



(21) BR 102022026315-9 A2

(22) Data do Depósito: 22/12/2022

(43) Data da Publicação Nacional:
02/07/2024

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(54) **Título:** COMPOSTO DE BORO E CURCUMINA COMO PROMISSOR RADIOFÁRMACO NA TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS

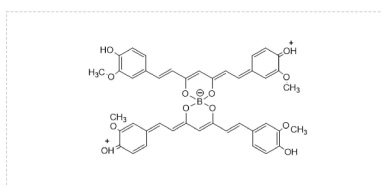
(51) **Int. Cl.:** A61K 33/22; A61K 31/12; A61P 35/00.

(52) **CPC:** A61K 33/22; A61K 31/12; A61P 35/00.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO; UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO; CENTRO REGIONAL DE CIÊNCIAS NUCLEARES DO NORDESTE.

(72) **Inventor(es):** MONICA FREIRE BELIAN; WAGNER EDUARDO DA SILVA; DANIELLE DIAS NEVES; EUDICE CORREIA VILELA; TERESINHA GONCALVES DA SILVA.

(57) **Resumo:** COMPOSTO DE BORO E CURCUMINA COMO PROMISSOR RADIOFÁRMACO NA TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS. A presente invenção trata-se de um composto de boro com curcumina que apresenta atividade antitumoral, consistindo assim, em um composto promissor para ser usado na Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro no tratamento do câncer, atuando como um radiofármaco. A presente invenção apresentou atividade antineoplásica através de modelo animal, camundongos machos (*Mus musculus*) da linhagem Swiss com aproximadamente 60 dias de vida, com células tumorais implantadas na região subaxilar do tipo Carcinoma de Ehrlich de 30%. Em testes *in vitro*, foi observada citotoxicidade em linhagens celulares de células HeLa (ATCC CCL-2) e carcinoma colorretal de humanos (HCT116), de 100 e 97% respectivamente; e atoxicidade em células normais das linhagens de células epiteliais de rim de macaco (Vero) e em fibroblastos de camundongo (L929). A capacidade do composto atuar como radiofármaco foi comprovada após ensaio de irradiação com feixe de nêutrons térmicos provenientes de um reator contendo fontes de AmBe pelo período de 7 dias. Após esse período de irradiação foi possível observar taxas de conversão $^{10}\text{B} \rightarrow ^7\text{Li} > 99\%$, corroborando com sua ação como radiofármaco antineoplásico.



COMPOSTO DE BORO E CURCUMINA COMO PROMISSOR RADIOFÁRMACO NA TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS

Campo da invenção

[001] A presente invenção trata-se de um composto de boro, enriquecido com boro-10, contendo em sua estrutura dois ligantes curcuminatos, apresentando este composto atividade antitumoral comprovada através de modelo animal, camundongos machos (*Mus musculus*) da linhagem *Swiss* com aproximadamente 60 dias de vida, com células tumorais implantadas na região subaxilar do tipo Carcinoma de *Ehrlich* foi de 30%. A referida invenção apresentou menor toxicidade quando comparado a padrões do mercado farmacológico, uma vez que a referida invenção se enquadrrou na categoria 4, segundo análise toxicológica do protocolo OECD 423. Em testes *in vitro*, foi observada citotoxicidade em linhagens celulares de células HeLa (ATCC CCL-2) e carcinoma colorretal de humanos (HCT116), de 100 e 97% respectivamente; e atoxicidade em células normais das linhagens de células epiteliais de rim de macaco (Vero) e em fibroblastos de camundongo (L929). A capacidade do composto atuar como radiofármaco foi comprovada após ensaio de irradiação com feixe de nêutrons térmicos provenientes de um reator contendo fontes de AmBe pelo período de 7 dias. Após esse período de irradiação foi possível observar taxas de conversão $^{10}\text{B} \rightarrow ^7\text{Li} > 99\%$, corroborando com sua ação como um radiofármaco antineoplásico. A presente invenção pode ser aplicada à área de saúde, como radiofármaco antineoplásico capaz de promover menores efeitos colaterais garantindo melhor qualidade de vida aos pacientes que são submetidos aos tratamentos contra o câncer.

Fundamentos da invenção

[002] A Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro (TCNB) é um tratamento radioterápico considerado binário, constituído de dois procedimentos terapêuticos, sendo o primeiro caracterizado pela administração de um composto enriquecido à base de ^{10}B . O segundo procedimento consiste na irradiação do paciente através de um feixe colimado e filtrado de nêutrons epitérmicos, cujas energias são próximas de 2 keV.

Os nêutrons epitérmicos penetram no tecido e são termalizados (0,0253 eV), produzindo poucos efeitos no tecido, porém são suficientes para promover a fissão do núcleo de ^{10}B , convertendo-o a lítio, ao mesmo tempo em que libera partícula alfa capaz de matar células tumorais. Dessa forma, o sucesso do processo depende inteiramente da deposição de ^{10}B em células tumorais, uma vez que a radiação ionizante gerada é pouco penetrante. A maior atividade metabólica celular tumoral justifica a alta concentração dos compostos de boro nestas células, cerca de 3:1 e 4:1 entre células tumorais e células normais (Barth, R. F., Coderre, J. A., Vicente, M. G. H., Blue, T. E. *Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects. Clin. Cancer Res.* **2005**, 11 (11), 3987). Sendo assim, os compostos à base de ^{10}B podem possuir algumas características, à nível molecular, que contribuam ainda mais para a captação celular dos mesmos, ou seja, entre os requisitos podemos citar (i) o caráter anfifílico; (ii) possuir constituintes moleculares de fácil reconhecimento celular, aumentando assim a seletividade para células tumorais e conseqüente aumento da taxa de captação celular, a qual deve ser, preferivelmente, da ordem de 10^9 núclídeos de ^{10}B intracelular; (iii) captura de nêutrons suficiente para promover 10 reações nucleares por célula; (iv) alta taxa de conversão $^{10}\text{B} \rightarrow ^7\text{Li}$; (v) liberação de espécies inócuas no sistema biológico, bem como, (vi) ter baixa toxicidade e ser facilmente excretado após o tratamento (Laurentia, G. N.; Rodica, A. M. *Boron neutron capture therapy: delivery agents used in boron administration. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology* **2016**, 1, 25).⁴

[003] Os primeiros testes, baseados nos princípios de BNCT, foram iniciados entre os anos de 1951 e 1961 no Laboratório Nacional de *Brookhaven*, no Instituto de Tecnologia de *Massachussets* e no Hospital Geral de *Massachussetts*. Os testes foram realizados em pacientes portadores de tumores cerebrais utilizando o tetraborato de sódio, porém os resultados não foram promissores devido aos efeitos colaterais produzidos e toxicidade associada à falta de seletividade do composto, apresentando razões de concentração tecido sadio/tumor e tumor/sangue baixos (1:1); altas concentrações de ^{10}B no sangue e em células saudáveis, provocando uma dose de 100 Gy no local, o que ocasionava destruição do endotélio capilar e falha no sistema vascular cerebral (Slatkin, D. N. *A history of boron neutron capture therapy of brain tumors. Brain* **1991**, 114, 1609).

[004] Em 1951, o borato de sódio ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) começou a ser testado clinicamente no *Brookhaven National Laboratory*, sendo administrado na forma de solução aquosa (96%) pela via intravenosa. Em seguida, foi preparado pentaborato de sódio com D-glucose na relação molar 2:1, com a finalidade de aumentar sua solubilidade e minimizar a toxicidade aparente dos compostos de boro (Godwin, J. T., Farr L.E., Sweet, W. H., Robertson, J.S. *Pathological study of eight patients with glioblastoma multiforme treated by neutron capture therapy using boron 10. Cancer* **1955**, 8, 601); (Easterday, O. D., Farr, L. E. *Alteration of borate toxicity by D-glucose. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1961**, 132, 392). Na mesma época, foram investigadas uma série de derivados monossubstituído do ácido fenilborônico, os quais foram classificados como de primeira geração. Apesar dos esforços esses compostos apresentaram sérios problemas, como a falta de seletividade ao alvo, baixa solubilidade em água e baixo alcance a tumores cerebrais (dificuldades para atravessar a barreira hemato-encefálica).

[005] Com a finalidade de solucionar problemas de seletividade, a partir do ano de 1960 foram sintetizados pela primeira vez boranos poliédricos, os quais foram classificados como compostos de 2ª geração (Knoth, W. H., Sauer, J. C., England, D. C., Hertler, W. R., Muetterties, E. L. *Chemistry of borons. XIX Derivative Chemistry of B10H10-2 and B12H12-2. J. of the American Chem. Society* **1964**, 86, 3973). Uma série de estudos clínicos utilizando o borocaptato de sódio ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ – BSH), o qual foi sintetizado no Instituto de Pesquisa de Shionogi (Japão), foram iniciados neste mesmo ano (Soloway, A. H., Hatanaka, H., Davis, M. A. *Penetration of Brain and Brain Tumor. VII Tumor-Binding Sulfhydryl Boron Compounds. J. Med. Chem.* **1967**, 10, 714). O estudo foi conduzido com 140 pacientes que apresentavam cânceres cerebrais de diversos tipos e em diversos estágios, os quais passaram por cirurgia para retirada de tumor e após uma semana, os pacientes receberam a dose de 80 mg/kg de BSH, aplicada pela veia carótida. Após 12 horas de administração do BSH, foi realizada uma craniotomia nos pacientes e subsequente irradiação com nêutrons térmicos (Sweet, W. H. *Early history of development of boron neutron capture therapy of tumors. J. Neurooncol.* **1997**, 33, 19). Os resultados do tratamento foram promissores, onde os pacientes com glioblastoma multiforme obtiveram taxa de sobrevida de 60% após 5 anos do tratamento, e taxa de sobrevida de 10% após 10 anos.

[006] Em 1985, o p-borofenilalanina (BPA) iniciou ensaios clínicos, e, atualmente pacientes diagnosticados com melanoma cutâneo ou melanoma metastático vem sendo tratados de forma eficiente com este composto nos Estados Unidos e Argentina (Wongthai, P., Hagiwara, K., Miyoshi, Y., Wiriyasermkul, P., Wei, L., Ohgaki, R., Kato, I., Hamase, K., Nagamori, S., Kanai, Y. *Boron phenylalanine, a boron delivery agent for boron neutron capture therapy, is transported by ATB⁰⁺, LAT1 and LAT2. Cancer Science* **2015**, 106 (3), 279), (Watanabe, T., Tanaka, H., Fukutani, S., Suzuki, M., Hiraoka, M., Ono, K. *L-phenylalanine preloading reduces the ¹⁰B(n,α)⁷Li dose to the normal brain by inhibiting the uptake of boron phenylalanine in boron neutron capture therapy for brain tumors. Cancer Letters* **2016**, 370, 27).

[007] Em 1988, um novo programa para estudos para a Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro foi criada através da parceria entre o Centro Médico de Harvard e MIT, com o objetivo de elaborar uma nova série de pesquisas divididas em três etapas: (i) escalonamento de dose no tecido sadio, toxicidade da radiação e composto químico, onde foram avaliados os níveis de segurança e de aceitabilidade; (ii) escalonamento de dose no tumor (dose controle), buscando uma dose-nível para controlar o câncer; e (iii) estudo randômico aplicando dose controle do tumor e dose máxima tolerada pelo tecido sadio para analisar a dose máxima que o tecido saudável suportaria e a dose de controle do tumor.

[008] Diversos países começaram o estudo sistemático de compostos de boro. Em 2001, pesquisadores da Universidade de Pavia iniciaram os estudos desses compostos através da irradiação de nêutrons térmicos em fígado humano. O experimento realizado *in vitro* teve o órgão alterado através do carcinoma do cólon e irradiado após a adição controlada de ¹⁰B (Zonta, A., Pinelli, T., Prati, U., Roveda, L., Ferrari, C., Clerice, A., Zonta, C., Mazzine, G., Dionigi, P., Altieri, S., Bortolussi, S., Bruschi, P., Fossati, F. *Extra-corporeal liver BNCT for the treatment of diffuse metastases: what was learned and what is still to be learned. Applied Radiation Isotopes* **2009**, 67, 1870). Em 2010, a National Tsing-Hua University em Hsin-Chu em Taiwan, através do uso do Tsing-Hua Open Pool Reactor (THOR), o qual fornece uma fonte de nêutrons epitérmicos de alta qualidade para pesquisas básicas e clínicas da terapia de captura de nêutrons; iniciou pesquisas avançadas com compostos de boro. A China é um dos

países onde a prevalência de casos de cânceres de cabeça e pescoço é considerada endêmica, e por isso, o país tem se envolvido no desenvolvimento de novos quelatos de boro que possuam mais eficácia e menores efeitos colaterais (Wang, L-W., Hsueh Liu, Y-W., Chou, F-I., Jiang, S-H. *Clinical trials for treating recurrent head and neck cancer with boron neutron capture therapy using the Tsing-Hua Open Pool Reactor. Cancer Commun. (Lond)* 2018, 38, 37) (Kankaanranta, L., Seppälä, T., Koivunoro, Y., Saarilahti, K., Atula, T., Collan, X. J., Salli, E., Kortensniemi, K. M., Uusi-Simola, K. J., Valimäki, P., Makitie, A., Seppänen, M., Minn, H., Revitzer, H., Kouri, M., Kotiluoto, P., Seren, T., Tech, L., Auterinen, I., Savolainen, S., Joensuu, H. *Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: final analysis of a phase I/II trial. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* **2012**, 82(1), e67–e75).

[009] A quarta geração dos compostos de boro surgiram com a finalidade de melhorar a seletividade, eficiência e entrega intracelular, diminuição dos efeitos colaterais e aumento da expectativa de vida dos pacientes. Em 2017 foi desenvolvido um novo conjugado de copolímeros, poli(etilenoglicol)-b-poli(ácido glutâmico) – pEG e o borocaptato de sódio (BSH), o qual teve como objetivo maior penetração nos tecidos tumorais e melhorar a distribuição (homogeneidade) dos clusters de boro. Os resultados demonstraram um aumento na captação celular e acumulação tumoral, quando comparada com compostos que não contém pEG e o copolímero de BSH. Esses resultados permitiram um maior espaço intracelular na maioria das células tumorais, colaborando com a efetiva retirada dos tumores após a terapia (Mi, P., Yanagie, H., Dewi, N., Yen, H., Liu, X., Suzuki, M., Sakurai, Y., Ono, K., Takahashi, H., Cabral, H., Kataoka, K., Nishiyama, N. *Block copolymer-boron cluster conjugate for effective boron neutron capture therapy of solid tumors. Journal of Controlled Release* **2017**, 254, 1).

[0010] Atualmente, busca-se avaliar a eficácia da Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro realizando estudos e testes clínicos em outros tipos de neoplasias malignas como tumores de pescoço, metástase de fígado e melanoma. Estes testes estão sendo realizados em diversos países, como Estados Unidos, Canadá, China, Japão, Taiwan, Argentina e Brasil (Garabalino, M. A., Hughes, A. M., Molinari, A. J., Heber, E. M., Pozzi, E. C., Cardoso, J. E., Colombo, L. L., Nievas, S., Nigg, D. W., Aromando, R. F., Itoiz, M.

E., Trivillin, V. A., Schwint, A. E. Boron neutron capture therapy (BNCT) for treatment of liver metastases: biodistribution of boron compounds in an experimental model. Radiat. Environ. Biophys. **2011**, 50, 199); (Faião-Flores, F., Coelho, P.R.P., Muniz, R.O.R., Souza, G.S., Arruda-Neto, J., Maria, D.A. Antitumor potential induction and free radicals production in melanoma cells by Boron Neutron Capture Therapy, *Appl. Radiat. and Isot.* **2011**, 69, 1748). Os resultados positivos dos testes clínicos têm incentivado a pesquisa e síntese de novos compostos que tenham a presença do isótopo ^{10}B para futura aplicação na BNCT.

[0011] Como uma opção de aumentar o percentual de inibição tumoral foi utilizada a curcumina como ligante no complexo de boro, fruto de estudo desta presente patente, como um agente de efeito sinérgico. A curcumina é composto bioativo isolado da *Curcuma longa linn*, trata-se do polifenol [(E, E)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)1,6-heptadieno-3,5-diona] e tem suas atividades biológicas amplamente estudadas tendo sido demonstradas ações principalmente como antitumoral, anti-inflamatória e antioxidante (Aggarwal, B. B.; Harikumar, K. B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **2009**, 41, 40–59); (Bisht, S.; Feldmann, G.; Soni, S.; Ravi, R.; Karikari, C.; Maitra, A. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin (nanocurcumin): a novel strategy for human cancer therapy. *Journal of Nanobiotechnology* **2007**, 5 3). Os componentes que constituem a cúrcuma são chamados curcuminóides e incluem principalmente a curcumina, a desmetoxicurcumina e a bisdemetoxicurcumina (Çikrikçi, S.; Mozioglu, E.; Yilmaz, H. Biological Activity of Curcuminoids Isolated from *Curcuma longa*. *Academy of Chemistry of Globe Publications*, v.2, n.1, p.19-24, 2008), e os efeitos biológicos e terapêuticos atribuídos à cúrcuma derivam principalmente da curcumina.

[0012] O uso de curcumina na determinação de boro já é relatada na literatura devido as propriedades colorimétricas desse composto. A síntese do composto boro-curcumina foi relatada primeiramente em 1939, com o objetivo de propor um método de quantificação de boro em solos (Naftel, J. A., *Analytical Chemistry* **1939**, 1(407), 7016). Após essa publicação, a obtenção da rosocianina foi relatada apenas com o objetivo de

quantificação de boro (Dible, W.T., E. Truog, E.; Berger, K. C. *Analytical Chemistry* **1954**, 26: 418-421); (Goward, G.W.; Wiederkehr, V. R. *Analytical Chemistry* **1963**, 53: 1542-1545); (Hayes, M.R.; Metcalfe, J. *Analyst* **1962**, 87: 956-969). Em busca de literatura não-patentária não foi verificada a síntese da rosocianina enriquecida com boro-10 e aplicada como radiofármaco. Com isso foram realizadas buscas em bases de patentes acerca do objeto da presente patente, a rosocianina, e não foram encontradas aplicações desse composto proposto como radiofármaco antitumoral.

[0013] A patente BR 10 2019 014449 1 A2 propõe a utilização da curcumina como um dos componentes do medicamento oral para tratar lipedema, apresentando resultados promissores. Esta patente difere completamente quanto a presente invenção, composto aplicado e utilização comprovada. A presente invenção propõe a utilização de um quelato com boro-10/curcumina como radiofármaco antineoplásico.

[0014] Na patente BR 11 2020 019768 8 A2 é descrita uma formulação compreendendo melatonina, curcumina e cannabis, especificamente THC isoladamente ou com CBD, aplicado no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central. Nesta patente a curcumina não é ligada a boro para compor formulação, o que difere quanto ao objeto patenteável.

[0015] A patente BR 11 2019 015777 8 A2 apresenta uma proposta de quimioterápico baseado em ouro e curcumina. A patente difere da presente invenção pois não utiliza boro-10 para compor a estrutura do composto, além de não ser aplicado como radiofármaco.

[0016] Nas patentes encontradas sobre curcumina foram encontradas aplicações em formulações medicinais, aplicadas a doenças negligenciadas (BR 10 2016 024029 8); redução dos níveis de gordura no corpo (BR 11 2018 003877 6); na distribuição e transporte de oxigênio, nutrientes e resíduos celulares (BR 10 2016 018498 3 A2); como anti-inflamatório (BR 11 2017 027836 7), antifúngico (BR 11 2017 017197 0). Em nenhuma patente encontrada nos bancos de dados está a aplicação da rosocianina como radiofármaco antitumoral.

[0017] Diante de todo o desafio médico-científico apresentado, vários compostos de boro vêm sendo desenvolvidos na tentativa de contornar problemas como baixa

solubilidade, dificuldade de ultrapassar a barreira hematoencefálica, além dos problemas toxicológicos encontrados. A utilização de ligantes inócuos e que já têm suas atividades biológicas estudadas apresentam algumas vantagens como aumento na inibição antitumoral, diminuição nos efeitos colaterais e estabilização do composto em solução.

Descrição da invenção

[0018] O procedimento de síntese adotado para a obtenção da presente invenção, tendo o composto de boro-curcumina, enriquecido com boro-10, sido codificado como DWME, foi satisfatório uma vez que a rota sintética adotada apresentou bons rendimentos reacionais (>95%) e reprodutibilidade. O complexo DWME foi submetido a algumas técnicas de caracterização espectrométrica e espectroscópica, tais como: espectroscopia de absorção eletrônica, espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C ; todas as técnicas confirmaram a formação do já referido composto, como mostrado na Figura 1.

[0019] Legenda da Figura 1:

[0020] Figura 1. Fórmula estrutural do radiofármaco antineoplásico sintetizado e apresentado como a presente invenção, a qual foi codificada como **DWME**.

[0021] Código: DWME

[0022] Absorção Eletrônica (nm): $\lambda = 236$ ($\pi \rightarrow \pi^*$), 421 ($n \rightarrow \pi^*$), 555 ($n \rightarrow \pi^*$); IR cm^{-1} (KBr): ν 1640 (C=O), 1470 (C-O), 1340 (C=C), 1083 e 1353 (B-O-C), ν 1020-1155 (CO), 700-900 (CH). RMN ^1H (δ , ppm, D_2O): 1,30; 3,88; 6,46; 6,8; 7,28; 7,61 e 8,00. RMN ^{13}C (δ , ppm, D_2O): 178,8; 153,5; 150,2; 149,7; 127,8; 127,3; 117,9; 117,0; 112,8; 102,9; 56,4. Espectrometria de massas (m/z) = 745,22.

[0023] Os percentuais de inibição tumoral, para os ensaios *in vivo*, foram calculados segundo Equação, $\text{TWI}\% = [(C - T) / C] \times 100$, onde, C é a média das massas dos tumores nos animais do grupo controle, e T é a média das massas dos tumores do grupo tratado; possuindo cada grupo o número de 10 (dez) animais, e sendo as cobaias portadoras do carcinoma de *Erlich*; para a qual tomaram-se as massas médias dos tumores extraídos dos grupos: tratado e controle. Toda a experimentação animal e

procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética e uso de animais da UFPE, sob a licença nº 23076.030363/2017-48.

[0024] O composto DWME apresentou um percentual de inibição tumoral em torno de 30%, mediante tratamento das cobaias com uma dose (intraperitoneal) contida na faixa de 0,1 a 50,0 mg Kg⁻¹, incluindo-se os limites.

Exemplos de concretizações da invenção

[0025] Ao ser comparado aos resultados do padrão quimioterápico disponível no mercado (Ciclofosfamida (20 mg kg⁻¹), em ensaios *in vivo*, a presente invenção apresentou atividade antitumoral similar. Os resultados para as atividades antitumorais estão sumarizados na Tabela 1.

[0025] Tabela 1. Resultados obtidos nos ensaios de atividade antitumoral da ciclofosfamida e do composto sintetizado, codificado como (DWME), frente ao carcinoma de *Erlich*.

Produtos teste	% de inibição
DWME	30,0
Controle (-) NaCl 10%	0,0
Ciclofosfamida	32,0

[0026] Nos testes realizados *in vitro*, o composto DWME apresentou altos percentuais de inibição frente a linhagens de HeLa e Carcinoma Colorretal de Humanos (HCCT) como também não apresentou toxicidade frente a linhagens de Células Epiteliais de Rim de Macaco (Vero) e Fibroblastos de Camundongos (L929). Os resultados para os ensaios *in vitro* estão sumarizados na Tabela 2.

[0025] Tabela 2. Resultados dos testes *in vitro* do composto DWME, realizados com linhagens de células HeLa, Carcinoma Colorretal de Humanos (HCCT), Células Epiteliais de Rim de Macaco (Vero) e Fibroblastos de Camundongos (L929).

Linhagem Celular	300 $\mu\text{g mL}^{-1}$	150 $\mu\text{g mL}^{-1}$	75 $\mu\text{g mL}^{-1}$
HeLa	94,4 %	100 %	73%
HCCT	-	96,94%	96,44
Vero	-	-95,03%	-55,80%
L929	-	2,78%	-14,93%

[0027] O ensaio toxicológico utilizou o protocolo OECD 423 e este possibilitou classificação da rosocianina como categoria 4. Quando comparada a outros fármacos antitumorais, como por exemplo a cisplatina – categoria 1, foi possível verificar a baixa toxicidade apresentada pelo composto.

[0028] Com a finalidade de comprovar a sua capacidade de conversão $^{10}\text{B} \rightarrow ^7\text{Li}$, a qual deve ser superior a 80%, as soluções de rosocianina com concentrações conhecidas foram irradiadas com feixe de nêutrons térmicos em reator de AmBe com atividade de 20 Ci pelo período de sete dias. Estas soluções apresentaram taxa de conversão $^{10}\text{B} \rightarrow ^7\text{Li}$ (proveniente da reação nuclear) em torno de 98%. As taxas de conversão $^{10}\text{B} \rightarrow ^7\text{Li}$ são apresentadas na Tabela 3.

[0029] Tabela 3. Taxa de conversão $^{10}\text{B} \rightarrow ^7\text{Li}$ das soluções de rosocianina irradiadas com nêutrons térmicos durante sete dias.

Solução de DWME ($\mu\text{g L}^{-1}$)	^7Li ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Desvio Padrão ($\pm$)	% de conversão $^{10}\text{B} \rightarrow ^7\text{Li}$
$9,78 \times 10^{-4}$	31,0	2,0	98
$9,78 \times 10^{-5}$	11,8	0,5	97
$4,89 \times 10^{-5}$	6,7	0,2	99
$2,44 \times 10^{-5}$	0,9	0,1	98

[0030] Estes resultados comprovam a eficiência da presente invenção em atuar como radiofármaco antineoplásico.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO DE BORO E CURCUMINA COMO PROMISSOR RADIOFÁRMACO NA TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS, **caracterizado por** se tratar de um composto de boro contendo em sua estrutura dois ligantes curcuminatos, apresentando atividade antitumoral e capacidade de atuar como radiofármaco, constituindo assim, em um composto a ser aplicado na terapia de captura de nêutrons.
2. COMPOSTO DE BORO E CURCUMINA COMO PROMISSOR RADIOFÁRMACO NA TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS, conforme reivindicação 1, **caracterizado por** apresentar estrutura do quimioterápico sintetizado, codificado como DWME, conforme figura 1 do relatório descritivo.
3. COMPOSTO DE BORO E CURCUMINA COMO PROMISSOR RADIOFÁRMACO NA TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS, conforme reivindicações 1 e 2, **caracterizado pela** atividade antineoplásica mediante sua administração, via intraperitoneal, em uma faixa de 0,1 a 50,0 mg Kg⁻¹, incluindo-se os limites.
4. COMPOSTO DE BORO E CURCUMINA COMO PROMISSOR RADIOFÁRMACO NA TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS, conforme reivindicações 1, 2 e 3, **caracterizado por** apresentar alta taxa de conversão de $^{10}\text{B} \rightarrow ^7\text{Li}$, podendo ser utilizado como radiofármaco antitumoral.

DESENHOS

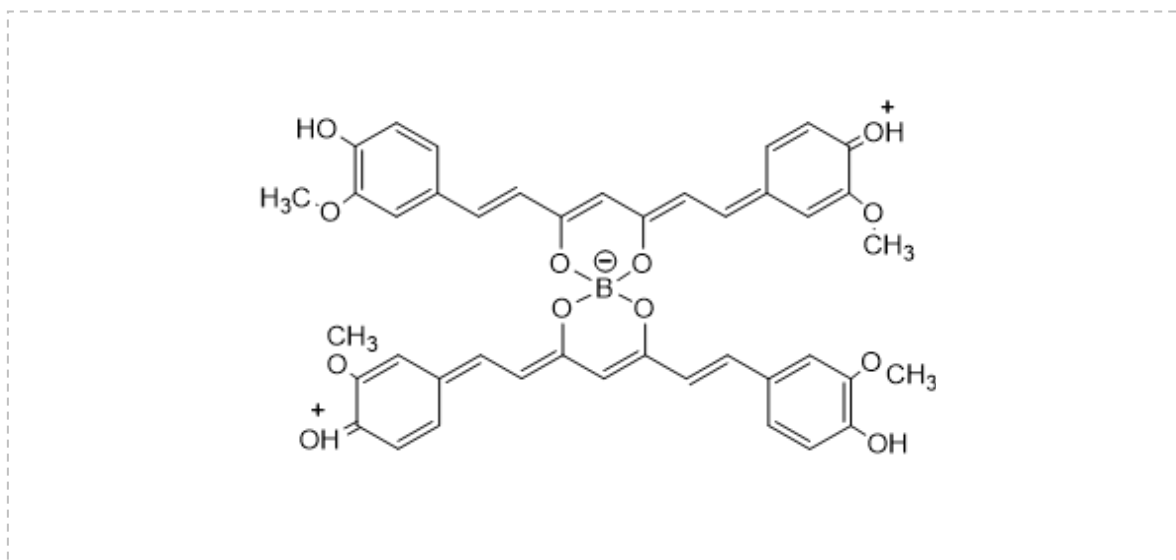


Figura 1

RESUMO**COMPOSTO DE BORO E CURCUMINA COMO PROMISSOR RADIOFÁRMACO NA TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS.**

A presente invenção trata-se de um composto de boro com curcumina que apresenta atividade antitumoral, consistindo assim, em um composto promissor para ser usado na Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro no tratamento do câncer, atuando como um radiofármaco. A presente invenção apresentou atividade antineoplásica através de modelo animal, camundongos machos (*Mus musculus*) da linhagem *Swiss* com aproximadamente 60 dias de vida, com células tumorais implantadas na região subaxilar do tipo Carcinoma de *Ehrlich* de 30%. Em testes *in vitro*, foi observada citotoxicidade em linhagens celulares de células HeLa (ATCC CCL-2) e carcinoma colorretal de humanos (HCT116), de 100 e 97% respectivamente; e atoxicidade em células normais das linhagens de células epiteliais de rim de macaco (Vero) e em fibroblastos de camundongo (L929). A capacidade do composto atuar como radiofármaco foi comprovada após ensaio de irradiação com feixe de nêutrons térmicos provenientes de um reator contendo fontes de AmBe pelo período de 7 dias. Após esse período de irradiação foi possível observar taxas de conversão $^{10}\text{B} \rightarrow ^7\text{Li} > 99\%$, corroborando com sua ação como radiofármaco antineoplásico.