

Desenvolvimento de padrões radioativos em matriz epóxi para controle da qualidade de ativímetros

Maria da Conceição de Farias Fragoso¹, Luciane Carollyne de Oliveira Reis Monteiro¹, Mércia Liane de Oliveira¹

¹ Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN-NE) / Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN)

E-mail: mcfragoso@cnen.gov.br

Resumo: No presente estudo, uma nova abordagem acerca do desenvolvimento de padrões para radionuclídeos emissores de pósitrons em matriz epóxi é apresentada. Diferentes formulações foram preparadas utilizando resina epóxi (diglicil éter de bisfenol A – DGEBA) e agentes de cura para imobilizar o material radioativo. Os métodos curva de eficiência e padrão-amostra foram aplicados para determinação da atividade do emissor de pósitron de meia-vida longa (²²Na). Resultados satisfatórios foram obtidos na combinação 3. Portanto, estes padrões radioativos podem ser usados para avaliar o comportamento metrológico dos sistemas de medição dos radiofármacos (ativímetros), nos centros de produção e serviços de medicina nuclear.

Palavras-chave: epóxi, padrões radioativos, radiofármacos, espectrometria gama

Abstract: In the present study, a new approach for development of the standards for positron emitting radionuclides in epoxy matrix is presented. Different formulations were prepared using epoxy resin (bisphenol A diglycidyl ether - DGEBA) and curing agents, to immobilize the radioactive material. The efficiency curve and standard-sample methods were applied for activity determination of a long-lived positron emitter (²²Na). Satisfactory results were obtained in the 3rd combination. Thus, these radioactive standards can be used to evaluate the metrological behavior of the systems used for the measurement of the radiopharmaceuticals (activimeters) in the production centers and in nuclear medicine services.

Keywords: epoxy, radioactive standards, radiopharmaceuticals, gamma spectrometry

1. INTRODUÇÃO

Soluções radioativas padronizadas agregadas a resinas são há muito utilizadas na rotinas das clínicas e serviços de medicina nuclear (SMN) para a realização de testes de desempenho em ativímetros. As fontes rotineiramente utilizadas (⁵⁷Co, ¹³³Ba e ¹³⁷Cs) procuram cobrir um amplo

espectro em energia atendendo ao intervalo de interesse dos radiofármacos (122 keV a 662 keV) utilizados nestes serviços. Além disso, por serem fontes sólidas, tornam-se seguras ao manuseio, uma vez que impossibilitam contaminações de operadores, superfícies e equipamentos (BAILAT et al., 2014). Entretanto, a expansão do uso da tecnologia da tomografia por emissão de

pósitrons (PET - *Positron Emission Tomography*), na qual se utilizam diversos compostos biológicos marcados com radionuclídeos emissores de pósitrons (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{82}Rb e ^{124}I), vem tornando comum a utilização de fontes radioativas que emitem fótons de energia mais elevada (511 keV) (ZIMMERMAN, 2013). Desta forma, as fontes padrão para testes nos equipamentos destinados à realização da PET e até mesmo dos ativímetros utilizados para a medição da atividade do radiofármaco a ser administrado no paciente precisam ser readequadas.

Para o desenvolvimento de soluções padronizadas para testes de desempenho em ativímetros utilizados para a medição de radiofármacos emissores de pósitrons, um grande problema a ser superado é a meia vida curta da maioria dos radionuclídeos utilizados (^{11}C : 20,361 min; ^{13}N : 9,9670 min; ^{15}O : 2,041 min; ^{82}Rb : 1,2652 min; ^{68}Ga : 67,83 min; ^{18}F : 1,8289 h) (LNHB, 2016). Uma estratégia então encontrada pelos laboratórios de metrologia em todo o mundo é utilizar radionuclídeos emissores de pósitrons de meia vida mais longa, mesmo que não sejam aqueles rotineiramente utilizados na prática médica, para fins de substituição do radiofármaco de interesse (ZIMMERMAN; CESSNA, 2010). Para tanto, devem ser levados em conta não apenas a compatibilidade química entre radiofármaco e resina, como também as características de emissão dos radionuclídeos.

Este procedimento torna possível a obtenção de fontes padronizadas na energia de interesse (511 keV) e torna-se possível calibrar e verificar o desempenho dos sistemas de medição da atividade dos radionuclídeos utilizados centros de produção e nos serviços de medicina nuclear.

A padronização de soluções radioativas pode ser realizada por métodos absolutos ou relativos. A escolha do método está relacionada, dentre outras coisas, ao esquema de decaimento do radionuclídeo de interesse. No entanto, a cali-

bração do radionuclídeo pode ocorrer mediante o uso de mais de um método de medição, contribuindo de forma significativa para uma análise crítica do processo adotado e para a confiabilidade dos resultados obtidos (ZIMMERMAN, 2016).

No caso da obtenção de soluções radioativas padronizadas sólidas, tem sido bastante empregada a resina epóxi (SAHAGAIA, 1992; BAILAT et al., 2014; RODRIGUES, 2015; TIEZZI, 2016). A maioria destes compostos é obtido a partir da reação de bisfenol A [2,2-bis (4-hidroxifenil) propano] e epicloridrina (1-cloro-2,3-epóxi propano), formando a resina diglicil éter de bisfenol A (DGEBA). Estas resinas destacam-se por apresentarem características relevantes, como: baixa toxicidade, fácil aquisição e baixo custo, quantidades insignificantes de impurezas radioativas, elevada resistência à decomposição térmica, baixa retração durante o processo de cura, estabilidade química e excepcional adesão às mais variadas superfícies (RODRIGUES, 2015; TIEZZI, 2016).

As resinas epóxi podem ser transformadas em materiais termorrígidos por meio do processo de cura. Para isto, são utilizados agentes de cura (endurecedores), sendo os mais comuns constituídos por anidridos e aminas (alifáticas ou aromáticas). Desta forma, as características dos produtos finais são resultados das mudanças nas propriedades físicas e químicas, conforme a combinação resina/endurecedor adotada no experimento (RODRIGUES, 2015; TIEZZI, 2016).

O propósito deste trabalho foi desenvolver padrões radioativos em matriz epóxi para controle da qualidade dos sistemas de medição dos radiofármacos PET.

2. METODOLOGIA

2.1. Preparação das amostras

As matrizes epóxi selecionadas neste trabalho (tabela 1) possuem densidade similar à da água

(em torno de 1 g/cm^3), para que ocorra reprodutibilidade na verificação da atividade das soluções de radiofármacos dissolvidas em água (SAHAGAIA; GRIGORESCU, 1992; TIEZZI, 2016).

Tabela 1: Características das resinas e endurecedores (SILAEX QUÍMICA, 2016).

Características	Resina		Endurecedor	
	SQ2220	SQ2004	SQ3154	SQ3131
Aparência	Líquido claro	Líquido incolor viscoso	Líquido incolor	Líquido âmbar
Viscosidade, 20°C , cPs	550 a 850	500 a 800	100 máx.	3000 ± 1000
Peso específico, 20°C , g/m^3	$1,11 \pm 0,02$	$1,12 \pm 0,01$	$1,005 \pm 0,015$	$1,10 \pm 0,05$

Com o intuito de verificar a compatibilidade entre as resinas epóxi, os endurecedores e os materiais radioativos, foram definidas quatro combinações “resina/endurecedor”, conforme pode ser observado na tabela 2.

Tabela 2: Combinações resina/endurecedor utilizadas no experimento.

Combinações	Resina	Endurecedor
1	2220	3131
2	2004	3154
3	2220	3154
4	2004	3131

Por conseguinte, foram realizados testes para a verificação do grau de homogeneidade na dispersão do material radioativo na matriz epóxi. Para isso, foram preparadas amostras de cada combinação com um radionuclídeo de meia-vida curta (^{18}F) e sem este material. Após cada ensaio, foi analisada visualmente a integridade das amostras confeccionadas, sendo posteriormente definida a combinação adequada para o desenvolvimento dos padrões radioativos. As fontes radioativas de referência foram preparadas na geometria frasco padrão CRCN (geometria de

medição utilizada na rotina da Divisão de Produção de Radiofármacos - DIPRA). As características das soluções-mãe fornecidas pelo Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes (LNMRI) do Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD/ CNEN) e utilizadas neste experimento são apresentadas na tabela 3.

Tabela 3: Características das soluções-mãe utilizadas nos procedimentos experimentais do CRCN-NE/CNEN.

Radionuclídeo	Atividade por unidade de massa (kBq/g)	Data de Referência
^{22}Na	$95,995 \pm 0,008$	11/04/2013
^{68}Ge	$77,99 \pm 0,02$	09/02/2012
^{137}Cs	$57,32 \pm 0,01$	27/02/2012
^{152}Eu	$8,31 \pm 0,03$	21/11/2006

Em cada frasco padrão CRCN foram depositadas alíquotas das soluções originais de ^{22}Na , ^{68}Ge , ^{137}Cs e ^{152}Eu . Para a determinação das massas foi adotado o método de pesagem diferencial, com o auxílio de picnômetros de polietileno, em uma balança analítica SHIMADZU (SIBBENS; ALTZITZOGLOU, 2007). Em seguida, foram adicionados a resina e o endurecedor (proporção 2:1), sendo também verificadas as respectivas massas depositadas. Para a homogeneização das soluções foi utilizado um Vortex KASVI, durante 3 minutos. O processo de cura para as matrizes epóxi teve duração de aproximadamente 48 horas.

2.2. Medição da grandeza atividade

Para a realização do método de espectrometria gama foi utilizado um detector HPGe, CANBERRA, modelo GC1018, coaxial, eficiência relativa de 10% e resolução de 1,8 keV para a energia de 1332 keV do ^{60}Co . No arranjo experimental foi utilizado um suporte de acrílico, o que resultou em uma distância fonte-detector de 15 cm. A aquisição e análise dos espectros foram

realizadas mediante o uso do software GENIE 2000.

Para a calibração em eficiência foram utilizadas fontes padrão com atividades, energias e probabilidades de emissão bem conhecidas (tabela 4). A eficiência é determinada por meio da seguinte equação:

$$\varepsilon = \frac{N}{A \cdot P_{\gamma} \cdot t \cdot m} \cdot f_r \quad (1)$$

onde: A é atividade por unidade de massa; N é a taxa de contagem em uma determinada energia; ε é a eficiência de detecção para a energia E_{γ} ; P_{γ} é a intensidade de emissão gama; t é o tempo de contagem; m é a massa da amostra e f_r é o fator de correção para a data de referência, após o decorrido o tempo t.

Tabela 4: Fontes padrão utilizadas para a calibração em eficiência do sistema de espectrometria gama com detector HPGe do CRCN-NE/CNEN.

Radionuclídeo	Meia-vida ^a	Emissão Gama	
		E (keV)	P(%)
¹³⁷ Cs	30,05 (08) a	661,657	84,99
¹⁵² Eu	13,522 (16) d	121,78	28,41
		244,70	7,55
		295,94	0,44
		344,28	26,59
		367,79	0,86
		688,67	0,84
		778,90	12,97
		964,08	14,50
		1085,84	10,13
		1112,08	13,41
1299,14	1,63		
1408,01	20,85		

^aLaboratoire National Henri Becquerel (LNHB, 2016).

Para a realização do método padrão-amostra foi utilizada uma solução de referência certificada (⁶⁸Ge), com características semelhantes à amostra de interesse (²²Na) como densidade, composição química e parâmetros nucleares do radionuclídeo. A atividade da amostra foi obtida por meio da se-

guinte expressão (DEBERTIN, 1985; GLAVIC-CINDRO; KORUN, 2010):

$$A_a = A_p \cdot \frac{N_a}{N_p} \quad (2)$$

onde: A_a é atividade da amostra a ser calibrada; A_p é a atividade da amostra padrão, corrigida para a data de referência; N_a e N_p correspondem às taxas de contagem na energia selecionada para a amostra e padrão, respectivamente.

Adicionalmente, foi utilizado um ativímetro comercial de referência (fabricantes Capintec, modelo CRC-15R), o qual foi submetido aos testes de controle da qualidade estabelecidos por normas nacionais e internacionais (CNEN, 2013; LNHB, 2006), com o intuito de assegurar a confiabilidade das medições de radiofármacos realizadas no Laboratório de Medidas de Atividade de Radionuclídeos da DIPRA/CRCN-NE.

3. RESULTADOS

Mediante os resultados obtidos nos ensaios iniciais realizados com as combinações resina/endurecedor estabelecidas, observou-se que algumas amostras da combinação 4 sofreram o processo de cristalização (figura 1), apresentando fissuras significativas. Portanto, esta combinação foi descartada uma vez que não é adequada para a confecção dos padrões radioativos.

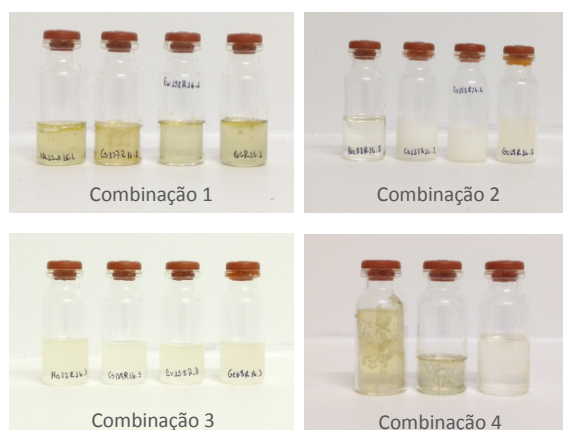


Figura 1: Combinações “resina/endurecedor” na geometria frasco padrão CRCN.

Por conseguinte, as curvas de calibração em eficiência foram determinadas experimentalmente para cada combinação resina/endurecedor, na faixa de energia de 122 a 1428 keV. O ajuste das curvas foi realizado, possibilitando a obtenção das eficiências de contagens e das atividades dos radionuclídeos de interesse. A curva de calibração em eficiência referente à combinação 3 pode ser observada na figura 2.

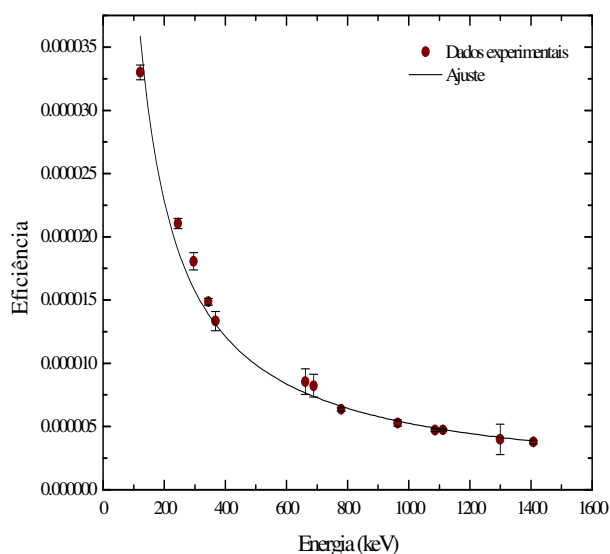


Figura 2: Curva de calibração em eficiência do sistema de espectrometria gama com detector HPGe, na geometria frasco padrão CRCN em matriz epóxi (Combinação 3).

No que se refere às medições com a amostra de ^{22}Na , os resultados obtidos no sistema de espectrometria gama e no ativímetro comercial de referência são apresentados na tabela 5. Os resultados obtidos foram comparados ao valor fornecido pelo certificado de calibração da fonte (LNMRI/IRD).

Os resultados obtidos no método padrão-amostra e curva de eficiência foram considerados satisfatórios para a combinação 3, uma vez que apresentaram erros percentuais da ordem de 1%. Adicionalmente, verificou-se um desempenho satisfatório do ativímetro Capintec.

Tabela 5: Atividades por unidade de massa para as amostras de ^{22}Na em matriz epóxi obtidas pelos métodos de espectrometria gama e câmara de ionização.

Método	Combinação	Atividade por unidade de massa (kBq/g)	Erro (%)
Curva de Eficiência	1	92,95	3,2
	2	91,78	4,40
	3	97,24	1,30
Padrão-amostra	1	97,80	1,88
	2	98,28	2,38
	3	97,36	1,42
Câmara de ionização	1	99,71	3,87
	2	91,46	4,72
	3	96,44	0,47

Os padrões confeccionados foram periodicamente acompanhados, com o intuito de verificar possíveis alterações em suas propriedades químicas e físicas. Este comportamento foi observado apenas na combinação 1. Novos testes serão realizados, uma vez que possíveis alterações ocorreram durante o processo de cura dos compostos.

Com base nos resultados experimentais obtidos neste trabalho, verificou-se que a combinação 3 é a mais adequada para o desenvolvimento dos padrões radioativos emissores de pósitrons.

4. CONCLUSÕES

A metodologia para obtenção de padrões radioativos na energia de 511 keV em matriz epóxi foi estabelecida. Os resultados obtidos em todos os ensaios realizados com a combinação 3 demonstraram boa concordância, comprovando que fontes radioativas emissoras de pósitrons podem ser confeccionadas em matriz epóxi DGEBA. Desta forma, os padrões podem ser utilizados periodicamente para verificação do comportamento metrológico dos ativímetros pertencentes à DIPRA/CRCN-NE, bem como pode ser utilizado como padrão para comparações laboratoriais entre o CRCN-NE e os serviços de medicina nuclear.

5. REFERÊNCIAS

BAILAT, C.; BOCHUD, F.; JUGET, F. BUCHILLIER, T. Development, design and validation of solid reference samples. **Appl Radiat Isotopes**, v. 87, p. 480-484, 2014.

CNEN. COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Requisitos de Segurança e Proteção Radiológica para Serviços de Medicina Nuclear – CNEN-NN- 3.05**. Rio de Janeiro, 2013.

DEBERTIN, K. **A guide and instruction for de-termining γ -ray emission rates with germanium detector systems**. Alemanha: PTB, 1985.

GLAVIC-CINDRO; KORUN, M. Traceability in gamma-ray spectrometry. **Appl Radiat Isotopes**, v. 68, p. 1196-1199, 2010.

LNHB. LABORATOIRE NATIONAL HENRI BECQUEREL. **Guide d'utilisation et de contrôle qualité des activimètres. Société française de radiopharmacie**. França: LNHB, 2006.

LNHB. LABORATOIRE NATIONAL HENRI BECQUEREL. Recommended data. Disponível em: <http://www.nucleide.org/DDEP_WG/DDEP_data.htm> Acesso em: 01 abr. 2016.

RODRIGUES, B.T. **Estudo e desenvolvimento de metodologia para fixação de iodo radioativo em substrato polimérico para confecção de fontes utilizadas em braquiterapia**. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2015.

SAHAGAIA, M.; GRIGORESCU, E.L. Water-equivalent solid standard sources. **Nucl Instrum Meth A**, v. 312, p. 236-239, 1992.

SIBBENS, G.; ALTZITZOGLOU, T. Preparation of radioactive sources for radionuclide metrology. **Metrologia**, v. 44, p. S71-S78, 2007.

SILAEX® QUIMICA. Epóxi. <<http://www.silaex.com.br/resinas%20ep%C3%B3xi.htm>> Acesso em: 18 mar. 2016.

TIEZZI, R. **Desenvolvimento de fontes radioativas seladas imobilizadas em resina epóxi para verificação de detectores utilizados em medicina nuclear**. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2016.

ZIMMERMAN, B.E.; CESSNA, J.T. Development of a traceable calibration methodology for solid $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ sources used as a calibration surrogate for ^{18}F in radionuclide activity calibrators. **J Nucl Med**, v.51, p.448-453, 2010.

ZIMMERMAN, B.E. Current status and future needs for standards of radionuclides used in positron emission tomography. **Appl Radiat Isotopes**, v. 76, p.31-37, 2013.

ZIMMERMAN, B.E. Fundamentals of radionuclide metrology. Disponível em: <<http://www.simmetrologia.org.br/presentations/Zimmerman%20Radionuclide%20metrology%20fundamentals.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2016.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Metrologia das Radiações em Medicina (INCT) e à Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN).