

UFSM

Tese de Doutorado

**DETERMINAÇÃO DE ARSÊNIO E CROMO EM INSUMOS
FARMACÊUTICOS CONTENDO ENXOFRE POR
ESPECTROMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA COM
FORNO DE GRAFITE E ANÁLISE DIRETA DE AMOSTRAS
SÓLIDAS**

Rodrigo Cordeiro Bolzan

PPGQ

Santa Maria, RS – Brasil

2007

**DETERMINAÇÃO DE ARSÊNIO E CROMO EM INSUMOS
FARMACÊUTICOS CONTENDO ENXOFRE POR
ESPECTROMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA COM
FORNO DE GRAFITE E ANÁLISE DIRETA DE AMOSTRAS
SÓLIDAS**

por

Rodrigo Cordeiro Bolzan

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Química Analítica**.

PPGQ

Santa Maria, RS – Brasil

17 de setembro de 2007

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA A TESE

**“DETERMINAÇÃO DE ARSÊNIO E CROMO EM INSUMOS
FARMACÊUTICOS CONTENDO ENXOFRE POR
ESPECTROMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA COM
FORNO DE GRAFITE E ANÁLISE DIRETA DE AMOSTRAS
SÓLIDAS”**

ELABORADA POR

RODRIGO CORDEIRO BOLZAN

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM
QUÍMICA – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: QUÍMICA ANALÍTICA

COMISSÃO EXAMINADORA

Dr. Érico Marlon de Moraes Flores – Orientador (UFSM -RS)

Dra. Ana Rita de Araujo Nogueira (Embrapa – Pecuária Sudeste - SP)

Dr. Sergio Roberto Mortari (UNIFRA - RS)

Dr. Adilson Ben da Costa (UNISC - RS)

Dr. Valderi Luiz Dressler (UFSM - RS)

Santa Maria, 17 de setembro de 2007.

Quem acreditou, no amor, no sorriso, na flor,
Então sonhou, sonhou...
E perdeu a paz, o amor, o sorriso e a flor,
Se transformam depressa demais.
Quem, no coração, abrigou a tristeza de ver,
Tudo isto se perder
E, na solidão, procurou um caminho e seguiu,
Já descrente de um dia feliz.
Quem chorou, chorou, e tanto que seu pranto já secou.
Quem depois voltou, ao amor, ao sorriso e à flor,
Então tudo encontrou
Pois, a própria dor, revelou o caminho do amor,
E a tristeza acabou.

(Meditação, Antonio Carlos Jobim e Newton Mendonça)

AGRADECIMENTOS

Ao professor Érico, por ter me aceitado em seu grupo de pesquisa, pelo discernimento, conselhos, lições, dedicação, empenho, dinamismo, companheirismo e pela confiança, ações e qualidades que não levaram apenas à orientação neste trabalho, mas que serviram também na formação do cidadão, do professor, do pesquisador.

Aos meus pais, Jacinto e Elisabete, pela vida e pela compreensão e apoio incondicionais.

A Aneiza, dona dos olhos azuis nos quais encontrei meu porto seguro, pela compreensão, apoio e amor incondicionais.

Ao Juliano, amigo e colega, que ao me apresentar às possibilidades da química analítica, instigou o meu interesse por esta área.

Ao Julio, pela amizade e pelos bons conselhos durante a realização deste trabalho.

A equipe do Setor de Química Ambiental e Industrial, DQ-UFSM, pelo companheirismo.

À Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus de Frederico Westphalen, RS, pelo apoio e por possibilitar a realização deste trabalho.

SUMARIO

LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS.....	xiv
RESUMO.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
1. Introdução	1
2. Revisão da Literatura	4
2.1. Contaminação por metais pesados em produtos farmacêuticos.....	5
2.1.1. Arsênio e Cromo em medicamentos.....	7
2.2. Métodos oficiais para o controle de metais pesados em produtos farmacêuticos.....	9
2.2.1. Teste limite para metais pesados.....	9
2.2.2. Teste limite para arsênio.....	10
2.3. O sulfato de bário - características gerais.....	11
2.3.1. Teste limite para metais pesados para o sulfato de bário.....	11
2.3.2. Teste limite para arsênio para o sulfato de bário.....	11
2.4. A hidroclorotiazida - características gerais.....	12
2.4.1 Teste limite para metais pesados para hidroclorotiazida.....	12
2.5. Técnicas de espectrometria atômica.....	13
2.5.1. Determinação de metais pesados em produtos farmacêuticos empregando técnicas de espectrometria atômica.....	14
2.5.2. A espectrometria de absorção atômica com forno de grafite.....	16
2.5.2.1. Limites de detecção em GF AAS.....	17
2.5.2.2. Interferências em GF AAS.....	17
2.5.2.3. Sistemas de correção de sinal de fundo.....	18
2.5.2.3.1. Sistema de correção de sinal de fundo por fonte contínua.....	18
2.5.2.3.2. Sistema de correção de sinal de fundo por efeito Zeeman.....	20
2.5.2.3.3. A determinação de arsênio por GF AAS.....	22
2.5.2.3.4. Mecanismo de atomização do As em GF AAS.....	22
2.5.2.3.5. A determinação de Cr por GF AAS.....	23
2.5.2.3.6. Mecanismo de atomização do Cr em GF AAS.....	24
2.5.2.3.7. O uso de modificadores químicos em GF AAS.....	25

2.5.2.3.7.1.	O uso de modificadores químicos na determinação de As por GF AAS.....	27
2.5.2.3.7.2.	O uso de modificadores químicos na determinação de Cr por GF AAS.....	28
2.5.2.4.	O uso do hidrogênio em GF AAS.....	29
2.5.2.5.	Preparo de amostras para análise por espectrometria atômica	30
2.5.2.6.	A análise direta de sólidos por GF AAS.....	32
3.	Materiais e Métodos.....	35
3.1.	Instrumentação e condições operacionais.....	35
3.2.	Amostras e reagentes.....	36
3.3.	Procedimentos.....	37
3.3.1.	Determinação de As em sulfato de bário e em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS.....	37
3.3.2.	Determinação de Cr em sulfato de bário por DSS-GF AAS.....	37
3.4.	Preparo das amostras de sulfato de bário e de hidroclorotiazida para análise por ICP OES, ICP-MS e GF AAS convencional.....	38
3.5.	Análise estatística.....	39
4.	Apresentação e Discussão dos Resultados.....	41
4.1.	Determinação de arsênio em sulfato de bário e em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS.....	41
4.1.1.	Curvas de pirólise e de atomização para As em sulfato de bário e em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS.....	41
4.1.2.	Curvas de pirólise e de atomização para As em sulfato de bário por DSS-GF AAS.....	41
4.1.3.	Curvas de pirólise e de atomização para As em hidroclorotiazida por D ₂ -DSS-GF AAS.....	43
4.1.4.	Curvas de pirólise e de atomização para As em hidroclorotiazida por Zeeman-DSS-GF AAS.....	44
4.1.5.	Efeito do hidrogênio na determinação de As por DSS-GF AAS.....	48
4.1.5.1.	Efeito do hidrogênio na determinação de As em sulfato de bário por D ₂ -DSS-GF AAS.....	48
4.1.5.2.	Efeito do hidrogênio na determinação de As em sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS.....	52
4.1.5.2.1	Efeito do hidrogênio sobre a determinação de As por Zeeman-GF AAS.....	54

4.1.5.2.2.	Efeito do paládio sobre o sinal analítico e sinal de fundo para As em sulfato de bário, com adição de hidrogênio na etapa de pirólise, por Zeeman-DSS-GF AAS.....	56
4.1.5.3.	Efeito do hidrogênio na determinação de As em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS.....	57
4.1.5.4.	Efeito do hidrogênio na determinação de As em hidroclorotiazida por D ₂ -DSS-GF AAS.....	59
4.1.5.5.	Efeito do hidrogênio na determinação de As em hidroclorotiazida por Zeeman-DSS-GF AAS.....	62
4.1.5.5.1.	Efeito do paládio sobre o sinal analítico e de fundo As em hidroclorotiazida, com adição de hidrogênio na etapa de pirólise, por Zeeman-DSS-GF AAS.....	63
4.1.6.	Efeito da massa de amostra na determinação de As em sulfato de bário por D ₂ -DSS-GF AAS.....	64
4.1.7.	Efeito da massa de amostra na determinação de As em sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS.....	65
4.1.8.	Efeito da massa de amostra na determinação de As em hidroclorotiazida por D ₂ -DSS-GF AAS.....	66
4.1.9.	Efeito da massa de amostra na determinação de As em hidroclorotiazida por Zeeman-DSS-GF AAS.....	67
4.1.10.	Condições otimizadas para o procedimento proposto para determinação de As em BaSO ₄ e em hidroclorotiazida.....	68
4.1.10.1.	Condições otimizadas para o procedimento proposto para determinação de As em BaSO ₄ por Zeeman-DSS-GF AAS.....	70
4.1.10.2.	Condições otimizadas para o procedimento proposto para determinação de As em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS.....	71
4.1.11.	Aplicação do procedimento proposto por DSS-GF AAS para determinação de As na análise de sulfadiazina e de furosemida.....	73
4.2.	Determinação de Cr em sulfato de bário por DSS-GF AAS.....	77
4.2.1.	Curva de pirólise e de atomização para Cr em sulfato de bário por DSS-GF AAS.....	77
4.2.2.	Efeito da taxa de aquecimento do forno de grafite na atomização sobre o sinal de Cr em BaSO ₄ por D ₂ -DSS-GF AAS.....	83
4.2.3.	Efeito de modificadores químicos na determinação de Cr em sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS.....	85
4.2.4.	Efeito da massa de amostra na determinação de Cr em sulfato de bário por DSS-GF AAS.....	88

4.2.4.1.	Efeito da massa de amostra na determinação de Cr em sulfato de bário por D ₂ -DSS-GF AAS.....	88
4.2.4.2.	Efeito da massa de amostra na determinação de Cr em sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS.....	89
4.2.5.	Efeito do sulfato de bário sobre a degradação da plataforma de grafite.....	90
4.2.6.	Condições otimizadas para o procedimento proposto para Cr em BaSO ₄	92
5.	Conclusão	96
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estrutura da hidroclorotiazida.....	12
Figura 2.	Diagrama dos procedimentos avaliados para determinação de As em sulfato de bário e hidroclorotiazida, e de cromo em sulfato de bário por DSS-GF AAS.....	38
Figura 3.	Diagrama dos procedimentos para determinação de As em sulfato de bário e hidroclorotiazida, e de cromo em sulfato de bário após extração/digestão das amostras.....	39
Figura 4.	Amostras de sinais analíticos e de fundo para arsênio em sulfato de bário.....	42
Figura 5.	Curva de pirólise e de atomização para arsênio em hidroclorotiazida por D ₂ -DSS-GF AAS.....	44
Figura 6.	Amostras de sinais analíticos para arsênio em hidroclorotiazida, por D ₂ -DSS-GF AAS.....	45
Figura 7.	Curva de pirólise e de atomização para arsênio em hidroclorotiazida por Zeeman-DSS-GF AAS.....	46
Figura 8.	Amostras de sinais analíticos para arsênio em hidroclorotiazida por Zeeman-DSS-GF AAS.....	47
Figura 9.	Efeito da adição de hidrogênio na etapa de pirólise sobre os sinais analíticos e de fundo para arsênio em sulfato de bário por DSS-GF AAS.....	49
Figura 10.	Curva de pirólise e de atomização para arsênio em sulfato de bário, por D ₂ -DSS-GF AAS.....	50
Figura 11.	Efeito da temperatura de atomização sobre o perfil dos sinais analíticos e de fundo para arsênio em sulfato de bário por D ₂ -DSS-GF AAS.....	51
Figura 12.	Efeito de hidrogênio introduzido no tubo de grafite durante a fase de pirólise sobre o sinal analítico de arsênio por Zeeman-DSS-GF AAS em BaSO ₄	52
Figura 13.	Curva de pirólise e de atomização para arsênio em sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS.....	53
Figura 14.	Amostra de sinal analítico (vermelho) e de fundo (azul) para arsênio em sulfato de bário (0,293 mg) por Zeeman-DSS-GF AAS.....	54
Figura 15.	Curva de pirólise e de atomização para arsênio por Zeeman- GF AAS.....	55

Figura 16.	Efeito da introdução de hidrogênio no tubo de grafite na fase de pirólise sobre a curva de pirólise e de atomização para arsênio por Zeeman-GF AAS.....	56
Figura 17.	Efeito de paládio sobre o sinal analítico normalizado de As por Zeeman DSS-GF AAS em BaSO ₄	57
Figura 18.	Efeito de hidrogênio introduzido no tubo de grafite durante a fase de pirólise sobre o sinal analítico normalizado de arsênio por D ₂ -DSS-GF AAS em hidroclorotiazida.....	58
Figura 19.	Efeito de hidrogênio introduzido no tubo de grafite durante a fase de pirólise sobre o sinal analítico normalizado de arsênio por Zeeman-DSS-GF AAS em hidroclorotiazida.....	58
Figura 20.	Amostra de sinal analítico para arsênio em hidroclorotiazida por Zeeman-DSS-GF AAS.....	59
Figura 21.	Efeito da introdução de hidrogênio no tubo de grafite na fase de pirólise sobre a curva de pirólise e de atomização para arsênio em hidroclorotiazida por D ₂ -DSS-GF AAS.....	60
Figura 22.	Amostras de sinais analíticos para arsênio em hidroclorotiazida por D ₂ -DSS-GF AAS.....	61
Figura 23.	Efeito da introdução de hidrogênio no tubo de grafite na fase de pirólise sobre a curva de pirólise e de atomização para arsênio em hidroclorotiazida por Zeeman-DSS-GF AAS.....	62
Figura 24.	Efeito de paládio sobre o sinal analítico normalizado de arsênio por D ₂ -DSS-GF AAS em hidroclorotiazida.....	64
Figura 25.	Efeito de paládio sobre o sinal analítico normalizado de arsênio por Zeeman-DSS-GF AAS em hidroclorotiazida.....	64
Figura 26.	Influência da massa de amostra (BaSO ₄) nos resultados analíticos para determinação de As pelo método proposto por D ₂ -DSS-GF AAS.....	65
Figura 27.	Influência da massa de amostra (BaSO ₄) nos resultados analíticos para determinação de As pelo método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS.....	66
Figura 28.	Influência da massa de amostra (hidroclorotiazida) nos resultados analíticos para determinação de As pelo método proposto por D ₂ -DSS-GF AAS.....	67
Figura 29.	Influência da massa de amostra (hidroclorotiazida) nos resultados analíticos para determinação de As pelo método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS.....	68
Figura 30.	Curva de calibração para As, utilizando o método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS.....	70
Figura 31.	Curva de calibração para As, utilizando o método proposto por D ₂ -DSS-GF AAS.....	72
Figura 32.	Curva de calibração para As, utilizando o método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS.....	73

Figura 33.	Estrutura química dos princípios ativos contendo enxofre.....	74
Figura 34.	Amostras de sinais analíticos para arsênio em princípios ativos de medicamentos contendo enxofre em sua estrutura, por D ₂ -DSS-GF AAS.....	75
Figura 35.	Amostras de sinais analíticos para arsênio em princípios ativos de medicamentos contendo enxofre em sua estrutura, por Zeeman-DSS-GF AAS.....	76
Figura 36.	Curva de pirólise e de atomização para cromo em sulfato de bário D ₂ -DSS-GF AAS.....	78
Figura 37.	Curva de pirólise e de atomização para cromo em sulfato de bário, por Zeeman-DSS-GF AAS.....	79
Figura 38.	Efeito da temperatura de atomização sobre o perfil do sinal analítico do Cr em BaSO ₄ , por D ₂ -DSS-GF AAS.....	81
Figura 39.	Sinais analíticos e de fundo para cromo por Zeeman-DSS-GF AAS.....	82
Figura 40.	Efeito da taxa de aquecimento (rampa) da etapa de atomização sobre o sinal analítico do Cr em sulfato de bário por D ₂ -DSS-GF AAS.....	84
Figura 41.	Efeito de modificadores químicos sobre o sinal analítico e de fundo na determinação de Cr por Zeeman-DSS-GF AAS em BaSO ₄	86
Figura 42.	Efeito de modificadores químicos sobre o sinal analítico e de fundo na determinação de Cr por Zeeman-DSS-GF AAS em BaSO ₄	87
Figura 43.	Influência da massa de amostra (BaSO ₄) nos resultados analíticos para determinação de Cr pelo método proposto por D ₂ -DSS-GF AAS.....	89
Figura 44.	Influência da massa de amostra (BaSO ₄) nos resultados analíticos para determinação de Cr pelo método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS.....	90
Figura 45.	Variação da massa da plataforma durante a determinação de cromo em sulfato do bário por Zeeman-DSS-GF AAS.....	91
Figura 46.	Efeito do rompimento do revestimento de grafite pirolítico da superfície da plataforma amostradora sobre o sinal analítico e de fundo para cromo por Zeeman-DSS-GF AAS.....	92
Figura 47.	Curva de calibração para Cr, utilizando o método proposto por D ₂ -DSS-GF AAS.....	93
Figura 48.	Curva de calibração para Cr, utilizando o método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS.....	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Programa de aquecimento do forno de grafite para determinação de arsênio em sulfato de bário por DSS-GF AAS.....	69
Tabela 2.	Programa de aquecimento do forno de grafite para determinação de arsênio em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS.....	69
Tabela 3.	Resultados para a determinação de arsênio em sulfato de bário ($\mu\text{g g}^{-1}$) pelo procedimento proposto por Zeeman-DSS-GF AAS, por GF AAS convencional, por ICP-MS e por ICP OES após extração.....	71
Tabela 4.	Resultados para a determinação de arsênio em hidroclorotiazida ($\mu\text{g g}^{-1}$) pelo procedimento proposto por D ₂ -DSS-GF AAS, Zeeman-DSS-GF AAS, por GF AAS convencional, por ICP-MS e por ICP OES após digestão.....	72
Tabela 5.	Programa de aquecimento do forno de grafite para determinação de cromo em sulfato de bário por DSS-GF AAS, sem modificador químico.....	88
Tabela 6.	Resultados para a determinação de cromo em sulfato de bário ($\mu\text{g g}^{-1}$) pelo procedimento proposto por DSS-GF AAS com corretor de fundo por efeito Zeeman e com corretor de fundo por fonte contínua, por ICP OES e por GF AAS convencional após extração.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS

AFS, espectrometria de fluorescência atômica, do inglês *Atomic Fluorescence Spectrometry*.

CV AAS, espectrometria de absorção atômica com vapor frio, do inglês *Cold Vapor Atomic Absorption Spectrometry*.

D₂-DSS-GF AAS, análise direta de amostras sólidas por espectrometria de absorção atômica com atomização em forno de grafite e sistema de correção de fundo por fonte contínua (lâmpada de deutério, D₂).

D₂-GF AAS, espectrometria de absorção atômica com atomização em forno de grafite e sistema de correção de fundo por fonte contínua (lâmpada de deutério, D₂).

DSS-GF AAS, análise direta de amostras sólidas por espectrometria de absorção atômica com atomização em forno de grafite, do inglês *Direct Solid Sampling Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry*.

E_{max}, Intensidade máxima do campo magnético.

EP, farmacopéia europeia, do inglês *European Pharmacopoeia*.

FAAS, espectrometria de absorção atômica em chama, do inglês *Flame Atomic Absorption Spectrometry*.

FAES, espectrometria de emissão atômica por chama, do inglês *Flame Atomic Emission Spectrometry*.

GF AAS, espectrometria de absorção atômica com atomização em forno de grafite, do inglês, *Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry*.

HG AAS, espectrometria de absorção atômica com geração de hidretos, do inglês *Hydride Generation Atomic Absorption Spectrometry*.

IARC, agência internacional de pesquisa sobre câncer, do inglês *International Agency for Research on Cancer*.

ICP-MS, espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado, do inglês *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*.

ICP OES, espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado, do inglês *Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry*.

INAA, análise por ativação neutrônica instrumental, do inglês *Instrumental Neutronic Activation Analysis*.

OMS, Organização Mundial da Saúde.

PGM, modificadores químicos do grupo da platina, do inglês *Platinum Group Modifiers*.

STPF, do inglês *Stabilized Temperature Platform Furnace*.

T_a, temperatura de atomização.

T_p, temperatura de pirólise.

USP, farmacopéia americana, do inglês *The United States Pharmacopeia*.

Zeeman-DSS-GF AAS, análise direta de amostras sólidas por espectrometria de absorção atômica com atomização em forno de grafite e sistema de correção de fundo por efeito Zeeman.

Zeeman-GF AAS, espectrometria de absorção atômica com atomização em forno de grafite e sistema de correção de fundo por efeito Zeeman.

RESUMO

Neste trabalho foi desenvolvido um procedimento para determinação de arsênio em sulfato de bário e em hidroclorotiazida e de cromo em sulfato de bário, por análise direta de amostras sólidas (DSS) e espectrometria de absorção atômica com forno de grafite (GF AAS) utilizando-se os sistemas de correção de fundo por efeito Zeeman e por fonte contínua (D_2). Os resultados obtidos pelo procedimento proposto foram comparados com os obtidos por GF AAS, espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) e espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES) após extração/digestão das amostras.

Os resultados demonstraram que a determinação de arsênio em sulfato de bário por DSS-GF AAS é possível, desde que as interferências provocadas pela matriz da amostra sejam eliminadas através da introdução de hidrogênio no tubo de grafite durante a etapa de pirólise e com o uso de paládio como modificador químico. Arsênio pode ser determinado em sulfato de bário através de DSS-GF AAS apenas quando foi utilizado o sistema de correção de fundo por efeito Zeeman.

Arsênio pode ser determinado em hidroclorotiazida através de DSS-GF AAS com o uso dos dois sistemas de correção de sinal de fundo utilizados, paládio como modificador químico e introdução de hidrogênio na etapa de pirólise.

Foi possível a determinação de cromo em sulfato de bário através de DSS-GF AAS com o uso dos dois sistemas de correção de sinal de fundo, apesar da elevada degradação da plataforma, sem o uso de modificadores químicos.

Os resultados obtidos para arsênio em sulfato de bário e hidroclorotiazida por DSS-GF AAS estão de acordo com os obtidos por GF AAS e ICP-MS após extração/digestão das amostras, enquanto que os resultados obtidos para determinação de cromo em sulfato de bário por DSS-GF AAS estão de acordo com os obtidos por ICP OES e GF AAS, após extração.

Entre as principais vantagens do procedimento proposto pode-se citar a ausência do preparo das amostras, enquanto que para ICP OES e ICP-MS esta etapa é, normalmente, imprescindível. Ademais, foi possível a calibração utilizando soluções de referência aquosas, não havendo a necessidade de utilização de materiais de referência certificados para este fim.

ABSTRACT

In this work a procedure was developed using direct solid sampling (DSS) and graphite furnace atomic absorption spectrometry (GF AAS). The study was applied to the determination of As in hydrochlorothiazide and barium sulfate and of chromium in barium sulfate using Zeeman effect and continuum source (D_2) background correction systems. Results were compared with those obtained using GF AAS, inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) and inductively coupled plasma atomic emission spectrometry (ICP OES) after extraction/digestion of the samples. Results demonstrated that the determination of arsenic in barium sulfate by DSS-GF AAS is possible if the interferences generated by the matrix of the sample are eliminated through the hydrogen introduction in the graphite tube during the pyrolysis step and with the use of palladium as chemical modifier. Arsenic can be only determined in barium sulfate through DSS-GF AAS when the Zeeman effect background correction system was used. Arsenic can be determined in hydrochlorothiazide by DSS-GF AAS using both of the two background correction systems, palladium as chemical modifier and hydrogen introduction in the stage of pyrolysis. Although the intense degradation of graphite platform, Cr determination was feasible in barium sulfate by DSS-GF AAS with the use of the two background correction systems without the use of chemical modifier. Results obtained for arsenic in barium sulfate and hydrochlorothiazide by DSS-GF AAS are in agreement with those from GF AAS and ICP-MS after extraction/digestion of the samples, whereas the results obtained for chromium determination in barium sulfate for DSS-GF AAS are in agreement with those from ICP OES and GF AAS, after extraction.

Among the main advantages of the proposed procedure is the absence of the sample preparation step, whereas for ICP OES and ICP-MS this step is normally essential. In addition, it was possible to carry out the calibration by using aqueous reference solutions without the use of certified reference materials for this purpose.

1. INTRODUÇÃO

A presença de metais pesados, como o arsênio e o cromo, em medicamentos tem sido relatada na literatura para diversos produtos farmacêuticos. Atualmente, a determinação de metais pesados em matérias-primas e produtos farmacêuticos descrita nas farmacopéias envolve testes para o grupo “metais pesados” em vez de testes selecionados para a detecção de elementos específicos. Os testes recomendados para tal empregam soluções de sulfeto de hidrogênio ou tioacetamida, que produzem precipitados coloridos e cuja intensidade é confrontada, normalmente, por comparação visual com uma solução de referência de chumbo de concentração conhecida.

De acordo com a USP 30 (USP, Farmacopéia Americana, 30ª edição), os elementos que tipicamente respondem ao teste são Pb, Hg, Bi, As, Sb, Sn, Cd, Ag, Cu e Mo. Entretanto, estes testes possuem o inconveniente de trazer apenas uma informação semi-quantitativa para alguns elementos, pois o desenvolvimento de cor será proporcional ao somatório dos precipitados metálicos que porventura ocorrerem nas condições mencionadas, sem a informação de qual elemento específico está contribuindo para a cor. Evidentemente, esta informação é limitada, pois se houver apenas molibdênio ou arsênio como contaminante, mas em níveis que ultrapassem o limite, o teste apenas apontará este resultado, apesar da toxicidade dos elementos tomados como exemplo ser muito diferente. Além disso, existe uma dependência da acuidade visual do operador, pois a detecção é feita por comparação direta com uma solução de chumbo (a comparação visual sempre é sujeita a erros do operador e do grau de luminosidade do ambiente). O teste também não permite o conhecimento da

concentração individual da maior parte dos elementos suspeitos como contaminantes. Isto permitiria inferir aspectos importantes, como procedência dos lotes de matéria-prima, possibilidade de contaminação pelo maquinário etc.

Alguns elementos importantes do ponto de vista toxicológico, como o cromo, não formam precipitados com soluções de tioacetamida e de sulfeto de hidrogênio. Ademais, os testes são sujeitos a interferências e os reagentes (tioacetamida e H_2S) são tóxicos e instáveis, devendo ser preparados no dia da determinação.

Na literatura, vários artigos descrevem a utilização das técnicas de espectrometria atômica para a determinação de metais pesados em medicamentos. A espectrometria de absorção atômica com atomização em forno de grafite (GF AAS) tem sido a técnica mais empregada para determinação de metais neste tipo de amostra, principalmente devido à elevada sensibilidade. As aplicações convencionais da GF AAS envolvem procedimentos prévios de decomposição ou a diluição direta das amostras em solventes aquosos.

Por outro lado, a análise direta de sólidos em espectrometria de absorção atômica com forno de grafite (DSS-GF AAS) tem sido pouco empregada, apesar de representar uma boa alternativa aos métodos convencionais de análise, onde problemas relacionados a baixos limites de detecção ou dificuldades de decomposição da amostra estejam presentes.

O sulfato de bário é utilizado freqüentemente como contraste radiológico e é insolúvel em água e em outros solventes mesmo sob aquecimento, enquanto a hidroclorotiazida, utilizada como princípio ativo em medicamentos diuréticos, é insolúvel em água. Estas características tornam necessário o desenvolvimento de procedimentos de análise destes insumos por DSS-GF AAS, visto que sua análise por simples dissolução ser praticamente impossível. Assim, tendo em vista os pressupostos acima, este trabalho tem por objetivo o desenvolvimento de um procedimento por DSS-GF AAS para (i) a determinação de arsênio em sulfato de bário e em hidroclorotiazida, substâncias que contém em sua estrutura o elemento enxofre, um conhecido interferente na determinação de As por GF AAS, e (ii) a determinação de cromo em sulfato de bário, um elemento de difícil determinação em amostras inorgânicas por GF AAS, devido à formação de carbeto. O sulfato de bário e a hidroclorotiazida foram escolhidos neste trabalho devido ao seu uso disseminado, baixa solubilidade em água e, também, pela necessidade de controle de metais pesados em baixa concentração.

Os resultados obtidos para o procedimento por DSS-GF AAS foram comparados com os obtidos por GF AAS, espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES) e espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS), após prévia extração/digestão das amostras em sistema fechado.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão bibliográfica aqui apresentada encontra-se subdividida em cinco partes, compreendendo os principais assuntos abordados neste trabalho. Na primeira parte, procurou-se descrever alguns relatos da presença de metais pesados em produtos farmacêuticos, salientando a necessidade do controle de qualidade. Na segunda parte é feita uma descrição e avaliação crítica das metodologias oficiais normalmente empregadas na determinação de metais pesados. Na terceira e na quarta partes é feita uma descrição breve do sulfato de bário e da hidroclorotiazida, respectivamente, e dos procedimentos para o controle de metais pesados nestas substâncias em compêndios oficiais. Na quinta parte, buscou-se revisar as principais técnicas de espectrometria atômica utilizados para a determinação de metais pesados, empregando a GF AAS com e sem a introdução direta de amostras sólidas.

Ao longo deste trabalho, quando as concentrações dos ácidos HNO_3 , HCl , H_2SO_4 e HClO_4 , não forem discriminadas, estes se referem aos ácidos concentrados (65%, $d = 1,40 \text{ g mL}^{-1}$; 37%, $d = 1,19 \text{ g mL}^{-1}$; 96%, $d = 1,84 \text{ g mL}^{-1}$; 72%; $d = 1,67 \text{ g mL}^{-1}$, respectivamente).

2.1. Contaminação por metais pesados em produtos farmacêuticos

Existem várias definições de metais pesados, algumas delas incompletas e outras sujeitas a interpretações duvidosas. Uma definição mais recente, descrita por Hawkes⁴⁷, define metais pesados como sendo os elementos contidos nos grupos 3 a 16 e que estão no período 4 e sucessivos da tabela periódica, sendo que esta classificação será seguida neste trabalho.

Apesar da importância do controle dos teores de metais pesados em medicamentos, relativamente poucos trabalhos têm sido publicados. Steenkamp e Coetzee¹³² encontraram 61,3 $\mu\text{g g}^{-1}$ de Pb em metformina. Em ervas medicinais, até 5,36 $\mu\text{g g}^{-1}$ de Hg e 12,4 $\mu\text{g g}^{-1}$ de Pb foram encontrados.¹³³ Mercúrio, chumbo e cobre foram determinados por Chow *et al.*²⁹ em cápsulas e comprimidos a base de ervas medicinais, encontrando até 12,8 $\mu\text{g g}^{-1}$ de Pb, 45,1 $\mu\text{g g}^{-1}$ de Hg e 65,3 $\mu\text{g g}^{-1}$ de Cu. Wu *et al.*¹⁷⁷ relataram dois casos de envenenamento por Pb em habitantes de Taiwan, que foi causado pelo uso de uma planta medicinal chinesa em pó (Cordyceps), que continha teores de 414 $\mu\text{g g}^{-1}$ no primeiro caso e 20.000 $\mu\text{g g}^{-1}$ no segundo. Cádmio foi determinado em plantas medicinais coletadas em mercados egípcios por Abou-Arab *et al.*¹, em que foram encontrados teores em torno de 0,3 $\mu\text{g g}^{-1}$ em hortelã e 0,2 $\mu\text{g g}^{-1}$ em camomila. Belakova *et al.*⁷ encontraram até 8,7 $\mu\text{g g}^{-1}$ de Pb em fitoterápicos. Carnevale e Jackson²⁴ determinaram alumínio em soluções injetáveis, encontrando até 334 $\mu\text{g L}^{-1}$ de Al em cloreto de sódio 0,9%, 77,7 $\mu\text{g L}^{-1}$ de Al em glicose 5% e 1134 $\mu\text{g L}^{-1}$ de Al em glicose 50%, sendo que o limite máximo permitido na maioria das farmacopéias é 10 $\mu\text{g L}^{-1}$.

Em argilas para uso farmacêutico, Mascolo *et al.*⁸³ encontraram 46 $\mu\text{g g}^{-1}$ de Ce, 8 $\mu\text{g g}^{-1}$ de Pb e 24 $\mu\text{g g}^{-1}$ de V. Cromo, em concentrações maiores que 20

⁴⁷ Hawkes, S.J.; J. Chem. Ed. 74 (1997) 1374.

¹³² Steenkamp, P.A.; Coetze, P.P.; Fresenius J. Anal. Chem. 346 (1993) 1017-1021.

¹³³ Steenkamp, V.; Arb, M.; Stewart, M.J.; Forensic Sci. Int. 114 (2000) 89-95.

²⁹ Chow, P.Y.T. *et al.*; Analyst 120 (1995) 1221-1223.

¹⁷⁷ Wu, T.N. *et al.*; Sci. Tot. Environ. 182 (1996) 193-195.

¹ Abou-Arab, A.A.K. *et al.*; Food Chem. 67 (1999) 357-363.

⁷ Belakova, M.; Havranek, E.; Bumbalova, A.; J. Radioanal. Nucl. Chem. Lett. 201 (1995) 431-437.

²⁴ Carnevale, J.; Jackson, P.E.; J. Chromatogr. A 671 (1994) 115-120.

⁸³ Mascolo, N.; Summa, V.; Tateo, F.; Appl. Clay Sci. 15 (1999) 491-500.

vezes a concentração sérica normal foi encontrado em pacientes tratados com soluções de nutrição parenteral total.⁷⁴ Wagner *et al.*¹⁶³ encontraram 3 $\mu\text{g g}^{-1}$ de As e 11 $\mu\text{g g}^{-1}$ de Tl em insulina humana. Pravda e Vytras¹¹¹ determinaram chumbo em intermediários e produtos finais de síntese de alguns produtos farmacêuticos, encontrando 1,0 $\mu\text{g g}^{-1}$ em ácido 5-aminoisoftálico, 7,0 $\mu\text{g g}^{-1}$ em ácido 5-hidroxiisoftálico, 3,3 $\mu\text{g g}^{-1}$ em ácido 4-aminobenzóico e 5,2 $\mu\text{g g}^{-1}$ em metil 4-aminobenzoato.

Outro fato importante é que alguns metais podem influenciar a estabilidade de certos fármacos, além de interagirem com certas substâncias presentes na formulação de um medicamento, alterando aspectos farmacocinéticos, principalmente de drogas administradas por via oral, tais como tetraciclina⁹⁶, levodopa²³, penicilinas e norfloxacino.¹⁰⁸ Tais substâncias sofrem diminuição na sua absorção quando administrados conjuntamente com produtos contendo íons metálicos divalentes e trivalentes, com conseqüente diminuição da biodisponibilidade destes fármacos. No caso do norfloxacino, por exemplo, a concentração sérica máxima do fármaco chega a 2,4 mg L^{-1} quando administrado isoladamente. Porém, ao ser administrado com concentrações equimolares de íons Zn^{2+} , Fe^{2+} e Al^{3+} , a concentração sérica máxima pode ser reduzida para até 0,35 mg L^{-1} perfazendo uma diminuição relativa de 67, 76 e de 85%, respectivamente.¹⁰⁸

Dentre os metais pesados, maior atenção será dada neste trabalho para arsênio e cromo, devido à importância toxicológica destes elementos, bem como aos recentes relatos de contaminação em produtos farmacêuticos.^{70,88,93,113,178,185}

⁷⁴ Leung, F.Y. *et al.*; 28 (1995) 297-302.

¹⁶³ Wagner, M. *et al.*; Spectrochim. Acta Part B 52 (1997) 961-965.

¹¹¹ Pravda, M.; Vytras, K.; J. Pharm. Biomed. Anal. 14 (1996) 765-771.

⁹⁶ Neuronen, P.J.; J. Drugs 11 (1976) 45-54.

²³ Campbell, N.R.C.; Hasinoff, B.; Clin. Pharmacol. Ther. 45 (1989) 220-225

¹⁰⁸ Osman, M.A. *et al.*; Clin. Pharmacol. Ther. 33 (1983) 465-470.

⁷⁰ Lásztity, A. *et al.*; Microchem. J. 73 (2002) 59-63.

⁸⁸ Milacic, R.; Benedik, M.; J. Pharm. Biomed. Anal. 18 (1999) 1029-1035.

⁹³ Ministério da Saúde do Brasil, Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana, FUNASA, Brasília, Brasil, 1999.

¹¹³ Raman, P.; Patino, L.C.; Nair, M.G.; J. Agric. Food. Chem. 52 (2004) 7822-7827.

¹⁷⁸ Wu, X. *et al.*; Anal. Chim. Acta 453 (2002) 311-323.

¹⁸⁵ Zachariadis, G.A.; Kapsimali, D.C.; J. Pharm. Biomed. Anal. 41 (2006) 1212-1219.

2.1.1. Arsênio e Cromo em medicamentos

A determinação de As em produtos farmacêuticos é importante para o controle de qualidade, devido a seus efeitos tóxicos e a capacidade de diminuir a estabilidade dos princípios ativos, mesmo em baixas concentrações.¹⁴³

Dentre os efeitos tóxicos decorrentes da exposição ao arsênio, pode-se relatar doenças de pele, doenças nos sistemas cardiovascular, nervoso, hepático, hematológico, endócrino e renal.^{52,104,105} Ainda, classificado como substância carcinogênica classe I para humanos pela OMS, o As está associado ao desenvolvimento de cânceres de pele, pulmão, bexiga, rins e de fígado.¹³⁰ Em vista dos riscos em potencial a saúde humana, o arsênio foi incluído na análise de rotina no teste limite para metais pesados pelas farmacopéias Americana e Européia.

Talvez um dos casos mais graves de contaminação por arsênio em medicamentos que aconteceu no Brasil foi o do antimoniato de meglumina. Este medicamento é empregado, ainda hoje, para o tratamento da leishmaniose, uma doença endêmica que atinge cerca de 88 países e cerca de 12 milhões de pessoas em todo o mundo.⁹³ Mais de 3 milhões de ampolas são comercializadas anualmente no país, cada uma contendo 5 mL de uma solução a 81.000 mg L⁻¹ de Sb(V). Como a maioria dos métodos oficiais empregados para o controle de metais pesados está baseada na precipitação com íon sulfeto, seu emprego para este medicamento é inviável, pois o Sb também precipita com este íon. Sendo assim, a única maneira de determinar o teor de metais pesados no antimoniato de meglumina foi através da utilização de métodos instrumentais que permitiram a determinação de elevados teores de Pb e As, chegando a 52,3 mg L⁻¹ e 84,6 mg

¹⁴³ Tsalev, D.L.; In: Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice, Progress in Analytical Methodology, vol. III, CRC Press, Boca Raton, FL (1995), 19–31.

⁵² Hughes, M.F.; Toxicol. Lett. 133 (2002) 1-16.

¹⁰⁴ NRC, 1999. Arsenic in drinking water. In: Water, S.O.A.I.D., Toxicology, C.O.T.B.O.E.S.A., Sciences, C.O.L. (Eds.). National Academy Press, Washington, DC

¹⁰⁵ Nriagu, J.O.; Arsenic in the Environment. Part II. Human Health and Ecosystem Effects, Wiley & Sons, Inc. 1994.

¹³⁰ Smith, A.H.; Lingas, E.O.; Rahman, M.; Bull. World Health Organ. 78 (2000), 1093-1103.

⁹³ Ministério da Saúde do Brasil, Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana, FUNASA, Brasília, Brasil, 1999.

L⁻¹, respectivamente.⁴¹ Atualmente, o controle de metais pesados empregando métodos instrumentais para este medicamento já está descrito na Farmacopéia Brasileira, tanto para matéria-prima quanto para o produto acabado por espectrometria de absorção atômica com geração de hidretos (HG AAS).³⁹

Arsênio também foi determinado em amostras de fármacos da medicina tradicional chinesa¹⁷⁸, plantas medicinais¹¹³ e xaropes antitussígenos.¹⁸⁵

Ao contrário do observado para arsênio, o cromo no estado de oxidação 3+ é um dos elementos traços indispensáveis para o funcionamento adequado dos organismos vivos, possuindo função no metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas através de sua interferência na ação da insulina (como fator de tolerância à glicose).

Entre os elementos que precisam ser rotineiramente determinados em produtos farmacêuticos, o cromo é importante em vista de alguns riscos a saúde atribuídos à elevada ingestão de cromo, p. ex., aberrações cromossômicas, mutações, carcinogenicidade, e uma variedade de lesões no DNA.^{106,131} A Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) classifica os compostos que contem cromo no Grupo I (carcinogênicos para humanos).⁵⁵ Uma vez que a presença de cromo em medicamentos pode representar risco à saúde, vários artigos na literatura descrevem a determinação deste elemento em amostras de fármacos,⁷⁰ fluidos de diálise,⁸⁸ plantas medicinais,¹¹³ e xaropes.¹⁸⁵ Estes trabalhos mostram a necessidade de controle de Cr em produtos farmacêuticos e do desenvolvimento de procedimentos adequados a este controle, tendo em vista as tendências da química analítica moderna.

⁴¹ Flores, E.M.M.; Silva, F.E.B.; Santos, E.P.; Paula, F.R.; Barin, J.S.; Zanella, R.; Dressler, V.L.; Bittencourt, C.F.; *Spectrochim. Acta Part B* 57 (2002) 2095-2102

³⁹ Farmacopéia Brasileira, 4ª Edição, Parte II, Fascículo 4, Atheneu Editora São Paulo Ltda., 2002.

¹⁷⁸ Wu, X. *et al.*; *Anal. Chim. Acta* 453 (2002) 311-323.

¹¹³ Raman, P.; Patino, L.C.; Nair, M.G.; *J. Agric. Food. Chem.* 52 (2004) 7822-7827.

¹⁸⁵ Zachariadis, G.A.; Kapsimali, D.C.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* 41 (2006) 1212-1219.

¹⁰⁶ O'Brien, T.J.; Ceryak, S.; Patierno, S.R.; *Mutat. Res.: Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 533 (2003) 3-36.

¹³¹ Snow, E.T.; *Metal; Pharmacology & Therapeutics* 53 (1992) 31-65.

⁵⁵ International Agency for Research on Cancer (IARC); Lyon, France, 49 (1990), 17-36.

⁷⁰ Lásztity, A. *et al.*; *Microchem. J.* 73 (2002) 59-63.

⁸⁸ Milacic, R.; Benedik, M.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* 18 (1999) 1029-1035.

2.2. Métodos oficiais para o controle de metais pesados em produtos farmacêuticos

De um modo geral, em suas últimas edições, as farmacopéias americana e européia mencionam a exigência de testes limites para metais pesados em diversas matérias-primas e produtos acabados. Estes testes estão incluídos praticamente em todas as demais farmacopéias. No entanto, apesar de serem relatados poucos testes específicos para determinados elementos como, por exemplo, chumbo, mercúrio, níquel, arsênio etc., o teste geral para o grupo “metais pesados” é ainda freqüentemente empregado.

2.2.1. Teste limite para metais pesados

Entre os testes recomendados para o controle de qualidade de matérias-primas e produtos farmacêuticos, estão os testes para o grupo “metais pesados”. Os testes recomendados para tal (USP 30¹⁴⁷ e EP/2005³⁷) empregam soluções de sulfeto de hidrogênio ou tioacetamida, que produzem precipitados coloridos e cuja intensidade é confrontada, normalmente, por comparação visual com uma solução de referência de chumbo de concentração conhecida. De acordo com a USP 30,¹⁴⁷ os elementos que tipicamente respondem aos testes são Pb, Hg, Bi, As, Sb, Sn, Cd, Ag, Cu e Mo.

Estes testes não realizam a detecção de elementos específicos, possuindo o inconveniente de trazer apenas uma informação qualitativa para alguns elementos, pois o desenvolvimento de cor será proporcional ao somatório dos precipitados metálicos que porventura ocorrerem nas condições mencionadas, sem a informação de qual elemento específico está contribuindo para a cor. Além disso, existe uma dependência da acuidade visual do operador, pois a detecção é por comparação direta com uma solução de chumbo (a comparação visual sempre é sujeita a variações em vista do operador e do grau de luminosidade do ambiente). O teste também não permite o conhecimento da concentração individual da maior parte dos elementos suspeitos como contaminantes; isto não

¹⁴⁷ United States Pharmacopoeia, 30th ed., USP Convention, Rockville, MD, USA, 2007.

³⁷ European Pharmacopoeia, 5th ed., Council of Europe, Strasbourg, France, 2005.

permite inferir aspectos importantes, como procedência dos lotes de matéria-prima, possibilidade de contaminação pelo maquinário etc. Outro aspecto negativo, está relacionado ao precipitado de chumbo (PbS), utilizado como referência para comparação, que é preto, enquanto que o sulfeto de bismuto (Bi_2S_3) é marrom e os sulfetos de As, Cd e Sb são amarelos ou alaranjados. Isto pode complicar a comparação entre a amostra e a solução de referência de chumbo e, no caso destes elementos estarem presentes na amostra, concentrações relativamente elevadas poderiam não ser detectadas pelo teste.

Alguns elementos importantes do ponto de vista toxicológico (ou nutricional) não formam precipitados com soluções de tioacetamida e de sulfeto de hidrogênio (p. ex. Cr, W, V, Pd e Ti) ao passo que para outros (p. ex. Tl e Mn) o precipitado não é facilmente formado. Ademais, os testes são sujeitos a interferências e os reagentes (tioacetamida e H_2S) são tóxicos e instáveis, devendo ser preparados no dia da determinação.

2.2.2. Teste limite para arsênio

Para matérias-primas como o sulfato de bário, a farmacopéia europeia³⁷ relaciona a necessidade de realização do teste limite para arsênio, que pode ser realizado de duas formas, teste limite “A” e teste limite “B”.

O teste limite “A” consiste na geração de arsina a partir da dissolução da amostra em água, sendo após, adicionados HCl, SnCl_2 e KI, além de 5 g de zinco metálico. O frasco é imediatamente fechado com dispositivo que permite que estes vapores entrem em contato com papel previamente imerso em brometo de mercúrio. Após duas horas, a mancha no papel não deve ser mais intensa que a obtida por 1 mL de uma solução de As 1 ppm, analisada pelo mesmo método.

O teste limite “B” consiste na diluição da amostra em um tubo contendo ácido clorídrico, iodeto de potássio e ácido hipofosfórico. Esta mistura é aquecida em banho maria. A cor produzida não deve ser mais intensa do que a obtida através da análise de 0,5 mL de uma solução de arsênio 10 ppm através do mesmo teste.

Estes testes possuem o inconveniente de trazer apenas uma informação qualitativa. Além disso, esta informação é limitada, pois depende da interpretação

³⁷ European Pharmacopoeia, 5th. Ed., Council of Europe, Strasbourg, France, 2005.

subjetiva tomada por parte do operador, isto é, existe uma dependência da acuidade visual do operador, pois a detecção é por comparação direta com uma solução de arsênio (a comparação visual sempre é sujeita a variações em vista do operador e do grau de luminosidade do ambiente). Ainda, estes testes utilizam ampla variedade de reagentes, muitos deles agressivos a saúde do operador, e que são também fontes de contaminação para o método, além de aumentar a necessidade de manipulação da amostra pelo operador.

2.3. O sulfato de bário – características gerais

O sulfato de bário (BaSO_4) é uma matéria-prima extensamente usada na indústria farmacêutica, principalmente para a produção de suspensões a serem usadas como contraste radiológico (Celobar[®]). É um pó fino, branco, pesado, praticamente insolúvel em água e em solventes orgânicos, apresentando a seguinte composição percentual: Ba: 58,84%; O: 27,42%; S: 13,74%.

2.3.1. Teste limite para metais pesados para o sulfato de bário

Entre os testes necessários ao controle de qualidade do sulfato de bário, está a necessidade de realizar o teste limite para presença de metais pesados.^{37,39,147} Para realização deste teste a amostra precisa ser preparada, adicionando a amostra de sulfato de bário a uma solução de ácido acético diluído. Após, esta solução é levada à ebulição por cerca de 5 a 10 minutos. Após resfriamento, esta solução é filtrada, e uma alíquota do filtrado é utilizada para a realização do teste limite para presença de metais pesados. A quantidade máxima de metais pesados permitida é de 10 ppm.^{37,39,147}

2.3.2. Teste limite para arsênio em sulfato de bário

A farmacopéia européia³⁷ exige a realização de um teste limite para a presença de arsênio. Para a realização deste teste, a amostra precisa ser preparada, adicionando-a a um frasco contendo ácido nítrico e água. Esta mistura

³⁷ European Pharmacopoeia, 5th ed., Council of Europe, Strasbourg, France, 2005.

³⁹ Farmacopéia Brasileira, 4^a Edição, Parte II, Fascículo 4, Atheneu Editora São Paulo Ltda., 2002.

¹⁴⁷ United States Pharmacopoeia, 30th ed., USP Convention, Rockville, MD, USA, 2007.

é aquecida em banho-maria por 2 h. O resíduo, depois de filtrado, é lavado por decantação três vezes com água. O filtrado e a água proveniente das lavagens são reunidos e, após ser adicionado ácido sulfúrico, esta mistura é evaporada à secura em banho-maria sendo, depois, de aquecida até a evolução de fumos brancos. O resíduo é, então, diluído em ácido sulfúrico e água. Desta forma, a solução está pronta para o teste limite para arsênio, realizado como descrito no item 2.2.2. A concentração máxima de As permitida é de 2 ppm.

2.4. A hidroclorotiazida – características gerais

A hidroclorotiazida (6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido), Clorana[®], (Figura 1) é uma substância branca, cristalina, pouco solúvel em água, com a seguinte composição percentual: C: 28,24%; H: 2,71%; Cl: 11,91%; N: 14,11%; O: 21,49%; S: 21,54%. É um princípio ativo de ação diurética moderada, do grupo dos diuréticos benzotiazídicos. Essa substância foi obtida a partir da clorotiazida (Clotride[®]) a partir de modificações na estrutura básica sulfonamídica. Também pertencem a esse grupo de substâncias a ciclotiazida, a metilclorotiazida (Euduron[®]) a clortalidona (Higroton[®]) e a quinetazona, sendo que todos estes possuem, pelo menos, um átomo de enxofre em sua estrutura.

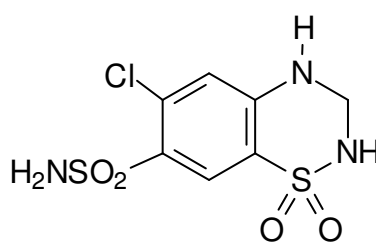


Figura 1. Estrutura da hidroclorotiazida.

2.4.1 Teste limite para metais pesados em hidroclorotiazida

Entre os testes necessários ao controle de qualidade da hidroclorotiazida, está a necessidade de realizar o teste limite para presença de metais pesados.^{37,39,147} Para realização do teste a amostra precisa ser digerida,

³⁷ European Pharmacopoeia, 5th ed., Council of Europe, Strasbourg, France, 2005.

³⁹ Farmacopéia Brasileira, 4^a Edição, Parte II, Fascículo 4, Atheneu Editora São Paulo Ltda., 2002.

¹⁴⁷ United States Pharmacopoeia, 30th ed., USP Convention, Rockville, MD, USA, 2007.

adicionando H_2SO_4 e HNO_3 , seguido de aquecimento em mufla (500-600 °C) por 2 h. Posteriormente, é adicionado HCl 6 mol L^{-1} . Após, esta solução é utilizada para realização do teste limite para presença de metais pesados. A quantidade máxima de metais pesados permitida é de 1 ppm.^{37,39,147}

2.5. Técnicas de espectrometria atômica

Dentre as diferentes técnicas de espectrometria atômica, vários princípios físicos diferentes são explorados para determinação de vários elementos, como por exemplo, absorção, emissão, fluorescência atômica, difração de raios-X, entre outros. Entretanto, as técnicas mais empregadas rotineiramente são aquelas que envolvem absorção atômica (espectrometria de absorção atômica com chama, F AAS; espectrometria de absorção atômica com vapor frio, CV AAS; HG AAS; GF AAS; emissão óptica (espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado, ICP-OES) e espectrometria de massa (espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado, ICP-MS). Os princípios de cada técnica, atualmente, estão bem estabelecidos e descritos em vários livros.^{57,94,102,172}

As técnicas de absorção atômica são bastante conhecidas e de uso difundido, pois foram umas das primeiras técnicas de espectrometria atômica a serem utilizadas para a determinação de diferentes elementos em baixas concentrações. As técnicas de F AAS e GF AAS são as que apresentam maior aplicação, podendo ser empregadas para a determinação de mais de 50 elementos. Já a HG AAS é limitada à determinação de elementos que formam hidretos voláteis, tais como As, Bi, Ge, In, Pb, Sb, Se, Sn e Te, enquanto a CV AAS é empregada apenas para a determinação de mercúrio. Apesar da F AAS poder ser aplicada praticamente para todos os elementos que a GF AAS, a faixa

³⁷ European Pharmacopoeia, 5th ed., Council of Europe, Strasbourg, France, 2005.

³⁹ Farmacopéia Brasileira, 4^a Edição, Parte II, Fascículo 4, Atheneu Editora São Paulo Ltda., 2002.

¹⁴⁷ United States Pharmacopoeia, 30th ed., USP Convention, Rockville, MD, USA, 2007.

⁵⁷ Jarvis, K.E.; Gray, A.L.; Houk, R.S.; Handbook of Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. Blackie, New York, 1992.

⁹⁴ Montaser, A.; Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, Wiley-VHC, New York (USA), 1998.

¹⁰² Nolte, J.; ICP Emission Spectrometry, A Practical Guide, Wiley-VCH Verlag, Alemanha, 2003.

¹⁷² Welz, B.; Sperling, M.; Atomic Absorption Spectrometry, VHC, 3rd ed., Weinheim, Germany, 1999.

de trabalho normalmente está em mg L^{-1} , o que torna difícil sua aplicação para a determinação de metais pesados em produtos farmacêuticos.

2.5.1. Determinação de metais pesados em produtos farmacêuticos empregando técnicas de espectrometria atômica

Dentre as diferentes técnicas de espectrometria atômica, a mais utilizada nas farmacopéias é a absorção atômica com chama. Se a USP 30¹⁴⁷ for utilizada como exemplo, podemos verificar que a espectrometria de absorção atômica com chama é utilizada em 88 monografias, principalmente para o doseamento e, em menor proporção, para a determinação de elementos presentes como impurezas. Isto se deve, provavelmente, aos limites de detecção da F AAS, que não permitem a determinação de contaminantes em níveis de traços. Neste caso, a GF AAS é preferida, porém, sendo recomendada em apenas 7 monografias. Já a ICP OES é recomendada em apenas 1 monografia (para a determinação de boro). Entretanto, nenhuma metodologia específica tem sido recomendada para a determinação dos elementos do grupo dos metais pesados empregando técnicas de espectrometria atômica.

Embora o uso das técnicas de espectrometria atômica seja relativamente restrito nas farmacopéias, muitos trabalhos têm sido descritos na literatura para a determinação de metais em produtos farmacêuticos. Quase uma centena de artigos pode ser encontrada empregando, principalmente, as técnicas de absorção atômica (F AAS, GF AAS HG AAS, CV AAS), emissão atômica (ICP OES) e espectrometria de massa (ICP-MS). Entretanto, cabe ressaltar que, apesar das vantagens das técnicas instrumentais, é necessário que a amostra seja preparada adequadamente para seu emprego, pois o uso da técnica instrumental não assegura, *de per se*, a qualidade da análise. Assim, muita importância deve ser dada, também, à etapa de preparo de amostras, que pode introduzir erros sistemáticos elevados no resultado final da análise.^{138,162}

Nas técnicas de espectrometria atômica, os elementos podem ser determinados individualmente, ao contrário do observado no ensaio-limite

¹⁴⁷ United States Pharmacopoeia, 30th ed., USP Convention, Rockville, MD, USA, 2007.

¹³⁸ Sulcek, Z.; Povondra, P.; Methods of Decomposition in Inorganic Analysis, CRC Press, Boca Raton, USA (1989).

¹⁶² Wagner, G.; Sci. Tot. Environ. 176 (1995) 63-71.

farmacopéico para metais pesados. Apesar de permitirem, também, a determinação de concentrações mais baixas, as técnicas de espectrometria atômica apresentam maior custo e, muitas vezes, necessitam de maior treinamento do operador. A escolha do melhor método depende de uma série de fatores, dentre eles do tipo de amostra, da concentração do analito, do número de elementos a serem determinados, do tipo de preparo da amostra e do tempo envolvido. Isso faz com que cada técnica apresente vantagens e limitações que podem definir a escolha pelo analista.

Barin⁶ realizou ampla revisão de trabalhos desenvolvidos no período entre 1995 e 2007 sobre a determinação de elementos presentes como contaminantes em produtos farmacêuticos empregando técnicas de espectrometria atômica. Foi observado que, com exceção de alguns trabalhos que propõem a introdução de amostras em suspensão ou sólidos diretamente, todos os demais utilizam soluções obtidas por diluição/dissolução ou decomposição das amostras para a determinação empregando técnicas de espectrometria atômica, sendo que quando as amostras precisam ser decompostas, os sistemas abertos para decomposição ainda são bastante utilizados. Entretanto, estes vêm sendo substituídos por sistemas fechados com aquecimento convencional ou com radiação de microondas. Barin⁶ também observou que dentre as técnicas de espectrometria atômica, as técnicas de absorção atômica, de ICP OES e de ICP-MS têm sido as mais empregadas, com poucas aplicações para INAA, AFS e FAES.

Em relação às técnicas de espectrometria atômica utilizadas para a determinação de metais pesados em produtos farmacêuticos, a HG AAS tem sido pouco utilizada,⁴¹ bem como a CV AAS.^{16,164} A F AAS tem sido empregada para a determinação de elementos em concentrações mais elevadas e que, normalmente, não são considerados contaminantes.^{28,115}

Já a GF AAS tem sido a técnica de espectrometria atômica mais empregada,^{3,12,13,14,58,59} principalmente, devido à maior sensibilidade e a

⁶ Barin, J.S.; Tese de Doutorado, PPGQ-UFSM, RS, 2007.

⁴¹ Flores, E.M.M. *et al.*; Spectrochim. Acta Part B 57 (2002) 2095-2102.

¹⁶ Bin, C.; Xiaoru, W.; Lee, F.S.C.; Anal. Chim. Acta 447 (2001) 161-169.

¹⁶⁴ Wang, H.H.; Lee, E.L.; Cheang, H.S.; Int. J. Toxicol. 23 (2004), 65-71.

²⁸ Choudhury, R.P.; Kumar, A.; Garg, A.N.; J. Pharm. Biomed. Anal. 41 (2006) 825-832.

¹¹⁵ Razic, S. *et al.*; Talanta 67 (2005) 233-239.

³ Alexiu, V. *et al.*; Acta Chim. Slov. 51 (2004) 361-372.

¹² Bermejo-Barrera, P. *et al.*; Talanta 43 (1996) 77-87.

¹³ Bermejo-Barrera, P. *et al.*; Anal. Chim. Acta 310 (1995) 355-367.

¹⁴ Bermejo-Barrera, P. *et al.*; Talanta 43 (1996) 1783-1792.

possibilidade introdução direta das amostras sem necessidade de uma etapa prévia de decomposição.^{70,71,84,100}

Assim, apenas a técnica de GF AAS será discutida em maiores detalhes no decorrer deste trabalho.

2.5.2. A espectrometria de absorção atômica com forno de grafite

A GF AAS atualmente, encontra-se bem estabelecida e tem seu uso disseminado para a determinação de vários elementos nos mais variados tipos de amostras.

As características requeridas pelos espectrômetros de absorção atômica com forno de grafite são completamente diferentes das requeridas pelos espectrômetros com chama. O conjunto de características instrumentais desejáveis para GF AAS é descrito no conceito STPF (do inglês, *stabilized temperature platform furnace*).¹²⁷

Dentre os parâmetros STPF desejáveis em GF AAS, pode-se relacionar o uso de eletrônica digital de alta velocidade e a obtenção do sinal de absorbância atômica de forma integrada,¹²⁸ o aquecimento homogêneo do forno de grafite,⁴² o uso de uma plataforma de grafite no interior do tubo,^{76,125} o uso de modificadores químicos e a adequada compensação do sinal de fundo.¹²⁸ O uso de modificadores químicos e os sistemas de correção de sinal de fundo serão tratados de forma mais detalhada em seção específica deste trabalho.

Para análise de amostras por GF AAS, tradicionalmente são utilizadas soluções da amostra.¹²⁵ Estas soluções são normalmente obtidas pelo processo de decomposição ou digestão da amostra, os quais podem ser efetuados de diversas maneiras. Entretanto, podem ser analisadas amostras sólidas na forma de suspensões ou de forma direta (do inglês, *direct solid sampling*, DSS), através

⁵⁸ Jia, X. *et al.*; J. Pharm. Biomed. Anal. 41 (2006) 43-47.

⁵⁹ Jia, X.; Wang, T.; Wu, J.; Talanta 54 (2001) 741-751.

⁷⁰ Lásztity, A. *et al.*; Microchem. J. 73 (2002) 59-63.

⁷¹ Lásztity, A. *et al.*; Talanta 59 (2003) 393-398.

⁸⁴ Mattos, J.C.P. *et al.*; Spectrochim. Acta Part B 60 (2005) 687-692.

¹⁰⁰ Niemela, M. *et al.*; J. Pharm. Biomed. Anal. 35 (2004) 433-439.

¹²⁷ Slavin, W.; Manning, D.C.; Carnrick, G.R.; At. Spectrosc. 2 (1981) 137-145.

¹²⁸ Slavin, W.; Trends Anal. Chem. 6 (1987) 194-201.

⁴² Frech, W.; Baxter, D.C.; Butsch, B.; Anal Chem. 58 (1986) 1973-1977.

⁷⁶ L'vov, B.V.; Spectrochim. Acta Part B 33 (1978) 153-193.

¹²⁵ Slavin, W.; Sci. Tot. Environ. 71 (1988) 17-35.

de introdução da amostra diretamente no tubo de grafite, com auxílio de uma plataforma amostradora.

2.5.2.1. Limites de detecção em GF AAS

Normalmente, os metais pesados encontram-se em concentrações relativamente baixas em medicamentos, o que limita a determinação destes a apenas algumas técnicas analíticas. Assim, a concentração mínima detectada por uma determinada técnica analítica é um parâmetro relevante na sua escolha para a determinação de metais pesados. Os limites de detecção obtidos em GF AAS, que ficam na faixa de $\mu\text{g L}^{-1}$, não são melhores do que os obtidos por ICP-MS para soluções analíticas, que se situam na faixa de ng L^{-1} .⁶

Entretanto, é importante salientar que a GF AAS, quando empregada para a determinação direta em amostras sólidas, pode apresentar limites de detecção da mesma ordem ou melhores que a ICP-MS.

2.5.2.2. Interferências em GF AAS

Em GF AAS as interferências normalmente se devem à presença da matriz da amostra, que pode causar elevado sinal de fundo na etapa de atomização. Além disso, perdas dos analitos podem ocorrer na etapa de pirólise. Estas interferências podem ser evitadas através da escolha correta das condições de temperatura e tempo do programa de aquecimento do forno de grafite, que permite eliminar grande parte da matriz sem perda dos analitos anteriormente à etapa de atomização. Adicionalmente, a utilização de ácidos inorgânicos, tais como H_2SO_4 e H_3PO_4 deve ser evitada, pois estes podem causar elevado sinal de fundo e, conseqüentemente, problemas de correção de fundo para alguns elementos.^{21,97,109}

Para minimizar o problema da correção de fundo, deve-se assegurar, ao máximo, a eliminação da matriz antes da etapa de atomização. Por outro lado, os modificadores químicos, têm sido usados para minimizar diversos problemas

⁶ Barin, J.S.; Tese de Doutorado, PPGQ-UFSM, RS, 2007.

²¹ Cabon, J.Y.; Biham, L.E.; Spectrochim. Acta Part B 51 (1996) 619-631.

⁹⁷ Ni, Z.-M.; Bin, H.; Heng-Bin, H.; Spectrochim. Acta Part B 49 (1994) 947-953.

¹⁰⁹ Ozcan, M.; Akman, S.; Spectrochim. Acta Part B 55 (2000) 509-515.

durante o aquecimento, permitindo estabilizar termicamente o analito durante a etapa de pirólise, eliminando a matriz sem perdas do analito até a etapa de atomização. Dentre os mais empregados para produtos farmacêuticos, pode-se destacar a utilização de Pd.^{12,14,75}

2.5.2.3. Sistemas de correção de sinal de fundo

2.5.2.3.1. Sistema de correção de sinal de fundo por fonte contínua

Os dispositivos para correção de sinal de fundo utilizando fonte contínua são comumente utilizados nos instrumentos de espectrometria de absorção atômica. Estes sistemas são baseados no fato de que as linhas produzidas pelas lâmpadas de cátodo oco para absorção atômica possuem largura muito pequena, na ordem de 0,003 nm. Uma segunda lâmpada, normalmente de arco de deutério, produz um espectro contínuo, o qual contempla a maior parte do espectro usado para AAS.¹²⁹ Quando a radiação proveniente da fonte de linhas (lâmpada de cátodo oco) atravessa a nuvem atômica, parte da mesma é absorvida pelo analito e por componentes da matriz que possuem capacidade de absorver radiação no comprimento de onda selecionado para o analito. Em um segundo momento, quando a radiação produzida pela fonte de radiação de espectro contínuo (D₂) atravessa o atomizador, apenas os componentes da matriz absorvem a radiação significativamente. A subtração destes dois sinais de absorbância gera o sinal analítico corrigido. Os erros analíticos decorrentes da presença de componentes da matriz são corrigidos de forma efetiva utilizando este sistema. Entretanto, vários erros de correção relacionados ao sistema de fonte contínua são descritos na literatura, especialmente quando é utilizado como atomizador o forno de grafite (D₂-GF AAS). Estes erros de correção podem ocorrer se houver no caminho do feixe óptico a presença de moléculas capazes de absorver radiação de forma estruturada sobre a largura do espectro selecionado pelo monocromador. Nesta

¹² Bermejo-Barrera, P. *et al.*; Talanta 43 (1996) 77-87.

¹⁴ Bermejo-Barrera, P. *et al.*; Talanta 43 (1996) 1783-1792.

⁷⁵ Lima, E.C.; Krug, F.J.; Arruda, M.A.Z.; Spectrochim. Acta Part B 53 (1998) 601-611.

¹²⁹ Slavin, W.; Carnrick, G.R.; CRC Crit. Rev. Anal. Chem. 19 (1988) 95-133.

hipótese, o detector irá fazer uma média das absorções e, provavelmente, ocorrerá um erro de correção.

Outra maneira de incorrer em erro de correção por este sistema é devido à presença de algum material da matriz com capacidade de absorver radiação em comprimento de onda muito próximo ao do analito, em alta concentração no caminho do feixe óptico. Este componente da matriz irá atenuar a radiação da fonte contínua, mas como esta linha de absorção é relativamente distante da linha produzida pela lâmpada de cátodo oco, esta atenuação de sinal não ocorreu na radiação proveniente da fonte de linhas. Neste caso, o sinal não será corrigido adequadamente e o sinal analítico medido será muito pequeno.

Os erros na correção utilizando esse sistema também podem ocorrer devido à dificuldade associada ao ajuste das duas fontes de radiação de forma a atravessarem a mesma região do atomizador. Se este ajuste não for efetivo, a separação espacial dos dois feixes de radiação pode levar a medida imprópria do sinal de fundo, devido à rápida variação na composição dos vapores e a diferença na formação dos mesmos em diferentes regiões do atomizador.

Quando é utilizada a D₂-GF AAS, várias interferências espectrais relacionadas à natureza da radiação do corretor, pelo espalhamento da radiação e a absorção das linhas analíticas pela matriz são relatadas na literatura.¹²⁹ A interferência do fosfato e do zinco na determinação de telúrio¹⁴⁸ e a interferência do ferro na determinação de selênio⁸¹ são exemplos de problemas de interferências espectrais com este tipo de corretor de fundo.

Assim, para haver correção do sinal de fundo efetiva, a média dos valores de absorção dos materiais da matriz na fenda espectral selecionada pelo monocromador precisa ser igual ao sinal de fundo no centro da linha analítica. Nos casos onde esta condição não é satisfeita, os componentes da matriz absorvem mais ou menos da radiação da fonte de espectro contínuo do que da fonte de linhas, e ocorrem problemas de correção.

¹²⁹ Slavin, W.; Carrick, G.R.; CRC Crit. Rev. Anal. Chem. 19 (1988) 95-133.

¹⁴⁸ Vajda, F.; Anal. Chim. Acta 128 (1981) 31-43.

⁸¹ Manning, D.C.; At. Absorpt. Newsl. 17, (1978) 107-108.

2.5.2.3.2. Sistema de correção de sinal de fundo por efeito Zeeman

O efeito Zeeman pode ser observado ao incidir um campo magnético sobre a radiação eletromagnética. O campo magnético promove a divisão da radiação em um componente com o comprimento de onda inalterado, polarizado no plano do campo magnético, contendo metade da intensidade original (π) e em outros dois componentes, cada um com um quarto da intensidade original, que são polarizados de forma perpendicular ao campo magnético (σ). Cada componente σ terá comprimento de onda igualmente distanciado do original. A alteração do comprimento de onda dos componentes σ em relação ao original é proporcional à intensidade do campo magnético aplicado sobre o vapor atômico.

Neste trabalho será discutido apenas o uso do campo magnético sobre a amostra e com corrente alternada em vista que, nesta forma, são fabricados a maioria dos instrumentos de absorção atômica em forno de grafite com correção de fundo por efeito Zeeman, em detrimento das configurações onde o campo magnético é aplicado na fonte de linhas ou com corrente direta.

Neste sistema de correção de sinal de fundo, o campo magnético aplicado sobre a amostra (direto) oscila nas posições desligado-ligado. Na posição “desligado” a radiação da fonte de linhas passa através do atomizador, sendo absorvida pelo analito e por outros gases que estejam em seu caminho óptico. Na posição “ligado”, ocorre a absorção apenas pelos componentes da matriz que não o analito (o componente π é rejeitado pelo uso de um polarizador rotatório). A subtração entre os valores de absorbância obtidos com o campo magnético nas posições “desligado” e “ligado” resulta na absorbância corrigida.¹²⁹

Utilizando o sistema de correção de fundo por efeito Zeeman, problemas como os associados com alinhamento espacial dos feixes de radiação da fonte de linhas e da fonte de radiação contínua são eliminados, pois uma única fonte de radiação é usada para medir a absorbância do analito e do sinal de fundo.

Os erros de correção de absorção de fundo utilizando efeito Zeeman em GF AAS (Zeeman-GF AAS) podem ocorrer devido a algumas linhas de absorção não resolvidas. Alguns problemas também podem surgir se um componente σ de uma linha próxima à linha de absorção é espalhado de forma a sobrepor a linha de absorção do analito durante o período em que o campo magnético estiver na

¹²⁹ Slavin, W.; Carrick, G.R.; CRC Crit. Rev. Anal. Chem. 19 (1988) 95-133.

posição "ligado". Entretanto, devido aos intervalos extremamente estreitos, a probabilidade de ocorrência destas sobreposições é muito pequena.

Devido ao espalhamento das linhas atômicas provocado pelo efeito Zeeman, ocorre um aumento do número de linhas em que podem ocorrer interferências espectrais.¹⁷⁵ Em 1978, foram demonstrados os primeiros exemplos de interferência espectral associadas com corretor de fundo por efeito Zeeman. Utilizando chama como atomizador e um ímã com campo magnético variável com corrente direta sobre a lâmpada de cátodo oco, foram encontradas interferências espectrais referentes ao Co (253,649 nm) na determinação de Hg (253,652 nm) e a Pt (271,904 nm) na determinação de Fe (271,902 nm).¹³⁵ Exemplos de interferência espectral em Zeeman-GF AAS, como por exemplo, a interferência do PO sobre a linha do Cd (326,1 nm), do Co na determinação de Hg (253,6 nm) e da Pt na determinação de Fe (271,9 nm) também foram descritas.²⁵ As moléculas diatômicas formadas no momento da atomização também podem provocar interferências espectrais, mesmo utilizando Zeeman-GF AAS, como por exemplo, a interferência na determinação de Mn (279,5 nm) por AlBr e InBr, na determinação de Pb (283,3 nm) por AlBr, InBr e BaO e em 217,0 nm por AlO, na determinação de Sn (286,3 nm) por InBr, BaO e MgBr e na determinação de Au (267,6 nm) por BaO.¹⁷⁴ Apesar da série de interferências espectrais encontradas utilizando-se o sistema de correção de sinal de fundo por efeito Zeeman, raramente essas interferências constituem-se em inconvenientes na utilização desta técnica analítica, pois podem ser eliminadas pela seleção precisa dos parâmetros de aquecimento do forno de grafite ou pela seleção de linhas alternativas para o elemento a ser determinado.²⁵

Assim, a correção do sinal de fundo por efeito Zeeman permite a correção exata para elevados valores de fundo e pode ser usada para minimizar os efeitos de fundo estruturado.

¹⁷⁵ Wibetoe, G.; Langmyhr, F.J.; *Anal. Chim. Acta* 165 (1984) 87-96.

¹³⁵ Stephens, R.; Murphy, G.F.; *Talanta* 25 (1978) 441-445.

²⁵ Carnrick, G.R.; Barnett, W.; Slavin, W.; *Spectrochim. Acta Part B* 41 (1986) 991-997.

¹⁷⁴ Wennrich, R.; Frech, W.; Lundberg, E.; *Spectrochim. Acta Part B* 44 (1989) 239-246.

2.5.2.3.3. A determinação de arsênio por GF AAS

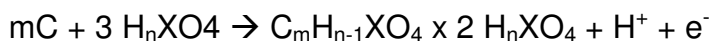
A determinação de arsênio por GF AAS pode apresentar problemas devido à ocorrência de diversas interferências como, por exemplo, pela presença de Al, Na, K e SO_4^{2-} nas amostras.²⁷ Muitas alternativas foram avaliadas para minimizar ou eliminar essas interferências, como a geração de hidretos e extração líquido-líquido.²⁷

Ainda, o As é capaz de formar compostos voláteis a baixas temperaturas, como As_2 , As_4 ¹¹⁸, AsO^{31} e também de formar moléculas gasosas com cloretos e enxofre⁵ quando algum desses elementos estiver presente na amostra, tornando a determinação de As problemática²⁷ devido a ocorrência de perdas deste analito durante o período de pré-tratamento (*i.e.*, pirólise, limite 600 °C).³⁵

A fim de eliminar essas perdas, o uso de modificadores químicos como o níquel³⁵ e, principalmente, dos modificadores do grupo da platina, como o paládio, têm sido usados para aumentar a estabilidade térmica do analito.^{19,30}

2.5.2.3.4. Mecanismo de atomização do As em GF AAS

Quanto ao mecanismo de atomização do As, existem evidências de sua interação com a grafite e que a sensibilidade ao As é aumentada conforme o tubo de grafite vai sendo degradado, provendo maior superfície de contato entre a grafite e a amostra,⁶⁵ a qual é capaz de retardar sua vaporização.⁶⁸ A existência de um composto de arsênio com fórmula geral AsC_n foi proposta por L'vov.⁷⁶ De acordo com Rüdorf¹¹⁹ e Henning⁴⁸ a seguinte reação ocorre no tubo de grafite:



²⁷ Chakrabarti, D.; de Jonghe, W.; Adams, F.; Anal. Chim. Acta, 119 (1980) 331-340.

¹¹⁸ Robinson, J.I.V *et al.*; Anal. Chim. Acta, 69 (1974) 203-206.

³¹ Dittrich, K.; Talanta 24 (1977) 725-733.

⁵ Bar-In, I.; Knacke, O.; Thermochemical Properties of Inorganic Substances, Springer,(1973).

³⁵ Ediger, R. D.; At. Absorpt. Newal. 14 (1975) 127-130.

¹⁹ Bulska, E.; Pyrzyńska, K.; Spectrochim. Acta Part B 52 (1997) 1283-1291.

³⁰ Deker, M.; Maher, W.; J. Anal. At. Spectrom. 10 (1995) 423-431.

⁶⁵ Korečková, J. *et al.*; Anal. Chim. Acta 130 (1981) 267-280.

⁶⁸ L'vov, B.V.; Pelieva, L. A.; Can. J. Spectrosc. 23 (1978) 1-4.

⁷⁶ L'vov, B.V.; Spectrochim. Acta Part B 33 (1978) 153-193.

¹¹⁹ Rüdorf, W.Z.; Anorg. Allg. Chem., 254 (1947) 319-328.

⁴⁸ Henning, C. R.; in F. A. Cotton (Ed.), Progress in Inorganic Chemistry, Vol. 1, Inter-science, New York, 1959, 125.

Onde “X” pode ser As, P, S ou Se, “n” representa o número de átomos de hidrogênio na molécula do ácido, e “m” é o estágio do composto lamelar, isto é, a razão entre o número de carbonos reativos e o número de camadas reativas.

De acordo com Henning⁴⁸, ácidos contendo arsênio formam compostos lamelares eletrolíticos com a grafite na presença de oxigênio e hidrogênio. Sob baixas temperaturas, o oxigênio é quimicamente absorvido na grafite e forma complexos carbono-oxigênio, gerando sítios ativos para atrair o As. O hidrogênio precisa estar presente a fim de estabilizar o composto grafite-arsênio criado.

Sobre o mecanismo de atomização do As na ausência de modificadores químicos, Akman² relatou que o As seria vaporizado a AsO e atomizado através da dissociação de seu óxido.

2.5.2.3.5. A determinação de Cr por GF AAS

A AAS é recomendada por diversos autores para a determinação de baixas concentrações de Cr em amostras ambientais,⁴⁰ biológicas¹³⁷ e de alimentos.^{44,73}

A determinação de Cr por GF AAS é considerada problemática devido a: (i) ocorrência de perdas de analito antes da atomização e perda de sensibilidade ao analisar matrizes complexas; (ii) ocorrência de efeitos de memória; (iii) difícil correção do sinal de fundo com fonte contínua, e (iv) necessidade de extremo cuidado para evitar contaminação durante a etapa de preparo da amostra.¹⁴⁰

Apesar de a GF AAS convencional ter sido aplicada na determinação de baixas concentrações de vários elementos com sucesso, esta possui limitações na determinação de metais formadores de carbetos, como o Cr. A possível formação desses compostos pode ser o motivo da relativa baixa sensibilidade obtida durante a determinação destes metais em fluidos biológicos por GF AAS.^{4,22} A análise por difração de raios-X indicou a formação de carbeto de cromo

⁴⁸ Henning, C. R.; in F. A. Cotton (Ed.), Progress in Inorganic Chemistry, Vol. 1, Inter-science, New York (USA), 1959, 125.

² Akman, Ö.; Balkis, T.; Spectrochim. Acta Part B 37 (1982) 903-912S.

⁴⁰ Felipe-Sotelo, M. *et al.*; Microchem. J. 81 (2005) 217-224.

¹³⁷ Sukumar, A.; Subramanian, R.; Sci. Tot. Environ. 372 (2007) 474-479.

⁴⁴ González, M.; Gallego, M.; Valcárcel, M.; Talanta 48 (1999) 1051-1060.

⁷³ Lendinez, E. *et al.*; Sci. Total Environ. 278 (2001) 183-189.

¹⁴⁰ Thomaidis, N.S.; Piperaki, E.A.; Spectrochim. Acta Part B 55 (2000) 611-627.

⁴ Barbosa, F. Jr. *et al.*; Microchem. J. 78 (2004) 7-13.

²² Camero, R.M.; Alvarado, J.; Spectrochim. Acta Part B 55 (2000) 875-881.

(Cr₃C₂) no pré-tratamento das amostras a temperaturas acima de 1030 °C.¹⁷³ Utilizando técnicas com Cr marcado (⁵¹Cr), foi observado que o cromo, dependendo da composição da matriz, da temperatura utilizada e das condições da superfície do tubo de grafite, é irreversivelmente retido no mesmo.¹⁴⁹

Devido a propriedade de o Cr formar carbetos em altas temperaturas com o carbono do tubo de grafite, vários revestimentos da plataforma e tubo de grafite foram testados a fim de obter um desempenho analítico melhor na determinação de cromo por GF AAS. Adicionalmente, diferentes tipos de superfícies de grafite (revestimento com eletrografite, grafite pirolítica, zircônio e carbeto de tungstênio) foram testados com o objetivo de melhorar as condições analíticas para determinação de Cr por GF AAS, sendo que o revestimento com grafite pirolítico foi o que levou as melhores temperaturas de pirólise (mais altas) e a melhor sensibilidade, obtendo melhor desempenho.¹⁴⁴ Volynsky¹⁵² após revisar diversos estudos, concluiu que os elementos que formam carbetos (Cr, Mo, V, Ti etc.) levam a grande diminuição em sua sensibilidade por GF AAS, quando analisados em tubos de grafite e plataformas revestidas com carbetos refratários.

2.5.2.3.6. Mecanismo de atomização do Cr em GF AAS

Em geral, o mecanismo proposto para a atomização do Cr consiste na dissociação térmica de seu carbeto sólido com subsequente transferência do Cr para a fase gasosa por desorção térmica em um processo de primeira ordem.¹⁵² Em temperaturas de pirólise em torno de 1300 °C, a formação de Cr₃C₂ é possível, e o mecanismo de atomização pode incluir *i*) a decomposição térmica do Cr₃C₂ em Cr gasoso em temperaturas acima de 1660 K¹⁷³ e *ii*) a desorção térmica do cromo adsorvido.¹⁴⁰

Assim, as melhores condições para determinação de cromo por GF AAS são obtidas utilizando tubo de grafite revestido com grafite pirolítico. O uso de modificadores químicos para a determinação de Cr é questionável, devido ao baixo incremento na temperatura de pirólise nas melhores condições testadas.

¹⁷³ Wendl, W.; Müller-Vogt, G.; Spectrochim. Acta Part B 39 (1984) 237-242.

¹⁴⁹ Veillon, C.; Guthrie, B.E.; Wolf, W.R.; Anal. Chem. 52 (1980) 457-459.

¹⁴⁴ Tsalev, D.L. *et al.*; Spectrochim. Acta Part B 55 (2000) 473-490.

¹⁵² Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 53 (1998) 1607-1645.

¹⁴⁰ Thomaidis, N.S.; Piperaki, E.A.; Spectrochim. Acta Part B 55 (2000) 611-627.

2.5.2.3.7. O uso de modificadores químicos em GF AAS

Para obtenção de resultados adequados em GF AAS, é recomendável que o conceito STPF¹²⁶ seja aplicado para minimização das interferências,¹⁷¹ e o melhor modificador químico ou melhor combinação de modificadores químicos, dependendo da matriz da amostra e dos analitos, deve ser escolhido.

Os cloretos de paládio e de platina foram introduzidos como modificadores em 1979 para a determinação de mercúrio.¹²² Hoje, os compostos dos metais do grupo da platina (do inglês, *platinum group metals*, PGMs) (Pd, Pt, Rh, Ru e Ir) aparecem como os mais efetivos e universais modificadores químicos.^{98,145} As combinações dos PGM com outros modificadores, como o nitrato de magnésio,^{120,170} compostos orgânicos¹⁶¹ ou carbeto refratários^{50,142} também são comumente usadas. Os modificadores químicos PGM formam com o analito compostos intermetálicos de baixa volatilidade.¹²¹ Desta forma, a temperatura de pirólise pode ser aumentada, sem que haja perda de espécies voláteis do analito. Esta teoria, formulada nos anos 80 do século passado é hoje corroborada por investigações utilizando espectrometria de massa,^{49,136} espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier,¹⁵⁶ raios-X^{80,184} e marcadores radioativos.¹⁵³ Sob condições corretamente otimizadas, os compostos “analito-modificador PGM” formados durante a etapa de pré-tratamento se decompõem completamente durante a etapa de atomização. Conseqüentemente, sob o ponto

¹²⁶ Slavin, W.; Manning, D.C.; Carnrick, G.R.; Anal. Chem. 53 (1981) 1505–1509.

¹⁷¹ Welz, B.; Schlemmer, G.; Spectrochim. Acta Part B 41 (1986) 1157–1165.

¹²² Shan, X.-Q.; Ni, Z.-M.; Acta Chim. Scien. 37 (1979) 261–266.

⁹⁸ Ni, Z.-M.; Shan, X.-Q.; Spectrochim. Acta Part B 42 (1987) 937–949.

¹⁴⁵ Tsalev, D.L.; Slaveykova, V.I.; Mandjukov, P.B.; Spectrochim. Acta Rev. 13 (1990) 225–274.

¹²⁰ Schlemmer, G.; Welz, B.; Spectrochim. Acta Part B 41 (1986) 1157–1165.

¹⁷⁰ Welz, B.; Schlemmer, G.; Mudakavi, J.R.; J. Anal. At. Spectrom. 7 (1992) 1257–1271.

¹⁶¹ Voth-Beach, L.M.; Shrader, D.E.; J. Anal. At. Spectrom. (1987) 45–50.

⁵⁰ Hocquellet, P.; Rev. Franc. Corps Gras 31 (1984) 117–122.

¹⁴² Tsalev, D.L. *et al.*; J. Anal. At. Spectrom. 10 (1995) 1003–1009.

¹²¹ Shan, X.-Q.; Ni, Z.-M.; Can. J. Spectrosc. 27 (1982) 75–81.

⁴⁹ Hirano, Y.; Yasuda, K.; Hirokawa, K.; Bunseki Kagaku 44 (1995) 521–527.

¹³⁶ Styris, D.L.; Redfield, D.A.; Spectrochim. Acta Rev. 15 (1993) 71–123.

¹⁵⁶ Volynsky, A.B.; Tikhomirov, S.; Elagin, A.; Analyst 116 (1991) 145–148.

⁸⁰ Majidi, V.; Robertson, J.D.; Spectrochim. Acta Part B 46 (1991) 1723–1733.

¹⁸⁴ Yang, P.-Y. *et al.*; J. Anal. At. Spectrom. 7 (1992) 515–519.

¹⁵³ Volynsky, A.B.; Krivan, V.; Tikhomirov, S.V.; Spectrochim. Acta Part B 51 (1996) 1253–1261.

de vista da minimização das perdas de analito, os processos de formação destes compostos durante a etapa de pirólise são os mais críticos para o processo.¹⁵⁴

Hoje, os PGMs são os modificadores mais utilizados, devido a sua alta eficiência e universalidade.^{120,154} Sua ação é baseada na supressão da volatilização do analito, permitindo a volatilização da matriz durante a fase de pré-tratamento da amostra (pirólise). Entretanto, apesar das intensivas investigações, alguns aspectos referentes aos mecanismos de ação dos PGMs ainda estão sob discussão.^{154,160}

Já os modificadores químicos orgânicos são menos usados que os PGMs. Entretanto, para algumas situações específicas estes possuem bom desempenho.^{53,62,155} A maioria dos modificadores químicos orgânicos age através de mecanismos complexos controlados por reações na solução da amostra, durante a pirólise e na fase gasosa do atomizador.⁶² Os ácidos ascórbico,⁴⁶ cítrico^{46,157} e oxálico⁶⁰ são os modificadores químicos orgânicos mais utilizados, tendo sido utilizados com sucesso para a determinação de vários elementos em várias matrizes inorgânicas, como solos,⁶⁰ água do mar⁴⁶ e soluções de cloreto de cálcio,⁵³ principalmente para minimalização das interferências devido a presença de cloretos. O mecanismo para eliminação de cloretos é baseado na liberação de hidrogênio durante a decomposição térmica do modificador orgânico na etapa de pirólise.⁶² Entretanto, ainda não há unanimidade sobre qual o melhor modificador orgânico para uma vasta gama de amostras e analitos^{84,157} e seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado.

Neste trabalho, será dada especial atenção para a determinação de arsênio e de cromo por GF AAS, assim os modificadores químicos utilizados na sua determinação serão discutidos de forma detalhada a seguir.

¹⁵⁴ Volynsky, A.B.; *Spectrochim. Acta Part B* 55 (2000) 103–150.

¹²⁰ Schlemmer, G.; Welz, B.; *Spectrochim. Acta Part B* 41 (1986) 1157–1165.

¹⁶⁰ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; *Spectrochim. Acta Part B* 57 (2002) 1301–1316.

⁵³ Ignatova, S.N.; Volynsky, A.B.; *J. Anal. Chem.* 65 (2001) 1015–1019.

⁶² Kántor, T *Spectrochimica Acta Part B* 50 (1995) 1599–1612.

¹⁵⁵ Volynsky, A.B.; Sedykh, E.M.; Bannykh, L.N.; *Talanta* 38 (1991) 761–765.

⁴⁶ Guevremont, R.; *Anal. Chem.* 52 (1980) 1574–1578.

¹⁵⁷ Volynsky, A.B. *et al.*; *Anal. Chim. Acta* 284 (1993) 367–377.

⁶⁰ Jiang, S.J.; Lu, H.H.; *Anal. Chim. Acta* 429 (2001) 247–255.

⁸⁴ Mattos, J.C.P. *et al.*; *Spectrochim. Acta Part B* 60 (2005) 687–692.

2.5.2.3.7.1. O uso de modificadores químicos na determinação de As por GF AAS

No caso do As, os modificadores PGMs têm sido usados com o fim de aumentar a estabilidade térmica do analito^{19,30} e para eliminação de problemas devido às interferências espectrais decorrentes da vaporização da matriz durante a etapa de atomização.^{86,154,176,187}

Os dados referentes à determinação de arsênio na presença de vários modificadores são controversos. Utilizando Pd como modificador químico, a máxima temperatura de pirólise em que não ocorre perda deste analito é de 1300 °C, enquanto que na presença de Rh esta temperatura é de 1450 °C. Mesmo assim, as massas características praticamente são as mesmas (18 e 19 pg, respectivamente).¹⁸ Entretanto, outros autores encontraram baixas temperaturas de pirólise para As na presença de Rh (1000 °C) em comparação com outros PGMs: 1300 °C (Pd) e 1400 °C (Ru, Pt, Ir). A temperatura de atomização para o arsênio na presença de Rh foi de 2300 °C, coincidindo com o encontrado para Pt, e excedendo a encontrada para outros modificadores, 2100-2200 °C (Pd) e 2100 °C (Ru ou Ir).^{64,127,158}

Ao comparar a eficiência do Pd com outros modificadores químicos para determinação de As, este levou à temperatura máxima de pirólise de 1300 °C, e apesar de outros modificadores como o Ni e o Mo terem resultado em temperatura máxima de pirólise de 1400 °C, a sensibilidade da determinação com o uso de Pd foi 50% maior. O zircônio e o bário possibilitaram o incremento da temperatura de pirólise somente até a faixa de 800 °C.¹²³

Ao se determinar As em matriz a base de sulfato de sódio, o Rh foi o único modificador da classe dos PGM que foi menos ineficaz. Ele parece ter algum efeito específico no sistema As-Rh-Na₂SO₄ levando a supressão do sinal do As

¹⁹ Bulska, E.; Pyrżyńska, K.; Spectrochim. Acta Part B 52 (1997) 1283-1291.

³⁰ Decker, M.; Maher, W.; J. Anal. At. Spectrom. 10 (1995) 423-431.

⁸⁶ Mei, L.; Zhe-ming, N.; Zhu, R.; Spectrochim. Acta Part B 53 (1998) 1381-1389.

¹⁵⁴ Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 55 (2000) 103-150.

¹⁷⁶ Wojciechowski, M.; Piaścik, M.; Bulska, E.; J. Anal. At. Spectrom. 16 (2001) 99-101.

¹⁸⁷ Zhe-ming, N.; Zhu, R.; Mei, L.; Anal. Chim. Acta 334 (1996) 177-182.

¹⁸ Bulska, E.; Jedral, W.; J. Anal. At. Spectrom. 10 (1995) 49-53.

⁶⁴ Kopysc, E.; Bulska, E.; Wennrich, R.; Spectrochim. Acta Part B 58 (2003) 1515-1523.

¹²⁷ Slavin, W.; Manning, D.C.; Carrnick, G.R.; At. Spectrosc. 2 (1981) 137-145.

¹⁵⁸ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; J. Anal. At. Spectrom. 16 (2001) 179-187.

¹²³ Shan, X.-Q.; Ni, Z.-M.; Li, Z.; Anal. Chim. Acta (1983) 179-185.

na presença de 10 ng de íon sulfato.¹⁵⁸ Na presença de sulfato de sódio e platina uma ligeira, mas permanente, diminuição no sinal de As é notado entre 600 e 1400 °C de pirólise. O sulfato de sódio não modifica a temperatura de pirólise para o arsênio na presença de Pd (1400 °C), mas diminuiu este parâmetro com o uso de Ru (600 °C) e Ir (800 °C). A eficiência na determinação de As em matriz com presença de enxofre diminui na seguinte ordem Pd>Ir>Ru>Pt>Rh.^{158,159} O Pd pré-reduzido também foi o melhor modificador dos PGMs na determinação de As em sulfato de sódio,¹⁵⁹ enquanto que o Pd coloidal foi utilizado com sucesso para a determinação de As em amostras biológicas, obtendo-se como temperatura ótima de pirólise 1300 °C.¹⁵⁰

O As parece formar alguns compostos termoestáveis do tipo As-PGM-grafite. As variações apontadas acima, por diversos autores, podem ser causadas por uma pronunciada influência da grafite nestas interações.¹⁵¹ Assim, no caso do As, o mecanismo de ação destes modificadores químicos em GF AAS ainda não pode ser considerado totalmente esclarecido.^{107,154}

2.5.2.3.7.2. O uso de modificadores químicos na determinação de Cr por GF AAS

Quando da necessidade de uso de modificadores químicos para a determinação de Cr por GF AAS, muitas discrepâncias podem ser observadas na literatura.

Devido ao comportamento refratário do Cr^{166,168} muitos autores evitam a utilização de modificador químico.^{45,92} Por exemplo, não foi necessário o uso de modificadores para a determinação de Cr por GF AAS em soluções de sedimentos⁸² e suspensões de sedimentos.⁸⁷

¹⁵⁸ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; J. Anal. At. Spectrom. 16 (2001) 179–187.

¹⁵⁹ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; Talanta 59 (2003) 277-286.

¹⁵⁰ Viitak, A.; Volynsky, A.B.; Talanta 70 (2006) 890-895.

¹⁵¹ Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 1799-1821.

¹⁰⁷ Ortner, H.M. *et al.*; Spectrochim. Acta Part B 57 (2002) 1835-1853.

¹⁵⁴ Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 55 (2000) 103–150.

¹⁶⁶ Weast, R.C.; (65th ed.), CRC Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press, Weinheim (Germany) (1984).

¹⁶⁸ Welz, B.; Atomic Absorption Spectrometry (2nd ed.), VCH, New York (1985), 279.

⁴⁵ Granadillo, V.A.; Machado, L.P.; Romero, R.A.; Anal. Chem. 66 (1994) 3624-3631.

⁹² Minami, H. *et al.*; Microchem. J. 49 (1994) 126-135.

⁸² Marqués, M.J. *et al.*; Microchem. J. 62 (1999) 363-370.

⁸⁷ Mierzwa, J.; Sun, Y.; Yang, M.; Spectrochim. Acta Part B 53 (1998) 63-69.

Entretanto, é evidente que as temperaturas relativamente baixas de pirólise obtidas na ausência de modificador, em alguns casos, não permitem a eliminação de certas matrizes complexas.¹² Assim, Thomaidis *et al.*¹⁴¹ investigaram sistematicamente o uso dos cloretos de Pd, Pt, Rh e Ru como modificadores químicos para a determinação de Cr. Nesta investigação foi observado que o Pd não aumentou a temperatura de pirólise para Cr (1200 °C) e que com uso de Rh, Pt e Ru, foi possível usar temperaturas de pirólise de 1400, 1300 e 1250 °C, respectivamente. Incrementos maiores na temperatura de atomização foram alcançados quando aos modificadores PGMs foi adicionado de nitrato de magnésio (1500 °C para 1 µg Rh + 20 µg Mg(NO₃)₂).

Bermejo-Barrera *et al.*¹¹ relataram supressão do sinal analítico para Cr ao utilizar revestimento de irídio no atomizador. Apesar de o Pd (sozinho ou adicionado de Mg(NO₃)₂ ter aumentado a temperatura de pirólise de 1300 a 1500 °C, a sensibilidade foi diminuída.

2.5.2.4. O uso do hidrogênio em GF AAS

A adição do hidrogênio no tubo de grafite é bem descrita na literatura devido à sua capacidade de reduzir o modificador químico paládio na superfície do tubo de grafite, gerando paládio metálico, um processo desejável para aumentar a sua eficiência. Este efeito é bem descrito para a determinação de chumbo, onde a variação da composição do gás inerte, 100% de argônio para 5% de hidrogênio e 95% de argônio, o sinal analítico para o chumbo é alterado, de um sinal pequeno e irregular, para um sinal analítico regular e proporcional à massa de analito contido na amostra. Acredita-se que o hidrogênio promova a formação do paládio metálico no princípio do processo de aquecimento da amostra (pirólise).¹⁶¹ Os benefícios analíticos do uso do hidrogênio como agente redutor do paládio na determinação de Pb, Cd, Zn, Se, As e Tl em matrizes contendo cloretos, através da diminuição das perdas desses analitos na forma de cloretos voláteis já foram descritos.^{117,169}

¹² Bermejo-Barrera, P. *et al.*; Talanta 43 (1996) 77-87.

¹⁴¹ Thomaidis, N.S. *et al.*; J. Anal. At. Spectrom. 11 (1996) 31-36.

¹¹ Bermejo-Barrera, P. *et al.*; Fresenius J. Anal. Chem. 360 (1998) 712-716.

¹⁶¹ Voth-Beach, L.M.; Shrader, D.E.; J. Anal. At. Spectrom. (1987) 45-50.

¹¹⁷ Rettberg, T.M.; Beach, L.M.; J. Anal. At. Spec. (1989) 427-432.

¹⁶⁹ Welz, B.; Schlemmer, G.; Mudakavi, J.R.; Anal. Chem. 60 (1988) 2567-2572.

Os efeitos da adição do hidrogênio no equilíbrio dos produtos gasosos no tubo de grafite foi discutido em uma série de estudos.⁴³ Em alguns casos, como por exemplo, para o estanho, a adição do hidrogênio resultou em um aumento na sensibilidade da análise por absorção atômica.^{38,114} Nestes e em outros estudos, o efeito do hidrogênio sobre o sinal analítico tem sido discutido apenas em termos de uma variação no grau de dissociação dos compostos gasosos dos elementos na região de absorção da radiação do atomizador.⁷⁷

Em contraste, os efeitos do hidrogênio na vaporização da amostra têm sido pouco estudados. Em 1985, L'vov *et al.*⁷⁸ aplicaram parâmetros teóricos da equação de Arrhenius para a atomização de óxidos na presença de hidrogênio 5%. Entre outras conclusões, pode-se inferir que elementos como Mg, Ca, Sr e Ga são atomizados através da redução de seus óxidos (MgO, CaO, SrO e Ga₂O₃). O hidrogênio foi ainda utilizado na análise de matrizes refratárias por análise direta de sólidos em GF AAS a fim de prevenir a formação de óxidos voláteis, assegurando que apenas quantidades diminutas de matriz fossem vaporizadas com o analito evitando as interferências na correção de fundo.⁵¹

2.5.2.5. Preparo de amostras para análise por espectrometria atômica

Para análise de amostras por GF AAS, tradicionalmente são utilizadas soluções provenientes da digestão, extração ou dissolução da amostra.¹²⁵ Um procedimento de decomposição eficiente requer a destruição da matriz, onde os analitos de interesse devem ser completamente liberados e solubilizados, estando dispostos de forma adequada em relação ao método analítico escolhido para a determinação. Tais procedimentos freqüentemente envolvem muito tempo para a decomposição e podem ocasionar contaminação ou perda do elemento de interesse e, geralmente, requerem atenção e experiência para a obtenção de resultados satisfatórios.⁶⁹

⁴³ Frech, W.; Cedergren, A.; Anal. Chim. Acta 82 (1976) 93-102.

³⁸ Everett, G.L.; West, T.S.; Williams, R.W.; Anal. Chim. Acta 70 (1974) 291-298.

¹¹⁴ Rayson, G.D.; Holcombe, J.A.; Anal. Chim. Acta 136 (1982) 249-260.

⁷⁷ L'vov, B.V.; Spectrochim. Acta Part B 52 (1997) 1-23.

⁷⁸ L'vov, B.V.; Ryubchuk, G.N.; Fernandes, G.H.A.; Zh. Anal. Khim. 40 (1985) 792-798.

⁵¹ Hornung, M.; Krivan, V.; Anal. Chem. 70, 1998, 3444-3451.

¹²⁵ Slavin, W.; Sci. Tot. Environ. 71 (1988) 17-35.

⁶⁹ Lambie, K.J.; Hill, S.J.; Analyst 123 (1998) 103-133R.

A decomposição por via seca é um dos procedimentos mais simples para o preparo de amostras, onde a decomposição ocorre através da combustão e pirólise em uma mufla, normalmente com temperatura entre 450 e 550 °C para amostras orgânicas. Entretanto, vários problemas podem ser observados, como a perda significativa de elementos como Hg, As, Sb, Sn, Ge e Se.⁵⁶ Perdas também podem ocorrer através da retenção dos elementos no recipiente de decomposição. Outro problema que pode ser encontrado é que se o aumento da temperatura é feito muito rapidamente, pode levar a perdas da amostra por projeção ou ignição.⁶¹ Por se tratar de um sistema de decomposição aberto, existe a possibilidade de contaminação através do ar atmosférico ou do ambiente interno da mufla.

A decomposição de amostras por via úmida, através da utilização de ácidos inorgânicos oxidantes, é bastante utilizada para a determinação de elementos nos mais variados tipos de amostras.¹⁷ Normalmente, o ácido nítrico é empregado como oxidante sozinho ou combinado com outros ácidos (p. ex., ácido sulfúrico e ácido clorídrico) ou, ainda, com peróxido de hidrogênio. Com relação aos sistemas disponíveis para a decomposição das amostras, estes podem ser abertos ou fechados, sendo aquecidos por convecção ou através da utilização de microondas.⁸⁵ A decomposição de amostras por via úmida em sistema aberto é susceptível a erros sistemáticos, principalmente por perdas ou contaminação do analito. Além disso, na decomposição a pressão ambiente com ácido nítrico a temperatura é limitada pelo ponto de ebulição do ácido ou da mistura ácida o que, muitas vezes, acarreta na decomposição incompleta da amostra. Por outro lado, a decomposição por via úmida em sistema aberto permite o processamento de um grande número de amostras empregando um sistema bastante simples e de baixo custo. Adicionalmente, grandes quantidades de amostra podem ser decompostas.⁷⁹ Além disso, a decomposição pode ser efetuada através do

⁵⁶ Iyengar, G.V.; Subramanian, K.S.; Woittiez, J.R.W.; *Element analysis of biological samples - principles and practice*, CRC Press, Boca Raton, 1997.

⁶¹ Jorhem, L.; *Microchim. Acta* 119 (1995) 211-218.

¹⁷ Bock, R.; *Handbook of decomposition methods in analytical chemistry*, translated and revised by I.L. Marr, Wiley, New York, 1979.

⁸⁵ Matusiewicz, H.; *Wet digestion methods*, in: Z. Mester, R.E.; Sturgeon (Eds.), *Sample Preparation for Trace Element Analysis*, Elsevier, Amsterdam, 2003, 193-233.

⁷⁹ Maichin, B.; Zischka, M.; Knapp, G.; *Anal. Bioanal. Chem.* 376 (2003) 715-720.

aquecimento com radiação microondas, que aumenta, substancialmente, a eficiência de aquecimento, tornando o procedimento mais rápido.¹⁰¹

A decomposição de amostras por via úmida em sistema fechado, empregando ácidos concentrados, requer um tempo consideravelmente menor quando comparada à decomposição de amostras em sistemas abertos que, normalmente, fica limitada à temperatura do ponto de ebulição do(s) ácido(s) empregado(s). Isto se deve ao aumento da pressão e, conseqüentemente, da temperatura, o que acarreta aumento da velocidade da reação e, também, da eficiência de decomposição.⁶³ Além disso, algumas substâncias que não são decompostas em sistemas abertos podem ser decompostas em sistemas fechados,^{165,179,180,181,182} e o ácido nítrico pode ser empregado como reagente único para a decomposição de materiais orgânicos devido às elevadas temperaturas atingidas.

2.5.2.6. A análise direta de sólidos por GF AAS

As aplicações convencionais de GF AAS envolvem procedimentos prévios de decomposição das amostras, geralmente por via seca ou por digestão com ácidos, que são demorados e susceptíveis a contaminação e perdas de analito.³² Entretanto, amostras sólidas podem ser analisadas por GF AAS na forma de suspensões ou de forma direta (do inglês, *direct solid sampling*, DSS), através de introdução da amostra diretamente no tubo de grafite, com auxílio de uma plataforma amostradora.

O uso de suspensões preparadas contendo a amostra sólida é um meio conveniente de utilizar a técnica de análise de sólidos por GF AAS, pois permite a utilização de dispositivos convencionais utilizados para inserção de líquidos no forno de grafite, combinando os benefícios da análise de líquidos à análise de sólidos.¹³⁴ Para assegurar que uma alíquota representativa da amostra seja injetada no tubo de grafite, a suspensão precisa ser estabilizada ou

¹⁰¹ Nóbrega, J.A. *et al.*; Spectrochim. Acta Part B 57 (2002) 1855-1876.

⁶³ Kingston, H.M.; Jassie, L.B.; Anal. Chem. 58 (1986) 2534-2541.

¹⁶⁵ Wasilewska, M. *et al.*; J. Anal. At. Spectrom. 17 (2002) 1121-1125.

¹⁷⁹ Würfels, M.; Jackwerth, E.; Stoeppler, M.; Fresenius Z. Anal. Chem. 329 (1987) 459-461.

¹⁸⁰ Würfels, M.; Jackwerth, E.; Stoeppler, M.; Anal. Chim. Acta 226 (1989) 1-16.

¹⁸¹ Würfels, M.; Jackwerth, E.; Stoeppler, M.; Anal. Chim. Acta 226 (1989) 17-30.

¹⁸² Würfels, M.; Mar. Chem. 28 (1989) 259-264.

³² Docekal, B.; Krivan, V.; J. Anal. At. Spectrom. 8 (1993) 637-641.

¹³⁴ Stephen, S.C.; Littlejohn, D.; Ottaway, J.M.; Analyst 110 (1985) 573-577.

homogeneizada. A estabilização pode ser alcançada pelo uso de agentes tixotrópicos como viscalex^{®134} e glicerol.⁹¹ Ao utilizar estes agentes, vários autores relataram dificuldades em obter pipetagens reproduzíveis do sistema de pipetagem automática, e problemas de aderência da suspensão ao exterior do capilar da pipeta do equipamento de amostragem automática. Em vista disso, a utilização de sistemas de homogeneização da suspensão com vortex,³⁶ borbulhamento de gás¹⁰ ou agitação ultrassônica são preferíveis e recomendáveis. De todos esses, a homogeneização utilizando ultra-som é a mais recomendada, pois este é capaz de promover o deslocamento mecânico das partículas aderidas, dispersando os sólidos e aumentando a molhabilidade das partículas. Ainda, a agitação ultrassônica pode aumentar a extração do analito para a fase líquida da suspensão.^{89,146}

Por outro lado, a DSS-GF AAS tem sido apontada como uma boa alternativa aos métodos convencionais de análise, onde problemas relacionados a baixos limites de detecção ou dificuldades de decomposição da amostra estão presentes.³⁴ Na análise direta de sólidos muitos autores reportaram desvantagens, como dificuldades de calibração, dificuldade para pesagem de pequenas massas de amostra, baixa homogeneidade das amostras, elevada absorção de fundo, perfis dos sinais analíticos dependentes da matriz da amostra, problemas com elementos refratários, baixa precisão e tamanho de amostra limitado. Por outro lado, esses problemas podem ser contornados através do uso de calibração utilizando padrões aquosos, uso do corretor de fundo por efeito Zeeman e quantificação utilizando absorbância integrada. Quanto ao problema de baixa precisão, este pode ser solucionado pela redução do tamanho das partículas da amostra. Assim, as únicas desvantagens que restam e não são facilmente contornáveis são as dificuldades em se executar pesagem na faixa de microgramas, e a dificuldade em transportar estas pequeníssimas massas de amostra para o tubo de grafite.^{9,90}

¹³⁴ Stephen, S.C.; Littlejohn, D.; Ottaway, J.M.; *Analyst* 110 (1985) 573-577.

⁹¹ Miller-Ihli, N.J.; *J. Anal. At. Spectrom.* 3 (1988) 73-81.

³⁶ Epstein, M.S. *et al.*; *Anal. Chem.* 61 (1989) 1414-1419.

¹⁰ Bendicho, C.; de Loos-Vollebregt, M.T.C.; *Spectrochim. Acta Part B* 45 (1990) 679-693.

⁸⁹ Miller-Ihli, N.J.; *Atom. Spectr.* 13 (1992) 1-6.

¹⁴⁶ Ultrasonics, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd ed.; John Wiley and Sons: New York, 1984, vol 23.

³⁴ Dong, H.M. *et al.*; *Spectrochim. Acta Part B* 52 (1997) 1747-1762.

⁹ Belarra, M.A. *et al.*; *Trends Anal. Chem.* 21 (2002) 828-839.

⁹⁰ Miller-Ihli, N.J.; *Solid analysis by GF AAS*, *Anal. Chem.* 64 (1992) 964-968

Apesar destes inconvenientes, esta técnica tem sido aplicada para determinação de metais traço em uma grande variedade de amostras,^{33,116,167} devido a algumas características como: *i*) pequena exigência no tratamento da amostra e conseqüentemente, aumento da freqüência analítica; *ii*) baixo risco de contaminação, uma exigência essencial quando níveis traço de metais são determinados; *iii*) baixos riscos de perda do analito durante o pré-tratamento da amostra; e *iv*) o uso de compostos químicos corrosivos e perigosos é evitado.⁸ Hoje, a análise direta de sólidos em GF AAS é utilizada de forma rotineira para a determinação de metais traço em amostras sólidas biológicas e ambientais,⁶⁷ e diversas aplicações podem ser encontradas na literatura para diversos analitos e matrizes.^{33,116,134,167}

³³ Dong, H.M.; Krivan, V.; *Spectrochim. Acta Part B* 56 (2001) 1645-1656.

¹¹⁶ Resano, M. *et al.*; *Anal. Chim. Acta* 582 (2007) 214-222.

¹⁶⁷ Welz, B.; *Spectrochim. Acta Part B* 54 (1999) 2081-2094.

⁸ Belarra, M.A. *et al.*; *Spectrochim. Acta Part B* 52 (1997) 1855-1860.

⁶⁷ Kurfürst, U.; *Solid Sample Analysis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York.

¹³⁴ Stephen, S.C.; Littlejohn, D.; Ottaway, J.M.; *Analyst* 110 (1985) 573-577.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Instrumentação e condições operacionais

As determinações de cromo e de arsênio foram executadas usando dois espectrômetros de absorção atômica, equipados com atomizador de grafite transversalmente aquecido (Analytik Jena, Jena, Alemanha), modelo AAS ZEE nit 60 com correção de fundo por efeito Zeeman e modelo AAS 5 EA, equipado com sistema de correção de fundo por fonte contínua (lâmpada de arco de deutério). Para a determinação de cromo, foi utilizada uma lâmpada de cátodo oco (4 mA), comprimento de onda selecionado em 357,9 nm, resolução espectral 0,8 nm. Para a determinação de arsênio, foi utilizada uma lâmpada de cátodo oco (8 mA) para arsênio, comprimento de onda de 193,7 nm, resolução espectral de 0,8 nm. Estas condições foram usadas para a determinação de Cr e As em amostras líquidas (GF AAS convencional) e em amostras sólidas (DSS-GF AAS).

Os espectrômetros foram equipados com um dispositivo especial para introdução de sólidos no forno de grafite (sistema manual de amostragem por sólidos, modelo SSA-5, Analytik Jena), e a plataforma e os tubos utilizados foram revestidos de grafite pirolítico (Analytik Jena, Part No. 407-152.023). A aquisição dos sinais foi feita em absorbância integrada com um tempo de integração de 12 s para cromo e de 10 s para arsênio.

Uma microbalança modelo M2P (Sartorius, Göttingen, Alemanha) com resolução de 1 µg foi usada para pesagem das amostras.

Para comparação dos resultados obtidos através do procedimento proposto, as amostras de medicamentos foram analisadas através da prévia extração/digestão e posterior determinação dos elementos de interesse. As amostras foram digeridas em frascos de quartzo usando um equipamento de alta pressão com aquecimento por microondas modelo Multiwave 3000 (Anton Paar,

Graz, Áustria, temperatura máxima de 280 °C e pressão máxima de 80 bar). Os extratos/digeridos foram analisados por ICP OES, ICP-MS e GF AAS.

As determinações por ICP OES foram executadas usando um equipamento de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado, vista axial, modelo Optima 4300 DV (Perkin Elmer, Shelton, USA), equipado com uma câmara de nebulização do tipo Scott, e um nebulizador pneumático GemCone®. As condições de operação do instrumento foram: potência do gerador de radiofrequência de 1400 W, vazão principal do gás ao plasma de 15 L min⁻¹, vazão de gás no nebulizador de 0,85 L min⁻¹ e vazão de gás auxiliar de 0,2 L min⁻¹. A linha espectral selecionada para cromo foi 205,560 nm e para arsênio foi 188,979 nm. A aquisição dos dados foi feita com integração do sinal usando três pontos para o sinal analítico e dois pontos para o sinal de fundo.

As determinações de arsênio por ICP-MS foram executadas usando um espectrômetro de massa com plasma indutivamente acoplado, modelo Elan DRC II (Perkin Elmer, Thornhill, Canadá), equipado com nebulizador do tipo Meinhard concêntrico, câmara de nebulização ciclônica e tocha de quartzo com tubo injetor de 2 mm de diâmetro. A potência do gerador de radiofrequência foi de 1300 W e a vazão de argônio principal, auxiliar e do nebulizador foi de 15 L min⁻¹, 1,2 L min⁻¹ e 1,11 L min⁻¹, respectivamente. A razão massa/carga empregada para determinação foi de 75.

Para as determinações de As e Cr por GF AAS convencional, foram usadas as condições recomendadas pelo fabricante (Analytik Jena AG, Win AAS V 3.13.0 eng, 1998-2004, Jena, Alemanha).

3.2. Amostras e reagentes

As amostras de sulfato de bário e de hidroclorotiazida na forma de pó de grau farmacêutico foram fornecidas pelo fabricante (amostras de “A” a “D” e de “E” a “H”, respectivamente) sendo previamente secadas em estufa a 105 °C por 2 h.

A distribuição por tamanho de partícula das amostras de sulfato de bário e de hidroclorotiazida foi executada por microscopia óptica. As amostras “A” e “E” de cada princípio ativo foram usadas para os testes iniciais e avaliação do procedimento proposto.

A água utilizada foi destilada, deionizada e purificada usando o sistema Milli-Q (Millipore Corp., Bedford, USA).

Todos os reagentes utilizados, incluindo os modificadores químicos (paládio, ácido cítrico, nitrato de magnésio e fosfato de amônio) foram de grau analítico ou superior (Merck, Darmstadt, Alemanha) e suas respectivas soluções foram preparadas por diluição seqüencial em água. As soluções de referência foram diariamente preparadas por diluição seqüencial das soluções estoque (1 g L⁻¹ em ácido nítrico 2%). O ácido nítrico utilizado para a digestão/extração das amostras foi duplamente destilado em um sistema de sub-ebulição marca Milestone (modelo duoPUR 2.01 E, Bergamo, Itália).

3.3. Procedimentos

3.3.1. Determinação de As em sulfato de bário e em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS

As amostras teste de sulfato de bário e de hidroclorotiazida foram pesadas (massas variando entre 0,05 e 0,8 mg de BaSO₄ e 0,1 e 1,5 mg de hidroclorotiazida) diretamente na plataforma de grafite, seguida da adição de solução do modificador químico paládio equivalente a 6 µg Pd. Após, a plataforma de grafite, contendo a amostra e o modificador químico, foi transferida para o tubo de grafite usando um dispositivo manual para introdução de sólidos. Os brancos foram avaliados usando a plataforma contendo apenas o modificador, porém com a execução simulada de todas as etapas (pesagem, transporte e colocação no tubo de grafite).

As curvas de pirólise e atomização foram estabelecidas com as correspondentes temperaturas variando de 400 a 1700 °C e de 1800 a 2500 °C, respectivamente, para a amostra de sulfato de bário, e variando de 1000 a 1800 °C e de 2000 a 2600 °C, respectivamente, para a amostra de hidroclorotiazida.

A eficácia do hidrogênio no controle das interferências foi avaliada através da introdução deste durante a etapa de pirólise, como gás adicional.

3.3.2. Determinação de Cr em sulfato de bário por DSS-GF AAS

De maneira similar à determinação de As por DSS-GF AAS, as amostras de sulfato de bário foram pesadas (0,1 a 1,5 mg) diretamente na plataforma de grafite, transferidas para o tubo de grafite por meio de um dispositivo manual, e os brancos foram avaliados usando a plataforma vazia.

As curvas de pirólise e atomização foram estabelecidas com as correspondentes temperaturas variando de 800 a 1700 °C e de 1900 a 2600 °C,

respectivamente. A eficácia do paládio, ácido cítrico, nitrato de magnésio e do fosfato de amônio como modificadores químicos foi avaliada pelo uso de 10 μL de soluções aquosas correspondentes a 5, 25, 50 e 50 μg de modificador. Cada solução de modificador foi adicionada diretamente a amostra sólida, após pesagem sobre a plataforma de grafite.

As perdas de massa pela plataforma foram avaliadas através de sucessivas pesagens após cada ciclo de aquecimento da mesma. Ainda, o estudo relacionado ao intervalo de massa possível de ser usado foi realizado de acordo com Belarra *et al.*⁸ Um esquema simplificado dos procedimentos avaliados para determinação de As em sulfato de bário e hidroclorotiazida, e de cromo em sulfato de bário por DSS-GF AAS é apresentado na Figura 2.

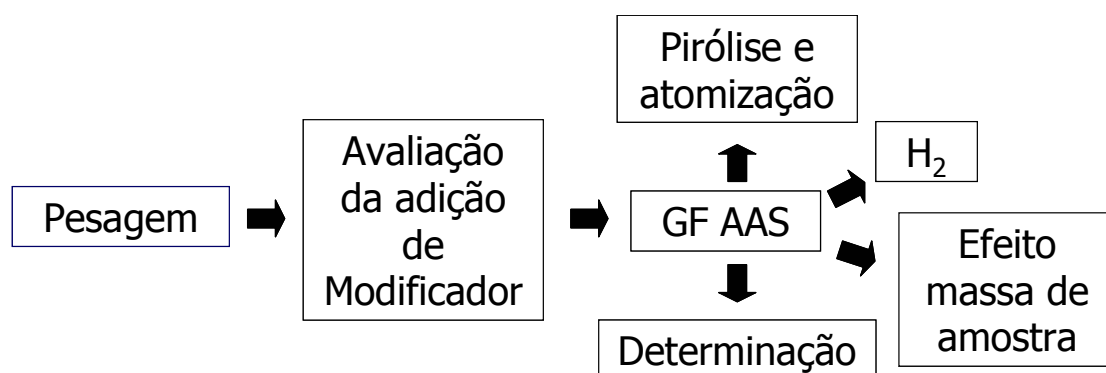


Figura 2. Diagrama dos procedimentos avaliados para determinação de As em sulfato de bário e hidroclorotiazida, e de cromo em sulfato de bário por DSS-GF AAS.

3.4. Preparo das amostras de sulfato de bário e de hidroclorotiazida para análise por ICP OES, ICP-MS e GF AAS convencional

Para a preparação das amostras de sulfato de bário e de hidroclorotiazida para posterior análise por ICP OES, ICP-MS e GF AAS convencional, as amostras foram previamente extraídas/digeridas utilizando um sistema assistido por radiação microondas em frascos de quartzo fechados. Em torno de 1 g de amostra de sulfato de bário ou de 0,3 g de amostra de hidroclorotiazida foram transferidas para os frascos e 6 mL de ácido nítrico concentrado foram adicionados. Os frascos foram fechados e o seguinte programa de aquecimento

⁸ Belarra, M.A. *et al.*; Spectrochim. Acta Part B 52 (1997) 1855-1860.

do forno microondas foi aplicado: 600 W por 10 min, 1400 W por 20 min, e 20 min de resfriamento. Após o resfriamento, os extratos/digeridos foram diluídos com água até 50 mL.

A seguir, é apresentado um esquema simplificado dos procedimentos avaliados para a determinação de As em BaSO₄ e hidroclorotiazida, e de Cr em BaSO₄ após extração/digestão das amostras (Figura 3).

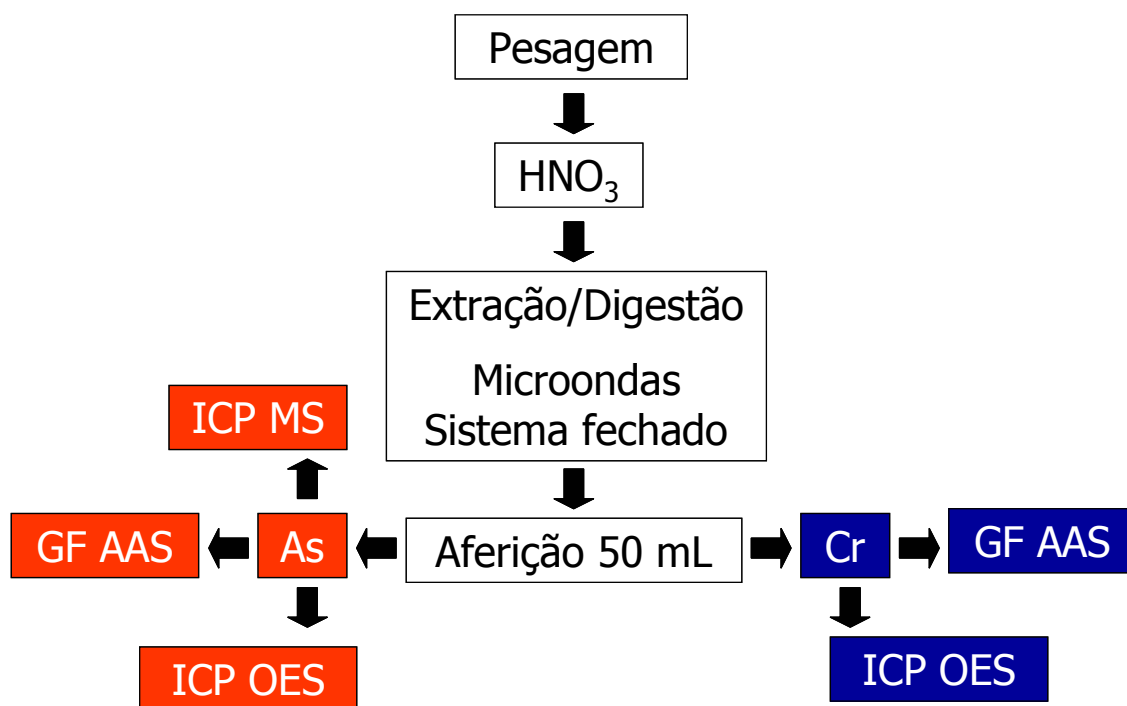


Figura 3. Diagrama dos procedimentos para determinação de As em sulfato de bário e hidroclorotiazida, e de cromo em sulfato de bário após extração/digestão das amostras.

3.5. Análise estatística

Foi utilizado o teste t de Student para a comparação entre médias. As médias foram consideradas significativamente diferentes quando $p < 0,05$. O teste foi aplicado com o uso do software InStat[®] 3.00.

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os resultados estão apresentados em duas partes: a primeira tratando do desenvolvimento de um procedimento para a determinação de arsênio em sulfato de bário e em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS e a segunda tratando de um procedimento para a determinação de cromo em sulfato bário, pela mesma técnica.

Na primeira parte, curvas de pirólise e de atomização para arsênio em sulfato de bário e em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS foram avaliadas utilizando equipamentos com dois sistemas de correção de fundo. Após, é apresentado o efeito na introdução de hidrogênio como gás adicional na fase de pirólise sobre as curvas de pirólise e de atomização. Uma vez fixados os parâmetros quanto ao uso de hidrogênio, da utilização de modificador químico e quanto ao programa de aquecimento do forno de grafite, foi determinado o efeito da massa de amostra sobre os sinais analíticos para arsênio no procedimento proposto por DSS-GF AAS, e apresentados os parâmetros de mérito para o método proposto. No final, é feita a comparação entre os resultados obtidos por este procedimento e os resultados obtidos por GF AAS, ICP-MS e ICP OES, após prévia extração/digestão das amostras em sistema fechado.

A segunda parte contempla o desenvolvimento de um procedimento para determinação de cromo em sulfato de bário por DSS-GF AAS, que como no caso anterior, é composta pela avaliação das curvas de pirólise e de atomização, utilizando equipamentos com dois sistemas de correção de fundo. Após, foi verificada a necessidade de uso de modificador químico, foi determinado o efeito da massa de amostra sobre os sinais analíticos e apresentados os parâmetros de mérito. No final, é realizada a comparação entre os resultados obtidos por DSS-GF AAS e os obtidos por GF AAS e ICP OES, após prévia extração/digestão em sistema fechado.

4.1. Determinação de arsênio em sulfato de bário e em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS

4.1.1. Curvas de pirólise e de atomização para As em sulfato de bário e em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS

As curvas de pirólise e de atomização para arsênio em sulfato de bário e em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS, utilizando os dois sistemas de correção de sinal de fundo por fonte contínua e por efeito Zeeman, foram executadas utilizando as amostras "A" (BaSO_4) e a amostra "E" (hidroclorotiazida).

4.1.2. Curvas de pirólise e de atomização para As em sulfato de bário por DSS-GF AAS

Ao executar a determinação de As em sulfato de bário por D₂-DSS-GF AAS, observou-se que o sinal analítico não retornava para a linha base (sem a completa integração), mesmo com um tempo de 10 s de leitura. O sinal de fundo obtido, mesmo não sendo muito elevado (em torno de 0,16) não foi adequadamente compensado pelo corretor (Figura 4-A). Por outro lado, quando foi realizada a mesma determinação utilizando Zeeman-DSS-GF AAS, foi verificado que o sinal analítico obtido era deformado, ocorrendo supressão do mesmo, provavelmente devido ao elevado sinal de fundo, que coincidiu com o aparecimento do sinal analítico. Assim, pode-se verificar que o sistema de correção de sinal de fundo por efeito Zeeman também não foi eficiente na compensação da absorção inespecífica (Figura 4-B).

Os problemas observados para ambos os equipamentos podem estar relacionados à volatilização concomitante do analito e da matriz, com possível formação de espécies derivadas da mesma, como os compostos do tipo S_2 , S_3 , S_8 e CS ou CS_2 , na fase vapor. A absorção devido a estes compostos pode não ser completamente compensada utilizando-se sistemas de correção de fundo convencionais. Se o carbono entra em contato com compostos contendo enxofre na fase vapor, a maioria dos compostos contendo enxofre pode gerar, além de CS e CS_2 , moléculas do tipo C_nS_m (com $n > m$) na fase vapor sob altas

temperaturas, que geram bandas de absorção difusas entre 187 e 230 nm.⁷² Ainda, a transformação térmica de sulfatos de metais alcalinos terrosos tem sido apontada como responsável pela geração de espécies como sulfetos metálicos e enxofre elementar.²⁶

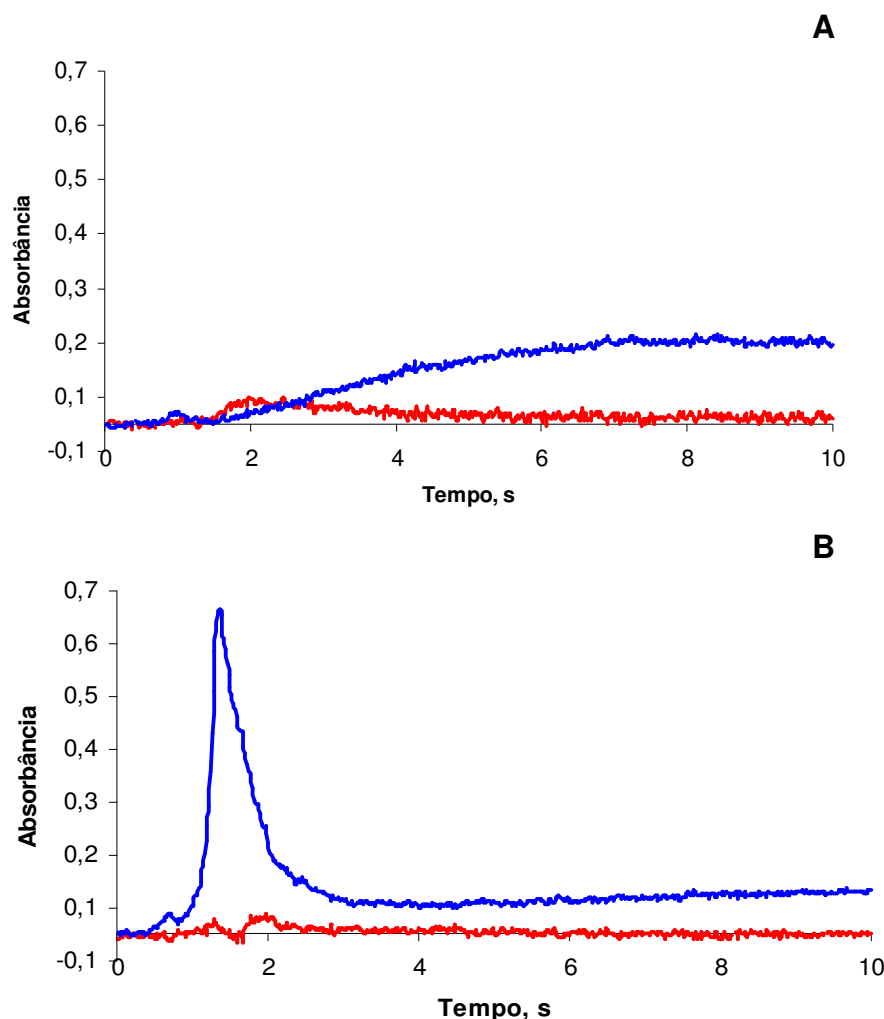


Figura 4. Amostras de sinais analíticos (vermelho) e de fundo (azul) para arsênio em sulfato de bário. A: D₂-DSS-GF AAS, BaSO₄ 0,344 mg, T_p = 1600 °C e T_a = 2300 °C, B: Zeeman-DSS-GF AAS (E_{max} 0,8 T), BaSO₄ 0,322 mg, T_p = 1300 °C e T_a = 2300 °C; massa de paládio = 6 µg.

Assim, devido aos problemas acima descritos e ao fato de que em torno de 80% dos ciclos de aquecimento não foi possível a realização da etapa de “autozero” do equipamento imediatamente anterior à atomização, mesmo com a seleção de temperaturas de pirólise elevadas, as curvas de pirólise e de

⁷² Lemme, M.; Katskov, D.A.; Tittarelli, P.; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 101-114.

²⁶ Castro, M. A. *et al.*; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 827-839.

atomização para As em sulfato de bário não foram realizadas devido a este problema.

4.1.3. Curvas de pirólise e de atomização para As em hidroclorotiazida por D₂-DSS-GF AAS

Ao fazer a curva de pirólise para As em hidroclorotiazida utilizando D₂-DSS-GF AAS, observou-se que o As permaneceu estável até a temperatura de 1500 °C.

Ao utilizar temperatura de atomização abaixo de 1400 °C se obtém elevados valores de sinal de fundo, o que leva a ocorrência de supercorreção do sinal analítico, gerando desta forma valores negativos de absorvância em temperaturas de pirólise abaixo de 1400 °C (Figura 5).

Ao utilizar a temperatura de pirólise de 1300 °C (Figura 6-A), o sinal analítico também foi suprimido por elevado sinal de fundo, que não é adequadamente compensado pelo corretor, gerando valores de absorvância negativos.

Os valores de sinal de fundo diminuem com o aumento da temperatura de pirólise, mas mantém-se acima de 0,3 até a temperatura de 1600 °C e mesmo com temperatura de pirólise de 1500 °C, o sinal de fundo permaneceu em valores elevados, acarretando interferências ao sinal analítico, que não foi integrado adequadamente por não retornar à linha base (Figura 6-B).

Quanto a curva de atomização, pode-se observar que o sinal analítico aumentou com a elevação da temperatura até 2400 °C. O valor de absorvância obtido em 2600 °C, apesar de maior que o obtido em 2400 °C, e de apresentar perfil mais simétrico, é claramente deformado pelo elevado sinal de fundo que não é compensado pelo corretor (Figura 6-C), tornando, desta forma impossível a utilização desta temperatura para atomização.

Da mesma forma como ocorreu ao avaliar sulfato de bário, foi observado um elevado sinal de fundo ao realizar a determinação de As em hidroclorotiazida. Este sinal de fundo pode ter sido o responsável pela obtenção de sinais analíticos inapropriados, e também pode ser atribuído à co-volatilização do analito e da matriz, com possível formação de espécies moleculares na fase vapor.

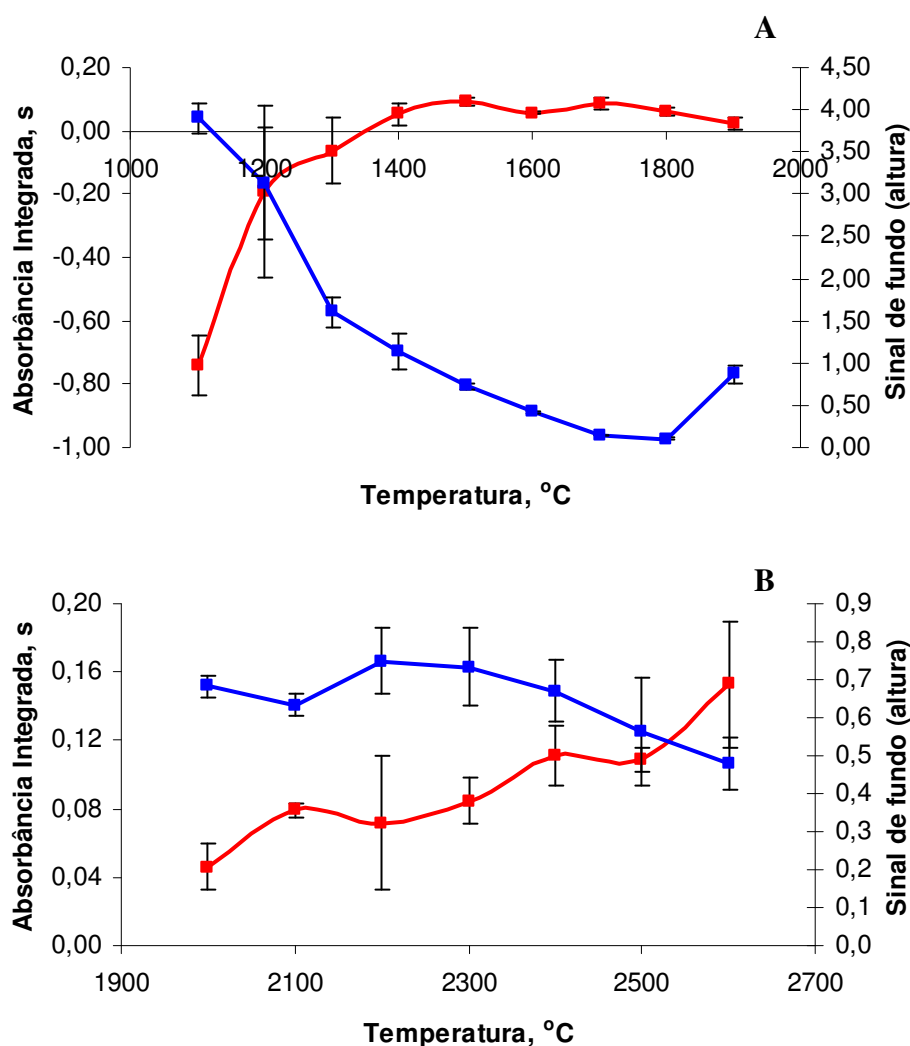


Figura 5. Curva de pirólise (A) e de atomização (B) para arsênio em hidroclorotiazida, $T_p = 1500 \text{ }^\circ\text{C}$ e $T_a = 2400 \text{ }^\circ\text{C}$, por D_2 -DSS-GF AAS, paládio $6 \text{ } \mu\text{g}$. Barras verticais correspondem aos desvios padrão ($n=3$). Massa de hidroclorotiazida $1,045 \pm 0,063 \text{ mg}$, vermelho = absorção atômica normalizada (área); azul = sinal de fundo (altura).

4.1.4. Curvas de pirólise e de atomização para As em hidroclorotiazida por Zeeman-DSS-GF AAS

Para a obtenção das curvas de pirólise e de atomização para As em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS, foi necessária a inclusão de uma etapa de resfriamento após a pirólise, em temperatura de $100 \text{ }^\circ\text{C}$ por 15 s (*cool down*), sem a qual não foi possível a realização da etapa de “autozero” imediatamente anterior à atomização, mesmo utilizando elevadas temperaturas de pirólise ($1600 \text{ }^\circ\text{C}$) por até 50 s .

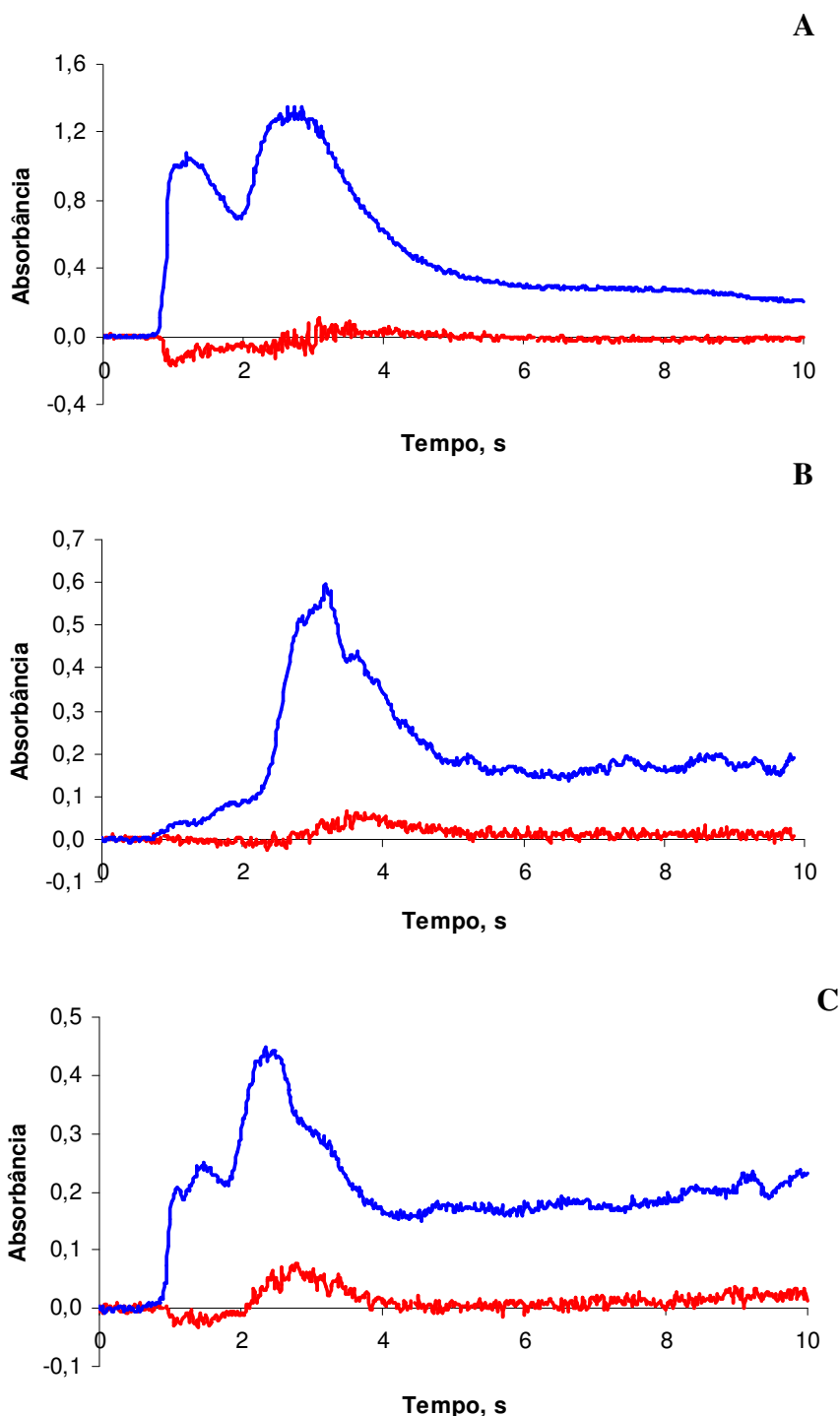


Figura 6. Amostras de sinais analíticos (vermelho) e de fundo (azul) para arsênio em hidroclorotiazida, por D₂-DSS-GF AAS, massa de paládio = 6 µg. A: 1,016 mg hidroclorotiazida, T_p = 1300 °C e T_a = 2400 °C; B: 0,978 mg hidroclorotiazida, T_p = 1500 °C e T_a = 2400 °C; C: 0,974 mg hidroclorotiazida, T_p = 1500 °C e T_a = 2600 °C.

Durante os testes referentes à curva de pirólise para As em hidroclorotiazida utilizando Zeeman-DSS-GF AAS (Figura 7), foi observado um elevado sinal de fundo que, sob temperatura de 1100 °C, alcançou,

aproximadamente 2,5 em altura. Já com o aumento da temperatura de pirólise para 1700 °C, o sinal de fundo diminuiu até ficar abaixo do valor de 0,5. Contudo, a altura do sinal de fundo na temperatura de pirólise de 1300 °C, recomendada para As quando paládio é utilizado como modificador químico,^{151,158,160} permaneceu em aproximadamente 1,0 em altura, tornando o sinal analítico deformado, possivelmente pelo fenômeno da supercorreção (Figura 8-A). Em temperaturas de pirólise acima de 1300 °C, houve maior variabilidade nos sinais analíticos e o valor da absorbância do analito passou a diminuir.

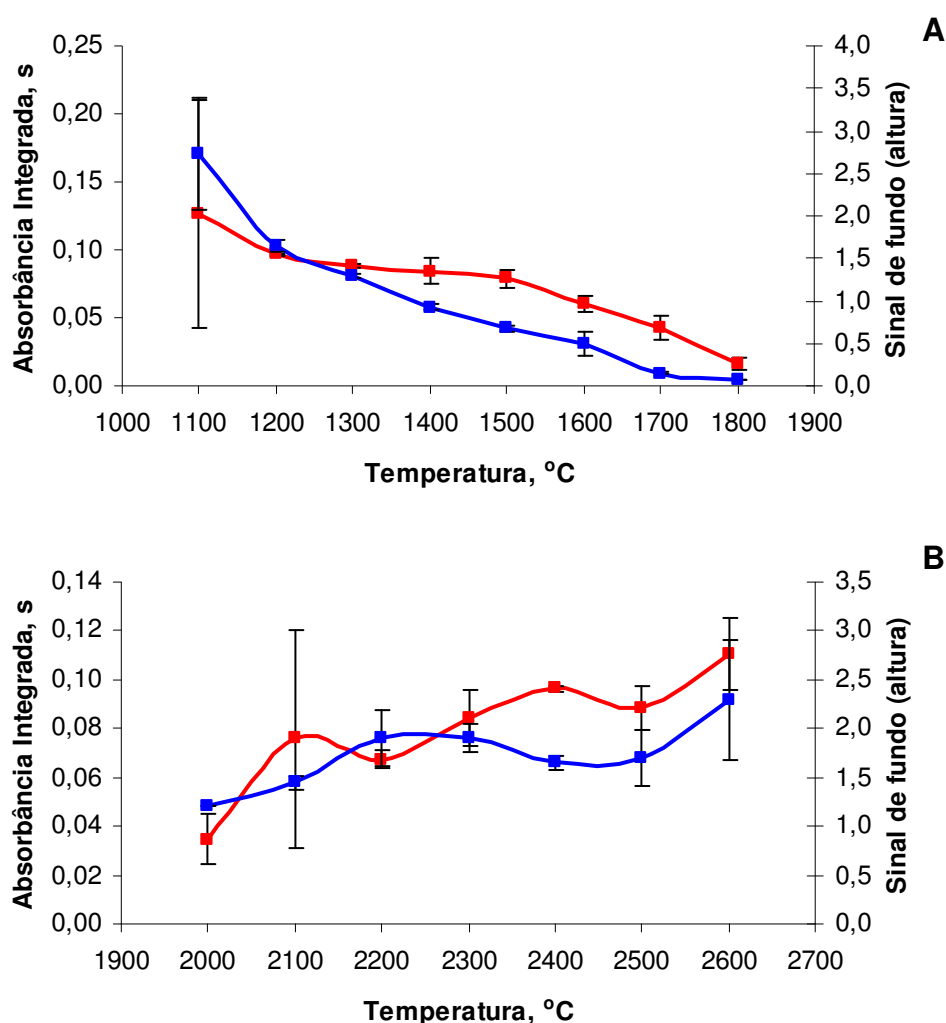


Figura 7. Curva de pirólise (A) e de atomização (B) para arsênio em hidroclorotiazida, $T_p = 1300$ °C e $T_a = 2400$ °C, por Zeeman-DSS-GF AAS, $E_{max} = 0,8$ T, paládio 6 μ g. Barras verticais correspondem aos desvios padrão ($n=3$). Massa de hidroclorotiazida $0,998 \pm 0,046$ mg, vermelho = absorção atômica normalizada (área); azul = sinal de fundo (altura).

¹⁵¹ Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 1799-1821.

¹⁵⁸ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; J. Anal. At. Spectrom. 16 (2001) 179-187.

¹⁶⁰ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; Spectrochim. Acta Part B 57 (2002) 1301-1316.

Quanto à curva de atomização, pode-se verificar que o sinal de fundo apresenta-se bastante elevado, causando interferência na aquisição dos sinais analíticos através de toda a faixa de temperaturas testadas. Pode-se, ainda, verificar que o sinal analítico para As aumenta em função da temperatura, atingindo um máximo de absorvância em 2400 °C, na presença de elevado sinal de fundo (Figura 7). Sob temperatura de 2600 °C há uma melhora no valor de absorvância integrada para As. Entretanto, o perfil analítico apresenta-se irregular, indicando problemas de correção, possivelmente causado pelo elevado sinal de fundo (até 2,5 em altura), como mostrado na Figura 8-B. Assim, não foi possível a obtenção de sinais analíticos para arsênio em hidroclorotiazida regulares e totalmente integrados, provavelmente devido a presença de elevados sinais de fundo não compensados totalmente pelo corretor.

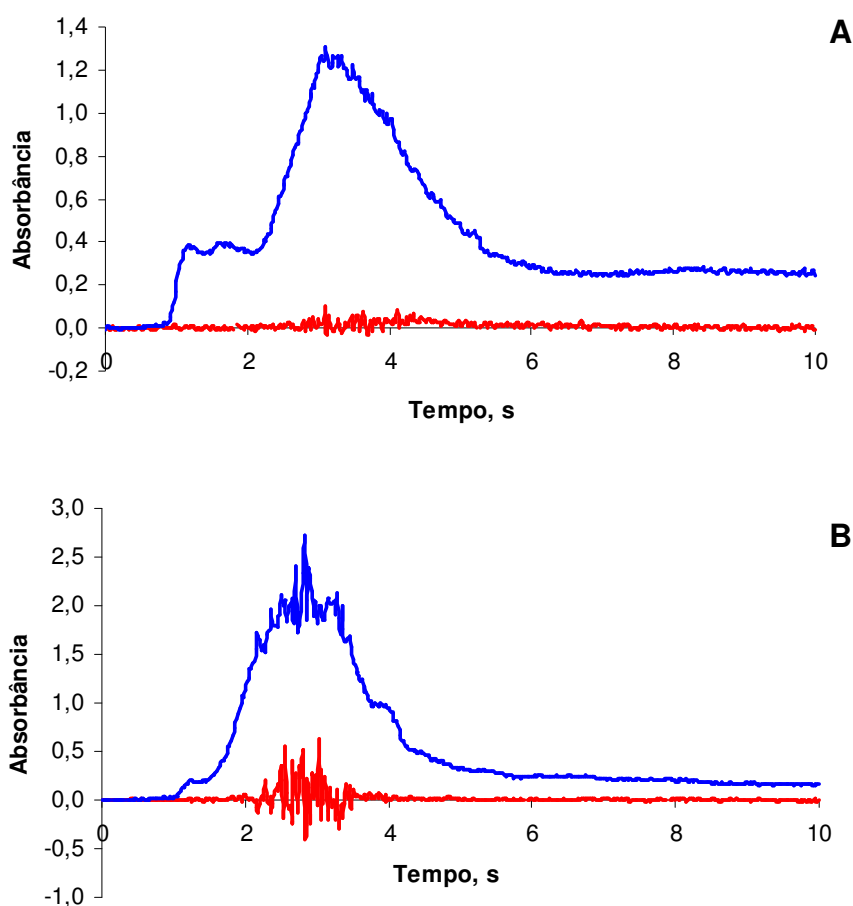


Figura 8. Amostras de sinais analíticos (vermelho) e de fundo (azul) para arsênio em hidroclorotiazida, $T_p = 1300$ °C, $T_a = 2400$ °C por Zeeman-DSS-GF AAS, massa de paládio = 6 μg . A: 0,987 mg hidroclorotiazida; B: 1,043 mg hidroclorotiazida, T_a 2600 °C.

4.1.5. Efeito do hidrogênio na determinação de As por DSS-GF AAS

A adição de hidrogênio ao tubo de grafite é um procedimento já descrito em outros trabalhos, devido a sua capacidade de reduzir o modificador químico paládio a sua forma metálica na superfície do tubo de grafite, um evento desejável no sentido de aumentar a eficiência deste modificador químico.^{117,161,169} Assim, foi feita a introdução de hidrogênio no tubo de grafite durante a fase de pirólise, a fim de contornar as interferências na determinação do As pela presença da matriz da amostra (neste caso, contendo enxofre).

Devido aos elevados sinais de absorção de fundo obtidos ao determinar As, às deformações e supressões dos sinais analíticos decorrentes destes, e à impossibilidade de elevação da temperatura de pirólise para eliminação dos mesmos, visto que o aumento da temperatura provocaria também perda do analito, foi avaliada a adição de hidrogênio no tubo de grafite durante a etapa de pirólise, e as curvas de pirólise e de atomização foram novamente executadas. Ainda, no caso da análise da hidroclorotiazida, foi necessário adicionar uma segunda etapa de pirólise, na temperatura de 100 °C por 15 segundos (*cool down*) em todas as determinações executadas neste trabalho, visto que os espectrômetros não foram capazes de estabelecer a etapa de “autozero” anteriormente à etapa de atomização.

Assim, as curvas de pirólise e de atomização para arsênio em sulfato de bário e em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS, foram executadas adicionando-se hidrogênio (0,5 L min⁻¹) como gás adicional na etapa de pirólise.

4.1.5.1. Efeito do hidrogênio na determinação de As em sulfato de bário por D₂-DSS-GF AAS

Ao utilizar hidrogênio durante a fase de pirólise, o sinal de absorção de fundo foi considerado baixo (próximo de 0,1), e o sinal analítico para As por D₂-DSS-GF AAS em sulfato de bário passou a ser completamente integrado, apesar de despende aproximadamente 8 s para retornar a linha base. Assim, como o perfil dos sinais analíticos foram mais regulares adicionando-se hidrogênio ao tubo de grafite durante a etapa de pirólise, este procedimento foi

¹¹⁷ Rettberg, T.M.; Beach, L.M.; J. Anal. At. Spec. (1989) 427-432.

¹⁶¹ Voth-Beach, L.M.; Shrader, D.E.; J. Anal. At. Spectrom. (1987) 45-50.

¹⁶⁹ Welz, B.; Schlemmer, G.; Mudakavi, J.R.; Anal. Chem. 60 (1988) 2567-2572.

implementado no decorrer deste estudo para os testes subseqüentes. Na Figura 9 estão mostrados os perfis dos sinais para As em BaSO₄ por D₂-DSS-GF AAS e Zeeman-DSS-GF AAS. Nesta figura se pode observar que os sinais analíticos são obtidos de forma simétrica, sem ocorrência de valores negativos de absorvância, e que o mesmo sinal é totalmente integrado, retornando a linha de base antes do final da atomização. Ainda, pode-se observar um baixo sinal de fundo (em torno de 0,1) durante todo o período de atomização, o que provavelmente contribuiu para obtenção de sinal sem problemas de correção.

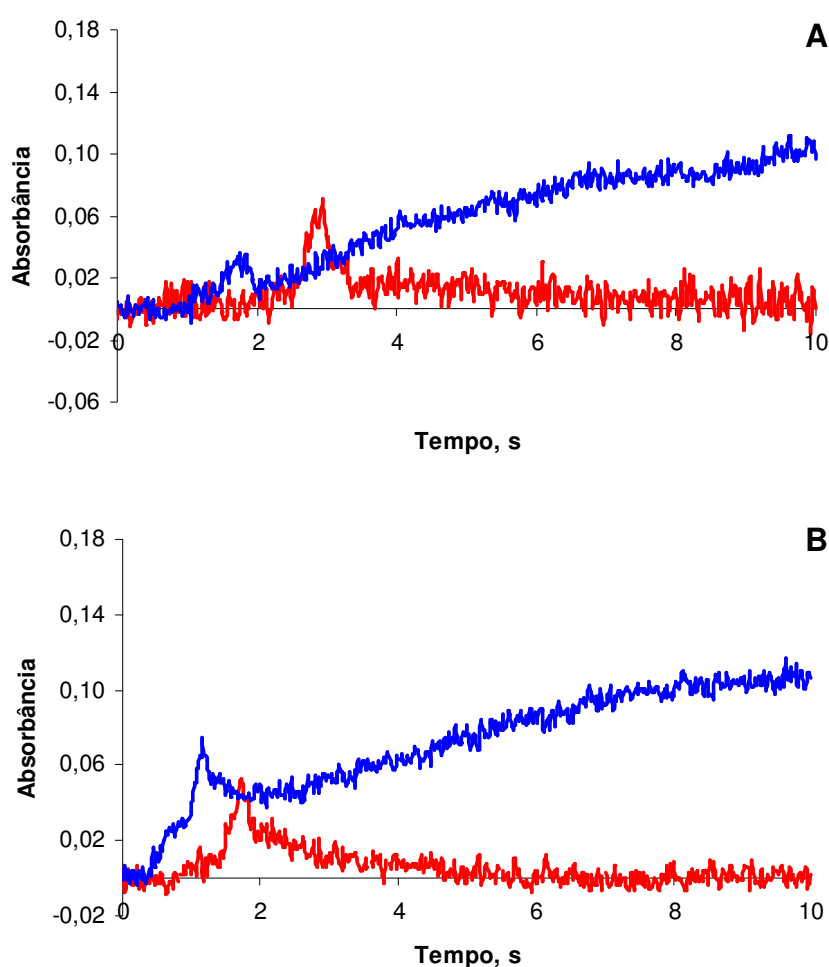


Figura 9. Efeito da adição de hidrogênio ($0,5 \text{ L min}^{-1}$) na etapa de pirólise sobre os sinais analíticos (vermelho) e de fundo (azul) para arsênio em sulfato de bário por DSS-GF AAS. A: D₂-DSS-GF AAS, BaSO₄ 0,380 mg, $T_p = 1600 \text{ }^\circ\text{C}$ e $T_a = 2300 \text{ }^\circ\text{C}$. B: Zeeman-DSS-GF AAS ($E_{\text{max}} 0,8 \text{ T}$), BaSO₄ 0,261 mg, $T_p = 1300 \text{ }^\circ\text{C}$ e $T_a = 2300 \text{ }^\circ\text{C}$, massa de Pd 6 μg .

Utilizando D₂-DSS-GF AAS, a curva de pirólise mostra que o maior sinal analítico para arsênio em sulfato de bário é alcançado com a temperatura de

1600 °C. As temperaturas testadas abaixo de 1600 °C produziram sinais com grande variação e menor valor de absorbância, enquanto que os valores obtidos acima desta temperatura de pirólise, apesar de representarem praticamente os mesmos valores analíticos, apresentaram grandes desvios padrão (Figura 10).

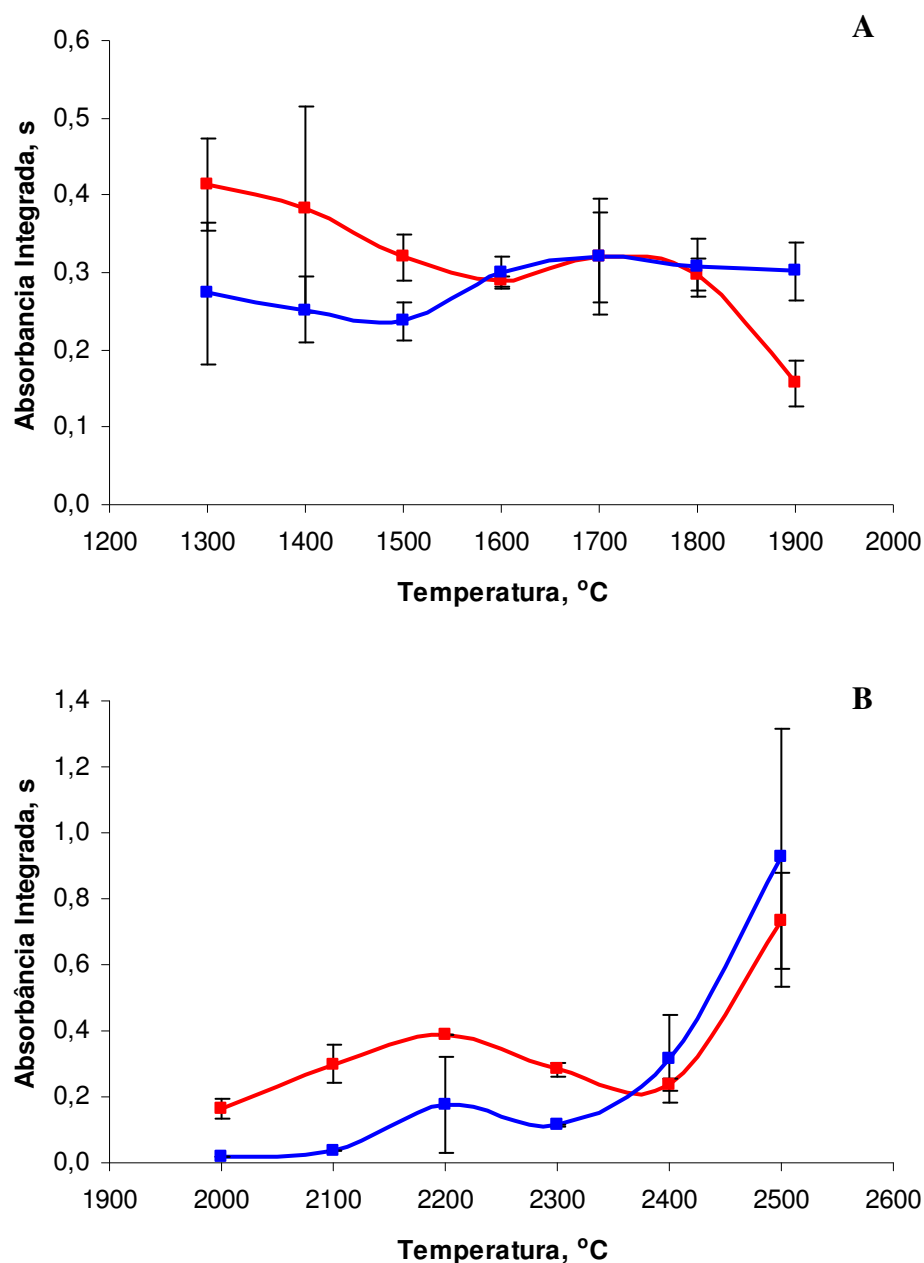


Figura 10. Curva de pirólise (A) e de atomização (B) para arsênio em sulfato de bário, $T_p = 1600$ °C e $T_a = 2400$ °C, por D_2 -DSS-GF AAS, massa de paládio 6 μg , hidrogênio 0,5 L min^{-1} . Barras verticais correspondem aos desvios padrão ($n = 3$). Massa de sulfato de bário $0,33 \pm 0,03$ mg, vermelho = absorção atômica normalizada (área); azul = sinal de fundo (altura).

A curva de atomização mostra que os sinais analíticos para o arsênio são praticamente estáveis entre 2100 e 2300 °C. Em 2200 °C, o valor absoluto da absorbância integrada mostra-se maior que o obtido a 2300 °C (Figura 10-A), porém, ao analisar o sinal analítico obtido na temperatura de atomização de 2200 °C observa-se que o mesmo não é totalmente integrado, uma vez que não retorna à linha base (Figura 11-A), apesar de o sinal de fundo não ser considerado alto, gerando valores de absorbância elevados e não representativos.

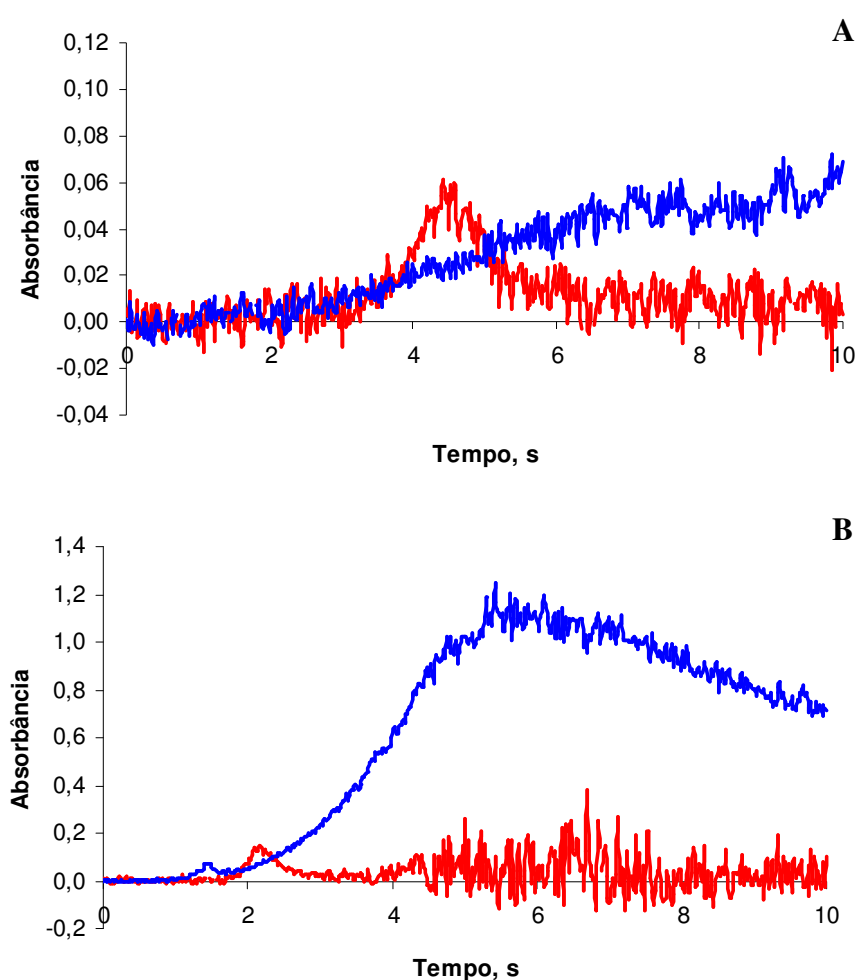


Figura 11. Efeito da temperatura de atomização sobre o perfil dos sinais analíticos (vermelho) e de fundo (azul) para arsênio em sulfato de bário por D₂-DSS-GF AAS, T_p = 1600 °C, hidrogênio 0,5 L min⁻¹, massa de paládio 6 µg. A: BaSO₄ 0,302 mg, T_a = 2200 °C; B: BaSO₄ 0,400 mg, T_a = 2500 °C.

Em temperatura de atomização 2500 °C também o valor absoluto da absorbância integrada é maior que o obtido a 2300 °C (Figura 11-B), entretanto ao analisar o sinal analítico nesta condição, observa-se que ocorre elevado

sinal de fundo, o qual provavelmente não é adequadamente compensado, levando a resultados incorretos.

Assim, as temperaturas de 1600 e de 2300 °C, para pirólise e atomização, respectivamente, apesar de estarem acima do relatado na literatura^{151,158,160} foram escolhidas para estudos posteriores.

4.1.5.2. Efeito do hidrogênio na determinação de As em sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS

Utilizando-se Zeeman-DSS-GF AAS, o elevado sinal de fundo durante a atomização do As em BaSO₄, antes presente, foi eliminado e conseqüentemente o efeito de supercorreção não ocorreu gerando um sinal analítico simétrico e com retorno a linha base aos 5 s de atomização (Figura 9-B).

Ao testar várias vazões de hidrogênio no tubo de grafite durante a pirólise, verificou-se que com 0,5 L min⁻¹, a altura máxima do sinal de fundo foi reduzida em 85%, permitindo a aquisição do sinal analítico livre de interferências (Figura 12).

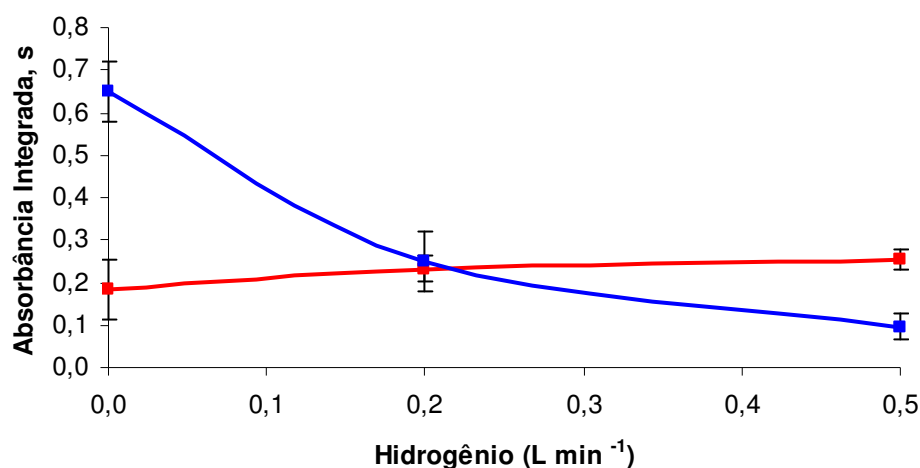


Figura 12. Efeito de hidrogênio introduzido no tubo de grafite durante a fase de pirólise sobre o sinal analítico de arsênio por Zeeman-DSS-GF AAS em BaSO₄ (0,280 ± 0,025 mg, n = 3), e sobre o sinal de fundo (altura), T_a = 2200 °C e T_p = 1300 °C, massa de paládio 6 µg, E_{max} = 0,8 T. vermelho = absorção atômica (área); azul = sinal de fundo (altura).

¹⁵¹ Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 1799-1821.

¹⁵⁸ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; J. Anal. At. Spectrom. 16 (2001) 179-187.

¹⁶⁰ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; Spectrochim. Acta Part B 57 (2002) 1301-1316.

Quando foi utilizado Zeeman-DSS-GF AAS, a curva de pirólise mostrou que o arsênio é termicamente estável em BaSO_4 em temperaturas entre 500 e 1300 °C, utilizando paládio como modificador químico e hidrogênio na fase de pirólise (Figura 13). Assim, a temperatura de 1300 °C foi selecionada para futuros estudos, por levar a maiores valores de sinal analítico para As. A temperatura máxima encontrada está de acordo com o encontrado em trabalhos prévios usando paládio como modificador químico.^{151,158,160}

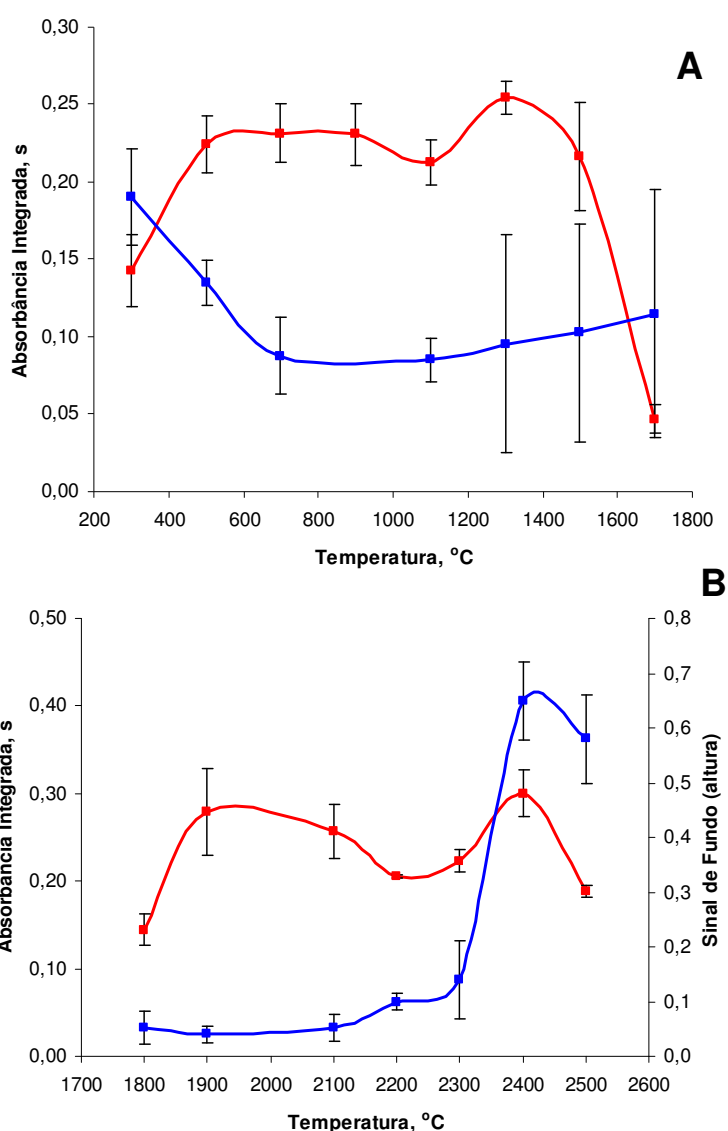


Figura 13. Curva de pirólise (A) e de atomização (B) para arsênio em sulfato de bário, $T_p = 1300$ °C e $T_a = 2200$ °C por Zeeman-DSS-GF AAS, $E_{\max} = 0,8$ T, paládio 6 μg , hidrogênio 0,5 L min^{-1} . Barras verticais correspondem aos desvios padrão ($n=3$). Massa de sulfato de bário $0,27 \pm 0,03$ mg, vermelho = absorção atômica normalizada (área); azul = sinal de fundo (altura).

¹⁵¹ Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 1799-1821.

¹⁵⁸ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; J. Anal. At. Spectrom. 16 (2001) 179-187.

¹⁶⁰ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; Spectrochim. Acta Part B 57 (2002) 1301-1316.

Por outro lado, a curva de atomização mostra que os sinais de arsênio são praticamente os mesmos na faixa de temperatura entre 1900 e 2200 °C, apesar da alta variação do sinal analítico em temperaturas abaixo de 2000 °C. Apesar da absorbância integrada observada em 2300 °C ser maior que a obtida em 2200 °C, esta temperatura não foi selecionada para atomização devido a incidência de elevado sinal de absorção de fundo, que provocou interferência na obtenção do sinal para As, como pode ser observado na Figura 14. Estes dados estão de acordo com os valores relatados na literatura, que reportam entre 2100 e 2200 °C as melhores temperaturas para atomização de arsênio quando o paládio é usado como modificador químico.¹⁵¹ Assim, as temperaturas de 1300 °C e de 2200 °C para pirólise e atomização, respectivamente, foram escolhidas para estudos posteriores.

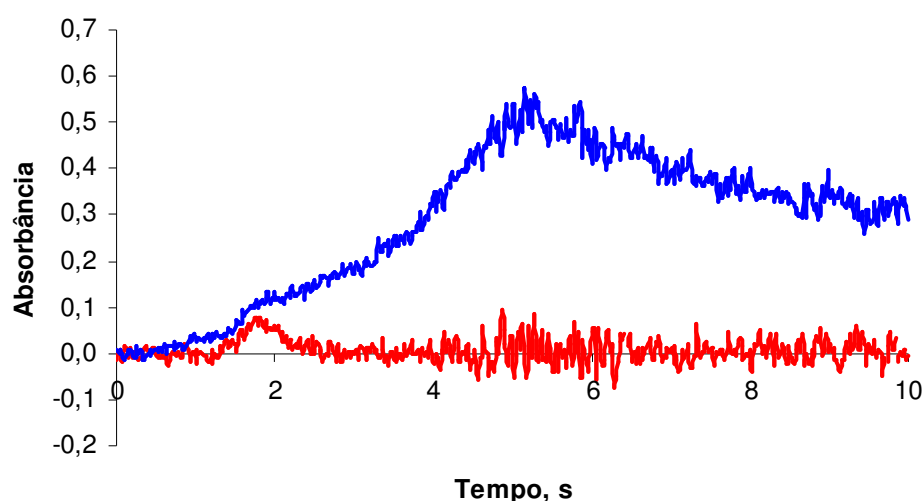


Figura 14. Amostra de sinal analítico (vermelho) e de fundo (azul) para arsênio em sulfato de bário (0,293 mg) por Zeeman-DSS-GF AAS, $T_a = 2300$ °C e $T_p = 1300$ °C, hidrogênio $0,5$ L min^{-1} , massa de paládio 6 μg , $E_{\text{max}} = 0,8$ T.

4.1.5.2.1 Efeito do hidrogênio sobre a determinação de As por Zeeman-GF AAS

Com o objetivo de verificar a influência da adição de hidrogênio sobre a determinação de As, foi determinada inicialmente a curva de pirólise e de atomização para este analito por Zeeman-GF AAS (a partir de solução de referência de As), e foi comparada à curva de pirólise e de atomização obtida com o uso de hidrogênio na fase de pirólise.

¹⁵¹ Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 1799-1821.

Foi possível verificar que o sinal analítico começa a diminuir em temperaturas acima de 1400 °C, e que as melhores temperaturas de atomização estão entre 2200 e 2400 °C (Figura 15). Ao introduzir hidrogênio, pode-se inferir que o mesmo não alterou substancialmente o perfil das curvas de pirólise e de atomização do arsênio, quando em comparação com a condição sem hidrogênio (Figura 16), uma vez que o perfil das curvas obtidas foi semelhante, permitindo assim, inferir que o hidrogênio não modifica a temperatura máxima de pirólise e a temperatura de atomização do As.

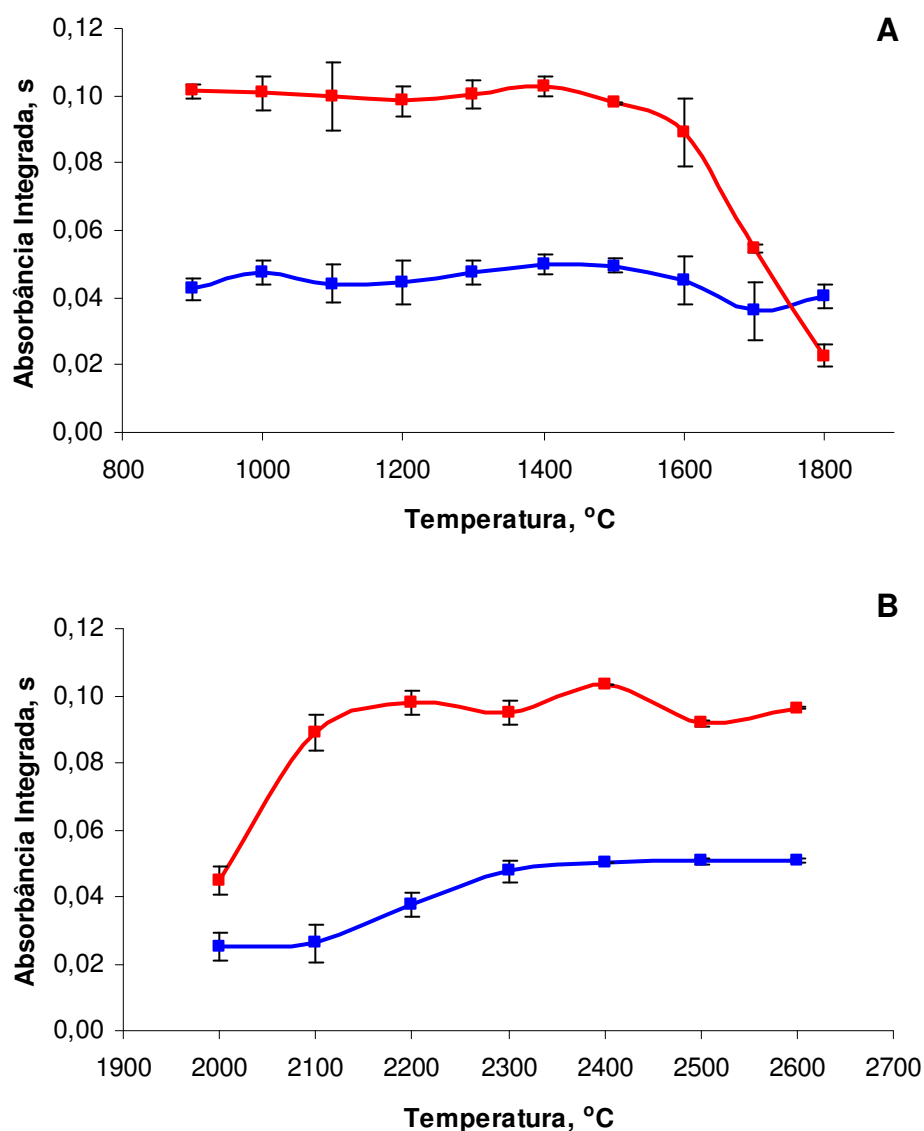


Figura 15. Curva de pirólise (A) e de atomização (B) para arsênio (500 pg), $T_p = 1300$ °C e $T_a = 2200$ °C, por Zeeman-GF AAS, $E_{max} = 0,8$ T, massa de paládio = 6 μ g,. Barras verticais correspondem aos desvios padrão ($n = 3$). Vermelho = absorção atômica (área); azul = sinal de fundo (altura).

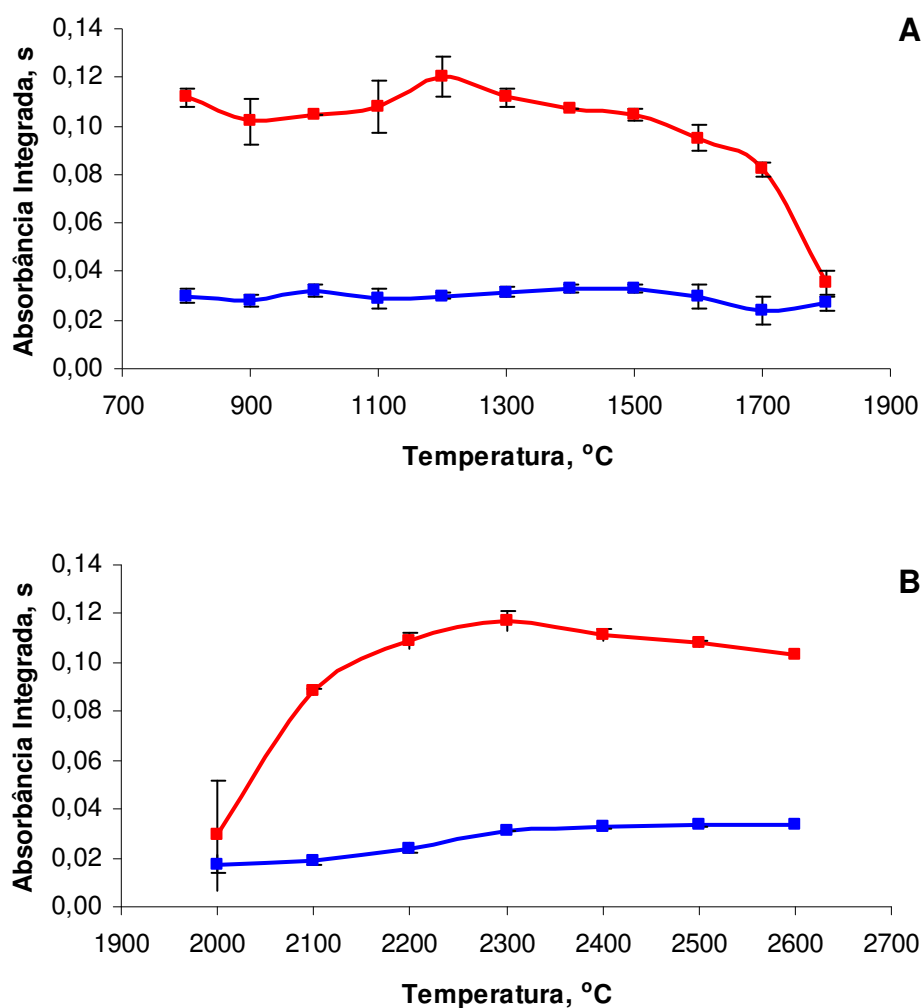


Figura 16. Efeito da introdução de hidrogênio ($0,5 \text{ L min}^{-1}$) no tubo de grafite na fase de pirólise (A) e de atomização (B) para arsênio (500 pg) por Zeeman-GF AAS, $T_p = 1300 \text{ }^\circ\text{C}$ e $T_a = 2200 \text{ }^\circ\text{C}$, $E_{\text{max}} = 0,8 \text{ T}$, massa de paládio = $6 \text{ } \mu\text{g}$. Barras verticais correspondem aos desvios padrão ($n = 3$). Vermelho = absorção atômica (área); azul = sinal de fundo (altura).

4.1.5.2.2. Efeito do paládio sobre o sinal analítico e sinal de fundo para As em sulfato de bário, com adição de hidrogênio na etapa de pirólise, por Zeeman-DSS-GF AAS

Com o objetivo de verificar a necessidade do uso de modificador químico na determinação de As em sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS, com adição de hidrogênio na etapa de pirólise, foram testadas diversas massas do modificador químico paládio.

O uso do paládio como modificador químico para determinação de arsênio em sulfato de bário por DSS-GF AAS foi avaliado devido a sua eficiência como

modificador químico na determinação de arsênio em uma grande variedade de amostras (solos, material particulado obtido da queima do carvão e amostras biológicas).¹⁸⁶

Neste trabalho, foi verificado que, na ausência de paládio, a perda de analito poderia chegar a 30% na determinação de arsênio em sulfato de bário por DSS-GF AAS (Figura 17). As massas de paládio usadas foram similares as descritas na literatura.^{99,151,183}

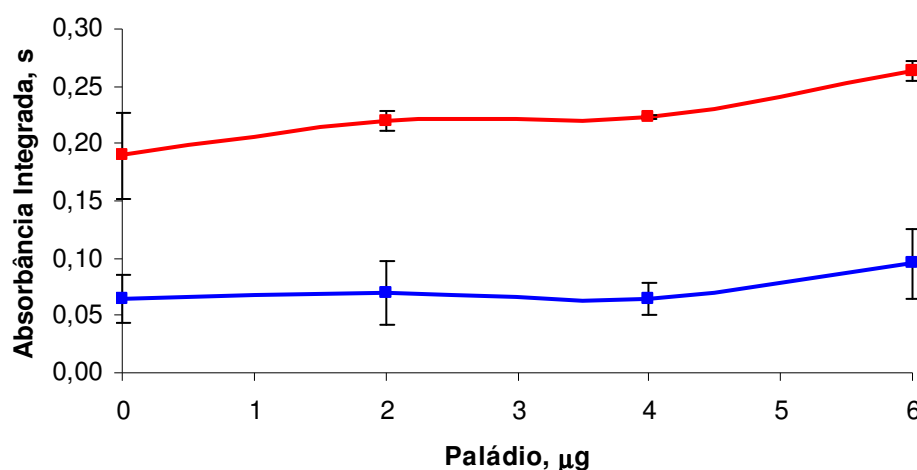


Figura 17. Efeito de paládio sobre o sinal analítico e de fundo para As em BaSO₄ ($0,292 \pm 0,024$ mg, $n = 3$) por Zeeman-DSS-GF AAS, $T_a = 2200$ °C e $T_p = 1300$ °C, hidrogênio $0,5$ L min⁻¹, $E_{max} = 0,8$ T. Vermelho = absorção atômica normalizada (área); azul = sinal de fundo (altura).

4.1.5.3. Efeito do hidrogênio na determinação de As em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS

As curvas de pirólise e de atomização para arsênio em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS, utilizando os dois sistemas de correção de sinal de fundo, por efeito Zeeman e por fonte contínua, foram executadas utilizando a amostra “E”, adicionando-se hidrogênio ($0,5$ L min⁻¹) como gás adicional na etapa de pirólise.

Previamente, pode-se constatar que a presença de hidrogênio ($0,5$ L min⁻¹) na determinação de As em hidroclorotiazida, foi capaz de reduzir a altura máxima do sinal de fundo em 95%, ao utilizar-se como corretor de sinal de fundo o sistema por fonte contínua (Figura 18), e em 85% ao utilizar corretor de

¹⁸⁶ Zhe-Ming, N.; Xiao-Quan, S.; Spectrochim. Acta Part B 42 (1987) 937-949.

⁹⁹ Niedzielski, P.; Siepak, M.; Siepak, J.; Microchem. J. 72 (2002) 137-145.

¹⁵¹ Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 1799-1821

¹⁸³ Xiao-Quan, S.; Zhe-Ming, N.; Zhang, L.; Anal. Chim. Acta, 151 (1983) 179-185.

fundo por efeito Zeeman (Figura 19), permitindo a aquisição do sinal analítico livre de interferências (Figura 20), com altura dos sinais de fundo menor que 0,1, e sem ocorrência de efeito de supercorreção, sendo o sinal analítico totalmente integrado durante a atomização.

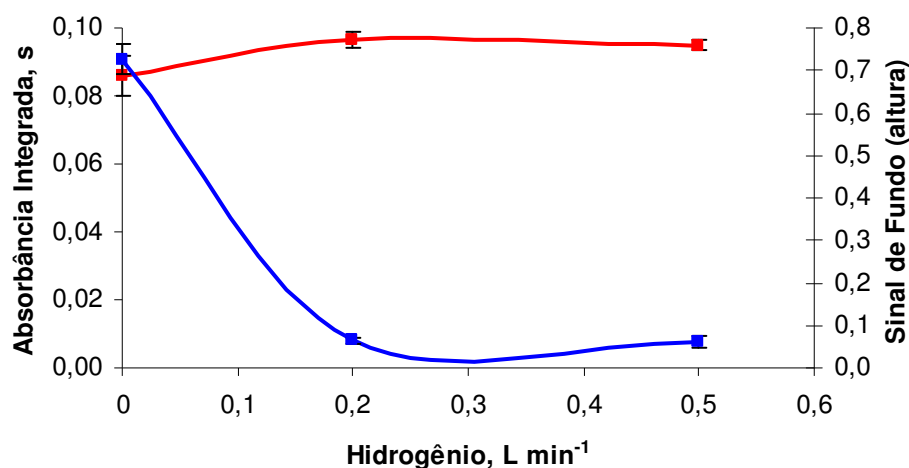


Figura 18. Efeito de hidrogênio (0,5 L min⁻¹) introduzido no tubo de grafite durante a fase de pirólise sobre o sinal analítico normalizado de arsênio (vermelho) por D₂-DSS-GF AAS em hidroclorotiazida (1,010 ± 0,051 mg, n = 3), e sobre a absorção de fundo (altura) (azul), T_a = 2400 °C e T_p = 1500 °C, massa de paládio 6 µg.

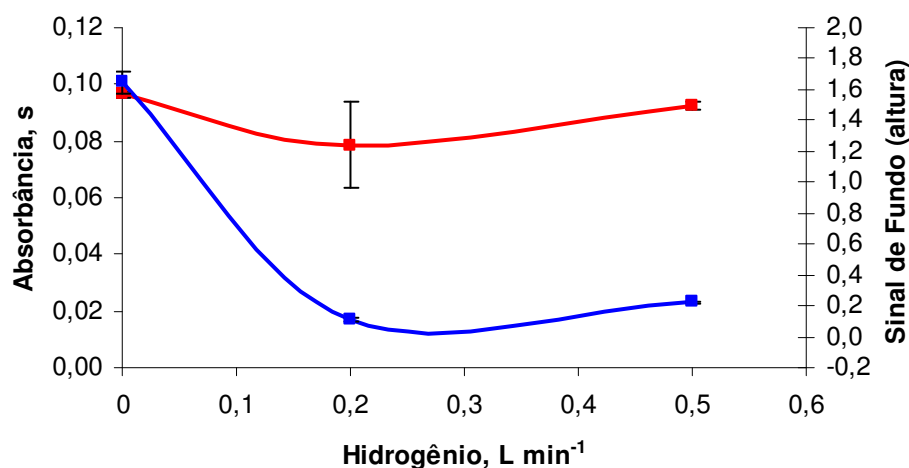


Figura 19. Efeito de hidrogênio introduzido no tubo de grafite durante a fase de pirólise sobre o sinal analítico normalizado de arsênio (vermelho) por Zeeman-DSS-GF AAS em hidroclorotiazida (1,007 ± 0,045 mg, n = 3), e sobre a absorção de fundo (altura) (azul), T_a = 2400 °C e T_p 1300 °C, massa de paládio 6 µg, E_{max} = 0,8 T.

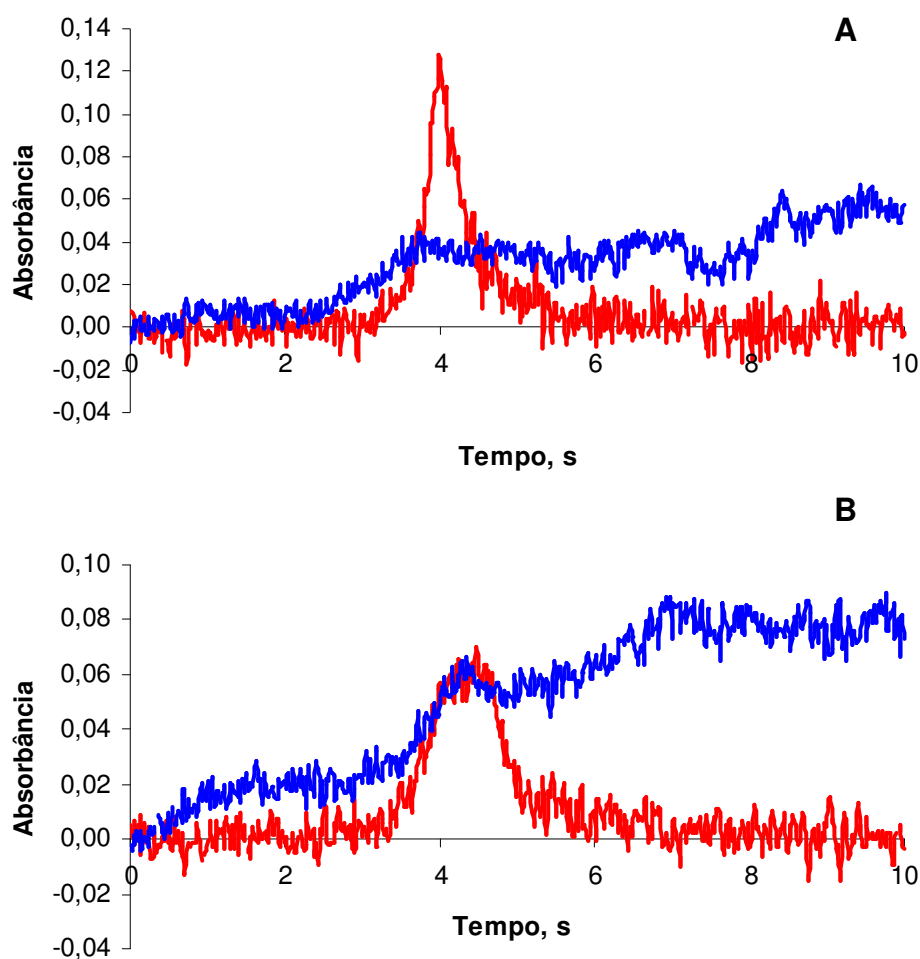


Figura 20. Amostra de sinais analíticos (vermelho) e de fundo (azul) para arsênio em hidroclorotiazida, hidrogênio $0,5 \text{ L min}^{-1}$, A: $0,949 \text{ mg}$ hidroclorotiazida, $T_p = 1500 \text{ }^\circ\text{C}$ e $T_a = 2400 \text{ }^\circ\text{C}$, por D_2 -DSS-GF AAS; B: $0,988 \text{ mg}$ hidroclorotiazida, $T_p = 1300 \text{ }^\circ\text{C}$, $T_a = 2400 \text{ }^\circ\text{C}$, por Zeeman-DSS-GF AAS, massa de paládio = $6 \text{ } \mu\text{g}$.

4.1.5.4. Efeito do hidrogênio na determinação de As em hidroclorotiazida por D_2 -DSS-GF AAS

A adição de hidrogênio ao tubo de grafite durante a etapa de pirólise também proporcionou bons resultados nas curvas de pirólise e de atomização para As em hidroclorotiazida por D_2 -DSS-GF AAS (Figura 21). Assim, pode-se verificar que durante a pirólise, o sinal de fundo foi eliminado já em temperaturas acima de $1300 \text{ }^\circ\text{C}$, porém ainda persistiram problemas de correção, ocorrendo diminuição no sinal analítico. Como observado na Figura 22-A, com pirólise a $1400 \text{ }^\circ\text{C}$, com cerca de 3 s de atomização o sinal é

registrado abaixo da linha base, levando a resultados subestimados quando feita a integração do sinal. Assim, o sinal analítico, livre destes problemas, apenas foi obtido sob pirólise a 1500 °C (Figura 20-A) pois utilizando esta temperatura de pirólise, o sinal em nenhum momento é registrado abaixo da linha base, e é totalmente integrado no tempo de 6 s.

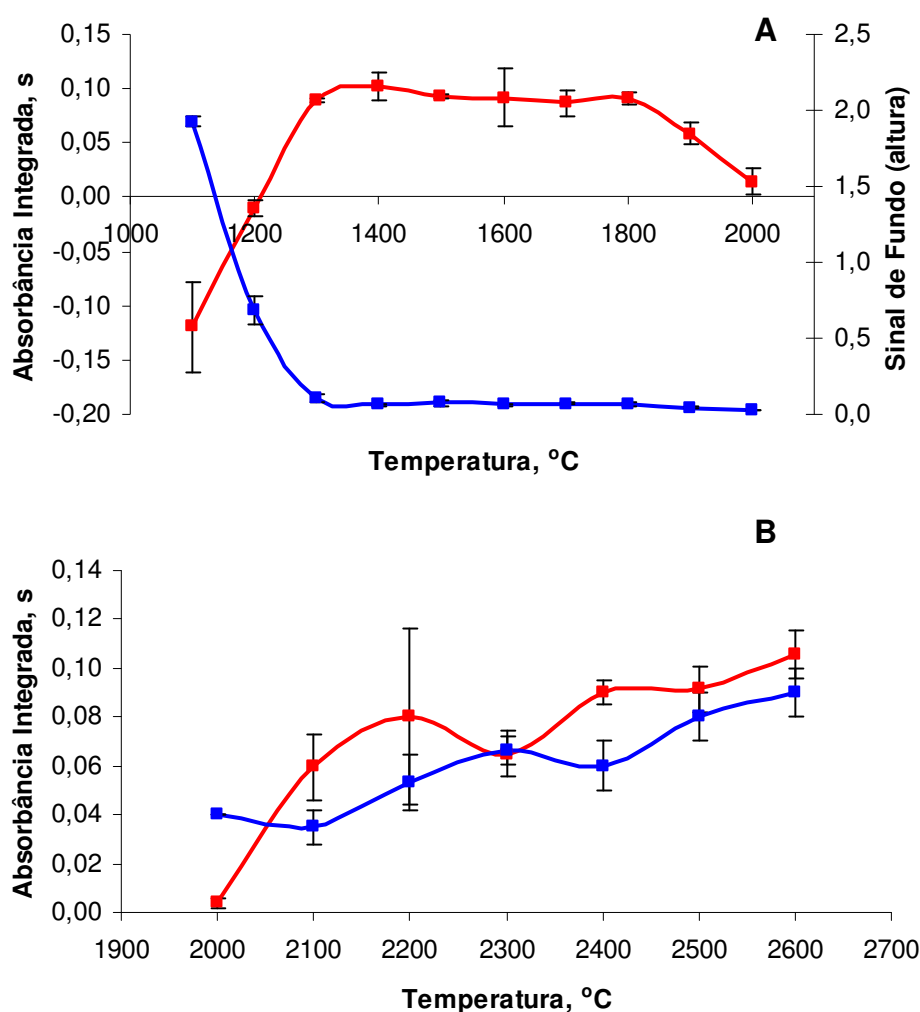


Figura 21. Efeito da introdução de hidrogênio ($0,5 \text{ L min}^{-1}$) no tubo de grafite na fase de pirólise sobre a curva de pirólise (A) e de atomização (B) para arsênio em hidroclorotiazida, $T_p = 1500 \text{ °C}$ e $T_a = 2400 \text{ °C}$ por D_2 -DSS-GF AAS, massa de amostra $0,991 \pm 0,044$, massa de paládio $6 \mu\text{g}$. Barras verticais correspondem aos desvios padrão ($n = 3$). Vermelho = absorção atômica (área); azul = sinal de fundo (altura).

Quanto à curva de atomização na presença de hidrogênio, pode-se observar substancial diminuição do sinal de fundo em comparação com a condição sem hidrogênio.

Ainda, pode-se observar que com o aumento da temperatura de atomização ocorre elevação do sinal analítico. Assim, a temperatura de

atomização de 2400 °C foi considerada a melhor, visto que em temperaturas menores houve perda de sinal, e que acima desta, o sinal analítico não é integrado de forma correta como por exemplo na atomização em 2500 °C (Figura 22-B).

A partir destes resultados, as temperaturas de 1500 °C para pirólise e de 2400 °C para atomização foram adotadas para estudos futuros utilizando D₂-DSS-GF AAS, mesmo estando pouco acima dos valores já relatados na literatura.^{151,158,160} Assim, como foram obtidos sinais analíticos adequados adicionando-se hidrogênio ao tubo de grafite durante a etapa de pirólise, este procedimento foi implementado no decorrer deste estudo.

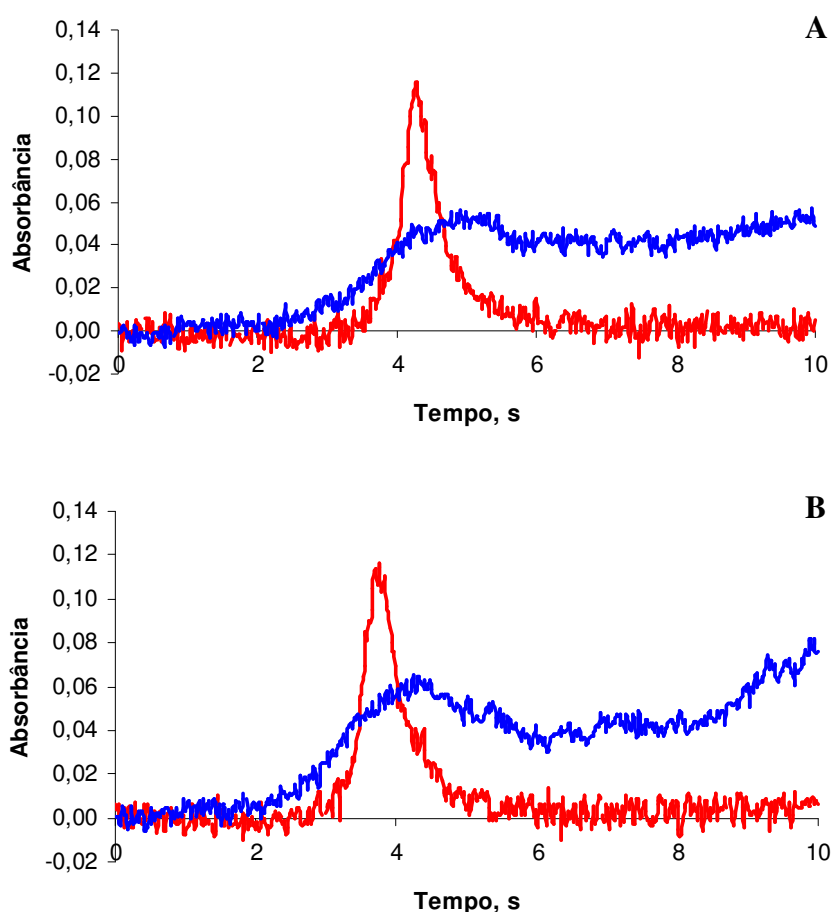


Figura 22. Amostras de sinais analíticos (vermelho) e de fundo (azul) para arsênio em hidroclorotiazida por D₂-DSS-GF AAS, hidrogênio 0,5 L min⁻¹, massa de paládio 6 µg. A: 1,016 mg hidroclorotiazida, T_p = 1400 °C e T_a = 2400 °C; B: 1,084 mg hidroclorotiazida, T_p = 1500 °C e T_a = 2500 °C.

¹⁵¹ Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 1799-1821.

¹⁵⁸ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; J. Anal. At. Spectrom. 16 (2001) 179-187.

¹⁶⁰ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; Spectrochim. Acta Part B 57 (2002) 1301-1316.

4.1.5.5. Efeito do hidrogênio na determinação de As em hidroclorotiazida por Zeeman-DSS-GF AAS

Utilizando-se Zeeman-DSS-GF AAS, a curva de pirólise e de atomização para As em hidroclorotiazida (Figura 23) mostra que durante a pirólise, o sinal de fundo foi eliminado a temperaturas acima de 1100 °C, permitindo que os sinais analíticos pudessem ser adquiridos livres de interferência do sinal de fundo. Assim, o sinal analítico foi maior em 1300 °C, sendo que em temperaturas acima desta houve diminuição do sinal para As.

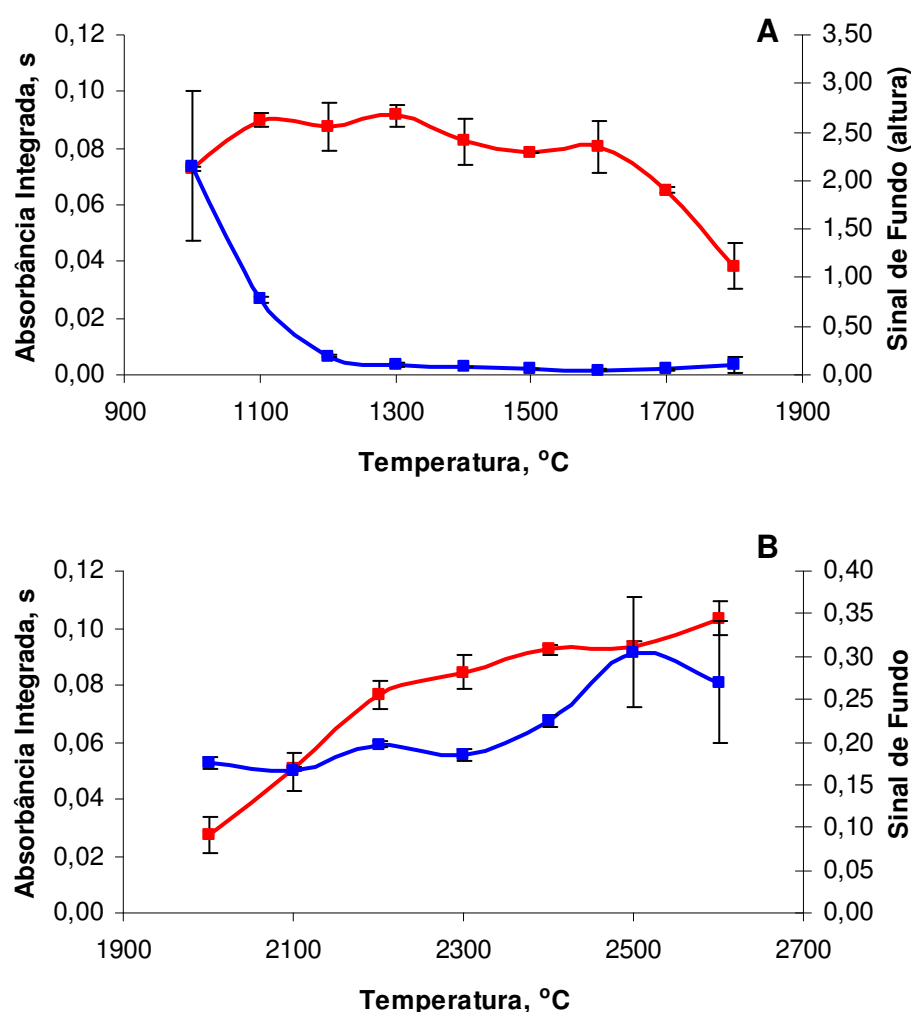


Figura 23. Efeito da introdução de hidrogênio ($0,5 \text{ L min}^{-1}$) no tubo de grafite na fase de pirólise sobre a curva de pirólise (A) e de atomização (B) para arsênio em hidroclorotiazida, $T_p = 1200 \text{ °C}$ e $T_a = 2400 \text{ °C}$ por Zeeman-DSS-GF AAS, massa de amostra $1,018 \pm 0,04$, $E_{\text{max}} = 0,8 \text{ T}$, massa de paládio = 6 μg . Barras verticais correspondem aos desvios padrão ($n = 3$). Vermelho = absorção atômica (área); azul = sinal de fundo (altura).

Quanto à curva de atomização, ao usar o sistema de correção de fundo por efeito Zeeman, a presença de hidrogênio na fase de pirólise originou sinais de fundo abaixo de 0,4, os quais foram corretamente compensados

Assim pode-se verificar que a absorção atômica para o As elevou-se de acordo com a elevação da temperatura, atingido um máximo em 2400 °C. Assim, como foram obtidos sinais analíticos adequados adicionando-se hidrogênio ao tubo de grafite durante a etapa de pirólise, este procedimento foi implementado no decorrer deste estudo e as temperaturas de 1300 °C para pirólise e de 2400 °C para atomização foram adotadas para estudos futuros utilizando Zeeman-DSS-GF AAS, mesmo esta última estando pouco acima dos valores já relatados na literatura.^{151,158,160}

4.1.5.5.1. Efeito do paládio sobre o sinal analítico e de fundo para As em hidrocloreotiazida, com adição de hidrogênio na etapa de pirólise, por Zeeman-DSS-GF AAS

Com o objetivo de verificar a necessidade de uso de modificador químico na determinação de As em hidrocloreotiazida, com adição de hidrogênio na etapa de pirólise, por Zeeman-DSS-GF AAS, foram testadas diversas massas de paládio, nas condições de aquecimento do tubo de grafite pré-otimizadas.

O paládio foi adicionado diretamente na amostra sólida, após pesagem desta sobre a plataforma de grafite. Foi verificado que, na ausência de paládio, o sinal para As era reduzido em até 80% durante a análise de hidrocloreotiazida por DSS-GF AAS (Figuras 24 e 25). Já com 1 µg de paládio, a redução do sinal de As durante a etapa de pirólise era praticamente desprezível. Entretanto, como estes testes foram feitos com aproximadamente 1 mg de hidrocloreotiazida, foi utilizada a massa de 6 µg na execução deste trabalho, a fim de evitar possíveis perdas durante a análise de massas maiores de amostra. As massas de paládio usadas foram similares às descritas na literatura.^{99,151,183}

¹⁵¹ Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 1799-1821.

¹⁵⁸ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; J. Anal. At. Spectrom. 16 (2001) 179-187.

¹⁶⁰ Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; Spectrochim. Acta Part B 57 (2002) 1301-1316.

⁹⁹ Niedzielski, P.; Siepak, M.; Siepak, J.; Microchem. J. 72 (2002) 137-145.

¹⁸³ Xiao-Quan, S.; Zhe-Ming, N.; Zhang, L.; Anal. Chim. Acta, 151 (1983) 179-185.

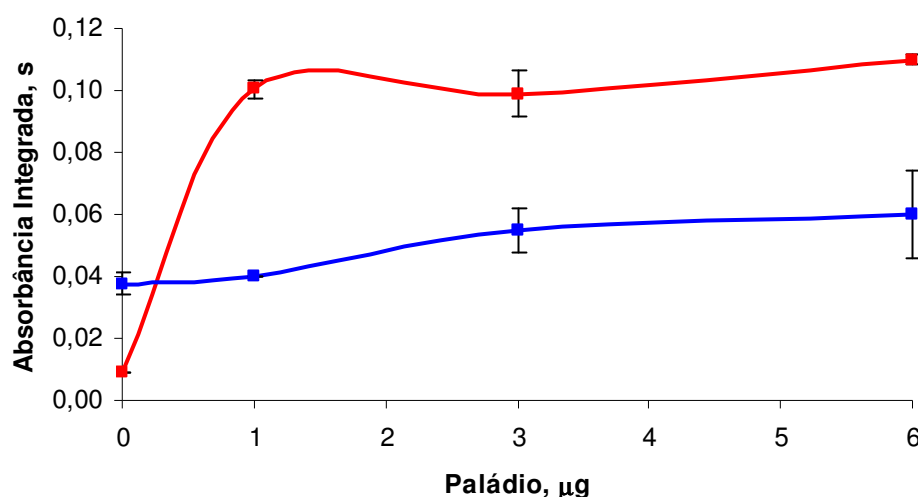


Figura 24. Efeito de paládio sobre o sinal analítico normalizado de arsênio por D₂-DSS-GF AAS em hidroclorotiazida ($1,026 \pm 0,050$ mg, $n = 3$), e sobre o sinal de fundo (altura), $T_a = 2400$ °C e $T_p = 1500$ °C, hidrogênio $0,5$ L min^{-1} .

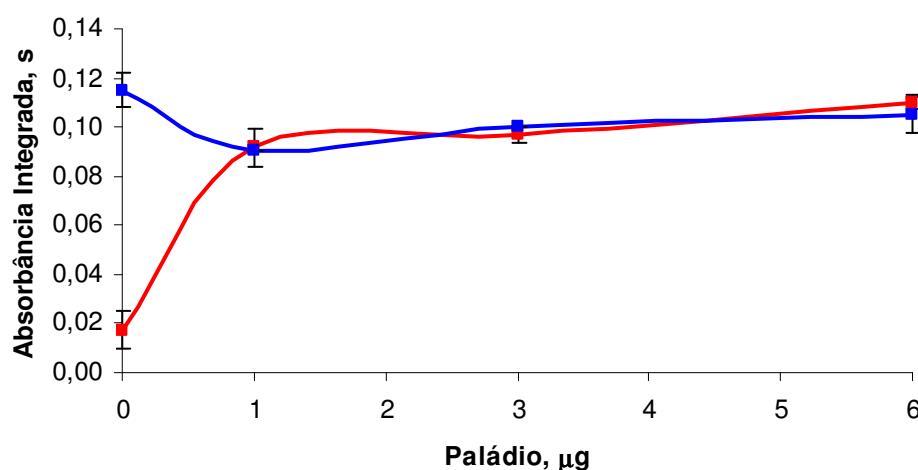


Figura 25. Efeito de paládio sobre o sinal analítico normalizado de arsênio por Zeeman-DSS-GF AAS em hidroclorotiazida ($0,997 \pm 0,064$ mg, $n = 3$), e sobre a sinal de fundo (altura), $T_a = 2400$ °C e $T_p = 1500$ °C, hidrogênio $0,5$ L min^{-1} , $E_{\text{max}} = 0,8$ T.

4.1.6. Efeito da massa de amostra na determinação de As em sulfato de bário por D₂-DSS-GF AAS

O intervalo de massa de amostra que pode ser introduzida no tubo de grafite sob condições otimizadas, sem a geração de resultados analíticos sub ou superestimados, foi investigado e o procedimento foi desenvolvido de forma similar ao descrito por Belarra *et al.*⁸ Este procedimento utiliza a relação sinal

⁸ Belarra, M.A. *et al.*; Spectrochim. Acta Part B 52 (1997) 1855-1860

analítico/massa de amostra, permitindo a identificação precisa do intervalo de massas onde não ocorre sub ou superestimação dos valores de absorbância.

Ao avaliar o perfil do sinal analítico *versus* massa de sulfato de bário por D₂-DSS-GF AAS, foram analisadas amostras de sulfato de bário entre 0,15 e 0,55 mg, uma vez que massas acima de 0,6 mg geravam grande interferência, o que impedia o espectrômetro de realizar o procedimento de “autozero” imediatamente anterior à etapa de atomização.

A curva de massa obtida (Figura 26) demonstrou grande variabilidade do sinal para arsênio em relação à massa de amostra, não revelando intervalo de massas em que as determinações pudessem ser feitas. Assim, não foram realizados estudos futuros para determinação de As em sulfato de bário por D₂-DSS-GF AAS.

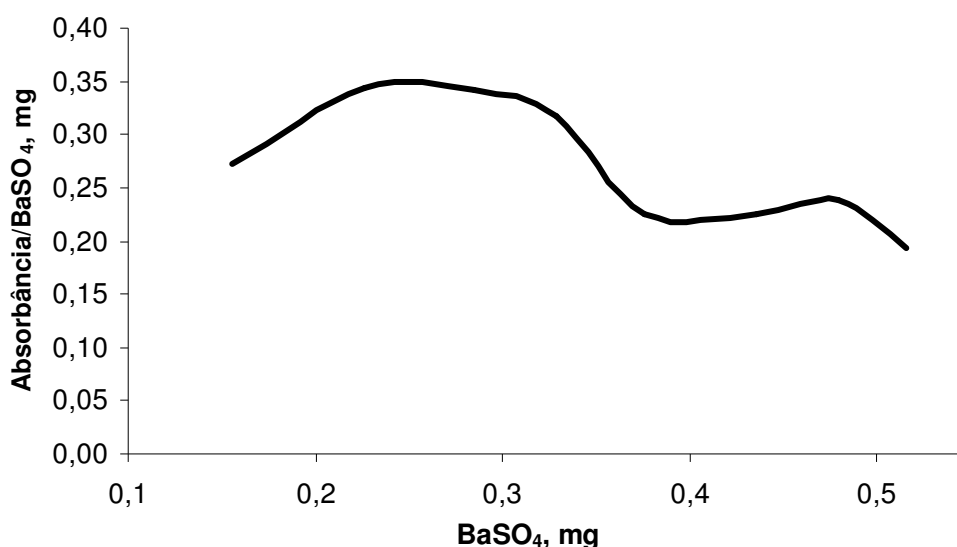


Figura 26. Influência da massa de amostra (BaSO₄) nos resultados analíticos para determinação de As pelo método proposto por D₂-DSS-GF AAS, T_p = 1600 °C e T_a = 2300 °C, massa de paládio = 6 µg.

4.1.7. Efeito da massa de amostra na determinação de As em sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS

Ao avaliar o perfil do sinal analítico *versus* massa de sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS similarmente ao experimento já feito por D₂-DSS-GF AAS, massas de amostra entre 0,05 e 0,80 mg foram pesadas na plataforma de grafite.

Os resultados mostram que, pequenas massas (de 0,05 a 0,2 mg) geraram sinais para arsênio superestimados, enquanto que massas acima de 0,6 mg levaram a sinais analíticos para arsênio subestimados (Figura 27). No intervalo de massas de amostra entre 0,2 e 0,5 mg foi observada boa correlação entre a relação sinal/massa de amostra e sua massa. Assim, este intervalo de massas foi escolhido para futuros estudos.

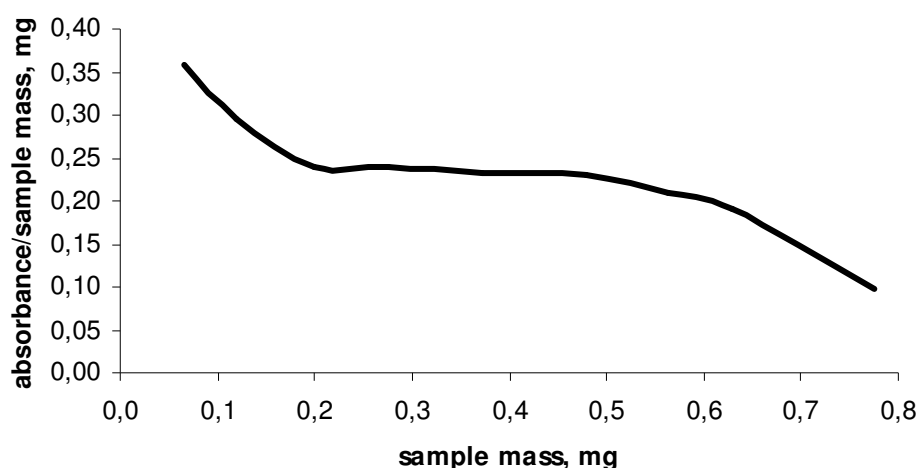


Figura 27. Influência da massa de amostra (BaSO_4) nos resultados analíticos para determinação de As pelo método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS, $T_p = 1300\text{ }^\circ\text{C}$ e $T_a = 2200\text{ }^\circ\text{C}$, paládio $6\text{ }\mu\text{g}$.

4.1.8. Efeito da massa de amostra na determinação de As em hidroclorotiazida por D_2 -DSS-GF AAS

De maneira semelhante aos testes anteriores para BaSO_4 , foi feito um estudo para avaliar a relação entre o sinal para As e a massa de hidroclorotiazida por D_2 -DSS-GF AAS. Massas de amostra entre 0,05 e 1,50 mg foram pesadas na plataforma de grafite. Os resultados mostram que, pequenas massas (de 0,05 a 0,5 mg) geraram sinais para arsênio superestimados, enquanto que massas de hidroclorotiazida acima de 1,3 mg originaram sinais subestimados. Assim, no intervalo de massas de amostra entre 0,5 e 1,2 mg foi observada boa correlação entre a relação sinal analítico/massa de amostra e sua massa. Assim, este intervalo de massas foi escolhido para estudos futuros (Figura 28).

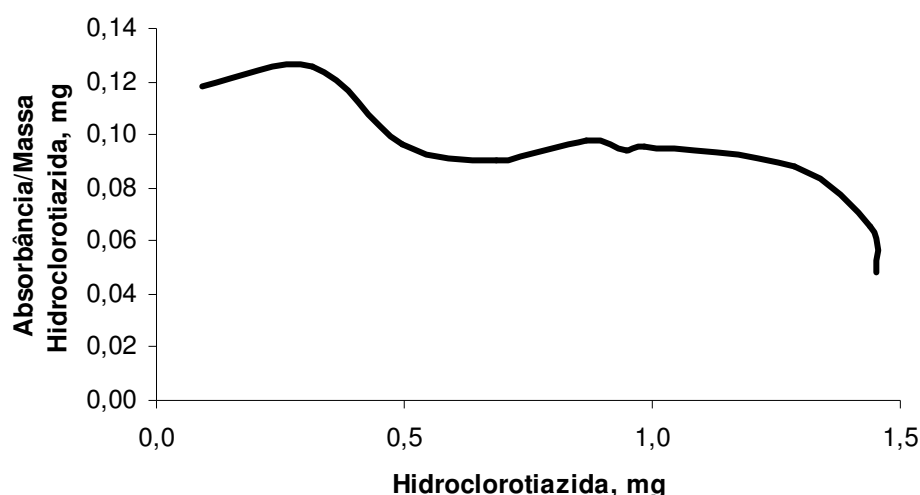


Figura 28. Influência da massa de amostra (hidroclorotiazida) nos resultados analíticos para determinação de As pelo método proposto por D₂-DSS-GF AAS, T_p = 1500 °C e T_a = 2400 °C, massa de paládio 6 µg.

4.1.9. Efeito da massa de amostra na determinação de As em hidroclorotiazida por Zeeman-DSS-GF AAS

Ao avaliar o perfil do sinal analítico *versus* massa de hidroclorotiazida por Zeeman-DSS-GF AAS similarmente ao experimento já feito por D₂-DSS-GF AAS, massas de amostra entre 0,05 e 1,50 mg foram pesadas na plataforma de grafite.

Os resultados mostram que, pequenas massas (de 0,05 a 0,4 mg) geraram sinais analíticos para arsênio superestimados, enquanto que massas acima de 0,4 mg praticamente não tiveram influência no sinal analítico. A obtenção de valores subestimados para grandes massas de amostra, como observada na determinação de As em sulfato de bário, não foi observada na amostra de hidroclorotiazida. Assim, no intervalo de massas de amostra entre 0,4 e 1,5 mg foi observada boa correlação entre a relação sinal analítico/massa de amostra e sua massa. Assim, este intervalo de massas foi escolhido para futuros estudos (Figura 29).

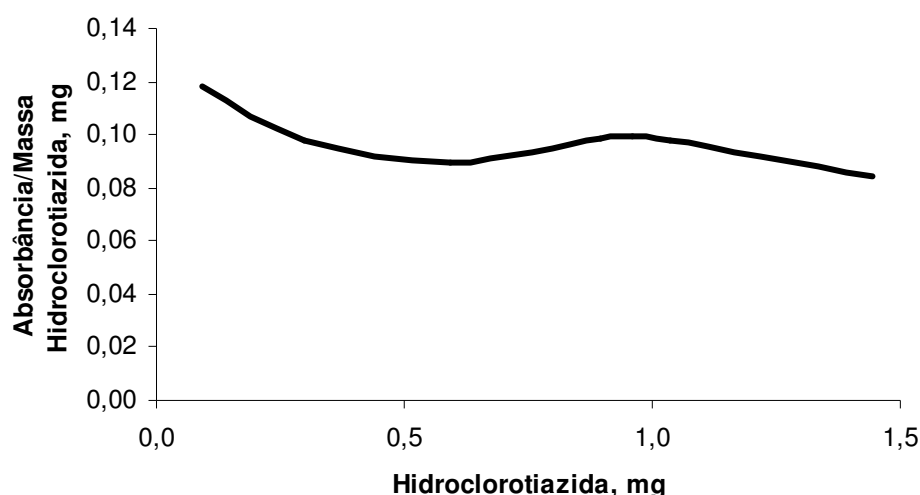


Figura 29. Influência da massa de amostra (hidroclorotiazida) nos resultados analíticos para determinação de As pelo método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS, $T_p = 1300\text{ }^\circ\text{C}$ e $T_a = 2400\text{ }^\circ\text{C}$, paládio $6\text{ }\mu\text{g}$.

4.1.10. Condições otimizadas para o procedimento proposto para determinação de As em BaSO_4 e em hidroclorotiazida

O tamanho das partículas e a distribuição homogênea do analito em uma amostra sólida pode influenciar a precisão e a exatidão na análise por DSS-GF AAS.¹⁰³ No presente estudo, mais de 95% das partículas das amostras de sulfato de bário e de hidroclorotiazida eram menores que $20\text{ }\mu\text{m}$. Assim, este pré-requisito para obtenção de resultados analíticos com elevada exatidão foi cumprido.

As condições otimizadas para a determinação de arsênio em sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS e em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS estão descritas nas Tabela 1 e 2, respectivamente. A calibração foi feita utilizando soluções de referência aquosas.

A determinação de As em sulfato de bário será feita apenas por Zeeman-DSS-GF AAS, utilizando-se como temperatura de pirólise $1300\text{ }^\circ\text{C}$ por 20 s e de atomização $2200\text{ }^\circ\text{C}$ por 10 s, com introdução de hidrogênio no tubo de grafite durante a etapa de pirólise (Tabela 1).

¹⁰³ Nowka, R. *et al.*; Fresenius J. Anal. Chem. 364 (1999) 533-540.

Tabela 1. Programa de aquecimento do forno de grafite para determinação de arsênio em sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS.

	Temperatura [°C]	Rampa [°C s ⁻¹]	Tempo [s]	Vazão de argônio [L min ⁻¹]	Vazão de hidrogênio [L min ⁻¹]
Secagem #1	110	15	30	2	-
Secagem #2	120	15	15	2	-
Pirólise	1300	400	20	2	0,5
Auto zero	1300	0	6	-	-
Atomização	2200	3000	10	-	-
Limpeza	2600	3000	4	2	-

A determinação de As em hidroclorotiazida será feita utilizando-se como temperaturas de pirólise 1500 e 1300 °C por 20 s para D₂-DSS-GF AAS e Zeeman-DSS-GF AAS, respectivamente, com introdução de hidrogênio no tubo de grafite durante a etapa de pirólise. A atomização será feita na temperatura de 2400 °C por 10 s para os dois procedimentos (Tabela 2).

Tabela 2: Programa de aquecimento do forno de grafite para determinação de arsênio em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS.

	Temperatura [°C]	Rampa [°C s ⁻¹]	Tempo [s]	Vazão de argônio [L min ⁻¹]	Vazão de hidrogênio [L min ⁻¹]
Secagem #1	110	15	30	2	-
Secagem #2	120	15	15	2	-
Pirólise	1500 ¹ /1300 ²	400	20	2	0,5
Pirólise	100	0	15	2	-
Auto zero	100	0	6	-	-
Atomização	2400	3000	10	-	-
Limpeza	2600	3000	4	2	-

¹ D₂-DSS-GF AAS

² Zeeman-DSS-GF AAS

4.1.10.1. Condições otimizadas para o procedimento proposto para a determinação de As em BaSO₄ por Zeeman-DSS-GF AAS

A faixa linear da curva de calibração foi de 200 a 1200 pg, com coeficiente de determinação, R^2 , melhor do que 0,995 (Figura 30). O limite de detecção foi de 2,3 pg (3σ , $n = 10$) e a massa característica foi de 25,4 pg. A massa característica encontrada neste trabalho está de acordo com os valores relatados na literatura.¹⁵¹

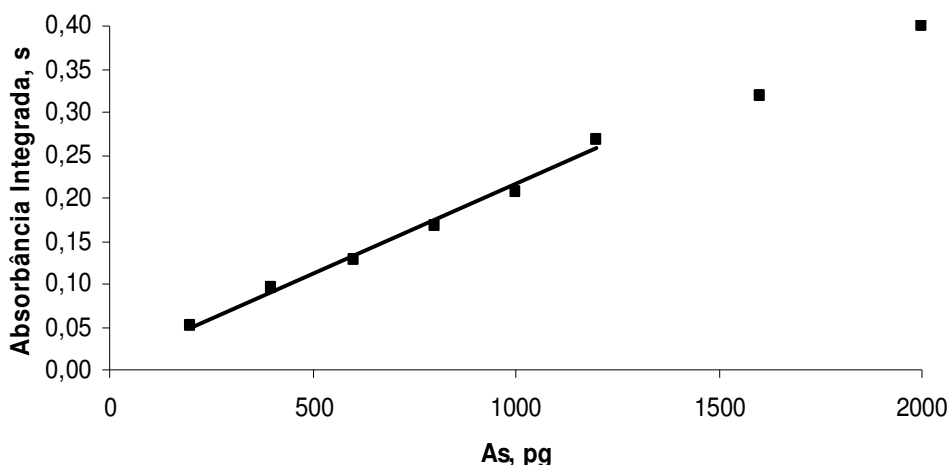


Figura 30. Curva de calibração para As, utilizando o método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS. $T_p = 1300\text{ }^\circ\text{C}$ e $T_a = 2200\text{ }^\circ\text{C}$, hidrogênio $0,5\text{ L min}^{-1}$, paládio $6\text{ }\mu\text{g}$, $E_{\text{max}} = 0,8\text{ T}$.

A concentração de arsênio nas amostras de sulfato de bário de grau farmacêutico variou de $0,28$ a $1,14\text{ }\mu\text{g g}^{-1}$ utilizando-se o método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS (Tabela 3). Os resultados obtidos por Zeeman-DSS-GF AAS foram considerados estatisticamente iguais aos obtidos por GF AAS, ICP-MS e ICP OES após extração.

Como não existem materiais de referência certificados para sulfato de bário, foram executados testes de recuperação para o procedimento proposto por Zeeman-DSS-GF AAS, adicionando soluções de referência de arsênio ao sulfato de bário sólido (correspondente a $0,96\text{ }\mu\text{g g}^{-1}$) após a pesagem. As recuperações ficaram entre 85 e 96%.

¹⁵¹ Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 1799-1821.

Tabela 3. Resultados para a determinação de arsênio em sulfato de bário ($\mu\text{g g}^{-1}$) pelo procedimento proposto por Zeeman-DSS-GF AAS, por GF AAS convencional, por ICP-MS e por ICP OES após extração (n = 3 a 6).

Amostras	Zeeman-DSS-GF AAS	GF AAS	ICP-MS	ICP OES
A	$1,14 \pm 0,12$	$0,99 \pm 0,11$	$1,02 \pm 0,15$	$1,00 \pm 0,12$
B	$0,48 \pm 0,01$	$0,55 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,05$	< 0,5
C	$1,16 \pm 0,02$	$1,10 \pm 0,09$	$1,05 \pm 0,12$	$1,07 \pm 0,11$
D	$0,28 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,05$	$0,25 \pm 0,04$	< 0,5

Ainda, o desvio padrão relativo do procedimento proposto foi menor que 7%, o que foi considerado apropriado para o uso de DSS-GF AAS.

4.1.10.2. Condições otimizadas para o procedimento proposto para a determinação de As em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS

Utilizando D_2 -DSS-GF AAS, a faixa linear de concentração de analito da curva de calibração foi de 100 a 1200 pg, com coeficiente de determinação, R^2 , melhor que 0,995 (Figura 31). O limite de detecção foi de 5,86 pg (3σ , n = 10) e a massa característica foi de 21,67 pg. Ainda, a repetibilidade do procedimento proposto foi menor que 11%, o que foi considerado apropriado para o uso de DSS-GF AAS.

A concentração de arsênio nas amostras de hidroclorotiazida variou de 0,11 a 0,47 $\mu\text{g g}^{-1}$ utilizando-se o método proposto por D_2 -DSS-GF AAS (Tabela 4). Os resultados obtidos por D_2 -DSS-GF AAS foram considerados estatisticamente iguais aos obtidos por GF AAS e ICP-MS após extração. A concentração arsênio em hidroclorotiazida é menor que o limite de detecção do método de determinação por ICP OES, o que impediu a discussão destes dados.

Já a concentração de arsênio nas amostras de hidroclorotiazida determinada pelo método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS variou de 0,13 a 0,48 $\mu\text{g g}^{-1}$ (Tabela 4). Estes resultados também foram considerados estatisticamente iguais aos obtidos por GF AAS e ICP-MS após digestão.

Tabela 4. Resultados para a determinação de arsênio em hidroclorotiazida ($\mu\text{g g}^{-1}$) pelo procedimento proposto por D₂-DSS-GF AAS, Zeeman-DSS-GF AAS, por GF AAS convencional, por ICP MS e por ICP OES após digestão (n = 3 a 6).

Amostras	D ₂ -DSS-GF AAS	Zeeman-DSS-GF AAS	GF AAS	ICP-MS	ICP OES
E	0,43 ± 0,02	0,40 ± 0,03	0,36 ± 0,05	0,40 ± 0,05	<0,1
F	0,11 ± 0,03	0,13 ± 0,01	<0,03	0,12 ± 0,03	<0,1
G	0,40 ± 0,02	0,39 ± 0,05	0,35 ± 0,06	0,39 ± 0,06	<0,1
H	0,47 ± 0,03	0,48 ± 0,03	0,38 ± 0,05	0,45 ± 0,06	<0,1

Utilizando Zeeman-DSS-GF AAS, a faixa linear de concentração de analito da curva de calibração foi de 100 a 1600 pg, com coeficiente de correlação, R^2 , melhor que 0,995 (Figura 32). O limite de detecção foi de 7,2 pg (3σ , n = 10) e a massa característica foi de 20,17 pg. Ainda, o desvio padrão relativo do procedimento proposto foi menor que 9%. Este valor foi considerado adequado para as determinações por DSS-GF AAS.

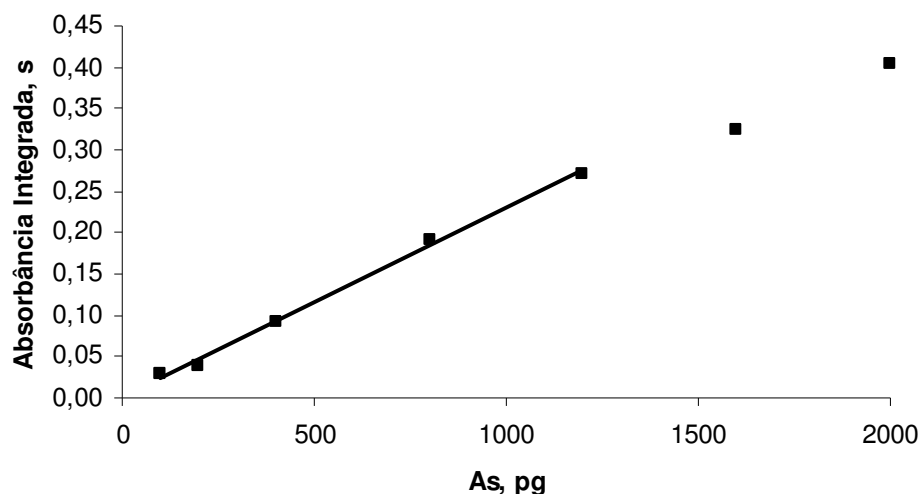


Figura 31. Curva de calibração para As, utilizando o método proposto por D₂-DSS-GF AAS, $T_p = 1500\text{ }^\circ\text{C}$ e $T_a = 2400\text{ }^\circ\text{C}$, hidrogênio $0,5\text{ L min}^{-1}$, paládio $6\text{ }\mu\text{g}$.

As massas características encontradas para este procedimento (D₂-DSS-GF AAS e Zeeman-DSS-GF AAS), estão de acordo com os valores relatados na literatura.¹⁵¹

¹⁵¹ Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 1799-1821

Assim como para sulfato de bário, não existem materiais de referência certificados para hidroclorotiazida. Foram executados testes de recuperação para o procedimento proposto por D₂-DSS-GF AAS e Zeeman-DSS-GF AAS, adicionando soluções de referência de arsênio ao sulfato de bário sólido (correspondente a 0,96 µg g⁻¹) após pesagem. As recuperações ficaram entre 89 e 101% para o procedimento proposto por D₂-DSS-GF AAS e entre 92 e 103% para o procedimento por Zeeman-DSS-GF AAS.

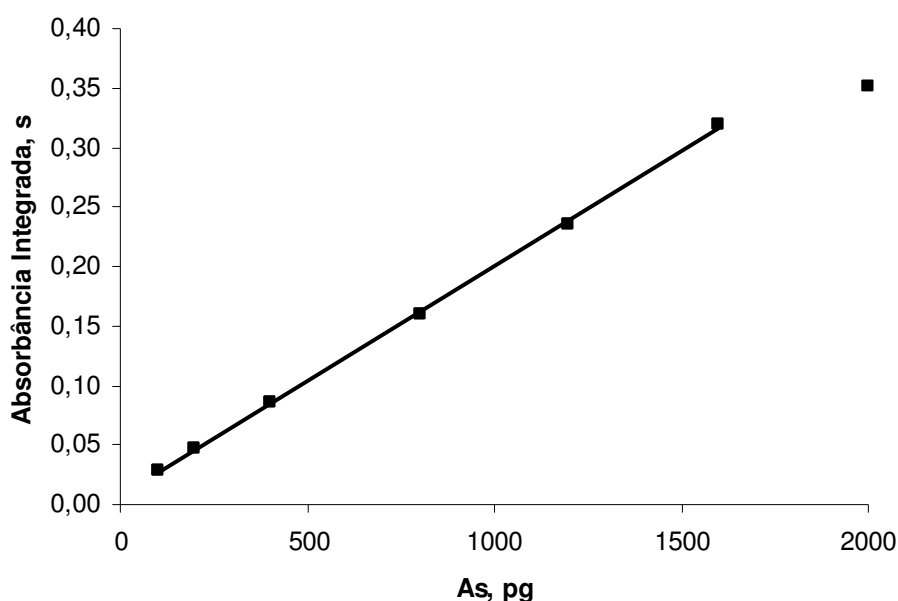


Figura 32. Curva de calibração para As, utilizando o método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS, $T_p = 1300\text{ }^\circ\text{C}$ e $T_a = 2400\text{ }^\circ\text{C}$, hidrogênio $0,5\text{ L min}^{-1}$, paládio $6\text{ }\mu\text{g}$, $E_{\text{max}} = 0,8\text{ T}$.

4.1.11. Aplicação do procedimento proposto por DSS-GF AAS para a determinação de As na análise de sulfadiazina e de furosemida

A sulfadiazina e a furosemida são princípios ativos utilizados como antibiótico e diurético, respectivamente. Eles possuem enxofre em sua estrutura (Figura 33), condição que pode representar dificuldade para determinação de As por DSS-GF AAS, devido a possível interferência do enxofre na determinação de As, como o já demonstrado para a hidroclorotiazida.

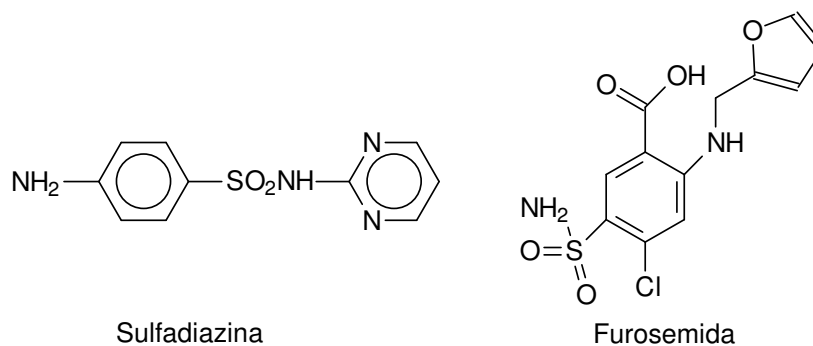


Figura 33. Estrutura química dos princípios ativos contendo enxofre.

Estes princípios ativos requerem para seu controle de qualidade o teste limite para metais pesados, onde a concentração máxima de acordo com os compêndios oficiais é de 20 ppm.^{37,39,147}

Ainda, o teste limite específico para As é exigido pela Farmacopéia Brasileira, sendo o limite máximo fixado em 2 ppm.³⁹

Assim, ao determinar As por DSS-GF AAS nestas amostras, sem o uso de hidrogênio, pode-se verificar problemas de correção do sinal de fundo por D₂-DSS-GF AAS para as duas amostras, pois ocorrem sinais abaixo da linha base acompanhados por elevado incremento no sinal de fundo (Figura 34 A e B), o que pode caracterizar não compensação do mesmo.

Ao realizar a determinação de As por Zeeman-DSS-GF AAS, sem o uso de hidrogênio, também houve problemas na obtenção do sinal, pois houve formação de elevado sinal de fundo (em torno de 0,6), o que levou a supressão do sinal para As (Figura 35-A e B).

Ao repetir as determinações com o uso de H₂, pode-se observar que os problemas de correção não ocorreram ao utilizarem-se os dois sistemas de correção de sinal de fundo, sendo os sinais obtidos de forma adequada, isto é, sem ocorrência de sinais abaixo da linha base, ou que não retornam a linha base durante a atomização (Figura 34-C e D e Figura 35-C e D).

Assim, o procedimento proposto para determinação de As em hidroclorotiazida por DSS-GF AAS com hidrogênio provou ser eficiente também na eliminação de problemas na determinação de As em outros insumos farmacêuticos contendo enxofre, como a sulfadiazina e a furosemida.

³⁷ European Pharmacopoeia, 5th ed., Council of Europe, Strasbourg, France, 2005.

³⁹ Farmacopéia Brasileira, 4^a Ed., Parte II, Fascículo 4, Atheneu Editora São Paulo Ltda., 2002.

¹⁴⁷ United States Pharmacopoeia, 30th ed., USP Convention, Rockville, MD, USA, 2007.

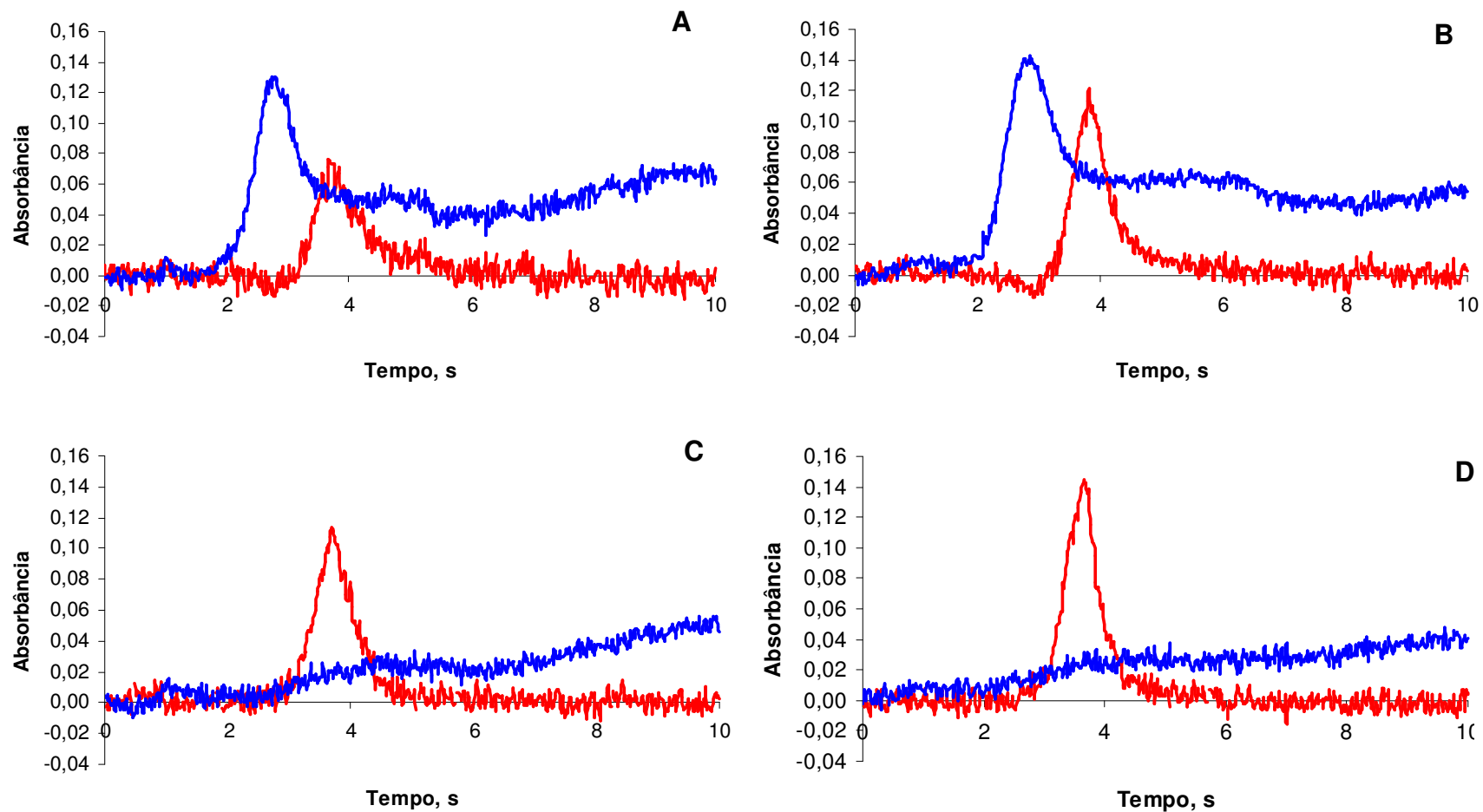


Figura 34. Amostras de sinais analíticos para arsênio em princípios ativos de medicamentos contendo enxofre em sua estrutura, por D_2 -DSS-GF AAS, $T_p = 1500\text{ }^\circ\text{C}$, $T_a = 2400\text{ }^\circ\text{C}$, massa de paládio $6\text{ }\mu\text{g}$. A: $0,960\text{ mg}$ sulfadiazina; B: $1,079\text{ mg}$ furosemida; C: $0,990\text{ mg}$ sulfadiazina + hidrogênio $0,5\text{ L min}^{-1}$; D: $1,018\text{ mg}$ furosemida + hidrogênio $0,5\text{ L min}^{-1}$.

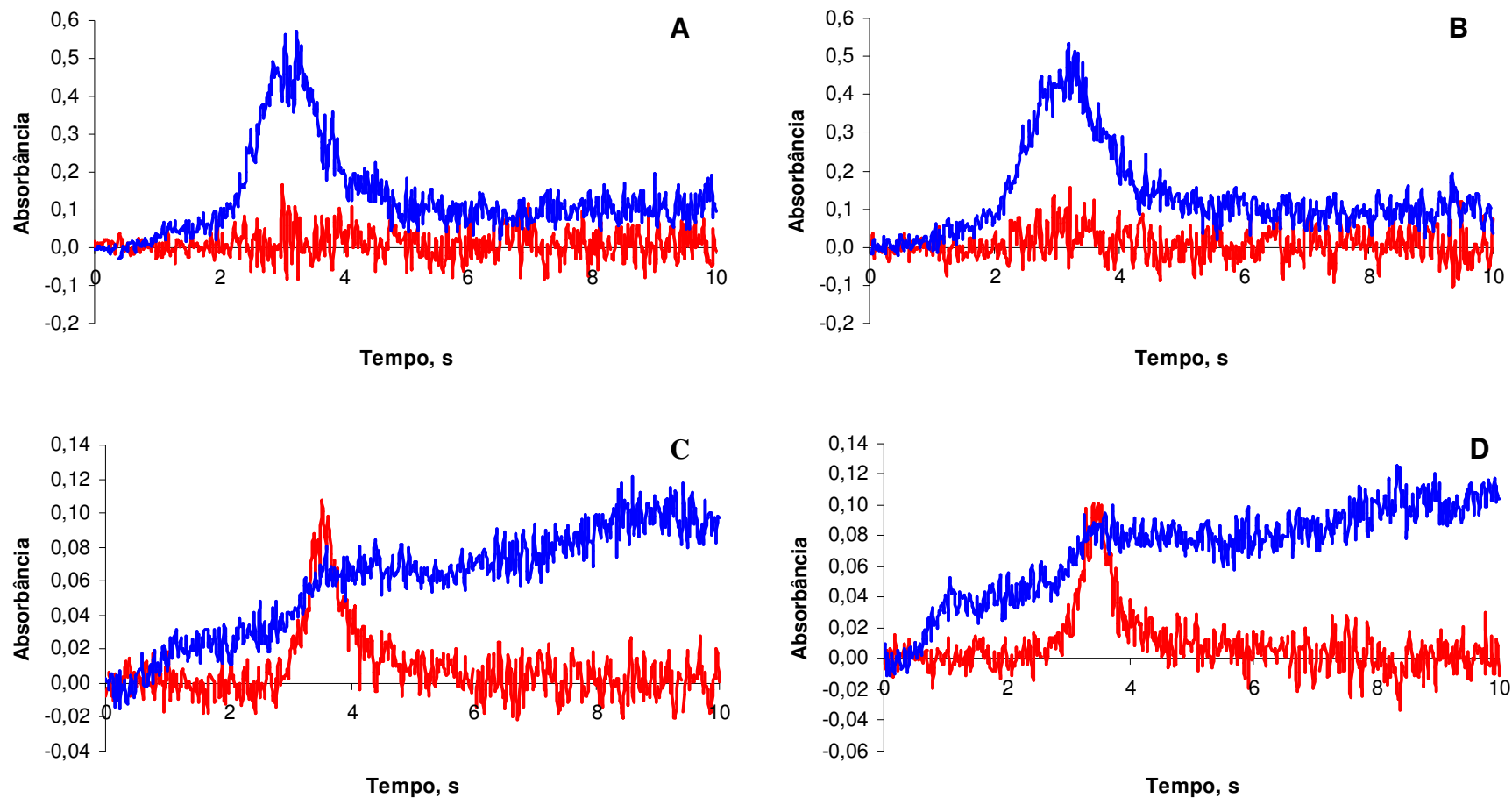


Figura 35. Amostras de sinais analíticos para arsênio em princípios ativos de medicamentos contendo enxofre em sua estrutura, por Zeeman-DSS-GF AAS, $T_p = 1300\text{ }^\circ\text{C}$, $T_a = 2400\text{ }^\circ\text{C}$, massa de paládio $6\text{ }\mu\text{g}$. A: 1,030 mg sulfadiazina; B: 1,012 mg furosemida; C: 1,023 mg sulfadiazina + hidrogênio $0,5\text{ L min}^{-1}$; D: 1,042 mg furosemida + hidrogênio $0,5\text{ L min}^{-1}$.

4.2. Determinação de Cr em sulfato de bário por DSS-GF AAS

O desenvolvimento do procedimento para a determinação de Cr em sulfato de bário por DSS-GF AAS, foi feito através de (i) determinação das curvas de pirólise e de atomização, utilizando equipamentos de GF AAS com sistema de correção de fundo por fonte contínua e outro por efeito Zeeman, (ii) verificação da necessidade de utilização de modificadores químicos, (iii) determinação do efeito da massa de amostra sobre os sinais analíticos para cromo no procedimento proposto por DSS-GF AAS e, (iv) verificação do efeito da degradação da plataforma sobre os sinais analíticos para cromo em sulfato de bário pelo método proposto.

No final, foi feita a comparação entre os resultados obtidos por este procedimento e os resultados obtidos por GF AAS e ICP OES, após prévia extração/digestão das amostras em sistema fechado.

4.2.1. Curva de pirólise e de atomização para Cr em sulfato de bário por DSS-GF AAS

Inicialmente, as curvas de pirólise e atomização para cromo, sem o uso de modificador químico, em sulfato de bário usando a amostra "A" foram obtidas utilizando D₂-DSS-GF AAS e Zeeman-DSS-GF AAS.

As curvas de pirólise para Cr em sulfato de bário por D₂-DSS-GF AAS e Zeeman-DSS-GF AAS (Figura 36-A e 37-A) mostram que o cromo é termicamente estável em BaSO₄ em temperaturas de até 1500 °C. A temperatura máxima encontrada neste trabalho está de acordo com os dados da literatura para cromo em GF AAS, para outros tipos de amostras, quando não são utilizados modificadores químicos.^{83,87}

Ao avaliar a curva de atomização para Cr em sulfato de bário por D₂-DSS-GF AAS (Figura 36-B), pode-se inferir que a melhor temperatura de atomização é 2200 °C. Entretanto, nesta temperatura o sinal analítico não é totalmente integrado (Figura 38-A), ao contrário do que acontece quando a atomização é feita em 2400 °C (Figura 38-B).

⁸³ Mascolo, N.; Summa, V.; Tateo, F.; Appl. Clay Sci., 15 (1999) 491-500.

⁸⁷ Mierzwa, J.; Sun, Y.; Yang, M.; Spectrochim. Acta Part B 53 (1998) 63-69.

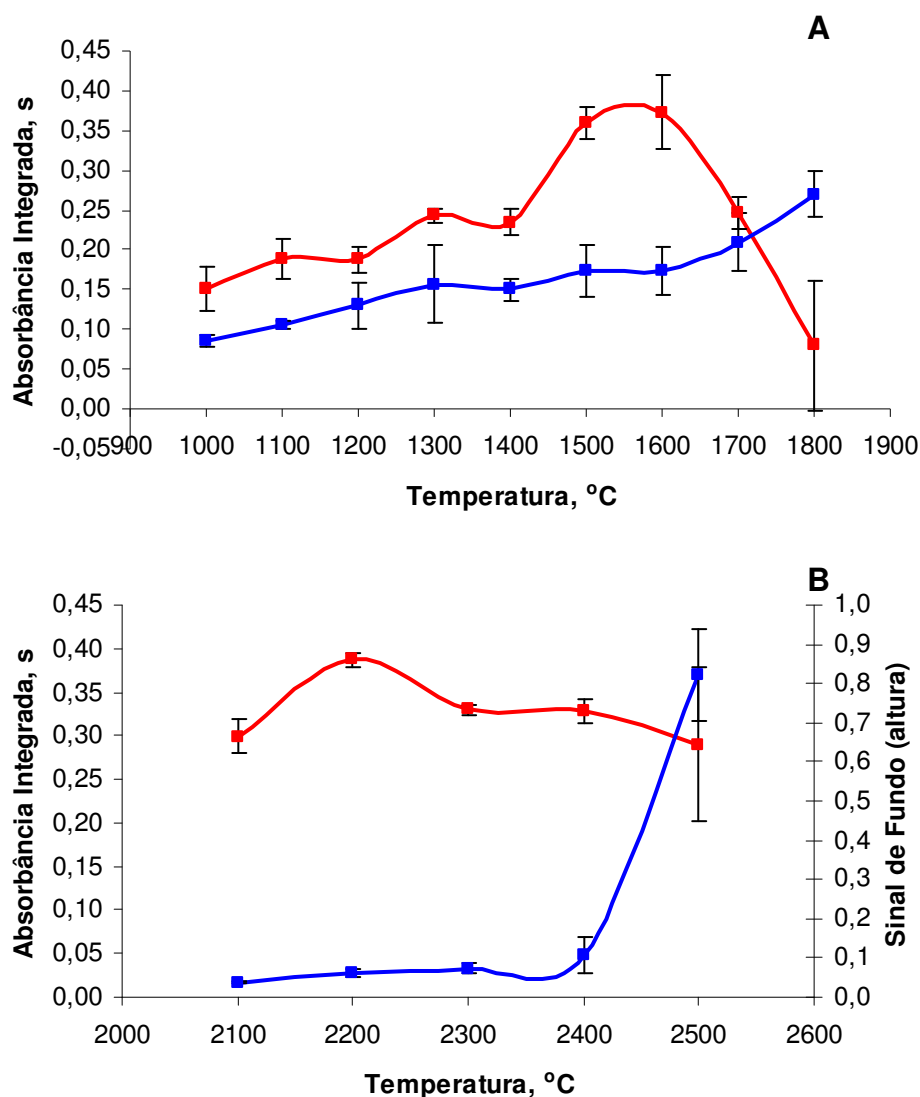


Figura 36. Curva de pirólise (A) e de atomização (B) para cromo em sulfato de bário, $T_p = 1500\text{ }^\circ\text{C}$ e $T_a = 2400\text{ }^\circ\text{C}$, por D_2 -DSS-GF AAS. Barras verticais correspondem aos desvios padrão ($n=3$). Massa de sulfato de bário $0,477 \pm 0,048\text{ mg}$. vermelho = absorção atômica normalizada (área); azul = sinal de fundo (altura).

Já por Zeeman-DSS-GF AAS, a curva de atomização (Figura 37-B) mostra que os sinais de Cr são praticamente os mesmos nas faixas de temperaturas testadas até $2400\text{ }^\circ\text{C}$, a partir da qual ocorre diminuição na absorbância integrada.

Em temperaturas acima de $2400\text{ }^\circ\text{C}$, em geral aquelas consideradas melhores para a atomização do Cr,^{82,87,110} foi observada uma diminuição na absorbância e um aumento sinal de fundo.

⁸² Marqués, M.J. *et al.*; Microchem. J. 62 (1999) 363-370.

⁸⁷ Mierzwa, J.; Sun, Y.; Yang, M.; Spectrochim. Acta Part B 53 (1998) 63-69.

¹¹⁰ Pazos-Capeans, P.; Barciela-Alonso, M.C.; Bermejo-Barrera, P.; Anal. Chim. Acta 524 (2004) 121-126.

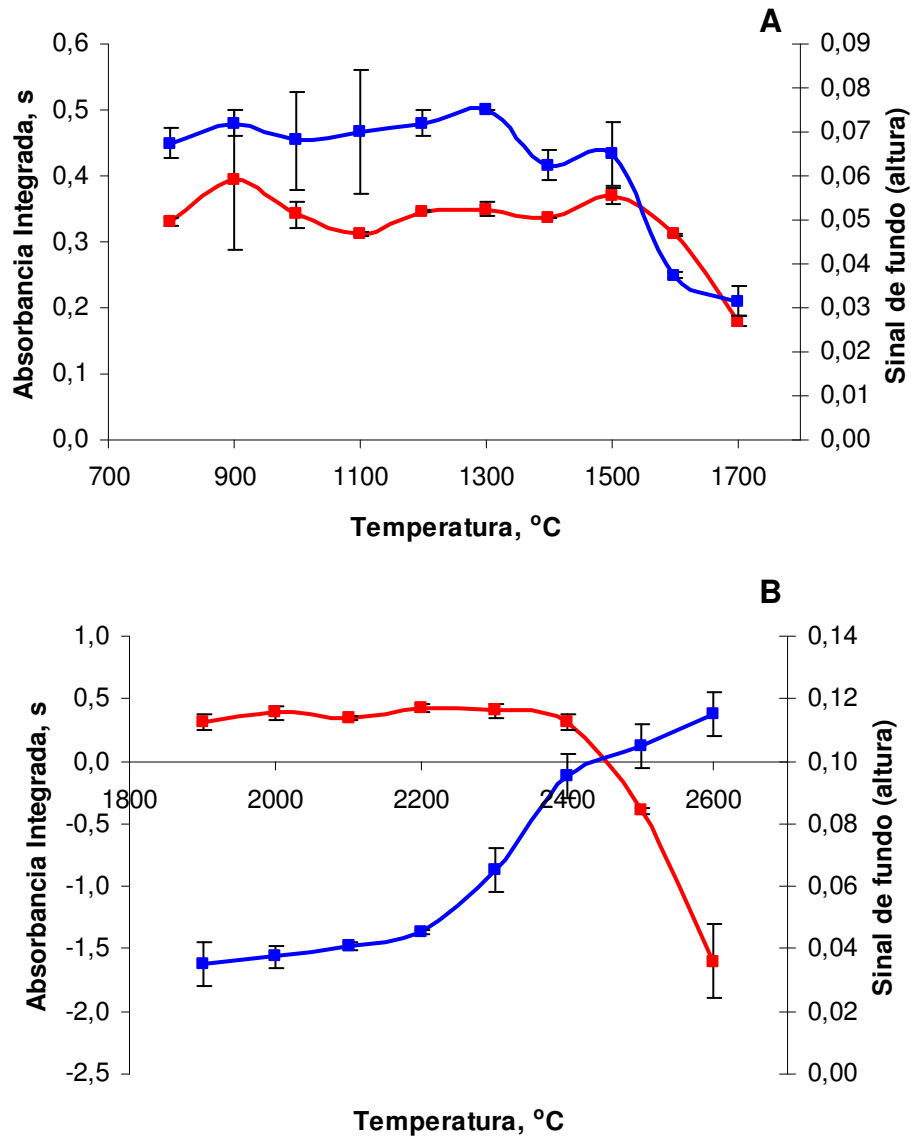


Figura 37. Curva de pirólise (A) e de atomização (B) para cromo em sulfato de bário, $T_p = 1100\text{ }^\circ\text{C}$ e $T_a = 2200\text{ }^\circ\text{C}$, por Zeeman-DSS-GF AAS. Barras verticais correspondem aos desvios padrão ($n=3$). Massa de sulfato de bário $0,467 \pm 0,058\text{ mg}$, $E_{\max} = 0,8\text{ T}$, vermelho = absorção atômica normalizada (área); azul = sinal de fundo (altura).

Na temperatura de atomização de $2500\text{ }^\circ\text{C}$, por D_2 -DSS-GF AAS, o máximo sinal de fundo foi, em média de $0,8$, acima do limite de correção (cerca de $0,6$ em altura) e, conseqüentemente, elevada interferência no sinal analítico foi observada. Como pode ser observado na Figura 38-C, após o tempo de 5 s de atomização, o sinal de fundo aumenta gradativamente e de maneira irregular. Isto causa problemas na aquisição do sinal para cromo levando à depressão em cerca de 7 s , o que aumenta a variação das determinações.

Já por Zeeman-DSS-GF AAS, apesar de o sinal de fundo ser considerado baixo, o corretor não foi capaz de compensá-lo, gerando assim, valores negativos para a absorbância integrada (Figura 39-C). Ainda, pode ser visto um grande sinal de fundo começando em torno de 1 s, possivelmente devido à vaporização da matriz, que deve ser responsável pelo pequeno efeito de supercorreção no sinal analítico em torno de 1 s. Mesmo que o sinal de fundo seja menor que 0,1, o sistema de correção de sinal de fundo por efeito Zeeman não foi capaz de compensá-lo adequadamente.

O sinal de fundo pode ser relacionado à co-volatilização do analito e da matriz com possível formação de espécies derivadas da matriz, como S_2 , S_{3-8} e compostos do tipo CS ou CS_2 na fase vapor. A absorção devido a esses compostos pode não ser completamente compensada pelo uso dos corretores de fundo convencionais.⁷² Supõe-se que esses resultados sejam efeito da concomitante vaporização da matriz durante a atomização do Cr, o que pode causar resultados incorretos.

Os sinais típicos, para absorbância e de fundo, para solução de referência de Cr por Zeeman-DSS-GF AAS estão mostrados na Figura 39-A, na qual pode-se observar que o sinal analítico atinge valor máximo antes de 2 s de atomização, e diminui até 10 s. O perfil dos sinais do Cr em $BaSO_4$ foi similar ao da solução de referência, uma vez que neste caso o sinal de Cr começa aos 2 s e diminui até os 8 s (Figura 39-B).

Como o sulfato de bário é praticamente insolúvel em ácido nítrico, o perfil do sinal para a solução de referência de Cr adicionada ao extrato obtido após extração com 6 mL de HNO_3 foi praticamente o mesmo, quando comparado com o da solução de referência aquosa em determinação por Zeeman-DSS-GF AAS (Figura 39-A).

Anteriormente, o ácido nítrico foi utilizado como modificador químico para determinação de Cr em amostras de barita,¹⁰³ um minério que contém $BaSO_4$ como principal constituinte. Naquele estudo, os autores reportaram um baixo sinal de fundo com o uso de atomização a 2350 °C, rampa de 2150 °C s⁻¹ e temperatura de pirólise de 1000 °C. Entretanto, no presente estudo (por Zeeman-DSS-GF AAS), com rampa de 3000 °C s⁻¹ e com adição de HNO_3 , embora o perfil

⁷² Lemme, M.; Katskov, D.A.; Tittarelli, P.; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 101-114.

¹⁰³ Nowka, R. *et al.*; Fresenius J. Anal. Chem. 364 (1999) 533-540.

do sinal analítico torne-se mais simétrico, o efeito de supercorreção foi ainda observado (Figura 39-D).

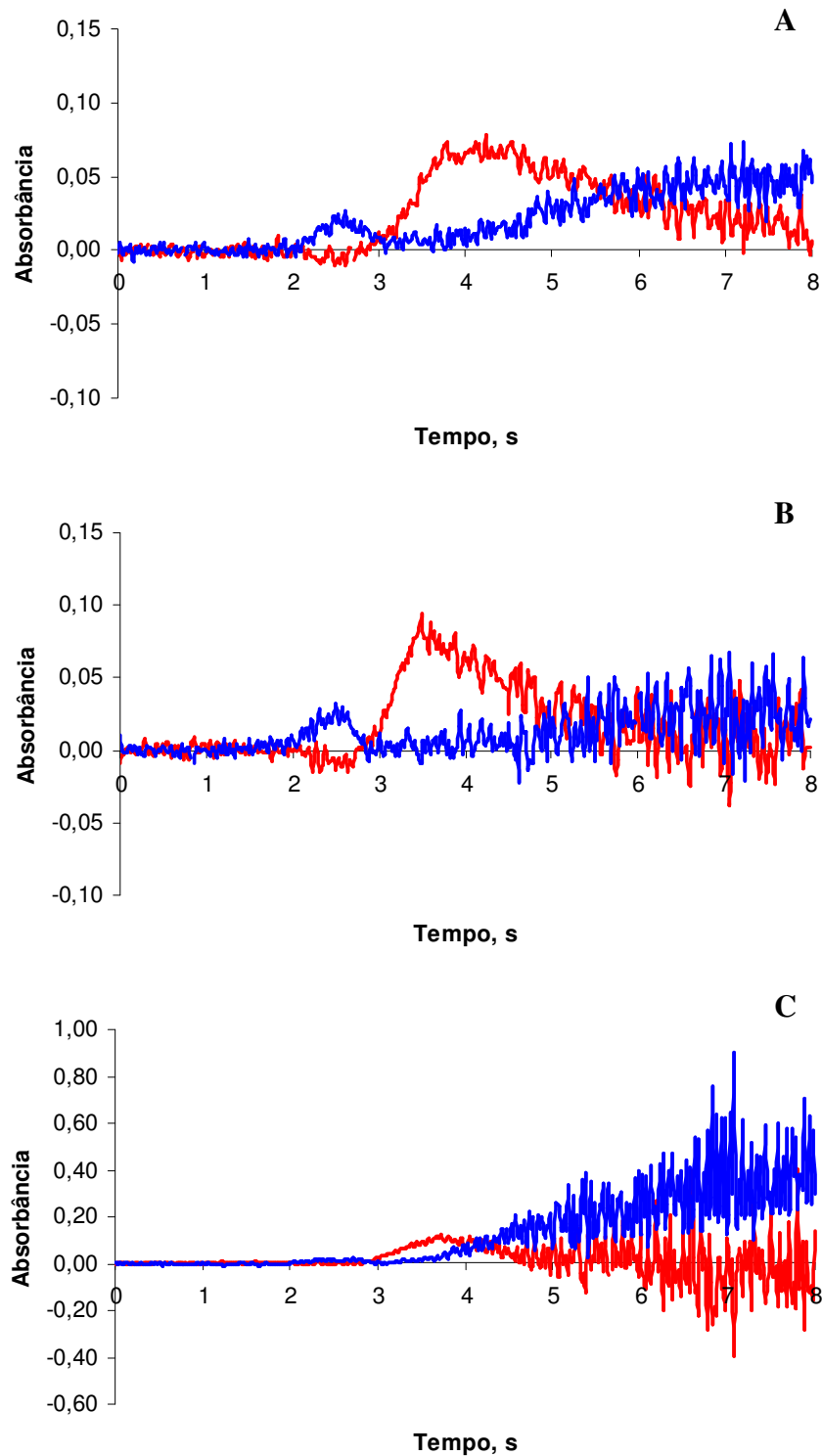


Figura 38. Efeito da temperatura de atomização sobre o perfil do sinal analítico do Cr em BaSO_4 , por D_2 -DSS-GF AAS, $T_p = 1500\text{ }^\circ\text{C}$. A: 0,481 mg BaSO_4 , $T_a = 2200\text{ }^\circ\text{C}$; B: 0,446 mg BaSO_4 , $T_a = \text{atomização } 2400\text{ }^\circ\text{C}$; C: 0,495 mg BaSO_4 , $T_a = 2500\text{ }^\circ\text{C}$. Vermelho = absorção atômica; azul = sinal de fundo.

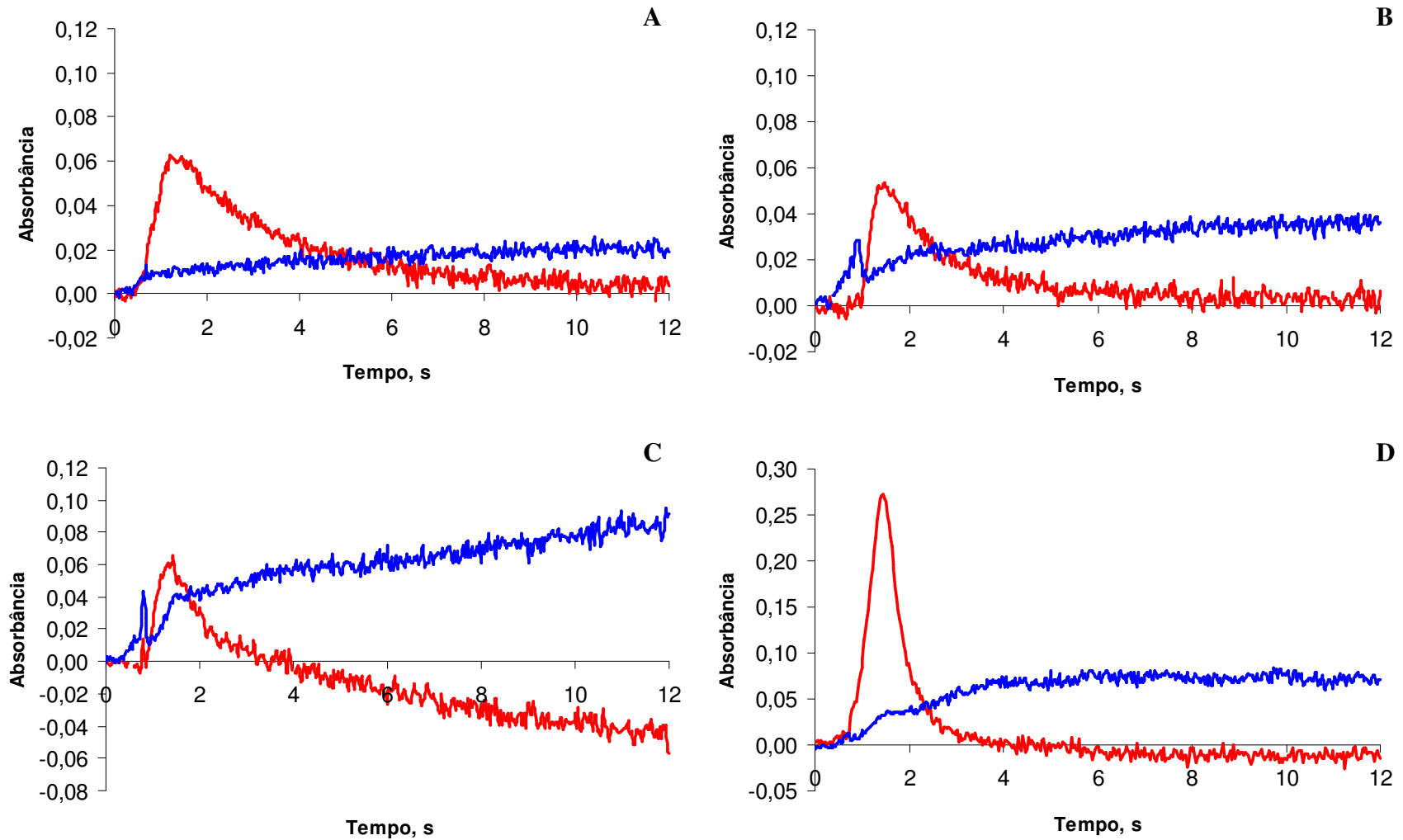


Figura 39: Sinais analíticos (vermelho) e de fundo (azul) para cromo por Zeeman-DSS-GF AAS, $T_p = 1500\text{ }^\circ\text{C}$. A: cromo 100 μg (solução aquosa de referência), $T_a = 2400\text{ }^\circ\text{C}$; B: sulfato de bário 0,431 mg, $T_a = 2400\text{ }^\circ\text{C}$; C: sulfato de bário 0,388 mg, $T_a = 2500\text{ }^\circ\text{C}$; D: sulfato de bário 0,742 mg + ácido nítrico puro (5 μL), $T_a = 2400\text{ }^\circ\text{C}$. $E_{\text{max}} = 0,8\text{ T}$.

Assim, na presença de matriz de sulfato de bário, foi escolhida a temperatura de 1500 °C para pirólise e, como não foi possível utilizar a temperatura de atomização recomendada para Cr, a temperatura de 2400 °C foi escolhida para estudos subseqüentes.

Neste trabalho, foi observado que em torno de 64% da amostra original de sulfato de bário permanece na plataforma de grafite, após aquecimento a 1500 °C por 15 s, mesmo usando ácido nítrico como modificador. Esta massa residual possui aparência escura, o que pode ser indicativo da formação de carbetos. Não foram feitas tentativas de identificar a composição exata do resíduo. Entretanto, este resíduo foi completamente decomposto após a etapa de limpeza (2600 °C por 4 s), sendo que este fato está de acordo com dados da literatura, que relatam a decomposição do carbeto de bário (BaC_2) a altas temperaturas.⁵⁴

A formação de carbetos por outros elementos pode influenciar a determinação de Cr, uma vez que o mecanismo proposto para atomização do Cr é a dissociação térmica de seus carbetos sólidos, com subseqüente transferência do cromo para a fase gasosa por desorção térmica em um processo de primeira ordem.¹⁵² Em temperaturas de pirólise em torno de 1300 °C, a formação de Cr_3C_2 é possível, e conseqüentemente, o mecanismo de atomização pode incluir (i) a decomposição térmica do Cr_3C_2 em cromo gasoso e, (ii) a desorção térmica do cromo adsorvido.¹⁴⁰

4.2.2. Efeito da taxa de aquecimento do forno de grafite na atomização sobre o sinal de Cr em BaSO_4 por D_2 -DSS-GF AAS

Para a determinação de cromo em sulfato de bário por D_2 -DSS-GF AAS, foi necessário, além da otimização das temperaturas de pirólise e de atomização, a otimização da taxa de aquecimento (rampa) na fase de atomização, pois foi observado que esta tinha influência sobre o sinal analítico.

Foi verificado que rampas iguais ou maiores que 500 °C s^{-1} produziam um pronunciado efeito de supercorreção. Ao utilizar rampa de 1000 °C s^{-1} é observada

⁵⁴ In: D.R. Lide, Editor, Physical Constants of Inorganic Compounds, in CRC Handbook of Chemistry and Physics (85th ed.), CRC Press, Boca Raton, FL (2005).

¹⁵² Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 53 (1998) 1607-1645.

¹⁴⁰ Thomaidis, N.S.; Piperaki, E.A.; Spectrochim. Acta Part B 55 (2000) 611-627.

absorbância abaixo da linha base (supercorreção), mesmo com sinal de fundo abaixo de 0,2 (Figura 40-A), enquanto rampas menores, como por exemplo $500\text{ }^{\circ}\text{C s}^{-1}$, levam à sinais para cromo em sulfato de bário sem o supercorreção, com o sinal sendo integrado acima da linha base durante o tempo de atomização (Figura 40-B).

Assim, as temperaturas de $1500\text{ }^{\circ}\text{C}$ e de $2400\text{ }^{\circ}\text{C}$ para pirólise e atomização, respectivamente, foram escolhidas para estudos subseqüentes. Para a determinação de cromo por D_2 -DSS-GF AAS foi utilizada rampa de $300\text{ }^{\circ}\text{C s}^{-1}$.

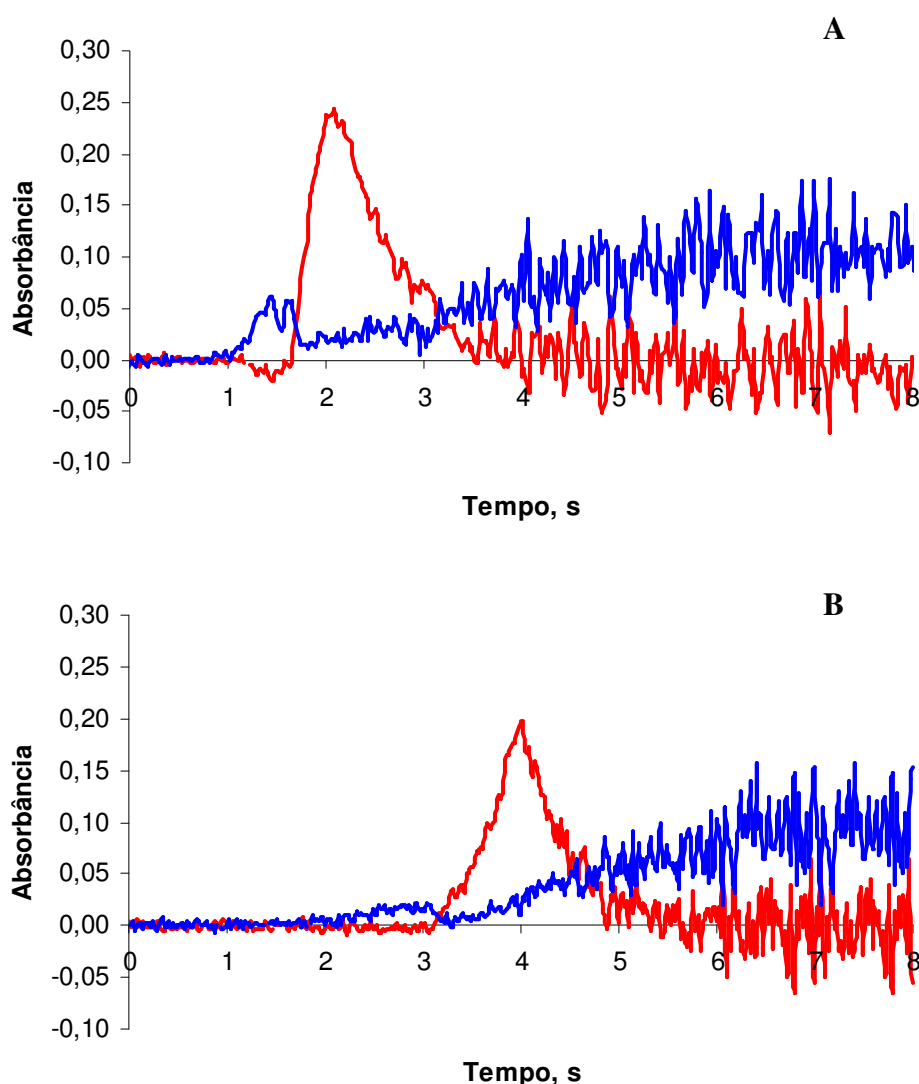


Figura 40. Efeito da taxa de aquecimento (rampa) da etapa de atomização sobre o sinal analítico do Cr em sulfato de bário por D_2 -DSS-GF AAS, $T_p = 1500\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $T_a = 2400\text{ }^{\circ}\text{C}$. A: $0,474\text{ mg BaSO}_4$, rampa = $1000\text{ }^{\circ}\text{C s}^{-1}$; B: $0,454\text{ mg BaSO}_4$, rampa = $300\text{ }^{\circ}\text{C s}^{-1}$. Vermelho = absorção atômica; azul = sinal de fundo.

4.2.3. Efeito de modificadores químicos na determinação de Cr em sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS

Várias tentativas com o objetivo de melhorar o desempenho dos métodos analíticos para determinação de Cr em diversas amostras por GF AAS tem sido feitas através do uso de modificadores químicos.^{11,141} Neste trabalho, o ácido cítrico, o paládio, o nitrato de magnésio e o fosfato de amônio foram avaliados com o objetivo de melhorar o sinal analítico na determinação de Cr em sulfato de bário sob a temperatura de atomização de 2400 °C (Figura 41), ou para permitir o uso da temperatura de atomização recomendada pela literatura (2500 °C)^{82,87,110} (Figura 42), utilizando equipamento com sistema de correção de fundo por efeito Zeeman. As correspondentes massas dos modificadores foram escolhidas baseando-se nas condições descritas na literatura,¹⁵ com exceção do ácido cítrico. Para esse modificador, não foram encontradas referências ao seu uso para a determinação de Cr, e a massa usada de 25 µg foi arbitrariamente escolhida com base nas condições empregadas para determinação de Pb em matriz contendo carbonato por GF AAS.⁸⁴

O ácido cítrico é um modificador orgânico que pode aumentar a vaporização dos metais¹⁸⁶ e tem sido utilizado para determinação de alguns elementos em matrizes complexas.⁸⁴ Em vista da co-vaporização da matriz com o Cr, e conseqüente sinal de fundo elevado, o ácido cítrico foi testado como modificador para tentar melhorar a separação das temperaturas de volatilização do Cr e dos componentes da matriz.

Ao analisar a Figura 41 pode-se verificar que, em temperatura de atomização de 2400 °C, o ácido cítrico não foi efetivo, não havendo mudanças no sinal analítico para Cr na presença de sulfato de bário. O paládio, o nitrato de magnésio e o fosfato de amônio também foram testados como modificadores, mas novamente, não foram obtidas vantagens analíticas nesta temperatura.

Ao analisar a Figura 42 pode-se verificar que, da mesma forma que em temperatura de atomização de 2400 °C, sob temperatura de atomização de 2500

¹¹ Bermejo-Barrera, P. *et al.*; Fresenius J. Anal. Chem. 360 (1998) 712-716.

¹⁴¹ Thomaidis, N.S. *et al.*; J. Anal. At. Spectrom. 11 (1996) 31-36.

⁸² Marqués, M.J. *et al.*; Microchem. J. 62 (1999) 363-370.

⁸⁷ Mierzwa, J.; Sun, Y.; Yang, M.; Spectrochim. Acta Part B 53 (1998) 63-69.

¹¹⁰ Pazos-Capeans, P.; Barciela-Alonso, M.C.; Bermejo-Barrera, P.; Anal. Chim. Acta 524 (2004) 121-126.

¹⁵ Bermejo-Barrera, P. *et al.*; J. Anal. At. Spectrom. 13 (1998) 777-786.

⁸⁴ Mattos, J.C.P. *et al.*; Spectrochim. Acta Part B 60 (2005) 687-692.

¹⁸⁶ Zhe-Ming, N.; Xiao-Quan, S.; Spectrochim. Acta Part B 42 (1987) 937-949.

°C o ácido cítrico também não foi efetivo, não havendo mudanças no sinal analítico para Cr durante na presença de sulfato de bário. O paládio, o nitrato de magnésio e o fosfato de amônio também foram testados como modificadores, mas novamente, não foram obtidas vantagens analíticas nesta temperatura, uma vez que os valores dos sinais analíticos apresentavam maiores desvios padrão e que, no caso do uso de nitrato de magnésio e de fosfato de amônio, não houve recuperação do sinal para Cr.

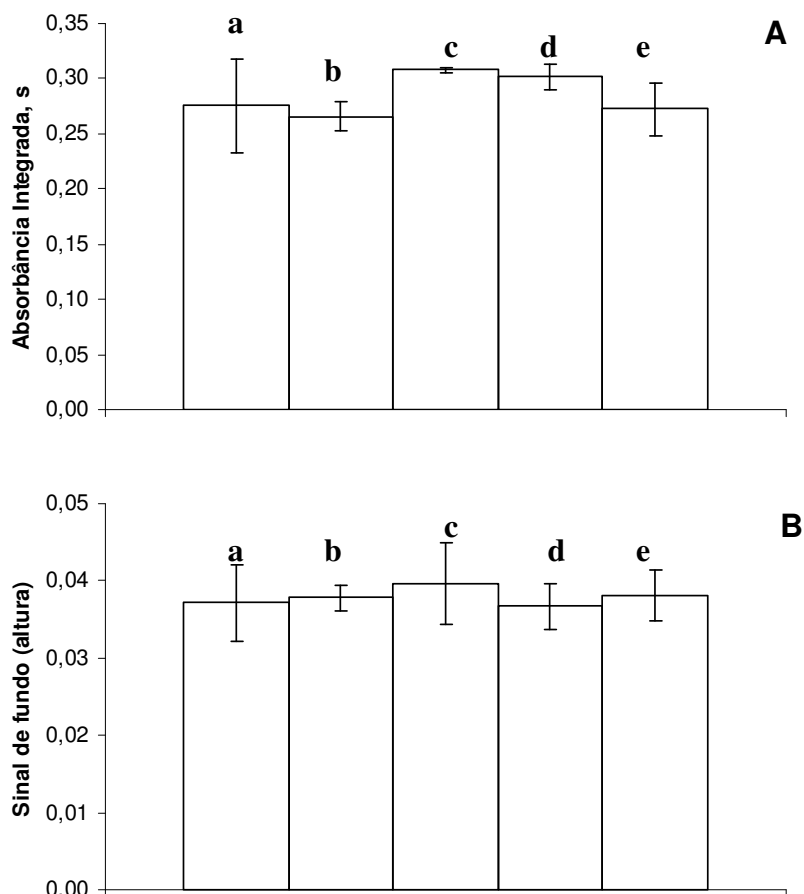


Figura 41. Efeito de modificadores químicos sobre o sinal analítico (A) e de fundo (altura) (B) na determinação de Cr por Zeeman-DSS-GF AAS em BaSO₄ (0,41 ± 0,04 mg), T_a = 2400 °C e T_p = 1500 °C, E_{max} = 0,8 T, n = 3. a: sem modificador; b: ácido cítrico 25 µg; c: paládio 5 µg; d: nitrato de magnésio 50 µg; e: fosfato de amônio 50 µg.

Os resultados obtidos com o fosfato de amônio como modificador químico estão de acordo com alguns dados da literatura, que não relatam vantagens com seu uso como modificador para Cr.¹⁵ Apesar de o paládio e o nitrato de magnésio serem recomendados como modificadores químicos para a determinação de Cr em

¹⁵ Bermejo-Barrera, P. *et al.*; J. Anal. At. Spectrom. 13 (1998) 777-786.

outros materiais,^{15,20,95} seu uso na presença de BaSO₄ não apresentou vantagens pela comparação com a condição sem modificador proposta por este trabalho.

Assim, não foram obtidas vantagens analíticas na determinação de Cr em sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS nas temperaturas de atomização de 2400 e de 2500 °C com o uso dos modificadores químicos testados neste trabalho.

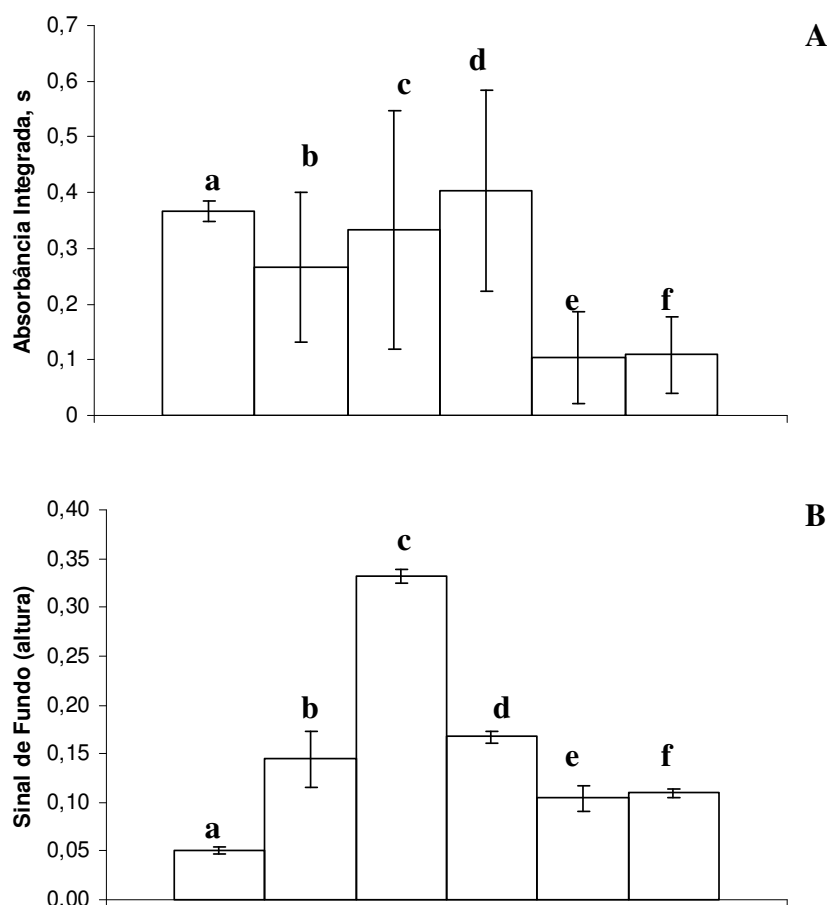


Figura 42. Efeito de modificadores químicos sobre o sinal analítico (A) e de fundo (B) na determinação de Cr por Zeeman-DSS-GF AAS em BaSO₄ ($0,43 \pm 0,02$ mg, $n = 3$), $T_a = 2500$ °C e $T_p = 1500$ °C, $E_{max} = 0,8$ T, $n = 3$. a: $T_a = 2400$ °C, sem modificador; b: $T_a = 2500$ °C, sem modificador; c: $T_a = 2500$ °C, ácido cítrico 25 µg; d: $T_a = 2500$ °C, paládio 5 µg; e: $T_a = 2500$ °C, nitrato de magnésio 50 µg; f: $T_a = 2500$ °C, fosfato de amônio 50 µg.

¹⁵ Bermejo-Barrera, P. *et al.*; J. Anal. At. Spectrom. 13 (1998) 777-786

²⁰ Burguera, J.L. *et al.*; J. Anal. At. Spectrom. 14 (1999) 821-825.

⁹⁵ Monteiro, M.I.C.; Ávila, A.K.; Neumann, R.; Anal. Chim. Acta 428 (2001) 265-278.

4.2.4. Efeito da massa de amostra na determinação de Cr em sulfato de bário por DSS-GF AAS

Semelhante aos testes feitos para arsênio em sulfato de bário, neste trabalho foi feito um estudo acerca do intervalo de massa de amostra que pode ser introduzida no tubo de grafite sob condições otimizadas. O procedimento foi desenvolvido de forma similar ao descrito por Belarra *et al.*⁸

As amostras de sulfato de bário foram analisadas nas condições de temperatura previamente otimizadas para determinação de Cr por DSS-GF AAS (Tabela 5).

Tabela 5. Programa de aquecimento do forno de grafite para determinação de cromo em sulfato de bário por DSS-GF AAS, sem modificador químico.

	Temperatura [°C]	Rampa [°C s ⁻¹]	Tempo [s]	Vazão de argônio [L min ⁻¹]
Secagem #1	110	15	30	2
Secagem #2	120	15	10	2
Pirólise	1500	400	15	2
Auto zero	1500	0	6	-
Atomização	2400	300 ¹ /3000 ²	8 ¹ /12 ²	-
Limpeza	2600	3000	4	2

¹ D₂-DSS-GF AAS

² Zeeman-DSS-GF AAS

4.2.4.1. Efeito da massa de amostra na determinação de Cr em sulfato de bário por D₂-DSS-GF AAS

Massas de amostra de sulfato de bário entre 0,1 e 1,8 mg foram analisadas, sendo que estas foram pesadas na plataforma de grafite, sem a adição de modificadores. A Figura 43 mostra que pequenas massas de amostra (entre 0,1 e 0,2 mg) levaram a valores analíticos superestimados, enquanto que massas relativamente grandes (acima de 0,8 mg) levaram a resultados subestimados. Assim, o intervalo de massa de BaSO₄ entre 0,2 e 0,8 mg, por apresentar a relação entre a razão sinal/massa da amostra, foi escolhido para futuros estudos, por apresentar relação entre sinal analítico e massa de amostra constante.

⁸ Belarra, M.A. *et al.*; Spectrochim. Acta Part B 52 (1997) 1855-1860.

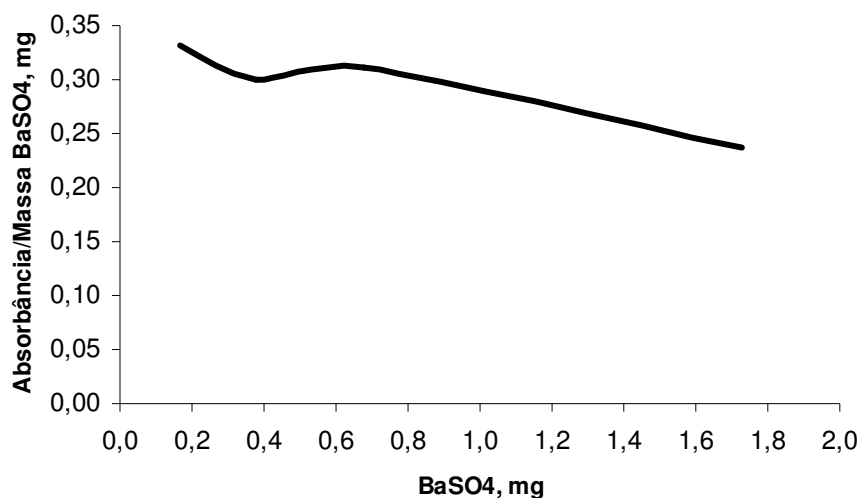


Figura 43. Influência da massa de amostra (BaSO_4) nos resultados analíticos na determinação de Cr pelo método proposto por D_2 -DSS-GF AAS, $T_p = 1500^\circ\text{C}$ e $T_a = 2400^\circ\text{C}$.

4.2.4.2. Efeito da massa de amostra na determinação de Cr em sulfato de bário por Zeeman-DSS-GF AAS

Massas de amostra de sulfato de bário entre 0,1 e 1,4 mg foram analisadas, sendo que estas foram pesadas na plataforma de grafite, sem a adição de modificadores químicos.

A Figura 44 mostra que pequenas massas de amostra (entre 0,1 e 0,3 mg) levaram a valores analíticos superestimados, enquanto que massas relativamente grandes (acima de 1 mg) levaram a resultados subestimados.

Assim, o intervalo de massa de BaSO_4 entre 0,3 e 1 mg, por apresentar a relação entre a razão sinal analítico/massa da amostra com os valores de massa da amostra constante, foi escolhido para futuros estudos.

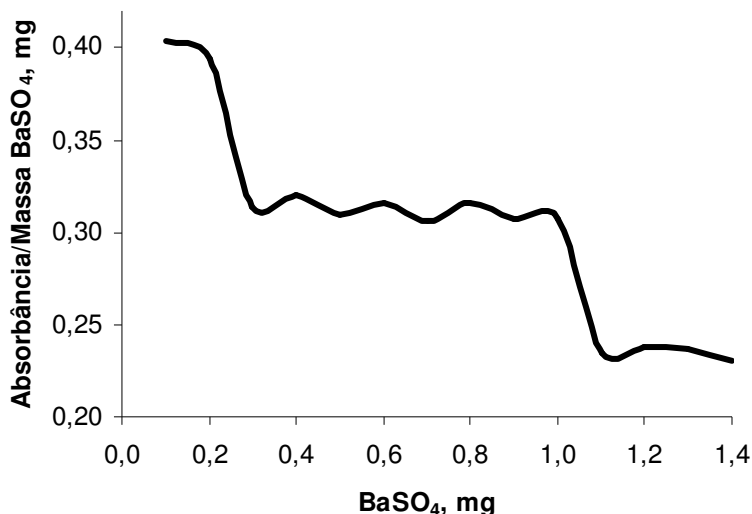


Figura 44. Influência da massa de BaSO₄ nos resultados analíticos na determinação de Cr pelo método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS, T_p = 1500 °C e T_a = 2400 °C , E_{max} = 0,8 T.

4.2.5. Efeito do sulfato de bário sobre a degradação da plataforma de grafite

Neste estudo, a perda de massa da plataforma de grafite foi avaliada sem o uso de modificadores. Imediatamente, após cada ciclo de aquecimento, a massa da plataforma foi determinada e as perdas de massa ocorreram como mostrado na Figura 45. Quando o sulfato de bário sólido foi analisado a perda de massa foi inferior a 0,5% após 13 ciclos de aquecimento, até que se iniciaram os danos à camada de grafite pirolítico. Os danos foram detectados por inspeção visual após cada ciclo de aquecimento. Entretanto, quando o sulfato de bário foi analisado nesta mesma plataforma, após a destruição da camada de grafite pirolítico, as perdas de massa foram maiores (em torno de 5%), com apenas 54 ciclos de aquecimento. Neste caso, a perda de massa foi de $0,46 \pm 0,23$ mg por ciclo de aquecimento. Nestas condições, a plataforma pode ser utilizada para no máximo 120 determinações. Estes dados mostram que o sulfato de bário causa significantes perdas de massa da plataforma de grafite, provavelmente através da formação de carbeto de bário, através da reação com a camada de grafite que é volatilizada durante a fase de limpeza da plataforma (*clean out*).¹³⁹

¹³⁹ Suzuki, M.; Ohta, K.; Talanta 28 (1981) 177-181.

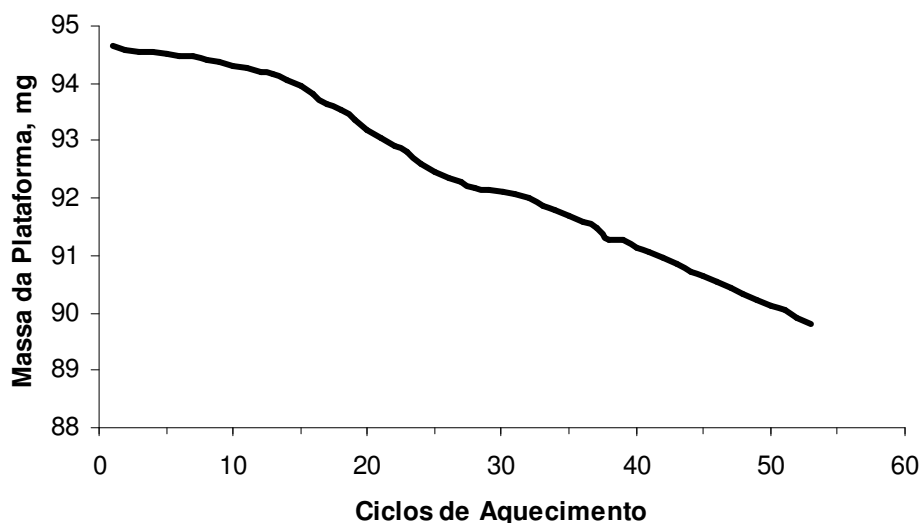


Figura 45. Variação da massa da plataforma durante a determinação de cromo em sulfato do bário por Zeeman-DSS-GF AAS. As temperaturas de pirólise variaram de 800 a 1700 °C e as de atomização de 1900 a 2600 °C.

As propriedades redutoras dos sítios ativos da grafite, os quais fornecem uma superfície de contato relativamente grande com a amostra, parecem ter um importante papel nos processos de decomposição dos sulfatos metálicos e de alguns de seus produtos residuais.²⁶ Se o carbono entra em contato com compostos contendo enxofre na fase vapor, a maioria dos compostos contendo enxofre pode gerar moléculas do tipo C_nS_m ($n > m$) na fase vapor, sob altas temperaturas.⁷² Desta forma, a superfície de grafite pode reduzir a difusão do analito através da grafite e prevenir a formação de carbetos¹¹² que, no caso do cromo, possui baixa estabilidade térmica.¹⁵²

Com relação ao sinal analítico para cromo após o rompimento do revestimento da grafite pirolítica, neste estudo não foram observadas diferenças significativas entre os sinais analíticos e de fundo antes e após o rompimento da camada de grafite pirolítica (Figura 46). Em um estudo prévio de Krivan e Dong (1998),⁶⁶ foi tentado obter melhores resultados para determinação de cromo em peças de titânio por DSS-GF AAS através do revestimento da plataforma de grafite com carbono em pó. Entretanto, a exatidão e a precisão dos resultados foram

²⁶ Castro, M. A. *et al.*; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 827-839.

⁷² Lemme, M.; Katskov, D.A.; Tittarelli, P.; Spectrochim. Acta Part B 59 (2004) 101-114.

¹¹² Pyrzyńska, K.; Spectrochim. Acta Part B 50 (1995) 1595-1598.

¹⁵² Volynsky, A.B.; Spectrochim. Acta Part B 53 (1998) 1607-1645.

⁶⁶ Krivan, V.; Dong, H.M.; Anal. Chem. 70 (1998) 5312-5321.

menores. No caso da determinação de Cr em sulfato de bário, o revestimento da plataforma não resultou em vantagens, provavelmente porque o Cr, desta forma, pode gerar carbetos mais facilmente, pois há uma superfície de contato maior para ocorrer a reação do cromo com o carbono.

Uma tentativa, para minimizar o efeito da degradação da plataforma de grafite, foi realizada através do uso de cobertura da plataforma com irídio. O procedimento para deposição do irídio foi realizado de acordo com o trabalho de Silva *et al.*¹²⁴ Usando plataforma revestida de Ir, não foram observados danos na plataforma de grafite, mas os resultados de seu uso não foram considerados adequados devido às perdas de irídio durante o ciclo de aquecimento. Ainda, usando Ir, a correlação entre a massa de amostra e a absorbância não foi boa ($R = 0,72$) e o desvio padrão relativo foi maior do que 25%.

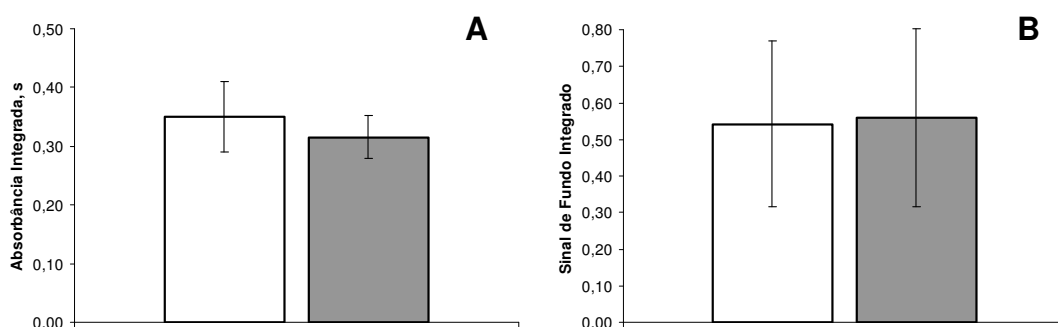


Figura 46. Efeito do rompimento do revestimento de grafite pirolítico da superfície da plataforma amostradora sobre o sinal analítico (A) e de fundo (B) para cromo por Zeeman-DSS-GF AAS. Sem cor = medida tomada antes do rompimento do revestimento e cinza = medida tomada após o rompimento do revestimento, $T_p = 1500\text{ }^\circ\text{C}$ e $T_a = 2400\text{ }^\circ\text{C}$, $E_{\max} = 0,8\text{ T}$, $n = 10$.

4.2.6. Parâmetros de mérito para o procedimento proposto para Cr em BaSO_4

É de conhecimento geral que o tamanho das partículas e a distribuição homogênea do analito em uma amostra sólida podem influenciar a precisão e a exatidão na análise por DSS-GF AAS.¹⁰³ No presente estudo, mais de 95% das partículas das amostras de sulfato de bário estudadas eram menores do que 20 μm . Assim, este pré-requisito para obtenção de resultados analíticos com elevada exatidão foi alcançado.

¹²⁴ Silva, M.M. *et al.*; Talanta 71 (2007) 1877-1885.

¹⁰³ Nowka, R. *et al.*; Fresenius J. Anal. Chem. 364 (1999) 533-540.

As condições otimizadas para a determinação de cromo em sulfato de bário por DSS-GF AAS estão descritas nas Tabela 5. A calibração foi feita utilizando soluções de referência aquosas.

Na determinação de Cr em sulfato de bário por D₂-DSS-GF AAS, a faixa linear da curva de calibração foi de 100 a 900 pg, com coeficiente de determinação, R², maior que 0,995 (Figura 47). O limite de detecção foi de 2,7 pg (3σ, n = 10) e a massa característica de 4,6 pg, enquanto por Zeeman-DSS-GF AAS, a faixa linear da curva de calibração foi de 100 a 1800 pg, com coeficiente de determinação, R², maior que 0,995 (Figura 48). O limite de detecção foi de 2,4 pg (3σ, n=10) e a massa característica de 7,7 pg. As massas características obtidas estão de acordo com o relatado na literatura, que descreve valores entre 3,5 e 11,2 pg para determinação de Cr em suspensões de amostras ambientais¹¹⁰ e matrizes complexas.⁴⁰

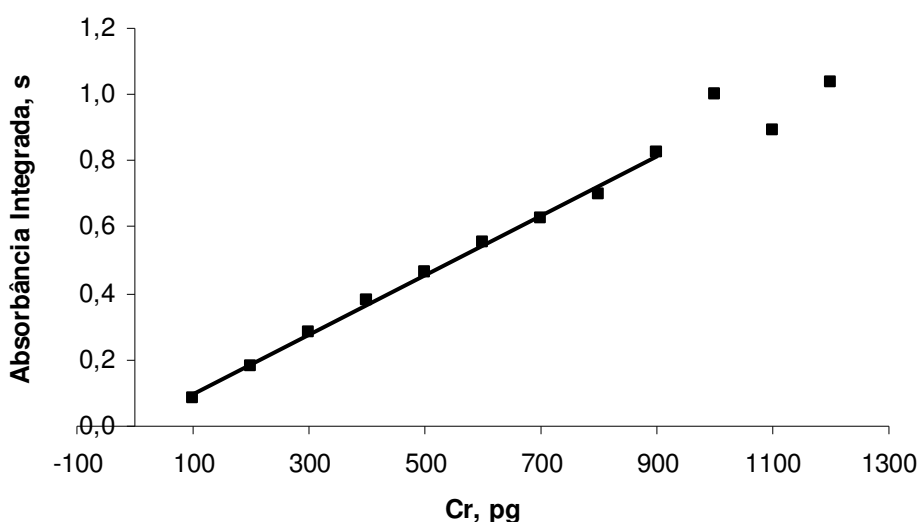


Figura 47. Curva de calibração para Cr, utilizando o método proposto por D₂-DSS-GF AAS.

A concentração de cromo em sulfato de bário de grau farmacêutico variou de 0,34 a 0,89 µg g⁻¹ no método proposto por D₂-DSS-GF AAS e de 0,35 a 0,85 µg g⁻¹ no método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS (Tabela 6).

¹¹⁰ Pazos-Capeans, P.; Barciela-Alonso, M.C.; Bermejo-Barrera, P.; Anal. Chim. Acta 524 (2004) 121-126.

⁴⁰ Felipe-Sotelo, M. *et al.*; Microchem. J. 81 (2005) 217-224.

Como não existem materiais de referência certificados para sulfato de bário, foram feitos testes de recuperação, adicionando soluções de referência de cromo ao sulfato de bário sólido (correspondente a $0,48 \mu\text{g g}^{-1}$) após pesagem.

As recuperações ficaram entre 76 e 93% usando o método proposto por D₂-DSS-GF AAS e entre 98 e 103% usando o método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS.

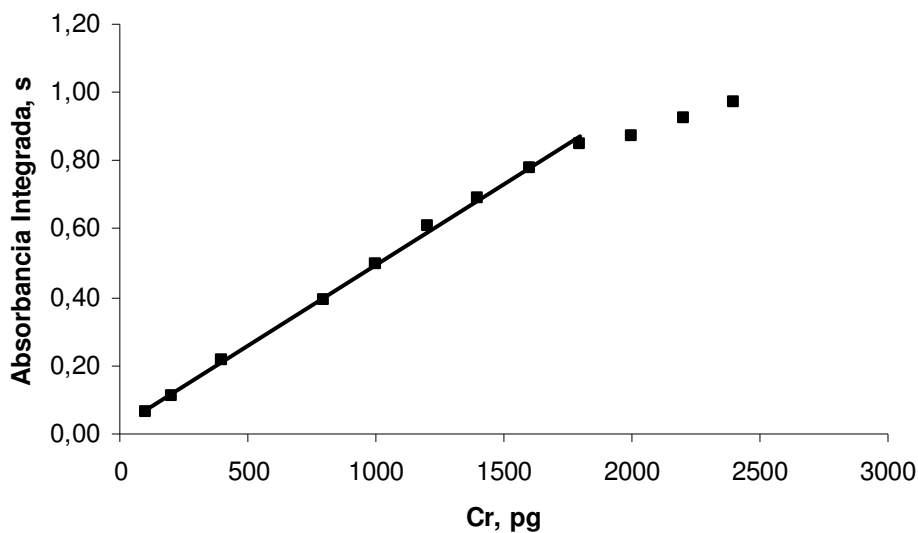


Figura 48. Curva de calibração para Cr, utilizando o método proposto por Zeeman-DSS-GF AAS, $E_{\text{max}} = 0,8 \text{ T}$.

Ainda, o desvio padrão relativo do procedimento proposto por D₂-DSS-GF AAS foi menor do que 7%, enquanto que por Zeeman-DSS-GF AAS foi de 9%, sendo que ambos foram considerados apropriados ao uso de DSS-GF AAS.

Tabela 6. Resultados para a determinação de cromo em sulfato de bário ($\mu\text{g g}^{-1}$) pelos procedimentos propostos por D₂-DSS-GF AAS e Zeeman-DSS-GF AAS, e por ICP OES e GF AAS após extração ($n = 3$ a 6).

Amostras	D ₂ -DSS-GF AAS	Zeeman-DSS-GF AAS	GF AAS	ICP OES
A	$0,34 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,04$	$0,32 \pm 0,04$	$0,35 \pm 0,05$
B	$0,76 \pm 0,06$	$0,78 \pm 0,05$	$0,77 \pm 0,09$	$0,73 \pm 0,08$
C	$0,68 \pm 0,05$	$0,75 \pm 0,06$	$0,72 \pm 0,08$	$0,65 \pm 0,09$
D	$0,89 \pm 0,05$	$0,85 \pm 0,07$	$0,81 \pm 0,11$	$0,87 \pm 0,13$

Resumidamente, as melhores condições para cada procedimento proposto no presente trabalho para a determinação de As e Cr em sulfato de bário e hidroclorotiazida são apresentadas no quadro a seguir, com o fim de facilitar a comparação das diferentes características de cada procedimento.

Quadro representativo dos parâmetros avaliados neste trabalho

Matriz Elemento	Sulfato de bário				Hidroclorotiazida	
	As		Cr		As	
Sistema de correção de sinal de fundo	D ₂	Zeeman	D ₂	Zeeman	D ₂	Zeeman
Hidrogênio	-	Sim	Não	Não	Sim	Sim
<i>Cool down</i>	-	Não	Não	Não	Sim	Sim
LD ($\mu\text{g g}^{-1}$)	-	0,005	0,003	0,008	0,004	0,005
Massa de amostra (mg)	-	0,2 a 0,5	0,2 a 0,8	0,3 a 1	0,5 a 1,2	0,4 a 1,5
Recuperação, %	-	85-96	76-93	98-103	89-101	92-103
RSD, %	-	< 8	< 7	< 9	< 11	< 9
Modificador	-	Pd	-	-	Pd	Pd

5. CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram que a determinação de arsênio em sulfato de bário por DSS-GF AAS é possível, desde que as interferências provocadas pela matriz sejam contornadas através da introdução de hidrogênio no tubo de grafite durante a etapa de pirólise, do uso de paládio como modificador químico e de sistema de correção de fundo por efeito Zeeman. Os resultados para determinação de arsênio em sulfato de bário por Zeeman-DSS GF AAS são estatisticamente iguais aos obtidos por ICP-MS e GF AAS, após extração.

No caso da hidroclorotiazida, o arsênio pode ser determinado com o emprego de qualquer um dos dois corretores de fundo empregados neste trabalho, porém foi necessária a introdução de hidrogênio no tubo de grafite durante a etapa de pirólise e uso de paládio como modificador químico. Os resultados obtidos por este procedimento são concordantes com os obtidos por GF AAS convencional e ICP-MS, após digestão.

O cromo pode ser determinado em amostras de sulfato de bário através de DSS-GF AAS com o uso dos dois sistemas de correção de sinal de fundo utilizados, sem uso de modificadores químicos, apesar da elevada degradação da plataforma, sendo que os resultados obtidos por Zeeman-DSS-GF AAS e D₂-DSS-GF AAS estão de acordo com os encontrados por GF AAS convencional e ICP OES após extração.

Desta forma, pode-se concluir que a determinação de arsênio e cromo por DSS-GF AAS em produtos farmacêuticos contendo enxofre é possível, gerando resultados individuais sobre a concentração destes metais pesados equivalentes aos obtidos por GF AAS convencional, ICP-MS e ICP OES após extração. Cabe ressaltar que no método proposto, não há necessidade do preparo das amostras enquanto que para ICP OES e ICP-MS esta etapa é, normalmente, imprescindível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abou-Arab, A.A.K.; Kawther, M.S.; Tantawy, M.E.E.; Badeaa R.I., Khayria N., Quality estimation of some contaminants in commonly used medicinal plants in the Egyptian market, *Food Chem.* 67 (1999) 357-363.
2. Akman, Ö.; Balkis, T.; Atom formation mechanisms of As with different techniques in atomic absorption spectroscopy, *Spectrochim. Acta Part B* 37 (1982) 903-912S.
3. Alexiu, V.; Chirtop, E.; Vladescu, L.; Simion, M.; Determination of mercury in pharmaceuticals by graphite furnace atomic absorption spectrometry with chemical modifier, *Acta Chim. Slov.* 51 (2004) 361-372.
4. Barbosa, F.Jr.; Souza, S.S.; Santos, D.Jr.; Krug, F.J.; Evaluation of electrodeposited tungsten chemical modifier for direct determination of chromium in urine by ET AAS, *Microchem. J.* 78 (2004) 7-13.
5. Bar-In, I.; Knacke, O.; *Thermochemical Properties of Inorganic Substances*, Springer (1973).
6. Barin, J.S.; Desenvolvimento de procedimentos alternativos para a determinação de metais pesados em fármacos tricíclicos; Tese de doutorado; Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS, 2007.
7. Belakova, M.; Havranek, E.; Bumbalova, A.; Determination of Mn, Fe, Cu, Zn, Hg, Pb, Br, Se, Rb, Sr and Cd in the medicinal plants by radionuclide X-ray fluorescence analysis (using ^{238}Pu , $^{241}\text{Am/Ag}$ and ^{125}I), *J. Radial. Nucl. Chem. Letters* 201 (1995) 431-437.
8. Belarra, M.A.; Crespo, C.; Martínez-Garbayo, M.P.; Castillo, J.R.; Direct determination of metals in solid samples by graphite-furnace atomic absorption spectrometry: Does sample mass influence the analytical results?, *Spectrochim. Acta Part B* 52 (1997) 1855-1860.
9. Belarra, M.A.; Resano, M.; Vanhaecke, F.; Moens, L; Direct solid sampling with electrothermal vaporization/atomization: what for and how?, *Trends Anal. Chem.* 21 (2002) 828-839.
10. Bendicho, C.; de Loos-Vollebregt, M.T.C.; The influence of pyrolysis and matrix modifiers for analysis of glass materials by GFAAS using slurry sample introduction, *Spectrochim. Acta Part B* 45 (1990) 679-693.
11. Bermejo-Barrera, P.; Moreda-Pineiro, A.; Moreda-Pineiro, J.; Bermejo-Barrera, A.; Comparative study of the use of Ir, W and Zr-coated graphite tubes for the determination of chromium in slurries of human scalp hair by electrothermal atomic absorption spectrometry, *Fresenius J. Anal. Chem.* 360 (1998) 712-716.
12. Bermejo-Barrera, P.; Moreda-Piñeiro, A.; Moreda-Piñeiro, J.; Bermejo-Barrera, A.; Determination of traces of chromium in cocaine and heroin by flameless atomic absorption spectrometry, *Talanta* 43 (1996) 77-87.
13. Bermejo-Barrera, P.; Moreda-Piñeiro, A.; Moreda-Piñeiro, J.; Bermejo-Barrera, A.; Determination of lead in illicit drugs by electrothermal atomic absorption spectrometry using palladium as chemical modifier, *Anal. Chim. Acta* 310 (1995) 355-367.
14. Bermejo-Barrera, P.; Moreda-Piñeiro, A.; Moreda-Piñeiro, J.; Bermejo-Barrera, A.; Effectiveness of palladium as a chemical modifier for direct silver and manganese

- determination in cocaine and heroin by electrothermal atomic absorption spectrometry, *Talanta* 43 (1996) 1783-1792.
15. Bermejo-Barrera, P.; Moreda-Pineiro, J.; Moreda-Pineiro, A.; Bermejo-Barrera, A.; Usefulness of the chemical modification and the multi-injection technique approaches in the electrothermal atomic absorption spectrometric determination of silver, arsenic, cadmium, chromium, mercury, nickel and lead in sea-water, *J. Anal. At. Spectrom.* 13 (1998) 777-786.
 16. Bin, C.; Xiaoru, W.; Lee, F.S.C.; Pyrolysis coupled with atomic absorption spectrometry for the determination of mercury in Chinese medicinal materials, *Anal. Chim. Acta* 447 (2001) 161-169.
 17. Bock, R.; Handbook of decomposition methods in analytical chemistry, translated and revised by I.L. Marr, Wiley, New York, 1979.
 18. Bulska, E.; Jedral, W.; Application of palladium- and rhodium-plating of the graphite furnace in electrothermal atomic absorption spectrometry, *J. Anal. At. Spectrom.* 10 (1995) 49-53.
 19. Bulska, E.; Pyrżyńska, K.; Comparison of chemical modifiers for the determination of selenium by electrothermal atomic-absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 52 (1997) 1283-1291.
 20. Burguera, J.L.; Burguera, M.; Rondon, C.; Rodriguez, L.; Carrero, P.; de Pena, Y.P.; Burguera, E.; Determination of chromium in urine by electrothermal atomic absorption spectrometry using different chemical modifiers, *J. Anal. At. Spectrom.* 14 (1999) 821-825.
 21. Cabon, J.Y.; Biham, L.E.; Interference of salts on the determination of lead by electrothermal atomic absorption spectrometry - ion chromatographic study, *Spectrochim. Acta Part B* 51 (1996) 619-631.
 22. Camero, R.M.; Alvarado, J.; Determination of carbide-forming metals, chromium and barium, by graphite furnace atomic absorption spectrometry using a tungsten coil platform, *Spectrochim. Acta Part B* 55 (2000) 875-881.
 23. Campbell, N.R.C.; Hasinoff, B.; Ferrous sulfate reduces levodopa bioavailability: chelation as a possible mechanism, *Clin. Pharmacol. Ther.* 45 (1989) 220-225.
 24. Carnevale, J.; Jackson, P.E.; Analysis of aluminium in pharmaceutical products by post-column derivatization ion chromatography, *J. Chromatogr. A* 671 (1994) 115-120.
 25. Carnrick, G.R.; Barnett, W.; Slavin, W.; Spectral interferences using the Zeeman effect for furnace atomic absorption spectroscopy, *Spectrochim. Acta Part B* 41 (1986) 991-997.
 26. Castro, M.A.; Faulds, K.; Smith, W.E.; Aller, A.J.; Littlejohn, D.; Identification of condensed-phase species on the thermal transformation of alkaline and alkaline earth metal sulphates on a graphite platform, *Spectrochim. Acta Part B* 59 (2004) 827-839.
 27. Chakrabarti, D.; de Jonghe, W.; Adams, F.; The determination of arsenic by electrothermal atomic absorption spectrometry with a graphite furnace Part 1: Difficulties in direct determination, *Anal. Chim. Acta*, 119 (1980) 331-340.
 28. Choudhury, R.P.; Kumar, A.; Garg, A.N.; Analysis of Indian mint (*Mentha spicata*) for essential, trace and toxic elements and its antioxidant behaviour, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 41 (2006) 825-832.
 29. Chow, P.Y.T.; Chua, T.H.; Tang, K.F.; Ow, B.Y.; Dilute acid digestion procedure for the determination of lead, copper and mercury in traditional Chinese medicines by atomic absorption spectrometry, *Analyst* 120 (1995) 1221-1223.

30. Deker, M.; Maher, W.; Determination of selenium in seleno-compounds and marine biological tissues using electrothermal atomization atomic absorption spectrometry, *J. Anal. At. Spectrom.* 10 (1995) 423-431.
31. Dittrich, K.; Untersuchungen zur atomspektroskopischen spurenanalyse in A^{III}B^V-halbleitermikroproben-I : Verdampfbarkeit und unspezifische absorption von A^{III}B^V-verbindungen und ihren komponenten in der graphitrohrküvette, *Talanta* 24 (1977) 725-733.
32. Docekal, B.; Krivan, V.; Determination of trace elements in high purity molybdenum trioxide by slurry sampling ET AAS, *J. Anal. At. Spectrom.* 8 (1993) 637-641.
33. Dong, H.M.; Krivan, V.; Direct solid-sampling electrothermal atomic absorption spectrometry methods for the determination of silicon in oxides of niobium, titanium and zirconium, *Spectrochim. Acta Part B* 56 (2001) 1645-1656.
34. Dong, H.M.; Krivan, V.; Welz, B.; Schlemmer, G.; Determination of trace impurities in titanium dioxide by slurry sampling electrothermal atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 52 (1997) 1747-1762.
35. Ediger, R. D.; Atomic absorption analysis with the graphite furnace using matrix modification, *At. Absorpt. Newal.* 14 (1975) 127-130.
36. Epstein, M.S.; Carnrick, G.R.; Slavin, W.; Miller-Ihli, N.J.; Automated slurry sample introduction for analysis of a river sediment by graphite furnace absorption spectrometry, *Anal. Chem.* 61 (1989) 1414-1419.
37. European Pharmacopoeia, 5th ed., Council of Europe, Strasbourg, France, 2005.
38. Everett, G.L.; West, T.S.; Williams, R.W.; The determination of tin by carbon filament atomic absorption spectrometry, *Anal. Chim. Acta* 70 (1974) 291-298.
39. Farmacopéia Brasileira, 4^a Edição, Parte II, Fascículo 4, Atheneu Editora São Paulo Ltda., 2002.
40. Felipe-Sotelo, M.; Carlosena, A.; Andrade, J.M.; Cal-Prieto, M.J.; Fernandez, E.; Prada, D.; Slurry-based procedures to determine chromium, nickel and vanadium in complex matrices by ETAAS, *Microchem. J.* 81 (2005) 217-224.
41. Flores, E.M.M.; Silva, F.E.B.; Santos, E.P.; Paula, F.R.; Barin, J.S.; Zanella, R.; Dressler, V.L.; Bittencourt, C.F.; Determination of total arsenic by batch hydride generation atomic absorption spectrometry in injectable drugs containing high levels of Sb(V) as N-methylglucamine antimonate, *Spectrochim. Acta Part B* 57 (2002) 2095-2102.
42. Frech, W.; Baxter, D.C.; Butsch, B.; Spatially isothermal graphite furnace for atomic absorption spectrometry using side-heated cuvettes with integrated contacts, *Anal. Chem.* 58 (1986) 1973-1977.
43. Frech, W.; Cedergren, A.; Investigations of reactions involved in flameless atomic absorption procedures: Part II. An experimental study of the role of hydrogen in eliminating the interference from chlorine in the determination of lead in steel, *Anal. Chim. Acta* 82 (1976) 93-102.
44. González, M.; Gallego, M.; Valcárcel, M.; Determination of nickel, chromium and cobalt in wheat flour using slurry sampling electrothermal atomic absorption spectrometry, *Talanta* 48 (1999) 1051-1060.
45. Granadillo, V.A.; Machado, L.P.; Romero, R.A.; Determination of total chromium in whole blood, blood components, bone, and urine by fast furnace program electrothermal atomization AAS and using neither analyte isoformation nor background correction, *Anal. Chem.* 66 (1994) 3624-3631.

46. Guevremont, R.; Organic matrix modifiers for direct graphite furnace atomic absorption determination of cadmium in seawater, *Anal. Chem.* 52 (1980) 1574–1578.
47. Hawkes, S.J.; What Is a "Heavy Metal"?, *J. Chem. Ed.* 74 (1997) 1374.
48. Henning, C.R.; in F.A. Cotton (Ed.), *Progress in Inorganic Chemistry*, Vol. 1, Inter-science, New York, 1959, 125.
49. Hirano, Y.; Yasuda, K.; Hirokawa, K.; Chemical species and phases of alloys in the ashing process in graphite furnace-atomic absorption spectrometry by means of secondary ion mass spectrometry in Japanese, *Bunseki Kagaku* 44 (1995) 521-527.
50. Hocquellet, P.; Application de la spectrometrie d'absorption atomique avec atomisation electrothermique au dosage direct des elements traces dans les nuiles: cadmium, plomb, arsenic et etain, *Rev. Franc. Corps Gras* 31 (1984) 117-122.
51. Hornung, M.; Krivan, V.; Determination of trace impurities in high purity tungsten by direct solid sampling electrothermal atomic absorption spectrometry using a transversely heated graphite tube, *Anal. Chem.* 70 (1998) 3444-3451.
52. Hughes, M.F.; Arsenic toxicity and potential mechanisms of action, *Toxicol. Lett.* 133 (2002) 1-16.
53. Ignatova, S.N.; Volynsky, A.B.; Determination of cadmium, cobalt, manganese, copper, nickel, and chromium in concentrated solutions of calcium chloride by electrothermal atomic absorption spectrometry, *J. Anal. Chem.* 65 (2001) 1015-1019.
54. In: D.R. Lide, Editor, *Physical Constants of Inorganic Compounds*, in *CRC Handbook of Chemistry and Physics* (85th ed.), CRC Press, Boca Raton, FL (2005).
55. International Agency for Research on Cancer (IARC), *Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans: chromium, nickel, and welding*, Lyon, France, 49 (1990) 17-36.
56. Iyengar, G.V.; Subramanian, K.S.; Woittiez, J.R.W.; *Element analysis of biological samples - principles and practice*, CRC Press, Boca Raton, 1997.
57. Jarvis, K.E.; Gray, A.L.; Houk, R.S.; *Handbook of Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*, Blackie, New York, 1992.
58. Jia, X.; Wang, T.; Bu, X.; Tu, Q.; Spencer, S.; Determination of ruthenium in pharmaceutical compounds by graphite furnace atomic absorption spectroscopy, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 41 (2006) 43-47.
59. Jia, X.; Wang, T.; Wu, J.; Determination of palladium by graphite furnace atomic absorption spectroscopy without matrix matching, *Talanta* 54 (2001) 741-751.
60. Jiang, S.J.; Lu, H.H.; Organic acids as the modifier to determine Zn, Cd, Tl and Pb in soil and slurry sampling electrothermal vaporization inductively-coupled plasma mass spectrometry, *Anal. Chim. Acta* 429 (2001) 247-255.
61. Jorhem, L.; Dry ashing, sources of error, and performance evaluation in AAS, *Microchim. Acta* 119 (1995) 211-218.
62. Kántor, T.; On the mechanisms of organic acid modifiers used to eliminate magnesium chloride interferences in graphite furnace atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 50 (1995) 1599-1612.

63. Kingston, H.M.; Jassie, L.B.; Microwave energy for acid decomposition at elevated temperatures and pressures using biological and botanical samples, *Anal. Chem.* 58 (1986) 2534-2541.
64. Kopysc, E.; Bulska, E.; Wennrich, R.; On the use of noble metal modifiers for simultaneous determination of As, Sb and Se by electrothermal atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 58 (2003) 1515-1523.
65. Korečková, J.; Frech, W.; Lundberg, E.; Persson, J.; Cedergren, A.; Investigations of reactions involved in electrothermal atomic absorption procedures: Part 10. Factors influencing the determination of arsenic, *Anal. Chim. Acta* 130 (1981) 267-280.
66. Krivan, V.; Dong, H.M.; Direct analysis of pieces of materials by solid sampling electrothermal atomic absorption spectrometry demonstrated using high-purity titanium, *Anal. Chem.* 70 (1998) 5312-5321.
67. Kurfürst, U.; *Solid Sample Analysis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York (1998).
68. L'vov, B.V.; Pelieva, L.A.; The efficiency of lining a graphite furnace with tantalum foil in atomic absorption spectrometry, *Can. J. Spectrosc.* 23 (1978) 1-4.
69. Lambie, K.J.; Hill, S.J.; Microwave digestion procedures for environmental matrices, *Analyst* 123 (1998) 103-133R.
70. Lásztity, A.; Kelkó-Lévai, A.; Varga, I.; Zih-Perényi, K.; Bertalan, E.; Development of atomic spectrometric methods for trace metal analysis of pharmaceuticals, *Microchem. J.* 73 (2002) 59-63.
71. Lásztity, A.; Kelkó-Lévai, A.; Zih-Perényi, K.; Varga, I.; Flow-injection preconcentration and graphite furnace atomic absorption spectrometric determination of platinum, *Talanta* 59 (2003) 393-398.
72. Lemme, M.; Katskov, D.A.; Tittarelli, P.; Atomic and molecular spectra of vapors evolved in graphite furnace. Part 6: Sulfur, *Spectrochim. Acta Part B* 59 (2004) 101-114.
73. Lendinez, E.; Lorenzo, M.L.; Cabrera, C.; López, M.C.; Chromium in basic foods of the Spanish diet: seafood, cereals, vegetables, olive oils and dairy products, *Sci. Total Environ.* 278 (2001) 183-189.
74. Leung, F.Y.; Grace, D.M.; Alfieri, M.A.H.; Bradley, C.; Abnormal trace elements in a patient on total parenteral nutrition with normal renal function, *Clin. Biochem.* 28 (1995) 297-302.
75. Lima, E.C.; Krug, F.J.; Arruda, M.A.Z.; Direct determination of lead in sweet fruit-flavored powder drinks by electrothermal atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 53 (1998) 601-611.
76. L'vov, B.V.; Electrothermal atomization-the way toward absolute methods of atomic absorption analysis, *Spectrochim. Acta Part B* 33 (1978) 153-193.
77. L'vov, B.V.; Interpretation of atomization mechanisms in electrothermal atomic absorption spectrometry by analysis of the absolute rates of the processes, *Spectrochim. Acta Part B* 52 (1997) 1-23.
78. L'vov, B.V.; Ryubchuk, G.N.; Fernandes, G.H.A.; Effect of hydrogen on atomization of oxides in graphite furnaces for atomic absorption analysis, *Zh. Anal. Khim.* 40 (1985) 792-798.
79. Maichin, B.; Zischka, M.; Knapp, G.; Pressurized wet digestion in open vessels, *Anal. Bioanal. Chem.* 376 (2003) 715-720.

80. Majidi, V.; Robertson, J.D.; Investigation of high temperature reactions on solid substrates with Rutherford backscattering spectrometry: interaction of palladium with selenium on heated graphite surfaces, *Spectrochim. Acta Part B* 46 (1991) 1723-1733.
81. Manning, D.C.; Spectral interferences in graphite furnace atomic absorption spectroscopy. I.- The determination of selenium in an iron matrix, *At. Absorpt. Newsl.* 17 (1978) 107-108.
82. Marqués, M.J.; Salvador, A.; Morales-Rubio, A.; de la Guardia, M.; Electrothermal atomic absorption determination of chromium in sediments, *Microchem. J.* 62 (1999) 363-370.
83. Mascolo, N.; Summa, V.; Tateo, F.; Characterization of toxic elements in clays for human healing use, *Appl. Clay Sci.* 15 (1999) 491-500.
84. Mattos, J.C.P.; Nunes, A.M.; Martins, A.F.; Dressler, V.L.; Flores, E.M.M.; Influence of citric acid as chemical modifier for lead determination in dietary calcium supplement samples by graphite furnace atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 60 (2005) 687-692.
85. Matusiewicz, H.; Wet digestion methods, in: Z. Mester, R.E.; Sturgeon (Eds.), *Sample Preparation for Trace Element Analysis*, Elsevier, Amsterdam, 2003, 193-233.
86. Mei, L.; Zhe-ming, N.; Zhu, R.; Determination of selenium in biological tissue samples rich in phosphorus using electrothermal atomization with Zeeman-effect background correction and $(\text{NH}_4)_3\text{RhCl}_6$ +citric acid as a mixed chemical modifier, *Spectrochim. Acta Part B* 53 (1998) 1381-1389.
87. Mierzwa, J.; Sun, Y.; Yang, M.; Determination of chromium, manganese and vanadium in sediments and soils by modifier-free slurry sampling electrothermal atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 53 (1998) 63-69.
88. Milacic, R.; Benedik, M.; Determination of trace elements in large series of spent peritoneal dialysis fluids by atomic absorption spectrometry, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 18 (1999) 1029-1035.
89. Miller-Ihli, N.J.; A systematic approach to ultrasonic slurry GF AAS, *Atom. Spectr.* 13 (1992) 1-6.
90. Miller-Ihli, N.J.; Solid analysis by GF AAS, *Anal. Chem.* 64 (1992) 964-968.
91. Miller-Ihli, N.J.; Slurry sample preparation for simultaneous multi-element graphite furnace atomic absorption spectrometry, *J. Anal. At. Spectrom.* 3 (1988) 73-81.
92. Minami, H.; Zhang, Q.; Itoh, H.; Atsuya, I.; Direct determination of chromium in biological materials by solid-sampling atomic absorption spectrometry: application of three-point estimation-standard addition method, *Microchem. J.* 49 (1994) 126-135.
93. Ministério da Saúde do Brasil, *Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana*, FUNASA, Brasília, Brasil, 1999.
94. Montaser, A.; *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*, Wiley-VHC, New York (USA), 1998.
95. Monteiro, M.I.C.; Ávila, A.K.; Neumann, R.; Determination of chromium by electrothermal atomic absorption spectrometry in waters using a forked platform and co-injection of Mg as chemical modifier, *Anal. Chim. Acta* 428 (2001) 265-278.
96. Neuronen, P.J.; Interactions with the absorption of tetracyclines, *J. Drugs* 11 (1976) 45-54.

97. Ni, Z.-M.; Bin, H.; Heng-Bin, H.; Minimization of sulphate interferences in selenium determination by furnace atomic absorption spectroscopy, *Spectrochim. Acta Part B* 49 (1994) 947-953.
98. Ni, Z.-M.; Shan, X.-Q.; The reduction and elimination of matrix interferences in graphite furnace atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 42 (1987) 937-949.
99. Niedzielski, P.; Siepak, M.; Siepak, J.; Comparison of modifiers for determination of arsenic, antimony and selenium by atomic absorption spectrometry with atomization in graphite tube or hydride generation and in-situ preconcentration in graphite tube, *Microchem. J.* 72 (2002) 137-145.
100. Niemela, M.; Kola, H.; Eilola, K.; Peramaki, P.; Development of analytical methods for the determination of sub-ppm concentrations of palladium and iron in methotrexate, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 35 (2004) 433-439.
101. Nóbrega, J.A.; Trevizan, L.C.; Araújo, G.C.L.; Nogueira, A.R.A.; Focused-microwave-assisted strategies for sample preparation, *Spectrochim. Acta Part B* 57 (2002) 1855-1876.
102. Nolte, J.; *ICP Emission Spectrometry, A Practical Guide*, Wiley-VCH, Verlag, Alemanha, 2003.
103. Nowka, R.; Marr, I.L.; Ansari, T.M.; Muller, H.; Direct analysis of solid samples by GFAAS - determination of trace heavy metals in barytes, *Fresenius J. Anal. Chem.* 364 (1999) 533-540.
104. NRC, 1999. Arsenic in drinking water. In: *Water, S.O.A.I.D., Toxicology, C.O.T.B.O.E.S.A., Sciences, C.O.L. (Eds.)*. National Academy Press, Washington, DC (USA).
105. Nriagu, J.O.; *Arsenic in the Environment. Part II. Human Health and Ecosystem Effects*, Wiley & Sons, Inc. 1994.
106. O'Brien, T.J.; Ceryak, S.; Patierno, S.R.; Complexities of chromium carcinogenesis: role of cellular response, repair and recovery mechanisms, *Mutat. Res.: Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 533 (2003) 3-36.
107. Ortner, H.M.; Bulska, E.; Rohr, U.; Schlemmer, G.; Weinbruch, S.; Welz, B.; Modifiers and coatings in graphite furnace atomic absorption spectrometry-mechanisms of action (A tutorial review), *Spectrochim. Acta Part B* 57 (2002) 1835-1853.
108. Osman, M.A.; Patel, R.B.; Schuna, A.; Sundstrom, W.R.; Welling, P.G.; Reduction in oral penicillamine absorption by food, antacid, and ferrous sulfate, *Clin. Pharmacol. Ther.* 33 (1983) 465-470.
109. Ozcan, M.; Akman, S.; Investigation of the effect of some inorganic salts on the determination of tin in graphite furnace atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 55 (2000) 509-515.
110. Pazos-Capeans, P.; Barciela-Alonso, M.C.; Bermejo-Barrera, P.; Chromium in marine sediment samples from the Ría de Arousa (Galicia, NW of Spain): analysis of the total content in slurries by ETAAS, *Anal. Chim. Acta* 524 (2004) 121-126.
111. Pravda, M.; Vytras, K.; Application of stripping voltammetry to trace lead analysis in intermediates and final products of syntheses of pharmaceuticals, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 14 (1996) 765-771.
112. Pyrzynska, K.; Chemical modification of graphite surfaces for the determination of chromium by electrothermal atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 50 (1995) 1595-1598.
113. Raman, P.; Patino, L.C.; Nair, M.G.; Evaluation of metal and microbial contamination in botanical supplements, *J. Agric. Food. Chem.* 52 (2004) 7822-7827.

114. Rayson, G.D.; Holcombe, J.A.; Tin atom formation in a graphite furnace atomizer, *Anal. Chim. Acta* 136 (1982) 249-260.
115. Razic, S.; Onjia, A.; Dogo, S.; Slavkovic, L.; Popovic, A.; Determination of metal content in some herbal drugs - Empirical and chemometric approach, *Talanta* 67 (2005) 233-239.
116. Resano, M.; Briceño, J.; Aramendía, M.; Belarra, M.A.; Solid sampling-graphite furnace atomic absorption spectrometry for the direct determination of boron in plant tissues, *Anal. Chim. Acta* 582 (2007) 214-222.
117. Rettberg, T.M.; Beach, L.M.; Peak Profile characteristics in the presence of palladium for graphite furnace atomic absorption spectrometry, *J. Anal. At. Spectrom.* (1989) 427-432.
118. Robinson, J.I.V.; Garcia, R.; Hindman, G.; Slevin, P.; Difficulties in the determination of arsenic by atomic absorption spectrometry, *Anal. Chim. Acta* 69 (1974) 203-206.
119. Rüdorf, W.Z.; Salzartige Verbindungen des Graphits mit Flußsäure, *Anorg. Allg. Chem.* 254 (1947) 319-328.
120. Schlemmer, G.; Welz, B.; Palladium and magnesium nitrates, a more universal modifier for graphite furnace atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 41 (1986) 1157-1165.
121. Shan, X.-Q.; Ni, Z.-M.; Matrix modification for the determination of lead in urine by graphite furnace atomic absorption spectrometry, *Can. J. Spectrosc.* 27 (1982) 75-81.
122. Shan, X.-Q.; Ni, Z.-M.; Matrix modification for the determination of mercury using an electrothermal graphite atomizer in atomic absorption spectrometry in Chinese, *Acta Chim. Sci.* 37 (1979) 261-266.
123. Shan, X.-Q.; Ni, Z.-M.; Li, Z.; Determination of arsenic in soil, coal fly ash and biological samples by electrothermal atomic absorption spectrometry with matrix identification, *Anal. Chim. Acta* (1983) 179-185.
124. Silva, M.M.; Damin, I.C.F.; Vale, M.G.R.; Welz, B.; Feasibility of using solid sampling graphite furnace atomic absorption spectrometry for speciation analysis of volatile and non-volatile compounds of nickel and vanadium in crude oil, *Talanta* 71 (2007) 1877-1885.
125. Slavin, W.; Graphite furnace AAS for biological materials, *Sci. Tot. Environ.* 71 (1988) 17-35.
126. Slavin, W.; Manning, D.C.; Carnrick, G.R.; Effect of graphite-furnace substrate materials on analyses by furnace atomic-absorption spectrometry, *Anal. Chem.* 53 (1981) 1505-1509.
127. Slavin, W.; Manning, D.C.; Carnrick, G.R.; The stabilized temperature platform furnace, *At. Spectrosc.* 2 (1981) 137-145.
128. Slavin, W.; The present and future of graphite furnace atomic absorption spectroscopy, *Trends Anal. Chem.* 6 (1987) 194-201.
129. Slavin, W.; Carnrick, G.R.; Background correction in atomic absorption spectroscopy (AAS), *CRC Crit. Rev. Anal. Chem.* 19 (1988) 95-133.
130. Smith, A.H.; Lingas, E.O.; Rahman, M.; Contamination of drinking-water by arsenic in Bangladesh: a public health emergency, *Bull. World Health Organ.* 78 (2000) 1093-1103.
131. Snow, E.T.; Metal carcinogenesis: Mechanistic implications; *Pharmacology & Therapeutics* 53 (1992) 31-65.

132. Steenkamp, P.A.; Coetze, P.P.; Simultaneous determination of toxic heavy metals in Metformin hydrochloride using reversed-phase high-performance liquid chromatography, *Fresenius J. Anal. Chem.* 346 (1993) 1017-1021.
133. Steenkamp, V.; Arb, M.; Stewart, M.J.; Metal concentrations in plants and urine from patients treated with traditional remedies, *Forensic Sci. Int.* 114 (2000) 89-95.
134. Stephen, S.C.; Littlejohn, D.; Ottaway, J.M.; Solid sampling in graphite furnace atomic-absorption spectrometry using the cup-in-tube technique, *Analyst* 110 (1985) 573-577.
135. Stephens, R.; Murphy, G.F.; Applications of the Zeeman effect to analytical atomic spectroscopy-VII Line interferences, *Talanta* 25 (1978) 441-445.
136. Styris, D.L.; Redfield, D.A.; Perspectives on mechanisms of electrothermal atomization, *Spectrochim. Acta Rev.* 15 (1993) 71-123.
137. Sukumar, A.; Subramanian, R.; Relative element levels in the paired samples of scalp hair and fingernails of patients from New Delhi, *Sci. Tot. Environ.* 372 (2007) 474-479.
138. Sulcek, Z.; Povondra, P.; *Methods of Decomposition in Inorganic Analysis*, CRC Press, Boca Raton, USA (1989).
139. Suzuki, M.; Ohta, K.; Electrothermal atomization of calcium and strontium in a molybdenum micro-tube, *Talanta* 28 (1981) 177-181.
140. Thomaidis, N.S.; Piperaki, E.A.; Effect of chemical modifiers on the kinetic parameters characterizing the electrothermal atomization of chromium, *Spectrochim. Acta Part B* 55 (2000) 611-627.
141. Thomaidis, N.S.; Piperaki, E.A.; Polydorou, C.K.; Efstathiou, C.E.; Determination of chromium by electrothermal atomic absorption spectrometry with various chemical modifiers, *J. Anal. At. Spectrom.* 11 (1996) 31-36.
142. Tsalev, D.L.; D'Ulivo, A.; Lampugnani, L.; di Marko, M.; Zamboni, R.; Thermally stabilized iridium on an integrated, carbide-coated platform as a permanent modifier for hydride-forming elements in electrothermal atomic absorption spectrometry. Part 1. Optimization studies, *J. Anal. At. Spectrom.* 10 (1995) 1003-1009.
143. Tsalev, D.L.; In: *Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice*, Progress in Analytical Methodology, vol. III, CRC Press, Boca Raton, FL (1995) 19-31.
144. Tsalev, D.L.; Slaveykova, V.I.; Lampugnani, L.; D'Ulivo, A.; Georgieva, R.; Permanent modification in electrothermal atomic absorption spectrometry - advances, anticipations and reality, *Spectrochim. Acta Part B* 55 (2000) 473-490.
145. Tsalev, D.L.; Slaveykova, V.I.; Mandjukov, P.B.; Chemical modification in graphite-furnace atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Rev.* 13 (1990) 225-274.
146. *Ultrasonics*, Encyclopedia of Chemical Technology vol 23, 3rd ed.; John Wiley and Sons: New York, USA (1984).
147. *United States Pharmacopoeia*, 30th ed., USP Convention, Rockville, MD, USA, 2007.
148. Vajda, F.; Line absorption of matrix elements as a background correction error in atomic absorption spectrometry, *Anal. Chim. Acta* 128 (1981) 31-43.
149. Veillon, C.; Guthrie, B.E.; Wolf, W.R.; Retention of chromium by graphite furnace tubes, *Anal. Chem.* 52 (1980) 457-459.

150. Viitak, A.; Volynsky, A.B.; Simple procedure for the determination of Cd, Pb, As and Se in biological samples by electrothermal atomic absorption spectrometry using colloidal Pd modifier, *Talanta* 70 (2006) 890-895.
151. Volynsky, A.B.; Comparative efficacy of platinum group metal modifiers in electrothermal atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 59 (2004) 1799-1821.
152. Volynsky, A.B.; Graphite atomizers modified with high-melting carbides for electrothermal atomic absorption spectrometry. II. Practical aspects, *Spectrochim. Acta Part B* 53 (1998) 1607-1645.
153. Volynsky, A.B.; Krivan, V.; Tikhomirov, S.V.; A radiotracer study on effectiveness of platinum metals as chemical modifiers in electrothermal atomic absorption spectrometry: behavior of selenium in a graphite furnace, *Spectrochim. Acta Part B* 51 (1996) 1253-1261.
154. Volynsky, A.B.; Mechanisms of action of platinum group modifiers in electrothermal atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 55 (2000) 103-150.
155. Volynsky, A.B.; Sedykh, E.M.; Bannykh, L.N.; Ascorbic acid as a matrix modifier for determination of tin in concentrated boric acid solutions by electrothermal atomic absorption spectrometry, *Talanta* 38 (1991) 761-765.
156. Volynsky, A.B.; Tikhomirov, S.; Elagin, A.; Proposed mechanism for the action of palladium and nickel modifiers in electrothermal atomic absorption spectrometry, *Analyst* 116 (1991) 145-148.
157. Volynsky, A.B.; Tikhomirov, S.V.; Senin, V.G.; Kashin, A.N.; Some processes occurring in graphite furnaces used for electrothermal atomic absorption spectrometry in the presence of organic chemical modifiers, *Anal. Chim. Acta* 284 (1993) 367-377.
158. Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; Comparative efficiency of Pd, Rh and Ru modifiers in electrothermal atomic absorption spectrometry towards simultaneous determination of As, Se and In in a sodium sulphate matrix, *J. Anal. At. Spectrom.* 16 (2001) 179-187.
159. Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; Efficiency of Pt and Ir modifiers for the simultaneous determination of As, Se and In in a sodium sulphate matrix by electrothermal atomic absorption spectrometry, *Talanta* 59 (2003) 277-286.
160. Volynsky, A.B.; Wennrich, R.; Mechanisms of the action of platinum metal modifiers in electrothermal atomic absorption spectrometry: aims and existing approaches, *Spectrochim. Acta Part B* 57 (2002) 1301-1316.
161. Voth-Beach, L.M.; Shrader, D.E.; Investigations of a reduced palladium chemical modifier for graphite furnace atomic absorption spectrometry, *J. Anal. At. Spectrom.* (1987) 45-50.
162. Wagner, G.; Basic approaches and methods for quality assurance and quality control in sample collection and storage for environmental monitoring, *Sci. Tot. Environ.* 176 (1995) 63-71.
163. Wagner, M.; Khani, P.R.; Wittershagen, A.; Kolbesen, B.O.R.; Hoffmann, H.; Trace element determination in drugs by total-reflection X-ray fluorescence spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 52 (1997) 961-965.
164. Wang, H.H.; Lee, E.L.; Cheang, H.S.; Determination of mercury by cold vapor atomic absorption spectrophotometer in Tongkat Ali preparations obtained in Malaysia, *Int. J. Toxicol.* 23 (2004), 65-71.
165. Wasilewska, M.; Goessler, W.; Zischka, M.; Maichin, B.; Knapp, G.; Efficiency of oxidation in wet digestion procedures and influence from the residual organic carbon content on selected techniques for determination of trace elements, *J. Anal. At. Spectrom.* 17 (2002) 1121-1125.

166. Weast, R.C.; (65th ed.), CRC Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press, Weinheim (Germany) (1984) p. 88.
167. Welz, B.; Atomic absorption spectrometry - pregnant again after 45 years, *Spectrochim. Acta Part B* 54 (1999) 2081-2094.
168. Welz, B.; Atomic Absorption Spectrometry (2nd ed.), VCH, New York, USA (1985), p.279.
169. Welz, B.; Schlemmer, G.; Mudakavi, J.R.; Investigation and elimination of chloride interference on thallium in graphite furnace atomic absorption spectrometry, *Anal. Chem.* 60 (1988) 2567-2572.
170. Welz, B.; Schlemmer, G.; Mudakavi, J.R.; Palladium nitrate-magnesium nitrate modifier for electrothermal atomic absorption spectrometry. Part 5. Performance for the determination of 21 elements, *J. Anal. At. Spectrom.* 7 (1992) 1257-1271.
171. Welz, B.; Schlemmer, G.; Palladium and magnesium nitrates, a more universal modifier for graphite furnace atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 41 (1986) 1157-1165.
172. Welz, B.; Sperling, M.; Atomic Absorption Spectrometry, VHC, 3rd ed., Weinheim, Germany, 1999.
173. Wendl, W.; Müller-Vogt, G.; Chemical reactions in the graphite tube for some carbide and oxide forming elements, *Spectrochim. Acta Part B* 39 (1984) 237-242.
174. Wennrich, R.; Frech, W.; Lundberg, E.; Spectral interferences in graphite furnace Zeeman effect atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 44 (1989) 239-246.
175. Wibetoe, G.; Langmyhr, F.J.; Spectral interferences and background overcompensation in zeeman-corrected atomic absorption spectrometry: Part 1. The effect of iron on 30 elements and 49 element lines, *Anal. Chim. Acta* 165 (1984) 87-96.
176. Wojciechowski, M.; Piaścik, M.; Bulska, E.; Noble metals modifiers for antimony determination by graphite furnace atomic absorption spectrometry in biological sample, *J. Anal. At. Spectrom.* 16 (2001) 99-101.
177. Wu, T.N.; Yang, K.C.; Wang, C.M.; Lai, J.S.; Ko, K.N.; Chang, P.Y.; Liou, S.H.; Lead poisoning caused by contaminated Cordyceps, a Chinese herbal medicine: two case reports, *Sci. Tot. Environ.* 182 (1996) 193-195.
178. Wu, X.; Sun, D.; Zhang, Z.; Wang, X.; Gong, H.; Hong, J.; Lee, F.S.C.; Analysis and leaching characteristics of mercury and arsenic in Chinese medicinal material, *Anal. Chim. Acta* 453 (2002) 311-323.
179. Würfels, M.; Jackwerth, E.; Stoeppler, M.; About the problem of disturbances of inverse voltammetric trace analysis after pressure decomposition of biological samples, *Fresenius Z. Anal. Chem.* 329 (1987) 459-461.
180. Würfels, M.; Jackwerth, E.; Stoeppler, M.; Residues from biological materials after pressure decomposition with nitric acid - 1. Carbon conversion during sample decomposition, *Anal. Chim. Acta* 226 (1989) 1-16.
181. Würfels, M.; Jackwerth, E.; Stoeppler, M.; Residues from biological materials after pressure decomposition with nitric acid - 2. Influence of reaction-products on inverse voltammetric element determination, *Anal. Chim. Acta* 226 (1989) 17-30.
182. Würfels, M.; Voltammetric determination of metal traces in marine samples after nitric acid decomposition, *Mar. Chem.* 28 (1989) 259-264.

-
183. Xiao-Quan, S.; Zhe-Ming, N.; Zhang, L.; Determination of arsenic in soil, coal fly ash and biological samples by electrothermal atomic absorption spectrometry with matrix modification, *Anal. Chim. Acta*, 151 (1983) 179-185.
 184. Yang, P.-Y.; Ni, Z.-M.; Zhuang, Z.-X; Xu, F.-C.; Jiang, A.-B.; Study of palladium-analyte binary system in the graphite furnace by surface analytical techniques, *J. Anal. At. Spectrom.* 7 (1992) 515-519.
 185. Zachariadis, G.A.; Kapsimali, D.C.; Development of a rapid multi-element method of analysis of antitussive syrups by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry and direct sample introduction, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 41 (2006) 1212-1219.
 186. Zhe-Ming, N.; Xiao-Quan, S.; The reduction and elimination of matrix interferences in graphite furnace atomic absorption spectrometry, *Spectrochim. Acta Part B* 42 (1987) 937-949.
 187. Zhe-ming, N.; Zhu, R.; Mei, L.; Minimization of phosphate interference in the direct determination of arsenic in urine by electrothermal atomic absorption spectrometry, *Anal. Chim. Acta* 334 (1996) 177-182.