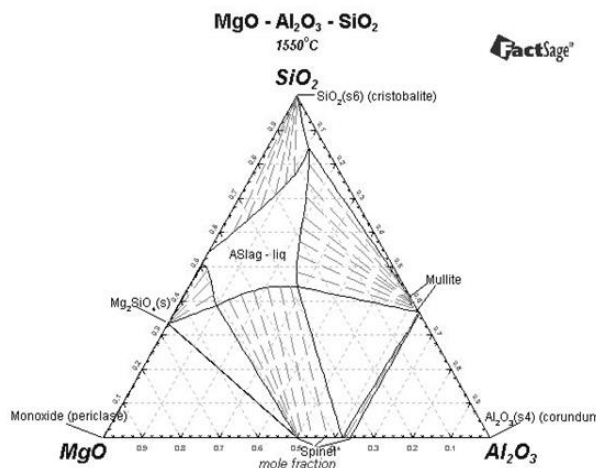


Figura 1: Diagrama de fase a 1550°C de MgO – SiO<sub>2</sub> – Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [11]

Essas amostras foram chamadas de ASHo\_0%, ASHo\_5%, ASHo\_25% e ASHo\_37%, conforme o teor, em massa, de Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub> adicionado, respectivamente. A mistura do material de partida foi realizada durante 20

minutos com o auxílio de um pistilo e gral de vidro silicato e a fusão foi realizada em um forno elétrico (Lindberg modelo Blue M) com taxa de aquecimento de 10°C/min até a temperatura final de 1550°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, obtendo-se barras solidificadas com dimensões de 10x10x50mm<sup>3</sup>. Estas barras foram recozidas à temperatura de 770°C para alívio das tensões e cortadas (para testes de durabilidade química) e maceradas e moídas em um moinho vibratório com esfera de tungstênio (Pulverizette) para as demais análises. Peneiras de aço inoxidável (Abbronzinox) foram utilizadas para a separação das partículas na faixa granulométrica entre 45µm < Φ < 63µm.

## 2.2 Métodos

### 2.2.1 Viscosidade

A curva de viscosidade em função da temperatura foi obtida através da técnica de prolongamento de fibras. Fibras de vidro foram obtidas por puxamento manual e estas foram inseridas em um forno tubular (Gold Furnace Thermcraft) em uma zona quente de 20 cm com temperatura aproximadamente constante e submetidas a uma carga de 0,196 N. Foram analisadas na faixa de 825°C até 920°C, com intervalos de 10°C.

### 2.2.2 Espectrometria de fluorescência de raios X por energia dispersiva (EDX)

A análise química das amostras foi realizada por espectrometria de fluorescência de raios X por energia dispersiva, utilizando-se 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 5µm de espessura foi utilizado durante a realização das medidas. Foram obtidas cinco análises e o resultado foi considerado a média dos mesmos.

### 2.2.3 Determinação da densidade

A densidade das amostras foi determinada utilizando-se o método de picnometria a gás hélio (Quantachrome model ultrapycnometer 1000). A pressão submetida foi de 17 psi e a massa analisada era de 1,4g para todas as amostras. Foram realizadas 10 análises e o resultado foi considerado a média dos mesmos.

### 2.2.4 Difração de raios X

As amostras foram analisadas em um difratômetro Rigaku modelo multiflex, fazendo-se uso do método do pó. A radiação utilizada para análise foi CuKα, a tensão de 40 kV e corrente elétrica de 20mA. Os ângulos varridos foram de 10° até 90° (velocidade 2° / min).

## 2.2.5 Teste de Durabilidade Química

Foram analisadas 3 amostras com dimensões de 0,1x1x1cm<sup>3</sup> preparadas a partir de barras de vidros previamente recozidas à 770°C, cortadas em uma cortadora isomet modelo 1000, utilizando-se um disco de diamante mantido em banho de um agente refrigerante (água destilada) e, posteriormente, foram lixadas progressivamente com lixas de carbetto de silício com granulação 240 e 420 mesh. As amostras foram imersas em um extrator soxhlet conectado a um condensador de bolas e a um balão Pyrex contendo 100 ml de água destilada e mantidas a 90°C por uma manta elétrica no período de 14 dias. A massa das amostras foi determinada nos intervalos de 1, 3, 7 e 14 dias.

A taxa de dissolução, D<sub>R</sub>, foi calculada utilizando-se a equação abaixo:

$$D_R = \Delta W / A \cdot t \quad (1)$$

onde A é a superfície total da amostra (cm<sup>2</sup>), t o tempo (dia) em que a amostra permanece imersa na solução a 90°C e ΔW é a diferença de massa entre a massa inicial (g) e a massa no tempo t (g). O ensaio foi baseado na norma MCC-1P.

## 3. Resultados e Discussão

### 3.1 Viscosidade

A viscosidade em função da temperatura foi determinada para as amostras ASHo\_5%, ASHo\_25% e ASHo\_37%. Na figura 2 é mostrado o log da viscosidade em função da temperatura.

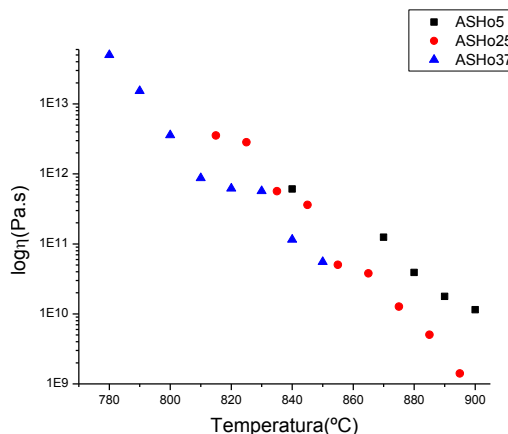


Figura 2: Log da viscosidade em função da temperatura de vidros aluminossilicatos contendo hólmio.

As viscosidades destes vidros são altas comparadas a outros sistemas vítreos como borossilicatos ou fosfatos, correspondendo ao tipo de ligação química entre os tetraedros formados pelo oxigênio, silício e alumínio. Notou-se que o aumento da quantidade de óxido de hólmio presente no vidro diminui sua viscosidade, o que pode estar relacionado com as quebras de ligações cross-over propiciadas pelo aumento do óxido de hólmio.

### 3.2 Espectrometria de fluorescência de raios X por energia dispersiva (EDX)

As análises das composições químicas dos vidros estudados foram realizadas por espectrometria de fluorescência de raios X. Na Tabela I são mostrados os valores encontrados:

Tabela I: Composição química dos vidros obtidos por EDX (%massa)

Componente	ASHo 0%	ASHo 5%	ASHo 25%	ASHo 37%
SiO <sub>2</sub>	61,8 (6)	54,2 (8)	41,5 (9)	33,3 (7)
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	22,2 (5)	19,7 (3)	17,2 (9)	14,5 (8)
MgO	15,7 (6)	17,1 (5)	17,18(26)	14,20(11)
Ho <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-	7,5(1,2)	19,8 (4)	32,8 (7)
Lu <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-	0,94(18)	1,2 (3)	2,03 (9)
CaO	0,3 (3)	0,31 (7)	0,57 (14)	0,183(16)
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,030(10)	0,16(12)	-	-
Na <sub>2</sub> O	-	-	2,4 (7)	2,99 (14)

A diminuição da quantidade de Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub> em relação à composição nominal nas amostras ASHo 25% e ASHo 37% deve-se à presença de impurezas neste componente como Na<sub>2</sub>O e Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Nota-se uma diferença entre a composição nominal e a real, devido, provavelmente, à vaporização dos reagentes, à interação do material de partida com o cadinho ou à alta higroscopicidade dos materiais precursores.

### 3.3 Difração de raios X

Foram realizadas análises de difração de raios X e os resultados encontrados estão reportados na figura 3:

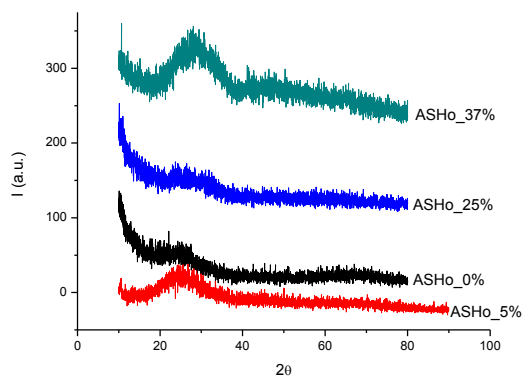


Figura 3: Difração de raios X dos vidros contendo hólmio.

Não foram observados picos de cristalização em nenhuma das amostras do vidro estudado. A cristalização deve ser evitada, pois, em geral, materiais vítreos apresentam durabilidade química superior aos materiais cristalinos de mesma composição e a formação de regiões cristalinas poderia originar defeitos mecânicos nas microesferas.

### 3.4 Densidade dos vidros

Os valores de densidade dos vidros são mostrados na Tabela II.

Tabela II: Densidade dos vidros

Vidro	Densidade(g/cm <sup>3</sup> )
ASHo 0%	2,69 (3)
ASHo 5%	2,71 (12)
ASHo 25%	3,20 (8)
ASHo 37%	3,92 (3)

Nota-se o aumento da densidade dos vidros na medida em que se aumenta a quantidade de Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub> contido na estrutura do vidro. Esse aumento está relacionado à massa atômica do elemento Ho. Os valores encontrados são bastante promissores, pois se assemelham aos valores de densidade dos vidros utilizados na produção das tradicionais microesferas vítreas, que contêm <sup>90</sup>Y fabricadas pela empresa canadense Nordion.

### 3.5 Teste de Durabilidade Química

A durabilidade química dos vidros foi avaliada por testes de lixiviação e o resultado está mostrado na figura 4 e na tabela III.

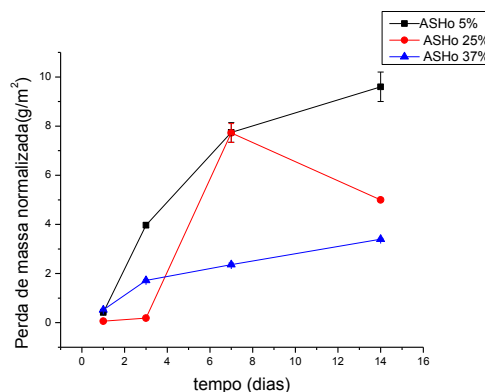


Figura 4: Perda de massa normalizada em função do tempo.

Tabela III: Taxa de dissolução de vidros aluminossilicatos contendo hólmio em função do tempo de imersão à 90°C.

t(dia)	Dr(g/cm <sup>2</sup> .min)		
	ASHo 5%	ASHo 25%	ASHo 37%
1	6,2 (0,2)x10 <sup>-7</sup>	8,4 (0,3)x10 <sup>-8</sup>	1,64 (0,05)x10 <sup>-8</sup>
3	3,0 (0,1)x10 <sup>-6</sup>	1,20 (0,05)x10 <sup>-7</sup>	2,7 (0,1)x 10 <sup>-8</sup>
7	2,9 (0,1)x10 <sup>-6</sup>	2,6 (0,1)x10 <sup>-6</sup>	1,86 (0,05)x10 <sup>-8</sup>
14	2,1 (0,1)x10 <sup>-6</sup>	9,6 (0,3)x10 <sup>-7</sup>	1,53 (0,05)x10 <sup>-8</sup>

Os vidros estudados possuem baixa taxa de dissolução comparados a outros sistemas vítreos como vidros de janelas (DR= 10<sup>-5</sup> g/cm<sup>2</sup> .min). Também notou-se que o aumento da quantidade de Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub> na estrutura do vidro reduz a taxa de dissolução e a perda de massa normalizada, mostrando que há um aumento

da durabilidade química de vidros contendo maiores teores de óxido de hólmio em sua estrutura.

#### **4. Conclusões**

Foi possível produzir vidros aluminossilicatos contendo diferentes quantidades de óxido de hólmio em sua constituição e caracterizá-los para potencial produção de microesferas de vidros utilizadas em radioterapia interna seletiva. Os vidros produzidos possuem propriedades físicas e químicas que os habilitam para serem usados no tratamento radioterápico. A composição ASHo\_37% foi aquela com melhores propriedades, apesar da densidade ser um pouco superior à dos vidros utilizados para produção das tradicionais microesferas de vidro fabricadas pela empresa Nordion. Propõem-se que estas novas composições de vidro aluminossilicato contendo hólmio sejam usadas para produção de microesferas de vidro utilizadas em radioterapia interna seletiva.

#### **Agradecimentos**

À instituição International Atomic Energy Agency (IAEA), pelo apoio financeiro, à CAPES pela bolsa concedida ao autor Eraldo Cordeiro Barros Filho durante o doutoramento e ao Prof. Dr. José Roberto Martinelli que participou ativamente deste trabalho com preciosas contribuições e que infelizmente nos deixou no ano de 2014.

#### **Referências bibliográficas**

- [1] G. Nace, T. C. Gamblium – **“90-Yttrium Microsphere Radioembolization in the Treatment of Primary and Metastatic Liver Tumors”** - US Gastroenterology – Touch Briefings – (2008).
- [2] P. Hilgard, S. Muller, G. Gerken, G. Antoch – **“Radioembolization with Yttrium-90 Microspheres for Hepatocellular Carcinoma – Method and Results”** – European Gastroenterology and Hepatology Review – Touch Briefings – (2010).
- [3] E. Garin et al. – **“First experience of hepatic radioembolization using microspheres labelled with yttrium-90 (TheraSphere): practical aspects concerning its implementation”** – Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging (2010) 37:453–461.
- [4] R. Salem, L. Kulik, R. Murthy – **“Radioembolization with yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases”** – US Gastroenterology Review – Touch Briefings – (2007).
- [5] H. Poorbaygi et al – **“Production of glass microspheres comprising 90Y and 177Lu for treating of hepatic tumors with SPECT imaging capabilities”** – Applied Radiation and Isotopes – Elsevier – (2011).
- [6] J. A. Seppenwoolde et al – **“Internal Radiation Therapy of Liver Tumors: Qualitative and Quantitative Magnetic Resonance Imaging of the Biodistribution of Holmium-Loaded Microspheres in Animal Models”** - Magnetic Resonance in Medicine 53:76–84 (2005).
- [7] J. F. W. Nijsen et al – **“Holmium-166 radioembolization for the treatment of patients with**

**liver metastases: design of the phase I hepar trial”** - Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 29:70 (2010).

[8] J. F. W. Nijsen et al – **“Characterization of poly(L-lactic acid) microspheres loaded with holmium acetylacetonate”** - Biomaterials 22 – 3073-3081 – (2001).

[9] J.F.W. Nijsen et al – **“Influence of neutron irradiation on holmium acetylacetonate loaded poly(l-lactic acid) microspheres”** - Biomaterials 23 - 1831–1839 - (2002).

[10] M. A. D. Vente et al – **“Holmium-166 poly(L-lactic acid) microsphere radioembolisation of the liver: technical aspects studied in a large animal model”** - Eur Radiol 20: 862–869 - (2010).

[11] Figura retirada do site <http://www.factsage.com>