

MICROESFERAS VÍTREAS PARA APLICACIONES DE BRAQUITERAPIA

Prado, M. O.^(a,b,c), Repetto Llamazares, A. H. V., Prastalo S.^(a), Blaumann H.^(a,b), Longhino J.^(a,b).

^(a) Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA)- Centro Atómico Bariloche

^(b) Instituto Balseiro (CNEA – Universidad Nacional de Cuyo) ^(c) C.O.N.I.C.E.T

email: pradom@cab.cnea.gov.ar

RESUMEN

Desarrollamos la capacidad de producir microesferas vítreas conteniendo en su estructura uno o más isótopos radiactivos útiles para braquiterapia. Investigamos los múltiples aspectos relacionados con la producción de dichas microesferas radioactivas vítreas aptas para tratamientos por Terapia Radiante Interna Selectiva (SIRT) a tumores malignos, en particular para su aplicación en hígado: Preparación del vidrio alúmino silicato de itrio (YAS) conteniendo el elemento estable que luego fue activado, caracterización del vidrio, producción de microesferas, activación de las mismas a través de reacciones (n,γ), caracterización mecánica del YAS antes y después de irradiación. Se realizaron ensayos de corrosión en plasma simulado.

I. INTRODUCCION

Los tumores de hígado malignos representan una importante causa de muerte a nivel mundial: en occidente se presentan entre 50 a 70 casos cada 100 000 habitantes [1] y en general son tumores inoperables en el momento en que se los diagnostican. En la actualidad, el tipo de tratamiento que se propone desarrollar este trabajo es el único, a excepción de la extracción quirúrgica, que proporciona al paciente un aumento en su sobrevida. El tratamiento con microesferas brinda al paciente una sobrevida de aproximadamente tres años y disminuye el tamaño de los tumores, lo que presenta una ventaja adicional, ya que habilita al paciente a acceder tanto a la extracción quirúrgica como a listas de transplantes de órganos (para acceder a estas listas los tumores deben tener un tamaño menor que cierto valor que las microesferas ayudan a alcanzar) [2][3]. El producto que se desarrolla en este trabajo corresponde a una tecnología ya existente, en uso en Estados Unidos, Australia, Europa, Nueva Zelanda y Asia, comercializada principalmente por dos empresas, SIRTEX y Therasphere. Cada dosis ronda un valor de quince mil dólares, y un tratamiento puede requerir tres dosis, que resulta en un costo prohibitivo para la población latinoamericana, sin mencionar los inconvenientes ocasionados ya sea por la necesidad de importación o por el traslado del paciente hasta los países donde se aplica este tipo de tratamiento. El hecho de que este tipo de tratamiento sea el único que aumenta la sobrevida de los pacientes enfermos con cáncer de hígado, mientras que es prácticamente inalcanzable económicamente para la población latinoamericana, hace que resulte más que interesante desarrollar este tipo de tecnología en nuestro país. Se considera además, que como consecuencia de un trabajo de investigación sostenido en este área, esta tecnología puede ser mejorada e inclusive adaptada para ser aplicada a tratamientos SIRT en otros órganos del cuerpo.

II. MÉTODOS EXPERIMENTALES

En el presente trabajo se diseñó y construyó un dispositivo experimental para la esferoidización por flujo viscoso de polvos vítreos y se realizaron ensayos que permitieron realizar modificaciones sobre el mismo obteniéndose un diseño más eficiente [4]. Básicamente se trata de alimentar con partículas irregulares del vidrio una llama de propano-oxígeno. Simultáneamente mientras son arrastradas por la llama son esferoidizadas.

Se trabajó principalmente sobre un vidrio aluminosilicato de Itrio dado que es el vidrio actualmente utilizado en el producto comercial. Para su obtención, se preparó una mezcla de los componentes $20\text{Y}_2\text{O}_3 - 20\text{Al}_2\text{O}_3 - 60\text{SiO}_2$ % mol (YAS), y en un crisol de Pt se llevó a 1600°C para permitir que los procesos de difusión al cabo de tres horas produzcan una masa vítrea homogénea la cual fue enfriada por “splat cooling” (prensado entre dos placas de acero a temperatura ambiente) para evitar la cristalización del mismo. Dicha cristalización es indeseable pues genera interfases que pueden afectar la resistencia a la corrosión por el plasma sanguíneo y también puede entorpecer el proceso posterior de esferoidización de las partículas. El vidrio así obtenido, fue molido en molino de anillos. Se obtuvo polvo de vidrio de distribución de tamaños específica mediante tamizado entre dos tamices de malla 500 y 325, y se esferoidizaron las partículas en una llama de propano-oxígeno.

Se estudió el grado de vitrificación del material obtenido mediante difracción de rayos X antes y después del tratamiento térmico en la llama propano-oxígeno.

Mediante microscopía óptica y SEM se evaluó el grado de esferoidización de las partículas y la calidad de su superficie.

El isótopo estable de interés corresponde al ^{89}Y , que presenta una abundancia isotópica del 100 %. El radiosótomo utilizado como emisor beta es el ^{90}Y , con una vida media de 2.67 días, que se obtiene mediante la reacción $^{89}\text{Y} (n,\gamma) ^{90}\text{Y}$ (efectuado en el reactor nuclear RA-6 del Centro Atómico Bariloche) y decae según la reacción $^{90}\text{Y} \rightarrow ^{90}\text{Zr} + \beta^- + \nu_e^-$ (Figura 1). La contribución a la actividad total correspondiente a las reacciones de activación de los restantes elementos que componen el vidrio puede considerarse nula luego de aproximadamente 4 horas de finalizada la irradiación con neutrones (Tabla I). La actividad final que se pretende alcanzar por dosis (aproximadamente 100 mg de microesferas) es de 3 GBq. En este trabajo se irradiaron 50 mgr de microesferas, durante 15 h con una fluencia de neutrones térmicos $= 6.042 \cdot 10^{12} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. Se esperó un lapso de una semana a que decayeran dentro del núcleo y luego se las retiró y colocó en una zona blindada durante aproximadamente un mes, a fin de que la actividad fuese lo suficientemente pequeña como para poder manipularlas sin riesgos. Para la activación se diseñó un recipiente cilíndrico de aluminio de pared de 0,84 mm, diámetro exterior de 4,08 mm y alto 32,5 mm. La distribución esbelta del recipiente disminuye los efectos de autoapantallamiento. Bajo este flujo neutrónico y la cantidad de tiempo de activación, la fracción de quemado (fracción de átomos de Y89 convertidos en átomos de Zr90 es de $5 \cdot 10^{-7}$.

La activación de las microesferas fue llevada a cabo por la división de Física de Reactores y Radiaciones del Centro atómico Bariloche.

Observaciones por microscopía óptica y SEM fueron también realizadas después de irradiar y de ser sometidas a un ensayo de corrosión en plasma humano simulado (SBF).

Se caracterizó la composición química de la superficie de las microesferas utilizando Espectroscopia Dispersiva en Energía (EDS).

Se caracterizó el desempeño mecánico de este vidrio, midiendo la carga necesaria para una probabilidad de fractura = 0.5, usando indentaciones Vickers. Dicha caracterización se realizó al vidrio antes y después de irradiado. Se comparan los resultados con los obtenidos anteriormente con otros vidrios borosilicatos utilizados para la inmovilización de residuos nucleares.

III. RESULTADOS

Se preparó vidrio YAS y mediante XRD se determinó la ausencia de fracción cristalina dentro de los límites de detección del método. (Figura 2).

Por dilatometría se determinó $T_g=890^{\circ}\text{C}$ y un pico de cristalización por DTA alrededor de los 1200°C .

Se construyó un dispositivo de esferoidización de partículas vítreas cuyo tamaño puede variar entre 20 micrones y 200 micrones aproximadamente. La temperatura de la llama alcanza en algunos puntos una temperatura mayor que 2000°C . Se obtuvieron microesferas en el rango de los tamaños de interés. Muestran una gran esferoidicidad como se ve en la Fig. 3, y superficie lisa, como así algunas burbujas en su interior. Mediante XRD se comprobó que el material de partida era vítreo dentro de la sensibilidad del método. Después de la esferoidización, el patrón de difracción obtenido corresponde también a una estructura amorfa.

La composición química de la superficie de las microesferas utilizando EDS, luego de pasar por la llama, se mostró similar a la del vidrio original.

La carga necesaria para una probabilidad de fractura = 0.5, usando indentaciones Vickers para el vidrio antes de irradiar es de aprox. 1kgrf. Luego de irradiado la carga disminuye a 0.5 kgrf. y luego de expuesto a la corrosión en plasma humano simulado a 37°C disminuyó dicha carga a 0.6 kgrf. A fines de comparar los resultados anteriores, los valores correspondientes a un vidrio borosilicato utilizado para la inmovilización de residuos nucleares (vidrio SG7) sin irradiar e irradiado son 0.180 y 0.250 kgrf. Las microesferas irradiadas no muestran un cambio de aspecto al ser observadas por microscopía SEM.

Para realizar los ensayos de corrosión, se utilizaron recipientes de teflón y la temperatura de los ensayos fue de 38°C . Se colocaron 25 mg de microesferas en 4 ml de agua bidestilada y 17 mg en igual volumen de solución SBF y se mantuvieron a la temperatura de ensayo durante 30 días. Suponiendo un diámetro medio de las esferas de $35\mu\text{m}$, el área superficial asociada a cada ensayo es de $3,1\text{ cm}^2$ y $2,1\text{ cm}^2$ respectivamente. Al cabo de los 30 días se retiraron de la estufa y se filtró la solución con papel de filtro banda azul, separando de esta manera las esferas del líquido. Las soluciones obtenidas se analizaron mediante TXRF. Las esferas fueron separadas del papel de filtro colocando éste en un recipiente con alcohol en ultrasonido. Luego el alcohol fue evaporado colocando el recipiente en estufa a 115°C y las microesferas así obtenidas fueron analizadas con microscopía de barrido electrónico.

En la solución de SBF no pudo distinguirse el itrio, mediante TXRF, debido al alto contenido salino, lo que indica una concentración menor que 0,5 ppm de itrio, lo que indicaría que menos del 0,034 % de este elemento fue transferido a la solución. Esto equivale, suponiendo una pérdida de masa lineal durante el tiempo del ensayo, a 0,32 mg de Itrio día m^2 , y a su vez, si se supone que el ataque es igual para todos los elementos del vidrio, esto equivale a 0,95 mg de YAS día m^2 . Estos valores coinciden en

el orden de magnitud con los hallados en la corrosión del vidrio YAS, siendo apenas inferiores. Considerando el peor escenario, donde la concentración de itrio liberada a la sangre al ser inyectadas las microesferas es el 0,034% de la cantidad total de itrio contenida en la dosis, y que toda la liberación se produce en el momento de máxima actividad (peor escenario, aunque poco probable), la actividad liberada en la circulación del paciente sería a lo sumo de 12 μCi . Según el Consejo Nacional de Radioprotección (NCRP, National Council on Radiation Protection) [6],[7], la incorporación trimestral ocupacional de actividad debida al radioisótopo ^{90}Y no debe superar 40 μCi en caso de ingesta oral y los 80 μCi en caso de inhalación.

IV. CONCLUSIONES

Se construyó una facilidad para producir microesferas vítreas aptas para braquiterapia. Los primeros ensayos de caracterización de microesferas de alúminosilicato de itrio son ampliamente satisfactorios en cuanto a su resistencia mecánica y química frente a la activación y a la corrosión por plasma humano. Próximos pasos tendientes a su uso en humanos (irradiación con mayores fluencias, pruebas en modelos biológicos) en el país serán dados. Investigaciones en esta línea con otros isótopos radioactivos u otras matrices portadoras pueden aportar nuevas soluciones a la problemática de la salud humana.

V. BIBLIOGRAFÍA.

- [1] <http://www.upmclivercancercenter.com>
- [2] <http://www.sirtex.com>
- [3] <http://www.mds.nordion.com/therasphere>
- [4] Ada H. V. Repetto Llamazares, Tesis de maestría, Desarrollo De Microesferas Radioactivas Vítreas Para Aplicaciones De Terapia Radiante Interna Selectiva A Tumores Malignos, San Carlos de Bariloche, Diciembre 2006, Instituto Balseiro, Universidad Nacional de Cuyo , Comisión Nacional de Energía Atómica, Argentina.
- [5] "Table of Isotopes CD-ROM"; Eight Edition; Version 1.0; Richard B. Firestone; S.Y. Frank Chu, CD-ROM Editor; Virginia S. Shirley, Editor; Coral M. Baglin and Jean Zipkin Lawrence Berkeley National Laboratory; University of California; Marzo 1996.
- [6] NBS Handbook, 69.
- [7] NCRP Report No. 32.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se financia parcialmente con el Proyecto 06/200 de la Universidad de Cuyo y con Proyecto de Programa I+D de la Univ. Nac. De Cuyo.

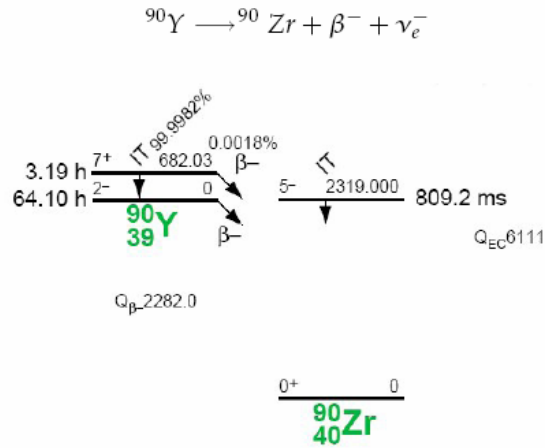


Fig. 1: Zona de la parábola de masa correspondiente al número másico 90 que compete a este trabajo. Se obtuvo de la tabla de isótopos de la Universidad de California [4].

Reacción	Abundancia [%]	σ_{th} [b]	I_{epi} [b]	$T_{1/2}$ del hijo
${}^{89}\text{Y} (n, \gamma) {}^{90}\text{Y}$	100	1.28	1.00	64.06 h
${}^{16}\text{O} (n, \gamma) {}^{17}\text{O}$	99.762	0.00019	0.0004	Estable
${}^{17}\text{O} (n, \gamma) {}^{18}\text{O}$	0.038	0.0004	0.0000	Estable
${}^{17}\text{O} (n, \alpha) {}^{15}\text{C}$	0.038	0.2400	0.1100	2.45 s
${}^{18}\text{O} (n, \gamma) {}^{19}\text{O}$	0.2	0.00016	0.00085	26.89 s
${}^{28}\text{Si} (n, \gamma) {}^{29}\text{Si}$	92.23	0.1770	0.0800	Estable
${}^{29}\text{Si} (n, \gamma) {}^{30}\text{Si}$	4.67	0.1000	0.0800	Estable
${}^{30}\text{Si} (n, \gamma) {}^{31}\text{Si}$	3.10	0.1070	0.7000	2.61 h
${}^{27}\text{Al} (n, \gamma) {}^{28}\text{Al}$	100	0.2330	0.1700	134.97 s

Tabla I: Parámetros característicos de las principales reacciones que pueden producirse durante la activación neutrónica del vidrio YAS.

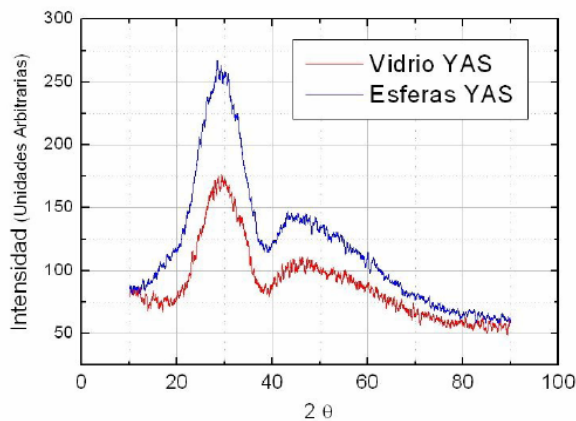


Figura 2: Espectros de difracción de Rayos X del vidrio YAS (a) sin esferoidizar y (b) esferoidizado.

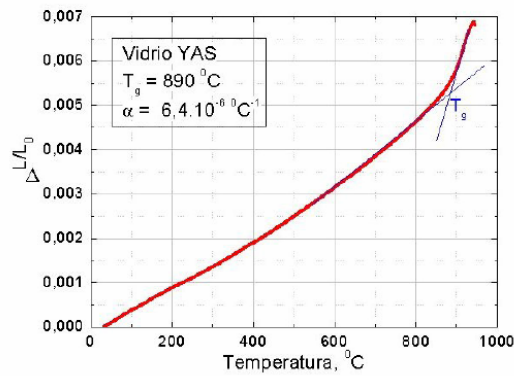


Figura 3: Resultados obtenidos mediante la técnica de dilatometría con rampa de temperatura de $5\text{ }^\circ\text{C min}$.

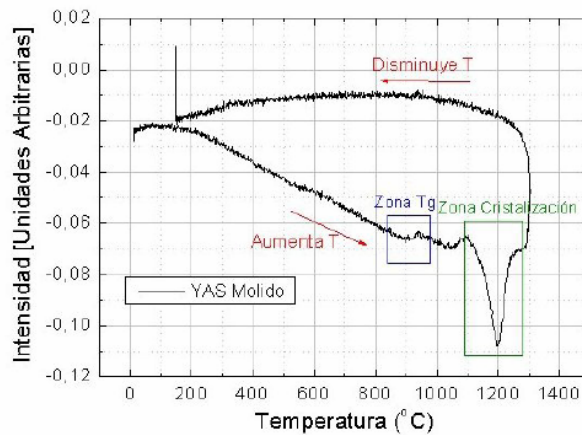


Figura 4: Curva de DTA obtenida para una muestra de vidrio YAS en forma de polvo donde se ejemplifican las principales zonas de interés.

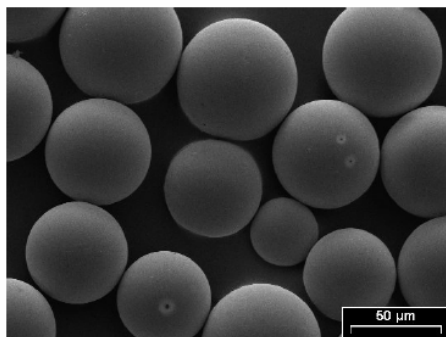


Figura 5: Micrografías de barrido electrónico de microesferas de vidrio YAS irradiadas a las que luego se les realizó un ensayo de corrosión durante 14 días en solución SBF a $38\text{ }^\circ\text{C}$

GLASS MICROSPHERES FOR BRAQUITHERAPY

Prado, M. O.^(a,b,c), Repetto Llamazares, A. H. V., Prastalo S.^(a), Blaumann H.^(a,b),
Longhino J.^(a,b).

^(a) Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA)- Centro Atómico Bariloche

^(b) Instituto Balseiro (CNEA – Universidad Nacional de Cuyo) ^(c) C.O.N.I.C.E.T

Email: pradom@cab.cnea.gov.ar

We developed the capacity to produce glass microspheres containing in their structure one or more radioactive isotopes useful for braquitherapy. We studied the various facts related with their production: (Rare earth) alumino silicate glass making, glass characterization, microspheres production, nuclear activation through (n, γ) nuclear reactions, mechanical characterization before and after irradiation. Corrosion tests in simulated human plasma and mechanical properties characterization were done before and after irradiation.