

GABRIEL PAULINO DA SILVA

DESENVOLVIMENTO DE MICROESFERAS CERÂMICAS A BASE DE ÓXIDO  
DE TITÂNIO E ÓXIDO DE ZIRCÔNIO VISANDO APLICAÇÃO EM COLUNAS  
CROMATOGRÁFICAS DE GERADORES DE RÁDIOFÁRMACOS  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

São Paulo  
2019

GABRIEL PAULINO

DESENVOLVIMENTO DE MICROESFERAS CERÂMICAS A BASE DE ÓXIDO  
DE TITÂNIO E ÓXIDO DE ZIRCÔNIO VISANDO APLICAÇÃO EM COLUNAS  
CROMATOGRÁFICAS DE GERADORES DE RÁDIOFÁRMACOS  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Monografia apresentada no curso de Tecnologia de  
Materiais da FATEC-SP como requisito parcial para  
obtenção do título de Tecnólogo em Materiais na ênfase de  
Polímeros

**Orientador:** Prof. Dr. Luis Antonio Genova

São Paulo  
2019



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primordialmente à Deus pelo dom da vida e todo entorno disso.

Gostaria de agradecer também, fundamentalmente à minha família pois, mesmo quando minhas ideias e vontades foram contrárias ao que eles achavam que era o melhor pra mim, ainda sim me apoiaram e incentivaram da melhor maneira que puderam, sou muito grato a cada um deles por isso e por todo amor, Eu não seria possível sem cada um deles. Muito obrigado meus pais (Rogério e Célia) e minhas irmãs (Bianca e Sarah).

Sou muito grato a todos os meus incríveis amigos, que puderam me proporcionar momentos de descontração únicos, mesmo em meio ao caos que uma graduação pode ser, principalmente em finais de semestre! Ao grupinho da 5ª série: Aser (Excel), Augusto, Diego, Guilherme (Mogi), Gustavo (Bigode), Luis (Atkins), Pedro e Tales (Mágico), pelas risadas ao ponto de chorar. Ao outro grupinho de friends: Caroline, Fernando, Isabela, Joyce, Gian, Karina e Ana pelos momentos de aventura por São Paulo a dentro, conversas construtivas entre aleatórias e estudos intensos pra provas.

Merecem agradecimentos especiais:

Luis por ter topado o desafio de ir para polímeros comigo, enfrentar essa ênfase monstruosa foi mais fácil devido a isso.

Diego pela indicação, apoio e incentivo para que eu fizesse iniciação científica no IPEN, de onde muitos bons frutos surgiram. Valeu man!

Fernando por ter agido como meus pais (ou avós), sempre me “enchendo o saco” e puxando minha orelha, mas tudo no melhor sentido: cuidando de mim. Obrigado pelas conversas filosóficas e desconstrutivas que puderam tornar ambos nós mais sábios, levarei tudo que aprendi pra vida inteira.

Isabela pelo simples e inesperado tudo que surgiu, além do que se quer poderíamos imaginar. Muito obrigado, meu bem, por seu apoio, paciência, carinho, compreensão, amor, sempre me impulsionando a ser ainda melhor.

Gostaria de agradecer também a todos os meus professores pela paciência comigo, meus atrasos e perguntas demais. Principalmente Professor Davinson e Vanessa pela sempre disposição e entusiasmo para ajudar.

Agradeço ao meu orientador Dr. Luis A. Genova pelos ensinamentos tanto técnicos da área, quanto também sociais e políticos. Em especial sou grato pela sua paciência comigo e disposição para sempre ajudar com todos os assuntos que tive dúvidas ou dificuldades.

A todos do IPEN que ajudaram tanto com suporte nos experimentos e análise, quanto a apoio em momentos de apreensão também, são eles: André, Marcão, Gabriel, Stefany, Mariana, Tatiana, Ana e todos os outros.

A professora Silvia W. Graf e ao projeto de monitoria de cálculo que, no início de tudo, foi um grande impulso para minha evolução e, sem dúvida, eu não teria chegado aqui da mesma maneira sem ter passado por esta experiência fantástica.

Por fim, sou grato ao CNPq pelo apoio financeiro fornecido.

## RESUMO

PET/CT é técnica resultante da fusão da Tomografia por Emissão de Pósitrons (*Positron emission tomography* - PET) e Tomografia Computadorizada (*Computadorized Tomography* - CT) utilizada para diagnósticos por imagens. Esta análise ganhou um imenso destaque por ter alta sensibilidade e precisão. Para que sejam realizados esses exames, são necessários radiofármacos emissores de pósitrons e o mais utilizado atualmente é o  $^{18}\text{F}$ , porém ele só pode ser fornecido a partir de aceleradores de partículas cíclotrons, portanto, devido ao seu curto tempo de meia vida ( $\cong 110$  minutos), esse tipo de análise fica inviabilizada em instituições que não tiverem um cíclotron nas proximidades. Uma alternativa de emissor de pósitrons então é o  $^{68}\text{Ga}$  pois, além de ter capacidade de confeccionar imagens de maior resolução e precisão que  $^{18}\text{F}$ , é produzido a partir de geradores de radiofármacos que são sistemas compostos basicamente de uma coluna cromatográfica preenchidas com material adsorvente (em geral pó de  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZrO}_2$  ou  $\text{SnO}_2$ ) onde estará adsorvido  $^{68}\text{Ge}$  que ao decair formará  $^{68}\text{Ga}$ , que pode ser eluído através de  $\text{HCl}$ , evidenciando assim uma maior praticidade em comparação a cíclotrons. Devido a longa meia vida do  $^{68}\text{Ge}$  (271 dias) pode ser utilizado por até um ano inteiro. Entretanto o processo de eluição ainda não é o tão eficiente, pois pode acabar trazendo muitas impurezas que prejudicam a qualidade do radiofármaco que será gerado com esse radionuclídeo. Baseado nisso, o presente trabalho buscou, como rota de otimização para melhoria na pureza do eluato dos geradores, avaliar o potencial da aplicação de microesferas de  $\text{TiO}_2$  e  $\text{ZrO}_2$  feitas por gelificação interna como materiais adsorventes. O método de gelificação interna consiste na mistura de duas soluções, uma contendo um sal com o íon metálico de interesse e outra com hexametilenotetramina (HMTA) e ureia, tudo isso a  $5^\circ\text{C}$ , essa solução resultante é gotejada em uma coluna de óleo a  $95^\circ\text{C}$  onde é desencadeada reação de degradação do HMTA e ocorre a gelificação das gotas formando as esferas que ao fim são coletadas e, após isso precisam passar por uma etapa de extração de fase orgânica e água remanescente de sua síntese, para que não ocorram trincas. Tendo sido obtidas, as microesferas passaram então por caracterizações quanto a sua morfologia, com utilização de microscopias ópticas e eletrônicas, fase cristalina por difração de raios x, área superficial específica e porosidade por BET.

**Palavras-chave:** Microesferas.  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . Gerador. Radiofármacos. Gelificação interna.

## ABSTRACT

PET/CT is the technique that results from the Positron Emission Tomography (PET) and Computerized Tomography (CT) fusion used in nuclear medicine to diagnostic imaging. This analysis has gained immense prominence for having high sensitivity and accuracy. For this examination to be performed positrons emission radiopharmaceuticals are necessary. Currently, the most used radiopharmaceutical is  $^{18}\text{F}$ , however it just can be provided by cyclotrons particle accelerators and, because of its short half-life time (about 110 minutes), this analysis becomes unfeasible in institutions that don't have a nearby cyclotron. An alternative of positron emitter is  $^{68}\text{Ga}$  because, besides being able to produce higher resolution and accuracy images than  $^{18}\text{F}$ , it is produced by radiopharmaceuticals generators. These generators consist of a system composed basically of a chromatography column filled with adsorbent material (currently powder of  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZrO}_2$  or  $\text{SnO}_2$ ) where will be adsorbed the  $^{68}\text{Ge}$  which, after decay, forms  $^{68}\text{Ga}$  which can be eluted by  $\text{HCl}$ . These generators are very more practical in comparison to cyclotrons and, because of long half-life time of  $^{68}\text{Ge}$  (about 271 days), can be utilized by an entire year. However, the elution process is not yet as efficient since it brings, besides  $^{68}\text{Ga}$ , some impurities that impair quality of the radiopharmaceuticals that will be made with this radionuclide. Therefore, it is extremely necessary to improve the generators in order to enhance the eluate quality. Based on that, the present work aimed to evaluate the potential of  $\text{TiO}_2$  and  $\text{ZrO}_2$  microspheres produced by internal gelation applied as adsorbent materials. The internal gelation method consists in the mix of two solutions at  $5^\circ\text{C}$ , one containing the metallic ion of interest and other with hexamethylenetetramine (HMTA) and urea. The resultant solution is dripped into an oil column at  $95^\circ\text{C}$  where HMTA degradation reaction is triggered and starts the gelation reaction in the drops, forming the spheres that are collected at the end of the process. After that, the microsphere needs to pass through the organic phase and remaining water extraction, so that no cracks occur. The microspheres were characterized by optical and electronic microscopy, x-ray diffraction, and BET analysis.

**Keywords:** Microspheres.  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . Generators. Radiopharmaceuticals. Internal Gelation.

## LISTAS DE TABELAS

|  |           |
|--|-----------|
| <i>Tabela 1: Moléculas mais comumente marcadas com radioisótopo. [2,14,15] .....</i>   | <i>16</i> |
| <i>Tabela 2: Alguns radionuclídeos utilizados em medicina nuclear e seus respectivos modos de obtenção. [2,4,15] .....</i>                       | <i>17</i> |
| <i>Tabela 3: Principais radionuclídeos emissores de radiação gama utilizados em diagnósticos por imagem SPECT. [4,23] .....</i>                  | <i>21</i> |
| <i>Tabela 4: Principais radionuclídeos emissores de pósitrons, seus respectivos tempos de meia-vida, decaimento e energia. [1,4,23,26] .....</i> | <i>23</i> |
| <i>Tabela 5: Alguns dos radiofármacos de <math>^{68}\text{Ga}</math> que aparecem na literatura e sua respectiva aplicação. [4,15,26] .....</i>  | <i>29</i> |
| <i>Tabela 6: Exemplos de geradores de radionuclídeos com base no seu tipo de equilíbrio.[30,32] .....</i>  | <i>35</i> |
| <i>Tabela 7: Geradores de <math>^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}</math> disponíveis no mercado e suas características gerais.[4] .....</i>          | <i>38</i> |
| <i>Tabela 8: Dados de área de superfícies específica, volume e diâmetro médio de poros.[11] .....</i>  | <i>61</i> |
| <i>Tabela 9: Dados de área de superfícies específica, volume e diâmetro médio de poros. ....</i>   | <i>63</i> |



## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1: Alcance de pósitrons de alguns radioisótopos nos tecidos em função da sua energia. [4].....   | 24 |
| Figura 2: Quantidade em percentual de espécies de gálio formadas de acordo com o pH do meio. [4] .....  | 25 |
| Figura 3: Crescimento de publicações em relação ao estudo de aplicações do $^{68}\text{Ga}$ na área médica de 1966 até 2019.[28] .....                        | 27 |
| Figura 4: Imagens de tomografias feitas em PET (duas das extremidades) e em SPECT (imagem do meio) com diferentes radiofármacos. [4].....                     | 30 |
| Figura 5: Quantidade percentual de espécies formadas de Germânio de acordo com o pH do meio. [4] .....  | 31 |
| Figura 6: Decaimento do $^{68}\text{Ge}$ para $^{68}\text{Ga}$ e seu respectivo decaimento para zinco estável. [4].....                                       | 31 |
| Figura 7: Ciclos de eluição num gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ com base no aumento da atividade do filho.[4].....                                 | 36 |
| Figura 8: Geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ que são disponibilizados comercialmente.[4].....   | 38 |
| Figura 9: Esquema de gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ proposto por Chakravarty et al. em 2011, que utiliza nano zircônia como adsorvedor. [8] ..... | 39 |
| Figura 10: Microesferas de quitosana produzidas por inversão de fases.[45] .....  | 42 |
| Figura 11: Microesferas de carbono preparadas pelo método hidrotérmico.[44] .....   | 42 |
| Figura 12: Microesferas de Alumina preparadas pelo método de gelificação interna. [9].....  | 43 |
| Figura 13: Início da reação de gelificação interna na formação de microesferas.[9] .  | 45 |
| Figura 14: Curvas de perda de massa de microesferas passadas por tratamentos clássicos com fervura e em autoclave.[11] .....                                  | 47 |
| Figura 15: Dados de condutividade elétrica de amostras de microesferas passadas por processo de fervura normal e em autoclave.[11].....                       | 47 |
| Figura 16: Esquema do gotejamento em coluna e fluxograma do procedimento. ....  | 51 |
| Figura 17: MEV microesferas de $\text{TiO}_2$ calcinadas a $550^\circ\text{C}$ . [11].....  | 53 |
| Figura 18: Microesferas de $\text{TiO}_2$ calcinadas a $700^\circ\text{C}$ . [11].....  | 54 |
| Figura 19: MEV microesferas de $\text{TiO}_2$ calcinadas a $850^\circ\text{C}$ . [11].....  | 54 |
| Figura 20: Microesferas de $\text{TiO}_2$ apresentando trincas em sua estrutura. [11] .....   | 55 |
| Figura 21: Imagens em estereoscópio de microesferas de zircônia calcinadas a $600^\circ\text{C}$ . ....   | 56 |
| Figura 22: Imagens em estereoscópio de microesferas de zircônia calcinadas a $700^\circ\text{C}$ . ....   | 56 |
| Figura 23: Difrátograma de raios x de titânia P25 apresentando duas fases: Anatase ( $\blacktriangle$ ) e rutilo ( $\bullet$ ). [11] .....                    | 57 |
| Figura 24: Difrátograma das microesferas calcinadas a $550^\circ\text{C}$ . [11].....   | 57 |
| Figura 25: Difrátograma das microesferas calcinadas a $700^\circ\text{C}$ . [11].....   | 58 |
| Figura 26: Difrátograma das microesferas calcinadas a $850^\circ\text{C}$ . [11].....   | 58 |
| Figura 27: Difrátograma do TZ-3Y disponibilizado pela TOSOH onde “T” e ausência de índice correspondem a fase tetragonal e “M” a monoclinica.[54] .....       | 59 |
| Figura 28: Difrátograma das microesferas de zircônia onde “ $\Theta$ ” representa fase tetragonal. ....   | 60 |

## SUMÁRIO

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b>   | <b>11</b> |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVO</b>   | <b>14</b> |
| <b>3</b> | <b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>  | <b>15</b> |
| 3.1      | Medicina Nuclear e Radiofarmácia  | 15        |
| 3.2      | Técnicas de diagnósticos  | 19        |
| 3.2.1    | Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)                         | 20        |
| 3.2.2    | Tomografia por Emissão de pósitron (PET)  | 21        |
| 3.3      | Características gerais do Gálio e importância do $^{68}\text{Ga}$ na medicina nuclear | 24        |
| 3.4      | O radionuclídeo pai ( $^{68}\text{Ge}$ ) características e obtenção                   | 30        |
| 3.5      | Geradores de radionuclídeos   | 32        |
| 3.5.1    | Os Geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$                                       | 35        |
| 3.6      | Materiais adsorventes   | 40        |
| 3.7      | Microesferas  | 41        |
| 3.8      | Microesferas cerâmicas através da gelificação interna                                 | 43        |
| <b>4</b> | <b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>  | <b>49</b> |
| 4.1      | Infraestrutura e materiais utilizados   | 49        |
| 4.2      | Síntese e caracterização das microesferas de $\text{TiO}_2$ e $\text{ZrO}_2$          | 50        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>   | <b>53</b> |
| 5.1      | Resultados da obtenção das microesferas de $\text{TiO}_2$                             | 53        |
| 5.2      | Resultados da obtenção das microesferas de $\text{ZrO}_2$                             | 55        |
| 5.3      | Difração de raios X das microesferas de $\text{TiO}_2$                                | 56        |
| 5.4      | Difrações de raios X das microesferas de $\text{ZrO}_2$                               | 59        |
| 5.5      | BET das microesferas de $\text{TiO}_2$  | 61        |
| 5.6      | BET das microesferas de $\text{ZrO}_2$  | 63        |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÕES</b>   | <b>64</b> |
| <b>7</b> | <b>Propostas futuras</b>  | <b>65</b> |
| <b>8</b> | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>   | <b>66</b> |

# 1 INTRODUÇÃO

A medicina nuclear é a área médica que trata diretamente da utilização de materiais radioativos, conhecidos também como radiofármacos, para diagnosticar e tratar doenças, fundamentalmente atuando em diversos setores como oncológico, cardiologia, neurologia, dentre outros. Nessa atuação, um dos principais avanços na obtenção de diagnósticos através do uso de componentes radionuclídeos e dispositivos eletrônicos, é a Tomografia por Emissão de Pósitron juntamente a Tomografia Computadorizada, que pode ser abreviada somente por PET/CT. [1,2]

Esta técnica é de extrema importância para a área médica, pois possui uma alta precisão a ponto de realizar imagens moleculares, fornecendo informações, portanto, do metabolismo de tecidos e células. Um dos elementos radioativos que é empregado nessa técnica é o  $^{68}\text{Ga}$ , que também se mostrou potencialmente superior no quesito de obtenção de diagnósticos mais precisos. [1,2,3]

Os radiofármacos podem ser obtidos de diversas maneiras, uma delas é a partir de geradores de radioisótopos. O processo de obtenção por essa rota consiste basicamente em reações de decaimento, onde um radioisótopo (denominado radionuclídeo pai) irá decair para o outro elemento radioativo que é o produto de interesse (denominado radionuclídeo filho), no caso são respectivamente  $^{68}\text{Ge}$  que decai para  $^{68}\text{Ga}$ . [4,5]

Sendo um método consideravelmente mais fácil e simples para a obtenção de um radionuclídeo de emissor de pósitron ( $\beta^+$ ) para aplicação em PET/CT, os geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  despertaram um grande interesse e se tornaram umas das mais importantes fontes para a preparação desses radiofármacos. Uma das vantagens que creditam a utilização desses geradores é a longa meia-vida que o radionuclídeo pai apresenta, cerca de 270,9 dias, o que permite o uso de várias doses diárias do radionuclídeo filho por longos períodos. Outra vantagem é que o  $^{68}\text{Ge}$  decai 100%, por captura eletrônica, para  $^{68}\text{Ga}$ . Ele é somente produzido em aceleradores de partículas ciclotrons, mas devido ao seu tempo de meia-vida isso não se torna um empecilho. [1,4,5]

Por motivos de praticidade de operação, o método empregado para a separação do  $^{68}\text{Ge}$  do  $^{68}\text{Ga}$  é o de troca iônica em um sistema cromatográfico. Esse procedimento consiste basicamente em uma ou mais colunas preenchidas com um material cromatográfico que terá o objetivo de promover a separação química entre o radionuclídeo pai e o radionuclídeo filho, por meio da adsorção de um deles na coluna e

a eluição do outro por algum solvente específico. Os materiais que são utilizados como adsorventes na coluna são sintéticos e podem ser orgânicos ou inorgânicos. [4,6]

Nas primeiras versões desses geradores cromatográficos de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , que foram propostos por Green e seu grupo em 1961, o material adsorvedor utilizado era Alumina, onde ficava então o radionuclídeo pai, e o  $^{68}\text{Ga}$  era eluído com Ácido Etilenodiamino Tetra-acético (*ethylenediamine tetraacetic acid* – EDTA). Entretanto a solução de  $^{68}\text{Ga}$ -EDTA, que era usada diretamente para obtenção de imagens tumorais, apresentou diversas limitações, o que implicou no desenvolvimento de um gerador que pudesse trazer o Gálio numa espécie iônica livre,  $^{68}\text{Ga}^{+3}$ , para que, dessa maneira, pudesse se ligar a diferentes tipos de moléculas. [4,6,7]

Atualmente o principal gerador  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  disponível comercialmente faz uso de uma coluna com  $\text{TiO}_2$  como adsorvente e o íon  $^{68}\text{Ga}^{+3}$  é eluído em uma solução de  $\text{HCl}$  a  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ . São usadas também colunas possuindo  $\text{ZrO}_2$  e  $\text{SnO}_2$  como adsorventes. Porém, ainda que com todos esses avanços, os geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  não conseguem proporcionar um eluato com as características adequadas para aplicação clínica direta, é necessário ainda que o produto do gerador passe por processos de purificação para retiradas de impurezas, tais como íons metálicos e também íons de  $^{68}\text{Ge}^{+4}$ . [4,6]

Todas essas impurezas interferem na qualidade da marcação e da imagem formada no diagnóstico. Devido a isso é de extrema importância o desenvolvimento de novos materiais adsorventes, ou aprimoramento dos mesmos para melhorar a eficiência do gerador. [6,8]

Neste trabalho foram desenvolvidos métodos para a obtenção de microesferas de  $\text{TiO}_2$  e  $\text{ZrO}_2$ , com diferentes características físicas e químicas, para que sejam avaliadas no que se refere à adsorção do  $^{68}\text{Ge}$  e liberação do  $^{68}\text{Ga}$  no processo de eluição do gerador. Essas microesferas são produzidas a partir do processo de gelificação interna, desenvolvido para a produção de microesferas de óxidos metálicos, com as devidas adaptações e ajustes.

A obtenção das microesferas a partir do procedimento de gelificação interna pode ser descrito resumidamente como: inicialmente uma solução aquosa dos íons do sal metálico de interesse, hexametilenoetetramina (HMTA) e ureia é gotejada em uma coluna contendo óleo aquecido a uma temperatura de aproximadamente  $90^\circ\text{C}$ , ocorrendo, portanto, a subsequente gelificação e solidificação destas gotas no formato de esferas. [9,10]

Após serem coletadas passam por diversos tratamentos de lavagem para extração da fase orgânica presente nas microesferas para que, posteriormente, nos tratamentos de secagem e calcinação não sejam ocasionadas trincas. [9,11]

A potencial aplicação das microesferas como materiais adsorventes nessas colunas cromatográficas está ligada principalmente a possibilidade existente de serem obtidas com características superficiais como porosidade e área de superfície específica, controladas de maneira a maximizar a adsorção de  $^{68}\text{Ge}$ , portanto. Essas propriedades podem ser controladas partir da modificação de parâmetros durante a síntese sol-gel, controlar propriedades que são fundamentais para uma melhor eficiência de eluição dos geradores de radiofármacos, que seriam a área superficial específica, porosidade, fases cristalinas e empacotamento para uma melhor distribuição de vazão do eluente. [9,12]

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho consiste em produzir microesferas de  $\text{ZrO}_2$  e  $\text{TiO}_2$  a partir do processo de gelificação interna, visando obtê-las com diferentes características em termos de fase cristalina e superfície específica, buscando-se analisar cada uma dessas propriedades almejando a viabilidade destes materiais, com base nos parâmetros citados, a serem utilizados no preenchimento das colunas cromatográficas dos geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ .

### **3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Nesta sessão serão abordados os embasamentos teóricos por trás da motivação desse trabalho e a maneira como foi desenvolvido.

#### **3.1 Medicina Nuclear e Radiofarmácia**

Existem diversos setores e subdivisões dentro da área médica, uma delas seria a atrelada ao uso de elementos que possuem radiação nuclear para finalidades diagnósticas e/ou de tratamento de enfermidades que é chamada medicina nuclear. Dentro disso temos também a radiofarmácia como uma seção da medicina nuclear responsável por toda pesquisa, produção e distribuição dos elementos que contém radiação, chamados radiofármacos. [2,4,5]

Os radiofármacos podem ser definidos como substâncias, ou preparações farmacêuticas, que são compostos de uma molécula marcada por algum elemento radioativo que posteriormente será utilizada com alguma finalidade médica. Pode ser dito radiofármaco desde os componentes não-radioativos que serão marcados a até os elementos radioativos, contando também as substâncias extraídas de geradores de radionuclídeos. [4,13]

Para a fabricação desses radiofármacos são necessárias várias etapas, mas de maneira geral consiste na produção de um radioisótopo de interesse, feita por algum método dentre irradiação em reator nuclear, acelerador de partículas ciclotron ou gerador de radionuclídeos, e a marcação de alguma biomolécula com esse elemento obtido. Algumas das moléculas que são comumente usadas para marcação podem ser vistas na tabela 1. [2,14]

**Tabela 1:** Moléculas mais comumente marcadas com radioisótopo. [2,14,15]

| Substância   | Sigla                 | Radionuclídeo de marcação mais comum          | Principal aplicação                       |
|--|-----------------------|---|---|
| Desoxiglicose  | DG                    | $^{18}\text{F}$                               | Diagnóstico por PET                       |
| ácido tetracético<br>1,4,7,10-<br>tetrazaciclododecano-<br>N,N',N'',N''' | DOTA - Peptídeos      | $^{68}\text{Ga}$                              | Diagnóstico por PET<br>(Neuroendócrino)   |
| Ácido dietileno<br>triamino penta-acético                                | Octreotídeo -<br>DTPA | $^{111}\text{In}$ ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ | Cintilografias e<br>disgnósticos<br>SPECT |
| Etilenodicisteína dietil<br>éster  | ECD                   | $^{99\text{m}}\text{Tc}$                      | Diagnóstico por<br>SPECT                  |

A escolha da molécula que virá a ser marcada depende principalmente do que se deseja estudar com a análise, ou mais especificamente a qual órgão tem-se como objetivo atingir. O processo de marcação, que seria a união entre o radioisótopo e a molécula de fármaco de interesse, que ocorre em geral por complexação, precisa ser feita obedecendo uma série de normas de segurança, tendo em vista também que a dose a ser coletada deve levar em conta a quantidade de pacientes, o decaimento do radioisótopo utilizado no momento da marcação até a administração da dose, além da duração da estabilidade da molécula que foi marcada. Alguns dos elementos instáveis e suas formas de obtenção podem são demonstradas na tabela 2 a seguir. [2,5]



**Tabela 2:** Alguns radionuclídeos utilizados em medicina nuclear e seus respectivos modos de obtenção. [2,4,15]

| Fonte                     | Radionuclídeo            | Reação nuclear  |
|---------------------------|--------------------------|---|
| Reator nuclear            | $^{131}\text{I}$         | $^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{131}\text{I}$   |
|                           |                          | $^{130}\text{Te}(\text{n},\gamma)^{131}\text{Te} \rightarrow \beta^- ^{131}\text{I}$                        |
|                           | $^{177}\text{Lu}$        | $^{176}\text{Lu}(\text{n},\gamma)^{177}\text{Lu}$   |
|                           | $^{153}\text{Sm}$        | $^{152}\text{Sm}(\text{n},\gamma)^{153}\text{Sm}$   |
|                           | $^{99}\text{Mo}$         | $^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Mo}(\text{n},\gamma)^{99}\text{Mo}$             |
| Acelerador ciclotron      | $^{123}\text{I}$         | $^{124}\text{Xe}(\text{p},2\text{n})^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ |
|                           | $^{67}\text{Ga}$         | $^{68}\text{Zn}(\text{p},2\text{n})^{67}\text{Ga}$  |
|                           | $^{111}\text{In}$        | $^{111}\text{Cd}(\text{p},\text{n})^{111}\text{In}$   |
|                           | $^{201}\text{Tl}$        | $^{203}\text{Tl}(\text{p},3\text{n})^{201}\text{Pb} \rightarrow ^{201}\text{Tl}$                            |
|                           | $^{18}\text{F}$          | $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$   |
|                           | $^{68}\text{Ge}$         | $^{\text{nat}}\text{Ga}(\text{p},\text{xn})^{68}\text{Ge} (\text{x} = 2 \text{ ou } 4)$                     |
|                           | $^{64}\text{Cu}$         | $^{64}\text{Ni}(\text{p},\text{n})^{64}\text{Cu}$   |
| Gerador de radionuclídeos | $^{99\text{m}}\text{Tc}$ | $^{99}\text{Mo} \rightarrow \beta^- ^{99\text{m}}\text{Tc}$   |
|                           | $^{68}\text{Ga}$         | $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{\text{CE}} ^{68}\text{Ga}$  |
|                           | $^{90}\text{Y}$          | $^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{90}\text{Sr} \rightarrow \beta^- ^{90}\text{Y}$                         |
|                           | $^{188}\text{Re}$        | $^{186}\text{W}(2\text{n},\gamma)^{188}\text{W} \rightarrow \beta^- ^{188}\text{Re}$                        |
|                           | $^{213}\text{Bi}$        | $^{217}\text{At} \rightarrow \alpha ^{213}\text{Bi}$  |

TI: Transição isométrica; CE: Captura eletrônica; f: fissão; d: dêuteron; n: nêutron; p: próton; nat: natural.

Essa produção de radiofármacos deve acontecer somente em locais que tenham as devidas autorizações e instalações para cumprir todos os procedimentos. Existem então três locais, devido a essas necessidades especiais, que são adequados para a produção dessas substâncias: [4,15]

- Radiofarmácia industrial: Local onde se preparam moléculas marcadas ou sistemas de geradores de radionuclídeos, que são distribuídos aos pacientes.

- Radiofarmácia centralizada: Locais que trabalham com a compra de radiofármacos da radiofarmácia industrial e fazem um reprocessamento ou fracionamento, posteriormente fazendo a distribuição aos usuários finais.
- Radiofarmácia hospitalar: Local onde, além de se adquirir os radiofármacos das radiofarmácias industriais e centralizadas, realiza alguns tipos de produções ou preparações. O método mais frequente que ocorre são os processos de marcação de moléculas por elementos obtidos dos geradores.

A escolha do tipo do radioisótopo é feita com base em diversas avaliações levando em consideração alguns parâmetros, que são de suas propriedades físicas e químicas, que se alteram com base na finalidade, ou seja, se este material estará sendo utilizado com finalidade diagnóstica ou de tratamento. [15,16]

Fisicamente falando, o elemento precisa ter forma de decaimento, meia-vida física e energia de radiação adequados a sua aplicação, no caso de tratamento os radioisótopos devem ser emissores de radiação ionizante do tipo alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta^-$ ) ou elétrons Auger, pois a ação desses tipos de resultados de decaimento tem como função principal a destruição de tecidos. Já no caso de diagnósticos, preferencialmente a emissão do decaimento do radionuclídeo precisa ser do tipo penetrante, como por exemplo radiação gama ( $\gamma$ ) ou pósitrons ( $\beta^+$ ), porque precisa atravessar todos os tecidos e ser detectada externamente para processamento de alguma de imagem. [2,15,16]

Já em relação ao ponto de vista químico, o elemento precisa ter, tanto para finalidade diagnóstica quanto de tratamento, os elementos radioativos devem apresentar baixa toxicidade, capacidade de se ligarem em reações estáveis com as moléculas que se deseja marcar e apresentar pureza química, radioquímica e radionuclídica adequadas. [2,4,8]

### 3.2 Técnicas de diagnósticos

Na medicina nuclear existem diversas técnicas para efetuação dos diagnósticos sendo que cada uma delas possui alguma característica especial do ponto de vista da análise que irá fornecer. Para diagnóstico por imagem a técnica que irá se escolher relaciona-se diretamente com o tipo de emissão de natureza eletromagnética ou corpuscular que o elemento radiativo em questão irá liberar em seu processo de decaimento. [16,17]

Existem duas técnicas principais para a obtenção de imagem a partir de radionuclídeos na medicina nuclear, que seriam: Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia por emissão de pósitrons (PET). Ambas análises trabalham com o fornecimento de uma imagem que permite mensurar as características da fisiologia, metabolismo celular e perfusão de um órgão ou sistema. [16,18,19,20]

Apesar da grande quantidade de análises que é possível se obter a partir de uma imagem obtida por estas técnicas citadas anteriormente, elas apresentam uma baixa resolução devido ao baixo fluxo de fótons e a incapacidade de se obterem detalhes anatômicos. Entretanto a tomografia computadorizada (CT) e ressonância magnética (RM) conseguem se sobressair nesse ponto, fornecendo ótimas análises morfológicas com excelente resolução espacial e, com isso, maior detalhamento anatômico, tendo como desvantagem uma reduzida informação sobre funcionalidade celular. [1,4]

Tendo em vista essas técnicas, se conclui que o melhor tipo de diagnóstico seria proveniente da união dos dois tipos, ou seja, as que conseguem proporcionar uma melhor análise da funcionalidade celular, porém sem tanta capacidade de detalhamento anatômico, com as técnicas que conseguem fornecer um detalhamento anatômico, mas sem tanta informação a respeito da funcionalidade celular.

Com isso, foi feita a união dos equipamentos PET e SPECT com CT e RM, proporcionando assim um melhor diagnóstico já que funde a avaliação da imagem metabólica juntamente a um detalhamento anatômico. Os equipamentos mais modernos hoje em dia são PET ou SPECT com um sistema de tomografia computadorizada acoplado a eles sendo chamados, portanto, de PET/CT e SPECT/CT, também existem os sistemas PET acoplados a RM chamados de PET/RM. [4,21]

A junção dos dois tipos de análises, criando um equipamento híbrido, permitiu a localização mais precisa de regiões no organismo que possuem alguma diferença de metabolismo, refinando assim o diagnóstico e aumentando a sua eficácia.

### **3.2.1 Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)**

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único, mais conhecida como SPECT (*Single photon emission computerized tomography*), funciona a partir da detecção de fótons de radiação gama emitidos pelo decaimento de um radiofármaco utilizado durante a análise. O sistema dessa técnica de diagnóstico consiste em uma Câmara com uma ou mais cabeças de detectores de Iodeto de sódio ativado com Tálcio (NaI [TI]) montados basicamente em um sistema com colimador e fotomultiplicadora que juntos formarão um sinal óptico que será posteriormente transformado e elétrico para ser entendido no computador e assim ser montada a imagem, chamada de cintilografia. [2,4,5]

Durante a análise o paciente, que ingeriu previamente um radiofármaco emissor de radiação gama ( $\gamma$ ) entra na gama-câmara e as cabeças, que contém o cristal de NaI [TI] posicionados após o colimador, giram ao entorno do paciente em pequenos ângulos, em geral, de três em três graus, até completar um arco de 180° ou 360°, coletando dados nessas angulações para que posteriormente sejam armazenados no computador e utilizados para formação da imagem no plano de interesse. [2,22]

Os dados são coletados no formato de pulsos gerados pela fotomultiplicadora que recebe os fótons de e luz resultantes da interação da radiação  $\gamma$ , que sai dos pacientes, com os cristais cintiladores. Quanto maior for a quantidade de cabeças com cristais detectores, mais rapidamente o exame poderá ser concluído, devido a capacidade de coleta de dados ao mesmo tempo. [2,19]

Como já foi dito, os radionuclídeos utilizados para diagnóstico SPECT são emissores de radiação  $\gamma$ . A energia dessa emissão eletromagnética deve estar presente na faixa de 30 a 300 keV, pois abaixo desse range estabelecido as emissões são absorvidas pelos tecidos e acima disso a radiação não consegue ser filtrada corretamente pelo colimador causando uma incidência inadequada de raios gama no detector, a eficiência do detector diminui e a imagem acaba sendo degradada. Os feixes da radiação gama devem ser monoenergéticos e com abundância de fótons suficientemente grande para que seja reduzido o tempo de aquisição de imagem. Já do ponto de vista dos detectores para

análise SPECT, sendo eles de NaI [Tl], a melhor faixa de energia de emissão gama dos radionuclídeos é em torno de 140 keV, pois nesse entorno é onde situa-se a melhor eficiência de conversão da energia recebida pelo cristal em sinais elétricos. [4]

Alguns dos radionuclídeos emissores de radiação gama que são utilizados em SPECT, bem como seus respectivos tempos de meia-vida, forma de decaimento e energia, podem ser observados na tabela 3 a seguir. [4,15]

**Tabela 3:** Principais radionuclídeos emissores de radiação gama utilizados em diagnósticos por imagem SPECT. [4,23]

| Radionuclídeo     | Tempo de meia-vida | Principal modo de decaimento | Energia (keV) |
|-------------------|--------------------|------------------------------|---------------|
| $^{99m}\text{Tc}$ | 6,0 h              | TI                           | 140 (100%)    |
| $^{67}\text{Ga}$  | 3,3 d              | CE                           | 93,3 (39%)    |
|                   |                    |                              | 184,7 (21%)   |
| $^{111}\text{In}$ | 2,8 d              | CE                           | 171 (25%)     |
|                   |                    |                              | 245 (18%)     |
| $^{123}\text{I}$  | 13 h               | CE                           | 159 (83%)     |
| $^{131}\text{I}$  | 8,0 d              |                              | 364 (82%)     |
| $^{201}\text{Tl}$ | 3,0 d              | CE                           | 135 (24%)     |
|                   |                    |                              | 167 (10%)     |

TI: Transição Isométrica; CE: Captura eletrônica.

### 3.2.2 Tomografia por Emissão de pósitron (PET)

A tomografia por emissão de pósitron, abreviada do inglês por PET, comumente chamada também de PET-SCAN, é um método de diagnóstico por imagem dentro da medicina nuclear e funciona de maneira muito semelhante à técnica SPECT, entretanto nessa técnica o radiofármaco utilizado precisa ser necessariamente associado a um radionuclídeo emissor de pósitrons ( $\beta^+$ ). [2,3,18]

A técnica consiste na detecção de dois fótons, simultaneamente, com energias de aproximadamente 511 keV que se originam da aniquilação pósitron-elétron. Os pósitrons que são resultado do decaimento do radiofármacos são aniquilados ao colidir com os tecidos do paciente e dessa reação são liberados dois fótons em direções opostas de praticamente 180°. Para que seja feita a detecção então, são posicionados dois cristais

cintiladores em posições opostas e que estão conectados eletronicamente. A detecção dos dois fótons ocorre num intervalo de tempo chamado de “janela de coincidência”. [2,4]

Os fótons de radiação  $\gamma$  que interagem com o cristal cintilador geram uma resposta desse mesmo no formato de luz, sinal que é transformado posteriormente em pulsos elétricos pela fotomultiplicadora e processado pelo sistema de computador para confecção da imagem. [4,16,24]

Os detectores são acoplados de maneira a se assemelharem a vários anéis, fazendo com que o órgão de interesse esteja compreendido dentro do campo de visão obtido pelos anéis. Os dados que são obtidos em 360° simultaneamente ao decorrer do eixo do paciente que está sendo analisado são usados para que seja montada a imagem da distribuição de atividade da maneira que se deseja, ou seja, no plano de corte de interesse. [4,24]

Com relação a técnica SPECT o método PET pode ser considerado com uma maior sensibilidade, já que não necessita da presença de um colimador que limite a quantidade dos feixes que irão interagir com o detector. Como os dois fótons provenientes da aniquilação do pósitron formam uma linha reta, chamada de linha de resposta (*line of response* – LOR) a utilização do colimador acaba se fazendo desnecessária, outra nomenclatura para essa técnica devido a esse efeito causado pela aniquilação do pósitron é “colimação eletrônica”. [2,4,25]

Os equipamentos de PET anteriormente funcionavam mais semelhante aos de SPECT, com dois ou três detectores que trabalhavam com um sistema de coincidência e eram então chamados de PET em coincidência. Com um avanço tecnológico vieram os sistemas com configuração de detectores posicionados em formação de anel, que proporciona principalmente uma análise mais rápida. Os novos equipamentos são chamados de PET dedicado. [4,24]

Alguns dos mais comuns radionuclídeos emissores de pósitons usados na medicina nuclear, seus respectivos tempos de meia-vida, forma de decaimento e energia máxima do pósitron ( $\beta^+$ ), podem ser observados na tabela 4. [1,4]

**Tabela 4:** Principais radionuclídeos emissores de pósitrons, seus respectivos tempos de meia-vida, decaimento e energia. [1,4,23,26]

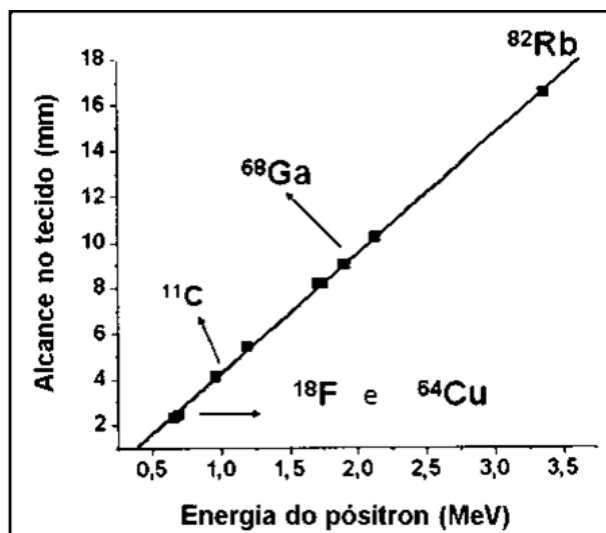
| Radioisótopo     | Tempo de meia-vida | Decaimento                 | $E_{\max} \beta^+$ (MeV) |
|------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------|
| $^{68}\text{Ga}$ | 68,1 min           | $\beta^+$ (89%)            | 1,9                      |
|                  |                    | CE (11%)                   |                          |
| $^{18}\text{F}$  | 109,8 min          | $\beta^+$ (96,73%)         | 0,63                     |
|                  |                    | CE (3,27%)                 |                          |
| $^{11}\text{C}$  | 20,4 min           | $\beta^+$ (99,76%)         | 0,96                     |
|                  |                    | CE (0,24%)                 |                          |
| $^{13}\text{N}$  | 9,96 min           | $\beta^+/\text{CE}$ (100%) | -                        |
| $^{15}\text{O}$  | 2,07 min           | $\beta^+$ (99,9%)          | 1,73                     |
|                  |                    | CE (0,1%)                  |                          |
| $^{64}\text{Cu}$ | 12,7 h             | $\beta^+$ (17,4%)          | 0,65                     |
|                  |                    | CE (43,6%)                 |                          |
|                  |                    | $\beta^-$ (39%)            |                          |
| $^{82}\text{Rb}$ | 1,26 min           | $\beta^+$ (96%)            | 3,36                     |
|                  |                    | CE (4%)                    |                          |
| $^{124}\text{I}$ | 4,18 dias          | $\beta^+$ (22,8%)          | 2,14                     |
|                  |                    | CE (77,2%)                 |                          |
| $^{89}\text{Zr}$ | 78,41 h            | $\beta^+$ (23%)            | 0,89                     |
|                  |                    | CE (77%)                   |                          |

Um fator importante a ser levado em consideração nas diferenças entre estes radionuclídeos, fora o seu tempo de meia-vida, é a energia com a qual os  $\beta^+$  são expelidos de seus núcleos, pois quanto maior essa energia, maior a distância que a partícula irá penetrar nos tecidos e percorrer para longe de onde se originou, fazendo com que a aniquilação consequentemente possa vir a ocorrer num local que não era exatamente o de interesse, diminuindo potencialmente a resolução da imagem. [4,23]

Outro ponto que deve ter atenção é a quantidade de material que irá decair por emissão de pósitrons, como a análise vai funcionar a partir da detecção do sinal enviado pela aniquilação de pósitrons, quanto maior a porcentagem do radionuclídeo que decai

por emissão de pósitron, então menor será a quantidade de atividade necessária para obter a mesma qualidade de imagem. [4,6]

Na figura 1 é possível observar alguns dos valores de distância percorrido pelo pósitron resultante do decaimento radioativo de alguns radionuclídeos em função de sua energia.

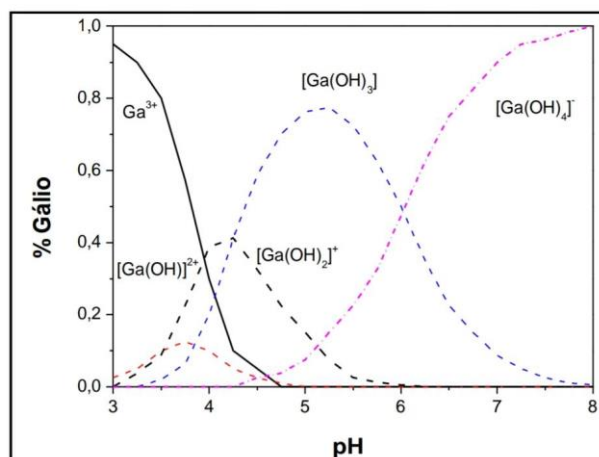


**Figura 1:** Alcance de pósitrons de alguns radioisótopos nos tecidos em função da sua energia. [4]

### 3.3 Características gerais do Gálio e importância do $^{68}\text{Ga}$ na medicina nuclear

O Gálio é o elemento com número atômico 31 e faz parte do grupo 13 da tabela periódica, possui diversos isótopos sendo dois deles estáveis, que são o  $^{69}\text{Ga}$  e  $^{71}\text{Ga}$ , e todos os outros instáveis. Desses isótopos instáveis os que são mais importantes para a medicina são  $^{68}\text{Ga}$  e  $^{67}\text{Ga}$ . O seu formato mais estável em soluções aquosas é no estado de oxidação +3, porém ele somente é estável como íon isolado  $\text{Ga}^{+3}$  quando as condições do meio estão ácidas, valores de pH entre 1 e 3. É possível visualizar na figura 2 as possíveis espécies formadas e suas respectivas quantidades com base no valor de pH do meio. [4,5,15]





**Figura 2:** Quantidade em percentual de espécies de gálio formadas de acordo com o pH do meio. [4]

Como visto anteriormente, o  $^{68}\text{Ga}$  é um radionuclídeo emissor de pósitrons e é utilizado, portanto, em análises de PET. Nos primórdios de sua utilização nessa aplicação, este elemento foi um pouco ofuscado por outras tecnologias como SPECT que se popularizou com uso de diversas moléculas marcadas com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , enquanto nos sistemas PET o radiofármaco que foi usado mais comumente foi o  $^{18}\text{F}$ . [7,27]

Acredita-se que o que dificultou a difusão do  $^{68}\text{Ga}$ , principalmente, é que ele era disponibilizado a partir de geradores de radionuclídeos no formato de complexo EDTA e para as aplicações farmacêuticas era necessário a dissociação desse complexo, o que dificultava a aplicação devido a ser uma substância de difícil dissociação, pois apresenta alta estabilidade, demandando muito tempo para que isso fosse feito. O tempo levado para ter a dissociação acaba acarretando numa perda da eficiência do radionuclídeo que foi decaindo consequentemente durante o processo. [1,2,4]

Com uma evolução dos geradores de radiofármacos o  $^{68}\text{Ga}$  passou a ser fornecido no formato catiônico a partir da sua eluição feita com ácido clorídrico diluído, permitindo assim a marcação de diversas moléculas com esse radionuclídeo facilmente. Após isso ter se tornado viável, um dos maiores problemas associados ao uso desse radionuclídeos nas aplicações foi eliminado, assim dando vazão a maiores testes em potencial completo desse radioisótopo. Logo se deu início a produção do radiofármaco DOTA-TOC marcado com  $^{68}\text{Ga}$ , que veio a se tornar o radiofármaco de  $^{68}\text{Ga}$  mais utilizado para realização de diagnóstico em PET. [24,27]

Podem ser levadas em consideração diversas vantagens práticas e econômicas com relação a utilização do  $^{68}\text{Ga}$  em contraste ao  $^{18}\text{F}$ , como por exemplo ter a

possibilidade de ser produzido a partir de processos de separação em colunas cromatográficas de geradores de radionuclídeos, ter um curto tempo de meia-vida, sendo que a maior parte de seu decaimento se dá também por emissão de pósitrons, um longo tempo de meia-vida do radionuclídeo pai que dará origem ao  $^{68}\text{Ga}$  (aproximadamente 270,8 dias) possibilitando uso do gerador para obtenção e aplicação do eluato durante o ano inteiro, sendo que juntamente a isso evidencia-se ainda mais a praticidade do sistema, já que não se faz necessária a presença de um ciclotron próximo as instalações para fornecimento do radioisótopo. Entretanto a energia máxima do pósitron emitido pelo decaimento do Gálio em questão é 1,9 MeV, enquanto o do  $^{18}\text{F}$  é 0,63 MeV, fator esse que pode prejudicar a resolução da imagem, visto que quanto maior a energia do pósitron ejetado, mais distante da região de interesse o mesmo irá sofrer a aniquilação. [1,7,27]

Além das características físicas e facilidades relacionadas à obtenção, o  $^{68}\text{Ga}$  possui uma afinidade com diversos tipos de moléculas que podem ser utilizadas em radiofarmácia, mostrando, portanto, propriedades químicas que favorece a marcação de uma gama de variedade de substâncias. Uma das principais moléculas com qual o íon de  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  possui grande afinidade para formar complexos é o ligante DOTA, o que permite a marcação com o radioisótopo de diversas outras moléculas conjugadas com esse ligante, como por exemplo o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC, como foi citado anteriormente. [2,4,6]

Segundo o que se pôde analisar, o radiofármaco emissor de pósitrons mais utilizado ainda é o  $^{18}\text{F}$ , entretanto o  $^{68}\text{Ga}$  possui eficácia comparável, isso tem instigado muito interesse e, com isso, diversas pesquisas sobre o mesmo para aplicação na área médica, principalmente na verificação do potencial de novas moléculas marcadas com o radioisótopo, na figura 3 pode-se avaliar esse crescimento. [18,24,27]



**Figura 3:** Crescimento de publicações em relação ao estudo de aplicações do  $^{68}\text{Ga}$  na área médica de 1966 até 2019.[28]

Algumas desvantagens, ou limitações, relacionadas ao  $^{18}\text{F}$ -FDG, que é o radiofármaco mais utilizado em aplicação na PET são: [4,27]

- Baixa resolução nas imagens nos diagnósticos de certas patologias, alguns exemplos são quando se pretende avaliar tumores neuroendócrinos, carcinoma de próstata e hepatocelular, em geral os que não possuem metabolismo glicolíticos, ou seja, que metabolizam glicose ou moléculas análogas.
- Dificuldade na avaliação de lesões que estão presentes dentro, ou ao redor, de tecidos que possuem alta atividade metabólica ou acumulação fisiológica, como por exemplo respectivamente, cérebro e sistema urinário.
- Reduzida capacidade de especificar e diferenciar tumores malignos de processos de inflamação ou infecção.
- Produzido somente em ciclotrons, o que dificulta seu fornecimento para locais mais distantes do acelerador, visto que seu tempo de meia-vida é de aproximadamente 110 minutos.

Os radiofármacos envolvendo o  $^{68}\text{Ga}$ , conforme demonstram estudos, possuem um forte potencial para diagnóstico de tumores e planejamento dosimétrico em

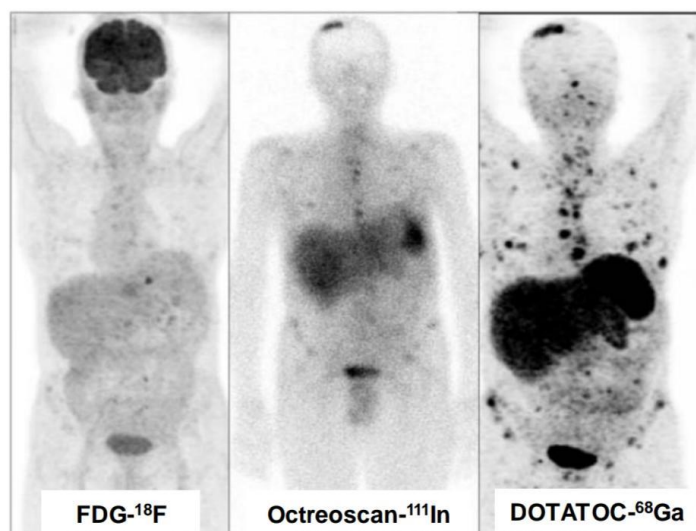
radioterapia. Foram desenvolvidos muitos radiofármacos desse radionuclídeo para realização de estudos mais detalhados nas questões fisiológicas de diferentes órgãos e, de todos os estudados, os que mais se destacaram foram as substâncias semelhantes a somatostatina marcadas com  $^{68}\text{Ga}$ , sendo esses recomendados para localização de tumores neuroendócrinos. Na tabela 5 a seguir é possível vermos alguns dos radiofármacos encontrados na literatura que contém  $^{68}\text{Ga}$  em sua composição e sua devida aplicação. [2,4,27]

**Tabela 5:** Alguns dos radiofármacos de  $^{68}\text{Ga}$  que aparecem na literatura e sua respectiva aplicação. [4,15,26]

| <b>Radiofármaco</b>                           | <b>Aplicação</b>                                    |
|---|---|
| $^{68}\text{Ga}$ -citrato                     | Processos inflamatórios ou infecciosos              |
| $^{68}\text{Ga}$ -Fe(OH) <sub>3</sub> colóide | Avaliação de função hepática                        |
| $^{68}\text{Ga}$ -alizarina                   |   |
| $^{68}\text{Ga}$ -Transferrina                | Avaliação do volume da proteína do plasma           |
| $^{68}\text{Ga}$ -DTPA Albumina               |   |
| $^{68}\text{Ga}$ -EDTA                        | Detecção de anomalias na barreira hemato-encefálica |
| $^{68}\text{Ga}$ - análogos à somatostatina   | Localização de tumores neuroendócrinos              |
| $^{68}\text{Ga}$ -microesfera de albumina     | Perfusão pulmonar, miocárdica e cerebral            |
| $^{68}\text{Ga}$ -EDTA                        | Avaliação da função renal                           |
| $^{68}\text{Ga}$ -PLED                        |   |
| $^{68}\text{Ga}$ -polimetafofato              |   |
| $^{68}\text{Ga}$ -Alizarina red S             |   |
| $^{68}\text{Ga}$ -t-butyl-HBED                | Avaliação da função hepatobiliar                    |
| $^{68}\text{Ga}$ -BP-IDA                      |   |
| $^{68}\text{Ga}$ -(3,4-DiP-LICAM)             |   |
| $^{68}\text{Ga}$ -EDTMP                       | Avaliação do sistema ósseo                          |
| $^{68}\text{Ga}$ -tripolifosfonato            |   |
| $^{68}\text{Ga}$ -glóbulos vermelhos          | Avaliação do volume de glóbulos vermelhos           |
| $^{68}\text{Ga}$ -Plaquetas                   | Localização de trombose                             |
| $^{68}\text{Ga}$ -BAPEN                       | Avaliação do miocárdio                              |

Pode ser observado na figura 4 um exemplo da capacidade de geração de imagens de maior resolução a partir dos radiofármacos análogos à somatostatina marcados com o isótopo de gálio. Na figura é possível observar três imagens feitas por radiofármacos

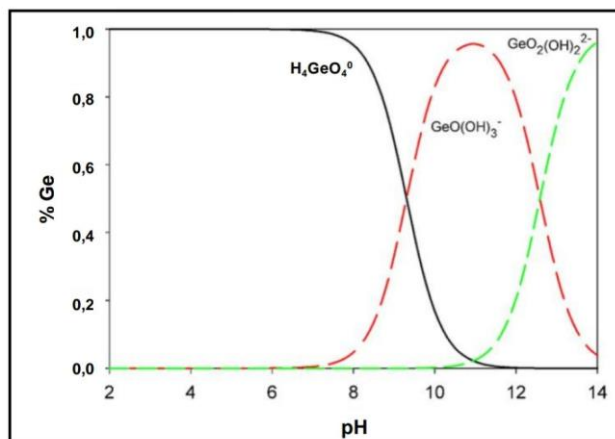
diferentes, que são  $^{18}\text{F}$ -FDG (obtida por PET),  $^{111}\text{In}$ -Octreoscan (obtida por SPECT) e  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (obtida em PET). É possível observar que dentre as três imagens obtidas a que apresentou uma nitidez e precisão maior para localização das lesões de natureza neuroendócrina foi a feita em PET com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC.



**Figura 4:** Imagens de tomografias feitas em PET (duas das extremidades) e em SPECT (imagem do meio) com diferentes radiofármacos. [4]

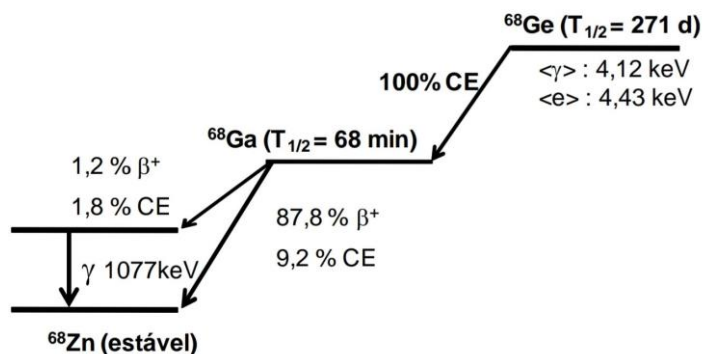
### 3.4 O radionuclídeo pai ( $^{68}\text{Ge}$ ) características e obtenção

O Germânio é um elemento que está contido no grupo 4A sendo um dos semi-metais da tabela periódica, possui número atômico 34 e seu estado de oxidação mais comum é o +4, porém esse íon quase não ocorre em soluções aquosas, pois é muito facilmente hidrolisado. As espécies mais importantes presentes em solução do íon  $\text{Ge}^{+4}$  são o ácido germânico e seus produtos de dissociação que, assim como no gálio, a quantidade dessas espécies presentes no meio irá variar de acordo com o pH, essa variação pode ser observada na figura 5 a seguir. [4,29]



**Figura 5:** Quantidade percentual de espécies formadas de Germânio de acordo com o pH do meio. [4]

É possível encontrar diversos isótopos de Germânio, dentre esses, apenas cinco são estáveis, todos os outros são instáveis e o mais importante para a medicina nuclear seria  $^{68}\text{Ge}$ , este radioisótopo se apresenta com decaimento de 100% por captura eletrônica para  $^{68}\text{Ga}$ , além de ter um longo tempo de meia-vida, de aproximadamente 270,8 dias. O decaimento desse elemento pode ser visualizado na figura 6 a seguir, onde se enuncia também as etapas de decaimento do  $^{68}\text{Ga}$  por emissão de pósitrons majoritariamente, como dito antes. [4,29,30]



**Figura 6:** Decaimento do  $^{68}\text{Ge}$  para  $^{68}\text{Ga}$  e seu respectivo decaimento para zinco estável. [4]

O  $^{68}\text{Ge}$  pode ser produzido através de aceleradores de partículas do tipo ciclotron, o meio mais comum para que isso seja possível é a irradiação de núcleos de Gálio natural ( $^{69,71}\text{Ga}$ ) com feixes de prótons. A produção em larga escala desse radioisótopo (3,7 ~ 37 GBq) se restringe a aceleradores de partículas que possam trabalhar por longos períodos

de tempo, como dias de irradiação, por exemplo, além de precisarem ter alta corrente, de 40 a mais de 100  $\mu\text{A}$ ). [30]

Consequentemente, devido a essas condições de funcionamento, somente alguns aceleradores cíclotrons encontram-se disponíveis para essa finalidade. A produção rotineira de  $^{68}\text{Ge}$  se dá principalmente em três países do mundo: Estados Unidos (Brookhaven National Laboratory e Los Alamos National Laboratory), África do Sul (iThemba Laboratories/NAC) e Rússia (Cyclotron Co., Ltd, Obninsk). A capacidade de produção associada a estes locais é de aproximadamente 18,5 a 74 GBq de  $^{68}\text{Ge}$  por irradiação. [30]

### **3.5 Geradores de radionuclídeos**

Os geradores de radionuclídeos são sistemas para a produção de radioisótopos baseados no decaimento de um elemento radioativo que possua um tempo de meia-vida maior do que aquele para qual ele irá decair, sendo este último o produto que se deseja obter. São respectivamente apelidados de “radionuclídeo pai” e o “radionuclídeo filho”. [14,31]

Em comparação aos outros meios de produção de radioisótopos (que são por reatores nucleares ou aceleradores de partículas do tipo cíclotron) os geradores apresentam diversas vantagens que são por exemplo: [27,32]

- Tamanho do sistema, que permite uma facilidade de movimentação do mesmo.
- Possui um tempo de utilização de semanas e até anos, dependendo de qual o radionuclídeo pai. Isso torna possível a utilização de alguns radioisótopos em locais distantes de cíclotrons ou reator.
- Os produtos obtidos, normalmente, são isentos de carregadores, ou seja, o radionuclídeo apresenta alta atividade específica (radioatividade por unidade de massa)

Além dessas três características, é importante frisar também que os radionuclídeos pai são necessariamente gerados por reatores ou cíclotrons. Já a presença de material carregador não é ideal pois, atrapalharia o processo de marcação das moléculas para



confeção de radiofármacos diversos já que iriam competir pelos sítios de ligação a essas substâncias. [33]

Mesmo com todas essas vantagens, o gerador também apresenta algumas limitações, algumas delas são a sua baixa disponibilidade, já que é necessário ter um conjunto de radionuclídeos pai-filho que possam ser separados de maneira rápida, fácil e eficiente. Tudo isso deve ocorrer num processo de extração onde o radionuclídeo filho possa ser obtido com o mínimo possível de impurezas ou componentes necessário para o preparo do gerador, sendo que para aplicações médicas é fundamental que o produto seja livre de qualquer vestígios de microrganismos e vírus, ou seja, estéril e apirogênico, para a utilização imediata nos pacientes. [4]

Existem muitos métodos físico-químicos para promoção de separação entre duas substâncias, por exemplo, destilação, extração por solvente, sublimação, precipitação, etc. Nos geradores de radionuclídeos a separação entre o radionuclídeo pai e filho se dá através de um sistema cromatográfico baseado na adsorção do pai em um material adsorvente que pode ser orgânico ou inorgânico. Este método também é considerado o mais prático na rotina clínica. [1,14,34]

Além de todas essas características citadas anteriormente, uma outra também importante seria o equilíbrio que é estabelecido na formação do filho e seu decaimento. Os dois radionuclídeos que estarão presentes no gerador seguirão obedecendo a lei das desintegrações radioativas. Essa lei pode ser expressa nas equações 1 e 2 a seguir: [14]

$$(A_1)_t = (A_1)_0 \cdot e^{-\lambda_1 t} \quad \text{Eq. 1}$$

Onde:

$(A_1)_t$  = número de átomos do elemento pai em determinado tempo (t)

$(A_1)_0$  = número de átomos do elemento pai o tempo zero (0)

$\lambda_1$  = constante de decaimento do pai; Expressa de maneira geral por:  $\lambda = \frac{0,693}{t_{1/2}}$

$t_{1/2}$  = Tempo de meia-vida física do radionuclídeo

$$(A_2)_t = (A_2)_0 \cdot e^{-\lambda_2 t} \quad \text{Eq. 2}$$

Onde:

$(A_2)_t$  = número de átomos do elemento filho em determinado tempo (t)

$(A_2)_0$  = número de átomos do elemento filho o tempo zero (0)

$\lambda_2$  = constante de decaimento do filho;

Estas duas equações, quando integradas, resultando na equação 3, nos permite calcular a atividade que será proveniente do gerador, também daí é possível obter o valor do momento em que o sistema entrará em equilíbrio, que significa o instante em que a razão entre a atividade dos radionuclídeos pai e filho passarão a permanecer constantes. [1,14]

$$(A_2)_t = (A_1)_t \cdot \left(\frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1}\right) [e^{-(\lambda_1 t)} - e^{-(\lambda_2 t)}] \quad \text{Eq. 3}$$

Portanto, dependendo da diferença entre os tempos de meia-vida física do pai e do filho existirão duas condições possíveis de equilíbrio para esses geradores de radionuclídeos, que são: secular ou transiente. [1,14,32]

A condição de equilíbrio secular é obtida quando o tempo de meia-vida radionuclídeo pai é muito maior do que o do radionuclídeo filho, isso resultará numa atividade, no equilíbrio, igual entre o radionuclídeo pai e radionuclídeo filho. [4,32]

Já na condição de equilíbrio transiente o que ocorre é que a meia-vida do radionuclídeo pai é maior que a do filho, não expressando uma diferença tão drástica quanto no anterior, mas ainda sim maior. Quando atingido o equilíbrio a atividade do radionuclídeo filho será maior que a do pai e ele passa a decair com o tempo de meia-vida físico do pai também. [4,32]

Alguns exemplos de geradores que podem ser utilizados para aplicações médicas e seu tipo de equilíbrio, juntamente aos tempos de meia-vida dos radionuclídeos pai e filho podem ser observados na tabela 6.

**Tabela 6:** Exemplos de geradores de radionuclídeos com base no seu tipo de equilíbrio.[30,32]

| Tipo de equilíbrio | Pai ( $t_{1/2}$ )         | Filho ( $t_{1/2}$ )             | Modo mais comum de decaimento do filho |
|--------------------|---------------------------|---------------------------------|--|
| Secular            | $^{68}\text{Ge}$ (271 d)  | $^{68}\text{Ga}$ (68 min)       | $\beta^+$                              |
|                    | $^{90}\text{Sr}$ (28,6 a) | $^{90}\text{Y}$ (64,1 h)        | $\beta^-$                              |
|                    | $^{82}\text{Sr}$ (25,6 d) | $^{82}\text{Rb}$ (1,27 min)     | $\beta^+$                              |
|                    | $^{81}\text{Rb}$ (4,58 h) | $^{81\text{m}}\text{Kr}$ (13 s) | $\gamma$                               |
|                    | $^{188}\text{W}$ (69 d)   | $^{188}\text{Re}$ (16,9 h)      | $\beta^-$                              |
|                    | $^{62}\text{Zn}$ (9,19 h) | $^{62}\text{Cu}$ (9,74 min)     | $\beta^+$                              |
| Transiente         | $^{99}\text{Mo}$ (2,75 d) | $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6h)   | $\gamma$                               |
|                    | $^{166}\text{Dy}$ (3,4 d) | $^{166}\text{Ho}$ (1,11 d)      | $\beta^-$                              |

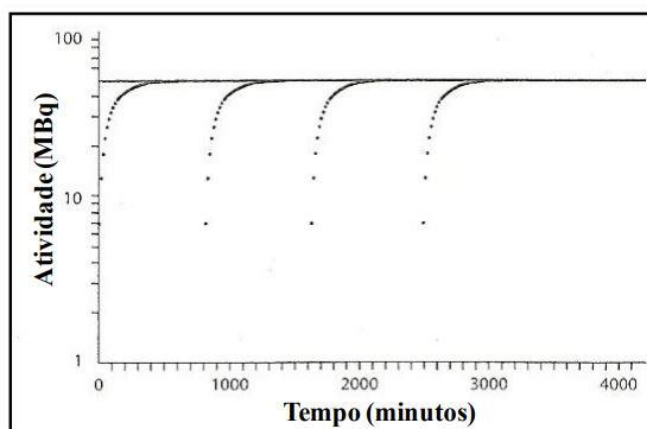
Desses geradores apresentados, o gerador que é mais utilizado na medicina nuclear é o de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ , também é dito como o mais importante, pois o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  representa 80% de todos os radiofármacos utilizados em procedimentos diagnósticos. Porém, como foi dito, os geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  nos últimos anos vem se expandindo e estão ganhando espaço nesse meio devido ao crescimento e reconhecimento da técnica PET. [4]

É estimado pela Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA – Internacional Atomic Energy Agency) que os geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  poderiam ter uma contribuição de tão grande impacto na medicina nuclear de diagnóstico para PET quanto os geradores de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  pode contribuir para SPECT. [30]

### 3.5.1 Os Geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Os geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  vem crescendo em utilização, como dito anteriormente, e o principal motivo disso é a crescente importância associada a utilização da técnica de diagnóstico PET/CT. É evidente o grande potencial que este gerador apresenta em ser uma das mais relevantes técnicas para obtenção de um emissor de pósitrons adequado para diversas preparações farmacêuticas, isso porque a longa meia-vida do radionuclídeo pai de 270,8 dias pode promover a capacidade de várias coletas de doses diárias do

radionuclídeo filho. Os ciclos de eluição podem ser observados na figura 7 a seguir. [35,36]



**Figura 7:** Ciclos de eluição num gerador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  com base no aumento da atividade do filho.[4]

O conceito e utilização de geradores de radionuclídeos não é algo novo, desde 1920 já são produzidos radioisótopos a partir de geradores e os primeiros de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  surgiram na década de 60, daí pra frente muitos estudos foram sendo realizados para se atingir uma melhor e mais eficiente produção nesses sistemas. O método que se utiliza para separação do  $^{68}\text{Ge}$  do  $^{68}\text{Ga}$ , por questões de praticidade, é o de troca iônica em sistema cromatográfico. Alguns estudos e propostas de outras técnicas também já foram feitas, como por exemplo extração por solvente, volatilização, dentre outros, mas o adotado comercialmente e mantido até hoje foi o de troca iônica por motivo já esclarecido. [37,38]

Os sistemas de geradores de radionuclídeos por troca iônica consistem, basicamente, em uma ou mais colunas que estarão preenchidas com um material cromatográfico que tem o potencial para realização da separação química entre o radioisótopo pai e filho. Essa separação se dá pela adsorção do de um dos elementos (radionuclídeo pai) no material da coluna e a eluição do outro (radionuclídeo filho) por algum determinado solvente. Os materiais que vão na coluna como adsorventes são sintéticos e podem ser orgânicos ou inorgânicos, porém, os orgânicos apresentam uma forte desvantagem que é sofrer efeito de radiólise, ocasionando numa quebra de moléculas e, com isso, um comprometimento da eficiência e desempenho do gerador como um todo. [8,12,39]

O primeiro gerador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  teve sua proposta em 1961 por Green e Tucker, o sistema era composto por uma coluna de  $\text{Al}_2\text{O}_3$  onde o pai iria ficar adsorvido e o filho seria eluído por meio de uma solução de EDTA (ácido etileno-diamino-tetraacético)  $5 \times 10^{-3} \text{ Mol.L}^{-1}$ .

O radiofármacos de EDTA- $^{68}\text{Ga}$  foi muito utilizado diretamente para a tentativa de obtenção de imagens tumorais, porém a grande limitação desses geradores nesta época foi a dissociação desse complexo para que pudessem ser feitas as marcações de outras moléculas, por ter uma grande estabilidade eram necessárias várias etapas para ocorrer a separação, o que inviabilizava o procedimento devido a meia-vida curta do radionuclídeo. Portanto, fez-se necessárias a criação de um sistema que obtivesse o  $^{68}\text{Ga}$  em seu formato iônico para facilitar a marcação de outras moléculas com o mesmo. [4,30]

Então, em 1974, foi desenvolvido um gerador  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  que conseguiu atender a necessidade de fornecimento do radionuclídeo no formato de  $^{68}\text{Ga}^{+3}$ , por Kopecký et al., a coluna do gerador ainda era preenchida por alumina como adsorvente, porém a eluição era feita a partir de ácido clorídrico  $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$ . [40]

Buscando otimizar a adsorção de  $^{68}\text{Ge}$  para melhorar assim a eficiência dos geradores, diversos materiais inorgânicos e orgânicos (resinas) começaram a ser estudados, como por exemplo, respectivamente:  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{SnO}_2$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ; 1,2,3-trihidroxibenzeno (pirogalol)-formaldeído (100 - 200 mesh), AG1-X8 (200-400 mesh) e a resina R-Mglu (Diaion CRB-02). [4,41]

O primeiro gerador desenvolvido e aplicado comercialmente foi da Rússia, pela Cynclotron Inc, Obninsk, é constituído por uma coluna com  $\text{TiO}_2$  modificado com  $\text{ZrO}_2$ , como material adsorvente. Atualmente os geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  estão disponibilizados de maneira comercial tanto com colunas utilizando-se de pós de materiais inorgânicos como adsorventes preparados com  $\text{TiO}_2$  ou  $\text{ZrO}_2$ , como também usando resina orgânica, que é o composto dodecil-3,4,5-trihidroxibenzoato. O  $^{68}\text{Ga}$  está sendo eluído com uma eficiência que varia entre 70 a 80%, apresentando uma queda ao longo do tempo. Já o nível de contaminação do eluato com  $^{68}\text{Ge}$  está entre  $10^{-2}$  a  $10^{-3} \%$  ou até valores menores em geradores mais recentes, entretanto os níveis dessa contaminação tendem a aumentar com o passar de longos tempos de utilização dos geradores. [4,6,7]

Podem ser evidenciados na figura 8 a seguir alguns dos geradores disponibilizados comercialmente e, na tabela 7, algumas informações a respeito de cada um, como a quantidade de contaminantes, rendimento, vida útil, dentre outros. [4,42]

**Tabela 7:** Geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  disponíveis no mercado e suas características gerais.[4]

| Características do gerador            | Cyclotron Co Ltd (Rússia)  | Eckert and Ziegler (Alemanha/EUA)                              | ITG (Alemanha)               | iThemba (África do Sul) |
|---------------------------------------|--|--|------------------------------|-------------------------|
| Adsorvente                            | TiO <sub>2</sub> Modificado  | TiO <sub>2</sub>   | Sílica/Orgânica              | SnO <sub>2</sub>        |
| Concentração do eluente (HCl)         | 0,1 mol.L <sup>-1</sup>  | 0,1 mol.L <sup>-1</sup>  | 0,05 mol.L <sup>-1</sup>     | 0,6 mol.L <sup>-1</sup> |
| %Eluição do $^{68}\text{Ga}$          | 60 - 75  | > 65   | > 80%                        | 80%                     |
| % de contaminação de $^{68}\text{Ge}$ | 0,005  | < 0,001  | < 0,005                      | ~ 0,002                 |
| Contaminantes químicos                | <b>Pb, Zn, Al, Ni, Cu</b><br>5 - 150 µg L <sup>-1</sup><br>(total) | <b>Pb, Zn, Al, Ni, Cu</b><br>< 2 µg L <sup>-1</sup><br>(total) | Baixa concentração de metais | ?                       |
| Vida útil recomendada                 | 1 ano ou 300 eluições  | 1 ano ou 300 eluições  | Meio ano                     | 1 ano ou 200 eluições   |



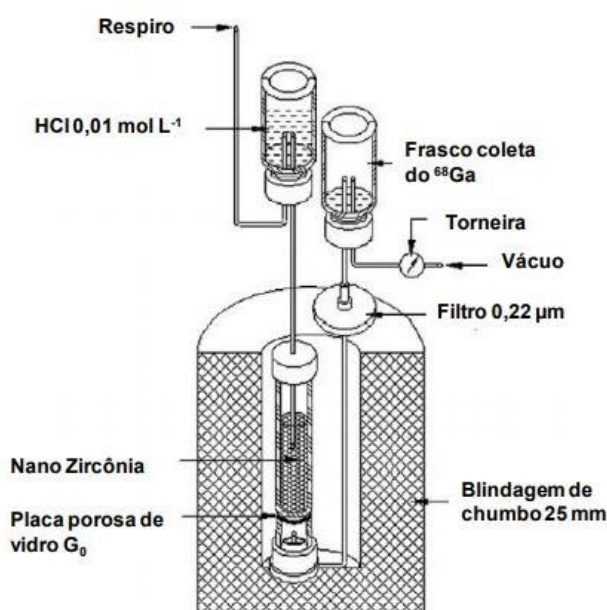
**Figura 8:** Geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  que são disponibilizados comercialmente.[4]

Por mais que tenham sido feitos muitos avanços no desenvolvimento dos geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , ainda são encontrados alguns problemas associados a qualidade do eluato obtido desses geradores comerciais, que seria o alto teor de impurezas, o que impede que ele seja aplicado diretamente a pacientes. No momento estes sistemas só estão sendo colocados em funcionamento pois, após a obtenção do eluato estão sendo aplicadas outras tecnologias de purificação, o que libera seu uso na síntese e administração de radiofármacos. [27,32]

É necessário, portanto, encontrar maneiras de melhorar a qualidade do eluato obtido dos geradores para que tenha a máxima pureza química e mínima contaminação de  $^{68}\text{Ge}$  possível. Tudo isso, também, conforme as boas práticas de fabricação, cumprindo as exigências dos órgãos e agências regulatórias. [4,5,12,39]

Algumas recentes publicações a respeito dos materiais adsorventes feitas por Chakravarty et al. em 2010 e 2011, mostram algumas alternativas que potencialmente podem ser capazes de fornecer o  $^{68}\text{Ga}$  dos geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  sem necessidades das etapas posteriores de purificação, já nas condições adequadas para uso clínico. Nesses sistemas são utilizados ceria-poliacrilonitrila (nanoceria-PAN) e nano zircônia, porém esses geradores ainda não estão disponíveis para uso comercial. [8]

Um esquema do gerador citado anteriormente, que utiliza como material adsorvente nano zircônia pode ser visualizado na figura 9.



**Figura 9:** Esquema de gerador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  proposto por Chakravarty et al. em 2011, que utiliza nano zircônia como adsorvedor. [8]

### 3.6 Materiais adsorventes

Como já foi enunciado, o gerador de radionuclídeos é composto essencialmente de uma coluna cromatográfica recheada de um material sólido, normalmente no formato de pó aglomerado, responsável por promover a separação das duas espécies no sistema em questão pelo fenômeno de troca iônica, essa técnica também é conhecida como cromatografia iônica. [4,12,32]

O material adsorvente que irá ser escolhido para preencher a coluna precisa cumprir alguns requisitos especiais que o adequarão a utilização. Essas características podem ser expressas, de maneira geral, como sendo: [12]

- Adsorver a máxima quantidade do radionuclídeo pai de maneira estável, mantendo-se ao passar do tempo, mesmo mediante os processos de eluições que estará disposto constantemente;
- Alto volume específico de eluato, ou seja, precisar de pouco eluente para fazer uma captação adequada dos íons do radionuclídeo filho;
- Tamanho adequado ao melhor empacotamento do material na coluna, para que não sejam criados canais preferenciais por onde o líquido vai passar e, portanto, resultar numa baixa interação com o adsorvente, consequentemente levando a uma baixa adsorção e/ou captação de íons de radionuclídeo filho, ou o material, devido ao vácuo necessário em todo sistema, acabar aglomerando e entupindo;
- Resistente a radiação e ataque ácido;
- Não liberar íons no eluato.

O último e o primeiro requisitos são os mais importantes, segundo a farmacopeia brasileira, pois é imprescindível a pureza do eluato, já que este posteriormente deverá ir para o processo de marcação de alguma molécula e administrado no paciente, a presença dessas impurezas tornará o processo de marcação menos eficiente, pois irão competir com os íons do radionuclídeo filho pela complexação na molécula, também trarão uma



degradação na qualidade da imagem e podem potencialmente gerar algum malefício ao paciente. [12,30,39]

Como foi possível observar nos tópicos predecessores, muitos materiais já foram empregados como adsorventes na coluna cromatográfica dos geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ :  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{SnO}_2$ , etc. Em geral, os mais utilizados são de natureza inorgânica e isso se deve, principalmente, ao quesito estabilidade química e em presença de radiação, além do grau de afinidade que é preciso ter para a adsorção do  $^{68}\text{Ge}$ . [6,8,43]

Outras características ademais as já citadas, de natureza física e química, que precisam ser rigorosamente controladas a respeito desse adsorvente, seriam a sua pureza, área de superfície específica e porosidade, distribuição de tamanho médio de partículas ou aglomerado de partículas, fase cristalina e pH. Todos esses fatores são determinantes para que se obtenha a melhor eficiência de eluição. [12]

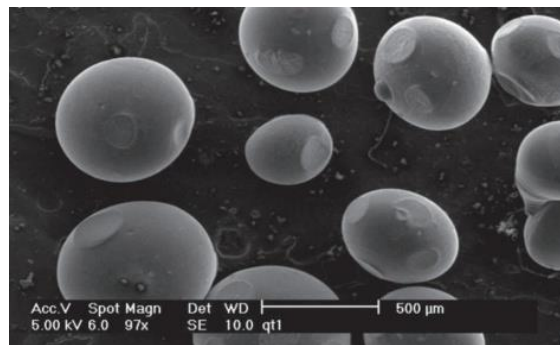
Ainda estão sendo estudadas todas as variáveis que torneiam o caso dos geradores de uma maneira geral, buscando a obtenção do melhor rendimento do eluato, que tenha as características ideais para uma aplicação clínica direta, sem a necessidade de passar por processos posteriores de purificação, sendo que os estudos focam principalmente em alterações no design da coluna, seja o material do qual ela é composta, altura, diâmetro e a relação entre estes dois, novos adsorventes e aprimoramento dos já existentes, dentre vários outros parâmetros. [4,8,33]

No presente trabalho buscou-se então a alteração nas características, principalmente morfológicas, de dois dos adsorventes aplicados nas colunas dos geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , que são  $\text{TiO}_2$  e  $\text{ZrO}_2$ , no caso, ao invés de aplica-los em formato de pó, serão produzidas microesferas priorizando as características físicas e químicas mais importantes para proporcionar a melhor eficiência possível de adsorção. Portanto, são de extrema importância a porosidade e área de superfície específica, também fase cristalina e os tamanhos dessas microesferas, tendo em vista que todas essas propriedades do material podem ser muito bem controladas durante a síntese e processamento das microesferas, tornando então esta alternativa potencialmente útil para a aplicação.

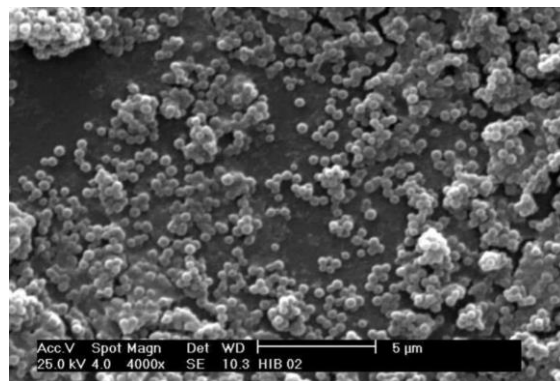
### **3.7 Microesferas**

Quando se fala em “microesferas” o termo já induz de maneira direta ao que se trata o material em termos de tamanho e morfologia, porém ele dá indícios a se imaginar algo que esteja restrito na escala dos microns mas, apesar de ser algo mais “conveniente”,

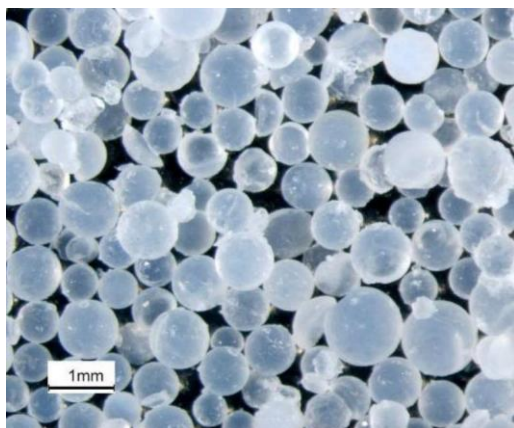
a nomenclatura de microesferas vem sendo aplicada a uma vasta amplitude de diâmetros que abrange desde um ponto mais convencionalmente milimétrico, por exemplo tamanhos de 0,5 a 1 milímetro, a até esferas de tamanhos nanométricos, por exemplo a partir de 300 nanômetros. Alguns exemplos dessas microesferas, seus tamanhos variados e diferentes materiais de composição, podem ser observados nas figuras 10, 11 e 12, onde temos respectivamente microesferas de quitosana, carbono e alumina sintetizadas a partir de diferentes métodos. [9,44,45]



**Figura 10:** Microesferas de quitosana produzidas por inversão de fases.[45]



**Figura 11:** Microesferas de carbono preparadas pelo método hidrotérmico.[44]



**Figura 12:** Microesferas de Alumina preparadas pelo método de gelificação interna. [9]

Podem ser feitas a partir de diversos tipos de materiais, mas como já evidenciado, de maneira geral, são sintetizadas mais comumente microesferas de material cerâmico e polimérico. Como alguns dos métodos empregados para a síntese de microesferas podemos citar o spray drying, método hidrotérmico, emulsão, rotas derivadas do processo sol-gel (como a gelificação interna e externa), dentre várias outras rotas. [44,46]

Existem diversas aplicações atreladas a este formato, visto que é possível, com base na maneira com que se fabrica as microesferas, manipular propriedades morfológicas como área de superfície específica e porosidade, aumentando, portanto, também a reatividade desse material, se for de interesse o aprimoramento dessas propriedades para a aplicação ou estudo. [11,45,47,48]

As microesferas são aplicadas em muitas funções, como por exemplo: biomateriais, catalisadores, adsorventes, sensores, dentre várias outras. [45,47,48]

### **3.8 Microesferas cerâmicas através da gelificação interna**

As microesferas cerâmicas são amplamente utilizadas em aplicações que exigem, particularmente, fenômenos de superfície, como por exemplo troca iônica, adsorção, catálise, ancoramento, dentre outras. Daí vem então a sua potencial aplicação nas colunas cromatográficas dos geradores de radiofármacos. [9,11]

Muitos métodos podem ser empregados para a síntese desses materiais e um dos mais comuns e simples é a gelificação interna, que também será a rota de desenvolvimento das microesferas no presente trabalho. [9,11,44,47]

A produção de microesferas cerâmicas a partir de gelificação interna teve início aproximadamente em 1970, visando obter microesferas de  $\text{UO}_2$ ,  $(\text{U}, \text{Pu})\text{O}_2$ ,  $\text{ThO}_2$ , para

aplicação como combustível nuclear, utilizados em reatores de leito fluidizado, alta temperatura e resfriados a gás. Esta rota de síntese permitiu que fossem feitos os materiais radioativos sem a necessidade de serem manuseados em formato de pó secos. [49,50]

O método de gelificação interna permite a síntese de óxidos que são de natureza insolúvel em água. Ele consiste basicamente na mistura de duas soluções, uma contendo hexametenotetraamina (HMTA – C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>) e ureia (CO(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) e outra contendo o sal com o íon metálico de interesse, essa mistura deve ser feita sob agitação constante e com temperatura a 5°C.

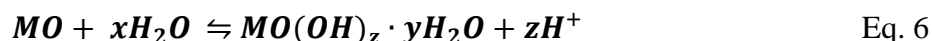
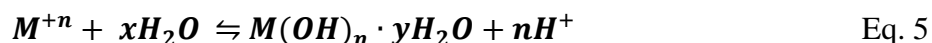
Após a homogeneização ela é gotejada em coluna com líquido imiscível (óleo, por exemplo) que estará pré-aquecido a 95°C, quando a solução entra contato com o líquido as tensões superficiais agem sob ela conferindo a gota o formato esférico e por ação da temperatura é desencadeada então a reação química de degradação do HMTA, consequentemente resultando aumento no pH e a gelificação interna, criando-se uma rede de gel mantendo o formato esférico obtido. [9,11,51]

A seguir pode ser observada a sequência de reações químicas que ocorrem no processo sol-gel, onde “M<sup>+n</sup>” é o íon metálico de interesse e MO seu respectivo óxido: [10,11]

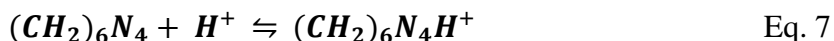
- Complexação e descomplexação: Ureia atua como complexante do íon metálico a baixas temperaturas, evitando que ocorra a precipitação e também retarda a decomposição do HMTA, para que a reação não ocorra tão facilmente.



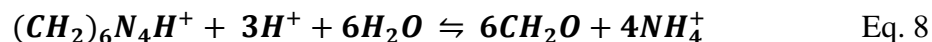
- Reação de Hidrólise dos íons metálicos:



- Reação de protonação das moléculas de HMTA:



- Decomposição do HMTA em formaldeído e amônia:



Quando a mistura de todos os reagentes é feita em solução a ureia atua como complexante no metal (equação 4) estabilizando a solução, além de que é extremamente importante que a mistura de tudo seja feita a 5°C para que não ocorra uma possível precipitação ou gelificação.

Após a homogeneização a solução é gotejada na coluna de óleo quente o que desencadeia a descomplexação do íon metálico e, logo em seguida, sua hidrólise (reações 5 e 6), que é favorecida devido à presença do HMTA, que é uma base orgânica fraca. Após isso ocorre a protonação do HMTA (reação 7) e em sequência já é desencadeada a sua decomposição com a reação dessa molécula protonada com mais três íons  $H^+$  (reação 8), sendo formado como produto dessa reação formaldeído e amônio, o que eleva ainda mais o pH do meio. Com essa elevação do pH ocorre então a gelificação, processo de formação de rede do gel com a condensação dos compostos hidrolisados do sal. Na figura 13 pode ser observada a gelificação interna, feita em óleo de silicone, para obtenção de microesferas de alumina. [9,11]



**Figura 13:** Início da reação de gelificação interna na formação de microesferas.[9]

Depois de todo processo de formação das microesferas, é necessário submeter as mesmas a “lavagens” em solventes, contabilizando então a fase de extração da maior parte de orgânicos e, principalmente óleo que estará impregnado na sua superfície. Anteriormente era feita a utilização de solventes como tetracloreto de carbono, ou

tricloroetileno, ambos comprovadamente danosos ao meio ambiente e saúde humana, mas foram substituídos por outras substâncias com a mesma finalidade e menos danosas, como detergentes. Após isso era usada solução diluída de hidróxido de amônio e, por fim, água deionizada. [11]

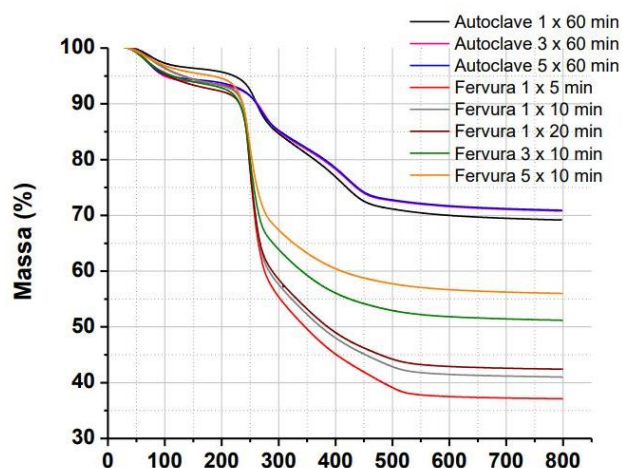
Passam então por um processo lento de secagem ao ar e, por fim, são calcinadas nas condições adequadas a se obter as características superficiais que se interessa. Esses dois últimos processos, secagem e calcinação, especialmente o último, são em grande parte responsáveis pela criação de trincas, caso a quantidade de orgânicos a ser eliminada ainda seja alta. [9,11,52]

O surgimento de trincas é desencadeado nas microesferas devido a saída das fases orgânicas formadas na reação de gelificação e água que são eliminados nos processos de secagem e calcinação. Mesmo com esses processos tendo parâmetros bem controlados ainda sim é muito difícil a eliminação do surgimento de trincas. [9,11,52]

Uma ampla gama de estudos sugere diversos procedimentos para a eliminação do aparecimento de trincas. Os artigos mais recentes, também segundo as pesquisas feitas anteriormente pelo grupo onde este trabalho foi desenvolvido, demonstram a melhor proposta para a eliminação dessa fase orgânica seria a extração da mesma através de diversos tipos de solventes e etapas de tratamentos hidrotérmicos. [9,11,52,53]

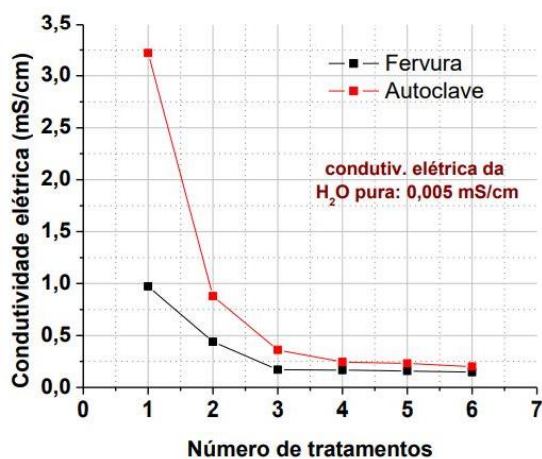
A partir daí, com base nessa proposta, foi elaborado um procedimento de extração com uso de detergentes, água deionizada e alguns solventes, após isso foram tratadas com fervura em água deionizada, enquanto outras foram submetidas a tratamentos hidrotérmicos em autoclave a 134°C e 2,2 kgf/cm<sup>2</sup> por uma hora. [11]

Então foram realizadas análises termogravimétricas para avaliar cada um dos processos e as curvas podem ser observadas na imagem 14 a seguir.



**Figura 14:** Curvas de perda de massa de microesferas passadas por tratamentos clássicos com fervura e em autoclave.[11]

Também foram realizados ensaios de condutividade elétrica, buscando monitorar a quantidade de orgânicos dissolvidos no meio, pois quanto maior esta, maior a condutividade. Podem ser observados esses dados de condutividade para as amostras com uma relação de microesferas e água sendo mantida constantes na figura 15: [11]



**Figura 15:** Dados de condutividade elétrica de amostras de microesferas passadas por processo de fervura normal e em autoclave.[11]

Foi possível observar então, segundo as curvas de perda de massa obtidas, que o tratamento que apresentou mais eficiência para a retirada de orgânico foi, de fato, em autoclave, ainda que depois de três tratamentos seja em qual for, a quantidade de orgânicos já é bem reduzida, como é possível ver segundo os dados de condutividade.

Portanto, com base nesses procedimentos podem ser obtidas microesferas praticamente, ou totalmente, isentas de trincas. A partir daí alguns parâmetros importantes que serão controlados durante a síntese para obtenção de propriedades superficiais de interesse para a aplicação na coluna do gerador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  são:

- Tensões superficiais e gotejamento: Com base nesses dois parâmetros podem ser controlados o tamanho da gota, ou diminuindo tensões superficiais do líquido, ejetando o líquido com pressão.
- Porosidade e área de superfície específica: Essas duas propriedades estão interligadas e podem ser controladas a partir da maneira como são feitos os processos de secagem e calcinação, também com adição de aditivos (surfactantes) que alterarão a rede do gel de maneira a se ter uma porosidade controlada.



## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho foram realizadas duas sínteses com base no processo de gelificação interna:

A primeira etapa constituiu-se da produção de microesferas de titânia e suas respectivas análises de difração de raios x e BET;

A segunda etapa constituiu-se da produção de microesferas de zircônia e suas respectivas análises de difração de raios x e BET;

Os dados obtidos de ambas amostras ainda foram analisados sendo comparados aos dados de pós disponibilizados comercialmente.

### 4.1 Infraestrutura e materiais utilizados

Toda infraestrutura e reagentes foram disponibilizados pelo Centro de Ciência e Tecnologia de Materiais (CCTM) do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), local onde estes estudos foram essencialmente conduzidos, e algumas análises morfológicas e estruturais também foram realizadas na Faculdade de Tecnologia de São Paulo (FATEC-SP), no Laboratório de Processamento e Caracterização de Materiais (LPCM).

Para realização das sínteses das microesferas foram utilizados os seguintes reagentes:

- Tetracloreto de titânio ( $\text{TiCl}_4$ ) e Oxicloreto de zircônio ( $\text{ZrOCl}_2$ ), ambos fornecidos pelo laboratório de cloração do CCTM, com pureza de 99% ou superior.
- Hexametilenotetramina P.A. ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4$  - HMTA) fornecido por: Casa americana
- Ureia P.A. ( $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ ) fornecido por: Biossolve
- Óleo de soja comercial (marca: Liza)
- Hidróxido de Amônio P.A. ( $\text{NH}_4\text{OH}$  - Teor: 24~26%  $\text{NH}_3$ )

- Detergente comercial

Os equipamentos utilizados para as análises feitas no desenvolvimento do trabalho em questão foram:

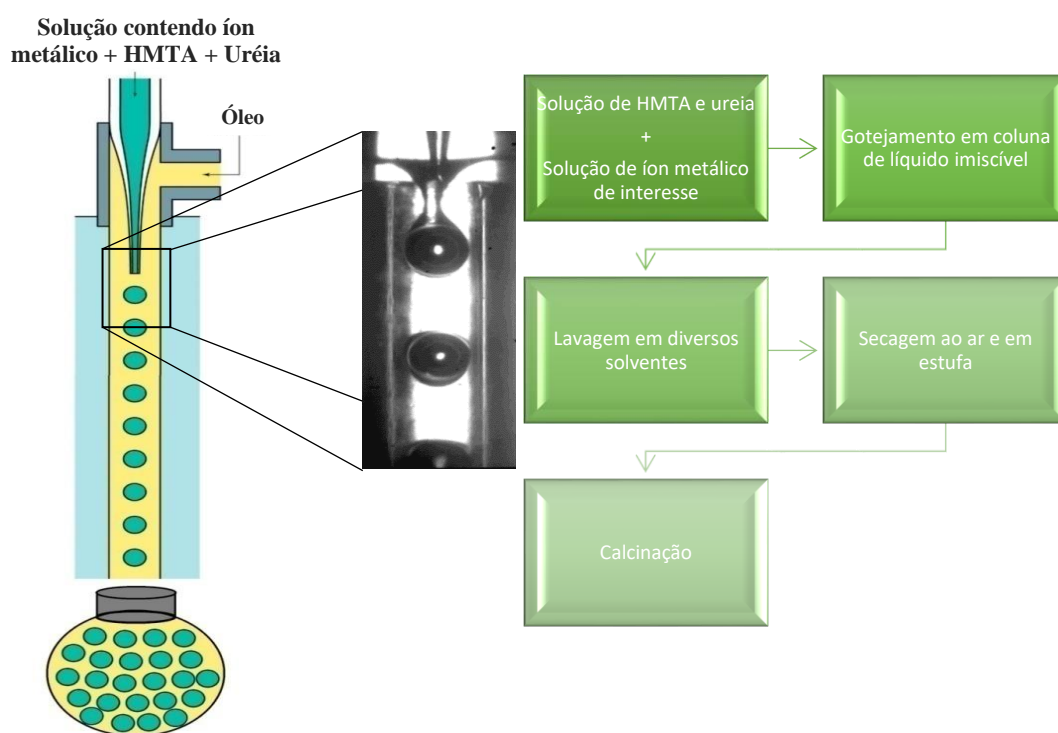
- Microscopia óptica (MO): Estereomicroscópio Bel Photonics trinocular com zoom e led Digilab com Seykon digital CCD câmera acoplada, utilizado nos laboratórios da FATEC-SP;
- Microscopia eletrônica de varredura (MEV): Tabletop Hitachi, modelo: TM3000, utilizado nos laboratórios do CCTM/IPEN;
- Difração de raios x: Foram realizadas difrações de raios x tanto nos laboratórios do CCTM/IPEN, quanto no LPCM/FATEC-SP, e os equipamentos são respectivamente, Rigaku: X-Ray Diffractomer, Modelo: Multiflex, com goniômetro, suporte para amostras horizontal, monocromador secundário e tubo-alvo de  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ) e Rigaku: X-Ray Diffractomer, Modelo MiniFlex II, com goniômetro, suporte para amostras horizontal e tubo-alvo de  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ );
- BET: As análises de área superficial, tamanho e quantidade de poros foram calculadas a partir do método BET, utilizando o equipamento ASAP-2000 da Micromeritics;

#### **4.2 Síntese e caracterização das microesferas de $\text{TiO}_2$ e $\text{ZrO}_2$**

O método empregado para a síntese das microesferas de titânia e zircônia foi o da gelificação interna, anteriormente explanado. Para as microesferas de titânia foi preparada uma solução contendo HMTA, ureia e  $\text{TiCl}_4$  na proporção molar de 2:2:1, respectivamente. A solução foi misturada e mantida sob agitação a  $5^\circ\text{C}$  e, após homogeneização, foi gotejada posteriormente em coluna contendo óleo de soja aquecido a temperatura de  $95^\circ\text{C}$ .

Durante o gotejamento foi avaliado um parâmetro desenvolvido no laboratório, que é a aplicação de pressão na agulha de saída do líquido durante o gotejamento, buscando formar microesferas de tamanhos diferentes com isso, além de ter sido também gotejada naturalmente.

Na etapa de gotejamento, ao entrar em contato com o óleo quente, ocorrem as reações de decomposição do HMTA, desencadeando também a gelificação das microesferas, sendo coletadas no balão acoplado ao final da coluna. Foram mantidas nesse balão com o óleo quente durante aproximadamente uma hora para que se completasse a reação e depois disso foram retiradas e iniciou-se o processo de extração de fase orgânica. Um esquema do sistema de gotejamento em coluna e fluxograma do processo todo pode ser exemplificado na figura 16.



**Figura 16:** Esquema do gotejamento em coluna e fluxograma do procedimento.

Na etapa de extração de fase orgânica foram colocadas em práticas as técnicas propostas segundo os estudos e a literatura consultada, citados anteriormente, com a finalidade de evitar a formação de trincas nas etapas de secagem e calcinação. Portanto, inicialmente as microesferas foram deixadas em hidróxido de amônio ( $1,125 \text{ mol.L}^{-1}$ ) o

que garante completa gelificação e lavadas em detergente e, posteriormente água deionizada.

Depois disso foram submetidas a tratamentos de lavagens em autoclave de esterilização comercial com as microesferas imersa em água deionizada, foram mantidas a 134°C, sob pressão de 2,1 atm.

Após isso as microesferas passaram por processos de secagem ao ar durante 24 horas e em estufa a 110°C e foram submetidas a calcinações em diferentes temperaturas, 550, 700 e 850°C, para que se pudesse avaliar as variações no tamanho, área superficial, quantidade e tamanho de poros e fases cristalinas presentes.

Para as microesferas de zircônia foi preparada uma solução de HMTA, ureia e  $\text{ZrOCl}_2$ , nas proporções molares de 0,46:0,71:1. Todo o procedimento feito anteriormente para a titânia foi repetido para zircônia até a parte de secagem, com exceção da forma de gotejamento que foi mantida constante, não variando a pressão na agulha. As calcinações para as microesferas de zircônia se deram em duas temperaturas diferentes, 600 e 700°C, com o mesmo intuito de avaliar as variações no tamanho, área superficial, quantidade e tamanho de poros e fases cristalinas presentes.

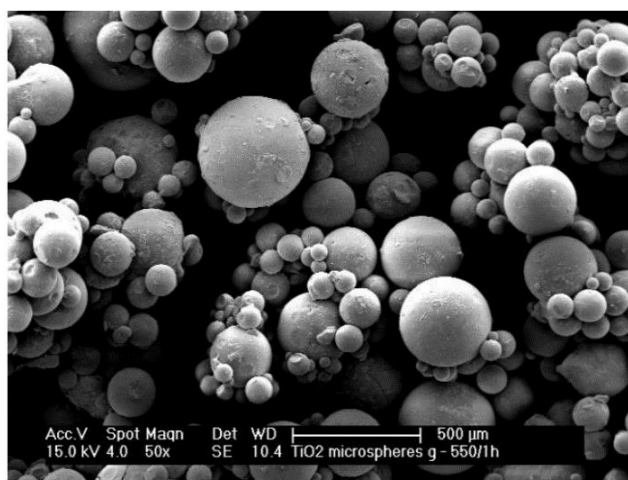
As análises de tamanho foram realizadas por microscopias ópticas para as microesferas de  $\text{ZrO}_2$  e eletrônica para as microesferas de  $\text{TiO}_2$ . A área de superfície específica, tamanho e quantidade de poros foi avaliada por BET e as fases cristalinas presentes por difração de raios x.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

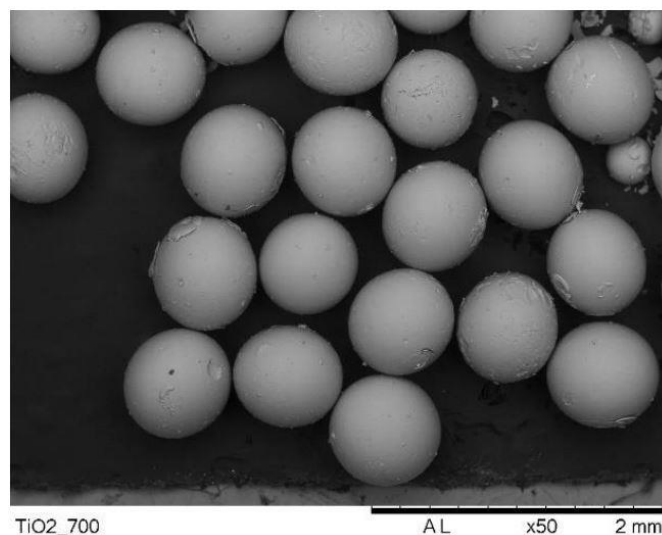
Nesta seção serão apresentados os resultados a respeito da obtenção das microesferas de  $\text{TiO}_2$  e  $\text{ZrO}_2$ , suas caracterizações e observações a respeito dessas mesmas visando a aplicação foco deste trabalho nas discussões, pra tanto os resultados das propriedades de cada um dos materiais serão comparados individualmente aos dados de seus equivalentes pós comercialmente disponíveis no mercado. Como padrão de comparação da  $\text{TiO}_2$  será utilizado o pó de titânia P25 disponibilizado pela Evonik. Já para  $\text{ZrO}_2$  o padrão de comparação utilizado será o pó de zircônia TZ-3Y disponibilizado pela TOSOH.

### 5.1 Resultados da obtenção das microesferas de $\text{TiO}_2$

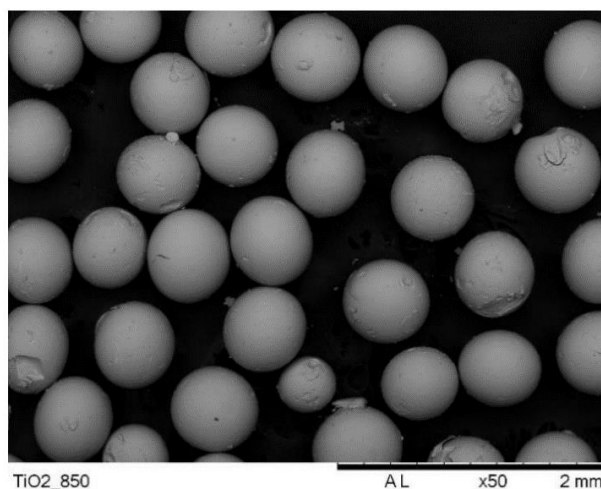
Foram obtidas microesferas de titânia pelo processo de gelificação interna. Variou-se a forma de gotejamento por meio da aplicação de pressão na agulha de gotejamento. Tendo sido formadas, as microesferas em gel foram retiradas do balão de captação e passadas para etapa de tratamento para a extração de fase orgânica em excesso, por processos de lavagem e fervura em autoclave para que não fossem criadas trincas, foram submetidas e posterior calcinação nas temperaturas de 550, 700 e 850°C. Com as microesferas calcinadas foi possível obter as seguintes micrografias eletrônicas de varredura apresentadas nas figuras 17, 18 e 19.



**Figura 17:** MEV microesferas de  $\text{TiO}_2$  calcinadas a 550°C. [11]

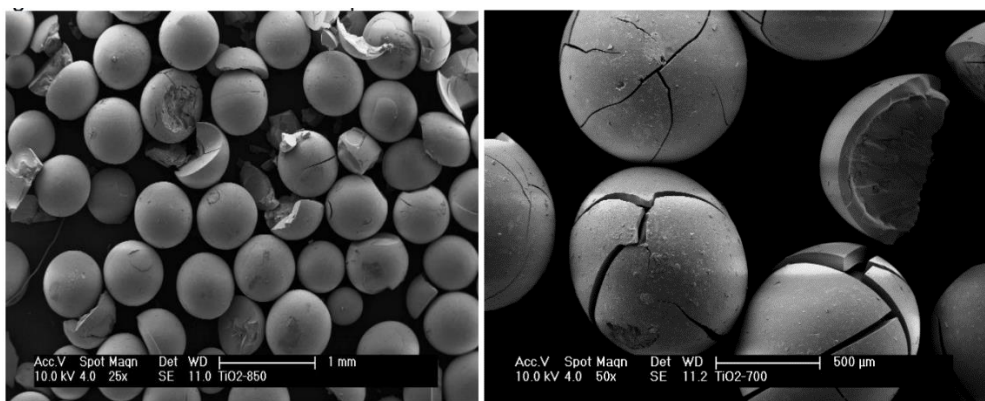


**Figura 18:** Microesferas de TiO<sub>2</sub> calcinadas a 700°C. [11]



**Figura 19:** MEV microesferas de TiO<sub>2</sub> calcinadas a 850°C. [11]

É possível observar que as microesferas se mostraram praticamente isentas de trincas, indicando que o tratamento ao qual elas foram submetidas de extração da fase orgânica anteriormente as secagem e calcinações, foi, de fato, eficiente nessa remoção, proporcionando o efeito desejado. Por vias de comparação, uma imagem em MEV de microesferas de TiO<sub>2</sub> trincadas pode ser observada na figura 20 a seguir.



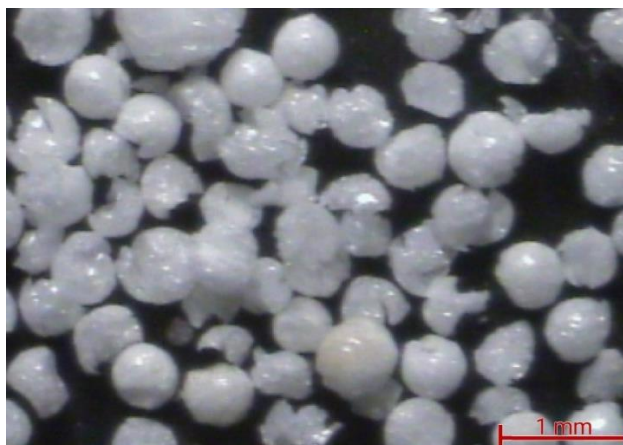
**Figura 20:** Microesferas de  $\text{TiO}_2$  apresentando trincas em sua estrutura. [11]

Também foi possível observar na figura 17 que as microesferas apresentaram uma dispersão de tamanhos muito variada e aglomeraram. As distribuições de tamanhos, pelo que se pode analisar no MEV, estavam em torno de 200 a 250  $\mu\text{m}$  para as partículas maiores, já as menores se encontravam em torno de 20 a 50  $\mu\text{m}$ .

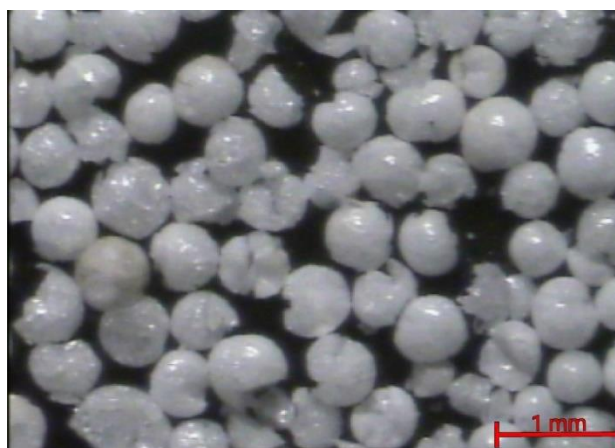
Esse efeito no tamanho se deve, provavelmente, as alterações que foram feitas durante o processamento das microesferas, quando foram gotejadas variando a pressão na agulha, sendo elas, portanto “ejetadas” e não literalmente gotejadas. Nas outras amostras, porém, é possível observar que a distribuição de tamanhos se mostrou mais regular, entre 500 e 700  $\mu\text{m}$  em geral.

## 5.2 Resultados da obtenção das microesferas de $\text{ZrO}_2$

Foram obtidas microesferas de zircônia pelo método de gelificação interna no formato inicial de gel, sendo que não foi variada a maneira como foi gotejado o líquido nesse experimento. Após terem sido obtidas microesferas inicialmente no formato de gel, foram captadas e passaram por tratamentos de extração com solventes e, após isso, foram submetidas as secagens e calcinadas em temperaturas de 600 e 700°C. Dessas microesferas foi possível obter as seguintes imagens por microscopia óptica em estereoscópio enunciadas nas figuras 21 e 22 seguir.



**Figura 21:** Imagens em estereoscópio de microesferas de zircônia calcinadas a 600°C.



**Figura 22:** Imagens em estereoscópio de microesferas de zircônia calcinadas a 700°C.

É possível observar que muitas das microesferas apresentaram trincas em ambas as condições de calcinação, o que indica que o tratamento utilizado para a extração de fase orgânica não se mostrou tão eficiente para a zircônia quanto para a titânia.

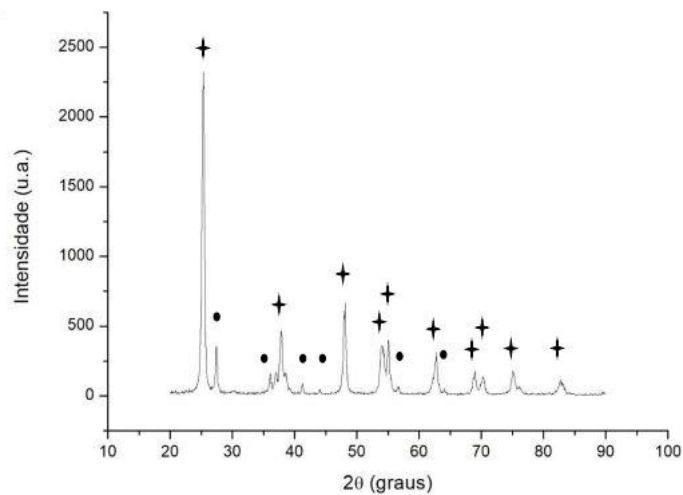
No quesito distribuição de tamanho, devido à alta quantidade de surgimento de trincas e algumas microesferas terem quebrado, é estimado que estejam em torno de 500 a 700  $\mu\text{m}$  em ambas as temperaturas de calcinação.

### 5.3 Difração de raios X das microesferas de $\text{TiO}_2$

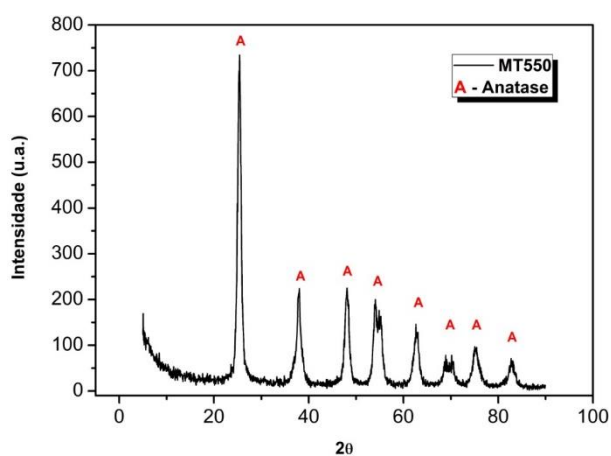
Das microesferas de titânia obtidas foram realizados ensaios de difração de raios x no equipamento disponibilizado pelo CCTM/IPEN. O difratograma correspondente ao pó de titânia P25 produzido pela Evonik, que estará sendo usado por vias de comparação,



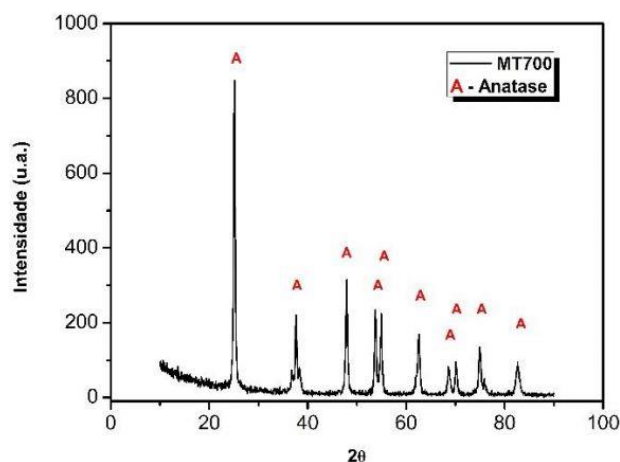
pode ser observado a seguir na figura 23, enquanto os obtidos para as microesferas de titânia calcinadas a 550, 700 e 850°C estão, respectivamente nas figuras 24, 25 e 26.



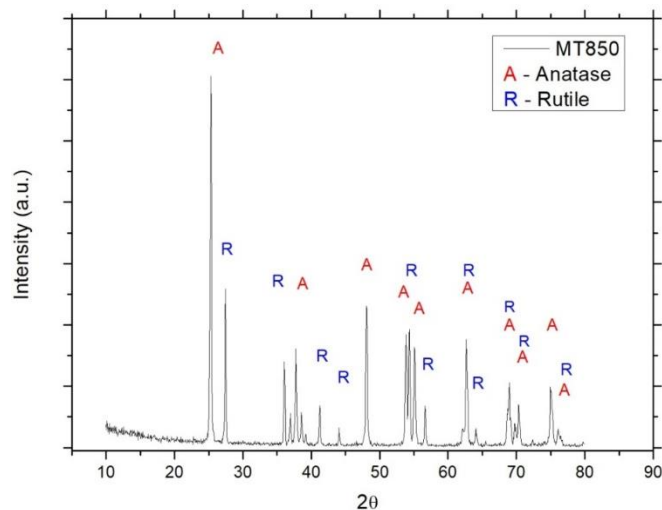
**Figura 23:** Difratoograma de raios x de titânia P25 apresentando duas fases: Anatase (+) e rutilo (•). [11]



**Figura 24:** Difratoograma das microesferas de TiO<sub>2</sub> calcinadas a 550°C. [11]



**Figura 25:** Difratoograma das microesferas de  $\text{TiO}_2$  calcinadas a  $700^\circ\text{C}$ . [11]



**Figura 26:** Difratoograma das microesferas de  $\text{TiO}_2$  calcinadas a  $850^\circ\text{C}$ . [11]

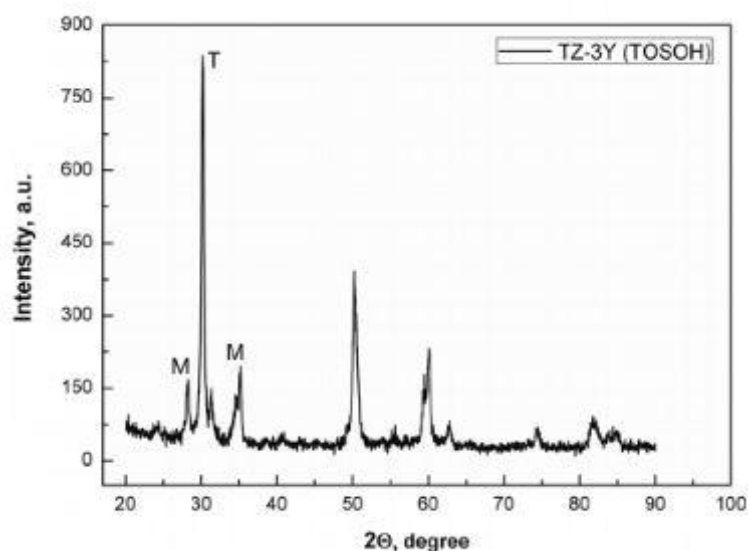
É possível observar na figura 23 que a titânia P25 possui picos bem definidos, demonstrando, portanto, um perfil cristalino de fases bem definidas do óxido de titânio: Anatase e Rutile. Nos difratogramas das microesferas características semelhantes podem ser visualizadas, entretanto, para microesferas que foram calcinadas nas condições de  $600^\circ\text{C}$  e  $700^\circ\text{C}$  nota-se apenas a presença de uma fase cristalina (Anatase), enquanto a de  $850^\circ\text{C}$  apresenta um difratograma mais semelhante a comercial, onde há presença das duas fases cristalinas do óxido de titânio.

Conforme se elevou a temperatura os picos se comportaram como se era esperado e ficaram mais definidos, evidenciado nas figuras 24 e 25. Na temperatura máxima utilizada no trabalho já é possível ver o surgimento de duas fases do óxido de titânio, que podem resultar em adsorções diferentes. Ainda não foram desenvolvidos, segundo as

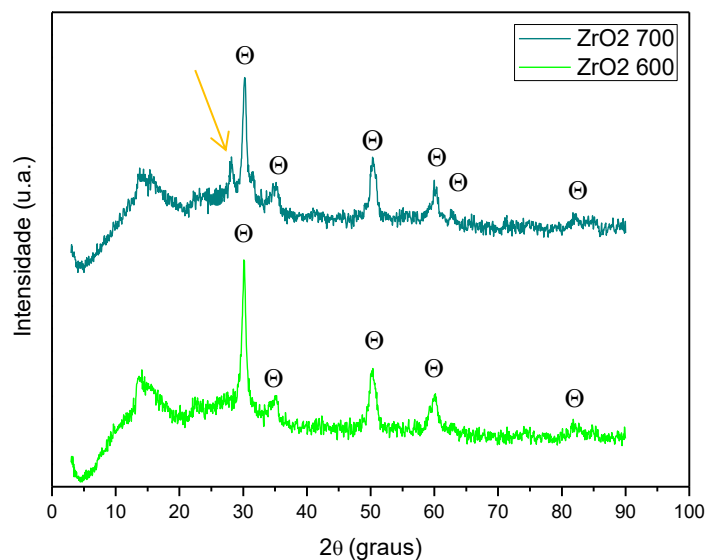
pesquisas feitas, estudos a respeito da influência da fase cristalina nas adsorções dos íons dos radioisótopos. [9,11]

#### 5.4 Difrações de raios X das microesferas de $\text{ZrO}_2$

Para as microesferas de zircônia foram obtidos os dados de difrações de raios x no equipamento disponível no LPCM/FATEC-SP, para determinação dos picos e da fase, foi utilizado o padrão ICDD (*Internacional Centre for Diffraction Data*) 017-0923 correspondente a fase tetragonal. O difratograma da zircônia pó TZ-3Y pode ser observado na figura 27, enquanto os obtidos para as microesferas de zircônia produzidas estão logo em seguida agrupados na figura 28.



**Figura 27:** Difratograma do TZ-3Y disponibilizado pela TOSOH onde “T” e ausência de índice correspondem a fase tetragonal e “M” a monoclínica.[54]



**Figura 28:** Difratoograma das microesferas de zircônia onde “Θ” representa fase tetragonal.

Na figura 27 pode-se ver que o difratograma da zircônia comercial apresenta diversos picos bem definidos que são correspondentes as fases cristalinas presentes no óxido de zircônio. A fase que aparece predominantemente é a tetragonal representada pela letra “T” e nos outros picos sem índice também. Entretanto pode-se observar dois picos que são responsáveis pela fase monoclinica e aparecem no entorno de  $2\theta$  igual a  $28^\circ$  e  $35^\circ$ .

Já na figura 28, é possível visualizar nos difratogramas das microesferas, de uma maneira geral, que os picos se apresentam relativamente menos estreitos, mas existe, ainda sim, uma total semelhança e regularidade de aparição deles em relação a zircônia comercial. Pôde-se ver que os picos encontrados nas microesferas foram correspondentes predominantemente a fase cristalina tetragonal. Foi possível também analisar o que pode ser um surgimento de fase monoclinica com o aumento da temperatura de calcinação, devido ao surgimento de um pico de aproximadamente de  $28^\circ$  (evidenciado pela seta no diagrama), assim como pode ser observado na zircônia comercial.

## 5.5 BET das microesferas de TiO<sub>2</sub>

As análises de BET foram realizadas no CCTM/IPEN e os resultados obtidos para as microesferas de titânia a respeito de sua área superficial específica, volume e diâmetro médio de poros podem ser visualizados na tabela 8, assim como também para TiO<sub>2</sub> – P20. Não foi possível enunciar todos os dados a respeito das microesferas de TiO<sub>2</sub>, pois ocorreu um erro no equipamento que realizava as medidas e, por questões de tempo, não foi possível realizar novamente as análises das amostras calcinadas 700°C

**Tabela 8:** Dados de área de superfícies específica, volume e diâmetro médio de poros.

| Amostra                                | Área de superfície específica (m <sup>2</sup> /g) | Volume médio de poros (cm <sup>3</sup> /g) | Diâmetro médio de poros (Å) |
|--|---|--|-----------------------------|
| Microesferas TiO <sub>2</sub> de 550°C | 163,57 ± 0,30                                     | 0,52                                       | 94,1                        |
| Microesferas TiO <sub>2</sub> de 850°C | 65,95 ± 0,12                                      | 0,17                                       | 101,1                       |
| TiO <sub>2</sub> – P20                 | 61,59 ± 0,50                                      | 0,16                                       | 86,2                        |

Como pode ser observado na tabela 8, os valores de área de superfície específica tendem a diminuir quando se aumenta a temperatura de calcinação, as microesferas calcinadas a 550°C obtiveram valores bem mais altos que as calcinadas em 850°C, que foram de 163,57 e 65,95 m<sup>2</sup>/g, respectivamente. Isso pode ser justificado

Assim como a área superficial, os valores de volume médio de poros também diminuíram pelo mesmo motivo, entretanto, o diâmetro médio das porosidades nas microesferas se comporta de maneira contrária, aumentando seu valor, que foi de 94,1 Å das microesferas calcinadas a 550°C, para 101,1 Å, das microesferas calcinadas a 850°C.

Em comparação ao pó comercial, os valores obtidos de área superficial nas microesferas mostraram-se superiores, sendo de 61,59 m<sup>2</sup>/g para a TiO<sub>2</sub> – P20 e 163,57 e 65,95 m<sup>2</sup>/g para as microesferas de 550°C e 850°C respectivamente.

Os dados obtidos a respeito das microesferas calcinadas a 550 e 850°C mostraram-se maiores que os do pó comercial tanto em diâmetro quanto em volume, que foram de, respectivamente, 94,1 Å e 0,51 cm<sup>3</sup>/g, para as microesferas de 550°C, 101,1 Å e 0,17 cm<sup>3</sup>/g para as microesferas de 850°C, o que evidencia a capacidade de obter-se um melhor desempenho para a mesma aplicação, adsorvedores, no caso.

## 5.6 BET das microesferas de ZrO<sub>2</sub>

As análises de BET para as microesferas de ZrO<sub>2</sub> foram realizadas, assim como para as de titânia, também no CCTM/IPEN e os resultados obtidos a respeito de área superficial, volume e diâmetro médio de poros para as microesferas de zircônia, bem como dados sobre o pó de zircônia da TOSOH podem ser observados na tabela 9 a seguir. Infelizmente não foram contabilizados por não terem sido encontrados na literatura.

**Tabela 9:** Dados de área de superfícies específica, volume e diâmetro médio de poros.

| Amostra                                   | Área de superfície específica<br>(m <sup>2</sup> /g) | Volume médio<br>de poros<br>(cm <sup>3</sup> /g) | Diâmetro médio<br>de poros<br>(Å) |
|---|--|--|-----------------------------------|
| Microesferas<br>ZrO <sub>2</sub> de 600°C | 34,22 ± 0,10   | 0,052  | 60,2                              |
| Microesferas<br>ZrO <sub>2</sub> de 700°C | 15,58 ± 0,03   | 0,036  | 91,9                              |
| TZ 3Y                                     | 16 ± 3   | -----  | -----                             |

Pode-se observar na tabela que os dados obtidos seguiram o mesmo padrão ocorrido nas microesferas de titânia; conforme se aumentou a temperatura de calcinação, diminui-se a área de superfície específica e o volume médio de poros.

As microesferas de 700°C, apresentaram um valor de área superficial apenas um pouco inferior em comparação ao resultado do pó comercial, que foi de respectivamente 15,58 e 16,0 m<sup>2</sup>/g. Já as microesferas calcinadas a 600 °C tem um valor de área superficial de 34,22 m<sup>2</sup>/g, mais de duas vezes o que é tido pela zircônia TZ-3Y.

## 6 CONCLUSÕES

Com base no que foi obtido de resultados pode-se concluir, primeiramente, que o método de gelificação interna mostrou-se de extrema eficiência para a produção de microesferas cerâmicas de  $\text{TiO}_2$ , que foram feitas praticamente isentas de trincas. Entretanto para as microesferas de  $\text{ZrO}_2$  ainda precisam ser avaliadas melhor as etapas envolvendo o processo de extração de fase orgânica, já que essas apresentaram muita formação de trincas, algumas até perdendo seu totalmente formato, que é parte fundamental para avaliação do empacotamento.

Uma suposição para ocorrência de trincas das microesferas de zircônia pode ser a possível mudança de fase que ocorre com o aumento de temperatura, provavelmente, foi evidenciado no difratograma. Nessa transição de fase tetragonal para monoclinica ocorre uma grande mudança no volume da rede e, devido a isso, ocorre a formação de trincas.

Em relação aos dados obtidos da análise em BET podemos concluir que as microesferas de titânia com uma temperatura de calcinação de  $550^\circ\text{C}$ , por apresentarem valores de área de superfície específica superiores a titânia comercial, pode classificar, portanto, uma boa alternativa a se aplicar na coluna cromatográfica do gerador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ .

Já as microesferas de zircônia calcinadas a temperatura de  $600^\circ\text{C}$  também mostraram valores de área superficial superior ao de sua comparação comercial, levando em consideração somente este parâmetro, elas possuem potencial também a serem aplicadas em geradores, caso sejam resolvidos então os problemas relacionados a sua etapa de síntese.



## 7 PROPOSTAS FUTURAS

- Buscar um aprimoramento na etapa de extração de fase orgânica das microesferas de zircônia a fim de diminuir a formação de trincas, sendo essa a provável solução pra isso.
- Estudar teórica e experimentalmente a influência das fases cristalinas nas propriedades de adsorção dos materiais cromatográficos utilizado nas colunas.
- Avaliar eficiência de adsorção do  $^{68}\text{Ge}$  e eluição de  $^{68}\text{Ga}$  pelas microesferas.
- Caso as microesferas realmente tenham uma maior eficiência: Construir protótipos de geradores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  de baixa atividade, visando alcançar níveis comerciais.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VALLABHAJOSULA, S. **Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT**. 1. ed. New York: Springer, 2009.
2. THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H. A. **Medicina Nuclear**. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2003.
3. HOSPITAL MÃE DE DEUS. Medicina Nuclear e PET-CT. **Hospital Mãe de Deus**. Disponível em: <<https://www.maededeus.com.br/servicos-ambulatoriais/medicina-nuclear-e-pet-ct/>>. Acesso em: 18 novembro 2019.
4. BRAMBILLA, T. D. P. **Estudo de Materiais Adsorvedores Para o Preparo de Geradores de Ge-68/Ga-68**. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN. São Paulo, p. 180. 2012.
5. COSTA, R. F. **Desenvolvimento de métodos de purificação do Gálio-67 e Gálio-68 para marcação de biomolécula**. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN. São Paulo, p. 149. 2012.
6. RÖSCH, F. Past, present and future of  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generators. **Elsevier - Applied Radiation and Isotopes**, v. 76, p. 24 - 30, 2013.
7. DECRISTOFORO, C. Gallium-68 - A New Opportunity For PET Available From a Long Shelflife Generator - Automation and Applications. **Current Radiopharmaceuticals**, v. 5, p. 212-220, 2012.
8. RUBEL CAKRAVARTY, E. A. Development of a nano-zirconia based  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator for biomedical applications. **Elsevier - ScienceDirect**, v. 38, p. 575 - 583, 2011.
9. CRISTE, C. D. M. **Efeitos de variáveis do processo de gelificação interna nas propriedades físicas e químicas de microesfera de alumina**. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN. São Paulo, p. 54. 2012.
10. A.C. ROBISSON, E. A. Microspheres prepared by internal gelation - Understanding of HMTA and urea reactions. **Atlante**, Montpellier, v. 12, p. 19-22, Maio 2008.
11. OLIVEIRA, G. L. D. **Síntese de  $\text{TiO}_2$  com diferentes características físicas e químicas e sua aplicação como foto-catalisador no tratamento de efluentes**. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN. São Paulo, p. 80. 2018.
12. BENVENUTTI, R. A. **Desenvolvimento de aluminas com características físicas e químicas adequadas para a sua utilização em geradores de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  de alta atividade**. Dissertação - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo, p. 84. 2019.
13. ANVISA. Publicação de nova resolução para radiofármacos - ANVISA. **Portal ANVISA**, 2019. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/publicada-nova-resolucao-para-radiofarmacos/219201?inheritRedirect=false](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/publicada-nova-resolucao-para-radiofarmacos/219201?inheritRedirect=false)>. Acesso em: 20 Novembro 2019.
14. OSSO, J.; KNAPP, R. Principles and operation of radionuclide generators. **THEOBALD, T. Sampson's Textbook of Radiopharmacy**, Padstow, n. 4, p. 339 - 364, 2011.
15. OLIVEIRA, R. et al. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas - SciELO**, São Paulo, v. 42, Abril/Junho 2006.

16. GARCEZ, A. T.; SILVA, A. A. R. D.; PAES, W. S. Medicina Nuclear. Disponível em:  
<[http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br/hipermidia/images/documentos/Medicina\\_nuclear.pdf](http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br/hipermidia/images/documentos/Medicina_nuclear.pdf)>. Acesso em: 19 novembro 2019.
17. LIMA, J. M. P. D.; LAPA, P. Medicina Nuclear. In: PISCO, J. M. **Imagiologia Básica: Diferentes técnicas de imagiologia**. 2. ed. [S.l.]: LIDEL, 2009. Cap. Medicina Nuclear, p. Capítulo 3.
18. HERMES PARDINI. Boletim Técnico - PET-CT e suas aplicações em oncologia clínica. **Hermes pardini repositório**, 2009. Disponível em:  
<[http://www3.hermespardini.com.br/repositorio/media/site/profissionais\\_da\\_saude/boletins\\_tecnicos/pet\\_ct\\_e\\_suas\\_aplicacoes\\_em\\_oncologia\\_clinica.pdf](http://www3.hermespardini.com.br/repositorio/media/site/profissionais_da_saude/boletins_tecnicos/pet_ct_e_suas_aplicacoes_em_oncologia_clinica.pdf)>. Acesso em: 10 novembro 2009.
19. MATTOS, F. R. D. **SPECT (Single photon emission tomography): Gama câmera, Reconstrução Tomográfica e Características Funcionais**. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP. Botucatu, p. 56. 2009.
20. REIS, A. R. R. **Aquisição, Processamento e Análise de imagens de Medicina Nuclear**. Universidade de Lisboa - Faculdade de Ciências: Dep. de Física. Lisboa, p. 110. 2012.
21. THOMAS A. HOPE, E. A. Simultaneous <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC PET/MRI with gadoxetate disodium in patients with neuroendocrine tumor. **Abdominal Imaging**, v. 40, p. 1432 - 1440, Agosto 2015.
22. PAULA, L. R. P. D. **Segmentação de imagens SPECT/Gated-SPECT do miocárdio e geração de um mapa polar**. Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (IME-USP). São Paulo, p. 155. 2011.
23. LEE, Y.-S. Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging. **The Open Nuclear Medicine Journal**, v. 2, p. 178 - 185, 2010.
24. ROBILOTTA, C. C. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. **Panam Salud Publica**, v. 20(2/3), p. 134 - 42, 2006.
25. IAEA. Quality Assurance for PET and PET/CT Systems. **IAEA Human Health Series**, Vienna, v. 1, n. 1, p. 145, 2009.
26. DURVAL C. COSTA, E. A. PET e SPECT em neurologia e psiquiatria: do básico às aplicações clínicas. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, p. 4-5, 2001.
27. POMPER, S. R. B. M. G. Clinical applications of Gallium-68. **Elsevier - Applied Radiation and Isotopes**, n. 76, p. 2 - 13, Fevereiro 2013.
28. US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. PubMed. **PubMed**: Keywords to seach: "Ga-68", "<sup>68</sup>Ga", 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acesso em: 10 Dezembro 2019.
29. FRANK ROESCH, P. J. R. The Renaissance of the <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga radionuclide generator initiates new developments in <sup>68</sup>Ga radiopharmaceutical chemistry. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 10, p. 1633 - 1668, 2010.
30. IAEA. Productions of Long Lived Parent Radinuclides for Generators: <sup>68</sup>Ge, <sup>82</sup>Sr, <sup>90</sup>Sr and <sup>188</sup>W.. **IAEA Radioisotopes and radiopharmaceuticals**, n. 2, p. 116, 2010.
31. M. NAKAYAMA, E. A. A new <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generator system using an organic polymer containing N-methylglucamine groups as adsorbent for <sup>68</sup>Ga. **Applied Radiation and Isotopes - Elsevier**, n. 58, p. 9 - 14, 2003.

32. TAMER M. SAKR, E. A. Nano-technology contributions towards the development of high performance radioisotope generator: The future promise to meet the continuing clinical demand. **Applied Radiatio and Isotopes**, v. 129, p. 67 - 75, 2017.
33. MATTIA ASTI, E. A. Validation of  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator processing by chemical purification for routine clinical application of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. **Nuclear Medicine and Biology - Elsevier**, n. 35, p. 721 - 724, 2008.
34. ALCÍDIO ABRÃO - IPEN. **Operações de Troca Iônica**. São Paulo: IPEN, 2014.
35. ERIK DE BLOIS, E. A. Characteristics of  $\text{SnO}_2$ -based  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator and aspects of radiolabelling DOTA-peptides. **Applied Radiation and Isotopes**, n. 69, p. 308 - 315, 2011.
36. CHIRAG K. VYAS, E. A. Chitosan- $\text{TiO}_2$  composite: A potencial  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator column material. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 149, p. 206-2013, 2019.
37. E. ROMERO, M. A. M. Inorganic oxides with potencial application in the preparation of a  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator system. **Applied Radiation and Isotopes**, n. 119, p. 28 - 35, 2017.
38. MAI LIN, E. A. Long-term evaluation of  $\text{TiO}_2$ -based  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generators and optimized automation of  $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATOC radiosynthesis. **Applied Radiation ad Isotopes - Elsevier**, n. 70, p. 2539 - 2544 , 2012.
39. N.S. LOKTIONOVA, E. A. Improved column-based radiochemical processing of the generator produced  $^{68}\text{Ga}$ . **Applied Radiation and Isotopes**, n. 69, p. 942 - 946, 2011.
40. KOPECKÝ, P. M. B. Generator for the production of  $^{68}\text{Ga}$  in an ionic form. **Applied Radiation and Isotop**, v. 25, p. 263 - 268, 1974.
41. SUJATA SAHA DAS, E. A. Preparation and evaluation of  $\text{SnO}_2$ -based  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator made from  $^{68}\text{Ge}$  produced through  $\text{natZn}(\alpha, \chi n)$  reaction. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 79, p. 42 - 47, 2013.
42. KONSTANTIN P. ZHERNOSEKOV, E. A. Processing of Generator-Produced  $^{68}\text{Ga}$  for Medical Application. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 48, p. 1741 - 1748, Outubro 2007.
43. M. M. SHEHATA, E. A. Radiochemical studies relevant to the separation of  $^{68}\text{Ga}$  and  $^{68}\text{Ge}$ . **J. Radioanal Nucl. Chem.**, v. 288, p. 887 - 893, 2011.
44. KOCH, J. A. **Síntese e Caracterização de Microesferas híbridas de Carbono - Níquel**. Universidade Federal de Santa Catarina. 2009, p. 67. 2009.
45. DIAS, F. S. et al. Um sistema simples para a preparação de microesferas de quitosana. **Química Nova**, v. 31, n. 1, p. 160 - 163, 2008.
46. CARACTERIZAÇÃO, M. P. I. C. N. I. S. E. **Vanessa Morais Luiz**. Universidade Federal de Santa Catarina - Centro de Ciências Físicas e Matemáticas: Dep. de Química. Florianópolis, p. 42. 2010.
47. LUVEZUTI, L. L. **Síntese de Microesferas de Quitosana Para Aplicação em Liberação Controlada de Drogas pelo Método de Atomização e Coagulação**. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP. Botucatu, p. 15. 2010.
48. MATTE, G. M. A tecnologia da microencapsulação através das microesferas de quitosana. **Revista Iberoamericana de Polímeros**, v. 14, p. 206 - 218, Setembro 2013.

49. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY - IAEA. **Sol-Gel Process For Full Fabrication**. International Atomic Energy Agency - IAEA. Vienna, p. 289. 1973.
50. N. KUMAR, E. A. Studies of the preparation of thoria and thoria-urania microspheres using an internal gelation process. **Nuclear Technology**, United States, v. 96, p. 169 - 177, 1991.
51. CHAN, L. W.; LEE, H. Y.; HENG, P. W. S. Mechanisms of external and internal gelation and their impact on the functions of alginate as a coat and delivery system. **Carbohydrate Polymers**, v. 63, p. 176 - 187, Fevereiro 2006.
52. HUNT, R. D.; COLLINS, J. L.; T. J. REIF, B. S. C. J. A. J. Key process parameters to modify the porosity of cerium dioxide microspheres formed in the internal gelation process. **Journal of Nuclear Materials**, v. 495, p. 33 - 37, 2017.
53. HUNT, R. D. . E. A. Treatment techniques to prevent cracking of amorphous microspheres made by the internal gelation process. **Journal of Nuclear Materials**, v. 405, p. 160 - 164, 2010.
54. LAKUSTA, M.; DANILENKO, I.; VOLKOVA, T. K. A. G. Influence of Obtaining Conditions on Kinetics of the Initial Sintering Stage of Zirconia Nanopowders. **Nanoscale Research Letters**, v. 11, p. 238, 2016.