INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

PLEITEANTES:

Ademar B. Lugão

Marcos Damasceno

PROJETO DE PESQUISA

# Determinação de Tamanho de Partícula no Desenvolvimento de Síntese e Controle de Qualidade de Citrato de Ítrio Coloidal para Radiosinovectomia

EDITAL INTERNO

Radiofarmácia IPEN Nº 3/2016

**Área de atuação no CR**

Estudos toxicológicos de radiofármacos

## Introdução

Os radiofarmacos aplicados na radiosinovectomia encontram-se basicamente particulados, na forma de coloides ou macroagregados, preferencialmente de natureza biodegradáveis. O controle no tamanho de partícula é fundamental no desenvolvimento de um radiofármaco para radiosinovectomia, a fim de evitar o *leaking* do radiofármaco, ou seja, para que não extravase material radioativo para fora da cavidade articular e se acumule em outras regiões do corpo. O tamanho ideal para que as partículas do radiofármaco permaneçam no espaço sinovial deve ser de 5 a 10 µm (EANM, 2003).

O silicato e citrato são os carreadores já utilizados para aplicações no joelho há muito tempo, porém existem outros materiais que estão sendo desenvolvidos e comercializados para essa mesma finalidade, como a hidroxiapatita, macroagregados de hidróxido férrico e microesferas poliméricas (SANTOS; BOLOGNESI, 2014; PANDEY et al., 2001). Apesar disso, existe ainda uma preferência pela administração do tradicional citrato-$^{90}Y$ por parte de alguns médicos, pois o citrato tende a ser disperso e biodegradado mais facilmente na cavidade sinovial em relação à outros materiais, como a hidroxiapatita (COUTO, 2009).

O citrato-$^{90}Y$ é obtido por reação de complexação entre o ânion citrato [$(C_6H_5O_7)^{3-}$ ou $Cit^{3-}$] e um cátion metálico $Y^{3+}$, em meio aquoso. Em condições ideais de síntese, este complexo é então precipitado em um sólido branco, tornando a solução branca e opaca (HUANG et al., 2011).

O desafio para o desenvolvimento do radiofármaco citrato-$^{90}Y$ está no controle de tamanho do coloide formado, levando-se em conta os parâmetros de síntese, bem como a escolha da técnica e métodos analíticos para determinação do tamanho de partícula. A literatura possui poucos trabalhos que abordam de maneira específica a síntese do coloide citrato de ítrio-90 para aplicação em radiosinovectomia; os poucos artigos sobre o tema trazem uma discussão pouco

aprofundada sobre tamanho de partículas, utilizando técnicas granulométricas pouco sofisticadas ou desatualizadas.

O Centro de Radiofarmácia do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (CR- IPEN) já registrou o interesse de alguns médicos pelo citrato de ítrio-90, de forma que o desenvolvimento do radiofármaco têm sido alvo de estudos dentro do escopo de pesquisa do IPEN.

Os primeiros resultados de um estudo recém-iniciado em nosso laboratório mostraram-se promissores quanto à obtenção do coloide de citrato de ítrio por precipitação e que a síntese pode ser ajustada de modo a modular o tamanho das partículas, modificando-se parâmetros como temperatura, agitação, tempo de reação, proporção dos reagentes.

Foram testadas as técnicas de difração a laser, micrografia de mev e sensoriamento de zona elétrica para acompanhamento do tamanho das micropartículas obtidas (fig.1).

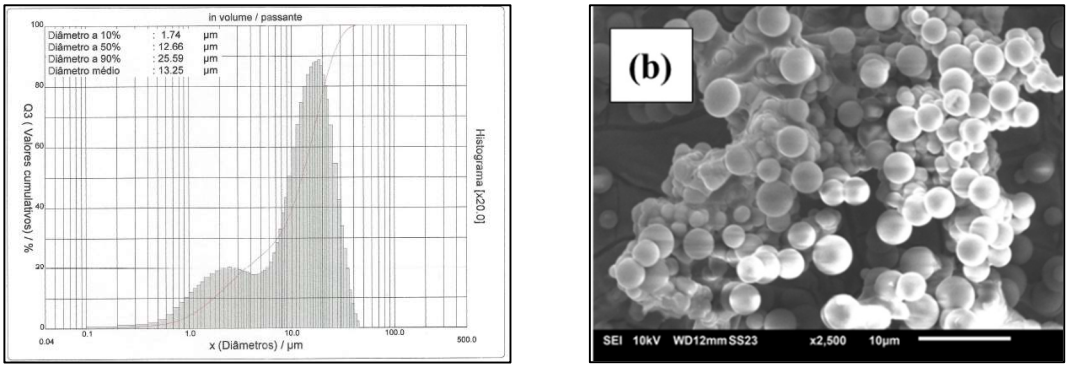


Fig.1 Distribuição granulométrica por Difração a Laser e Micrografia de MEV de amostra.

O propósito da apresentação deste projeto é a utilização da técnica de contagem de partículas por difração a lazer ou sensoriamento de zona elétrica (SZE), ambas mostraram ser indispensáveis para a continuidade do trabalho já iniciado, estas técnicas já vem sendo utilizadas em diversas indústrias farmacêuticas para avaliação de partículas, principalmente o SZE por fornecer a informação de concentração de partículas de suspensões, sendo muito indicada para fármacos injetáveis.

O orçamento para o projeto terá um custo aproximado de R$ 161.000,00, situando-se na Faixa B do edital.

| Orçamento | | |
|---|---|---|
| Equipamento | Quantidade | R$ |
| BECKMANN-COULTER Mult. 3 | 1 | 150.000,00 |
| Amostrador | 1 | 5.000,00 |
| Computador | 1 | 3.000,00 |
| Periféricos | 1 | 2.000,00 |
| Material de Apoio | 1 | 1.000,00 |

No cronograma de atividades são apresentadas as metas a serem alcançadas para a realização descritas.

| Cronograma de Atividades | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Tarefas | Mês(*) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1-Planejamento de Experimentos | | X | | | | |
| 2-Realização dos Experimentos | | X | X | X | X | |
| 3-Metodologia de Controle de Qualidade | | | | | X | |
| 4-Relatórios de Atividades | | | | | | X |
| 5-Patentes(se houver) | | | | | | X |

(*) cada número representa 4 meses de projeto

O projeto terá como representante o coordenador Dr. Ademar B. Lugão.

Coordenador: Dr. Ademar B. Lugão

Auxiliares: Me. Marcos O. Damasceno.

Caso haja interesse poderemos apresentar os resultados preliminares obtidos, em local pré-determinado por esta comissão de avaliação, de maneira a subsidiar ainda mais as conclusões quanto à viabilidade do projeto proposto.

## Referências Bibliográficas:


EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE, EANM**. Procedure Guidelines for Radiosynovectomy.** European Journal of Nuclear Medicine, v. 30, n. 3, 2003.

SANTOS, C. A. C.; BOLOGNESI, L. **Aplicações Terapêuticas em Medicina Nuclear**. Tekhne e Logos, v.5, n.2, 2014.

PANDEY, U.; MUKHERJEE, A.; CHAUDHARY, P.R.; PILLAI, M.R.A, VENKATESH, M. **Preparation and studies with $^{90}$Y-labelled particles for use in radiation synovectomy**. Applied Radiation and Isotopes, v. 55, p. 471-475, 2001

COUTO, R. M. **Desenvolvimento de Radiofármaco para Radiosinovectomia.** 2009. 102f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

HUANG Malian.; GUO Kai; MAN Zhenyong; CHEN Haohong; YANG Xinxin; XU Fangfang, ZHAO Jingtai. **Morphology controllable synthesis of yttrium oxide-based phosphors from yttrium citrate precursors**. Journal of Rare Earths, v. 29, n.9, p.830, 2011.