

CNEA 477

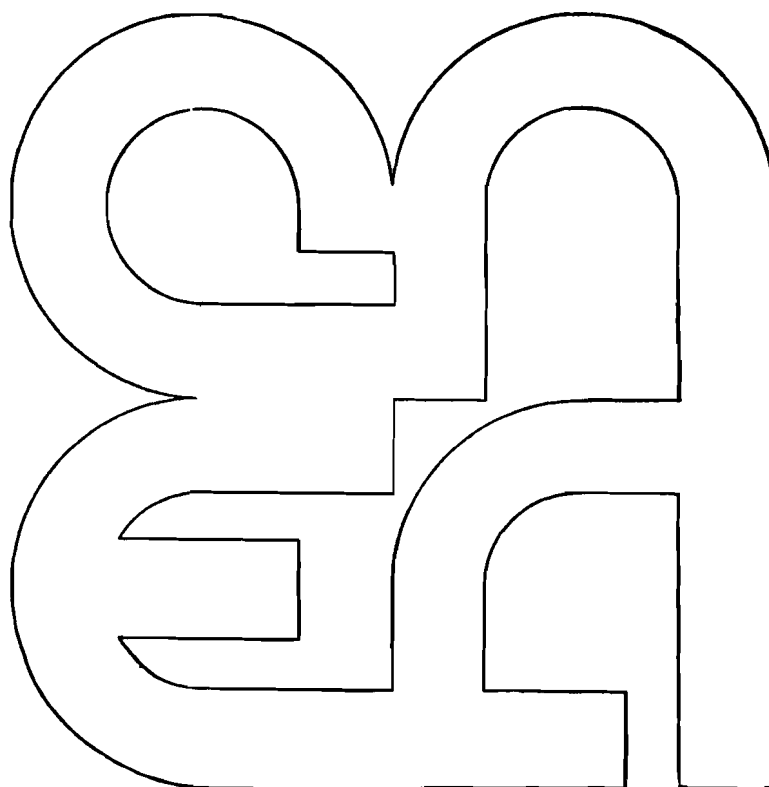
Determinación de Estaño Divalente para Controlar la Calidad de Juegos de Reactivos Utilizados en la Marcación de ^{99m}Tc

L. C. Valiente
A. E. A. Mitta
A. H. Guerrero

Comisión
Nacional
de Energía
Atómica

República Argentina

Buenos Aires, 1987



INIS CLASSIFICATION AND KEYWORDS

B13.30

QUANTITATIVE CHEMICAL ANALYSIS
LABELLED COMPOUNDS
TECHNETIUM 99
QUALITY CONTROL
RADIOPHARMACEUTICALS
TIN IONS
STANNATES
REAGENTS

COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA
DEPENDIENTE DE LA PRESIDENCIA DE LA NACION

DETERMINACION DE ESTAÑO DIVALENTE PARA
CONTROLAR LA CALIDAD DE JUEGOS DE REACTIVOS
UTILIZADOS EN LA MARCACION DE ^{99m}Tc

L.C. Valiente*; A.E.A. Mitta* y A.H. Guerrero**

Trabajo presentado en julio 1982

RESUMEN

Se describen tres métodos para la determinación cuantitativa de pequeñas cantidades de estaño divalente en los juegos de reactivos que la CNEA prepara para marcar con ^{99m}Tc . Dos de ellos son espectrofotométricos y utilizan como reactivos la cacotelina y el ácido fosfomolibdico. El tercero es potenciométrico y consiste en una titulación redox con dicromato. El método del ácido fosfomolibdico resulta útil en todos los casos, salvo en los juegos de reactivos que contienen albúmina, en cuyo caso se aplica el método potenciométrico.

* CNEA - Grupo Moléculas Marcadas

** Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (U.B.A.)

ABSTRACT

Determination of Sn⁺⁺ (Stannous ion) for the quality control of the kits used in the labeling of ^{99m}Tc

Three methods are described for the quantitative determination of small quantities of Sn⁺⁺ in kits prepared at the CNEA for the labelling with Tc 99m.

Two of them are spectrophotometric and use cacoteline and phosphomolibdic acid as reagents. The third one is potentiometric, consisting in a redox titration with potassium dichromate.

The method employing phosphomolibdic acid is useful in almost all cases, except in those of kits containing albumin, where the potentiometric method is used.

INTRODUCCION

Los juegos de reactivos contienen todos los materiales necesarios para la marcación "in situ" de un radiofármaco, salvo el radionucleido que se añade en momento de utilizarse.

Cuando el radionucleido es el tecnecio 99m (T 1/2 6 horas, emisor de 140 KeV) tiene importancia no sólo la estabilidad de las sustancias reaccionantes que se encuentran en los juegos de reactivos, sino también la del estaño bivalente que se agrega, con el fin de asegurar que el ^{99m}TcO₄Na (pertenecioato de sodio valencia +7), que es la forma química en que el tecnecio 99m sale del generador, pueda ser reducido a valencias menores (+3, +4, +5) y así unirse a los diferentes compuestos que se encuentran en los juegos de reactivos, ya que como tal (+7) no lo hace (1,2).

El estaño puede utilizarse como cloruro, fluoruro, tartrato, citrato, etc. o bien puede usarse otros agentes reductores como ácido clorhídrico concentrado, BH₄Al, sulfato ferroso, etc. u otro sistema como la electrólisis. Sin embargo el agente más utilizado es el cloruro estannoso anhidro o hidratado ya sea que se utilicen juegos de reactivos con soluciones o liofilizados; presenta sin embargo el inconveniente de su gran inestabilidad aún en medio ácido o liofilizado, transformándose fácilmente en estannico, por ello se aconseja nitrogenar el agua que se utiliza y cerrar los juegos de reactivos en ambiente de nitrógeno, evitando al mismo tiempo la reoxidación del tecnecio 99m.

La Comisión Nacional de Energía Atómica desde hace varios años (15) prepara juegos de reactivos liofilizados para marcar con tecnecio ^{99m}Tc que contienen las sustancias y el cloruro estannoso. Añadido el perteneciato de sodio, se forma el radiofármaco ^{99m}Tc .

Para su control se utilizan métodos cromatográficos ITLC Gelman SG. (placa delgada instantánea) que acorta los tiempos de corrida, y como solventes acetona o metiletilcetona quedando en la base el radiofármaco del ^{99m}Tc y en el frente el $^{99m}\text{TcO}_4$ libre.

Si se hace lo mismo utilizando solución fisiológica como solvente en la base queda coloide (TcO_2 y otras formas químicas) y el radiofármaco ^{99m}Tc y $^{99m}\text{TcO}_4$ libre suben con el frente.

También puede controlarse la calidad de una partida haciendo ensayos en animales de laboratorio estudiando la distribución biológica del radiofármaco, pero este método es más costoso, poco práctico y en algunos casos poco eficiente.

En general las sustancias que llevan los juegos de reactivos son estables, en cambio el estaño (Sn^{+2}) se descompone fácilmente por la humedad, aire, etc. y los juegos de reactivos deben ser desechados. Decidimos estudiar la determinación de las pequeñas cantidades de estaño, en juegos de reactivos que contienen además las sustancias para marcar y determinar a diferentes tiempos, la estabilidad de los mismos. Para ello fue necesario estudiar primero cuales eran los métodos más sencillos y menos costosos para la determinación de pequeñas cantidades de ión estannoso. Las especificaciones señaladas de sencillez restringen el método analítico, por lo que hemos elegido espectrofotometría y titulación redox con punto final potenciométrico.

Se estudian en este trabajo dos métodos espectrofotométricos: uno con cacotelina y el otro con ácido fosfomolibdico; y una determinación potenciométrica que podría ser de gran utilidad en el caso de los preparados que tienen partículas en suspensión como los macroagregados de albúmina, que se utilizan para centellografía de pulmón.

TRABAJO EXPERIMENTAL: reactivos, instrumentos, métodos y resultados.

MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS

(A) Cacotelina

El método tiene como fundamento la reducción de la cacotelina por el Sn^{+2} . La forma oxidada del reactivo es amarilla y su forma reducida es violeta.

Sandell (3) da la siguiente fórmula para el reactivo $C_{12}H_{21}(OH)_2(NO_2)N_2O_3 \cdot HNO_3$. El uso de este reactivo fue investigado por distintos autores (4) y (5).

Todos los métodos de determinación de estaño citados en la bibliografía presentan el mismo inconveniente la escasa estabilidad de las soluciones de Sn^{+2} y de los productos coloreados obtenidos por reducción. Es imprescindible, entonces, para hacer el método útil cuantitativamente estandarizarlo en el tiempo, y medir "a tiempo constante" tanto las muestras como los patrones.

APARATO: Spectronic 20 Baush & Lomb. con cubetas de 1,0 cm de camino óptico.

ESPECTROS

Como se mencionó anteriormente ambas formas de la cacotelina: oxidada y reducida, son coloreadas. Se recorrieron los espectros correspondientes a cada una de ellas para seleccionar la longitud de onda apropiada para la forma violeta y en la que no interfiriera la forma amarilla. De los espectros obtenidos se decide la longitud de onda de trabajo, λ_T : 535 nm, en donde la forma amarilla no absorbe y la absorción es máxima para la forma violeta (Fig. 1).

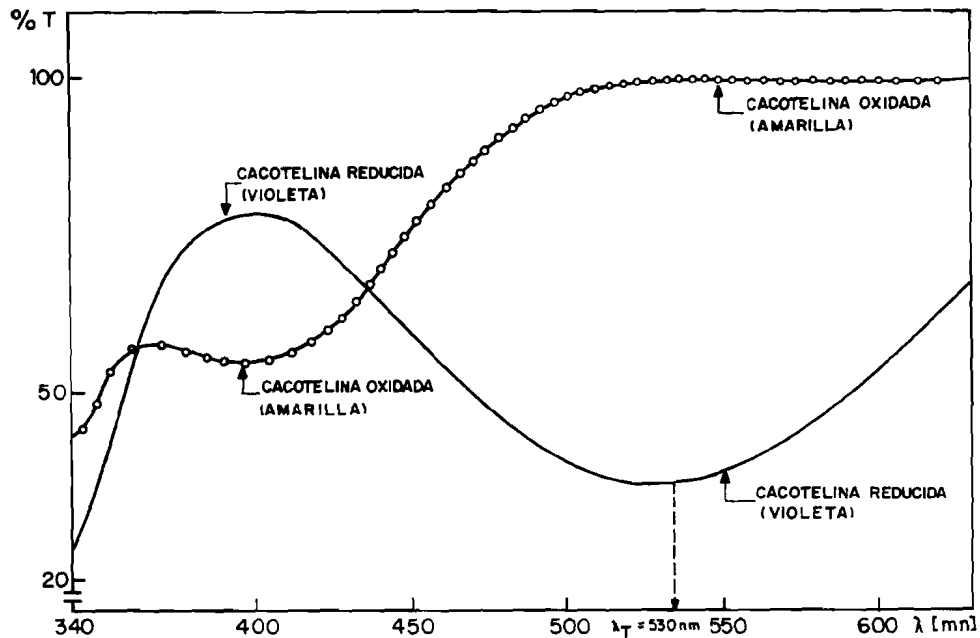


FIGURA 1

Espectros de la Cacotelina

Reactivos

Cacotelina (p.A.)
SnCl₂.2 H₂O (p.a)
HCL 37% (p.a.)

PREPARACION DE SOLUCIONES

Solución concentrada de Sn⁺². Se disuelve 0,9507 g. de SnCl₂.2 H₂O en 4,2 ml. de HCl (c), llevándolo a 50 ml. en matraz. Resulta así una solución que contiene 10 mg de Sn⁺² por ml, es decir 10.000 ppm de Sn⁺² en solución de HCl 1N.

Esta solución se valora en forma indirecta. Se agrega FeCl₃ en exceso, se forma una cantidad de Fe⁺² equivalente al Sn⁺², y por ser el Fe⁺² menos inestable permite titularlo sin necesidad de mantener una atmósfera de N₂, se agrega H₃PO₄ que da un complejo incoloro con el Fe⁺³ en exceso y se usa como indicador difenilaminosulfonato de sodio (7). Se titula con K₂Cr₂O₇ patrón.

También puede prepararse esta solución a partir de alambre de Sn de gran pureza, disolviéndolo en HCl concentrado caliente. También así preparada es necesario valorarla. Esta solución concentrada de estaño 2+ se prepara para utilizarla en el día.

Solución patrón de Sn⁺². Se toma 1 ml de la solución concentrada y se lleva a 100 ml en matraz. Resulta así una solución con 100 ppm de Sn⁺². De esta solución se toman distintos volúmenes para preparar la curva de calibración.

Solución de cacotelina. Se disuelve 0,25 g. del reactivo en 100 ml de agua. La solución acuosa se descompone después de varios meses.

DESARROLLO DEL COLOR

Se obtiene el máximo color aproximadamente a los tres minutos de agregado el Sn⁺² a la cacotelina.

ESTABILIDAD DEL COLOR

El color es muy inestable por oxidación debida al aire, pero puede considerarse constante entre los tres y ocho minutos. Posteriormente disminuye su intensidad y luego de los 15 minutos decae rápidamente.

CONDICIONES DE TRABAJO

Para soluciones que contienen hasta 10 ppm de Sn^{+2} pueden usarse 2 ml de la solución 0,25% mientras que para soluciones que contienen hasta 25 ppm de Sn^{+2} es suficiente con 4 ml de esta solución de cacotelina.

Se tomó como acidez final 0,3 N en HCl.

PREPARACION DE LA CURVA DE CALIBRACION

Como se mencionó anteriormente se prepara el patrón de Sn^{+2} a partir de la solución concentrada justo en el momento de utilizarlo y con él se preparan 4 patrones analíticos que se miden a los 5 minutos de preparados. Se prepara nuevamente el patrón de 100 ppm para los cuatro estándares siguientes y así sucesivamente. Es necesario proceder de esta manera pues las soluciones de Sn^{+2} diluídas son muy inestables. (Fig. 2). A 535 mn el sistema cumple la ley de Beer entre 0 - 15 ppm de Sn^{+2} . La absortividad es $4.200 \text{ cm}^2/\text{mmol}$.

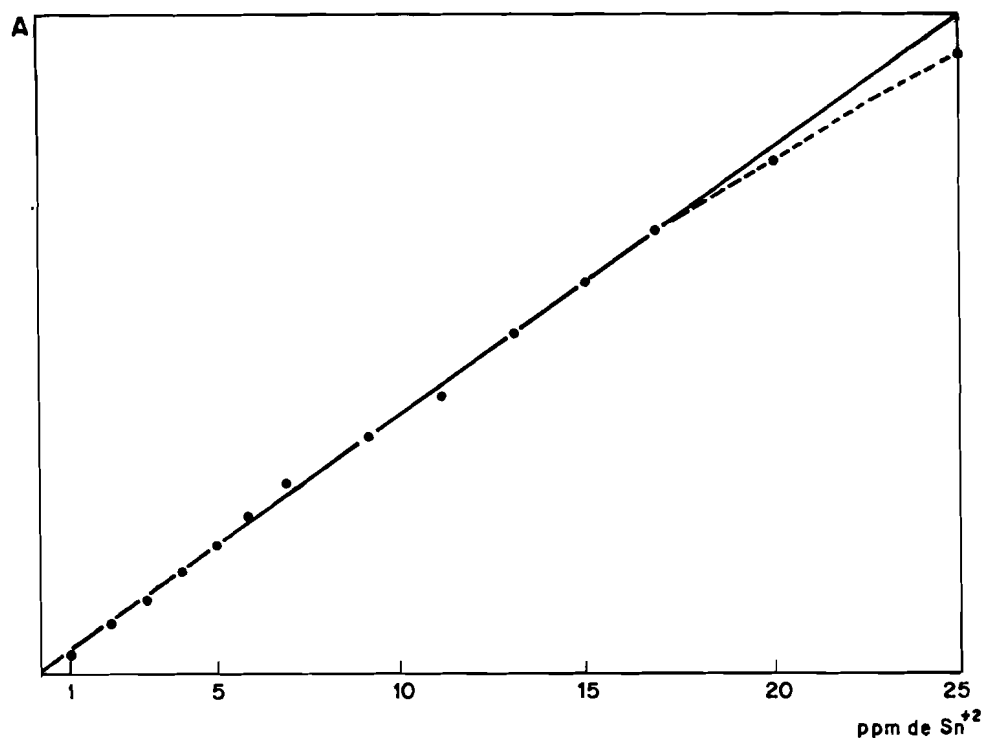


FIGURA 2

Curva de Calibración con Cacotelina

PROCEDIMIENTO GENERAL

Se colocan 4 ml de solución de cacotelina 0,25% en un matraz de 100 ml de capacidad, se completa hasta más de la mitad con agua destilada, se agregan 2,5 ml de HCl (c) y luego los ml de patrón necesarios para cada punto elegido de la curva (nosotros elegimos: 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 11; 13; 15; 17; 20 y 25 ppm de Sn^{+2}). Se lleva a volumen y se lee a los 5 minutos de preparada la solución final contra blanco de agua destilada.

Para analizar los preparados de la CNEA se disuelve la masa en la cantidad correspondiente de HCl (c) y esta solución se agrega al matraz que contiene la cacotelina y el agua destilada y se enrasa. Es necesario tener en cuenta el orden de la concentración de Sn^{+2} , ya que algunos preparados tienen cantidades muy pequeñas. De acuerdo con esto se utilizan matraces de 10; 25; 50 y 100 ml. La Tabla I da la cantidad teórica de cada preparado en mg de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y mg de Sn^{+2} y el volumen final de solución en cada caso.

(B) ACIDO FOSFOMOLIBDICO

Este método tiene como fundamento la reducción del heteropoliácido fosfomolibdico a "azul de molibdeno" ($\text{Mo}^{\text{vi}} \rightarrow \text{Mo}^{\text{v}}$).

El artículo de Meiken y col. (8) sugiere este método para determinar pequeñas cantidades de Sn^{+2} sobre la base de uno de los artículos originales publicados al respecto por Strafford (9) y que tiene una extracción con alcohol n-amílico. Sin embargo, esta extracción que es útil cuando se usa el método del azul de molibdeno para determinar P (10), es totalmente innecesaria cuando por este método se determina Sn^{+2} ya que los alcoholes que extraen el producto azul también extraen al exceso de reactivo (ácido fosfomolibdico amarillo).

APARATO

Spectronic 20 Baush & Lomb. Con cubetas de 1,0 cm de camino óptico.

ESPECTROS

Los espectros del ácido fosfomolibdico (amarillo) y del producto azul de molibdeno se muestran en la Fig. 3. La longitud de onda de trabajo es 680 nm.

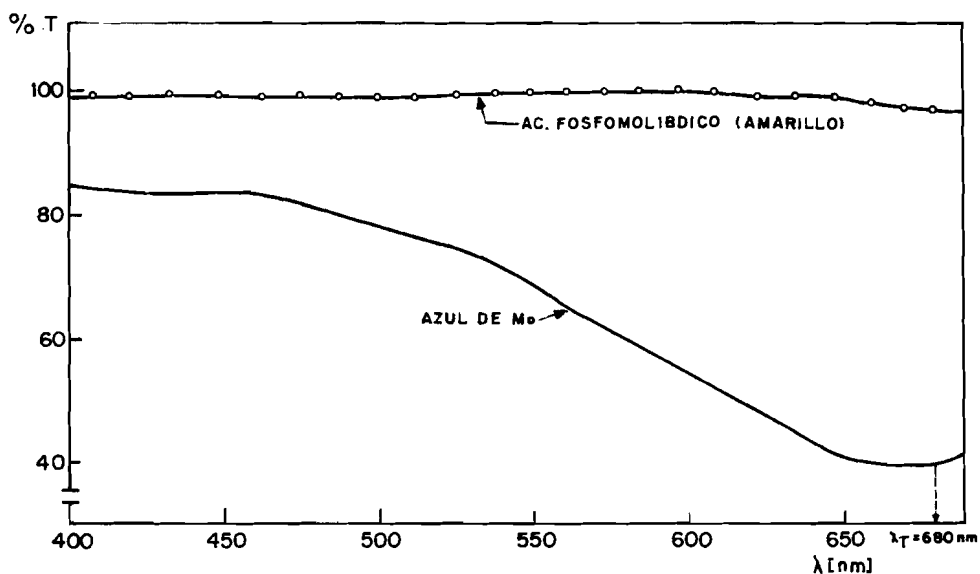


FIGURA 3

Espectros de Azul de Molibdeno y Fosfomolibdeno

REACTIVOS

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (p.a.)
 HCl 37% (p.a.)
 $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{MoO}_3$ (p.a.) Peso Molecular: 1876,50

PREPARACION DE SOLUCIONES

Solución concentrada de Sn^{+2} . Ver parte A (cacotelina).

Solución patrón de Sn^{+2} . Tomar 1 ml de la solución anterior y llevar a 100 ml en matraz. Resulta así una solución de 100 ppm de Sn^{+2} . De esta solución se toman distintos volúmenes para preparar la curva de calibración (nosotros tomamos habitualmente 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 13; 15; 17 y 20 ml).

Solución de fosfomolibdato de amonio (10%). Pesar 10 g del reactivo y disolverlos en el menor volumen posible de NaOH 4N, llevar a 50 ml. Agregar H_2SO_4 diluido hasta acidez y llevar a 100 ml. La concentración final de H^+ no debe ser superior a 0,025 N. Dejar sedimentar y filtrar si fuera necesario.

Puede ocurrir que con el tiempo se forme un precipitado blanco fino. Filtrar el reactivo si esto ocurre.

DESARROLLO DEL COLOR

Aparece el color azul en forma casi instantánea y alcanza su máxima intensidad en pocos segundos.

ESTABILIDAD DEL COLOR

Según Subramanian (11) permanece estable por más de 24 horas. De acuerdo con Boltz (10) el color azul decae débilmente luego de 20 minutos (en solvente orgánico). En nuestro caso hemos observado para una solución que contiene 2 ppm de Sn^{+2} el siguiente comportamiento como función del tiempo:

Tiempo:	0'	1'	2'	5'	20'	35'	65'
A :	0,102	0,102	0,102	0,102	0,102	0,097	0,071

y para 4 ppm de Sn^{+2} :

Tiempo:	0'	45'	85'
A :	0,270	0,268	0,252

CONDICIONES DE TRABAJO

La cantidad óptima de reactivo es 0,5 ml y de HCl (c) es 2 ml en un volumen final de solución de 100 ml.

PREPARACION DE LA CURVA DE CALIBRACION

El patrón de estaño de 100 ppm se prepara justo en el momento de utilizarlo. De él se toman los volúmenes correspondientes para la curva de calibración. Debe recordarse que las soluciones de estaño son muy inestables por lo que las soluciones para la calibración deben prepararse rápidamente (Fig. 4).

El sistema cumple la ley de Beer entre 1 y 17 ppm de Sn^{+2} la absorptividad es $8.000 \text{ cm}^2/\text{mmol}$.

PROCEDIMIENTO GENERAL

En un matraz de 100 ml se coloca 0,5 ml del reactivo y aproximadamente 50 ml de agua destilada. Luego se agregan 2 ml de HCl (c), se agita bien para evitar la precipitación local del ácido fosfomolibdico, posteriormente se agrega el volumen necesario de la solución patrón de Sn^{+2} y se lleva a volumen con agua destilada.

Se lee T% contra "Blanco" de agua destilada.

Al analizar los preparados de la CNEA se debe tener en cuenta el volumen final de solución necesario para lograr una concentración de Sn^{+2} en la zona útil de la curva de calibración. Ver Tabla I. Se coloca el reactivo y el HCl en proporción con este volumen, para tener las mismas concentraciones finales de la curva de calibración. Se disuelve la totalidad de la masa presente en el recipiente en el volumen adecuado de HCl (c), esta solución se agrega a la solución de reactivo contenida en el matraz, se lleva a volumen con agua destilada.

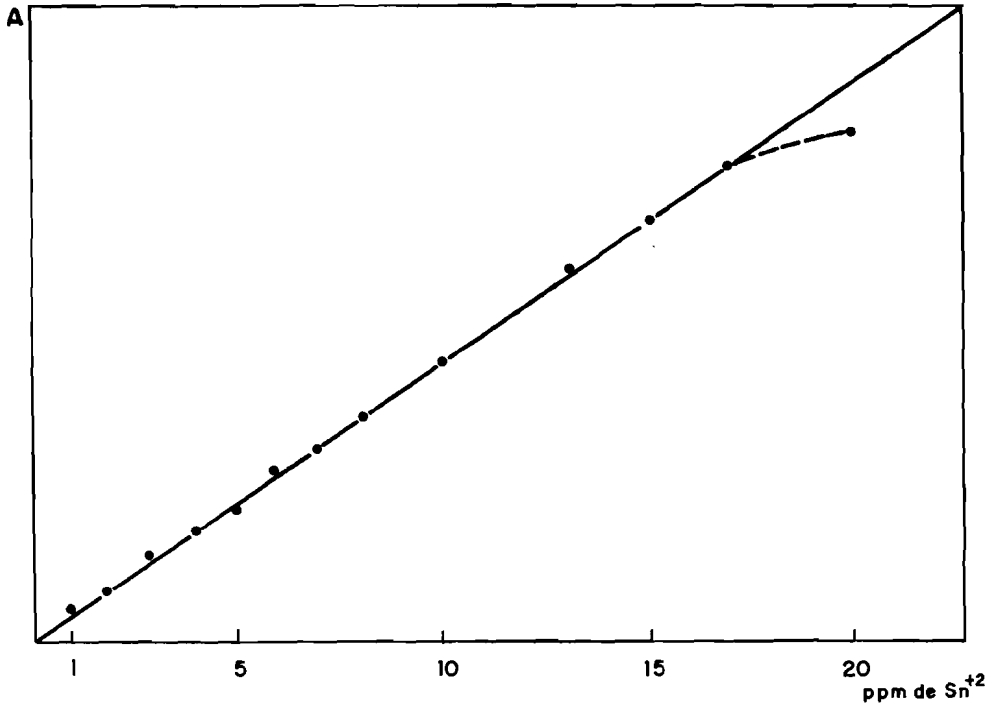


FIGURA 4

Curva de Calibración del Azul de Molibdeno

MODIFICACION DEL METODO DEL AZUL DE MOLIBDENO PARA DETERMINACION DE Sn^{+2} EN JUEGOS DE HIDA

Los juegos TcJ₉, contienen derivados del ácido iminodiacético (HIDA) (ver Tabla I). Estos compuestos orgánicos precipitan como sus ácidos correspondientes a los bajos valores de pH en que se realizan las mediciones espectrofotométricas, inconveniente que hace el método del azul de molibdeno inaplicable a estos juegos.

TABLA I

CANTIDAD TEORICA DE Sn^{+2} DE LOS JUEGOS DE LA CNEA

Código	Producto	$\text{mgSnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	mgSn^{+2}	V final de solución (ml)	
TcJ1	Macroagregados de Albúmina	0,2	0,105	25 ó 10	(1)
TcJ2.1	Gluconato de Calcio	0,15	0,079	25 ó 10	
TcJ2.2	Dimercaptosuccínico	1,38	0,200	50 ó 25	
TcJ3.2	Fitato de Sodio	2	1,052	100	
TcJ4	Dietilentriamino pentaacetato de Ca y Na	1	0,526	100 ó 50	
TcJ5	Albúmina solución	0,15	0,079	25 ó 10	(1)
TcJ6.1	Pirofosfato de Na (óseo)	0,79	0,415	100 ó 50	
TcJ6.2	Metilendifosfonato	0,5	0,263	50 ó 25	
TcJ7	Citrato de Na	0,2	0,105	25 ó 10	
TcJ8	Pirofosfato de Na (glóbulos rojos)	0,009	0,005	-----	(2)
TcJ9.1	Dimetil-IDA(*)	0,1	0,053	25 ó 10	(3)
TcJ9.2	Dietil-IDA(**)	0,2	0,105	25 ó 10	(3)
TcJ9.3	P-Butil-IDA (***)	0,2	0,105	25 ó 10	(3)

(1) No puede analizarse espectrofotométricamente pues aparecen las partículas sólidas de albúmina.

(2) La cantidad teórica de Sn^{+2} está en el límite de lo detectable.

(3) Precipita el ácido orgánico a pH muy bajos.

(*) 2,6 - Dimetilfenilcarbamoilmetiliminodiacético.

(**) 2,6 - Dietilfenilcarbamoilmetiliminodiacético.

(***) p - butilfenilcarbamoilmetiliminodiacético.

Sin embargo hemos observado que los ácidos insolubles en agua, se extraen perfectamente en metiletilcetona (MEC). Como el compuesto del azul de molibdeno, producto de reducción por acción del estaño (II), también se extrae cuantitativamente con ese solvente es posible aplicar este método modificado simplemente por la extracción con MEC.

PROCEDIMIENTO GENERAL

Se construyó la curva de calibración con patrones de estaño +2 que contenían una cantidad constante de solución acuosa de HIDA-4 (p.butil-IDA) 4%.

Los patrones se preparan en 9 tubos de ensayos de la siguiente manera:

Volumen de solución de Sn^{+2} de 10 ppm (recién preparada): de 1 a 9 ml

Volumen de solución 4% de HIDA-4; 0,2 ml en cada tubo.

Volumen de solución de fosfomolibdato 10%: 0,1 ml en cada tubo.

Volumen de HCl (c): 0,2 ml en cada tubo.

Volumen de agua destilada: el necesario para llevar cada tubo a un volumen final de 10 ml.

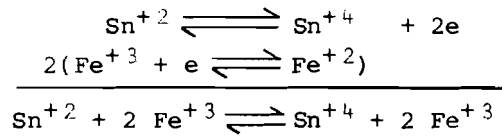
Posteriormente se agregó a cada tubo 6 ml de MEC y se agitó. Se separó la fase orgánica, de color azul, y se midió el T% a 680 nm (Fig. 5).

(C) METODO POTENCIOMETRICO

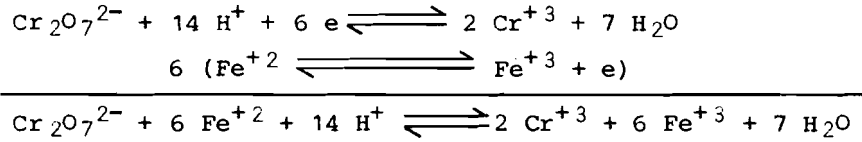
Este método puede ser útil para aquellos juegos que tienen partículas en suspensión y que por ello no pueden analizarse espectrofotométricamente, como ser los de albúmina y macroagregados de albúmina.

Se trata de utilizar una titulación indirecta del Sn^{+2} para evitar el problema de titular en atmósfera de N_2 (7). Para ello se trata la solución de Sn^{+2} con exceso de Fe^{+3} , formándose una cantidad de Fe^{+2} equivalente al Sn^{+2} presente. Se titula con $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ patrón de concentración adecuada, usando como electrodo de trabajo un electrodo de platino y un electrodo de referencia de calomel o AgCl/Ag (12) y (13).

Las hemireacciones son las siguientes:



La reacción de titulación es:



El inconveniente de este método es que se trata de una titulación asimétrica ya que el Fe^{+2} intercambia 1 electrón y el $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ 6 electrones. Debido a esto, en la curva de titulación el punto de inflexión no coincide con el volumen equivalente, y por lo tanto tampoco lo hacen el máximo de su primer derivada ni el punto donde se corta el eje de las abscisas en la segunda derivada. El punto equivalente está desplazado hacia la zona donde rige el par que intercambia mayor número de electrones pero no es fácil establecer el potencial del punto equivalente ya que depende fuertemente del pH; tampoco resulta factible calcularlo.

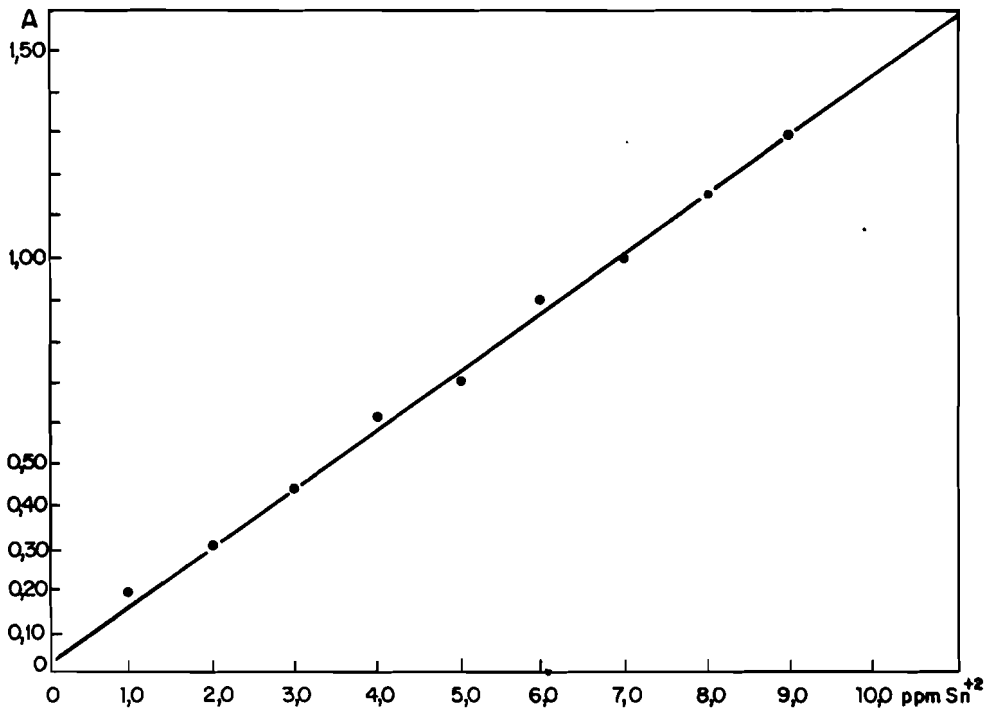


FIGURA 5

Curva de Calibración para Sn^{+2} -Hida
Método modificado del Acido Fosfomolibdico

Por lo tanto, corregimos la diferencia entre volumen equivalente y volumen de inflexión con una curva de calibración de volumen de inflexión versus mg de Sn^{+2} de los patrones. En las muestras se determina el volumen de inflexión y de la curva de calibración se hallan los mg de Sn^{+2} correspondientes. Para hallar los volúmenes de inflexión se usa el método de la segunda derivada.

Se utilizó un pH Meter E 396 B. Metrohm Herisau, con electrodo de Pt combinado con el electrodo de referencia de Ag/AgCl en KCl 3M (EA 217 Metrohm); y agitador magnético con varilla de teflón. Los reactivos son:

$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ patrón primario. Obtenido por doble recristalización en agua y secado a 200°C en estufa, del reactivo de calidad analítica.

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (p.a.)

$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (p.a.)

HCl 37% (p.a.)

PREPARACION DE SOLUCIONES

$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, 1N. Se pesan 0,4903 g de $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (patrón primario) y se llevan a 100 ml con agua destilada en matraz. A partir de ella se preparan las soluciones necesarias: 10^{-3}N , $5 \times 10^{-4}\text{N}$ y 10^{-4}N .

Solución de cloruro férrico (1%). Pesar 0,5 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disolverlos en 1 ml de HCl (c) y llevarlos a 500 ml con agua destilada. Solución concentrada de Sn^{+2} . Ver "Métodos Espectrofotométricos".

CURVA DE CALIBRACION

Se prepara tomando los ml del patrón de Sn^{+2} adecuados para cubrir un ámbito de 0 a 2,5 mg de Sn^{+2} . Se representa gráficamente el volumen equivalente versus mg de Sn^{+2} (Fig. 6).

PROCEDIMIENTO GENERAL

En un vaso de precipitación de 150 ml provisto de varilla agitadora con cubierta de teflón, se coloca 1 ml de la solución de Fe^{+3} , (esta es una cantidad suficiente para que esté en exceso con respecto al ámbito de concentraciones de Sn^{+2} abarcado en este trabajo, pues mayor cantidad aumenta el potencial inicial y disminuye el salto); 5 ml de HCl (c) y agua destilada en un volumen tal que el volumen final de la solución a titular sea 100 ml. El Sn^{+2} debe agregarse por último justo en el momento de empezar la titulación.

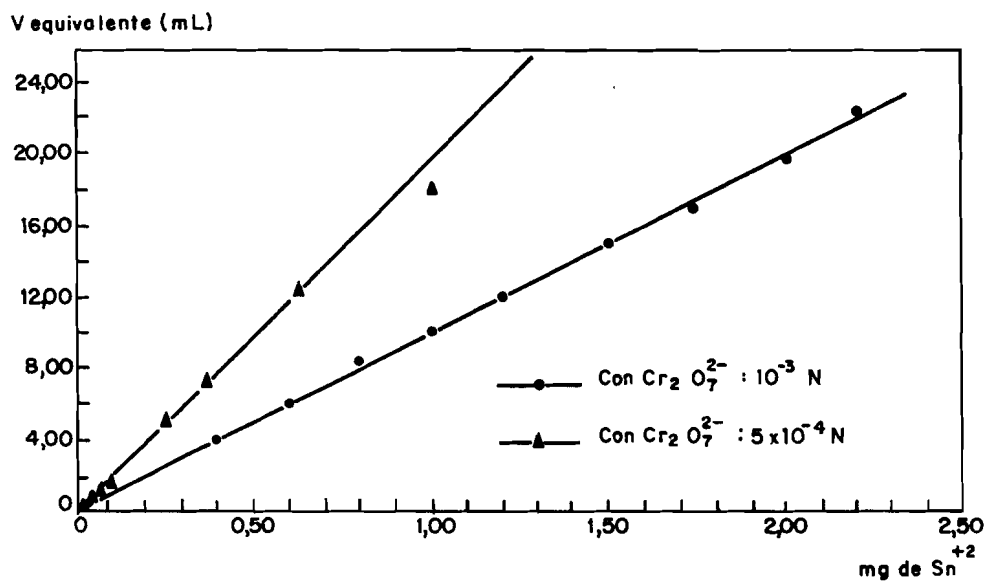
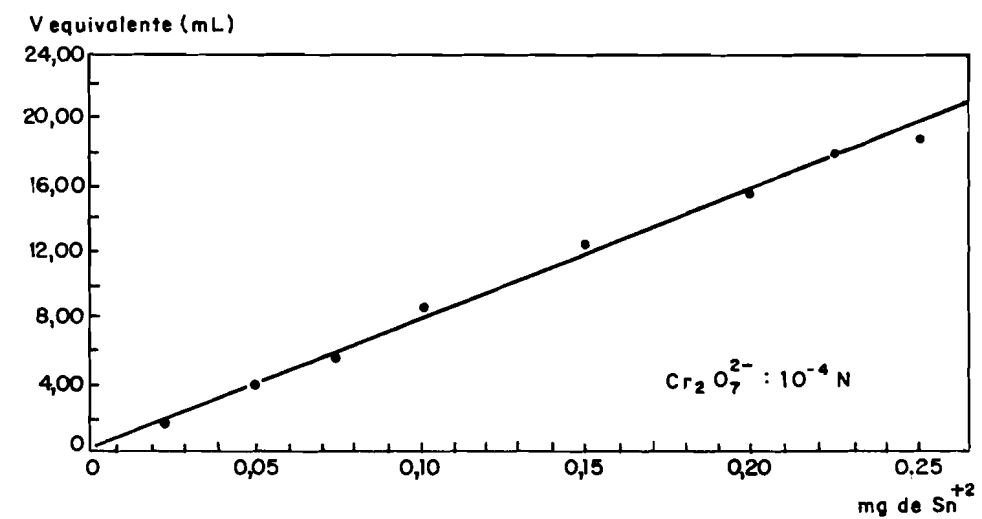


FIGURA 6

Curva de Calibración del Método Potenciométrico

Se realiza la titulación teniendo en cuenta que la reacción es más lenta en las cercanías del punto equivalente; por lo tanto, se debe esperar a que se establezca un potencial fijo para hacer la lectura. En las proximidades del punto equivalente hacer lecturas de la mínima división de la bureta.

Para analizar los juegos de radiofármacos de al CNEA se utiliza la totalidad de la masa.

CONDICIONES DE TRABAJO

Los puntos finales son nítidos cuando se usa $K_2Cr_2O_7 10^{-3}N$ y pueden determinarse de 0,2 a 2,5 mg de Sn^{+2} . Para menores cantidades es necesario usar $K_2Cr_2O_7$ más diluído; con $10^{-4}N$ los puntos de inflexión se vuelven muy imprecisos, mientras que con $5, 10^{-4}N$ los puntos de inflexión mejoran.

La ventaja de hacer una titulación indirecta es evitar el uso de atmósfera de N_2 , y la ventaja de usar $K_2Cr_2O_7$ como titulante es que esta droga es fácil de obtener como patrón primario y sus soluciones son estables.

Este método puede aplicarse a análisis de rutina usando un titulador automático.

TRATAMIENTO DE LOS RESULTADOS

Se determinan los puntos de inflexión de la curva de titulación por medio de la segunda derivada (Fig.7). Este procedimiento se usa tanto para los patrones como para las muestras.

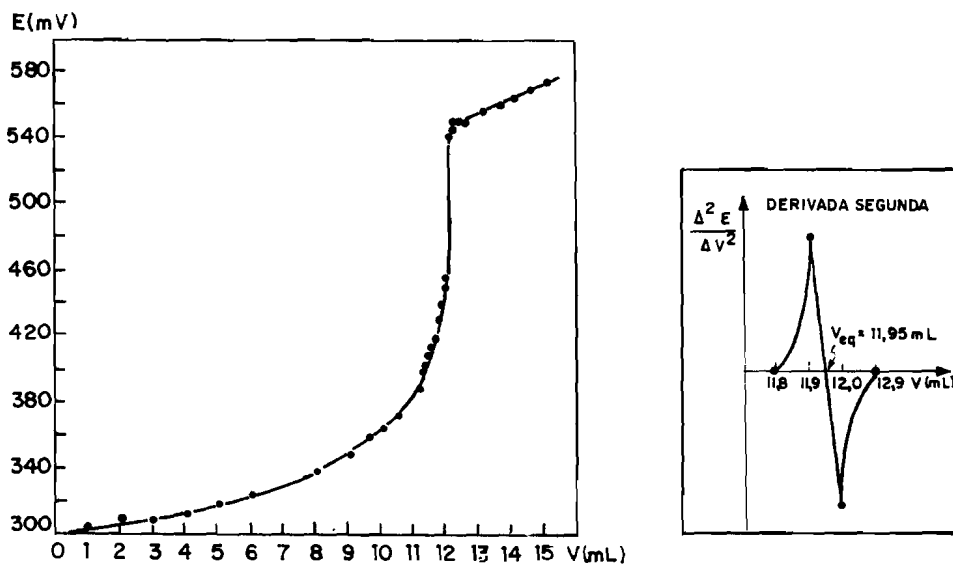


FIGURA 7

Curva de Titulación y Derivadas Segunda

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

INTERFERENCIAS

(A) Cacotelina. No es específico para Sn^{+2} , interfieren otros reductores y oxidantes que vuelven al reactivo a su forma amarilla, y también iones coloreados si están presentes en grandes concentraciones (6).

La no especificidad del ensayo no tiene mayor importancia en su aplicación a los preparados ya que estos deben carecer de oxidantes y tampoco contienen reductores ni iones coloreados que interfieran.

(B) Acido Fosfomolibdico. Según Subramanian (11) esta reacción se caracteriza porque no hay interferencia de otros iones con excepción del cobre y titanio. No obstante, ciertos reductores orgánicos por ejemplo: hidrazina, ácido ascórbico reducen y forman el azul de molibdeno; y también interfieren ciertos oxidantes como el ácido nítrico que pasan el Sn^{+2} a Sn^{+4} inhibiendo o disminuyendo la formación del producto azul.

Este método puede aplicarse a los juegos de la CNEA que no contienen ninguna de estas interferencias. La única excepción es con el juego TcJ_{2.1} de gluconato de sodio pues éste disminuye algo la señal por formación de un complejo con el Sn^{+2} ; no obstante aplicando un factor de corrección hallado experimentalmente este inconveniente puede solucionarse.

INFLUENCIA DE LAS VARIABLES

(A) Cacotelina. El reactivo debe encontrarse en suficiente cantidad para no ser el reactivo limitante, pero no en un exceso demasiado pronunciado pues podría absorber a la longitud de onda de trabajo.

Otra variable de importancia es la concentración de HCL. Según Newell y col. (6) se obtiene una sensibilidad máxima en solución de HCL que contiene 30 miliequivalentes, esto es, usando 2,5 ml de HCL (c) en 100 ml de solución. A pH cercano a 1 hay disminución de la intensidad del color violeta.

(B) Acido Fosfomolibdico. Para evitar una gran absorción por parte del exceso de reactivo a la longitud de onda de trabajo, se usa una cantidad moderada de reactivo, de forma tal que se encuentre en exceso, pero no demasiado pronunciado.

Otra variable es la cantidad de ácido clorhídrico agregada. A pH muy bajos no hay formación del color azul. A partir de $(\text{H}^+) =$

0,6 N (pH= 0.22) se forma el color azul, y hay aumento de su potencia a medida que el pH aumenta manteniéndose casi constante entre pH= 0,6 a 2. A pH superiores la solución se enturbia y aparece un precipitado azul.

pH:	0,2	0,3	0,4	0,6	0,7	0,9	1,2
T%:	72	68	58	39	39	39	39

COMPARACION DE LOS METODOS ESPECTROFOTOMETRICOS Y POTENCIOMETRICO

El método del azul de molibdeno tiene una gran ventaja sobre el de la cacotelina, pues el producto coloreado formado por reducción es más estable. No es necesario, entonces, un control rígido del tiempo en que se miden los patrones y las muestras. Por otra parte también es más sensible.

En ambos métodos el sistema cumple la ley de Beer hasta las 17 ppm de Sn^{+2} .

En la tabla II se dan algunos de los valores obtenidos para muestras preparadas en el momento con cantidades conocidas de Sn^{+2} .

TABLA II

ALGUNOS VALORES OBTENIDOS CON JUEGOS
PREPARADOS EN EL MOMENTO

Método	Juego	mg Sn^{+2} teóricos	mg Sn^{+2} hallados
Cacotelina	Gluconato	0,12	0,10
Cacotelina	Fitato	1,18	1,18
Cacotelina	DTPA	0,62	0,69
Cacotelina	Citrato	0,11	0,09
Azul de Mo	Gluconato	0,10	0,09
Azul de Mo	Fitato	0,99	0,97
Azul de Mo	DTPA	0,50	0,50
Azul de Mo	Citrato	0,10	0,10

Tanto los métodos espectrofotométricos como el potenciométricos son métodos sencillos aptos para el control rutinario y que no requieren de material ni equipos complejos ni costosos.

El método potenciométrico presenta la desventaja que a pesar de poder determinar a partir de 0,01 mg de Sn^{+2} , las medidas de pequeñas cantidades de Sn^{+2} están sujetas a mayor error que con los métodos espectrofotométricos, tanto en exactitud y precisión.

No obstante, cuando hay partículas sólidas presentes, el único método aplicable es el potenciométrico. Pero para todos los otros juegos aconsejamos el uso del método del azul de molibdeno.

Los métodos estudiados en el presente trabajo, han sido aplicados para estudios de estabilidad de los juegos de reactivos para marcar con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, este trabajo fue presentado en el VIII Congreso de Asociaciones Latinoamericanas de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear de Rio de Janeiro, Brasil, 1981 (14).

CONCLUSIONES

Hemos diseñado dos métodos espectrofotométricos y uno potenciométrico. Las características de ellos son las siguientes:

(A) CACOTELINA. Es rápido, aplicable a todos los juegos de la CNEA siempre y cuando no tengan partículas en suspensión. Da resultados exactos y precisos, pero es necesario un control estricto del tiempo por la inestabilidad del producto reducido.

(B) ACIDO FOSFOMOLIBDICO. Tiene las mismas ventajas que el anterior con la única excepción que para los juegos de HIDA debe usarse modificado por extracción con metiletilcetona. La mayor ventaja de este método es que el producto formado por reducción es estable, por lo tanto se simplifica mucho la operación. También es más sensible que el anterior.

(C) POTENCIOMETRICO. Se aplica a todos los juegos de la CNEA, pero debido a que requiere más tiempo y es menos exacto y preciso que los anteriores, sólo se justifica su uso en el caso de los juegos que tienen partículas en suspensión.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- RUSSELL, C.D.; CASH, A.G.
Int.J.Appl. Radiat. Isot. 30 (8), 485 - 488, (1979).
- 2.- RUSSELL, C.D.; SPEISER, A.G.
Journal of Nuclear Medicine 21 (11), 1086, (1980).
- 3.- SANDELL, E.
"Colorimetric Metal Analysis". Interscience (1959).
- 4.- GOTO, H.; KAKITA, Y.
Sci. Repts. Research Inst. Tohoku Univ. 5, 554 - 560,
(1953). y 6 12-13, (1954).
- 5.- RIBLEY Cf., A.M.; ST. CLAIS GAUTZ, E.
Proc. Indiana Acad. Sci., 56, 136 (1946).
- 6.- NEWELL, I.L.; FICKLAN, J.B.; MAXFIELD, L.S.
Ind Eng Chem. Analytical Ed., 7, 26, (1935).
- 7.- KOLTHOFF, I.M.; SANDELL, E.; MEHAN, E.; BRUCKENSTEIN, S.
"Análisis Químico Cuantitativo" Ed. Nigar (1972).
- 8.- MEINKEN, G.; SRIVASTAVA, S.; RICHARS, R.
Abstract Book Society of Nuclear Medicine. 27th Annual
Meeting. June 1980. Detroit. Michigan.
- 9.- STRAFFORD, N.
Mikrochim. Acta 2, 306, (1937)
- 10.- LUECK, C.; BOLTZ, D.
Anal. Chem. 28, 1168, (1956).
- 11.- SUBRAMANIAN, N.; JANARDHANAN, P.B.
J. Sci. Ind. Res. 14B, 523, (1955).
- 12.- KOLTHOFF, I.M.; FURMAN, N.H.
"Potentiometric Titrations. A theoretical and practical
treatise". John Wiley (1931).
- 13.- COLLINS, R.W.; NEBERGALL, W.H.
Anal. Chem. 34 (11), 1511, (1962).
- 14.- VALIENTE, L.C.; ARGUELLES, M.G.; KNEZ, J.M.; CAÑELLAS,
C.O.; GUERRERO, A.H. NOTO, M.; MITTA, A.E.A.
VIII Congreso de Asociaciones Latinoamericanas de Socieda-
des de Biología y Medicina Nuclear. ALASBIMN. 20 a 25 de
Setiembre 1981.
- 15.- PALCOS, M.C.; KURCBART, H.; NOWOTNY, G.; RAMOS, E.;
RIESGO, J.G.; MITTA, A.E.A.
"Producción en la CNEA de juegos de reactivos para marcar
con ^{113m}In y ^{99m}Tc Inf. CNEA N° 441.

