

# PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS DE POLÍMEROS BIODEGRADÁVEIS PARA APLICAÇÃO EM RADIOFÁRMACOS

Ricardo Akio Katayama, Nanci Nascimento e Mariangela de Burgos M. de Azevedo  
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN

## INTRODUÇÃO

A radioterapia interna seletiva é um método relativamente novo e muito eficaz na aplicação em pacientes com câncer no fígado[1]. Essa técnica consiste na injeção de um radiofármaco na corrente sanguínea de modo que atue o máximo na região do tumor afetando o mínimo possível os tecidos adjacentes saudáveis. Pesquisas anteriores mostraram que tumores hepáticos são mais vascularizados que o tecido sadio do fígado[2]. Desse modo, o fluxo sanguíneo que passa pelo tumor é maior que no tecido sadio. O sangue provém principalmente da artéria hepática. 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 à radiação do reator e a degradação química na corrente sanguínea do paciente. O hólmio,  $^{166}\text{Ho}(t_{1/2}=26,8\text{h})$  é um emissor beta ( $E_{\text{max}}=1,84\text{ MeV}$ ), com uma faixa de penetração no tecido de 8,4 mm, e também emissor de fótons (81keV, 6,2%) proporcionando a formação de imagem (por emissão  $\gamma$ ). Outra vantagem é que pode ser produzido no Reator Nuclear do IPEN IEA-R1. O ácido L-polilático (PLLA) é um polímero biodegradável adequado para encapsular o Hólmio-166 por ter degradação lenta.

## OBJETIVO

Sintetizar o fármaco com hólmio em sua forma desativada e encapsulá-lo para formar microesferas da ordem de dezenas de micrômetros de diâmetro, utilizando polímeros biodegradáveis como PLLA (ácido L-polilático).

## METODOLOGIA

A técnica utilizada para produção do fármaco foi desenvolvida por Zielhuis et al[3]. Algumas adaptações foram feitas visando melhorar o processo. Para sintetizar o  $\text{Ho}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , prepara-se uma solução 1:3 (m/m) de  $\text{HoCl}_3$  e água deionizada e outra 1:6 (m/m) de acetilacetona e água ( $\text{HoCl}_3$  e  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$  tem relação m/m = 1:9). O pH da solução de acetilacetona é ajustado para 8,5 com NaOH ou  $\text{NH}_4\text{OH}$  para formação do acetilacetonato. Uma vez formado o enolato adiciona-se a solução contendo  $\text{HoCl}_3$  e deixa-se sob agitação moderada por cerca de 20 horas. Separa-se o composto formado do sobrenadante por centrifugação ou filtração a vácuo e deixa-se o composto secar em dessecador sob vácuo.

As micropartículas são preparadas seguindo-se o seguinte método: prepara-se uma fase orgânica com 300mg de PLLA (ácido L-polilático) e 300mg acetilacetonato de hólmio em 6,3mL de clorofórmio. Separadamente uma solução aquosa com 1,00g PVA (álcool polivinílico) em 50mL de  $\text{H}_2\text{O}$  é preparada. Adiciona-se a fase aquosa sobre a fase orgânica com agitação a 500 rpm e deixa-se sob agitação por 40 horas para total evaporação do solvente. O sólido resultante separado por centrifugação é lavado duas vezes com água deionizada, duas vezes com HCl (0,1M) e mais duas vezes com  $\text{H}_2\text{O}$ . O sólido é seco em dessecador a vácuo.

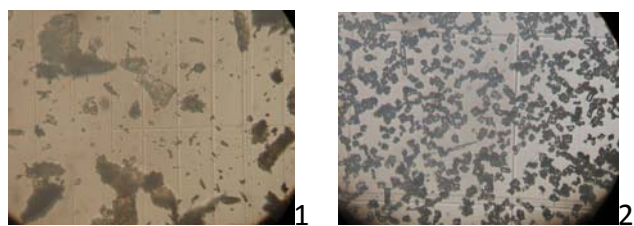
## RESULTADOS

O sólido resultante da síntese do acetilacetonato de hólmio apresenta cor branco-amarelada. Foi obtido de acordo com as condições descritas nos resultados da Tabela 1.

**TABELA 1** - Rendimento das sínteses do  $\text{Ho}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

| Síntese | Método  | Rendimento ( $\eta$ ) |
|---------|---|-----------------------|
| 1       | Ref. 3 - $[\text{n}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_8)/\text{n}(\text{Ho}^{3+})] = 68$ ajuste do pH-NH <sub>4</sub> OH | 30,60%                |
| 2       | $[\text{n}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_8)/\text{n}(\text{Ho}^{3+})] = 68$ ; ajuste do pH - NaOH                    | 81,78%                |
| 3       | $[\text{n}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_8)/\text{n}(\text{Ho}^{3+})] = 68$ ; ajuste do pH - NaOH                    | 99,34%                |
| 4       | $[\text{n}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_8)/\text{n}(\text{Ho}^{3+})] = 68$ ; ajuste do pH - NaOH                    | 77,60%                |
| 5       | $[\text{n}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_8)/\text{n}(\text{Ho}^{3+})] = 40$ ; ajuste do pH - NaOH                    | 99,70%                |
| 6       | $[\text{n}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_8)/\text{n}(\text{Ho}^{3+})] = 34$ ; regulação do pH - NaOH                 | 88,60%                |
| 7       | $[\text{n}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_8)/\text{n}(\text{Ho}^{3+})] = 34$ ; ajuste do pH - NaOH                    | 75,96%                |
| 8       | $[\text{n}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_8)/\text{n}(\text{Ho}^{3+})] = 34$ ; ajuste do pH - NaOH                    | 81,36%                |
| 9       | $[\text{n}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_8)/\text{n}(\text{Ho}^{3+})] = 34$ ; ajuste do pH - NaOH                    | 82,63%                |
| 10      | $[\text{n}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_8)/\text{n}(\text{Ho}^{3+})] = 34$ ; ajuste do pH -NH <sub>4</sub> OH       | 38,14%                |

O método utilizado na síntese do HoAcac pode influenciar a produção das partículas. Dependendo do método utilizado para síntese do HoAcac diferentes cristais são formados e isso afeta diretamente a sua solubilidade em clorofórmio (Figura 1 e 2). O produto foi analisado por microscopia ótica, espectroscopia de IV e de difração de Raio-X.



**Figura 1** - Cristais de HoAcac **Figura 2.** Cristais de HoAcac (sintetizados com NH<sub>4</sub>OH) (sintetizados com NaOH)

As micropartículas foram analisadas em microscópio ótico e em microscópio de varredura eletrônica (MEV). Pelo microscópio ótico observa-se as partículas redondas de tamanhos variados e algumas se apresentam na forma de aglomerados. Algumas micropartículas

aparentam estar cheias e outras parecem estar vazias devido a passagem de luz. Aparentemente as partículas que apresentam algum conteúdo têm um diâmetro semelhante. Provavelmente a interação do acetilacetato de hólmio com o polímero ajuda a controlar o tamanho das partículas sintetizadas. Foram utilizadas câmaras de Neubauer para avaliar o diâmetro das partículas e este varia de 30  $\mu\text{m}$  a 90  $\mu\text{m}$  com uma média de tamanho de aproximadamente 70m.

## CONCLUSÕES

Os resultados preliminares das análises das partículas “frias” indicaram um diâmetro na faixa de 20 a 60  $\mu\text{m}$  observadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV). Os espectros de difração de raio-X (DRX) e infravermelho foram compatíveis com os da literatura. O PLLA indicou ser um forte candidato uma vez que as micropartículas puderam ser sintetizadas com tamanho adequado. O estudo para otimização da síntese do acetilacetato de hólmio foi crucial pois dependendo deste resultado ocorre ou não a formação das micropartículas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Costa, 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; Medicine and Health, 2009
- [2] Costa, R.F.; Dissertação Mestrado Desenvolvimento de métodos de preparação de microesferas de polímero e resinas marcadas com Hólmio-166, CR, IPEN, p. 4, 2008
- [3] Zielhuis, S.W.; Nijssen, J.F.W. ;de Ross, R.; Krijger, G.C.; van Rijk, P.P.; Hennink, W.E.; van het Schip, A.D., Int. J. Pharm., 311, 69-74, 2006

## APOIO FINANCEIRO AO PROJETO

CNPq