

Reacción de reducción de Cr(VI) a Cr(III) por iones sulfito en presencia de iones fosfato

Ahmed Cruz Morales¹, Dianailys Núñez Reyes^{1,2}, Merlys Borges Martínez¹, Tamara Taylor Delgado¹,
Jorge Cruz Arencibia¹, José Morín Zorrilla¹

¹Centro de Isótopos (CENTIS)

Ave. Monumental y Carretera La Rada, km 3, Guanabacoa. La Habana, Cuba

²Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ)

Calle 216 y 11B Siboney, Playa. La Habana, Cuba

Imorin@centis.edu.cu

Resumen

La sinovitis crónica, complicación frecuente en artritis reumatoide y hemofilia, es tratada con éxito mediante inyecciones intrarticulares de dispersiones radiactivas (radiosinoviotesis). En Cuba está en uso una formulación de fosfato crómico marcado con ³²P. A fin de aumentar el escalado, perfeccionar la tecnología y obtener formulaciones con otros radionúclidos, se estudia la reacción de obtención del precipitado, basada en la reducción de Cr(VI) a Cr(III) con iones sulfito en presencia de iones fosfato. Si la relación Na₂SO₃/CrO₃ es 18.5 veces, la precipitación tiene lugar próximo a las dos horas a temperatura ambiente y el pH crece al inicio y permanece luego constante a 7.63 por acción buffer del sulfito. Se estableció que la reducción de Cr(VI) a Cr(III) a ese pH sigue una reacción de segundo orden. La formación de especies insolubles de cromo y fósforo favorece la reducción. A 70 °C la precipitación ocurre de inmediato. Por el método de los indicadores radiactivos se establece que la relación Cr/P = 1.6 en el precipitado, tanto a temperatura ambiente como a 70 °C. En este caso, cada componente de la razón y la masa disminuyen en un 8 %, lo que indica probablemente se trate de un solo producto. El calor acelera la formación del precipitado y lo disuelve en parte. Si Na₂SO₃/CrO₃ = 1.5, el precipitado se forma de inmediato a temperatura ambiente alrededor de pH 5. Bajo las condiciones utilizadas, las especies de cromo en el precipitado aumentan con el pH. Se sugieren posibles composiciones para los productos obtenidos.

Palabras clave: radiofármacos; fosfatos de cromo; enfermedades reumáticas; reacciones redox; inyección

Reduction reaction of Cr(VI) to Cr(III) by sulfite ions in the presence of phosphate ions

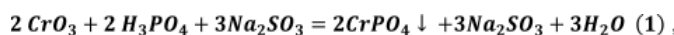
Abstract

Chronic sinovitis, a frequent complication in rheumatoid arthritis and hemophilia, is successfully treated by means of intrarticular injections of radioactive dispersions (radiosynoviorthesis). In Cuba, a formulation of chromic phosphate labeled with ³²P is used. In order to scale up the process, improve the technology and obtain formulations with other radionuclides, the reaction, based on the reduction of Cr(VI) to Cr(III) with sulphite ions in presence of ions phosphate is studied. If the relationship Na₂SO₃/CrO₃ is 18.5 times, the precipitation takes place at room temperature roughly at two hours and the pH increases at the beginning and then remains constant at 7.63 because of the buffer action of the sulphite. It was established that the reduction of Cr(VI) to Cr(III) at this pH is a second order reaction. The formation of insoluble species of chromium and phosphor, favors the reduction. At 70 °C the precipitation occurs immediately. Using the method of radioactive indicators, it was established that the relationship Cr/P in the precipitate, at room temperature and at 70 °C is 1.6. In this case, each component of the relationship and the mass diminish in 8 %, which indicates we are probably in presence of the same product. The heat accelerates the formation of the precipitate and partially dissolves it. If Na₂SO₃/CrO₃ = 1.5, and the pH value around 5, the precipitate is formed immediately at room temperature. Under the used experimental conditions, the chromium species in the precipitate increase as the pH increases. Possible compositions for the obtained products are suggested.

Key words: radiopharmaceuticals; chromium phosphates; rheumatic diseases; redox reactions; injection

Introducción

La sinovitis crónica, complicación articular frecuente en artritis reumatoide y hemofilia, es tratada con éxito mediante inyecciones intrarticulares de dispersiones radiactivas (radiosinoviortesis) [1-3]. Con ese fin, se ha utilizado una formulación de fosfato de cromo (III) marcada con ^{32}P [4,5], basada en la obtención del precipitado de esa sal, de acuerdo con la ecuación



pero los rendimientos reportados [6], no se corresponden con la estequiometría de la reacción. Se desconoce la naturaleza del producto final y es probable tenga lugar la formación de más de un compuesto como resultado de reacciones de polimerización de especies hidrolíticas de cromo y la penetración de iones fosfatos en la esfera de coordinación del Cr(III) [7].

En el trabajo se estudian los procesos que tienen lugar durante la reacción de obtención de la suspensión de fosfato de cromo (III), base de un radiofármaco desarrollado en el Centro de Isótopos de Cuba [8], con el fin de perfeccionar la actual tecnología de producción bajo Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Para ello se estudia por primera vez la reacción de reducción del Cr(VI) a Cr(III) por iones sulfito en presencia de iones fosfato y distintas concentraciones de sustancias reaccionantes, con amplio intervalo de pH, en particular por encima de pH 7, favorecido en este caso por la formación de distintas especies insolubles.

Materiales y Métodos

Los reactivos utilizados fueron de calidad analítica: óxido de cromo (VI) (BDH), ácido ortofosfórico 85 % (Merck), sulfito de sodio (BDH), cloruro de cromo (III) hexahidratado (BDH), hidrógeno carbonato de sodio (Panreac), hidrógeno fosfato de sodio (Fluka) y agua de conductividad 0.05 μS obtenida en el equipo euRO 60 Integra Plus (Suecia). El ácido ortofosfórico marcado con ^{32}P fue suministrado por la firma Izotop de Hungría y el cromato de sodio marcado con ^{51}Cr , por la firma Polatom de Polonia.

1. Obtención de fosfato de cromo (III) a temperatura ambiente

1.1 $[\text{Na}_2\text{SO}_3] / [\text{CrO}_3] = 1.5$ y 18.5

En bulbo 10R se adicionaron 1 mL de solución de CrO_3 (12.75 mg/mL), 25 % de exceso según la ecuación (1), 1 mL de solución de H_3PO_4 (10 mg/mL), 0.5 mL de agua y 2 mL de solución de Na_2SO_3 (12.5 o 150 mg/mL respectivamente) y se dejó reaccionar la mezcla.

1.2 $[\text{Na}_2\text{SO}_3] / [\text{CrO}_3] = 5$ y $[\text{H}_3\text{PO}_4] / [\text{CrO}_3] = 6$ y 3.2

En bulbo 10R se adicionaron 2 mL de solución de CrO_3 (12.75 mg/mL), 2 mL de solución de H_3PO_4 (40 o 75 mg/mL

respectivamente), 1 mL de agua y 4 mL de solución de Na_2SO_3 (40.3 mg/mL) y se dejó reaccionar la mezcla.

1.3 Precipitación directa de fosfato de cromo (III) [9].

Se añadieron 2 mL de una disolución de $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (33.99 mg/mL) a 2 mL de una de 10 mg/mL de H_3PO_4 y 5 mL de agua. En otro experimento a 1 mL de una disolución de $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (13.6 mg/mL) se añadió 1 mL de una de NaHCO_3 (7.3 mg/mL) y 1 mL de una de Na_2HPO_4 (10 mg/mL).

2. Obtención de fosfato de cromo (III) a 70 °C

En bulbo 10R a 1 mL de solución de CrO_3 (12.75 mg/mL), 25 % de exceso según la ecuación (1), se añaden 1 mL de solución de H_3PO_4 (10 mg/mL) y 0.5 mL de agua. La mezcla se calentó por 10 minutos a 70 °C, se añadieron 2 mL de la solución de Na_2SO_3 (150 mg/mL) y se calentó por 10 minutos más.

3. Estudios realizados

Se estudiaron las variaciones de pH con el tiempo (pH metros Orion Modelo 710 A+ y Crison Modelo MM4, calibrados con soluciones tampón CertiPUR (Merck) de pH 4.01, 7 y 10. Para $[\text{Na}_2\text{SO}_3]/[\text{CrO}_3] = 1.5$ y 18.5 , los rendimientos se estimaron por gravimetría: las muestras filtradas por gravedad (papel de filtro 203 *Double Rings* 9 cm), se llevaron a peso constante (balanza Precisa 205 A), calentando a 105 °C por 30 minutos en estufa MLW HS 200.

El proceso de reducción de Cr(VI) a Cr(III) se estudió por espectrofotometría: un bulbo 10R se añadió 1 mL de la solución de CrO_3 y se completó hasta un volumen final de 4.5 mL con agua para inyección, con el objetivo de tener la misma dilución para el Cr(VI) que la empleada en la reacción de obtención del fosfato de cromo (III). De ahí se tomaron 500 μL y diluyeron en 25 mL para realizar las mediciones. La cinética de la reducción de Cr(VI) a Cr(III) se siguió, midiendo la absorbancia cada 10 minutos en espectrofotómetro SHIMADZU UV-310 a 350 nm donde tiene un máximo de absorción el Cr(VI) y apenas absorben el Cr(III) y las distintas formas de sulfito [10].

Las relaciones de Cr/P en el precipitado se estimaron por el método de los indicadores radiactivos (MIR).

^{32}P : En un bulbo 10R se añadieron 0.5 mL de agua, 1 mL de solución de CrO_3 12.75 mg/mL y 1 mL de solución $^{32}\text{P}\text{-H}_3\text{PO}_4$ 10 mg/mL. De esta mezcla se tomó una alícuota de 10 μL . Se añadieron 2 mL de solución de Na_2SO_3 y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. El producto obtenido se centrifugó 10 minutos a 10 000 rpm. Se midió el volumen de sobrenadante y se tomó una alícuota de 10 μL . Las alícuotas se depositaron sobre papel Whatman 3 MM (1 x 2 cm) y se registró la radiación de Cherenkov en un contador de centelleo líquido Rack Beta 1209, Wallac-LKB, durante 30 s. Se calculó el número de conteos para el volumen total de las muestras (2.5 mL para la muestra inicial y el volumen

medido del sobrenadante para la muestra final). Los conteos del precipitado se calcularon restando al de la mezcla inicial los del sobrenadante.

^{51}Cr : En un bulbo 10R se colocaron 0.5 mL de agua, 1 mL de H_3PO_4 10 mg/mL y 1 mL de $^{51}\text{Cr}-\text{CrO}_3$ 12.75 mg/mL. De esta mezcla se tomó una alícuota de 10 μL . Se añadieron 2 mL de Na_2SO_3 y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se centrifugó 10 minutos a 10 000 rpm. Se midió el volumen de sobrenadante y se tomó una alícuota de 10 μL , que se depositó sobre papel Whatman 3 MM (1 x 2 cm). Las alícuotas tomadas se midieron en el radiómetro Berthold por 30 s. Se calculó el número de conteos para el volumen total de las muestras (2.5 mL para la muestra inicial y el volumen medido del sobrenadante para la muestra final). Los conteos del precipitado se calculan restando al número de conteos de la mezcla inicial los del sobrenadante.

Resultados y Discusión

1. Obtención de fosfato de cromo (III) a temperatura ambiente

1.1. $[\text{Na}_2\text{SO}_3]/[\text{CrO}_3] = 1.5$

Después de añadido el sulfito, la solución se torna verde y se observa formación instantánea de precipitado, lo que indica presencia de Cr(III) en la solución. El pH disminuye de 5.8 a 4.9 en el primer minuto de la reacción y luego lentamente (figura 1).

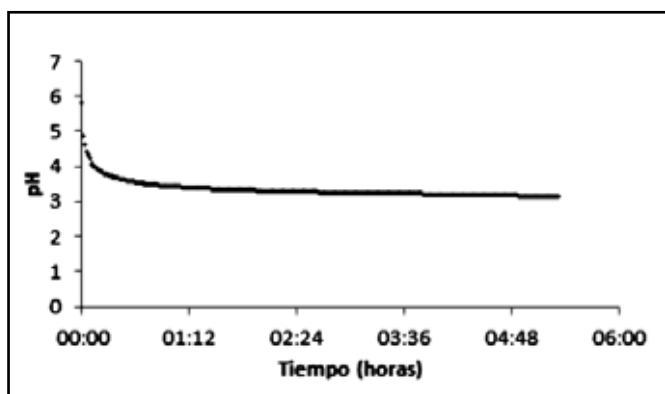
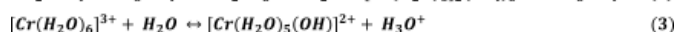
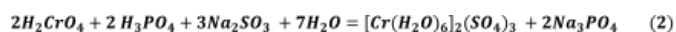


Figura 1. Variación de pH en el tiempo (agitación continua). $[\text{Na}_2\text{SO}_3] / [\text{CrO}_3] = 1.5$.

Si se compara la absorbancia de la solución de partida de Cr(VI) igual a 0.92 ± 0.01 ($n = 5$), con la medida al inicio de la reacción, igual a 0.40 ± 0.03 ($n = 2$), se aprecia una reducción del Cr(VI) en un 56 %. Luego de centrifugada la muestra, las variaciones en el tiempo de la absorbancia del sobrenadante son prácticamente nulas.

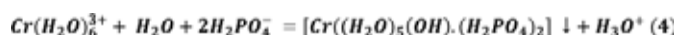
La reacción de reducción es consumidora de H^+ , tal como se deduce de la ecuación (2), por lo que la brusca disminución del pH está asociada probablemente a la intensa hidrólisis de Cr(III), de acuerdo con reacciones del tipo (3) [10].



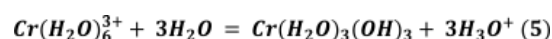
Esta caída del pH no favorece la hidrólisis, que se entelcece después con la paulatina disminución del pH. Se ha reportado que a $[\text{S}(\text{IV})]/[\text{Cr}(\text{VI})] = 5$ veces y pH 5.8, el 50 % de la reducción tiene lugar en aproximadamente 20 minutos [11]. En este caso la relación es 3.3 veces menor y un estimado a partir del gráfico mostrado en esa referencia transcurriría aproximadamente en 30 minutos. La presencia de iones de ácido ortofosfórico y la formación de precipitado influyen, tanto en la reducción como en la hidrólisis. Hay que indicar que en el estudio, la $[\text{Cr}(\text{VI})]$ es 56 veces mayor, por lo que pueden estar presentes especies poliméricas. La rápida reducción se favorece por la formación de compuestos insolubles a partir de productos de hidrólisis de Cr(III), que probablemente predominen de inicio, disminuyendo el pH bruscamente, hasta la ocurrencia de la interacción con iones de ácido ortofosfórico y la formación de precipitado. La hidrólisis continúa lentamente a temperatura ambiente, al permanecer en solución parte del cromo sin reaccionar con iones fosfato, de acuerdo con los resultados del MIR.

Por este método se establece que un 55 ± 2 % ($n = 3$) de Cr y un 46 ± 3 % ($n = 3$) de P se encuentran en el precipitado para una relación de Cr/P = 1.2. Entre pH 4-5 hay 100 % de H_2PO_4^- a pH 6 un 90 % y 10 % de HPO_4^{2-} aproximadamente, de acuerdo con la distribución obtenida a partir de los valores de constantes de disociación $K_{a1} = 7.11 \times 10^{-3}$, $K_{a2} = 6.32 \times 10^{-8}$, $K_{a3} = 4.5 \times 10^{-13}$ [12]. A pH 4, están presentes $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ y $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})^{2+}$ en un 40 % y 60 % respectivamente, a pH 5, $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})^{2+}$ es la especie dominante (cerca del 70 % del cromo presente) junto a $\text{Cr}_3((\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{OH})_4)^{5+}$ en alrededor del 20 %. A pH 6, las especies $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})^{2+}$, $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4(\text{OH})^+$ y $\text{Cr}_3((\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{OH})_4)^{5+}$ representan 40, 35 y 25 % respectivamente [13].

De acuerdo con estas distribuciones, hay que considerar la interacción entre H_2PO_4^- , $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})^{2+}$, $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4(\text{OH})^+$, y $\text{Cr}_3((\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{OH})_4)^{5+}$. A continuación se exponen probables reacciones; en primer lugar la formación de la sal básica:



Teniendo en cuenta los cálculos pertinentes, la sustancia limitante es el fósforo y como los datos del MIR indican que reacciona el 46 % del ácido ortofosfórico, se tendría 4.6 mg de la especie H_2PO_4^- . De acuerdo con la reacción (4), estos consumirían 3.8 mg de $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ y el resto (7.4 mg) tendría que seguir otro canal de reacción, probablemente la formación de hidróxido:



Los rendimientos serían 8.4 mg de $\text{CrP}_2\text{O}_{14}\text{H}_{15}$ y 7.3 mg de CrO_6H_9 (hidróxido) para un total de 15.7 mg.

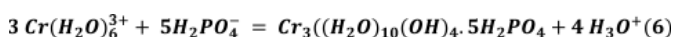
Siguiendo razonamientos similares, otras probables reacciones y sus rendimientos se muestran en la siguiente tabla.

Probables productos

No	Productos	Rendimiento (mg)	Fórmula global	Cr/P
1	$[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})](\text{H}_2\text{PO}_4)_2 + \text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3$	8.4 + 7.3 = 15.7	$\text{Cr}_2\text{P}_2\text{O}_{20}\text{H}_{24}$	1
2	$[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{PO}_4)_2 + \text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3$	12.1 + 3.5 = 15.6	$\text{Cr}_2\text{P}_2\text{O}_{16}\text{H}_{21}$	2
3	$\text{Cr}_3((\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{OH})_4)_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{HPO}_4$	11.2	$\text{Cr}_3\text{P}_3\text{O}_{26}\text{H}_{28}$	1
4	$\text{Cr}_3((\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{OH})_4)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{PO}_4 \cdot \text{HPO}_4 + \text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3$	9.4 + 5.3 = 14.8	$\text{Cr}_4\text{P}_4\text{O}_{36}\text{H}_{40}$	1
5	$\text{Cr}_3((\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{OH})_4)_5 \cdot 5\text{H}_2\text{PO}_4 + \text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3$	8.4 + 6.5 = 14.9	$\text{Cr}_4\text{P}_5\text{O}_{40}\text{H}_{43}$	0.8

Las composiciones 1, 2, 4 y 5 son compatibles con los estudios gravimétricos realizados de 16 ± 2 mg ($n = 6$) con el producto secado a 105°C , durante 30 minutos. Sin embargo, ninguna de estas composiciones explica la relación $\text{Cr}/\text{P} = 1.2$ que brinda el MIR. En el presente experimento, la reacción ocurre entre pH 5.8-3.8 fundamentalmente y se ha indicado el inicio de la formación de hidróxido a pH, algo por debajo de 5 y que sobre pH 5 la solubilidad decrece de manera marcada para formar hidróxido hidratado [13,14].

En el caso de los trímeros de la tabla, habría que admitir que tiene lugar la formación de más de una molécula de hidróxido, en cuyo caso son valorables solo las alternativas 4 y 5 de preferencia esta última, en razón de las especies presentes y probable mecanismo de reacción (intercambio de ligandos).



A favor de la formación de especies poliméricas y de hidróxido está el valor del pH al que tiene lugar la reacción y la concentración de Cr(III) estimada de 0.016 mol/L (a partir de 11.2 mg), al menos 32 veces superior a las concentraciones de Cr(III) a las que se estima predominan solo especies monoméricas [11]. La formación de especies hidrolíticas, en particular las poliméricas, está relacionada con el hecho de que el Cr(III) en condiciones ácidas intercambia ligandos con mucha lentitud, que se incrementa próximo a la neutralidad y se favorece por la penetración aniónica [10].

1.2. $[\text{Na}_2\text{SO}_3]/[\text{CrO}_3] = 18.5$

Al añadir la solución incolora de sulfito a la mezcla de ácido crómico, color naranja y ácido ortofosfórico incoloro, la solución toma color verde. Entre los 30 y 60 minutos la mezcla de reacción se enturbia y entre los 90 y 120 minutos se aprecia la formación de precipitado verde, que sedimenta. El sobrenadante mantiene color verde claro. Entre 0 y 30 minutos se observa un incremento del pH de ~0.1 unidad, que luego aumenta más

discretamente hasta hacerse constante. Consideradas las mediciones a partir de los 60 minutos, se obtiene el valor: $\text{pH} = 7.63 \pm 0,04$ ($n = 11$) para un tiempo total del estudio de 170 minutos. En experimento bajo régimen de agitación continua y registro automático de los valores de pH cada un minuto (figura 2) se aprecia que aproximadamente a partir de la hora el pH se mueve entre 7.6 y 7.65. De acuerdo con la distribución de las especies de H_2SO_3 en función del pH obtenida a partir de los valores de las constantes de disociación $K_{a1} = 1.29 \times 10^{-2}$, $K_{a2} = 6.01 \times 10^{-8}$,¹² a un pH próximo a 7.5 hay cerca de un 50 %, tanto de HSO_3^- como de SO_3^{2-} , lo que unido a la relativamente alta concentración de la sal (1.19 M), es probable que la observada constancia de pH se deba al efecto buffer de esta en ese intervalo de pH. El incremento inicial de pH es probable que se deba al predominio de la reacción de reducción (2), consumidora de H^+ sobre las de hidrólisis (3), liberadoras de H^+ . Como se deduce de la ecuación (1), el papel de la reducción de Cr(VI) a Cr(III) es esencial en los procesos que tienen lugar. Por espectrofotometría, se aprecia una disminución brusca de la absorbancia en los primeros 10 minutos (figura 2) y luego lenta hasta alrededor de los 110 minutos donde aumenta. Este registro coincide con el incremento progresivo de la turbidez del medio hasta que tiene lugar la precipitación alrededor de los 120 minutos (observación coincidente con las realizadas en el experimento descrito anteriormente).

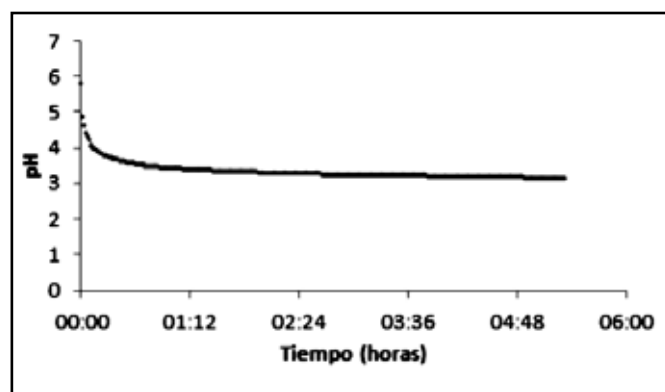


Figura 2. Absorbancia vs. tiempo $[\text{Na}_2\text{SO}_3]/[\text{CrO}_3] = 18.5$.

Es de interés evaluar el tiempo en que transcurre la reducción. La expresión general para la ley de velocidad [15] de la reacción se escribe:

$$v = -K[\text{Cr}^{6+}]^n[\text{SO}_3^{2-}]^m[\text{H}^+]^p$$

La concentración de Na_2SO_3 es 18.5 veces la de cromo y a los efectos de este estimado sus variaciones en el tiempo se pueden considerar no significativas. Aunque de inicio el pH varía de 7.4 a 7.6, luego permanece constante y la expresión se podría simplificar:

$$v = -K'[\text{Cr}^{6+}]^n$$

Aplicando la ley de Lambert-Beer, se tiene:

$$v = -K''A_{Cr^{6+}}^n$$

donde n se puede determinar por integración de leyes de velocidad sencillas. El análisis de los datos indica que la reacción es de segundo orden, siendo la ecuación de velocidad:

$$\frac{dA_{Cr^{6+}}}{dt} = -K''A_{Cr^{6+}}^2$$

cuya integración conduce a:

$$\frac{1}{A_{Cr^{6+}}} = Kt + \frac{1}{A_{Cr^{6+}_0}}$$

La representación de $1/A_{Cr^{6+}}$ frente al tiempo da lugar a una recta de pendiente k y ordenada en el origen $1/A_{Cr^{6+}_0}$, mostrada en la figura 3.

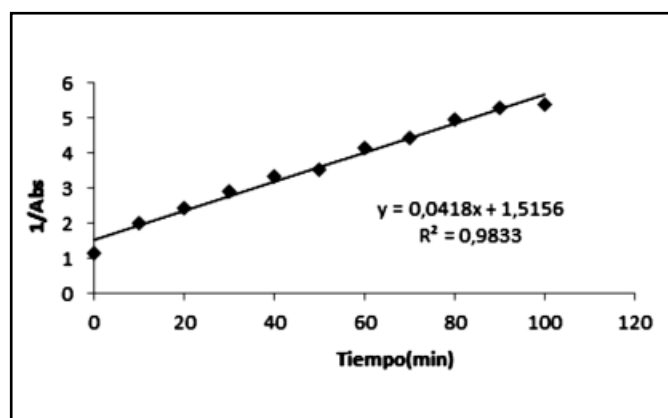


Figura 3. Cinética de segundo orden $[Na_2SO_3]/[CrO_3] = 18.5$.

Debido a que la cinética de la reacción responde a un segundo orden, la concentración de Cr(VI) experimenta una variación hiperbólica con el tiempo

$$A_{Cr^{6+}} = A_{Cr^{6+}_0} / (1 + A_{Cr^{6+}_0} Kt)$$

y para este tipo de reacciones el tiempo de vida media viene dado por la expresión:

$$t_{\frac{1}{2}} = 1 / (A_{Cr^{6+}_0} K)$$

Aplicando estas ecuaciones se puede decir que el 50 % del Cr(VI) se reduce en 35 ± 1 minuto y durante la precipitación a los 120 minutos queda un 23 % de Cr(VI) sin reducir.

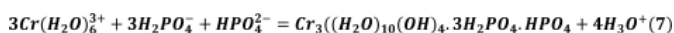
En un estudio de reducción de Cr(VI) a Cr(III) por sulfito de sodio [11] a pH inicial 7 y concentración de sulfito 15 veces superior a la de Cr(VI), a las 7.4 h este se reduce solo al 50 % y se requieren 15.3 h para su reducción al 95 %, siendo la concentración inicial de cromo de 5.0×10^{-4} mol/L, es decir, más baja que la usada en este estudio. A pH inicial 8 y concentración de sulfito 50 veces la inicial de Cr(VI) a los 6 días tiene lugar

una reducción del 16 %, de ahí que no se realicen más investigaciones por encima de pH 7. En el estudio el pH aumenta al inicio y luego se mantiene constante a 7.6, y presumiblemente la formación de especies insolubles, favorece la aceleración de la reacción de reducción de acuerdo con el principio de Le Chatalier y por acción de masas al utilizarse concentraciones superiores de las sustancias reaccionantes. Con el empleo del método de los indicadores radiactivos se obtiene 98 ± 1 % ($n = 8$) para el por ciento de Cr en el precipitado estimado por ^{51}Cr y 61 ± 3 % ($n = 8$) para P, estimado por ^{32}P , lo que presupone una relación de Cr/P = 1.6 en el precipitado.

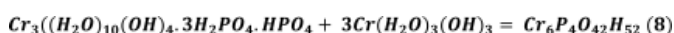
Los rendimientos medidos por ^{51}Cr sugieren un incremento de las especies de cromo en el precipitado, favorecido por el pH. Como se ha indicado se han podido identificar especies de Cr(III) de distinto grado de polimerización: monómero, dímero, trímero y tetrámero, algunas de las cuales se han separado [13, 16, 17]. Se encuentra además documentado, que a pH por encima de 4 el ion fosfato es retenido por una membrana semipermeable, lo que coincide con la formación de complejos polinucleares de cromo; por tanto, es probable que tenga lugar una interacción entre estos complejos y el ion fosfato [18, 19]. El peso del producto seco fue de 66 ± 3 mg ($n = 13$), pero después del proceso de secado, absorbe agua del ambiente, por lo que se realizó un experimento de secado a $105^\circ C$ durante 5 horas, obteniéndose 62 ± 3 mg ($n = 3$), que no difiere significativamente del anterior.

Anghileri empleó excesos de 16.3 % de óxido de cromo y 4 % de sulfito de sodio a ebullición. De acuerdo con la reacción (1) se debían obtener 60 mg y se obtuvieron aproximadamente 70 mg [6]. Este autor indicó que la composición del precipitado es compleja, con la formación de más de un compuesto [7]. Los resultados de la aplicación del MIR y los datos gravimétricos obtenidos en el estudio, indican que los procesos que tienen lugar no son del todo descritos por la ecuación (1).

Como primera valoración hay que considerar la formación del trímero acompañado de hidróxido, que si se tienen en cuenta los resultados del MIR y las especies de iones fosfatos presentes a ese pH [14], transcurriría probablemente de acuerdo con reacciones del tipo

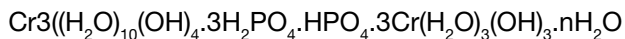


con composición del trímero $Cr_3P_4O_{30}H_{31}$ y 3 moléculas de hidróxido, es decir:



con una relación Cr/P = 1.5. Es significativo que en el momento en que se observa franca precipitación, el Cr(VI) se ha reducido a Cr(III) en un 77 %, del cual pasa al precipitado un 98 %. Inicialmente se tienen 12.75 mg de CrO_3 y este se reduce en un 77 %; por lo que se tendría 9.82 mg, que reaccionan en un 98 %, es decir reaccionan 9.62 mg de cromo. Por otra parte, de 10 mg iniciales de fósforo reacciona un 61 %, por lo que se tendría 6.1 mg de especies de fósforo.

Cálculos similares a los descritos anteriormente, teniendo en cuenta las especies presentes, darían rendimientos de 12.5 mg para el $\text{Cr}_3((\text{H}_2\text{O})_{10}(\text{OH})_4 \cdot 3\text{H}_2\text{PO}_4 \cdot \text{HPO}_4)$, de 7.7 mg para $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3$ y de 20.2 mg para el producto total, valor bastante alejado del obtenido por gravimetría (66 mg). Hay que considerar en este caso la presencia de agua de solvatación en el hidróxido [20] y la composición final probable sería:



Habría que considerar que transcurre en primer término la formación del trímero y luego la precipitación del hidróxido.

1.3. $[\text{Na}_2\text{SO}_3]/[\text{CrO}_3] = 5$; $[\text{H}_3\text{PO}_4]/[\text{CrO}_3] = 3.2$ y 6

Cuando se utilizan concentraciones de sulfito de sodio 5 veces y de ácido ortofosfórico 6 veces la de óxido de cromo, ocurre un cambio de coloración de naranja a verde claro, pero en las dos horas siguientes de reacción no se observan cambios en la mezcla, ni la formación de precipitado. En el plazo de 30 minutos el pH se mantiene prácticamente constante alrededor de 2.70 ± 0.02 $n = 4$, en mediciones realizadas cada 10 minutos. De acuerdo con lo reportado a ese pH y al exceso de sulfito de sodio, la reducción debe ocurrir con rapidez. Además, era presumible que con el exceso de fosfato fuera rápida la precipitación. A ese pH hay un 22 % de H_3PO_4 y aproximadamente un 78 % de H_2PO_4^- , de acuerdo con las especies presentes según las constantes reportadas [14], y no se aprecian apenas especies hidrolíticas de Cr(III) [15], aunque en este caso las concentraciones de cromo son superiores. Por tanto, es probable que a ese pH no precipiten fosfatos.

Cuando se utilizan concentraciones de sulfito 5 veces y de ácido ortofosfórico 3.2 veces la de óxido de cromo, las variaciones de pH son relativamente rápidas y alrededor de los 8 minutos se observa la aparición de turbidez con posterior precipitación. Se observa además, una continua disminución del pH (5.23 al inicio y 3.59 a las 4 horas) producto de la hidrólisis de las especies de Cr(III) en solución. Aquí el pH de inicio y la conducta son similares a lo que ocurre en el experimento donde $[\text{Na}_2\text{SO}_3]/[\text{CrO}_3] = 1.5$, pero con exceso del 25 % de óxido de cromo. Ambos experimentos indican que el pH juega un papel fundamental en la obtención de fosfatos insolubles de Cr(III).

1.4. Precipitación directa

Al mezclar soluciones de cloruro de cromo (III) y ácido ortofosfórico, no ocurre siquiera enturbiamiento y el pH apenas varía 2.12 ± 0.002 ($n = 3$) durante cuatro horas de observación, sin producirse tampoco cambios luego de 10 minutos de calentamiento a 90 °C. Ello se debe a que en ese pH está presente el ácido no disociado y no tiene lugar hidrólisis de Cr (III) [12].

Si a la solución de cloruro de cromo (III) se adiciona solución de hidrógeno fosfato de sodio, de reacción al-

calina debido a hidrólisis, la mezcla se torna grisácea y la precipitación es inmediata, por lo que el pH medido durante 30 minutos es de 3.76 ± 0.01 ($n = 3$). Estos experimentos indican la existencia de un pH mínimo de precipitación, factor predominante en el proceso y estrechamente relacionado con las reacciones del cromo (III) en solución.

2. Obtención de fosfato de cromo (III) a 70 °C [Na₂SO₃]/[CrO₃] = 18.5

A la mezcla inicial precalentada a 70 °C de pH 7.45 ± 0.01 ($n = 3$), se le añadió sulfito de sodio y se calentó durante 10 minutos. El pH final fue 7.69 ± 0.01 ($n = 3$), es decir, con incremento similar al que tiene lugar en esta reacción a temperatura ambiente con el transcurso del tiempo. En estos experimentos la precipitación es inmediata y al centrifugar el sobrenadante permanece de color verde claro.

El MIR da 90.0 ± 0.3 % ($n = 3$) de cromo en el precipitado (medido por ^{51}Cr) y 56 ± 1 % ($n = 3$) de fósforo (medido por ^{32}P), y la relación Cr/P = 1.6. Por gravimetría se obtiene: 61 ± 3 mg ($n = 6$), siendo la reducción de un 8 % con respecto a los valores obtenidos a temperatura ambiente al igual que en el caso de los por cientos reportados por el MIR. La disminución proporcional de cromo y fósforo por calentamiento sugiere la obtención de un único producto a ambas temperaturas. El calor acelera el proceso y disuelve parte del producto.

Conclusiones

En la reacción de reducción de Cr(VI) a Cr(III) con iones sulfito en presencia de iones de ácido fosfórico, la relación de concentraciones de reaccionantes, el pH del medio y la temperatura, tienen influencia en la cinética de formación de especies insolubles en los rendimientos y en la relación Cr/P en los precipitados. Se apreció que en ningún caso tiene lugar precipitación cuantitativa.

En el sistema de estudio el ion Cr(III) tiene canales simultáneos de reacción y las especies intermedias varían en función del pH. Utilizando el método de los indicadores radiactivos y la gravimetría se indican los probables productos de reacción de acuerdo con las consideraciones físico-químicas.

La presencia de iones fosfato permitió estudiar por primera vez la reacción de reducción de Cr(VI) a Cr(III) por encima de pH 7 y describir su cinética. Ello permitió en una de las condiciones de reacción estudiadas determinar que el 56 % del Cr(VI) se reduce a los 30 minutos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos y experimentos de precipitación directa, se pudo establecer que existe un pH mínimo por debajo del cual no se forman especies insolubles en el sistema estudiado.

Tomando como referencia las condiciones de obtención de productos insolubles a 70 °C, semejantes a las de un radiofármaco comercial del Centro de Isótopos, marcado con ^{32}P , se puede considerar posible la disminución del reductor utilizado y de los tiempos de reacción, es decir, simplificar la actual tecnología de producción.

Referencias

- [1] FISCHER M, MODDER G. Radionuclide therapy of inflammatory joint diseases. *Nucl. Med. Commun.* 2002; 23(9): 829-831.
- [2] LLINAS A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Hemophilia.* 2008; 14(suppl. 3): 177-180.
- [3] SCHNEIDER P, FARAHATI J, REINERS C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics and hemophilia. *J. Nucl. Med.* 2005; 46(suppl.1): 48S-54S.
- [4] SIEGEL H, LUCK J.V Jr, SIEGEL ME. Advances in radionuclide therapeutics in orthopaedics. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2004; 12(1): 55-64.
- [5] ARSHADY R. Microsphere, microcapsule & liposome: Radiolabeled and magnetic particulates in medicine y biology. Londres: Citus Books, 2001. Vol. 3.
- [6] ANGUILERI LJ. Rapid method for obtaining colloidal suspension of phosphorus-32 as chromic phosphate. *Proceedings of the 2nd. Int. Conf. on Peaceful Uses of Atomic Energy, UN, Geneva.* 1958, 20: 50-52.
- [7] ANGHILERI LJ. Chromic phosphate labelled with ^{51}Cr and ^{32}P -Chromic hydroxidelabelled with ^{51}Cr : their nature and radioactive yield. *J. Lab. Comp.* 1967; 3(S1): 387-397.
- [8] CRUZ J, MORÍN J, CRUZ A, et. al. Fosfato de Cromo (III) marcado con diferentes radionúclidos para uso en Radiosinovectomía. *Rev. Cub. Farm.* 2012; 46(2): 162-172.
- [9] JONES HB, WROBEL C J & LYOMS WH. A method of distributing beta-radiation to the reticulo-endothelial system and adjacent tissues. *J. Clin. Invest.* 1944; 23(5): 783-788.
- [10] FRIESE JI, RITHERDON B, CLARK SB, et. al. Chromatographic separation and characterization of hydrolyzed Cr(III) species. *Anal. Chem.* 2002; 74(13): 2977-2984.
- [11] BEUKES JP, PIENAAR JJ, LACHMANN G, GIESEKKE E W. The reduction of hexavalent chromium by sulphite in wastewater. *Water SA.* 1999; 25(3): 363-396.
- [12] SKOOG, DA, DONALD MW, JAMES FH, & STANLEY RC. *Fundamentos de química analítica.* 8a. Edición. México, 2005.
- [13] FAHIM NF, BARSOUM BN, EIDA E, KHALILM S. Removal of chromium(III) from tannery wastewater using activated carbon from sugar industrial. *J Hazard Mater.* 2006; 136(2): 303-309.
- [14] BARRERA DÍAZ CE, LUGO LUGO V, BILYEUC B. A review of chemical, electrochemical and biological methods for aqueous Cr(VI) reduction. *J Hazard Mater.* 2012; 223-224: 1-12.
- [15] CHANG R. *Química.. & Williams College.* 2002. Séptima edición ed.
- [16] TORAPAVA N, RADKEVICH A, DAVYDOV D, et. al. Composition and structure of polynuclear chromium (III) hydroxo complexes. *Inorg. Chem.* 2009; 48(21): 10383-10388.
- [17] DRLJACA A, SPICCIA L. Early stages of the hydrolysis of chromium (III) in aqueous solution-Xi. Kinetics of formation of hexamer from trimer and tetramer from monomer and trimer. *Polyhedron.* 1996; 15(17): 2875-2886.
- [18] DAVYDOV D, TITOV A, TOROPOVA N. The effect of complexing anions on the formation of polynuclear hydroxocomplexes of Cr(III) in Aqueous Solution. *Journal of Molecular Liquids.* 2007; 131-132: 168-172.
- [19] RAI D, MOORE D, HESS NJ, et. al. Chromium (III) hydroxide solubility in the aqueous $\text{Na}^+-\text{OH}^--\text{H}_2\text{PO}_4-\text{HPO}_4^{2-}-\text{PO}_3^{2-}-\text{H}_2\text{O}$ system: a thermodynamic model. *J Solution Chem.* 2004; 33(10): 1213-1242.
- [20] VASOVIĆ DD, STOJAKOVIĆ DR. Preparation and properties of some amorphous chromium (III) phosphates. *Journal of Non-Crystalline Solids.* 1989; 109(1): 129-132.

Recibido: 1 de diciembre de 2014

Aceptado: 23 de abril 2015