

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Autarquia associada à Universidade de São Paulo

DETERMINAÇÃO DE Sn(II) POR POLAROGRAFIA: APLICAÇÃO NO CONTROLE DE QUALIDADE DE REAGENTES LIOFILIZADOS PARA RADIODIAGNÓSTICO

MARCELO DI MARCELLO VALLADÃO LUGON

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – Aplicações.

Orientadora: Dra Margareth Mie Nakamura Matsuda

SÃO PAULO 2008

"Este trabalho é dedicado aos meus pais Carlos e Sandra, minhas irmãs Karla e Cristina e minha avó Lia."

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN/SP, por possibilitar a realização deste trabalho.

À Dra Margareth Mie Nakamura Matsuda, minha orientadora, pelos ensinamentos, conselhos, apoio e confiança a mim depositada proporcionando um grande crescimento pessoal e profissional.

À Dra Constancia Pagano G. da Silva, pelo encorajamento, dedicação, paciência e ensinamentos transmitidos. Sua orientação foi inestimável. Obrigado por me tratar como filho.

À Dra Nilda Sosa, ex-chefe da Divisão de Controle e Garantia da Qualidade do Centro de Radiofarmácia, pela disponibilidade, encorajamento, atenção e amizade, principalmente nos momentos mais difíceis. Obrigado por ser meu porto-seguro e me tratar como filho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, pelo apoio financeiro, tão importante ao andamento e conclusão deste trabalho.

À Neuza T. O. Fukumori, gerente do Controle de Qualidade do Centro de Radiofarmácia pelo apoio e colaboração fornecidos na realização do trabalho.

Aos meus pais Carlos Lugon e Sandra Valladão, pelo amor, compreensão, dedicação, incentivo e apoio total não só neste momento, mas em todos da minha vida. Sem vocês nada disso seria possível. Obrigado por tudo, amo muito vocês!

À Karla e Cristina, minhas queridas irmãs, pelo apoio e incentivo constante durante esse tempo longe de casa.

À minha avó Lia, pelo amor incondicional e apoio. Mesmo distante geograficamente seu amor e seu apoio foram essenciais para a conclusão desse trabalho.

Ao Thércio M. Souza Rocha, médico nuclear e amigo, pelo incentivo e amizade tão importantes para o meu sucesso.

Aos meus amigos Álvaro e Grazziani pelo apoio, incentivo e amizade.

Aos funcionários do Centro de Radiofarmácia que contribuíram de alguma maneira na realização deste trabalho, principalmente ao José Luiz, Cabral, Marcelo, Edson, Alcides, Ademar, Cláudia, Antônio Carlos Gomes, Ideli, Patrícia e Natanael. José Caldeira, Maria Tereza, Renato Brito, Wagner, David, Dulcila, Rosana, Alberto, Cláudia, Fábio e Salete pela colaboração sempre que solicitada.

Aos colegas de pós-graduação do IPEN, principalmente Renata, Akinkumi, Guilherme, Josefina, Gerald, Alessandro, Ofélia e Priscila pelo agradável convívio, incentivo e amizade.

Aos meus amigos Ulisses e Marcos pela paciência e pelos conselhos que me fizeram crescer e amadurecer tanto.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho, quero expressar o meu mais sincero e profundo agradecimento.

"Nada me espanta, sou um cientista." (Indiana Jones)

DETERMINAÇÃO DE Sn(II) POR POLAROGRAFIA: APLICAÇÃO NO CONTROLE DE QUALIDADE DE REAGENTES LIOFILIZADOS PARA RADIODIAGNÓSTICO

Marcelo Di Marcello Valladão Lugon

Resumo

Cloreto estanoso (SnCl₂.2H₂O) é o composto mais utilizado na redução do íon pertecnetato (TcO_4), obtido pela eluição do gerador, para a marcação de reagentes liofilizados para radiodiagnóstico. Estes reagentes liofilizados contêm um ligante, cloreto estanoso, e diferentes excipientes. Muitos métodos analíticos para a determinação de estanho não conseguem distinguir entre os íons estanoso (Sn(II)) e estânico (Sn(IV)) em soluções. Os dois métodos, descritos na literatura, para determinação seletiva de Sn(II) são análise titrimétrica e polarografia. O método mais confiável descrito para a quantificação do íon estanoso é a polarografia (voltametria) e pode ser utilizado para a determinação em concentrações de mg e μ g de Sn(II) e Sn(IV) (0.06-1.0 mg), com boa seletividade. Foi realizada análise titrimétrica, para quantificação de Sn(II), na matéria-prima e em 3 lotes consecutivos de 9 reagentes liofilizados produzidos pelo IPEN-CNEN/SP, utilizando-se sulfato cérico 0,1 mol L^{-1} , diluído 10 vezes e iodo 0,05 mol L^{-1} , diluído 10 vezes, como soluções titulantes. Polarografia por pulso diferencial foi utilizada com configuração convencional composta por três eletrodos: eletrodo de trabalho de gota de mercúrio, eletrodo referência de Ag/AgCI (saturado com KCI) e eletrodo auxiliar de platina. O intervalo de potencial analisado foi de -250 a -800 mV e o pico atribuído à redução de Sn(II) foi encontrado em -370 mV em eletrólito suporte de H₂SO₄ 3 mol L⁻¹ e, para Sn(IV), -470 mV, em eletrólito suporte de HCI 3 mol L⁻¹. Para retirada do oxigênio da solução na cela polarográfica utilizou-se nitrogênio 5.0 por 5 minutos, antes e após cada introdução de amostra. Para determinação de Sn(IV) foi feita a oxidação do Sn(II), por adição de peróxido de hidrogênio, em 37 ± 5 °C, por 5 minutos, seguida de purga com nitrogênio, e análise. A análise polarográfica desenvolvida mostrou-se

adequada para a determinação de Sn(II), na presença de Sn(IV), e de estanho total nos kits radiofarmacêuticos estudados.

POLAROGRAPHIC DETERMINATION OF Sn(II): APPLICATION IN THE QUALITY CONTROL OF RADIOPHARMACEUTICAL REAGENTS.

Marcelo Di Marcello Valladão Lugon

Abstract

Stannous chloride (SnCl₂.2H₂O) is the major compound used for reduction of generator-derived ^{99m}Tc-pertechnetate in cold kits for on site preparation of ^{99m}Tc-radiopharmaceuticals. These cold kits usually contain a ligand, stannous chloride, and different additives. Various techniques were described for tin determination, but they cannot distinguish between stannous (Sn(II)) and stannic (Sn(IV)) ions in solutions. The two methods described in literature for selective determination of Sn(II) are polarography and mass analysis (redoxtitration). Polarography is a good selective method in the mg range as well as in the μ g range for Sn(II) and Sn(IV) (0.06-1,0mg). Titrimetric analysis was performed for quantification of Sn(II) in Sn(II) reagents and in 3 consecutive lots of 9 radiopharmaceutical cold kits produced by IPEN-CNEN/SP, using $Ce(SO_4)_2.4H_2O 0.1 \text{ mol } L^{-1}$, diluted 10 times and, $I_2 0.05 \text{ mol } L^{-1}$, diluted 10, as a titrant solution. Differential pulse polarography was chosen with a conventional three-electrode configuration consisting of a static mercury drop electrode, an AgCI/Ag (saturated KCI) reference electrode and a platinum wire auxiliary electrode. The potential was swept from -250 to -800 mV and the current (μ A) was measured at -370 mV and -470 mV potentials for Sn(II) in H_2SO_4 3 mol L⁻¹ and Sn(IV) in HCl 3 mol L⁻¹, respectively. The supporting electrolytes were deaerated during 5 min with 5.0 nitrogen gas before and after each sample addition. For total tin determination the oxidation of tin (II) was carried out in the same vial, by adding H_2O_2 at 37 ± 5 °C, for 5 min to quantify tin (IV). The developed polarographic method showed to be adequate to quantify tin (II), in the presence of tin (IV), in analyzed radiopharmaceutical cold kits.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	Medicina nuclear e radiofarmácia	1
1.2	Radioisótopos e radiofármacos	2
1.3	Radiofármacos utilizados em diagnóstico	3
1.4	Radiofármacos com Tecnécio-99m (99mTc)	4
1.5	Análise titrimétrica	7
1.5.1	Conceito	7
1.6	Voltametria	8
1.6.1	Fundamentos de voltametria	8
1.6.2	Princípios da polarografia	10
1.6.3	Polarografia de pulso diferencial	13
1.7	Curva analítica e adição-padrão	15
2.		17
2.1	Métodos polarográficos para determinação de Sn em RL	19
3.	OBJETIVO	21
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	22
4.1	Materiais	22
4.1.1	Infra-estrutura e equipamentos	22
4.1.2	Lista de reagentes	22
4.2	Métodos	25
4.2.1	Método titrimétrico para determinação de Sn(II) com sulfato cérico	
	$Ce(SO_4)_2 4H_2O_0.1 \text{ mol } I^{-1}$	25
421	1 Preparo e padronização de soluções	25
4.2.2	Método titrimétrico para determinação de Sn(II) com solução de jodo (I_2)	
	$0.05 \text{ mol } \text{L}^{-1}$	26
4.2.2.1	1 Preparo e padronização de soluções	26
4.2.3	Aplicações da titrimetria com sulfato cérico e iodo	27
4.2.3.1	1Análise de Sn(II) em SnCl ₂ .2H ₂ O, matéria-prima utilizada na produção	
	de RL	27
4.2.3.2	2Análise de Sn(II) em RL	27
4.2.4	Método polarográfico para determinação de Sn(II) e Sn(IV)	28
4.2.4.	1Preparo de soluções	28
4.2.4.2	2Método para determinação de Sn(II) e Sn(IV) por polarografia de pulso	
	diferencial	29
4.2.4.3	3Estudo de interferência dos componentes dos RL	30
4.2.4.4	4Análise de Sn(II) e Sn(IV) em RL	31
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
5.1	Método titrimétrico para determinação de Sn(II) com sulfato cérico	•••
••••	$Ce(SO_4)_2.4H_2O_0.1 \text{ mol } L^{-1}$	33
5.1.1	Padronização de soluções	33
5.2	Método titrimétrico para determinação de $Sn(II)$ com solução de jodo (I ₂)	•••
J	$0.05 \text{ mol } \text{L}^{-1}$	33
5.2.1	Padronização de soluções	33
5.3	Aplicações da titrimetria com sulfato cérico e iodo	34
5.3 1	Análise de Sn(II) em SnCl ₂ 2H ₂ O, matéria-prima utilizada na produção de	• •
5.511	RL	34

5.3.2 Análise de Sn(II) em RL	35		
5.4 Método para determinação de Sn(II) e Sn(IV) por polarografia de pulso diferencial	38		
5.4.1 Influência dos parâmetros de análise no sinal de estanho	38		
5.4.2 Obtenção das curvas analíticas para Sn(II) e Sn(IV)	41		
5.4.3 Estudo de interferência dos componentes de 9 diferentes RL no sinal de	Э		
Sn	46		
5.4.4 Determinação de Sn(II) e Sn(IV) em RL	52		
5.4.4.1Análise de Sn(II) e Sn(IV) em RL	54		
5.4.4.2Determinação de Sn(II) e Sn(IV) em RL por adição de padrão	55		
6. CONCLUSÃO	57		
REFERÊNCIAS			

LISTA DE ABREVIATURAS

Reagente Liofilizado	RL
Ácido dimercaptosuccínico	DMSA
Ácido dietilenotriaminopentacético	DTPA
Etilenodicisteína	EC
Éster de dietiletilenodicisteína	ECD
Ácido metilenodifosfônico	MDP
Pirofosfato de sódio	PIRO
Polarografia de pulso diferencial	PPD
Limite de detecção	LD
Desvio padrão	DPa
Inclinação da curva de calibração	IC

1. INTRODUÇÃO

1.1 Medicina nuclear e radiofarmácia

A Medicina Nuclear é definida como a especialidade médica que utiliza as propriedades de compostos radioativos para realizar avaliações diagnósticas das condições anatômicas e/ou fisiológicas, tratamentos terapêuticos e pesquisas médicas. Um aspecto único da Medicina Nuclear é a sensibilidade para detectar alterações na função ou morfologia de um determinado órgão; para tal, faz uso de radiofármacos.^(1, 2)

O aumento na eficiência do diagnóstico e da terapêutica médica relaciona-se estreitamente com a evolução dos métodos destinados a avaliar o estado anátomo-fisiológico de partes do organismo. Esta evolução vem se fazendo para propor métodos cada vez mais sensíveis e inócuos. A imagem construída com base na distribuição do radioisótopo em uma estrutura ou órgão do organismo é chamada imagem cintilográfica ou cintilografia.^(3, 4)

Os exames de Medicina Nuclear são seguros, não-invasivos e apresentam uma ótima relação custo-benefício, pois são capazes de reunir informações importantes, que de outra maneira, seriam inacessíveis ou que poderiam requerer exames mais caros e com maior risco ao paciente. Uma grande vantagem da cintilografia é a sua sensibilidade na detecção de alterações na estrutura e funções dos órgãos, podendo identificar anormalidades num estágio precoce, antes desta ser aparente em outros tipos de exames, devido à possibilidade de se fazer imagens dinâmicas, obtenção de informações da fisiologia e até da bioquímica dos órgãos ou sistemas.⁽⁵⁾

1.2 Radioisótopos e radiofármacos

Radioisótopos são nuclídeos instáveis que buscam a estabilidade por decaimento radioativo, através da emissão de radiação eletromagnética (radiação γ) ou de partículas carregadas ($\alpha \in \beta$). Essa emissão pode levar à formação espontânea de outro nuclídeo, ou do mesmo com uma energia menor.⁽⁵⁾

Alguns radioisótopos podem ser produzidos em reatores nucleares que são fontes de um grande número de nêutrons térmicos e utilizam como combustível ²³⁵U enriquecido. Em reatores, o bombardeamento de núcleos estáveis com nêutrons e fissão nuclear produz núcleos instáveis por excesso de nêutrons que se desintegram preferencialmente por emissão de négaton (partícula β^{-}) e radiação gama. Ex: ¹³¹I, ⁵¹Cr, ⁹⁹Mo, ³²P e ⁸⁹Sr.⁽⁵⁾

Os radioisótopos produzidos em ciclotron ou acelerador de partículas são obtidos a partir do bombardeamento de alvos estáveis com partículas carregadas positivamente (prótons, dêuterons ou partículas alfa). São produzidos núcleos instáveis por excesso de prótons que se desintegram por emissão de pósitron (β^+) como ¹⁸F, ¹¹C, ¹³N e ¹⁵O ou por captura eletrônica com emissão de radiação gama, como por exemplo, ⁶⁷Ga, ²⁰¹TI, ¹²³I e ¹¹¹In.⁽⁵⁾

Os radioisótopos podem ser utilizados na sua forma química mais simples ou então, ligados a uma molécula ou a um composto escolhido por sua capacidade de ser captado num determinado órgão, em um processo fisiológico ou fisiopatológico.⁽⁵⁾

A associação do radioisótopo a um composto ligante origina um radiofármaco, definido como composto que contém um átomo radioativo em sua estrutura, podendo ser considerado como o vetor que apresenta certa especificidade por algum órgão ou uma função fisiológica e/ou fisiopatológica. Devido sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade da radiação emitida, o radiofármaco pode ser utilizado com finalidade diagnóstica ou terapêutica, independente da via de administração empregada.⁽⁶⁾

No desenvolvimento de radiofármacos, vários fatores são levados em consideração, a saber: escolha e produção do elemento radioativo, escolha e obtenção do substrato de marcação e o método a ser aplicado na marcação. Além disso, devem ser considerados os aspectos de pureza química, radioquímica, física e biológica utilizados no controle de qualidade do radiofármaco.⁽⁶⁾

1.3 Radiofármacos utilizados em diagnóstico

Radiofármacos com finalidade diagnóstica, utilizados na obtenção de imagens cintilográficas em Medicina Nuclear, devem ser preferencialmente constituídos por radioisótopos emissores de radiação gama com energia entre 100-500 keV e com meia vida física ($t_{1/2}$) relativamente curta (horas a poucos dias). São exemplos de radioisótopos utilizados para diagnóstico: Tecnécio-99m (^{99m}Tc) com $t_{1/2}$ de 6 horas , lodo-123 (¹²³I) com $t_{1/2}$ de 13,2 horas, Gálio-67 (⁶⁷Ga) com $t_{1/2}$ de 78 horas, Tálio-201 (²⁰¹TI) com $t_{1/2}$ de 73,1 horas, Índio-111 (¹¹¹In) com $t_{1/2}$ de 68 horas, entre outros.⁽¹⁾

Radiofármacos utilizados em procedimentos diagnósticos devem apresentar alta seletividade por um órgão ou sistema, emitir radiações penetrantes que atravessem o corpo e atinjam os detectores, resultar dose mínima de radiação ao paciente, permitir a repetição de exames em tempos curtos, ser emissores gama puro ou de pósitrons, com baixa energia (100-500 keV) com meia-vida física curta (1,5 vezes a duração do procedimento).⁽⁷⁾

Com o advento e sucesso da tomografia computadorizada no diagnóstico em radiologia, técnicas similares têm sido aplicadas em Medicina Nuclear como a Tomografia Computadorizada por Emissão (TCE). A tomografia pode ser transversal ou longitudinal. A tomografia longitudinal utiliza apenas radioisótopos que emitam fótons simples (raio X e γ), sendo denominada Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único ("Single Photon Emission Computed Tomography" - SPECT), já a tomografia transversal utiliza

radioisótopos emissores de pósitron, sendo denominada Tomografia por Emissão de Pósitrons ("Positron Emission Tomography" - PET).⁽⁴⁾ A escolha da técnica a ser utilizada no diagnóstico está relacionada ao tipo de emissão do radioisótopo durante seu decaimento radioativo.⁽³⁾

1.4 Radiofármacos com Tecnécio-99m (^{99m}Tc)

A introdução de ^{99m}Tc é considerada um dos eventos mais importantes na história da Medicina Nuclear. Tecnécio é o elemento de número atômico 43 e não ocorre naturalmente. Sua descoberta ocorreu em Palermo, em 1937, por Segré e Perrier, como resultado dos estudos de Segré, sobre a capacidade de produção de radioisótopos do ciclotron da Universidade da Califórnia, em 1936. Ele notou que algumas partes do interior da máquina quando irradiadas com dêuterons, em particular o defletor constituído de molibdênio, apresentavam uma forte radioatividade a qual supôs ser proveniente do então desconhecido elemento 43.⁽⁸⁾

Quando retornou à Itália levando os fragmentos do defletor, trabalhou com o professor de mineralogia Carlo Perrier, com o objetivo de promover a separação química do novo elemento. Através de um processo minucioso, Perrier e Segré identificaram-no como uma substância com propriedades químicas semelhantes as do Rênio.⁽⁸⁾

Onze anos depois, o nome Tecnécio foi criado pelo grego Paneth e o símbolo químico sugerido foi Tc. Foi o primeiro elemento artificial produzido pelo homem (tecnécio em grego significa artificial). O isomerismo nuclear do elemento Tc e a existência do ^{99m}Tc (Tecnécio metaestável) foram descobertos por Seaborg e Segré.^(8, 9)

Durante muitos anos após sua descoberta, o tecnécio permaneceu como uma curiosidade científica. No entanto, nos últimos 30 anos, os radiofármacos de ^{99m}Tc tornaram-se importantes ferramentas para o diagnóstico de várias doenças ou disfunções de órgãos e sistemas que compõem o corpo humano.

Devido suas propriedades radiofísicas ideais, o ^{99m}Tc é o radioisótopo mais utilizado para o diagnóstico em Medicina Nuclear.⁽⁵⁾

Com relação a outros nuclídeos gama emissores, ^{99m}Tc apresenta as seguintes vantagens: meia-vida física curta (6,02 h); ausência de radiação particulada ou de alta energia, o que minimiza a dose de radiação absorvida pelo paciente; decaimento para um nuclídeo filho (⁹⁹Tc) que representa uma dose de radiação negligenciável e mono-emissão gama de energia 140 keV, compatível com os sistemas de aquisição de imagens.⁽¹⁰⁾

A outra grande vantagem é a fácil disponibilidade de obtenção de ^{99m}Tc pela classe médica na forma de um gerador comercial de molibdênio-99 / tecnécio-99m (⁹⁹Mo/^{99m}Tc), onde o ⁹⁹Mo, denominado de pai, com meia-vida física de 66 horas decai para o filho ^{99m}Tc. O gerador é um sistema composto por uma coluna cromatográfica com óxido de alumínio (Al₂O₃), onde é depositado o molibdato (⁹⁹MoO₄⁻²), que via decaimento β^- forma ^{99m}Tc. Estas duas espécies apresentam diferentes afinidades pelo óxido de alumínio, possibilitando que ^{99m}Tc seja coletado como ânion tetraoxitecnetato hidratado (pertecnetato, ^{99m}TcO₄⁻) por eluição com solução salina (NaCl 0,9%) estéril, juntamente com seu isômero ou carreador ⁹⁹TcO₄⁻.⁽⁹⁾

Após a eluição com solução salina, uma solução de pertecnetato de sódio (Na^{99m}TcO₄) é obtida. O pertecnetato ^{99m}TcO₄⁻ é um íon no qual o tecnécio apresenta o maior estado de oxidação possível (+7). Apesar de tal solução poder ser utilizada para fins diagnósticos, na maioria das aplicações médicas, contudo, o ^{99m}Tc (+7) é reduzido aos estados de oxidação inferiores de modo a formar complexo com um ligante específico, cuja biodistribuição é definida por sua própria natureza bioquímica, constituindo os chamados radiofármacos essenciais.⁽¹¹⁾

A grande versatilidade do uso do ^{99m}Tc se deve a sua capacidade em marcar com eficiência, pelo método direto, uma série de substâncias liofilizadas, chamadas comercialmente de Reagentes Liofilizados para radiodiagnóstico ou simplesmente Reagentes Liofilizados (RL), constituídos de substância a ser

complexada, agente redutor e sistema tampão, cada um deles com uma aplicação diferenciada dentro do corpo humano.⁽¹²⁾

Uma das fases da produção consiste no processo de liofilização, em que a água é removida por sublimação, sob pressão reduzida, em baixas temperaturas. Esta técnica permite redução da perda de constituintes voláteis, redução na tendência de aglomeração que alguns produtos apresentam quando são desidratados, facilidade na reconstituição devido sua estrutura porosa promover maior superfície de contato com o solvente, e maior estabilidade do produto final liofilizado do que soluções aquosas equivalentes. Ocorre também o prolongamento do prazo de validade, conferindo confiabilidade e facilidade na reconstituição. A liofilização é um método bastante utilizado para desidratação de produtos que possuam constituintes sujeitos às alterações por calor, presença de oxigênio e umidade, como é o caso dos RL. O prazo de estabilidade de um RL é de aproximadamente seis meses, e por isso podem ser comprados, estocados e utilizados mediante preparação diária.^(7, 9)

Os RL são reconstituídos com o eluído do gerador. Logo após a preparação do radiofármaco e antes da sua administração em pacientes, espera-se tempo suficiente para se proceder à marcação com ^{99m}Tc. A verificação da qualidade do produto é avaliada pelos ensaios químicos e radioquímicos. A pureza radioquímica de um radiofármaco indica a fração da quantidade total de radioatividade que se encontra na forma química desejada.⁽⁷⁾

A contaminação por impurezas radioquímicas pode ser resultante da ineficiência do método de marcação empregado ou da decomposição química, devido à ação de solventes, temperatura, pH, luz e outros agentes oxidantes ou redutores. A presença de impurezas radioquímicas em um radiofármaco resulta em imagens cintilográficas de baixa qualidade devido ao pouco acúmulo do mesmo no órgão de interesse e da alta radiação de fundo nos tecidos adjacentes.⁽¹¹⁾

Nos RL de marcação com Tecnécio os agentes redutores utilizados para reduzir o estado de oxidação +7 do Tc a estados de oxidação inferiores são:

cloreto estanoso, citrato estanoso, ácido concentrado, borohidreto de sódio, ditionito e sulfato ferroso. Dentre eles, o mais utilizado é o cloreto estanoso (SnCl₂.2H₂O).⁽¹²⁾

Quando cloreto estanoso é utilizado como agente redutor e estabilizador do sistema é importante conhecer a concentração de íons Sn(II), pois são instáveis na presença de oxigênio e, mesmo no estado cristalino, podem reagir com oxigênio e formar oxocloretos insolúveis e Sn(IV).⁽¹³⁻¹⁵⁾

A reação química que ocorre durante o processo de redução do tecnécio com cloreto estanoso pode ser representada pela Equação 3, resultante das Equações 1 e 2:⁽¹¹⁾

$3 \text{ Sn}^{2+} = 3 \text{ Sn}^{4+} + 6e^{-1}$	(Equação 1)
2^{99m} TcO ₄ ⁻ + 16H ⁺ + 6e ⁻ \implies 2^{99m} Tc ⁴⁺ + 8H ₂ O	(Equação 2)
2^{99m} TcO ₄ ⁻ + 16H ⁺ + 3 Sn ²⁺ \implies 2 ^{99m} Tc ⁴⁺ + 3 Sn ⁴⁺ + 8H ₂ O	(Equação 3)

1.5 Análise titrimétrica

1.5.1 Fundamentos de titrimetria

O termo "análise titrimétrica" refere-se à análise química quantitativa feita pela determinação do volume de uma solução, cuja concentração é conhecida com exatidão, necessário para reagir quantitativamente com a substância que está sendo analisada.⁽¹⁶⁾

A solução cuja concentração é conhecida com exatidão é chamada de solução padrão ou solução padronizada. O peso da substância a ser analisada é calculado a partir do volume da solução padrão utilizada, da equação química envolvida e das massas moleculares relativas dos compostos que reagem. O reagente cuja concentração é conhecida é denominado titulante e a substância que está sendo dosada, titulado.⁽¹⁶⁾

A solução padronizada é normalmente adicionada com a ajuda de uma bureta. A operação de adição da solução padronizada até que se complete a reação é chamada de titulação. O volume exato em que isto ocorre é chamado ponto de equivalência, ponto final teórico ou ponto estequiométrico. O término da titulação é detectado por meio de alguma modificação física produzida pela própria solução padronizada ou, mais comumente, pela adição de um reagente auxiliar conhecido como indicador.⁽¹⁶⁾

Em uma titulação ideal, o ponto final visível deve coincidir com o ponto final estequiométrico ou teórico. Na prática, porém, ocorrem diferenças muito pequenas, a que chamamos erro da titulação. O indicador e as condições experimentais devem ser selecionados de modo que a diferença entre o ponto final visível e o teórico seja a menor possível.⁽¹⁶⁾

Deve-se dispor de um indicador capaz de definir claramente, pela mudança de uma propriedade física (cor ou formação de precipitado) o ponto final da reação. Se a mudança não for visual, ainda é possível detectar o ponto de equivalência por outros meios, como titulação potenciométrica, titulação coulométrica ou titulação amperométrica.⁽¹⁶⁾

1.6 Voltametria

1.6.1 Fundamentos de voltametria

Voltametria é o ramo da química eletro-analítica que estuda o efeito da diferença de potencial entre eletrodos imersos em solução numa cela de eletrólise. O eletrodo cujo potencial é variado chama-se de indicador. Eletrodos indicadores voltamétricos podem ser constituídos de vários tipos de materiais, incluindo mercúrio, platina, ouro, grafite, dentre outros; podem ainda variar de

tamanho e forma; podem ser estacionários ou em movimento; as soluções onde são usados podem estar paradas ou agitadas.^(16, 19)

Esta técnica envolve a determinação de substâncias em solução que podem ser oxidadas ou reduzidas na superfície de um eletrodo, conhecido como eletrodo de trabalho, que sofre um potencial variável contínuo e controle da corrente do circuito. O gráfico voltagem versus corrente assim obtido é conhecido como voltamograma. Dependendo da polaridade do potencial aplicado, os componentes da solução sofrem oxidação ou redução em potenciais característicos que podem ser usados para identificar as espécies ativas. Embora conceitualmente simples estes experimentos somente são reprodutíveis em certas condições. O eletrodo de trabalho deve estar completamente polarizado para que a corrente que passa através dele seja proporcional à concentração. Esta condição é satisfeita com eletrodos de área superficial pequena (microeletrodo) que não são facilmente contaminados e nos quais o comportamento da superfície é reprodutível. Em 1922, o eletroquímico tchecoslovaco Jaroslav Heyrovsky propôs o uso do microeletrodo de mercúrio gotejante. A voltametria feita com este eletrodo é chamada polarografia.^(16, 19)

Uma das grandes vantagens da polarografia clássica ou polarografia de corrente direta é que os processos discutidos no item 1.5 podem ser observados em solução para muitos tipos de materiais. Se a substância se reduz ou se oxida entre os potenciais +0,4 e -1,2 V pode-se observar uma onda polarográfica proporcional à concentração da espécie eletroativa. Quando espécies estão presentes na mesma solução, pode-se observar certo número de ondas polarográficas com potenciais de meia-onda em valores próximos aos potenciais padrões das espécies. O aumento da corrente de difusão entre uma corrente limite e a seguinte é proporcional à concentração da espécie envolvida. É geralmente necessária uma diferença de potencial de cerca de 100 mV entre os potenciais de eletrodo para permitir a resolução adequada de duas ou mais ondas.⁽²⁰⁾

Não se pode observar substâncias que se oxidam em potenciais positivos superiores a +0,4 V por causa da oxidação do mercúrio e em potenciais negativos maiores do que cerca de -1,72 V devido à redução da água. Isto não impede que a técnica polarográfica possa ser usada para um grande número de metais (cátions) e muitos dos ânions comuns. Substâncias orgânicas com grupos funcionais que possam ser oxidados ou reduzidos também podem ser determinadas em solução aquosa, porém muitas destas reações são lentas e, portanto, cineticamente irreversíveis, logo, a análise leva a ondas polarográficas com curvaturas menos bem definidas.⁽²⁰⁾

1.6.2 Princípios da polarografia

Esta técnica consiste na aplicação gradual de uma diferença de potencial através de eletrodos imersos em solução sob análise, medindo pequenas correntes da ordem de microampéres produzidas pela redução de íons no catodo de mercúrio gotejante, ou oxidação se o eletrodo estiver operando anodicamente. Estas correntes são devido à migração de íons para este catodo no gradiente elétrico criado, e à difusão, no gradiente de concentração produzido pela remoção dos íons da solução na proximidade do catodo. Só esta última corrente é necessária no método polarográfico, uma vez que a sua magnitude é dependente da concentração da substância redutível e é mais acurada pela adição de íons não interferentes na solução analisada.⁽²¹⁾

A solução contendo estes íons é conhecida como eletrólito suporte desde que possa conduzir corrente sem sofrer qualquer reação no eletrodo. A facilidade de redução ou oxidação difere entre substâncias, e é refletida pela posição da onda polarográfica em relação ao potencial. Isto é expresso pelo parâmetro denominado potencial de meia-onda, que é definido como o potencial onde a corrente devido à redução ou oxidação da substância responsável pela onda ser tão grande quanto seu pico polarográfico. Cada substância possui um potencial de meia-onda característico sendo, portanto, a base da análise polarográfica quantitativa.⁽²⁰⁻²²⁾

A corrente de difusão depende do número de elétrons consumidos por cada íon ou molécula da substância responsável pela onda polarográfica, então, o produto da reação no eletrodo pode, frequentemente ser deduzido dos dados da corrente de difusão. Isto depende do coeficiente de difusão da substância, considerando tamanho e solvatação.⁽²⁰⁻²²⁾

A análise polarográfica pode ser usada para determinação de qualquer substância sólida, líquida, gasosa, orgânica, inorgânica, iônica ou molecular, desde que possa ser dissolvida em um solvente de razoável constante dielétrica e que seja reduzida ou oxidada no eletrodo de mercúrio.⁽²⁰⁻²²⁾

O clássico eletrodo de gotas de mercúrio consiste em um longo tubo capilar conectado a um reservatório de mercúrio. A taxa de gotejamento, que é geralmente de uma gota a cada 1-6 segundos, é controlada pela elevação ou diminuição do nível do bulbo. A gota de mercúrio cresce continuamente até cair; então se inicia uma nova.⁽²⁰⁻²²⁾

O eletrodo moderno, de gota pendente ou de gota estática utiliza um êmbolo, controlado por um solenóide, que produz gotas de mercúrio na ponta de um capilar um pouco mais largo do que os usados no eletrodo de mercúrio gotejante. Após a medição da corrente e do potencial, a gota é mecanicamente desalojada. Então uma nova gota, limpa e praticamente idêntica em forma e tamanho, é suspensa, e a próxima medição é feita. Este procedimento estabelece uma superfície de eletrodo de área fixa, de tal maneira que, quando a superfície é carregada pela corrente do condensador, apenas a corrente de difusão continua a fluir. Ela pode ser medida com acurácia maior do que é possível com o eletrodo de mercúrio gotejante. Isto reduz os efeitos de contaminação ou de envenenamento da superfície do eletrodo.^(16, 20-23)

A nova exposição da superfície do Hg produz um comportamento correntepotencial reprodutível. Com qualquer eletrodo de trabalho (tal como Pt), a corrente depende da condição da superfície do eletrodo e, portanto, da sua história anterior. A sobrevoltagem do hidrogênio é muito alta na superfície do eletrodo de mercúrio, significando que vários metais com potenciais elevados de redução se reduzem na superfície sem que ocorra redução da água e, consequentemente, interferência com o experimento. Em certas soluções de eletrólitos, o eletrólito pode ser usado em potenciais negativos (em relação ao eletrodo de calomelano saturado) até –2,6 V antes que hidrogênio comece a ser produzido. O potencial positivo que pode ser utilizado limita-se a cerca de +0,4 V pois, neste valor, o mercúrio se oxida a Hg(I). A grande sobrevoltagem para a redução do H⁺ na superfície do Hg significa que esta redução não ocorre, portanto não interfere em diversas reduções.^(16, 20-23)

O gráfico de corrente *versus* potencial em polarografia é chamado polarograma. A Equação 4 mostra a redução de Sn(II) no eletrodo de gotas de mercúrio:^(16, 19)

$$Sn^{2+} + 2e^{-} \iff Sn(em Hg)$$
 (Equação 4)

Estanho reduzido se dissolve no Hg para formar um amálgama. Após uma etapa de aumento da corrente, a concentração da polarização se fixa em: a corrente torna-se limitada pela razão em que o Sn(II) pode se difundir do corpo da solução para a superfície do eletrodo.^(16, 19) A magnitude dessa corrente de difusão é proporcional à concentração de Sn(II) e é utilizada para análise quantitativa.^(20, 21)

O oxigênio dissolvido nas soluções eletrolíticas se reduz facilmente no eletrodo de mercúrio gotejante (Equações 5 e 6), dando origem a um polarograma par de ondas polarográficas.^(16, 19)

 $O_2 + 2H^+ + 2e^-$ → H_2O_2 $E_{1/2} \approx -0,1 \vee$ (Equação 5) $H_2O_2 + 2H^+ + 2e^-$ → $2H_2O$ $E_{1/2} \approx -0,9 \vee$ (Equação 6)

A posição das ondas depende do pH da solução: em meio básico elas se deslocam para voltagens mais altas. A concentração de saturação de soluções em água pelo oxigênio do ar é, na temperatura normal, de 2,5.10⁻⁴ mol L⁻¹, logo, seu comportamento polarográfico é de importância prática considerável.^(16, 19)

Portanto, o N₂ gasoso é borbulhado diretamente na solução por alguns minutos para remover o O₂. As celas polarográficas possuem orifícios para purgar o gás inerte e manter o mesmo circulando sobre a solução durante o experimento. O motor de agitação é usado durante a purga para acelerar o processo, mas é desligado durante as medidas polarográficas, que necessitam ser feitas com a solução em repouso.^(16, 19)

1.6.3 Polarografia de pulso diferencial (PPD)

A polarografia usual dá resultados muito bons em concentrações moderadas, porém em concentrações menores do que 10⁻⁵ mol L⁻¹ as aplicações são limitadas devido às flutuações rítmicas que são registradas durante a formação e queda das gotas de mercúrio. A diferença entre os potenciais de meia-onda de redução de dois íons deve ser, pelo menos, 200 mV para que as ondas de redução possam ser separadas. Estes problemas são devido principalmente à corrente associada com a carga que cada gota de mercúrio adquire quando se forma.⁽¹⁶⁾

Bakker e Jenkins tentaram resolver o problema da linha base variável (oscilante) provocada pela corrente de capacitância (ou de carga induzida) pelo crescimento das gotas de mercúrio e seu deslocamento, aplicando a corrente de polarização em uma série de pulsos durante o tempo de vida da gota. Várias modificações deste procedimento são utilizadas, tais como polarografia de pulso normal, de onda quadrada e de pulso diferencial.⁽¹⁹⁾

A Figura 1 exemplifica polarogramas clássico e de pulso diferencial para uma solução quem contém cobre e chumbo.⁽¹⁶⁾



Figura 1. Polarograma clássico e polarograma de pulso diferencial para uma solução que contém cobre e chumbo.⁽¹⁶⁾

Na PPD, pequenos pulsos são sobrepostos em uma rampa linear de potencial. A altura do pulso é chamada de amplitude de modulação. Cada pulso de 5-100 mV de magnitude é aplicado durante os últimos 60 ms da vida de cada gota de mercúrio. A gota é então desalojada mecanicamente. A corrente é medida uma vez antes do pulso nos últimos 17 ms do pulso. O polarógrafo subtrai a primeira corrente da segunda e plota essa diferença *versus* o potencial aplicado (medido um pouco antes do potencial do pulso). O polarograma diferencial de pulso resultante é próximo à derivada de um polarograma de corrente direta.^(16,19)

A PPD é um método bastante utilizado na determinação de muitas substâncias. O limite de detecção é de cerca de 10⁻⁸ mol L⁻¹ e a resolução é de 50 mV, aproximadamente. Um aspecto importante da polarografia de pulso é a amostragem da corrente em pontos bem definidos da varredura de voltagem durante a vida de uma gota de mercúrio. O tempo de amostragem deve ser rigorosamente controlado. Isto é normalmente feito com o sistema mecânico de dispensação da gota de Hg, em intervalos muito precisos.^(16,19)

A Figura 2 mostra perfil de potencial para a PPD.⁽¹⁹⁾



Figura 2. Perfil de potencial para a PPD. A corrente é medida apenas durante os intervalos mostrados pelas linhas contínuas.⁽¹⁹⁾

1.7 Curva analítica e adição-padrão

A correlação entre o sinal medido (área ou altura do pico) e a massa ou concentração da espécie a ser quantificada muito raramente é conhecida *a priori*. Na maior parte dos casos, a relação matemática entre o sinal (y) e a concentração ou massa da espécie de interesse (x) deve ser determinada empiricamente, a partir de sinais medidos para massas ou concentrações conhecidas dessa espécie. Essa relação matemática, muitas vezes, pode ser expressa como uma equação da reta chamada **curva analítica**.⁽²⁴⁾

A quantificação do composto de interesse em uma análise pode ser obtida através dos seguintes métodos: curva analítica, em que se define a equação da reta (y = a + bx) e faixa de aplicação e a adição-padrão.⁽²⁴⁾

Quando a composição da amostra é desconhecida ou complexa e afeta o sinal analítico o método especialmente apropriado é o da **adição-padrão**. Na polarografia a altura da onda é proporcional à concentração e, por isso, esta técnica é muito usada para a análise quantitativa. A partir do aumento do sinal, deduzimos quanto de analito estava presente na amostra original. Este método requer uma resposta linear para o analito.⁽¹⁶⁾

Na adição-padrão adiciona-se à amostra uma quantidade conhecida do constituinte a ser determinado. Analisa-se, a seguir, a amostra para determinar a quantidade total do constituinte. A diferença entre os resultados obtidos para as amostras, com e sem o constituinte adicionado, deve ser igual à quantidade do constituinte adicionada.⁽¹⁶⁾

O limite de detecção é a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado e pode ser calculado baseado em parâmetros da curva analítica através da Equação 7:⁽²⁵⁾

$LD = DP_a x3/IC$

(Equação 7)

Em que DP_a é o desvio padrão do intercepto com o eixo do y de no mínimo 3 curvas analíticas. Este desvio padrão pode ainda ser obtido a partir da curva de calibração proveniente da análise de um número apropriado de amostras do branco; IC é a inclinação da curva de calibração.⁽²⁵⁾

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Vários métodos são utilizados para determinação de estanho, a saber: titrimetria, polarografia, espectrofotometria na região do visível, espectrofotometria de absorção atômica e fluorimetria.⁽²⁶⁻²⁹⁾.

O método espectrofotométrico proposto por Wang e colaboradores descreve a quantificação de Sn(IV) por complexação do íon com violeta de pirocatecol, em um sistema de análise em fluxo, onde o produto formado é analisado no comprimento de onda 576 nm. Foi proposta a análise de estanho em sucos de fruta. Este método mostrou-se bastante sensível e a faixa de detecção é: 2 a 40 ng por mL para Sn(IV). Entretanto, métodos colorimétricos são freqüentemente associados a problemas de especificidade e estabilidade dos complexos de Sn formados.⁽³⁰⁾

Dogan e colaboradores desenvolveram método para determinação de estanho em amostras de água por espectrofotometria de absorção atômica. Para análise foi feita a precipitação de estanho com fenantrolina e tetrafenil boro. O precipitado foi removido e dissolvido em álcool. A sensibilidade do método foi de 0,1 ng. Este método não consegue diferenciar íons Sn(II) de Sn(IV).⁽³¹⁾

Dakeba e colaboradores propuseram método espectrofotométrico para determinação de estanho em alimentos enlatados utilizando ácido nítrico, ácido clorídrico e chama de oxi-acetileno. O limite de detecção foi de 2-10 µg de Sn por grama analisado.⁽³²⁾

Brinckman e colaboradores descreveram um método cromatográfico, onde o aparelho de cromatografia líquida de alta pressão foi acoplado ao equipamento de absorção atômica. A utilização de ligantes neutros e formação de complexos permitiram a separação de íons organometálicos, como por exemplo, arsênio, mercúrio e estanho, em solventes polares e apolares, na faixa de concentração de 10⁻⁹ g.⁽³³⁾

Zhiqiang e colaboradores desenvolveram método polarográfico por pulso diferencial para análise de estanho em amostras biológicas. Foi utiizado eletrólito suporte de 8-hidroxiquinolona e acetato tamponado. O potencial foi observado de -0,1 a -0,8 V. Os limites de detecção foram 0,35 nmol L⁻¹ e 70 pmol L⁻¹. Possíveis interferências no sinal de Sn foram investigadas.⁽³⁴⁾

Os métodos propostos por Wang, Dogan, Dakeba, Brinkman e Zhigiang têm se mostrado como alternativas para a determinação de estanho, porém não são capazes de diferenciar íons Sn(II) de Sn(IV).

Foi descrito que o método disponível para determinar, quantitativamente, íons estanoso, em baixas concentrações de estanho é a polarografia (voltametria).⁽²⁶⁾

Borus e colaboradores desenvolveram método polarográfico para determinação de estanho em produtos alimentares enlatados. Foi usado HCI como eletrólito suporte e a sensibilidade do método foi de 0,5 µg de Sn por grama processado.⁽³⁵⁾

Weber e colaboradores propuseram método polarográfico por pulso diferencial para análise de estanho em amostras biológicas de alimentos, água e urina. O método mostrou-se sensível entre 1 a 5 ng de estanho por mL analisado.⁽³⁶⁾

O método para determinar Sn(II) em RL deve ser seletivo na presença de Sn(IV) e, altamente sensível, porque a quantidade de íons Sn(II) varia de produto produto. Em frascos de MDP (metilenodifosfonato), para DTPA (dietilenotriaminopentacético) ou MAA (macroagregado de albumina), a quantidade de íons Sn no estado de oxidação +2 é geralmente maior que 100 µg por frasco, mas alguns RL como MIBI (metóxi-isobutilisonitrila) e HMPAO (hexametazime) foram desenvolvidos com 75 е 7,6 μq, respectivamente. A quantidade total de estanho é um valor limitado por considerações toxicológicas.^(26,27).

Os únicos dois métodos descritos na literatura capazes de fazer determinação seletiva de Sn(II) em RL são a titulação redox e a polarografia.⁽²⁴⁾ Entretanto, a titulação redox é um método pouco aplicável em RL com baixa quantidade de Sn (0,1 a 10 mg).⁽¹¹⁾

O método titrimétrico descrito por Muddukrishma e colaboradores é baseado na titulação iodométrica indireta, onde o excesso de iodo que não reage com tiossulfato de sódio oxida o Sn(II) presente na amostra do reagente liofilizado. O método se mostrou adequado para a análise de amostras contendo proteínas e anticorpos. O tempo de análise para cada titulação, com um titulador automático foi de cerca de 4 minutos. A curva analítica utilizando o presente método foi construída para a faixa de 10 µg a 6 mg de Sn(II).⁽³⁷⁾

2.1 Métodos polarográficos para determinação de Sn em RL

Determinações de estanho por PPD em RL foram descritos por Decristóforo e colaboradores⁽²⁶⁾, Lejeune e colaboradores⁽³⁸⁾, Pérez-Herranz e colaboradores⁽¹⁵⁾, McBride e colaboradores⁽²⁷⁾ e Ross e colaboradores⁽³⁹⁾.

Decristóforo e colaboradores mostraram a relevância da determinação de cloreto estanoso em RL fracionados (EC, MIBI, DTPA, DMSA), utilizando PPD com determinação de Sn(II), na presença de Sn(IV), em solução de eletrólito suporte contendo metanol, água e ácido perclórico. As concentrações analisadas foram de 0,05 a 0,15 ppm de Sn(II) e o pico atribuído ao íon estanoso estava compreendido no intervalo de potencial de -350 a -400 mV. Verificou-se ainda a estabilidade do íon estanoso durante o processo de estocagem dos RL.⁽²⁶⁾

Lejeune e colaboradores observaram a influência dos ácidos metilenodifosfônico e ascórbico no sinal do Sn(II), em soluções contendo Sn(IV), através de método polarográfico, utilizando como eletrólitos suporte as soluções de KF/KNO₃ e NaF/NaNO₃. O intervalo de potencial analisado foi de -500 a -800 mV e os picos atribuídos ao Sn(II) ocorreram nos potenciais de

-790 e -654 mV em KF/KNO₃ e, -776 e -645 mV em NaF/NaNO₃. Este método foi utilizado para análise dos RL contendo ácidos metilenodifosfônico e ascórbico na composição.⁽³⁸⁾

Pérez-Herranz e colaboradores verificaram através da PPD o efeito dos ácidos cítrico e clorídrico no sinal de estanho, e, desenvolveram método polarográfico para determinação de Sn(II), em presença de Sn(IV), na faixa de concentração de 0-120 ppm, utilizando complexantes para o íon estânico. O intervalo de potencial analisado foi de -200 a -600 mV.⁽¹⁵⁾

McBride e colaboradores afirmaram que é possível fazer a determinação seletiva de Sn(II), na presença de Sn(IV), em meio de H₂SO₄ 1 mol L⁻¹, estudando a onda de redução de Sn(II) para Sn, uma vez que o íon estânico não é solúvel neste eletrólito. Nas condições estudadas, Sn(IV) não apresentou nenhuma resposta polarográfica, enquanto que Sn(II) mostrou pico de redução bem definido. Sn(II) e Sn(IV) foram analisados em 2 RL, pirofostato e polifosfato, por polarografia de pulso diferencial. Os picos atribuídos à redução de Sn(II) foram encontrados nos potenciais -440 mV para pirofosfato e -480 mV para polifosfato.⁽²⁷⁾

Ross e colaboradores desenvolveram método por PPD para determinação de Sn(II) em RL DMSA. O método se mostrou quantitativo e qualitativo na presença de agentes quelantes de estanho.⁽³⁹⁾

O objetivo deste trabalho foi quantificar Sn(II) na presença de Sn(IV) nos reagentes liofilizados para radiodiagnóstico DEXTRAN 70, DEXTRAN 500, DMSA, DTPA, EC, ECD, FITATO, MDP e PIRO, pelos métodos polarográfico e titrimétrico.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 Infra-estrutura e equipamentos

Os procedimentos foram realizados nos laboratórios do Controle de Qualidade da Diretoria de Radiofarmácia (DIRF), no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN/SP). Foram utilizados:

- Balança analítica da Denver Instrument, modelo M-220;
- Micropipetas Eppendorf de 10-100 e 100-1000 μL; Bureta, garra e suporte, béquer, *erlenmeyer* e bastão de vidro;
- Material descartável (ponteiras, seringas, agulhas);
- Cabine de exaustão para preparo de soluções;
- Polarógrafo modelo MDE 150, da Radiometer Analytical Pol 150, com três eletrodos: eletrodo de trabalho de gota de mercúrio, eletrodo referência de Ag/AgCI (saturado com KCI) e eletrodo auxiliar de platina;
- Programa de aquisição de dados Tracemaster 5, para obtenção de voltamograma, potencial (V) versus corrente (A);

4.1.2 Lista de reagentes

- Água purificada obtida do sistema Milli-RX 45 (Millipore);
- SnCl₂.2H₂O (cloreto estanoso) P.A., Merck;
- As₂O₃ (trióxido de arsênio) P.A., Merck;
- I₂ (iodo metálico) P.A., Merck;
- KI (iodeto de potássio) P.A., Merck;
- KIO₃ (iodato de potássio) P.A., Merck;

- Amido P.A., Caal;
- Ce(SO₄)₂.4H₂O (sulfato cérico) 0,1 mol L⁻¹, Merck;
- CC₁₄ (tetracloreto de carbono) P.A., Merck;
- Solução estoque de Sn(IV) 1000 ppm (8,4.10⁻³ mol L⁻¹), Merck;
- H₂SO₄ (ácido sulfúrico) P.A., Merck;
- HCI (ácido clorídrico) suprapur P.A., Merck;
- H₂O₂ (peróxido de hidrogênio) P.A., Merck;
- C₁₂H₂₄N₂S₂O₄ (éster de dietiletilenodicisteína-ECD) P.A., ABX;
- Etilenodicisteína (EC) P.A., ABX;
- Fitato P.A., ABX;
- C₆H₁₄O₆ (manitol) P.A., Merck;
- Na₂HPO₄ (monohidrogenofostato de sódio) P.A., Merck;
- Na₃PO₄.12H₂O (fosfato de trissódio) P.A., Merck;
- Na₄P₂O₇.10H₂O (pirofosfato de sódio) P.A., Merck;
- C₁₀H₁₆N₂O₈ (ácido etilenodiaminotetraacético) P.A., Sigma;
- Ácido metilenodifosfônico P.A., Sigma;
- C₆H₈O₇ (ácido ascórbico) P.A., Sigma;
- C₁₄H₂₂O₁₀N₃ (ácido dietilenotriaminopentaacético-DTPA) P.A., Sigma;
- C₁₂H₁₂N₂O₂S (ácido *p*-aminobenzóico) P.A., Sigma;
- Dextran 70 P.A., Sigma;
- C₄H₆O₄S₂ (ácido dimercaptosuccínico-DMSA) P.A., Sigma;
- Dextran 500 P.A., Fluka;

Os RL analisados foram produzidos no IPEN-CNEN/SP. A composição e a indicação de uso de cada um dos RL estão relacionadas na Tabela 1:⁽⁴⁰⁾

Tabela 1. Formulação e indicação dos RL DEXTRAN 70, DEXTRAN 500, DMSA, DTPA, EC, ECD, FITATO, MDP e PIRO produzidos no IPEN-CNEN/SP.

	Indicação de	0	Massa/Frasco	
Reagente Liofilizado	uso	Composiçao	(mg)	Sn (mg)
	Cintilografia para avaliação de linfonodo sentinela	Dextran 70	50,0	—
DEXTRAN 70		SnCl ₂ .2H ₂ O	0,75	0,40
	Cintilografia	Dextran 500	100,0	—
DEXTRAN 500	para avaliação de linfonodo sentinela	SnCl ₂ .2H ₂ O	1,5	0,79
DMSA Ácido	Cintilografia renal	Ácido dimercaptosuccínico	1,0	_
dimercaptosuccínico		SnCl ₂ .2H ₂ O	0,41	0,21
DTPA	Cintilografia	Ácido dietilenotriaminopentacético	10,0	_
Ácido	renal dinâmica	SnCl ₂ .2H ₂ O	1,0	0,52
dietilenotriaminopentacético	e cerebral	Ácido <i>p</i> -aminobenzóico	2,0	_
		Etilenodicisteína	0,5	-
EC Etilenodicisteína	Cintilografia renal	SnCl ₂ .2H ₂ O	0,3	0,16
		Na ₂ HPO ₄	10,0	—
		Na ₃ PO ₄ .12H ₂ O	45,0	—
ECD	Cintilografia cerebral	Éster de dietiletilenodicisteína	1,0	_
Éster de		SnCl ₂ .2H ₂ O	0,125	0,06
dietiletilenodicisteína		Manitol	24,0	—
		EDTA	0,36	—
FITATO	Cintilografia	Ácido fítico	20,0	—
Ácido fítico	hepática	SnCl ₂ .2H ₂ O	1,0	0,52
		Ácido metilenodifosfônico	5,0	_
MDP	Cintilografia óssea	SnCl ₂ .2H ₂ O	1,0	0,52
Acido metilenoditostonico		Ácido ascórbico	0,1	—
		Na ₄ P ₂ O ₇ .10H ₂ O	45,0	—
PIRO	Cintilografia	Pirofosfato de sódio	10,0	—
Pirofosfato de sódio	ossea e do miocárdio	SnCl ₂ .2H ₂ O	2,0	1,05

4.2 Métodos

4.2.1 Método titrimétrico para determinação de Sn(II) com sulfato cérico Ce(SO₄)₂ 0,1 mol L⁻¹

Aferição da bureta de 25 mL: completou-se o volume de 25 mL com água purificada e pesou-se em balança analítica. Em seguida transferiu-se todo o conteúdo para um béquer, procedendo-se novamente à pesagem analítica. Realizou-se o procedimento em triplicata.⁽¹⁶⁾

Aferição do balão volumétrico de 10 e 50 mL: completou-se o volume de 10 ou 50 mL com água purificada e pesou-se em balança analítica. Em seguida transferiu-se todo o conteúdo para um béquer, procedendo-se novamente à pesagem analítica. Realizou-se o procedimento em triplicata.⁽¹⁶⁾

4.2.1.1 Preparo e padronização de soluções

Padronização da solução de sulfato cérico Ce(SO₄)₂ 0,1 mol L⁻¹: Pesou-se 0,2000 g de As₂O₃ (padrão primário), dessecado em estufa à 105 °C por 1 hora e transferiu-se para um *erlenmeyer* de 250 mL, para ser dissolvido em 10 mL de NaOH 2 mol L⁻¹. Adicionou-se 50 mL de H₂SO₄ 0,1 mol L⁻¹ e 1- 2 gotas de indicador ferroína. Procedeu-se à titulação a 70 °C com sulfato cérico (Ce(SO₄)₂ 0,1 mol L⁻¹ até desaparecimento da coloração vermelha, em triplicata.⁽⁴¹⁾

A reação de As_2O_3 com Ce(IV) em meio ácido pode ser representada pelas Equações 8 e 9:⁽⁴¹⁾

$$As_{2}O_{3} + 4OH^{-} \iff 2HAsO_{3}^{2^{-}} + H_{2}O$$

$$4Ce^{4+} + 2H_{3}AsO_{3} + 2H_{2}O \iff 4Ce^{3+} + 2H_{3}AsO_{4} + 4H^{+}$$
(Equação 9)
4.2.2 Método titrimétrico para determinação de Sn(II) com solução de iodo (I₂) 0,005 mol L⁻¹

4.2.2.1 Preparo e padronização de soluções

Preparo da solução de amido 1%: Foi pesado 0,10 g de amido solúvel em um béquer de 100 mL, adicionando-se em seguida 50 mL de água purificada. Aqueceu-se até ebulição para completa dissolução.^(16, 41)

Preparo da solução de iodo (l₂) 0,05 mol L⁻¹: A solução de iodo (l₂) foi preparada adicionando-se, em balão volumétrico de fundo chato, 2,0000 g de iodeto de potássio (KI) e 0,6000 g de iodo, completando-se com água purificada até volume de 50 mL.^(16, 41)

Padronização da solução de l₂ 0,05 mol L⁻¹: Colocou-se 0,1000 g de As₂O₃, padrão primário, previamente secado em 105 °C durante 60 minutos, em um *erlenmeyer* de 250 mL e em seguida adicionou-se 10 mL de NaOH 2 mol L⁻¹, 50 mL de H₂SO₄ 0,1 mol L⁻¹, 100 mL de água purificada e 5 mL de solução de amido 1%.^(16, 23)

Em uma bureta de 25 mL foi adicionada a solução de I₂ até completar o volume. Procedeu-se à titulação a 70 °C até viragem da solução incolor de As₂O₃, para azul tênue, em triplicata. As Equações 10 e 11⁽⁴¹⁾ representam a reação de trióxido de arsênio com iodo:

$As_2O_3 + 4OH^2 \implies 2HAsO_3^{2^2} + H_2O$	(Equação 10)
$2H_3AsO_3 + 2I_2 + 2H_2O \implies 2H_3AsO_4 + 4H^+ + 4I^-$	(Equação 11)

4.2.3 Aplicações da titrimetria com sulfato cérico e iodo

4.2.3.1 Análise de Sn(II) em SnCl₂.2H₂O, reagente utilizado na produção de RL

Solução estoque de Sn(II) 1000 ppm (8,4.10⁻³ mol L⁻¹): A solução estoque de Sn(II) 1000 ppm foi preparada adicionando-se 0,0200 g de SnCl₂.2H₂O em balão volumétrico de 10 mL, já contendo água purificada previamente borbulhada com N₂ e 1 mL de HCl concentrado. Em seguida completou-se o volume com água purificada.

Utilizando-se bureta de 25 mL, foi adicionada solução de iodo ou sulfato cérico (previamente padronizados conforme itens 4.2.1 e 4.2.2) até completar o volume da mesma. 10 mL da solução estoque de Sn(II) foram transferidos para um *erlenmeyer* procedendo-se à titulação com sulfato cérico e iodo, até viragem de amarelo para incolor e azul para incolor, respectivamente, em triplicata.

As Equações 12 e 13⁽⁴¹⁾ representam as reações de sulfato cérico e iodo com estanho, respectivamente:

$2Ce^{4+} + Sn^{2+} \implies 2Ce^{3+} + Sn^{4+}$	(Equação 12)
$I_2 + Sn^{2+} = 2I^- + Sn^{4+}$	(Equação 13)

4.2.3.2 Análise de Sn(II) em RL

Cada um dos RL DEXTRAN 70, DEXTRAN 500, DMSA, DTPA, EC, ECD, FITATO, MDP e PIRO foi reconstituído com 1 mL de água purificada borbulhada com nitrogênio e todo o conteúdo foi, separadamente, transferido para um *erlenmeyer*, procedendo-se à titulação com solução de iodo (com viragem de incolor para azul) e sulfato cérico (com viragem de amarelo-

claro para incolor), previamente padronizados conforme itens 4.2.1 e 4.2.2. Foram analisados 3 frascos de 3 lotes consecutivos de cada um dos RL.

4.2.4 Método polarográfico para determinação de Sn(II) e Sn(IV)

Todas as soluções utilizadas nos experimentos por polarografia foram borbulhadas com nitrogênio, antes do uso, durante 20 minutos.

4.2.4.1 Preparo de soluções

Solução de Sn(II) 1000 ppm (8,4.10⁻³ mol L⁻¹): preparada previamente ao uso conforme item 4.2.3.1

Solução estoque de Sn(IV) 1000 ppm (8,4.10⁻³ mol L⁻¹): Foi preparada transferindo-se quantitativamente a solução de Sn(IV) contida em uma ampola, a um balão volumétrico de 1000 mL. Em seguida foi adicionada solução de HCI 0,6 mol L⁻¹ até completar o volume.

Solução eletrólito suporte de H₂**SO**₄ **3 mol L**⁻¹: A solução de H₂SO₄ 3 mol L⁻¹ foi preparada colocando-se 15,0 mL do ácido concentrado no balão volumétrico de 1000 mL, completando-se o volume com água purificada.

Solução eletrólito suporte de HCl 3 mol L⁻¹: A solução de HCl 3 mol L⁻¹ foi preparada colocando-se 36,5 mL do ácido concentrado no balão volumétrico de 1000 mL, completando-se o volume com água purificada.

4.2.4.2 Método para determinação de Sn(II) e Sn(IV) por PPD

Para cada condição de análise foram feitas 3 medições sequenciais e obtidos os polarogramas. Cada valor de corrente representado nos gráficos e tabelas foi obtido pela média das alturas dos polarogramas.

Otimização dos parâmetros de análise: Os parâmetros de análise por PPD como duração do passo, amplitude do passo, amplitude do pulso, duração do pulso e número de gotas, foram otimizados para obtenção de maior sensibilidade. Foi verificado se houve alteração no formato, potencial e intensidade do sinal de Sn. Utilizando-se solução padrão de Sn(II) e Sn(IV) 1000 ppm foi feita a variação dos parâmetros de análise.

Obtenção da curva analítica para Sn(II): 10 mL do eletrólito suporte H_2SO_4 3 mol L⁻¹ foram adicionados à cela e borbulhado com N₂ por 5 minutos, para obtenção do polarograma do branco. A seguir foram adicionadas, sucessivamente, 5 alíquotas de 20 µL de solução padrão de Sn(II) 8,4.10⁻³ mol L⁻¹. A concentração de Sn(II) na cela, após cada adição de alíquota, foi de 2 ppm (1,68.10⁻⁵ mol L⁻¹). A cada adição foram registrados três polarogramas. O intervalo de potencial analisado foi de -250 a -800 mV e a altura do pico atribuído à redução de Sn(II) foi medida no potencial -370 mV.

Obtenção da curva analítica para Sn(IV): 10 mL do eletrólito suporte HCI 3 mol L⁻¹ foram adicionados à cela polarográfica e borbulhado com N₂ por 5 minutos, para obtenção do polarograma do branco. A seguir foram adicionadas, sucessivamente, 5 alíquotas de 20 μ L de solução padrão de Sn(IV) 8,4.10⁻³ mol L⁻¹. A concentração de Sn(IV) na cela, após cada adição, foi de 1,68.10⁻⁵ mol L⁻¹. A cada adição foram registrados três polarogramas. O intervalo de potencial analisado foi de -250 a -800 mV e a altura de pico atribuído à redução de Sn(IV) foi medida no potencial -470 mV.

4.2.4.3 Estudo de interferência dos componentes dos RL

Foi estudada a influência de cada um dos componentes dos RL, separadamente no sinal de Sn(II) e Sn(IV). Introduziu-se alíquota da solução padrão de Sn (contendo massa variando de 0,02 a 0,06 mg) na cela polarográfica e obteve-se o polarograma correspondente; em seguida, foi adicionada alíquota da solução contendo o reagente analisado e obteve-se novo polarograma para avaliação de possível mudança do sinal de Sn. A massa do componente a ser adicionada para estudo de interferência foi calculada, de acordo com a formulação do RL, considerando-se a proporção Sn: componente. O estudo de interferência foi feito com Sn(II) e Sn(IV) em H_2SO_4 3 mol L⁻¹ e HCI 3 mol L⁻¹, respectivamente.

Na Tabela 2 estão relacionadas as massas dos componentes dos RL e de Sn, baseando-se na relação Sn-componente da formulação.

Componente	Massa do componente (mg)	Massa de Sn (mg)	
Dextran 70	2,60	0,02	
Dextran 500	2,60	0,02	
Ácido dimercaptosuccínico	0,10	0,02	
Ácido	0.40	0.02	
dietilenotriaminopentaacético	0,10	0,02	
Ácido <i>p</i> -aminobenzóico	0,16	0,04	
Etilenodicisteína	0,06	0,02	
Na₂HPO₄	2,68	0,04	
Na ₃ PO ₄ .12H ₂ O	18,00	0,06	
Éster de dietiletilenodicisteína	0,32	0,02	
Manitol	15,36	0,04	
EDTA	0,36	0,02	
Ácido Fítico	0,80	0,02	
Ácido metilenodifosfônico	0,60	0,06	
Ácido ascórbico	0,004	0,02	
Na ₄ P ₂ O ₇ .10H ₂ O	2,40	0,06	

Tabela 2. Massas dos componentes dos RL e de Sn (variando de 0,02 a 0,06 mg), baseando-se na relação Sn-componente da formulação.

4.2.4.4 Análise de Sn(II) e Sn(IV) em RL

Análise de Sn(II) em RL: Para a determinação do Sn(II) os RL foram reconstituídos com água purificada borbulhada com N₂ e, em seguida foram retiradas alíquotas para serem introduzidas na cela polarográfica. Foram analisados 3 frascos de 3 lotes consecutivos de cada um dos RL. O cálculo da concentração de Sn(II) foi feito a partir da equação da curva analítica seguindos se de cálculos devido a diluição.

Na Tabela 3 estão indicados os volumes de reconstituição e alíquotas dos RL retiradas para análise polarográfica.

RL	Volume de reconstituição (mL)	Alíquota (μL)
DEXTRAN 70	1,12	60
DEXTRAN 500	1,50	40
EC	1,00	134
ECD	1,00	320
DMSA	1,00	100
DTPA	1,00	40
FITATO	1,00	40
MDP	2,00	80
PIRO	1,00	20

Tabela 3. Volumes de reconstituição e alíquota dos RL para análise de Sn(II) e Sn(IV) por PPD.

Análise de Sn(IV) em RL: Para determinar a concentração de Sn(IV), no mesmo frasco em que foi retirada a alíquota para quantificar Sn(II), foram adicionados 30 μ L de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), concentrado e o frasco foi mantido em 37±5 °C, por 5 minutos. Após resfriamento, o conteúdo do frasco foi borbulhado com N₂ por 1 minuto, e uma alíquota (Tabela 2) foi introduzida na cela contendo 10 mL de HCI 3 mol L⁻¹, para obtenção dos polarogramas. Foram analisados 3 frascos de 3 lotes consecutivos de cada um dos RL. O cálculo da concentração de Sn(II) foi feito a partir da equação da curva analítica considerando-se o fator de diluição.

Análise de Sn(II) e Sn(IV) por adição de padrão em RL: Para quantificar Sn(II) e Sn(IV) pelo método de adição de padrão, retirou-se alíquota do RL (conforme Tabela 2) para ser inicialmente adicionada à cela. Em seguida foram adicionadas 4 alíquotas de 20 μL da solução padrão de 1000 ppm de Sn(II) ou Sn(IV), e após cada adição foi obtido polarograma em triplicata. Foram analisados 3 frascos de 3 lotes consecutivos de cada um dos RL. O cálculo da concentração de Sn(II) e Sn(IV) foi feito a partir da extrapolação da equação da reta ao eixo X, e considerando-se o fator de diluição.

5. Resultados e Discussão

5.1 Método titrimétrico para determinação de Sn(II) com sulfato cérico Ce(SO₄)₂.4H₂O 0,1 mol L⁻¹

Aferição da bureta de 25 mL: O volume da bureta encontrado foi de 24,90 mL.

Aferição do balão volumétrico de 10 e 50 mL: Os volumes da bureta encontrados foram de 10,05 e 50,10 mL.

5.1.1 Padronização de soluções

Padronização da solução de sulfato cérico Ce(SO₄)₂ .4H₂O **0,1 mol L⁻¹:** A média dos volumes gastos do titulante foi de 19,95 mL. De acordo com a Equação 9, a reação entre Ce(IV) e trióxido de arsênio é na proporção de 4 para 1, respectivamente.

A concentração calculada da solução de sulfato cérico foi de 0,10 mol L⁻¹. A solução foi diluída 10 vezes, e a nova concentração foi de 0,010 mol L⁻¹.

5.2 Método titrimétrico para determinação de Sn(II) com solução de I₂ 0,05 mol L⁻¹

5.2.1 Padronização de soluções

Padronização da solução de l₂ 0,05 mol L⁻¹: A média dos volumes gastos do titulante foi de 21,50 mL. A concentração foi calculada de acordo com a reação entre l_2 e trióxido de arsênio na proporção de 2 para 1, respectivamente, como indicado na Equação 11.

A concentração calculada da solução de iodo foi de 0,046 mol L⁻¹. A solução foi diluída 10 vezes, e a nova concentração foi de 0,0046 mol L⁻¹.

5.3 Aplicações da titrimetria com sulfato cérico e iodo

5.3.1 Análise de Sn(II) em SnCl₂.2H₂O, reagente utilizado na produção de RL

Determinação titrimétrica com sulfato cérico Ce(SO₄)₂ **0,010 mol L**⁻¹: A concentração foi calculada de acordo com a reação entre Ce⁴⁺ e Sn(II) na proporção de 2 para 1, respectivamente, como indicado na Equação 12. Os volumes de titulante e os valores das purezas calculadas nas três análises estão dispostos na Tabela 4. A pureza média calculada foi de 99,90 ± 0,62 %.

Determinação titrimétrica com Iodo (I₂) 0,0046 mol L⁻¹: A concentração foi calculada de acordo com a reação entre I₂ e Sn(II) na proporção de 1 para 1, respectivamente, como indicado na Equação 13. Os volumes de titulante e valores das purezas calculadas nas três análises estão dispostos na Tabela 4. A pureza média calculada foi de 99,90 \pm 0,46 %.

Tabela 4. Volumes gastos nas titulações com sulfato cérico e iodo e a pureza de Sn(II) em $SnCl_2.2H_2O$.

Titulante	Amostra	Volume titulante (mL)	Pureza de Sn(II) em SnCl₂.2H₂O (%)
	1	16,70	
0,010 mol L ⁻¹	2	16,90	99,90±0,62
	3	16,75	
	1	16,80	
12 0.0046 mol l ⁻¹	2	16,70	99,90±0,46
0,0040 MOL	3	16,85	

A quantidade calculada de Sn(II) em $SnCI_2.2H_2O$ foi acima de 99,90%.

5.3.2 Análise titrimétrica de Sn(II) em RL

Determinação titrimétrica com Ce(SO₄)₂ 0,010 mol L⁻¹: As concentrações encontradas foram calculadas de acordo com a reação entre Ce(IV) e Sn(II) na proporção de 2 para 1, respectivamente, como indicado na Equação 12.

Na Tabela 5 estão relacionados os volumes de titulante para cada um dos RL, as massas calculadas de Sn(II) e a porcentagem de Sn(II) considerando-se a massa de SnCl₂.2H₂O utilizada na formulação (Tabela 1).

Tabela 5. Determinação das porcentagens de Sn(II) em RL, por titrimetria, utilizando-se Ce(SO₄)₂ 0,010 mol L⁻¹ como titulante.

	Volume		Sn(II)		
RL	Lote	titulante (mL)	(mg)	(%)	Média (%)
	1	0,50	0,29	74,37	
DEXTRAN 70	2	0,55	0,32	81,81	81,81 ± 7,40
	3	0,60	0,35	89,25	
	1	1,10	0,65	82,84	
DEXTRAN 500	2	1,00	0,59	75,31	80,33 ± 4,34
	3	1,10	0,65	82,84	
	1	0,80	0,47	91,53	
DTPA	2	0,95	0,56	108,70	104,88 ± 11,90
	3	1,00	0,59	114,40	
	1	0,20	0,12	74,37	
EC	2	0,25	0,14	92,96	80,57 ± 10,70
	3	0,20	0,12	74,37	
	1	0,10	0,05	99,16	
ECD	2	0,10	0,05	99,16	99,16 ± 0,00
	3	0,10	0,05	99,16	
	1	0,95	0,56	108,70	
FITATO	2	0,90	0,53	102,98	108,70 ± 5,72
	3	0,80	0,59	114,42	
	1	0,95	0,56	108,70	
MDP	2	0,90	0,53	102,98	101,07 ± 8,73
	3	0,80	0,47	91,50	
	1	1,50	0,89	85,00	
PIRO	2	1,50	0,89	85,00	86,88 ± 3,27
	3	1,60	0,95	90,66	

De acordo com os resultados obtidos, observou-se que em Dextran 70, Dextran 500, EC e PIRO, cerca de 80-86% do estanho encontra-se na forma de Sn(II). Em DTPA, MDP e FITATO, praticamente todo o Sn do reagente SnCl₂.2H₂O encontra-se no estado de oxidação adequado para marcação com ^{99m}Tc.

Determinação titrimétrica com iodo (I₂) 0,0046 mol L⁻¹: As concentrações de Sn(II) em SnCl₂.2H₂O foram calculadas de acordo com a reação entre I₂ e Sn(II) na proporção de 1 para 1, como indicado na Equação 13.

Na Tabela 6 estão relacionados os volumes de titulante para cada um dos RL, as massas calculadas de Sn(II) e a porcentagem de Sn(II) considerando-se a massa de SnCl₂.2H₂O utilizada na formulação (Tabela 1).

		Volume		Sn(II)	
RL	Lote	titulante (mL)	(mg)	(%)	Média (%)
	1	0,75	0,41	102,60	
DEXTRAN 70	2	0,70	0,38	95,79	93,51 ± 10,45
	3	0,60	0,32	82,11	
	1	1,30	0,71	90,00	
DEXTRAN 500	2	1,20	0,65	83,14	84,30 ± 5,30
	3	1,15	0,63	79,68	
	1	1,10	0,60	115,80	
DTPA	2	0,80	0,43	84,20	98,25 ± 16,08
	3	0,90	0,49	94,74	
	1	0,20	0,11	68,42	
EC	2	0,30	0,16	102,63	74,12 ± 26,13
	3	0,15	0,08	51,31	
	1	0,10	0,05	91,23	
ECD	2	0,15	0,08	136,85	106,43 ± 26,34
	3	0,10	0,05	91,23	
	1	1,00	0,54	105,26	
FITATO	2	1,00	0,54	105,26	101,76 ± 6,07
	3	0,90	0,49	94,70	
	1	1,10	0,60	115,80	
MDP	2	1,05	0,57	110,53	117,55 ± 8,04
	3	1,20	0,65	126,32	
	1	1,80	0,98	93,84	
PIRO	2	1,70	0,93	88,62	91,23 ± 2,60
	3	1,75	0,95	91,23	1

Tabela 6. Determinação das porcentagens de Sn(II) em RL por titrimetria utilizando-se solução de $I_2 0,0046$ mol L⁻¹ como titulante.

Nos RL que contêm em sua formulação o componente ácido ascórbico, como o MDP, pode ocorrer interferência no resultado da titrimetria com iodo, pois o ácido ascórbico reage com iodo.⁽¹⁶⁾

De acordo com os resultados obtidos na titulação com I₂, observa-se que em RL EC, cerca de 74% do estanho encontra-se na forma de Sn(II) o que pode comprometer o rendimento de marcação. DEXTRAN 70, DEXTRAN 500, DTPA, ECD, MDP, PIRO e FITATO apresentaram concentração de Sn(II) acima de 84%.

A análise titrimétrica é rápida, fácil de ser realizada e é comumente preferível quando o número de amostras é pequeno e são comumente empregados para comparar e validar análises de rotina feitas com instrumentos. Ao contrário do que ocorre com os métodos instrumentais, os métodos são relativamente baratos, com baixo custo unitário por determinação.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Existem, no entanto, várias desvantagens no uso dos métodos titrimétricos clássicos. A mais significativa é que eles são normalmente menos seletivos do que os métodos instrumentais e não permitem sensibilidade no volume gasto do titulante menor e o ponto de viragem é variável de acordo com a percepção do analista. Além disso, quando um grande número de determinações semelhantes deve ser feito, a análise com métodos instrumentais é normalmente mais rápida e resulta em custo menor do que os métodos titrimétricos, que exigem grande volume de trabalho.⁽¹⁶⁾

5.4 Método para determinação de Sn(II) e Sn(IV) por PPD

5.4.1 Influência dos parâmetros de análise no sinal de estanho

As Figuras 3 a 7 mostram a variação da intensidade do sinal de estanho com os parâmetros da análise por PPD: amplitude de passo, duração do passo, duração do pulso, amplitude do pulso e número de gotas.



Figura 3. Efeito da variação da amplitude do passo (2, 5 e 10 mV) no sinal de Sn(II) 8 ppm. Condições de análise: duração do passo de 1 s, amplitude de pulso de –50 mV e duração do pulso de 40 ms.



Figura 4. Efeito da variação da duração do passo (0,1, 0,2, 0,4, 1,0, e 2,0 s) no sinal de Sn(II) 8 ppm. Condições de análise: amplitude de pulso de –50 mV, duração do pulso de 40 ms e amplitude de passo de 10 mV.



Figura 5. Efeito da variação da duração do pulso (20, 40, 60, 80, e 100 ms) no sinal de Sn(II) 8 ppm. Condições de análise: duração do passo de 1 s, amplitude de pulso de –50 mV e amplitude de passo de 10 mV.



Figura 6. Efeito da variação da amplitude de pulso (-50, -25, -10 e 10 mV) no sinal de Sn(II) 8 ppm. Condições de análise: duração do passo de 1 s, duração do pulso de 40 ms e amplitude de passo de 10 mV.



Figura 7. Efeito da variação do número de gotas de Hg (2 a 7 gotas) no sinal de Sn(II) 8 ppm. Condições de análise: duração do passo de 1 s, amplitude de pulso de –50 mV, duração do pulso de 40 ms e amplitude de passo de 10 mV.

Foi observado que a variação da amplitude do passo (Figura 3) e da duração do passo (Figura 4) não influenciou na intensidade do sinal de estanho, e, as condições de análise foram 10 mV e 1 s, respectivamente. Com relação à duração do pulso observou-se que, com o tempo de 20 ms, o sinal de estanho apresenta maior intensidade, mas com um desvio padrão alto, 45,3 nA, o tempo de 40 ms apresenta boa sensibilidade com o menor valor de desvio padrão, 6,0 nA, mostrando então ser a melhor condição de análise (Figura 5). A variação da amplitude do pulso demonstrou que a alteração diminui consideravelmente o valor do sinal de Sn, neste caso manteve-se -50 mV como melhor condição para análise (Figura 6). A variação do número de gotas de Hg não provocou alteração significante na sensibilidade no sinal do Sn, portanto, optou-se por utilizar 3 gotas de Hg (Figura 7).

5.4.2 Obtenção das curvas analíticas para Sn(II) e Sn(IV)

Neste estudo foi utilizada solução de H_2SO_4 3 mol L⁻¹ para a determinação de Sn(II), na presença de Sn(IV) e HCI 3 mol L⁻¹ para determinação de Sn(IV). Em meio de H_2SO_4 somente Sn(II) é reduzido (potencial de -370 mV), enquanto Sn(IV) não apresenta sinal, tornando o método seletivo a íons Sn(II). Ambos os íons Sn(II) e Sn(IV) apresentaram sinal em meio de HCI (potencial de -470 mV), no mesmo potencial, sendo, portanto, necessário oxidar Sn(II), para que o sinal observado pudesse ser atribuído a apenas uma espécie, íon Sn(IV) (potencial de -470 mV),

A Figura 8 mostra polarograma de Sn(II) e Sn(IV) em seus respectivos eletrólitos suporte.



Figura 8. Polarograma de pulso diferencial de Sn: a) Sn(II) 10 ppm em H_2SO_4 3 mol L⁻¹ b) Sn(IV) 10 ppm em HCI 3 mol L⁻¹.

Utilizando-se as condições de análise para obtenção de sinal de maior intensidade (Figuras 3 a 7), amplitude de passo de 10 mV, duração do passo de 1 s, duração do pulso de 40 ms, amplitude de pulso de –50 mV e número de gotas de 3, foram obtidas, separadamente, 10 curvas analíticas para Sn(II) e Sn(IV) em soluções de H_2SO_4 3 mol L⁻¹ e HCI 3 mol L⁻¹, respectivamente, como mostrado na Figura 9. A partir da média das correntes para as concentrações 0, 2, 4, 6, 8 e 10 ppm foram obtidas as equações das retas, os parâmetros A (coeficiente linear), B (coeficiente angular) e R (coeficiente de correlação).



Figura 9. Polarogramas de pulso diferencial para obtenção de curva analítica de Sn: a) Sn(II) em H_2SO_4 3 mol L⁻¹ b) Sn(IV) em HCI 3 mol L⁻¹. A concentração de Sn na cela polarográfica foi de 2 ppm por adição (n = 5). Experimentos executados separadamente.

Nas Figuras 10 e 11 estão representadas 10 curvas e as equações de reta obtidas para Sn(II) e Sn(IV), nos respectivos eletrólitos suporte.



Figura 10. Curvas analíticas para Sn(II).

$$i(\mu A) = 0,1047[Sn(II)] + 0,0222 (r = 0,9989, n = 6)$$

 $i(\mu A) = 0,1102[Sn(II)] + 0,0091 (r = 0,9991, n = 6)$
 $i(\mu A) = 0,0946[Sn(II)] + 0,0010 (r = 0,9943, n = 6)$
 $i(\mu A) = 0,0924[Sn(II)] + 0,0023 (r = 0,9964, n = 6)$
 $i(\mu A) = 0,0950[Sn(II)] + 0,0176 (r = 0,9974, n = 6)$
 $i(\mu A) = 0,0989[Sn(II)] + 0,0091 (r = 0,9995, n = 6)$
 $i(\mu A) = 0,0979[Sn(II)] + 0,0070 (r = 0,9998, n = 6)$
 $i(\mu A) = 0,0900[Sn(II)] + 0,0120 (r = 0,9975, n = 6)$
 $i(\mu A) = 0,0935[Sn(II)] + 0,0186 (r = 0,9992, n = 6)$
 $i(\mu A) = 0,0986[Sn(II)] + 0,0124 (r = 0,9985, n = 6)$



Figura 11. Curvas analíticas para Sn(IV). $i(\mu A) = 0,0928[Sn(IV)] + 0,0184 (r = 0,9988, n = 6)$ $i(\mu A) = 0,0971[Sn(IV)] + 0,0078 (r = 0,9997, n = 6)$ $i(\mu A) = 0,0999[Sn(IV)] + 0,0015 (r = 0,9999, n = 6)$ $i(\mu A) = 0,0991[Sn(IV)] + 0,0020 (r = 0,9999, n = 6)$ $i(\mu A) = 0,1000[Sn(IV)] + 0,0024 (r = 0,9999, n = 6)$ $i(\mu A) = 0,1004[Sn(IV)] + 0,0043 (r = 0,9997, n = 6)$ $i(\mu A) = 0,0980[Sn(IV)] + 0,0043 (r = 0,9998, n = 6)$ $i(\mu A) = 0,0990[Sn(IV)] + 0,0043 (r = 0,9999, n = 6)$ $i(\mu A) = 0,0990[Sn(IV)] + 0,0043 (r = 0,9999, n = 6)$ $i(\mu A) = 0,0951[Sn(IV)] + 0,0026 (r = 0,9997, n = 6)$ $i(\mu A) = 0,0993[Sn(IV)] + 0,0043 (r = 0,9999, n = 6)$

As Equações das curvas analíticas, para a determinação de Sn(II) e Sn(IV) no intervalo de concentração de 0-10 ppm, foram as seguintes:

i(μA) = 0,0978[Sn(II)] + 0,0181 (r = 0,9985, n = 6)	(Equação 14)
i(μA) = 0,0921[Sn(IV)] + 0,0164 (r = 0,9984, n = 6)	(Equação 15)

O limite de detecção calculado para Sn(II) e Sn(IV) foi 0,00068 ppm e 0,00034 ppm, respectivamente.

5.4.3 Estudo de interferência dos componentes de 9 diferentes RL no sinal de estanho

Inicialmente, foi feito estudo de interferência dos reagentes que fazem parte da formulação dos RL no sinal de estanho (Figuras 12 a 23). Com base na relação de massa de estanho e componente da formulação (Tabela 1).

Em alguns gráficos o eixo das abscissas é representado em escala logarítmica. As condições de análise foram: PPD, com duração do passo de 1 s, amplitude de pulso de –50 mV, duração do pulso de 40 ms, amplitude de passo de 10 mV e número de gotas de Hg igual a 3.



Figura 12. Efeito do Dextran 70 no sinal de Sn em diferentes eletrólitos suporte. (a) 0,02 mg de Sn(II) e 2,6 a 13,0 mg de Dextran 70 em H_2SO_4 3 mol L⁻¹; (b) 0,06 mg de Sn(IV) e 2,6 a 13,0 mg de Dextran 70 em HCI 3 mol L⁻¹.



Figura 13. Efeito do Dextran 500 no sinal de Sn em diferentes eletrólitos suporte. (a) 0,02 mg de Sn(II) e 2,6 a 13,0 mg de Dextran 500 em H_2SO_4 3 mol L⁻¹; (b) 0,02 mg de Sn(IV) e 2,6 a 13,0 mg de Dextran 500 em HCI 3 mol L⁻¹.



Figura 14. Efeito do Ácido dimercaptosuccínico no sinal de Sn em diferentes eletrólitos suporte. (a) 0,02 mg de Sn(II) e 0,1 a 0,5 mg de Ácido dimercaptosuccínico em H₂SO₄ 3 mol L⁻¹; (b) 0,04 mg de Sn(IV) e 0,1 a 0,5 mg de Ácido dimercaptosuccínico em HCI 3 mol L⁻¹.



Figura 15. Efeito dos componentes do kit de DTPA no sinal do Sn(II) em H_2SO_4 3 mol L⁻¹. (a) 0,02 mg de Sn(II) e 0,4 a 2,0 mg de Ácido dietilenotriaminopentacético; (b) 0,04 mg de Sn(II) e 0,08 a 0,4 mg de Ácido *p*-aminobenzóico.



Figura 16. Efeito dos componentes do kit de DTPA no sinal do Sn(IV) em HCI 3 mol L⁻¹. (a) 0,02 mg de Sn(IV) e 0,4 a 2,0 mg de Ácido dietilenotriaminopentacético; (b) 0,04 mg de Sn(IV) e 0,08 a 0,4 mg de Ácido *p*-aminobenzóico.



Figura 17. Efeito dos componentes do kit de EC no sinal do Sn(II) em H_2SO_4 3 mol L⁻¹. (a) 0,02 mg de Sn(II) e 0,068 a 0,34 mg de Etilenodicisteína; (b) 0,04 mg de Sn(II) e 1,34 a 6,7 mg de Na₂HPO₄; (c) 0,06 mg de Sn(II) e 6,0 a 30,0 mg de Na₃PO₄.12H₂O.



Figura 18. Efeito dos componentes do kit de EC no sinal do Sn(IV) em HCI 3 mol L⁻¹. (a) 0,02 mg de Sn(IV) e 0,068 a 0,34 mg de Etilenodicisteína; (b) 0,04 mg de Sn(IV) e 1,34 a 6,7 mg de Na₂HPO₄; (c) 0,06 mg de Sn(IV) e 6,0 a 30,0 mg de Na₃PO₄.12H₂O.



Figura 19. Efeito dos componentes do kit de ECD no sinal do Sn(II) em H_2SO_4 3 mol L⁻¹. (a) 0,02 mg de Sn(II) e 0,32 a 1,6 mg de Éster de dietiletilenodicisteína; (b) 0,04 mg de Sn(II) e 7,68 a 38,4 mg de Manitol; (c) 0,06 mg de Sn(II) e 0,12 a 0,6 mg de EDTA.



Figura 20. Efeito dos componentes do kit de ECD no sinal do Sn(IV) em HCI 3 mol L⁻¹. (a) 0,02 mg de Sn(IV) e 0,32 a 1,6 mg de Éster de dietiletilenodicisteína; (b) 0,04 mg de Sn(IV) e 7,68 a 38,4 mg de Manitol; (c) 0,06 mg de Sn(IV) e 0,12 a 0,6 mg de EDTA.



Figura 21. Efeito do fitato no sinal de Sn em diferentes eletrólitos suporte. (a) 0,02 mg de Sn(II) e 0,8 a 4,0 mg de fitato em H_2SO_4 3 mol L^{-1} ; (b) 0,04 mg de Sn(IV) e 0,8 a 4,0 mg de fitato em HCI 3 mol L^{-1} .



Figura 22. Efeito dos componentes do kit de MDP no sinal do Sn(II) em H_2SO_4 3 mol L⁻¹. (a) 0,02 mg de Sn(II) e 0,004 a 0,02 mg de Ácido ascórbico; (b) 0,06 mg de Sn(II) e 0,2 a 1,0 mg de Metilenodifosfonato; (c) 0,06 mg de Sn(II) e 0,8 a 4,0 mg de Na₄P₂O₇.10H₂O.



Figura 23. Efeito dos componentes do kit de MDP no sinal do Sn(IV) em HCl 3 mol L⁻¹. (a) 0,02 mg de Sn(IV) e 0,004 a 0,02 mg de Ácido ascórbico; (b) 0,02 mg de Sn(IV) e 0,2 a 1,0 mg de Metilenodifosfonato; (c) 0,04 mg de Sn(IV) e 0,8 a 4,0 mg de Na₄P₂O₇.10H₂O.

Observou-se que os sinais dos íons Sn(II) e Sn(IV) não foram influenciados pela presença dos outros componentes presentes na formulação dos RL, na faixa de concentração estudada.

5.4.4 Determinação de Sn(II) e Sn(IV) em RL

Na marcação dos RL com ^{99m}Tc é de suma importância que o estanho esteja na forma de íon estanoso (Sn(II)), para que o rendimento do produto seja de pelo menos 90%.⁽⁴²⁾

Foi realizada a análise de Sn(II) e Sn(IV) em amostras de 9 RL. Como ambos os íons Sn(II) e Sn(IV) apresentam sinal em meio de HCI, no mesmo potencial, para determinar a quantidade de Sn total foi feita a oxidação de Sn(II) a Sn(IV) com H₂O₂. As concentrações de Sn(II) e Sn(IV) foram calculadas substituindose a média da corrente de pico do polarograma corrente *versus* potencial nas

Equações das retas 14 e 15 ou pelo método de adição de padrão, pela extrapolação da reta ao eixo X.

A Figura 24 mostra que a oxidação de estanho é dependente do volume de H_2O_2 adicionado. Foram preparadas 4 soluções distintas de Sn(II) 6 ppm e foi introduzido um volume de 5, 10, 20 e 30 µL de H_2O_2 concentrado, em cada frasco, respectivamente, mantendo-se as soluções em repouso por 5 minutos a 37 ± 5 °C. Posteriormente as soluções foram borbulhadas com N₂, e introduzidas na cela para análise polarográfica. O estudo foi feito com eletrólito suporte de H_2SO_4 3 mol L⁻¹, observando-se o desaparecimento do sinal de Sn(II).



Figura 24. Efeito do volume de peróxido de hidrogênio na oxidação de Sn 6 ppm com eletrólito suporte de H_2SO_4 3 mol L⁻¹, durante 5 minutos a 37 °C.

Observou-se que o volume de 20 μ L de H₂O₂ é suficiente para provocar oxidação total de 6 ppm de estanho. Para a oxidação dos RL, e posterior quantificação do Sn(IV) nos mesmos foi escolhido volume de 30 μ L de H₂O₂.

Na Tabela 7 estão relacionados os valores de corrente de pico, as porcentagens de Sn(II) e Sn(IV) encontradas em relação ao descrito na formulação dos RL.

Tabela 7. Determinação das porcentagens de Sn(II) e Sn(IV) em RL, por PPD.

		i (μA)		(%)	
RL	Lote	H₂SO₄ 3 mol L ⁻¹	HCI 3 mol L ⁻¹	Sn(II)	Sn(IV)
	1	0,166	0,202	70,10 ± 2,50	95,70 ± 3,50
	2	0,165	0,205	71,50 ± 3,00	97,50 ± 1,70
70	3	0,163	0,208	70,50 ± 3,50	99,00 ± 0,50
	1	0,192	0,201	84,50 ± 1,70	95,20 ± 2,00
DEATRAN 500	2	0,191	0,201	84,20 ± 2,30	95,20 ± 1,70
500	3	0,182	0,202	80,00 ± 2,60	95,70 ± 2,50
	1	0,205	0,201	91,00 ± 3,20	95,20 ± 2,10
DMSA	2	0,193	0,213	86,50 ± 0,50	101,60 ± 4,20
	3	0,208	0,209	92,50 ± 1,20	100,00 ± 2,50
	1	0,193	0,207	86,50 ± 3,60	98,50 ± 3,00
DTPA	2	0,183	0,216	80,30 ± 2,80	103,20 ± 5,50
	3	0,191	0,206	84,20 ± 1,20	98,00 ± 2,30
	1	0,133	0,205	$57,00 \pm 3,00$	97,50 ± 3,80
EC	2	0,132	0,204	56,90 ± 1,70	97,00 ± 4,10
	3	0,134	0,209	57,10 ± 1,70	100,00 ± 2,50
	1	0,150	0,207	63,60 ± 5,50	98,50 ± 5,10
ECD	2	0,153	0,202	$65,30 \pm 3,60$	95,70 ± 2,90
	3	0,154	0,202	65,80 ± 3,60	95,70 ± 2,30
	1	0,199	0,202	92,50 ± 1,50	95,70 ± 1,00
FITATO	2	0,193	0,202	86,50 ± 4,10	95,70 ± 0,50
	3	0,191	0,205	84,20 ± 2,00	97,50 ± 4,90
	1	0,213	0,202	95,00 ± 5,50	95,70 ± 2,00
MDP	2	0,211	0,202	93,70 ± 4,10	95,70 ± 5,80
	3	0,205	0,204	91,00 ± 1,50	97,00 ± 2,40
	1	0,206	0,203	91,40 ± 4,70	96,50 ± 4,10
PIRO	2	0,196	0,204	86,60 ± 4,50	97,00 ± 3,60
	3	0,200	0,203	88,60 ± 1,10	$96,50 \pm 4,30$

De acordo com os resultados obtidos, observa-se que, nos RL EC e ECD, cerca de 60% do estanho adicionado encontra-se como Sn(II) o que pode

comprometer o rendimento de marcação. DMSA, FITATO, MDP e PIRO apresentam concentração de Sn(II) acima de 85%. A quantidade de estanho total encontrada em todos os RL analisados foi, aproximadamente, aquela descrita na bula.

5.4.4.2 Determinação de Sn(II) e Sn(IV) em RL pelo método de adição de padrão

Tabela 8. Determinação das concentrações de Sn(II) e Sn(IV), em RL, porPPD, pelo método da adição de padrão.

Amostra	(%) Sn(II)	(%) Sn (IV)
	81,00 ± 2,50	99,80 ± 3,50
DEXTRAN 70	83,00 ± 3,00	103,00 ± 1,70
	82,00 ± 3,50	$104,00 \pm 0,50$
	85,70 ± 1,70	99,80 ± 2,00
DEXTRAN 500	85,00 ± 2,30	102,00 ± 1,70
	83,40 ± 2,60	99,50 ± 2,50
	109,50 ± 3,20	100,50 ± 2,10
DMSA	101,00 ± 0,50	104,50 ± 4,20
	102,00 ± 1,20	106,00 ± 2,50
	109,00 ± 3,60	105,50 ± 3,00
DTPA	103,00 ± 2,80	106,50 ± 5,50
	107,00 ± 1,20	101,00 ± 2,30
	47,60 ± 3,00	99,50 ± 3,80
EC	48,00 ± 1,70	$102,00 \pm 4,10$
	47,50 ± 1,70	105,00 ± 2,50
	83,30 ± 5,50	99,50 ± 5,10
ECD	84,00 ± 3,60	99,70 ± 2,90
	84,50 ± 3,60	99,70 ± 2,30
	95,40 ± 1,50	99,70 ± 1,00
FITATO	94,50 ± 4,10	100,70 ± 0,50
	95,50 ± 2,00	$102,50 \pm 4,90$
	107,10 ± 5,50	100,70 ± 2,00
MDP	105,00 ± 4,10	99,70 ± 5,80
	103,00 ± 1,50	102,00 ± 2,40
	90,50 ± 4,70	100,50 ± 4,10
PIRO	87,00 ± 4,50	102,00 ± 3,60
	87,50 ± 1,10	$100,50 \pm 4,30$

A Tabela 8 mostra os resultados da determinação, pelo método da adição de padrão, de Sn(II) e Sn(IV) nos mesmos RL descritos na Tabela 2.

Observa-se que há uma variação de até 5% nos resultados de concentração devido à metodologia desenvolvida e, uma diferença de cerca de 10 a 20% entre o método direto e o método de adição de padrão, com exceção dos RL PIRO e DEXTRAN 500.

6. CONCLUSÃO

Com a análise titrimétrica por sulfato cérico e iodo foi possível analisar as concentrações de Sn(II) na matéria-prima e em 8 RL de DEXTRAN 70, DEXTRAN 500, DTPA, EC, ECD, FITATO, MDP e PIRO, produzidos no IPEN-CNEN/SP. A diluição da solução titulante dificulta a percepção do ponto de viragem, portanto aumenta a possibilidade de erro quantitativo. Além disto esta técnica se mostrou trabalhosa e demorada para ser utilizada na rotina do controle de qualidade dos RL analisados.

A análise polarográfica desenvolvida é rápida, reprodutível e sensível para concentrações de estanho na faixa de 0,06 a 1,05 mg presentes nos RL. Os componentes de 9 RL não influenciaram o sinal de Sn(II) e Sn(IV) e os eletrólitos suporte HCI 3 mol L⁻¹ e H₂SO₄ 3 mol L⁻¹ mostraram-se adequados para análise dos íons estânico e estanoso, respectivamente. Foram analisados 12 RL, mas o método não foi aplicável para os RL DISIDA, pois ocorreu interferência no sinal de estanho, e também para MAA e SAH, pois ocorreu formação de bolhas, que impediram a análise. Conclui-se que este método é adequado para determinação de Sn(II), na presença de Sn(IV), e Sn(IV) em 9 RL de DEXTRAN 70, DEXTRAN 500, DMSA, DTPA, EC, ECD, FITATO, MDP e PIRO, produzidos no IPEN-CNEN/SP.

REFERÊNCIAS

- 1 Granier, R.; Gambini, Denis, J., **Applied radiation biology and** protection. New York, Ellis Horwood, p. 355, 1990.
- 2 Kowalsky, R.J., Perry, J.R. Radiopharmaceuticals in nuclear medicine practice. Norwalk, conn: Appleton & Lange, 1987.
- 3 Santos, J.S. Obtenção de grupamento prostético radioiodado para marcação de proteínas por via indireta. (Dissertação de Mestrado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares). São Paulo, 2001.
- 4 Soares, F. A., Radiodiagnóstico: Fundamentos Físicos, Ed. Insular, 2003.
- 5 Oliveira G.N. Processamento Digital de Imagens Cintilográficas em Medicina Nuclear. (Dissertação Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro). Rio de Janeiro, 1974.
- Dias, C.R.B.R. Estudo de marcação dos anticorpos monoclonais ior-cea-1 e ior-egf/r3 com ^{99m}Tc. (Dissertação de Mestrado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares). São Paulo, 2005.
- 7 Chandra R. Introductory Physics of Nuclear Medicine. 4⁰.ed.
 Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. p. 9-23, 43-53, 141-155, 157-170.
- Banerjje S., Pillai M.R.A., Ramamoorthy, N. *Evolution of Tc-99m in diagnostic radiopharmaceuticals*. Seminars in Nuclear Medicine, v. XXXI, n. 4, p. 260 270, 2001.
- 9 Mitta, A., Control de Calidad de Radiofarmacos, Associacion Latinoamericana de Sociedades de Biologia y Medicina Nuclear, Montevideo, 1986.
- 10 Nowotnik, D.P. Physico-chemical concepts in the preparation of technetium radiopharmaceuticals, em "Textbook of Radiopharmacy: Theory and Practice", 2a. Ed., Gordon and Breach Science Publishers, London, 1994.
- 11 Saha, G.B., **Fundamentals of Nuclear Pharmacy**, 4th Ed., Springer-Verlag, New York, p. 98, 1992.

- Mather S.J. *New horizons in radiopharmaceuticals*. IAEA Bulletin, v.45/1, p. 62 65, 2003.
- 13 Lavinas T. Purificação do molibdênio-99, obtido a partir da fissão nuclear do urânio-235, utilizando-se a resina Chelex-100. (Dissertação de Mestrado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares). São Paulo, 1998.
- 14 Araújo, E.B. Conjuntos de reativos liofilizados de compostos diaminoditiólicos para marcação com Tecnécio-99m. Estudo farmacocinéticos e elaboração de modelos compartimentalizados dos respectivos complexos. (Tese de Doutorado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares). São Paulo, 1995.
- 15 Perez-Herranz, V., G, M., Guiñón, J. L. e García-Antón, J., Effect of citric acid and hydrocloric acid on the polarographic behaviour of tin application to determination of tin(II) in presence of tin(IV) in the activating solutions of the electroless plating of polymers, *Anal. Chim. Acta, p.* 484, 243, 2003.
- Vogel, A. I., A Textbook of Quantitative Inorganic Analysis, 6th
 Edn, Longman Group, London, p. 174, 175, 295, 300, 302, 306, 2000.
- Silva, C. P., Almeida, M. A., Stannous Ion Determination in ^{99m}Tc-Radiopharmaceutical kits, J. Radioanal. Nuc. Chem., letters, 225-231, 1993.
- Chervu, L. R., Vllabhajoysyula, J., Stannous Ion Quantitation in ^{99m}Tc-Radiopharmaceutical kits, Eur J Nucl Med, 7:291-293, 1982
- Baccan, N. G., Química Analítica Quantitativa Elementar, p. 403 420, Terceira Edição.
- 20 Meites, L., **Polarographic Techniques**, 2nd Edition, Interscience Publishers, New York, 1965.
- 21 Heyrovsky, J., **Principles of Polarography**, Academic Press, New York, 1966.
- 22 Brezina, M., Zuman, P., **Polarography in Medicine**, Biochemistry and Pharmacy, Interscience Publishers, Inc., New York, 1958.

- Harris, D. C., Análise Química Quantitativa, Segunda edição, LTC, RJ, 2005.
- Ribani, M., Melo L.F.C., Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos, Quím. Nova, Vol. 27, 771-780, 2004.
- 25 <u>www.anvisa.gov.br/legis/re899</u> Acessado em 20/10/2007.
- 26 Decristoforo, C., Obendorf, D., Reichart, E. e Ricabbona G., Determination of Sn(II) in technetium cold kits by voltametry at hanging mercury drop electrode (HMDE) and relevant radiopharmaceuticals applications, *Nucl. Med. Biol.*, p. 25, 675, 1998.
- 27 McBride, M.H.D., George, R. E., Kessler, W.V. e Shaw, S.M., Stannous ion quantification in pyrophosphate and polyphosphate radiopharmaceuticals kits using differential pulse polarography, *J. Pharm. Sci.*, p. 66, 1976.
- Jourquin, G., Mahedero, M.C., Paredes, S., Vire, J.C., Kauffman, J.M., Fluorimetric determination of tin and organotin compounds in hydroorganic and micelles media in the presence of 8hydroxyquinolona-5-sulfonic acid, *J. Pharm. Biomed. Analysis*, p. 14, 967, 1996.
- 29 Ferri, T., Cardarelli, E., Petronio, B.M., Determination of tin and triorganotin compounds in sea-water by graphite-furnace atomic-absorption spectrophotometry, *Talanta 36*, p. 513-517 1989.
- Wang, J., Analytical Electrochemistry, VCH Publishers, New York, 1994.
- 31 Dogan, S., Haerdi, W., **Determination of total tin in environmental biological and water samples by atomic absorption spectrometry with graphite furnace**, Int J Environ Anal Chem. 8(4):249-57, 1980.
- 32 Dabeka, R.W., McKenzie, A.D., Albert, R.H., Atomic absorption spectrophotometric determination of tin in canned foods, using nitric acid-hydrochloric acid digestion and nitrous oxideacetylene flame: collaborative study, J Assoc Off Anal Chem, Mar-Apr;68(2):209-13, 1985.

- 33 Brinckman, F.R., Blair, W.R.; Jewett, K.L., e Iverson, W.P, J., Application of a liquid chromatography coupled with flameless atomic absorption detector for speciation of trace organometallic compounds, Chromatogr. Sci. 15, 493, 1977.
- 34 Zhiqiang, G., Kok Siong, S., Adsorptive stripping differential pulse voltammetric determination of trace amounts of tin in biological samples, Analytical sciences, abril, vol. 12, 1996.
- 35 Borus-Böszörményi N., Schoket B., Square-wave polarographic determination of tin in products of the food processing industry, Nahrung, 23(5), p. 537-47, 1979.
- Weber, G., Determination of Tin in the ng/g Range by Differential
 Pulse Polarography, Analytica Chimica Acta, Vol. 186, p 49-56,
 1986.
- 37 Muddukrishma, S.N., Chen, A., Sykes, T.R., Noujaim, A.A., Indirect iodometric procedure for quantitation of Sn(II) in radiopharmaceutical kits, *Appl. Radiat. Isot*, 45, 293, 1994.
- 38 Lejeune, R., Thunus, J. e Thunus, L., Polarographic determination of Sn(II) in samples containing Sn(IV) such as in 99m-Technetium radiopharmaceuticals kits, Anal. Chim. Acta,,p. 32, 67, 1996.
- 39 Ross, A.J., Moore, H.A., Ritter, C.O., Moros, S.A., Differential pulse polarographic determination of 2,3-dimercaptosuccinic acid and tin (II) in radiopharmaceuticals, J Pharm Sci. Março;68(5):657-8, 1979.
- 40 Site: <u>www.ipen.br</u> Acessado em 20/10/2007
- 41 Ohlweiler, O. A., **Química Analítica Quantitativa**, Terceira Edição, LTC, RJ.
- 42 Farmacopéia Americana, 30-NF25.