

Preparação e caracterização de micropartículas de polímeros biodegradáveis para aplicação em radiofármacos

Ricardo A. Katayama^{1*} (IC), Nanci Nascimento¹ (PQ), João A. Osso² (PQ), Mariangela Burgos M. de Azevedo¹ (PQ). variusrk@gmail.com*

¹Centro de Biotecnologia, ²Centro de Radiofarmácia, IPEN Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares CNEN.

Palavras Chave: radiofármaco, micropartícula, PLLA

Introdução

A radioterapia interna seletiva é um método relativamente novo e muito eficaz na aplicação em pacientes com câncer no fígado¹.

Essa técnica consiste na injeção de um radiofármaco na corrente sanguínea de um paciente de modo que atue o máximo na região do tumor afetando o mínimo possível os tecidos adjacentes saudáveis. Pesquisas anteriores mostraram que o fluxo sanguíneo em tumores hepáticos vascularizados é significativamente maior que no fígado sadio e o sangue provém principalmente da artéria hepática².

O radiofármaco consiste em um composto radioativo que será envolto por uma cápsula de polímero. O polímero deve interagir com o fármaco para formar as partículas de tamanho adequado, deve resistir a radiação do reator e a degradação química na corrente sanguínea do paciente.

O Hólmio, ¹⁶⁶Ho($t_{1/2}$ =26.8h) é um emissor beta (E_{max} =1.84 MeV), com uma faixa de penetração no tecido de 8.4 mm, e também emissor de fótons (81keV, 6.2%) proporcionando a formação de imagem, e a vantagem é que pode ser produzido no Reator Nuclear do IPEN IEA-R1m. O PLLA é um polímero biodegradável adequado para encapsular o Hólmio-166.

Resultados e Discussão

A técnica utilizada para produção do fármaco foi desenvolvida por Nijsen et al³. Algumas adaptações foram feitas visando melhorar o processo.

Para formar o $HoCl_3 \cdot 6H_2O$, uma solução de HCl (1M) foi adicionada a 2,00g de Ho_2O_3 até que o pH da solução final seja <2 e o sólido dissolva. A solução é filtrada a vácuo e o filtrado é seco em estufa (~60°C). O sólido obtido tem cor de salmão ($m = 3,63g$, $\eta = 90,4\%$).

Para sintetizar o $Ho(C_5H_7O_2)_3 \cdot 3H_2O$, reage-se $HoCl_3$ com $C_5H_8O_2$ com relação m/m = 1:9. Prepara-se uma solução 1:3 (m/m) de $HoCl_3$ e água deionizada e outra 1:6 (m/m) de acetilacetona e água. O pH da solução de acetilacetona é ajustado para 8,5 com NaOH para formação do acetilacetato. As duas soluções são misturadas e deixa-se sob agitação moderada por cerca de 20 horas. Separa-se o

composto formado do sobrenadante por centrifugação e deixa-se o composto secar a vácuo. A partir de 670mg de $HoCl_3 \cdot 6H_2O$ formou-se 808mg de $Ho(C_5H_7O_2)_3 \cdot 3H_2O$ ($\eta = 88,6\%$).

As micropartículas são preparadas a partir da mistura de duas soluções. Prepara-se uma fase orgânica com 300mg de PLLA (poli(ácido láctico)) com 500mg acetilacetato de Hólmio em 6,3mL de clorofórmio. E uma solução aquosa com 1,00g PVA (poli(álcool vinílico)) em 50mL de H_2O . As duas soluções são misturadas e deixa-se sob agitação por 40 horas a 500 RPM. O sólido resultante é separado por centrifugação, lavado duas vezes com água deionizada, duas vezes com HCl (0,1M) e mais duas vezes com H_2O . O sólido é seco a vácuo.

Conclusões

Os resultados preliminares das análises das partículas “frias” indicam a formação de partículas na faixa de 20 a 60 μm observadas em microscopia eletrônica (MEV), os espectros de Raio-X e infravermelho foram compatíveis com a literatura. Estas serão submetidas a irradiação neutrônica para ativação do radionuclídeo. O PLLA parece ser um forte candidato uma vez que as micropartículas estão sendo sintetizadas com tamanho adequado. As sínteses dos precursores do radiofármaco foram melhoradas o que torna sua produção mais viável com uso de menor quantidade de reagentes.

Agradecimentos

Ao IPEN-CNEN/SP e a DIRF por possibilitar a realização do trabalho. Ao CNPq pelo financiamento do projeto.

¹Costa, R.F.; De 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, Rio de Janeiro, Brasil, 27 de setembro a 2 de outubro de 2009; Seção E 08 Medicine and Health

²Costa, R. F.; Dissertação – Desenvolvimento de métodos de preparação de microesferas de polímero e resinas marcadas com Hólmio-166, 2008, São Paulo, p. 4

³Bierham, H.R.; Byron, R.L.; Kelley, K.H.; Grady, A. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1951, v.12, p.107-131

⁴Zielhuis, S.W.; Nijsen, J.F.W.; de Ross, R.; Krijger, G.C.; van Rijk, P.P.; Hennink, W.E.; van het Schip, A.D.; *International Journal of Pharmaceutics* 2006, 311, 69-74