

**Anais do
VI Seminário Multidisciplinar ENIAC Pesquisa 2014
VI Encontro Da Engenharia Do Conhecimento Eniac
VI Encontro De Iniciação Científica Eniac
VI Fábrica de Artigos**

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MICROESFERAS FERROMAGNÉTICAS PARA UTILIZAÇÃO EM HIPERTERMIA.

*SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF FERROMAGNETIC
MICROSPHERES FOR USE IN HYPERTHERMIA.*

Esdras Duarte dos Passos

Esdras Duarte dos Passos é Doutorando concluinte em Materiais para Engenharia pela Universidade Federal de Itajubá - UNIFEI). Mestrado em Materiais para Engenharia pela Universidade Federal de Itajubá - UNIFEI (2006). Licenciatura Plena em Química pela Universidade Vale do Rio Doce de Três Corações - UNINCOR (2011). Graduação em Engenharia Química pela Escola de Engenharia de Lorena - EEL- USP (2001). Tem experiência de trabalho na área de Engenharia Química, materiais, materiais biocompatíveis, polímeros e cerâmicas. Professor e Pesquisador na FACULDADE DE TECNOLOGIA ENIAC-FAPI.

RESUMO

Uma variedade de procedimentos clínicos tem sido desenvolvido para a terapia do câncer durante o último século. O tratamento clássico do câncer inclui a retirada total do tumor e tecidos adjacentes em combinação com a quimioterapia, imunoterapia ou tratamento por radiação. O desenvolvimento da hipertermia trouxe um impulso adicional a terapia do câncer. No tratamento através da hipertermia as partículas magnéticas introduzidas nos

tumores são aquecidas por indução através de um campo magnético em temperatura moderada (41- 43 °C). As temperaturas que excedem 41 °C inativam as células cancerígenas preservando as células normais dos tecidos adjacentes. Devido as suas propriedades biocompatíveis, as microesferas poli (2-hidroxi metilmetacrilato) (PHEMA) e nanoesferas estão entre as mais promissoras transportadoras de partículas magnéticas. Uma importante área de nossa pesquisa de

laboratório está focalizada na encapsulação de partículas magnéticas de $Y_3Fe_{5-x}Al_xO_{12}$ (YFeAl) usando polímeros biocompatíveis para o tratamento da hipertermia. Quando microencapsulados os materiais magnéticos são protegidos de uma degradação enzimática extracelular e da citotoxicidade do YFeAl devido a presença do metal que pode ser evitada. As microesferas poli (2-hidroxi metilmetacrilato) contendo as partículas policristalinas de $Y_3Fe_{5-x}Al_xO_{12}$ ($0 \leq x \leq 2$) foram preparadas pela polimerização da suspensão num grupo de reator usando persulfato de amônio e etileno glicidil dimetacrilato EGDMA. As microesferas sintetizadas foram caracterizadas por difração de raios-X (XRD) e microscopia eletrônica de varredura (SEM). A temperatura Curie (T_c) foi determinada das medições de sensibilidade magnética nos limites de temperaturas de 223-573 K. A curva derivada para o tamanho da distribuição determinada pela análise de diferencial granulométrico e a micrografia SEM por microesferas PHEMA/YFeAl mostraram monodispersibilidades ($> 80\%$). A análise XRD revela que as amostras de ítrio alumínio ferro granada aparecem como uma só fase. A micrografia SEM de YFeAl revela a presença de agregados de partículas finas irregulares. A temperatura Curie (T_c) de YFeAl estimada das curvas de magnetização decresceu com o conteúdo de alumínio provavelmente devido a redução do número de interação magnética principal. Os valores da T_c para as microesferas PHEMA contendo YFeAl nos limites de composição de $1.5 \leq x \leq 1.8$ estavam próximos a temperatura ambiente, indicando que as microesferas sintetizadas são materiais promissores para o tratamento da hipertermia. A fim de avaliar a possível influência das

microesferas PHEMA/YFeAl nas células, testes de citotoxicidade foram realizados. Foi observado que a presença das microesferas não afetaram a viabilidade das células ou a taxa de crescimento da cultura. Conforme os resultados obtidos neste trabalho, as microesferas PHEMA/YFeAl sintetizadas parecem ser um material promissor para o tratamento da hipertermia. As microesferas carregadas PHEMA/YFeAl mostraram uma hiperemia não significativa, apresentando uma baixa reação inflamatória após a implantação.

Palavras chaves: Microesferas Magnéticas, Hipertermia, Câncer.

ABSTRACT

Several different sorts of clinical procedures have been developed to cancer therapy during the last century. The classical cancer treatment includes the total excision of tumor and adjacent tissues in combination with chemotherapy, immunotherapy or radiation treatment. The development of hyperthermia has brought an additional driving force to cancer therapy. In the hyperthermia treatment magnetic particles introduced in the tumors are inductively heated by a magnetic field at moderate temperatures (41- 43 °C). The temperatures that exceed 41 °C inactivate the cancer cells preserving the normal cells of the surround tissues. Due to their biocompatible properties, poly (2-hydroxy methylmethacrylate) (PHEMA) microspheres and nanospheres are among the most promising carriers for the magnetic particles. An important part of our laboratory's research is focused on the encapsulation of the $Y_3Fe_{5-x}Al_xO_{12}$ (YFeAl) magnetic particles by using

biocompatible polymers for hyperthermia treatment. When the microencapsulated magnetic materials are protected from extracellular enzymatic degradation and the cytotoxicity of the YFeAl due to metal presence may be avoided. Poly (2-hydroxy methylmethacrylate) microspheres containing the polycrystalline particles of $Y_3Fe_{5-x}Al_xO_{12}$ ($0 \leq x \leq 2$) were prepared by suspension polymerization in a batch reactor using ammonium persulfate and as initiator and the cross-linker ethylene glycidil dimethacrylate EGDMA. The synthesized microspheres were characterized by X-ray diffraction (XRD) and scanning electron microscopy (SEM). The Curie temperature (T_c) was determined from magnetic susceptibility measurements in the temperature range of 223-573 K. The derivative curve for the size of distribution determined by differential granulometric analysis and the SEM micrograph for PHEMA/YFeAl microspheres showed good monodispersities ($> 80\%$). The XRD analysis reveals that yttrium aluminum iron garnet samples appear as a single phase. SEM micrograph of YIG reveals the presence of aggregates of irregular fine particles. The Curie temperatures (T_c) of YIG estimated from the magnetization curves decreased with the aluminum content probably due to the reduction of the number of the main magnetic interaction. The T_c values for the PHEMA microspheres containing YFeAl in the composition range of $1.5 \leq x \leq 1.8$ were near to room temperature, indicating that the synthesized microspheres are promissory materials for the hyperthermia treatment. In order to evaluate the possible influence of the PHEMA/YFeAl microspheres on cells, cytotoxicity assay was carried out. It was observed that the presence of the

microspheres did not affect the cell viability or the culture growth rate. Loaded PHEMA/YFeAl microspheres showed a non-significant hyperemia, displaying low inflammatory reaction after implantation.

Keywords: Magnetic Microspheres, Hyperthermia, Cancer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] GRASSET F., MORNET S., DEMOURGUES A.; Synthesis, magnetic properties, surface modification and cytotoxicity evaluation of $Y_3Fe_{5-x}Al_xO_{12}$ ($0 \leq x \leq 2$) garnet submicron particles for biomedical applications, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 409–418(2001).
- [2] DE QUEROZ, A. A. A.; PASSOS, E. D.; SILVA, M. R.; HIGA, O. Z.; BRESSIANI, A. H. A.; BRESSIANI, J. C.; Biocompatible superparamagnetic nanospheres for the cancer treatment in. iii congresso latino americano de órgãos artificiais e biomateriais 2004, Campinas, SP , III Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomaterias, 2004, p. 182.
- [3] AHMAD S. N., Hyperthermia treatment of cancer using magnetic nanoparticles, Physics department, FSU, Tallahassee, FL 32306.
- [4] PANKHURST Q. A.; CONNOLLY J.; JONES S. K.; DOBSON J., Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine, Journal of Physic D: Applied Physic, 36, 167-181, 2003.

- [5] Kumar A.G.; Gupta M., Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications, *Biomaterials* 26 (2005) 3995–4021.
- [6] SALGADO, P. E. T. Toxicologia dos metais. In: OGA, S. Fundamentos de toxicologia. São Paulo, 1996.
- [7] CHAN G.C.F. Update on Targeted Therapy for Cancer. *Drug Review*. 9(11):1-4, 2004.
- [8] SAMPAIO L. C., GERALDO R. C., Técnicas de Magnetometria, *Revista Brasileira de Ensino de Física*, vol. 22, no. 3, Setembro, 2000.
- [9] MICHEL PP, VYAS S, AGID Y., Toxic effects of iron for cultured mesencephalic dopaminergic neurons derived from rat embryonic brains, *J Neurochem*, 1992 Jul;59(1):118-27.
- [10] COWIE J.M.G., Chemistry & Physics of modern materials, *Polymers*, New York (USA), Blackie & Son, 1991. pp. 77-81.
- [11] PAINTER P.C., COLEMAN M.M. Fundamentals of polymer science. Lancaster-Pensylvania (USA), 1994.
- [12] KITTEL C. Introdução a Física do Estado Sólido, Rio de Janeiro, Guanabara Dios, 1978.
- [12] STEVENS A., LOWE J. Patologia. SP, Ed. Manole, 1996. p. 75
- [13] SALTHOUSE T.N.; MATLAGA B.F.; Williams D.F., Enzyme histochemistry of the cellular response to implants. In: *Fundamental Aspects of biocompatibility*, Boca Raton, FL, CRC Press, 1981. pp. 233-257.
- [14] YUEN W. F.; FUNG K.P.; C.Y. LEE C. Y.;, Y.M. CHOY Y. M., Hyperthermia and tumour necrosis factor induced apoptosis via mitochondrial damage, *Life Sciences* 67 (2000) 725-732.
- [15] LIONG E.; KONG K.S.; AU K. K.; LI J. Y.; XU G. Y., Enhanced cytotoxicity and suppression of glucose transportrate by combined treatment- of recombinant human tumour necrosis factor-a and rypertremia on L929 cells, *Life Scieaes*, Vol. 65, NO. 8, pp. PL 81-86.1999.