



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102018005231-4 A2



(22) Data do Depósito: 16/03/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 01/10/2019

(54) **Título:** IMOBILIZADOR PARA RADIOTERAPIA DO CÂNCER DA CABEÇA E PESCOÇO OBTIDO PELA IMPRESSÃO 3D DE NANOCOMPÓSITO POLIMÉRICO

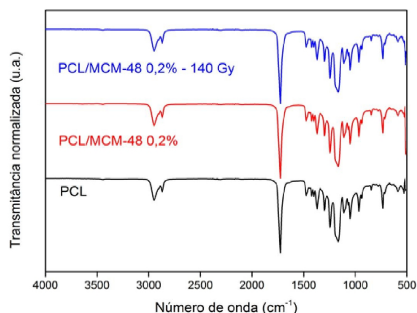
(51) **Int. Cl.:** C08J 3/02; C08F 2/04; C08J 3/09; C08J 3/28; C08F 2/06; (...).

(52) **CPC:** C08J 3/02; C08F 2/04; C08J 3/09; C08J 3/091; C08J 3/095; (...).

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.

(72) **Inventor(es):** SEVERINO ALVES JÚNIOR; CESAR LIBERATO PETZHOLD; MARCOS VINÍCIUS DA SILVA PAULA; LEANDRO ARAÚJO DE AZEVEDO.

(57) **Resumo:** A invenção refere-se à utilização de um nanocompósito PCL/MCM-48 0,2%, formado por materiais biocompatíveis, para confecção de um imobilizador utilizado no tratamento radioterápico do câncer de cabeça e pescoço. A adição de nanopartículas de MCM-48 minimizou os efeitos da radiação gama em dose terapêutica na PCL. O nanocompósito foi obtido a partir da adição de nanopartículas de MCM-48 e PCL a um solvente, sendo obtidos os filmes de nanocompósito através do método de evaporação do solvente. Por meio das técnicas de caracterização foi possível evidenciar que a MCM-48 teve um efeito de estabilização térmica e minimizou os efeitos da radiação gama na PCL. Os nanocompósitos serão processados em uma extrusora para a obtenção de filamentos os quais alimentarão uma impressora 3d para confeccionar o imobilizador a partir dos nanocompósitos.



IMOBILIZADOR PARA RADIOTERAPIA DO CÂNCER DA CABEÇA E PESCOÇO OBTIDO PELA IMPRESSÃO 3D DE NANOCOMPÓSITO POLIMÉRICO

01. A presente patente de invenção aborda a confecção de um imobilizador utilizado em radioterapia do câncer de cabeça e pescoço a partir de nanocompósitos formado pela PCL e nanopartículas de MCM-48.

02. A radioterapia é um ramo da medicina que busca o tratamento do câncer através da interação da radiação ionizante com tecidos e órgãos afetados. É uma técnica que tem como principal objetivo aplicar doses elevadas de radiação, com mínimos danos aos tecidos adjacentes (M. K. BUCCI, A. BEVAN, M. ROACH. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *Cancer Journal for Clinicians*, v. 55, p. 117-134, 2005).

03. A irradiação de neoplasias do cérebro, assoalho bucal, glândulas salivares dentre outras, necessita de aparatos que imobilizem o indivíduo com intuito de reprodutibilidade diária do tratamento, preservando os tecidos sadios (C. B. SAW, R. YAKOUB, C.A, ENKE, T. P, LAU, K. M, AYYANGAR. Immobilization devices for intensity-modulated radiation therapy. *Medical Dosimetry*, v. 26, p. 71-77, 2001).

04. O tratamento possui em geral duração de 1 mês e meio com doses fracionadas de 1,8 a 3 Gy, atingindo em torno de 70 Gy. Os imobilizadores são constituídos de materiais poliméricos, sendo ajustados a anatomia do paciente após aquecimento em banho térmico, ajustados por moldagem manual (C. P, LOCH, M. F. S, LIMA. Estudo da degradação dos imobilizadores utilizados em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. *Revista Matéria*, v. 15, p. 461-471, 2010).

05. Estes imobilizadores após dois ciclos tratamento apresentam deformações podendo ocasionar erros na localização e reprodutibilidade diária do tratamento.

06. Uma alternativa bastante promissora para solução deste problema seria a confecção de imobilizadores poliméricos contendo aditivos, que minimizem os efeitos da radiação na matriz polimérica.

07. A presente invenção propõe a confecção do imobilizador utilizado na radioterapia do câncer de cabeça e pescoço por nanocompósitos poliméricos de forma complementar ao estado da arte.

08. Com a utilização desses nanocompósitos, o problema das deformações nos imobilizadores decorrentes ao longo do tratamento poderiam ser resolvidos/minimizados, permitindo assim a reprodutibilidade do tratamento.

09. Os nanocompósitos mesmo possuindo vastas aplicações tecnológicas, também são aplicáveis a estabilização de polímeros contra os efeitos da radiação, aumentando a vida útil dos dispositivos construídos a partir de materiais poliméricos.

10. Outro fator relacionado está com a diminuição dos gastos com tratamento ao minimizar os efeitos da radiação no imobilizador.

11. Estes nanocompósitos quando formados por materiais biocompatíveis, fornecem uma alternativa eficiente e segura, resolvendo/minimizando dessa forma possíveis reações ao uso do material.

12. A adição de nanopartículas de MCM-48 a PCL, minimizando os efeitos da radiação no polímero, permite a utilização destes materiais na confecção do imobilizador.

13. A MCM-48 tem uma estrutura cúbica indexada no grupo espacial *Ia3d* possuindo 2 redes interpenetrantes. Estes materiais têm sido utilizados como catalisadores, carreadores de fármacos e na obtenção de compósitos poliméricos (T. KIM, P. Chung, V. S. LIM. Facile Synthesis of Monodisperse Spherical MCM-48 Mesoporous Silica Nanoparticles with Controlled Particle Size. *Chemistry of Materials*, v. 22, p. 5093-5104, 2010).

14. Enquanto a policaprolactona (PCL) é um polímero termoplástico, sintético pertencente a classe dos poli(α -hidróxi ácidos), composta por unidades de hexanoato ligadas por ligações ésteres. É um polímero hidrofóbico, semi-cristalino podendo atingir até 69% de grau de cristalinidade (M. LABET, W. THIELEMANS. Synthesis of polycaprolactone a review. *Chemical Society Reviews*, vol. 38, p. 3484-3504, 2009). Sendo comercialmente disponível, biocompatível, biodegradável e com baixa

temperatura de cristalização e fusão polimérica (D.F. BARRA, A. B. LUGAO, J. KAI, H. F. BRITO. Highly luminescent polycaprolactone films doped with diaquatrís(thenoytrifluoroacetato)europium(III) complex. *Journal of luminescence*, v. 167, p.85-90, 2015).

15. A principal propriedade da PCL é a sua biocompatibilidade, a qual torna o material bastante interessante para aplicações como implante, sistema de liberação controlada de fármacos e *scaffolds* na engenharia de tecidos dentre outras (M. LABET, W. THIELEMANS. Synthesis of polycaprolactone a review. *Chemical Society Reviews*, vol. 38, p. 3484-3504, 2009).

16. Quando adicionadas a PCL, as nanopartículas de MCM-48 apresentam boa interação e dispersabilidade.

17. Algumas metodologias têm sido descritas na literatura para obtenção de compósitos formados pela PCL e nanopartículas de sílica.

18. A obtenção do imobilizador ocorrerá em cinco etapas.

19. Na primeira etapa ocorreu a síntese das nanopartículas de MCM-48. Para a síntese usou 0,5g de Brometo de cetiltrimetil amônio (CTAB), 2,05g de F127 (Pluronic® F-127) diluído em 96 mL de água destilada, 43 mL de etanol (EtOH) e 10.05 g de solução de hidróxido de amônio à 29%, a mistura foi agitada até a formação de uma mistura homogênea, em seguida adicionou 1,8g de tetra etil ortosilicato (TEOS) a mistura foi agitado por 10 min até que a solução ficou turva e sendo mantida em repouso por 12 horas em temperatura ambiente, para condensação da sílica. A mistura foi centrifugada à 10000 rotações por minuto (rpm) e o sólido branco foi recuperado e lavado com água destilada e centrifugado novamente e foi seco à 70°C por 12 horas. Em seguida adicionou o sólido no reator de teflon com 8,5mL de água destilada, e fez o tratamento hidrotermal à 140°C por dois dias, objetivando retirar as fases orgânicas encapsulada na nanopartícula, posteriormente calcinou a 550°C por 4 horas para retirada de toda fase orgânica. Restando apenas a sílica MCM-48 (ver Figura 1).

20. A segunda etapa, consistiu na obtenção dos nanocompósitos formados pela PCL e MCM-48 através do método de evaporação do solvente. Nesta etapa, a PCL e a

MCM-48 (750 mg do polímero e 1,5 mg de MCM-58), foram adicionados ao solvente clorofórmio (20 mL), e submetidos a agitação em frasco fechado por 24 horas. Após este tempo a solução contendo a PCL com MCM-48 foi derramada em uma placa de petri de 15 cm de diâmetro e ocorreu a liberação lenta do solvente em ar a temperatura ambiente por 48 horas, após a evaporação os filmes de nanocompósitos foram secos a vácuo por 48 horas, obtendo um filme de nanocompósito com 0,2 % de MCM-48 (PCL/MCM-48 0,2%).

21. A terceira etapa é obtenção do corte dos filmes de nanocompósitos, os quais foram cortados manualmente com uma tesoura, com dimensões aproximadas de 2 por 2 mm.

22. A quarta etapa é obtenção do filamento dos nanocompósitos, a qual será realizada em uma extrusora, modelo Filastruder, a 120 °C.

23. A quinta etapa é a impressão do imobilizador em escala laboratorial por impressão 3D. O imobilizador foi obtido utilizando o software Solid Works (Figura 2). A impressora utilizada para impressão é a Cliever 3D - CL2 Pro, a qual utiliza como alimentação um filamento com 1,75 mm de diâmetro, com diâmetro do bico de 4 mm e tolerância dimensional de 0,2 mm. Os filamentos obtidos na quarta etapa alimentarão a impressora, para realizar a confecção da peça na temperatura de 90 °C.

24. O imobilizador será obtido com as seguintes características: 21 cm de largura por 23 cm de comprimento e 3 mm de altura. Possuindo colunas, formadas por furos, alternados em 1mm uma em relação a outra e espaçadas em 3mm. Cada coluna será formada por furos com dimensões de 2 por 4 mm com distância de 2 mm entre cada furo.

25. A caracterização dos filmes de PCL e nanocompósito PCL/MCM-48 0,2% antes e após a radiação gama em dose terapêutica de radiação (140 GY), foram realizadas através de: Espectroscopia por absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), microscopia eletrônica de varredura, análise termogravimétrica (TGA), ensaios mecânicos e cromatografia por permeação em gel (GPC).

26. Os espectros de FTIR obtidos para PCL, PCL/MCM-48 0,2% antes e após a radiação gama (Figura 3) foram semelhantes, não revelando a presença das nanopartículas. Tal comportamento é atribuído a baixa concentração de nanopartículas e a sua alta dispersão (M. B. C. MATOS, A. P. PIEDADE, C. ALVARES-LORENZO, A. CONCHEIRO, M. E. M. BRAGA. Dexamethasone-loaded poly(ϵ -caprolactone)/ silica nanoparticles composites prepared by supercritical CO₂ foaming/ mixing and deposition. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 456, p. 269-281, 2013). Em adição a exposição à radiação não provocou maiores alterações na estrutura da PCL.

27. Imagem de MEV revelou que o nanocompósito apresentou uma boa distribuição das nanopartículas na matriz polimérica, sem a necessidade da adição de agentes de modificação de superfície (Figura 4). A boa compatibilidade entre o polímero e as nanopartículas de MCM-48 pode ser explicada pela alta distribuição de poros na estrutura tridimensional giroide da sílica T. KIM, P. Chung, V. S. LIM. Facile Synthesis of Monodisperse Spherical MCM-48 Mesoporous Silica Nanoparticles with Controlled Particle Size. *Chemistry of Materials*, v. 22, p. 5093-5104, 2010).

28. Para a amostra irradiada a 140 Gy é observado a perda da estrutura esférica para as nanopartículas de sílica, distribuídas na matriz polimérica (Figura 5).

29. As curvas para PCL e PCL/MCM-48 0,2% antes e após a exposição à radiação (Figura 6) apresentaram o mesmo comportamento de degradação térmica, possuindo uma etapa de perda de massa entre 300 a 500 °C. Este evento é atribuído a decomposição da cadeia polimérica (S. MALLAKPOUR, N. NOURUZI, N. Effect of modified ZnO nanoparticles with biosafe molecule on the morphology and physiochemical properties of novel polycaprolactone nanocomposites. *Polymer*, v. 89, p. 94-101, 2016).

30. A figura 7 reporta as temperaturas de 5% ($T_{5\%}$) e 10% ($T_{10\%}$) de decomposição. De acordo com o observado a $T_{5\%}$ e $T_{10\%}$ da PCL iniciam em 323 e 346 °C respectivamente, enquanto que os nanocompósitos antes e após a exposição a radiação, apresentaram maiores valores para $T_{5\%}$ e $T_{10\%}$, com a $T_{5\%}$ da amostra PCL/MCM-48 0,2% sendo 43 °C maior que a PCL.

31. O aumento da estabilidade térmica é atribuído a boa dispersabilidade e a forte interação estabelecida entre as NPs e a matriz polimérica (grupo silanol e carbonila) dispersão (M. B. C. MATOS, A. P. PIEDADE, C. ALVARES-LORENZO, A. CONCHEIRO, M. E. M. BRAGA. Dexamethasone-loaded poly(ϵ -caprolactone)/silica nanoparticles composites prepared by supercritical CO₂ foaming/ mixing and deposition. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 456, p. 269-281, 2013).

32. Estes dois fatores restringiram a mobilidade das cadeias poliméricas, aumentando a estabilidade térmica do polímero. Associado ao fato que as nanopartículas podem ter atuado como uma barreira, maximizando a isolação do calor, dificultando a permeabilidade dos produtos voláteis, originados durante a degradação do material (S. MALLAKPOUR, A. BARATI. Efficient preparation of hybrid nanocomposite coatings based on poly(vinyl alcohol) and silane coupling agent modified TiO₂ nanoparticles. *Progress in Organic Coating*, v. 71, p. 391-398, 2011).

33. Uma pequena redução em T_{5%} e T_{10%} da amostra irradiada foi observada, isto pode ser explicado pela formação de centros reativos durante a exposição à radiação, os quais podem acelerar o processo de degradação térmica (W. B. SILVA, K. A. S, AQUINO, H. M. VASCONCELOS, E. S. ARAÚJO. Influence of copper chloride and potassium iodide mixture in poly(vinyl chloride) exposed to gamma irradiation. *Polymer degradation and Stability*, v. 98, p. 241-245, 2013).

34. Os resultados das medidas de ensaios mecânicos para PCL e PCL/MCM-48 0,2%, antes e após a exposição à radiação gama são apresentados na figura 8. O valor de ϵ para PCL-MCM-48 0,2% aumentou em torno de 25% quando comparado com a polímero não irradiado. Este aumento no valor de ϵ significou um aumento na rigidez do polímero. A possível explicação é a interação estabelecida entre a MCM-48 e a matriz polimérica.

35. Enquanto que os filmes de PCL e PCL/MCM-48 0,2% irradiados apresentaram um acréscimo para o valor de ϵ . O aumento para o valor de ϵ , foi de 31,6 e 29,1% para PCL e PCL/MCM-48 0,2% irradiados, respectivamente, comparados com o filme de PCL. O menor decréscimo do valor de ϵ para PCL/MCM-48 0,2% -140 Gy é explicado pela ação estabilizante da MCM-48 na matriz de PCL.

36. A figura 9 apresenta massa molar média, M_n , a massa molar ponderal média M_w e a polidispersividade (M_n/M_w), para: filme de PCL, filme de PCL-140 Gy, PCL MCM-48 0.2%, PCL MCM-48 0.2%-140 Gy.

37. O filme de PCL sem a adição de MCM-48, exposto a radiação, apresentou uma redução de 1,67% na M_n em relação ao filme de PCL não irradiado, indicando o efeito de cisão de cadeias.

38. Entretanto a amostra PCL MCM-48 0.2%-140 Gy, apresentou uma M_n de 0,67% em relação ao filme de PCL não irradiado, indicando também a cisão de cadeias, porém em menor grau que o filme de PCL irradiado.

39. Com estes resultados observa-se a tendência de proteção radiolítica do polímero após a adição de 0,2% da MCM-48, a qual deve ter atuado na proteção radiolítica, absorvendo a energia das moléculas excitadas de PCL via transferência intermolecular dissipando esta energia na forma de calor ou reagindo com os radicais livres formados durante a exposição aos raios gama, minimizando os efeitos da radiação nas cadeias poliméricas.

40. Maiores investigações são necessárias para desvendar o real efeito das nanopartículas sobre a estabilização radiolítica da PCL.

41. Breve descrição das figuras. As características e vantagens da presente invenção se tornarão aparentes na descrição detalhada das características e resultados preferidos da invenção, com referências as figuras anexas.

42. FIGURA 1. Estrutura química da sílica MCM-48 com destaque para o grupo silanol (Si-OH).

43. FIGURA 2. Obtenção do imobilizador em escala laboratorial por impressão 3D.

44. Figura 3. Espectros de FTIR para PCL, PCL/MCM-48 0,2%; PCL/MCM-48 0,2% - 140Gy.

45. Figura 4. SEM imagens para PCL/MCM-48 0,2%.

46. Figura 5. SEM imagens para PCL/MCM-48 0,2% - 140 Gy

47. Figura 6. Curvas de TGA para PCL, PCL/MCM-48 0,2% e PCL/MCM-48 0,2% - 140 Gy.

48. Figura 7. Propriedades térmicas de PCL, PCL/MCM-48 0,2% e PCL/MCM-48 0,2% -140 Gy.

49. Figura 8. Propriedades mecânicas para PCL, PCL - 140Gy, PCL/MCM-48 0,2% e PCL/MCM-48 0,2% - 140 Gy.

50. Figura 9. Dados de cromatografia por permeação em gel para amostras antes e após irradiação.

REINVINDICAÇÕES

01. Imobilizador para ser utilizado durante a exposição à radiação no tratamento do câncer da cabeça e pescoço, caracterizado por uma máscara termoplástica obtida a partir da PCL possuindo 0,2% de nanopartículas esféricas de MCM-48.

02. Imobilizador para ser utilizado durante a exposição à radiação no tratamento do câncer da cabeça e pescoço de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por abordar a obtenção dos nanocompósitos através da adição da PCL e nanopartículas de MCM-48 ao solvente clorofórmio com a posterior agitação do sistema formado e obtenção dos filmes de nanocompósitos através do método de evaporação do solvente.

03. Imobilizador para ser utilizado durante a exposição à radiação no tratamento do câncer da cabeça e pescoço de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser formado entre a PCL e as nanopartículas esféricas da MCM-48, as quais minimizam os efeitos da exposição à radiação gama em dose terapêutica na PCL.

04. Imobilizador para ser utilizado durante a exposição à radiação no tratamento do câncer da cabeça e pescoço de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser formado por formado entre a PCL e as nanopartículas esféricas da MCM-48, as quais melhoram as quais realizam a estabilização térmica da PCL.

05. Imobilizador para ser utilizado durante a exposição à radiação no tratamento do câncer da cabeça e pescoço de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo corte manual dos nanocompósitos.

06. Imobilizador para ser utilizado durante a exposição à radiação no tratamento do câncer da cabeça e pescoço de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a formação do filamento, que será obtido pelo processo de extrusão na forma de filamento do nanocompósito, PCL/MCM-48 0,2%, o qual alimentará uma impressora 3d realizando a confecção do imobilizador.

FIGURAS

FIGURA 1

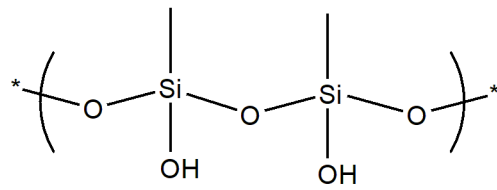


FIGURA 2

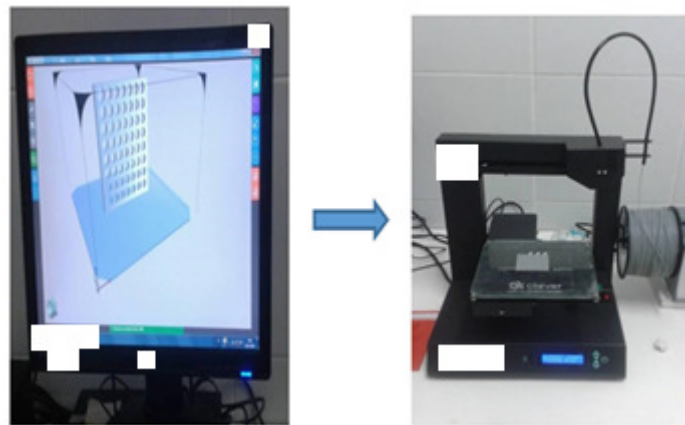


FIGURA 3

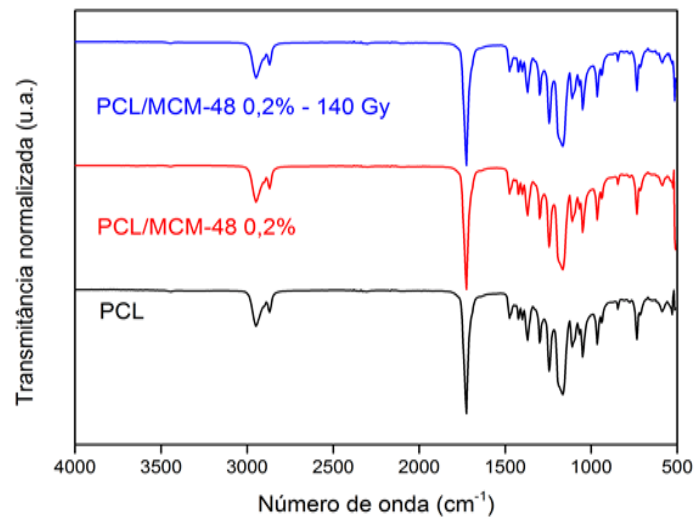


FIGURA 4

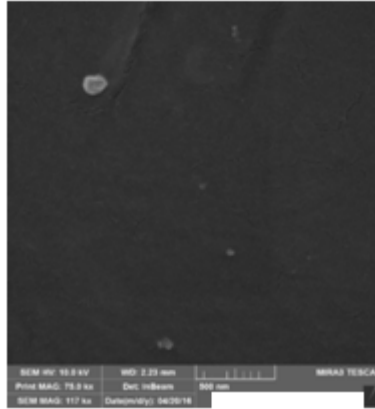


FIGURA 5

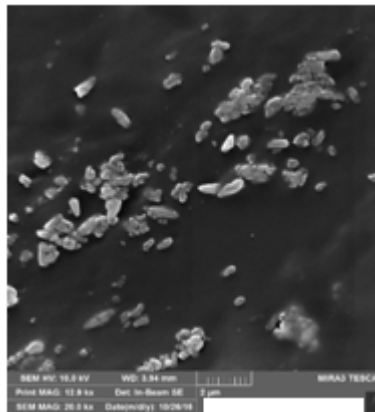


FIGURA 6

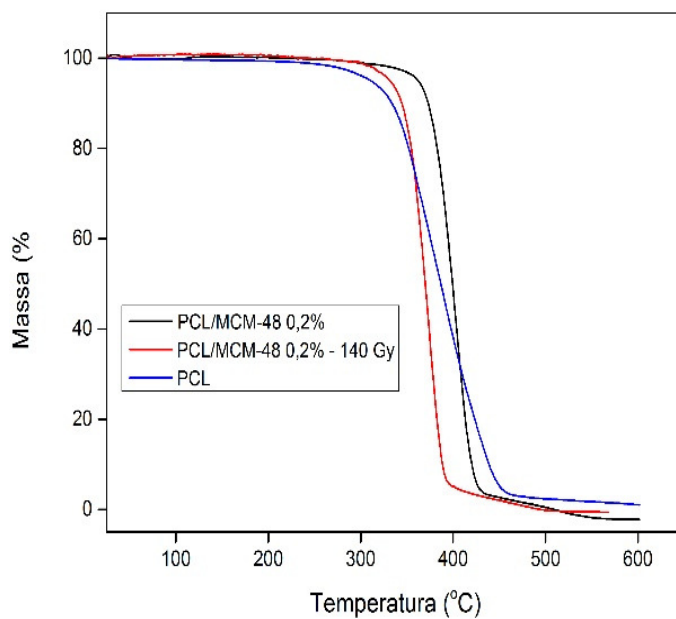


FIGURA 7

Amostra	^a T _{5%} (°C)	^b T _{10%} (°C)
PCL	323	346
PCL/MCM-48 0,2%	366	378
PCL/MCM-48 0,2% - 140 Gy	362	372

FIGURA 8

Amostra	Alongamento na ruptura (%) - γ	Resistência a tração na ruptura (Mpa) - σ	Módulo de elasticidade (Mpa) - ϵ
PCL	220,6	5,9	183,8
PCL-140 Gy	377,9	12,0	241,9
PCL/MCM-48 0,2%	317,8	13,7	229,25
PCL/MCM-48 0,2% - 140 Gy	411,8	12,9	237,4

FIGURA 9

Amostra	Mn	Mw	Mw/ Mn
PCL- sol	141156	218349	1,547
PCL-140 Gy	138795	213448	1,54
PCL MCM-48 0,2%-140 Gy	140203	215,896	1,54

RESUMO**IMOBILIZADOR PARA RADIOTERAPIA DO CÂNCER DA CABEÇA E PESCOÇO
OBTIDO PELA IMPRESSÃO 3D DE NANOCOMPÓSITO POLIMÉRICO**

A invenção refere-se à utilização de um nanocompósito PCL/MCM-48 0,2%, formado por materiais biocompatíveis, para confecção de um imobilizador utilizado no tratamento radioterápico do câncer de cabeça e pescoço. A adição de nanopartículas de MCM-48 minimizou os efeitos da radiação gama em dose terapêutica na PCL. O nanocompósito foi obtido a partir da adição de nanopartículas de MCM-48 e PCL a um solvente, sendo obtidos os filmes de nanocompósito através do método de evaporação do solvente. Por meio das técnicas de caracterização foi possível evidenciar que a MCM-48 teve um efeito de estabilização térmica e minimizou os efeitos da radiação gama na PCL. Os nanocompósitos serão processados em uma extrusora para a obtenção de filamentos os quais alimentarão uma impressora 3d para confeccionar o imobilizador a partir dos nanocompósitos.