



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
JÚLIO DE MESQUITA FILHO**

**BRUNO BARRETO DA CUNHA HOLANDA**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS PESADOS E  
ÍTRIO(III) COM O FÁRMACO IBUPROFENO NO ESTADO SÓLIDO**

**ORIENTADOR: PROF. DR. GILBERT BANNACH  
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. ALEXANDRE OLIVEIRA LEGENDRE**

**Bauru  
06 / 2015**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
JÚLIO DE MESQUITA FILHO**

**BRUNO BARRETO DA CUNHA HOLANDA**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS PESADOS E  
ÍTRIO(III) COM O FÁRMACO IBUPROFENO NO ESTADO SÓLIDO**

Dissertação de mestrado apresentada a Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais (POSMAT) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais.

**ORIENTADOR: PROF. DR. GILBERT BANNACH  
CO-ORIENTADOR: ALEXANDRE OLIVEIRA LEGENDRE**

**Bauru**

**06 / 2015**

**Holanda, B.B.C.**

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS PESADOS E ÍTRIO(III) COM O FÁRMACO IBUPROFENO NO ESTADO SÓLIDO / 06/2015

Total de folhas. 84

Orientador: Prof. Dr. Gilbert Bannach

Co-orientador: Prof. Dr. Alexandre Oliveira Legendre

Dissertação (Mestrado)- Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2015.

1. Ibuprofeno. 2. Lantanídeos. 3. Análise Térmica. I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências. II Título.

## **Dedicatória**

*Mais uma etapa de minha vida está para se concluir e com absoluta certeza eu não teria conseguido sem aqueles que sempre estiveram do meu lado. Por isso, dedico esse trabalho a minha amada e guerreira mãe Maria de Lourdes e aquele que por inúmeras vezes fez o papel de pai para mim, meu irmão Michel, além de todos os familiares que tornaram isso possível.*

“Seja a mudança que você quer ver no  
mundo”

**Mahatma Ghandi**

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente ao meu professor orientador Gilbert Bannach, pelos 5 anos de orientação incluindo iniciação científica e mestrado, ensinamentos de química, amizade e apoio para crescer como pessoa.

Ao co-orientador Alexandre O. Legendre por ter auxiliado e muito no desenvolvimento deste trabalho, pela amizade e ensinamentos de química também.

Aos meus familiares pelo apoio concedido durante o período de estudos.

Agradecer ao CNPQ pelo auxílio financeiro concedido durante o período de desenvolvimento do trabalho.

Aos professores Daniel Rinaldo e Ronaldo S. Nunes pelas sugestões e ajuda no desenvolvimento do trabalho quando qualificado.

Aos Professores Egon Schnitzler e Luiz Carlos da Silva Filho por aceitarem o convite de participar da banca de defesa da dissertação.

Aos amigos que moraram comigo Lucas Yuji, Carlos Danielli Netto e principalmente ao meu irmão Luiz Fernando, pelas risadas em casa, histórias vividas e a convivência em geral.

Aos amigos Renan Barrach Guerra, Diogo Alves Gálico, Rafael Alarcon, Felipe Faria, Laura Teófilo e Marquinho pelo apoio e colaboração nos trabalhos desenvolvidos e ótimo clima no ambiente do laboratório e nos congressos que participamos.

Aos amigos de Jaguariúna que felizmente são muitos. Mas em especial ao Antonio Mendonça (tonho), Marcelo Bueno (cless), Vitor Corona (bidu), Anderson Cachiolo e Mateus R. Pereira, pois estes sempre foram os mais próximos.

Aos amigos de outras cidades que sempre torceram por mim e sempre me incentivaram com energias positivas

Aos professores Massao Ionashiro e Flavio Junior Caires por disponibilizar o laboratório para realização dos experimentos do meu trabalho e sempre ajudar quando solicitados.

A Thaís Fraga, professor James e o pessoal do LIPE pelos testes biológicos realizados e pela ajuda na discussão dos resultados.

As secretárias da POSMAT, pois em todo o período do mestrado foram eficientes e muito atenciosas quando necessário.

Aos técnicos de laboratório que sempre foram atenciosos e prestativos, seja em utilização de equipamentos ou fornecimento de reagentes.

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE BRUNO BARRETO DA CUNHA HOLANDA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DO(A) FACULDADE DE CIÊNCIAS DE BAURU.**

Aos 24 dias do mês de abril do ano de 2015, às 14:00 horas, no(a) Anfiteatro do prédio da pós-graduação da Faculdade de Ciências, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. GILBERT BANNACH do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências de Bauru, Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências de Bauru, Prof. Dr. EGON SCHNITZLER do(a) Universidade Estadual de Ponta Grossa / Departamento de Química, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de BRUNO BARRETO DA CUNHA HOLANDA, intitulado "Síntese e caracterização de complexos de lantanídeos pesados e ítrio (III) com o fármaco ibuprofeno no estado sólido". Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que, após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

  
Prof. Dr. GILBERT BANNACH

  
Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO

  
Prof. Dr. EGON SCHNITZLER

## RESUMO

Nos anos sessenta o ibuprofeno foi desenvolvido e introduzido no mercado como um fármaco do grupo dos AINEs (anti-inflamatórios não-esteróides) para o tratamento de uma ampla variedade de enfermidades. Diversas pesquisas estão sendo realizadas com o intuito de estudar a atividade biológica de complexos metálicos, com isso, o presente trabalho teve objetivo contribuir para ampliar estudos sobre o desenvolvimento de novos metalofármacos envolvendo metais lantanídeos trivalentes pesados (gadolínio, térbio, disprósio, hólmio, érbio, túlio, íterbio, lutécio) e Ítrio com ibuprofeno, os quais possuem fórmula geral  $[Ln(ibuprofeno)_3].nH_2O$ , no estado sólido. Os compostos foram caracterizados por termogravimetria - análise térmica diferencial (TG-DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria derivada (DTG), espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), difratometria de raios X pelo método do pó (DRX), termogravimetria acoplada à espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (TG-FTIR) e titulação complexométrica com EDTA. Com os resultados obtidos pelas curvas TG-DTA foi possível determinar a estabilidade térmica dos compostos, o número de etapas de decomposição térmica e os intervalos de temperaturas que estas ocorreram, além de estabelecer uma estequiometria para os compostos sintetizados. A técnica DSC permitiu verificar a entalpia de desidratação do composto de térbio e a energia envolvida na primeira perda de massa, a qual foi sugerida perda de molécula de propano em todos os compostos. Os dados de FTIR permitiram estudar os estiramentos do grupo carboxilato e, assim, sugerir uma coordenação metal-ligante para os compostos. A difração de raios X pelo método do pó, mostrou que os compostos apresentaram um perfil de baixa cristalinidade sem evidências de formação de uma série isomórfica. A análise dos espectros na região do infravermelho dos produtos voláteis mostrou uma grande semelhança com o espectro do propano, confirmando a sua possível liberação como produto principal durante a primeira etapa de decomposição térmica dos compostos anidros. A titulação complexométrica confirmou a quantidade de metal presente em cada composto e que a estequiometria proposta estava de acordo com a esperada, baseada na valência dos íons lantanídeos. Os ensaios biológicos foram realizados a fim de verificar a citotoxicidade/proliferação de células utilizando MTT (brometo de 3-[4,5- dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio). O mesmo reage com as desidrogenases mitocondriais presentes apenas em células metabolicamente ativas, isto é, células vivas, resultando na produção de cristais de Formazan de cor roxa, insolúveis em água. Esse sal é, portanto, utilizado para verificar a viabilidade celular.

## ABSTRACT

In the sixties ibuprofen was developed and marketed as a drug in the group of NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) for the treatment of a wide variety of diseases. Several investigations have been performed in order to study the biological activity of metal complexes, with this, the present work was to contribute to expand studies on the development of new metallodrugs involving heavy metals trivalent lanthanides (gadolinium, terbium, dysprosium, holmium, erbium, thulium, ytterbium, lutetium) and yttrium ibuprofen, which have the general formula  $[\text{Ln}(\text{ibu})_3] \cdot n\text{H}_2\text{O}$  in solid state. The compounds were characterized by thermogravimetry - differential thermal analysis (TG-DTA), differential scanning calorimetry (DSC), derivative thermogravimetry (DTG) vibrational spectroscopy in the infrared Fourier transform spectroscopy (FTIR), X-ray diffraction by the powder method (XRD) coupled to the absorption spectroscopy in the infrared Fourier transform spectroscopy (TG-FTIR) and thermogravimetry complexometric titration with EDTA. Using the TG-DTA technique it was possible to determine the thermal stability of the compounds, the number of stages of thermal decomposition temperatures and that they occurred, and to provide a stoichiometry of these compounds. The DSC technique demonstrated the enthalpy of dehydration in the compound of terbium and the energy loss involved in the first mass, which was suggested loss of propane in each molecule compounds. The infrared study allowed the stretches of the carboxylate group and thus suggest a metal-ligand coordination compounds. The X-ray diffraction by the powder method showed that compounds showed a profile of low crystallinity. The analysis of the spectra in the infrared region of the volatiles showed a great similarity with the propane spectrum, confirming its potential as the major product release during the first stage of thermal decomposition of the anhydrous compounds. A complexometric titration confirmed the amount of metal present in each compound and the proposed stoichiometry was consistent with that expected based on the valence of lanthanide ions. The biological tests were carried out in order to check the cytotoxicity / proliferation of cells using MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl bromide tetrazolina). The same is reacted with mitochondrial dehydrogenases present only in metabolically active cells, i.e., living cells resulting in the production of formazan crystals in purple, water insoluble. This salt is therefore used to determine cell viability.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> ( <i>S</i> )-Ibuprofeno: Forma biologicamente ativa ( <i>R</i> )-Ibuprofeno: Forma Biologicamente Inativa.	17
<b>Figura 2:</b> Formula estrutural dos complexos de 3,3-( <i>orto</i> -piridinometileno) di-[4-hidroxicoumarina] de lantanídeos.....	18
<b>Figura 3:</b> Formula estrutural do [tris (1,10-fenantrolina) lantânio(III)] tritocianata .....	19
<b>Figura 4:</b> Espectro eletromagnético e a excitação molecular .....	25
<b>Figura 5:</b> modos de coordenação do íon carboxilato (a) monodentado, (b) quelante-bidentado, (c) em ponte. ....	26
<b>Figura 6:</b> Curva TG-DTA e TG-DTG do ibuprofeno.....	36
<b>Figura 7:</b> Curva DSC do Fármaco ibuprofeno. ....	37
<b>Figura 8:</b> Curva TG-DTA e TG-DTG do composto [Gd( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].1H <sub>2</sub> O.....	40
<b>Figura 9:</b> Curva TG-DTA e TG-DTG do composto [Tb( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].0,5H <sub>2</sub> O .....	41
<b>Figura 10:</b> Curva TG-DTA e TG-DTG do composto [Dy( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	44
<b>Figura 11:</b> Curva TG-DTA e TG-DTG do composto [Ho( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	45
<b>Figura 12:</b> Curva TG-DTA e TG-DTG do composto [Er( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	46
<b>Figura 13:</b> Curva TG-DTA e TG-DTG do composto [Tm( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	47
<b>Figura 14:</b> Curva TG-DTA e TG-DTG do composto [Yb( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	48
<b>Figura 15:</b> Curva TG-DTA e TG-DTG do composto [Lu( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	49
<b>Figura 16:</b> Curva TG-DTA, TG-DTG do composto [Y( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	50
<b>Figura 17:</b> Curva DSC do composto [Gd( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].1H <sub>2</sub> O.....	52
<b>Figura 18:</b> Curva DSC do composto [Tb( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].0,5H <sub>2</sub> O.....	53
<b>Figura 19:</b> Curva DSC do composto [Dy( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	53
<b>Figura 20:</b> Curva DSC do composto [Ho( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	54
<b>Figura 21:</b> Curva DSC do composto [Er( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	54
<b>Figura 22:</b> Curva DSC do composto [Tm( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	55
<b>Figura 23:</b> Curva DSC do composto [Yb( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	55
<b>Figura 24:</b> Curva DSC do composto [Lu( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	56
<b>Figura 25:</b> Curva DSC do composto [Y( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	56
<b>Figura 26:</b> Espectro no Infravermelho do Sal de Sódio Na-ibu .....	59
<b>Figura 27:</b> Espectro no infravermelho do complexo [Gd( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].1H <sub>2</sub> O. ....	60
<b>Figura 28:</b> Espectro no infravermelho do complexo [Tb( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ] 0,5 H <sub>2</sub> O.....	60
<b>Figura 29:</b> Espectro no infravermelho do complexo [Dy( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	61
<b>Figura 30:</b> Espectro no infravermelho do complexo [Ho( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	61
<b>Figura 31:</b> Espectro no infravermelho do complexo [Er( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	62
<b>Figura 32:</b> Espectro no infravermelho do complexo [Tm( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].....	62

<b>Figura 33:</b> Espectro no infravermelho do complexo $[Yb(ibu)_3]$ .....	63
<b>Figura 34:</b> Espectro no infravermelho do complexo $[Lu(ibu)_3]$ .....	63
<b>Figura 35:</b> Espectro no infravermelho do complexo $[Y(ibu)_3]$ .....	64
<b>Figura 36:</b> Espectro no infravermelho dos complexos (a) Na-ibu (b) $[Gd(ibu)_3] \cdot 1H_2O$ (c) $Tb[(ibu)_3] \cdot 0,5H_2O$ , (d) $Tb[(ibu)_3] \cdot 0,5H_2O$ (e) $[Ho(ibu)_3]$ , (f) $[Er(ibu)_3]$ , (g) $[Tm(ibu)_3]$ , (h) $[Yb(ibu)_3]$ , (i) $[Lu(ibu)_3]$ , (j) $[Y(ibu)_3]$ .....	65
<b>Figura 35:</b> Sugestão de estrutura para os complexos .....	66
<b>Figura 37:</b> Espectro dos voláteis liberados utilizando as técnicas acopladas TG-FTIR (a) Propano puro (b) $[Gd(ibu)_3] \cdot 1H_2O$ (c) $Tb[(ibu)_3] \cdot 0,5H_2O$ , (d) $Tb[(ibu)_3] \cdot 0,5H_2O$ (e) $[Ho(ibu)_3]$ , (f) $[Er(ibu)_3]$ , (g) $[Tm(ibu)_3]$ , (h) $[Yb(ibu)_3]$ , (i) $[Lu(ibu)_3]$ , (j) $[Y(ibu)_3]$ .....	67
<b>Figura 38:</b> Difrátogramas de raios X pelo método do pó do a) $[Gd(ibu)_3] \cdot 1H_2O$ b) $[Tb(ibu)_3] \cdot 0,5H_2O$ c) $[Dy(ibu)_3]$ d) $[Ho(ibu)_3]$ e) $[Er(ibu)_3]$ f) $[Tm(ibu)_3]$ g) $[Yb(ibu)_3]$ h) $[Lu(ibu)_3]$ i) $[Y(ibu)_3]$ .....	68
<b>Figura 39:</b> Curva TG-DTA e TG-DTG do composto. ....	70

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Dados Analíticos dos Compostos .....	39
<b>Tabela 2:</b> Temperatura dos eventos térmicos $\theta$ , perdas de massa e pico das temperaturas observadas em cada etapa da curva TG-DTA dos compostos.....	43
<b>Tabela 3:</b> Dados espectroscópicos do infravermelho para o ibuprofeno com sódio e compostos de ibuprofeno com os lantanídeos pesados.....	58
<b>Tabela 4:</b> Principais bandas encontradas no espectros de absorção na região do infravermelho experimental do fármaco ibuprofeno com Tértbio $[Tb(ibu)_3] \cdot 0,5H_2O$ .....	59
<b>Tabela 5:</b> Dados obtidos dos ensaios biológicos de citotoxicidade.....	71
<b>Tabela 6:</b> Valores da $IC_{50}$ de culturas de PBMCs, desafiadas com ibu, $[Gd(ibu)_3] \cdot 1H_2O$ , $[Tb(ibu)_3] \cdot 0,5H_2O$ , $[Dy(ibu)_3]$ , $[Ho(ibu)_3]$ , $[Er(ibu)_3]$ , $[Tm(ibu)_3]$ , $[Yb(ibu)_3]$ , $[Lu(ibu)_3]$ e $[Y(ibu)_3]$ .....	72

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

**AINE = Anti-inflamatório não esteroide**

**COX = Enzima ciclooxigenase**

**DRX = Difração de raios X**

**DSC = Calorimetria Exploratória Diferencial**

**DTA = Análise Térmica Diferencial**

**DTG = Derivada termogravimétrica**

**EDTA = Ácido etilenodiaminotetracético**

**FTIR = Infravermelho por transformada de Fourier**

**ibu = Ibuprofeno**

**IC<sub>50</sub> = Índice de Citotoxicidade**

**IUPAC = União Internacional de Química Pura e Aplicada**

**Ln = Lantanídeos (gadolínio, térbio, disprósio, hólmio, érbio, túlio, itérbio, lutécio) e ítrio**

**MTT = (brometo de 3-[4,5- dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio)**

**PBMC = Células mononucleares do sangue periférico**

**RPMI = Meio de cultura Roswell Park Memorial Institute**

**TG = Termogravimetria**

**TR = Terras raras**

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	15
2.1	OS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES (AINES).....	15
2.2	IBUPROFENO.....	16
2.3	APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DE ALGUNS COMPOSTOS DE LANTANÍDEOS .....	18
2.4	TÉCNICAS TERMOANALÍTICAS .....	20
2.4.1	Termogravimetria (TG) .....	20
2.4.2	Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) ..	22
2.5	APLICAÇÕES DA ANÁLISE TÉRMICA NA ÁREA FARMACÊUTICA .....	23
2.6	ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO .....	24
2.7	TERRAS RARAS (TR) .....	27
2.7.1	Compostos com o grupo carboxilato .....	28
2.7.2	Monocarboxilatos .....	28
2.8	DIFRAÇÃO DE RAIOS X PELO MÉTODO DO PÓ .....	29
3	OBJETIVOS .....	29
4	PARTE EXPERIMENTAL .....	30
4.1	PREPARO DA SOLUÇÃO DE IBUPROFENO .....	30
4.2	PREPARO DAS SOLUÇÕES DOS ÍONS METÁLICOS .....	30
4.3	PREPARO DOS COMPLEXOS.....	31
4.4	TERMOGRAVIMETRIA (TG) E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL (DTA) .....	31
4.5	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) .....	32
4.6	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....	32
4.7	TITULAÇÃO COMPLEXOMÉTRICA COM EDTA .....	32
4.8	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X PELO MÉTODO DO PÓ.....	33
4.9	ANÁLISE DOS GASES LIBERADOS POR TG-FTIR.....	33
4.10	ENSAIO BIOLÓGICO .....	34
4.10.1	Recrutamento de indivíduos saudáveis voluntários.....	34
4.10.2	Obtenção de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) .....	34
4.10.3	Ensaio de citotoxicidade .....	34
4.10.4	Análise estatística .....	35
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	35
5.1	ANÁLISE TÉRMICA DO IBUPROFENO .....	35

5.2	ANÁLISE TÉRMICA DOS COMPOSTOS.....	37
5.2.1	Termogravimetria (TG) e Análise térmica diferencial (DTA) dos complexos de Ibuprofeno com gadolínio e térbio .....	38
5.2.2	Termogravimetria (TG) e Análise térmica diferencial (DTA) dos complexos de Ibuprofeno com disprósio, hólmio, érbio, túlio, itérbio, lutécio e ítrio. ....	42
5.3	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) .....	52
5.4	ESPECTROSCOPIA DE REFLECTÂNCIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO .....	57
5.5	ANÁLISE DOS PRODUTOS GASOSOS POR TG-FTIR .....	66
5.6	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X PELO MÉTODO DO PÓ .....	68
5.7	ENSAIO DE CITOTOXICIDADE .....	69
5.7.1	Atividade citotóxica/proliferativa.....	69
5.7.2	Índice de Citotoxicidade (IC <sub>50</sub> ).....	71
6	CONCLUSÃO .....	72
7	REFERÊNCIAS.....	74

# 1 INTRODUÇÃO

A literatura mostra que, atualmente, há um grande interesse no estudo de compostos com íons metálicos, tendo em vista suas potencialidades como drogas (metalofármacos) ou agentes de diagnóstico, além da necessidade de se compreender os mecanismos de ação em nível moleculares [1]. Desde a descoberta do efeito inibidor da cisplatina sobre a multiplicação das células e de sua aplicação na quimioterapia de câncer, tem crescido o interesse científico no desenvolvimento de novas drogas à base de íons metálicos [2-3]. Além das suas propriedades farmacológicas interessantes, os metalofármacos também exibem perfis de biodistribuição distintos, os quais são influenciados não só pelo metal, mas também pelas propriedades físico-químicas ou a natureza do ligante coordenado [4-5].

A descoberta da atividade antitumoral da cisplatina em 1969 levou a busca de novos complexos contendo metais como potenciais drogas anticâncer [6]. Os compostos de platina estão bem estabelecidos na quimioterapia atual. No entanto, o tratamento com base de platina de doenças tumorais é maciçamente dificultado por graves efeitos colaterais e desenvolvimento de resistência. Conseqüentemente, intensos esforços estão sendo feitos para desenvolver novos metalofármacos para fins exibição de especificidade tumoral reforçada ou que não conduzam ao desenvolvimento de resistência [7-8].

Muitos dos candidatos a metalofármacos desenvolvidos não obtêm sucesso ou este é limitado devido a efeitos adversos decorrentes de mecanismos de resistência intrínseca adquirida pela doença [9-10].

Estudos vem sendo realizados com o intuito de desenvolver e validar uma abordagem inovadora de tratamento personalizado de diferentes tipos de enfermidades com base no perfil genético individual de tumor do paciente. O seguinte protocolo de tratamento pode ser proposto para uma seleção personalizada de modo de tratamento para indivíduos diferentes, através de novos métodos e novas drogas [11].

Os fármacos AINEs são amplamente usados no combate a sintomas e enfermidades como dores e processos inflamatórios, entretanto, apresentam uma grande restrição em seu uso em razão dos efeitos colaterais no sistema gastrointestinal. O estudo de metalofármacos está despertando grande interesse de pesquisadores em diversas partes do mundo, a fim de potencializar o seu combate às enfermidades e reduzir os efeitos colaterais resultantes de seu uso. Sendo assim, essa pesquisa deve contribuir para a comunidade científica a fim de obter novos ligantes visando à formação de complexos com íons

metálicos estáveis e aplicáveis nas áreas de medicina e farmacologia, com destaque para as aplicações relacionadas com a citotoxicidade/proliferação de células, potencial anti-inflamatório, diagnóstico e a terapia de tumores.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 OS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES (AINES)

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são ácidos orgânicos fracos (não se ionizam completamente com facilidade) usados para tratar sinais e sintomas da inflamação. Estes medicamentos são utilizados, para tratar processos inflamatórios instalados e apresentam como ações farmacológicas: efeito anti-inflamatório, analgésico, antipiréticos e antitrombótico. O fato de os AINEs serem ácidos fracos auxilia na sua absorção, visto que, se fossem ácidos fortes, apresentariam um alto grau de ionização, diminuindo o pH do meio e interferindo na absorção e distribuição do fármaco e, por conseguinte, na sua atuação [12]. Em geral, os AINEs inibem, de forma variável, ambas as isoformas das ciclooxigenases (COX) que são enzimas envolvidas na síntese de prostaglandinas (substâncias químicas produzidas pelo corpo que causam inflamação e contribuem para a percepção de dor pelo cérebro), evitando assim a sensibilização (hiperalgesia primária) dos receptores de dor periféricos e produzindo antialgesia em suas dosagens terapêuticas. Deste modo, passaram a ser caracterizados de acordo com sua capacidade de inibição COX-1 e 2. Tal característica é expressa em termos de  $IC_{50}$  (a concentração necessária para inibir 50% da atividade COX) usando sistemas de testes *in vitro*. Razões de  $IC_{50}$  para COX-1 e 2 têm sido calculadas para avaliar a capacidade de inibição de cada isoforma. Uma baixa relação COX-2/COX-1 implica ser o agente relativamente seletivo para COX-2, como a aspirina, indometacina, e muitos outros. As atividades dos AINEs parecem ser alcançadas principalmente através da inibição da COX-2, enquanto que a inibição da COX-1 seria responsável pelos efeitos indesejados sobre a agregação plaquetária e do trato gastrointestinal [13-16].

Íons metálicos coordenados à medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) têm sido investigados com o objetivo de encontrar novas drogas mais eficientes no combate de diversas enfermidades.

Ribeiro et al. [17] sintetizaram, caracterizaram e realizaram ensaios biológicos com complexos de dirutênio(II, III) com ibuprofeno, naproxeno, aspirina e indometacina. Os complexos de dirutênio com ibuprofeno e naproxeno conduziu a um efeito sinérgico, que aumentaram significativamente a

atividade anti proliferativa de células de glioma de rato C6. A possibilidade de que os complexos dirutênio de ibuprofeno e naproxeno podem exercer estes efeitos (metaloproteases anti angiogênico e anti matriz) são semelhantes aos apresentados por NAMI-A (um dos primeiros compostos de rutênio utilizados em tratamento clínico) e abre novos horizontes para estudos *in vivo*.

Demertzi [18] realizou uma comparação da atividade de alguns AINEs em sua forma ácida com esses mesmos AINEs coordenados a estanho, no combate a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv em meio BACTEK 12B usando o sistema 460-radiometetric BACTEC na concentração única de 6,25 µg / ml. Os resultados mostraram que em grande maioria, os AINEs coordenados apresentaram uma atividade de inibição a enfermidade em um fator acima de 92%, sendo, portanto, considerados ótimos inibidores.

Etcheverry et al. [19] realizaram ensaios biológicos com complexos de alguns AINEs com vanádio e fizeram a comparação com o metal. As atividades biológicas destes compostos de vanádio foram testadas em duas células de osteoblasto (UMR106 e MC3T3E1) em cultura através de um bioensaio de proliferação. Os resultados dos ensaios biológicos mostram que os AINEs com vanádio apresentaram ação moderada nessas células. ibu-VO era um agente estimulador a baixas concentrações de ambas as linhas celulares. No entanto, este complexo foi tóxico em doses elevadas para células MC3T3E1. Por outro lado, nap-VO (Nap = naproxeno) só estimulou o crescimento de MC3T3E1 nas doses mais baixas testadas, sem indução de proliferação em células UMR106.

## 2.2 IBUPROFENO

O Ibuprofeno (Figura 1) foi introduzido no final dos anos sessenta como um fármaco anti-inflamatório não esteróide seguro para o tratamento de uma ampla variedade de enfermidades. É um fármaco do grupo dos AINEs (subgrupo químico dos derivados do ácido propiônico). São compostos que apresentam em comum a capacidade de combater a inflamação, a dor e a febre. O Ibuprofeno tem efeito anti-inflamatório por inibição, respectivamente irreversível e reversível das COX-1 e COX-2. Essa ação pode justificar a melhor resposta clínica obtida com tratamento precoce. O tratamento da dor instalada (analgesia) é mais difícil, pois já foram desencadeados mecanismos envolvidos na sensibilidade dolorosa, intensificando a dor. O Ibuprofeno tem ainda propriedades anticoagulantes, diminuindo a formação de coágulos sanguíneos. O principal mecanismo de ação é conhecido pela inibição da biossíntese de prostanóides através do bloqueio da COX [20-22].



O Ibuprofeno possui fórmula molecular  $C_{13}H_{18}O_2$ , é quimicamente denominado ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico. Ele possui um carbono assimétrico, podendo existir na forma de 2 isômeros ópticos. O medicamento disponível comercialmente é geralmente o racemato, que é a mistura dos dois isômeros, pois sua separação é muito difícil. O isômero biologicamente ativo é o enantiômero (*S*)-ibuprofeno, e o enantiômero (*R*)-ibuprofeno, biologicamente inativo, é convertido dentro do nosso organismo para a forma ativa, minimizando possíveis efeitos colaterais e potencializando o ativo [23].

O Ibuprofeno é um sólido cristalino, incolor, praticamente insolúvel em água, mas é solúvel em soluções aquosas diluídas de hidróxidos alcalinos e de carbonatos, e também em alguns solventes orgânicos como a acetona, etanol, metanol, éter, diclorometano e clorofórmio [23].

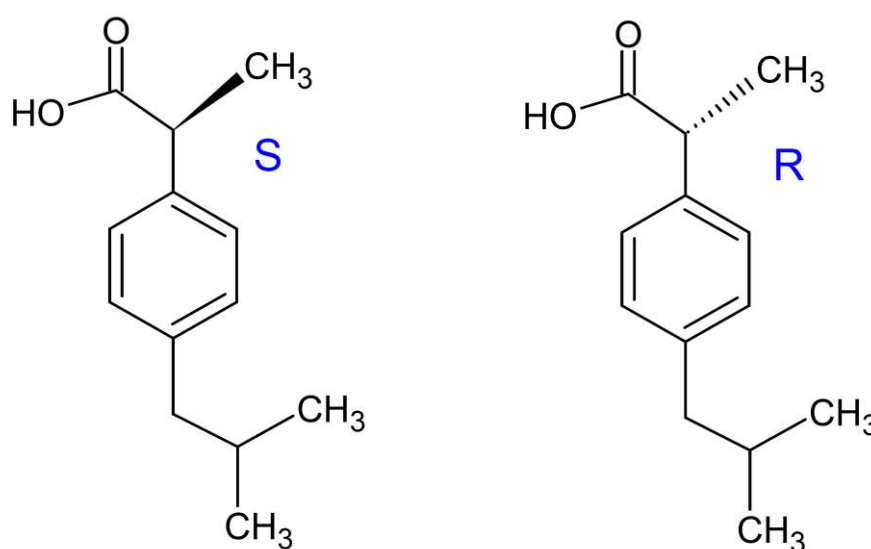


Figura 1: (*S*)-Ibuprofeno: Forma biologicamente ativa (*R*)-Ibuprofeno: Forma Biologicamente Inativa

Silva et al [24] sintetizaram um complexo de ibuprofeno com prata e realizaram ensaios biológicos para avaliar se havia algum poder de inibição bacteriana. O perfil antibacteriano obtido garante mais estudos referentes à aplicação do complexo Ag-ibu como um agente eficaz no tratamento de infecções da pele.

## 2.3 APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DE ALGUNS COMPOSTOS DE LANTANÍDEOS

Os lantanídeos apresentam um ambiente de coordenação amplamente diversificado de complexos. Estes compostos possuem muitas vezes notáveis e únicas propriedades espectroscópicas, fotofísicas e eletroquímicas que podem ser explorados em aplicações sensoriais, farmacológicas e de diagnóstico [25-30], pois apresentam um elevado potencial no tratamento de células com câncer e outras aplicações farmacológicas [30-33].

A aplicação do uso de lantanídeos na área médica tem despertado o interesse de diversos pesquisadores [34-35]. Fármacos anticancerígenos são principalmente agentes citotóxicos e exercem a sua atividade anti-tumoral por interferência com alguns aspectos da replicação do DNA, divisão de tradução ou reparação da célula. Assim, a quimioterapia do câncer é normalmente associada a efeitos secundários graves. Uma abordagem importante para aliviar a toxicidade dos agentes anticâncer é o de preparar derivados covalentes, pró-fármacos, que são desprovidos de atividade citotóxica, mas que pode ser convertido enzimaticamente ou não enzimaticamente para os agentes citotóxicos após a administração aos pacientes [36-38].

Kostova et al. [32] avaliaram a atividade citotóxica dos complexos de 3,3-(*orto*-piridinometileno)di-[4-hidroxicumarina] de lantanídeos. Os complexos revelaram-se potentes agentes citotóxicos (Figura 2).

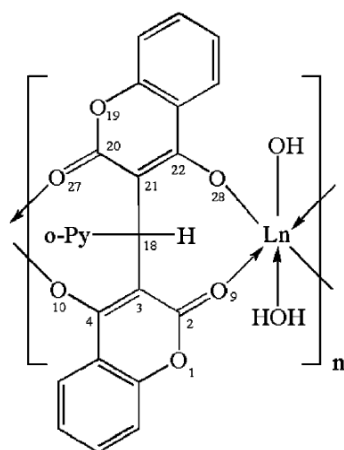


Figura 2: Formula estrutural dos complexos de 3,3-(*orto*-piridinometileno) di-[4-hidroxicumarina] de lantanídeos [32]

Heffeter et al. [39] investigaram as propriedades anticancerígenas do composto tiocianato de [tris(1,10-fenantrolina)lantânio(III)] (Figura 3). O composto de lantânio exerceu uma potente atividade anticancerígena pela interrupção do ciclo celular ou por apoptose e, demonstrou uma promissora aplicação *in vivo* contra o câncer de cólon.

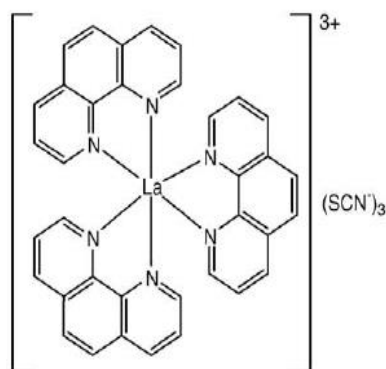


Figura 3: Formula estrutural do tiocianato de [tris(1,10-fenantrolina)lantânio(III)] [39]

Xu et al. [40] sintetizaram em solução etanólica, cinco novos complexos ternários dos íons de terras raras com a *o*-fenantrolina e a base de Schiff Salicilaldeído L-fenilalanina. A pesquisa mostrou que os complexos inibiram o crescimento das células cancerígenas do tumor K562. A razão de inibição foi acelerada pelo aumento da dosagem dos complexos. As séries de complexos de lantanídeos demonstraram alto poder no combate às células cancerígenas.

A coordenação de metais a fármacos representa um potencial considerável para aumentar o arsenal de drogas disponíveis para tratamento de uma série de enfermidades [41]. Assim, novas formas farmacêuticas vêm sendo desenvolvidas para outros AINE de grande uso terapêutico [42].

Gálico et al. [43] realizaram um estudo espectroscópico, luminescente e biológico de cetoprofenatos de lantanídeos pesados (gadólíno, térbio, disprósio, hólmio, érbio, túlio, itérbio, lutécio) e ítrio. Todos os compostos mostraram uma maior produção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e IL-10 (metabólitos pró-inflamatórios) do que o cetoprofeno, o que sugere que os compostos exibiram um efeito imunomodulador (resposta orgânica contra microorganismos, tais como, bactérias, vírus, entre outros), e isto abre novas perspectivas para abordagens imunoterapêuticas.

Momani et al. [44] sintetizaram complexos de lantanídeos usando um ligante tetradentado [N, N'-bis (1-naftaldimina)-*o*-fenilenodiamina]. Os resultados mostraram que a alta atividade desses complexos pode ser atribuída a quelação, que reduz a polaridade do íon metálico por compartilhamento parcial da carga positiva com os átomos doadores de oxigênios ligantes. Isto aumenta o caráter lipofílico, favorecendo a penetração através das camadas lipídicas da membrana bacteriana,

combatendo assim, a bactéria com uma maior eficácia. A eficácia de uma nova molécula é determinada pela sua capacidade de contornar o desenvolvimento de resistência pelas bactérias alvo e para expandir a gama de bactérias que podem ser tratadas com ele.

## 2.4 TÉCNICAS TERMOANALÍTICAS

A definição atualmente aceita para análise térmica é: Análise Térmica (TA) é o estudo da relação entre uma propriedade da amostra e sua temperatura, enquanto a amostra é aquecida ou resfriada de maneira controlada [45, 48].

A essência da análise térmica é a medida da alteração de uma propriedade que é devida a um processo de alteração da temperatura da amostra. Somente esta combinação/sequência fornece uma base, razão e justificativa para definir um campo especial de técnicas de medida e assim combinar vários métodos diferentes e defini-las como "análise térmica".

Para que uma técnica seja considerada uma técnica termoanalítica, ela precisa satisfazer três critérios:

- 1) Uma propriedade física tem que ser medida;
- 2) A medida tem que ser expressa (direta ou indiretamente) em função da temperatura ou tempo;
- 3) A medida tem que ser feita sob uma programação controlada de temperatura.

A termogravimetria (TG) e a termogravimetria derivada (DTG), acompanham a variação da massa da amostra, enquanto a calorimetria exploratória diferencial (DSC) acompanha a variação de entalpia entre a amostra e um material de referência termicamente inerte. Já a análise térmica diferencial (DTA), mede a diferença de temperatura entre a amostra e um material de referência termicamente inerte [46-48].

### 2.4.1 Termogravimetria (TG)

Termogravimetria (TG) ou Análise Termogravimétrica (TGA) é uma técnica na qual a massa da amostra é medida como uma função da temperatura e/ou tempo. Três métodos de termogravimetria são frequentemente usados.

- (a) Termogravimetria isotérmica: este método consiste em uma variação na massa como uma função do tempo a uma temperatura constante;
- (b) Termogravimetria quase-isotérmica: a amostra é aquecida a uma temperatura constante até que haja uma variação de massa. Neste momento a temperatura para de aumentar, até que haja uma estabilização da massa, então a temperatura volta a aumentar até a próxima variação de massa;
- (c) Termogravimetria dinâmica: A amostra é aquecida em um ambiente cuja mudança de temperatura é alterada de uma maneira previamente programada, preferencialmente de uma maneira linear.

Os experimentos são executados por meio de uma termobalança de elevada sensibilidade, reprodutibilidade e resposta rápida às variações de massa. As curvas obtidas fornecem informações a respeito da estabilidade térmica e da composição da amostra inicial, de qualquer composto intermediário que possa ser formado e do resíduo final, caso houver. Dada a natureza dinâmica da variação de temperatura da amostra para originar curvas TG, fatores instrumentais, tais como, razão de aquecimento, atmosfera do forno ( $N_2$ , ar ou outros), vazão de gás, composição e geometria do porta amostra, tamanho e forma do forno e às características da amostra (quantidade, granulometria, forma cristalina, empacotamento, condutividade térmica, solubilidade dos gases liberados da amostra e calor de reação envolvido) podem influenciar a natureza, a precisão e a exatidão dos resultados experimentais.

Exceto para a variação de massa, as informações obtidas pelas curvas TG são de uma natureza empírica na qual as temperaturas de transições dependem de diversos parâmetros instrumentais e da amostra. Com isso, é difícil fazer comparações significativas entre resultados obtidos em termobalanças diferentes. Alguns fatores são de suma importância para uma possível comparação entre os resultados experimentais, pois afetam diretamente sua natureza, aspecto e precisão [46-48].

Os fatores que podem influenciar o aspecto das curvas TG, pertencem a dois grandes grupos: Fatores instrumentais e fatores ligados às características da amostra.

Fatores instrumentais: razão de aquecimento do forno, atmosfera do forno, geometria do suporte de amostras e do forno.

Características da amostra: tamanho de partículas quantidade de amostra, solubilidade dos gases liberados pela própria amostra, calor de reação, compactação da amostra, natureza da amostra, condutividade térmica da amostra [48].

## 2.4.2 Análise Térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A análise térmica diferencial (DTA) é uma técnica térmica de medição contínua das temperaturas da amostra e de um material de referência termicamente inerte, à medida que ambos vão sendo aquecidos ou resfriados. Estas medições de temperatura são diferenciais, pois registra-se a diferença entre a temperatura da referência  $T_r$ , e a da amostra  $T_a$ , ou seja ( $T_r - T_a = \Delta T$ ), em função da temperatura ou do tempo, dado que o aquecimento ou resfriamento são sempre feitos em ritmo linear ( $dT/dt = Cte$ ) [48].

A calorimetria exploratória diferencial (*Differential Scanning Calorimetry*) é uma técnica que possibilita avaliar os fenômenos energéticos, físicos e/ou químicos produzidos durante o aquecimento (ou resfriamento) de uma substância. A partir dos ensaios realizados por DSC, é possível observar fenômenos físicos e químicos oriundos da variação de energia ( $\Delta E$ ) da amostra em função da temperatura e/ou tempo de aquecimento sob um programa controlado de temperatura. A amostra e o material de referência são mantidos a aproximadamente a mesma temperatura durante o experimento. [46, 49].

Existem duas configurações para esta técnica, ou seja, DSC com compensação de potência e DSC com fluxo de calor. Na primeira configuração a amostra e a referência são aquecidos independentemente. O sistema é controlado por aquecedores elétricos individuais, onde o primeiro controla a temperatura média, de forma que a amostra e a referência possam ser aquecidas ou resfriadas a uma certa velocidade, e o segundo faz com que a potência tenda a restaurar o equilíbrio de temperatura entre a amostra em relação a referência, caso haja diferença. A potência dissipada pelos aquecedores é relacionada com a energia envolvida no processo endotérmico ou exotérmico.

No DSC com fluxo de calor, uma única fonte de calor aquece tanto a cápsula contendo a amostra, quanto a cápsula de referência, ambas localizadas sobre um disco termoelétrico. O fluxo de calor, controlado por termopares conectados na porção localizada abaixo das cápsulas, é transferido para as mesmas através do disco. Esse fluxo é fornecido de modo diferenciado para as cápsulas, e esta diferença é proporcional à potência fornecida aos termopares [46, 48-49].

Dentre os principais eventos físicos que podem ser medidos por DSC, estão: fusão, sublimação, vaporização, absorção, adsorção, dessorção, transições cristalinas, transições vítreas. Os fenômenos químicos envolvidos na amostra enquanto esta é aquecida, também podem ser observados por DSC, como por exemplo, a liberação de compostos voláteis decorrentes da decomposição térmica da amostra [46, 49].

Baseando-se na Equação 1 de Van't Hoff é possível a determinação da fração molar das impurezas (número de mols das impurezas pelo total de número de mols da amostra) considerando que não há formação de fase sólida durante a fusão.

$$T_f = T_0 - X \times \left( \frac{RT_0^2}{\Delta H_f} \right) \quad (1)$$

onde:  $T_f$  representa a temperatura de fusão das impurezas no processo de fusão,  $T_0$  o ponto de fusão do maior componente expresso em Kelvin (K),  $R$  a constante dos gases ( $8,3143 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ), a concentração molar das impurezas na fase líquida e  $\Delta H_f$  o calor de fusão do maior componente expresso em  $\text{J mol}^{-1}$  [50-59].

## 2.5 APLICAÇÕES DA ANÁLISE TÉRMICA NA ÁREA FARMACÊUTICA

A análise térmica é aplicada na área farmacêutica desde 1970 nas universidades e em laboratórios de pesquisas. Com o passar dos anos, devido ao avanço tecnológico, a análise térmica está se tornando uma ferramenta fundamental no arsenal de técnicas para o estudo de fármacos, principalmente, à diversidade de informações físicas e químicas obtidas através de sua utilização [50-51]. Recentemente, muitos trabalhos em análise térmica têm sido publicados na área aplicada à indústria farmacêutica. Os artigos publicados demonstram que os dados obtidos por análise térmica estão diretamente relacionados com a qualidade final de um produto farmacêutico, seja quanto à confiabilidade do medicamento ou à estabilidade do mesmo ao longo do prazo de validade [52-53]. Conseqüentemente a isso, foi notório o aumento do interesse das indústrias desse ramo na utilização de técnicas termoanalíticas. As exigências atuais do ICH (*International Conference of Harmonisation*) para cada caracterização e quantificação de formas polimórficas de fármacos, reforçam a importância da análise térmica nesse cenário [51].

Atualmente, as técnicas termoanalíticas estão sendo utilizadas em indústrias farmacêuticas, departamento de controle de qualidade, e laboratórios de pesquisa, a fim de estudar os fenômenos físicos e químicos envolvidos, tais como, estabilidade térmica [54-56], polimorfismo [54,57], reações no estado sólido [25,58], pureza [59,60] e formulações de fármacos [52, 61].

A utilização de técnicas acopladas às técnicas termoanalíticas, ou mesmo a associação dos resultados de outras técnicas aos resultados obtidos por análise térmica, tais como, as técnicas de

espectroscopia na região do infravermelho, espectrometria de massas, difratometria de raios X, entre outras, permitem realizar estudos a respeito dos fenômenos decorrentes do aquecimento da amostra, que possuem uma maior complexidade [52, 58].

Refat et al. [62] sintetizaram e caracterizaram térmica e espectroscopicamente os complexos de amoxicilina com lantânio, cério, samário e ítrio. O uso das técnicas de análise térmica permitiu avaliar o estudo das etapas de decomposição térmica, as energias envolvidas nessas etapas, bem como realizar uma comparação entre os compostos sintetizados quanto ao seu perfil de decomposição térmica.

Attia et al. [63] utilizaram as técnicas de análise térmica no estudo do anti-hipertensivo mesilato de doxazosina. No estudo, a pureza foi determinada por DSC. Análise dos dados indicaram que o grau de pureza do mesilato de doxazosina foi semelhante ao encontrado pelo método de HPLC oficial utilizado na farmacopeia britânica, BP 2011. A simplicidade e sensibilidade de análise térmica justificam a sua aplicação no controle de qualidade de compostos farmacêuticos.

## 2.6 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

A espectroscopia de absorção no infravermelho (IV) envolve o estudo da interação da radiação com as vibrações moleculares. Espectroscopia no IV mede transições vibracionais moleculares entre dois níveis de energia, originários de fótons na região do infravermelho que são absorvidos por transições entre dois níveis vibracionais da molécula no estado fundamental eletrônico [64].

No espectro eletromagnético, a região denominada infravermelho está situada entre as regiões do visível e de microondas 0,78 a 1000  $\mu\text{m}$ , a qual corresponde a faixa de número de onda de 14000 – 10  $\text{cm}^{-1}$ . A região entre 14000-4000  $\text{cm}^{-1}$  corresponde ao infravermelho próximo, a região entre 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  corresponde ao infravermelho médio e a região entre 400-10  $\text{cm}^{-1}$  corresponde ao infravermelho distante. A porção de maior utilidade para a análise de grupos funcionais de estruturas orgânicas, está situada entre 4000 e 400  $\text{cm}^{-1}$ . Apesar disso, é verificado um grande interesse nas regiões do infravermelho próximo e do infravermelho distante [65-66].

O espectro no infravermelho é obtido pela construção do gráfico da intensidade *versus* número de onda, o qual é proporcional a diferença de energia entre o estado eletrônico fundamental e excitado da molécula.

Dois importantes componentes do processo de absorção no IV(*infravermelho*) são a frequência da radiação e o momento dipolo da molécula. A interação da radiação com as moléculas pode ser



descrita em termos de uma condição de ressonância, em que a frequência de oscilação de radiação específica corresponde à frequência natural de um determinado modo normal da vibração. A fim de que a energia a ser transferida do fóton IV para a molécula por meio de absorção, a vibração molecular deve causar uma mudança no momento dipolo da molécula. Esta é a regra de seleção familiar para espectroscopia no infravermelho, a qual requer uma mudança no momento de dipolo durante a vibração no infravermelho [66].

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho é uma das técnicas mais utilizadas na identificação das funções químicas orgânicas, pois, ela fornece evidências da presença de vários grupos funcionais na estrutura orgânica devido à interação das moléculas ou átomos com a radiação eletromagnética em um processo de vibração molecular (Figura 4).

As ligações covalentes que constituem as moléculas orgânicas estão em constantes movimentos axiais e angulares. A radiação no infravermelho faz com que átomos e grupos de átomos de compostos orgânicos vibrem com amplitude aumentada ao redor das ligações covalentes que os ligam. O processo é quantizado, porém o espectro vibracional costuma aparecer como uma série de bandas, porque a cada mudança de nível de energia vibracional corresponde uma série de mudanças de níveis de energia rotacional, desta forma, as linhas se sobrepõem dando origem às bandas observadas no espectro [66-67].

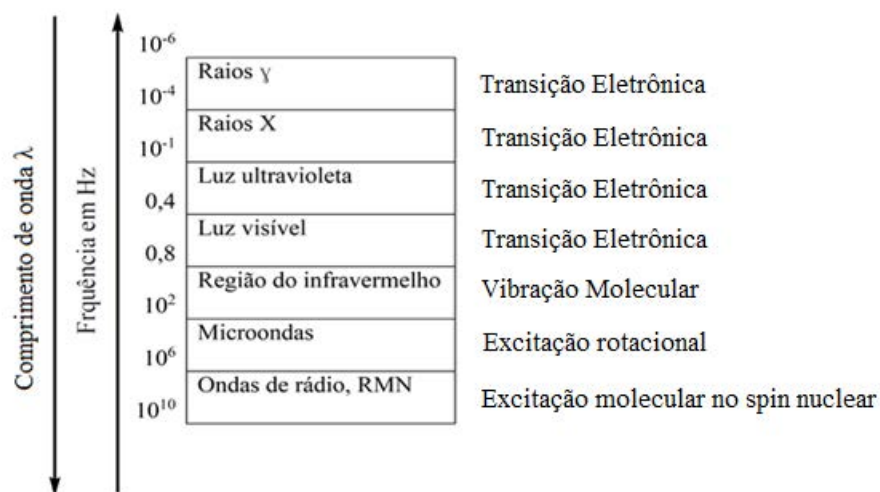


Figura 4: Espectro eletromagnético e a excitação molecular. (Baseado em Bruice [68])

Os espectros vibracionais de compostos de coordenação estão sendo amplamente estudados e seus dados estão sendo publicados na literatura [69-73]. Na química de compostos de coordenação esta técnica é de grande importância, pois através dela é possível identificar as vibrações características do ligante e/ou ânions que geralmente ocorrem na região de média frequência ( $4000 - 600 \text{ cm}^{-1}$ ) e as vibrações características do metal – ligante que aparecem na região de baixa frequência (abaixo de  $600$

$\text{cm}^{-1}$ ) [25, 58]. Nessa faixa do espectro, é possível obter informações sobre a estrutura da esfera de coordenação e a natureza da ligação metal-ligantes, enquanto que na região de média frequência, as informações obtidas estão relacionadas ao efeito de coordenação na estrutura eletrônica do ligante [74-75].

As bandas características de grupos químicos úteis para a identificação da estrutura molecular envolvem frequentemente vibrações acopladas. Em compostos de coordenação contendo íon carboxilato,  $\text{RCO}_2^-$ , pode coordenar com metais em uma série de maneiras, como ligante monodentado, como ligante de quelação, como ligante bidentado em ponte de configuração sin-sin (simétrica-simétrica), sin-anti (simétrica-assimétrica) ou anti-anti (assimétrica-assimétrica), como ligante monoatômico ou com pontos adicionais (Figura 5) [76].

O ânion carboxilato possui duas ligações  $\text{C}=\text{O}$  fortemente acopladas cuja força de ligação é intermediária entre  $\text{C}=\text{O}$  e  $\text{C}-\text{O}$ , sugerindo a ocorrência de ressonância nas ligações. O íon carboxilato dá origem a duas bandas intensas entre  $1.650 - 1.550 \text{ cm}^{-1}$  e provém da deformação axial assimétrica. A outra, mais fraca, observada em torno de  $1.400 \text{ cm}^{-1}$ , provém da deformação axial simétrica. A conversão de um ácido carboxílico em um de seus sais pode confirmar a estrutura do ácido [76].

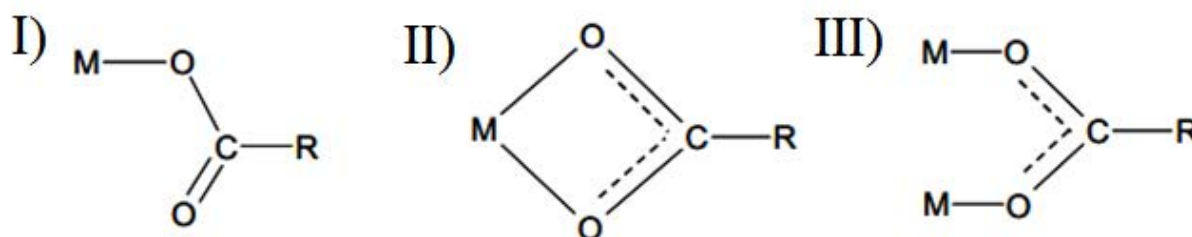


Figura 5: modos de coordenação do íon carboxilato (I) monodentado, (II) quelante-bidentado, (III) em ponte [76].

Através de estudos de espectros no infravermelho de vários acetatos e trifluoroacetatos, além da determinação de estruturas por difração de raios X, Deacon e Phillips [60], observaram que: considerando-se o valor de  $\Delta$  como a diferença entre a frequência de estiramento assimétrico e simétrico do carboxilato [ $(\nu_{\text{assim.}(\text{COO}^-)} - \nu_{\text{sim.}(\text{COO}^-)})$ ], concluíram que, para a estrutura I, os valores de  $\Delta$  são muito maiores do que o observado em compostos iônicos do mesmo ligante. Para compostos envolvendo a estrutura II o valor de  $\Delta$  é bastante inferior àqueles referentes aos compostos de natureza iônica e para a estrutura III esses valores são muito maiores em relação aos compostos bidentados e próximos aos valores iônicos. Para a coordenação de ligações iônicas os valores de  $\Delta$  se assemelham aos valores da coordenação de carboxilatos em ponte, porém esses valores estão mais próximos de  $200 \text{ cm}^{-1}$ . Valores de  $\Delta$  inferiores ou próximo a  $100 \text{ cm}^{-1}$ , são indicativos de quelação.

Gomes et al. [77] sintetizaram, caracterizaram e avaliaram o comportamento térmico e o modo de coordenação entre alguns metais lantanídeos e o ligante ácido glicólico. Os resultados mostraram evidências de que esse ligante se coordena ao metal da maneira quelante-bidentado.

## 2.7 TERRAS RARAS (TR)

A Comissão de Nomenclatura em Química Inorgânica da IUPAC (International Union Pure and Applied Chemistry) recomenda usar a expressão "metais das terras-raras" para os elementos Sc, Y e La-Lu. O termo "série do lantânio" é reservado para os elementos de números atômicos 57 a 71 (La a Lu), e o termo "Lantanídeos" é ainda mais restrito, pela exclusão do lantânio, incluindo-se os elementos de números atômicos 58 a 71 (Ce a Lu).

Os "Lantanídeos" são então os quatorze elementos que seguem o lantânio na tabela periódica, e nos quais os quatorze elétrons 4f são sucessivamente adicionados à configuração do La. O lantânio é o elemento protótipo e, geralmente, apesar da recomendação da IUPAC, o termo "Lantanídeos" inclui o próprio lantânio.

A química das TR é predominantemente iônica e determinada principalmente pelo tamanho de seus cátions trivalentes. Deve-se mencionar ainda que o ítrio apresenta-se também como cátion trivalente semelhante, com o núcleo de gás nobre, e tem raios atômicos e iônicos próximos dos valores dos elementos Tb e Dy. Ele se encontra na natureza acompanhando os lantanídeos e se assemelha aos cátions  $Tb^{3+}$  e  $Dy^{3+}$  em seus compostos.

Os potenciais de ionização são relativamente baixos, de modo que as TR são altamente eletropositivas e seus compostos são essencialmente iônicos. Todos os lantanídeos, formam cátions trivalentes ( $R^{3+}$ ). Alguns lantanídeos podem apresentar os estados +II e +IV, mas estes íons são sempre menos estáveis que os cátions trivalentes.

De um modo geral, na química analítica das terras-raras, pode-se fazer uma aproximação tratando-as como um grupo, com exceção em alguns procedimentos que fazem uso das poucas diferenças químicas marcantes para a minoria das TR. Tanto para os minerais como para os produtos industriais, em se tratando de misturas dos elementos das TR, a sua determinação, de modo geral, tem duplo objetivo:

- 1) determinação das TR totais, como um só grupo
- 2) determinação das TR individuais.

Geralmente a determinação da mistura se faz usando um comportamento geral de precipitação, como oxalato ou hidróxido, ou uma titulação volumétrica com um agente complexante, como, por exemplo, EDTA [78-79].

### 2.7.1 Compostos com o grupo carboxilato

Entre os compostos orgânicos mais simples das TR estão os carboxilatos. Os compostos insolúveis em água, formados pelos ácidos dicarboxílicos, especialmente os oxalatos, têm sido usados por muitos anos para a determinação gravimétrica das TR e tório. Seu uso requer posterior calcinação dos oxalatos para a obtenção dos óxidos, de modo que sua decomposição térmica tem sido estudada com muita atenção. Por outro lado, adiciona-se a esse seu uso prático o fato de o ânion carboxilato funcionar como ligante bidentado, de modo que se pode esperar que os cátions grandes dos lantanídeos exibam alto número de coordenação nos carboxilatos, o que tem levado a intensos estudos para a determinação de suas estruturas complexas [74,78].

### 2.7.2 Monocarboxilatos

A maior parte da literatura descreve somente a preparação dos carboxilatos das terras-raras e sua decomposição térmica, incluindo-se aí a desidratação preliminar dos compostos quando os hidratos são os produtos primários. O método geral de preparação destes compostos consiste em dissolver o óxido, hidróxido ou carbonato preferencialmente para o cério, pela dificuldade de se dissolver o  $CeO_2$  ou de se obter o sesquióxido ( $Ce_2O_3$ ) no ácido carboxílico (usualmente solução concentrada) e evaporar a solução até a cristalização do produto. Quando os carboxilatos são insolúveis em água, como os formiatos, e arilcarboxilatos, os compostos são precipitados. Em outros exemplos, os carboxilatos são extraídos do meio aquoso para um solvente como hidrocarbonetos (ex.: benzeno) e o solvente evaporado até a cristalização ocorrer. Benzeno tem sido usado para a recristalização de muitos carboxilatos de TR de cadeias longas. Uma via muito conveniente para os carboxilatos alifáticos de cadeias longas é por troca de ligante (*Ligand Exchange*), a qual é efetuada simplesmente aquecendo-se os acetatos, mais acessíveis, com o ácido alifático, num diluente tipo hidrocarboneto como benzeno ou então aquecido sob refluxo [78].

## 2.8 DIFRAÇÃO DE RAIOS X PELO MÉTODO DO PÓ

Os raios X constituem uma radiação eletromagnética de comprimento de onda curto produzida pela aceleração ou desaceleração de elétrons de alta energia ou pelas transições de elétrons dos orbitais internos dos átomos. O intervalo de comprimentos de onda dos raios X vai de cerca de 10-5 Å até 100 Å; a espectroscopia de raios X convencional utiliza raios X na região de 0,1 Å até 25 Å (1 Å = 0,1 nm = 10<sup>-10</sup> m) [79].

Da mesma forma que para as outras radiações eletromagnéticas, a interação entre o vetor campo elétrico da radiação X e os elétrons da matéria que a radiação atravessa resulta no espalhamento. Quando os raios X são espalhados pelo ambiente ordenado de um cristal, ocorre a interferência entre os raios espalhados (tanto construtiva quanto destrutiva) porque as distâncias entre os centros espalhadores são da mesma ordem de grandeza que o comprimento de onda da radiação; o resultado é a difração [79].

A difração de raios X também fornece um meio conveniente e prático para a identificação qualitativa de compostos cristalinos. O método de difração de raios X usando amostra policristalina, ou método do pó, é único, porque somente este método analítico é capaz de fornecer informação qualitativa e quantitativa sobre os compostos presentes em uma amostra sólida. Os métodos de raios X de pó estão baseados no fato de que o padrão de difração de raios X é único para cada substância cristalina. Assim, se é encontrada uma concordância exata entre o padrão produzido pela amostra desconhecida e o de uma amostra conhecida, então a identidade química da amostra desconhecida pode ser atribuída [79].

## 3 OBJETIVOS

O objetivo desse trabalho, em uma primeira etapa, foi a síntese de complexos do fármaco Ibuprofeno com íons lantanídeos (III) pesados e ítrio (III), no estado sólido. Em uma segunda etapa foi realizar a caracterização térmica e espectroscópica desses compostos utilizando-se: Análise termogravimétrica (TG), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), complexometria com EDTA, difração de raios X (DRX), as técnicas acopladas TG-FTIR e realizar um ensaio biológico para verificar a atividade citotóxica/proliferativa dos compostos sintetizados.

As técnicas termoanalíticas em conjunto com a técnica de complexometria com EDTA foram utilizadas para verificar algumas de suas propriedades, tais como estequiometria, estabilidade térmica, etapas de decomposição térmica e entalpia de desidratação dos complexos formados, decorrente do aquecimento da amostra em determinada atmosfera, análise dos voláteis liberados e teor de metal presente nos complexos.

Para avaliar os modos de coordenação do ligante ibuprofeno aos metais, foi utilizada a técnica de espectroscopia no infravermelho (FTIR). A técnica de DRX foi utilizada para verificar a cristalinidade dos compostos sintetizados.

A segunda etapa do trabalho foi a realização dos ensaios biológicos a fim de verificar a citotoxicidade/proliferação de células utilizando MTT (brometo de 3-[4,5- dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio) para reagir com as desidrogenases mitocondriais presentes apenas em células metabolicamente ativas, isto é, células vivas, resultando na produção de cristais de Formazan e assim verificar a viabilidade celular.

## **4 PARTE EXPERIMENTAL**

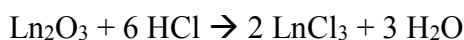
### **4.1 PREPARO DA SOLUÇÃO DE IBUPROFENO**

O fármaco foi adquirido do fornecedor (Aldrich) em sua forma ácida com um teor de pureza de  $\geq 98\%$  na forma de racemato. Uma solução do sal de sódio do ibuprofeno foi preparada através da neutralização adicionando-se, sob agitação, uma suspensão aquosa, 1000 mg (4,845 mmol) de ibuprofeno (Aldrich) a 49 mL de uma solução de hidróxido de sódio  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  em pH próximo de 8. Após essa neutralização a solução resultante foi filtrada para que pudesse tirar qualquer vestígio de fármaco não dissolvido.

### **4.2 PREPARO DAS SOLUÇÕES DOS ÍONS METÁLICOS**

Nesta etapa, as soluções dos cloretos de lantanídeos foram preparadas reagindo-se uma massa de 100 mg dos óxidos de lantanídeos (III), em cerca de 5 gotas de HCl concentrado, em um béquer de 400 mL. O excesso do ácido foi eliminado através de diversos ciclos de evaporação com adição de

água destilada para que a forma ácida do ibuprofeno (*Hibu*) não precipitasse nas etapas subsequentes. A reação ocorrente está mostrada abaixo:



Sendo  $\text{Ln}_2\text{O}_3$  a fórmula molecular que representa os óxidos de lantanídeos (III) com exceção do Térbio que possui fórmula molecular ( $\text{Tb}_4\text{O}_7$ ).

### 4.3 PREPARO DOS COMPLEXOS

Com o preparo das duas soluções a terceira etapa da síntese pode ser iniciada fazendo-se reagir a solução  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$  do sal de sódio de ibuprofeno, com a solução dos cloretos de lantanídeos. Esse processo foi realizado adicionando-se de forma lenta e sob agitação constante a solução do sal de sódio na solução do cloreto de lantanídeo.

Os complexos foram obtidos pela da precipitação total de sólidos brancos, que foram filtrados em papel de filtro Whatman 42. Diversas lavagens com água fria foram realizadas a fim de retirar qualquer excesso de cloreto que pudesse estar adsorvido ao precipitado. Para verificar a eliminação de todo o cloreto, foi realizado teste qualitativo para cloreto com solução de  $\text{AgNO}_3$ .

Por último os precipitados foram recolhidos e estocados em um dessecador até o momento da análise para a remoção de toda a água fracamente ligada ao complexo.

### 4.4 TERMOGRAVIMETRIA (TG) E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL (DTA)

As medidas de TG-DTA foram obtidas utilizando-se o equipamento SDT Q2960 da TA instruments. Este equipamento é capaz de operar de  $25^\circ\text{C}$  até  $1600^\circ\text{C}$ . Para a análise dos complexos sintetizados, utilizou-se um cadinho de  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$  ( $40 \mu\text{L}$ ), pois este é capaz de suportar elevadas temperaturas, com uma razão de aquecimento de  $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ . Os termopares para a amostra e referência são de Pt / Pt-Rh 13% (m/m). Foi utilizada uma massa de amostra próxima a 5mg sob uma

atmosfera de ar com vazão de  $100 \text{ mL min}^{-1}$  entre intervalo de temperatura de  $25 \text{ }^{\circ}\text{C} - 800 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . O equipamento foi calibrado conforme recomendação do fabricante.

#### **4.5 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)**

Todas as análises foram realizadas no equipamento DSC-Q10 da TA Instruments. Como suporte de amostra e como referências foram utilizados cadinhos de alumínio de  $40 \mu\text{L}$  com tampa perfurada, submetidos a uma razão de aquecimento de  $20 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , massa de amostra de aproximadamente  $3 \text{ mg}$  e atmosfera de ar sintético com uma vazão de  $100 \text{ mL min}^{-1}$ .

Para esse tipo de análise foi necessário operar o equipamento até  $250 \text{ }^{\circ}\text{C}$  aproximadamente, pois os eventos térmicos que eram relevantes estavam até essa temperatura.

#### **4.6 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO**

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro com transformada de Fourier, modelo Nicolet iS10 FT-IR, com resolução de  $4 \text{ cm}^{-1}$ , na região compreendida entre  $4000-600 \text{ cm}^{-1}$ , usando acessório para a técnica de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de germânio (Ge).

#### **4.7 TITULAÇÃO COMPLEXOMÉTRICA COM EDTA**

Para a determinação da quantidade de íons metálicos presentes nos complexos, foi utilizada a técnica de titulação complexométrica que consistiu em usar solução de EDTA como titulante. Esse procedimento foi realizado com bureta de pistão digital com precisão de  $1 \times 10^{-2} \text{ mL}$ .

O preparo das soluções a serem tituladas foi realizado da seguinte maneira: Primeiramente foi pesado uma massa de  $50 \text{ mg}$  de cada complexo sintetizado com auxílio de uma balança analítica de



precisão 0,1mg. Em seguida as amostras foram levadas a uma mufla para serem calcinadas por um período de 30 minutos a uma razão de aquecimento de  $30^{\circ}\text{C min}^{-1}$  em uma atmosfera de ar com o intuito de se eliminar toda a matéria orgânica ali existente e chegar aos respectivos óxidos.

Assim como descrito anteriormente no item 4.2 (Preparo das soluções dos íons metálicos  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) foi necessário fazer uma solução de cloreto de lantanídeo novamente, pois os óxidos são insolúveis em solução aquosa.

Com as soluções prontas, cada uma foi transferida para um balão volumétrico e tiveram seu volume completado até 50 mL. A titulação ocorreu em triplicata, utilizando alíquotas de 10 mL de cada uma dessas soluções, na qual foram tituladas por uma solução padrão de EDTA  $0,01 \text{ mol L}^{-1}$  preparada anteriormente, utilizando alaranjado de xilenol como indicador metalocrômico que trabalha na faixa de pH 6 [80].

## **4.8 DIFRATOMETRIA DE RAIOS X PELO MÉTODO DO PÓ**

As medidas de difração de raios X foram realizadas a temperatura ambiente em um difratômetro multiusuários da marca Rigaku, modelo D/MAX-2100PC, da UNESP de Bauru, com radiação  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,5405 \text{ \AA}$ ) e filtro de Ni para eliminação da radiação  $\text{K}\beta$ . A amostra se encontrava na forma de pó e foi utilizada fenda com abertura de 10mm, com corrente de 20mA e um potencial de 40kV. A varredura do detector foi feita de  $10$  a  $80^{\circ}$  com velocidade de  $2^{\circ} \text{ min}^{-1}$ .

## **4.9 ANÁLISE DOS GASES LIBERADOS POR TG-FTIR**

Os experimentos de TG-FTIR foram realizados utilizando um analisador termogravimétrico, Mettler TG-DSC, acoplado a um espectrômetro de infravermelho, iS10 Nicolet FT-IR Spectrometer. A linha de transferência consiste em um tubo de aço inoxidável de 120 cm de comprimento (2 mm de diâmetro interno), aquecida a uma temperatura constante de  $250^{\circ}\text{C}$ . As medidas de FTIR foram realizadas com um detector DTGS em uma célula de gás especialmente desenvolvida, aquecida a uma temperatura constante de  $250^{\circ}\text{C}$ . Os compartimentos do interferômetro e da célula de gás foram purgados com gás  $\text{N}_2$ .

## **4.10 ENSAIO BIOLÓGICO**

### **4.10.1 Recrutamento de indivíduos saudáveis voluntários**

Participaram deste estudo dez indivíduos saudáveis recrutados em Banco de Sangue. O critério de inclusão foi a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de exclusão foram: presença de qualquer doença infecciosa, inflamatória ou neoplasia, ou gravidez. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências de Bauru UNESP (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE # 20497414.0.0000.5398). Consentimento informado por escrito para participação e publicação dos dados foram obtidos e assinados por todos os participantes.

### **4.10.2 Obtenção de células mononucleares do sangue periférico (PBMC)**

Sangue periférico de indivíduos saudáveis foi obtido por punção venosa, sendo 10 mL colocados em tubos estéreis contendo 20 U/mL de heparina. As células mononucleares foram recuperadas por meio de separação em gradiente de densidade, utilizando Histopaque®-1077 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) e, logo após, lavadas com meio de cultura RPMI 1640 (Gibco Laboratories, Grand Island, N.Y.) por 10 min a 1500 rpm. Após este procedimento, as células foram ressuspensas em meio de cultura RPMI 1640 suplementado com 2,0 mM de L-glutamina (Sigma Chemical Co. St Louis, MO, USA), 40 mg/mL de gentamicina e 20% de soro bovino fetal inativado (meio RPMI completo). A contagem celular foi realizada com Turk e a viabilidade de PBMCs foi verificada por incorporação de Azul de Tripán 0,1%. A concentração celular foi ajustada para  $10^6$  células/mL.

### **4.10.3 Ensaio de citotoxicidade**

O MTT (brometo de 3-[4,5- dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio) é um sal solúvel em água. O mesmo reage com as desidrogenases mitocondriais presentes apenas em células metabolicamente ativas, isto é, células vivas, resultando na produção de cristais de Formazan de cor roxa, insolúveis em

água. Esse sal é, portanto, utilizado para verificar a viabilidade celular. PBMCs ( $10^6$  células/mL) foram estimuladas com diferentes concentrações de cada composto a ser testado e, incubadas por 96 horas a  $37^\circ\text{C}$  em 5%  $\text{CO}_2$ . Após incubação, a placa de cultura foi centrifugada por 5 minutos à 1500 rpm. O sobrenadante foi desprezado e as células ressuspensas em meio RPMI completo contendo MTT (5 mg/mL). A placa foi incubada por mais 2 horas a  $37^\circ\text{C}$  em 5%  $\text{CO}_2$  e, após este período, centrifugada por 5 minutos a 1500 rpm. O sobrenadante foi retirado e as células foram ressuspensas em 100 uL de Dimetilsulfóxido (DMSO) por poço. Após 5 minutos, a placa foi lida em leitor de ELISA a 540nm. O índice de citotoxicidade (IC) foi obtido a partir da razão entre a cultura teste, estimulada pelos compostos e, a cultura controle, contendo apenas células. Foram considerados citotóxicos valores significativamente menores que os valores obtidos nas culturas controle. Do mesmo modo, consideramos atividade proliferativa valores significativamente maiores que os valores obtidos na CC.

#### **4.10.4 Análise estatística**

A comparação entre os dois grupos pareados foi realizada pelo teste t-pareado. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software. Inc., San Diego, Califórnia, EUA) e  $p < 0,05$  foi estabelecido para significância estatística [81].

## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1 ANÁLISE TÉRMICA DO IBUPROFENO**

As curvas TG-DTA e TG/DTG do fármaco ibuprofeno estão apresentadas na Figura 6. As curvas mostram que o ibuprofeno apresenta perda de massa em apenas uma etapa e também, dois eventos na curva DTA. O primeiro evento da curva DTA é correspondente ao ponto de fusão do ibuprofeno ( $76^\circ\text{C}$ ) confirmado pelo pico endotérmico, e também por não variar a massa da amostra. A decomposição térmica ocorre entre  $125^\circ\text{C}$  e  $255^\circ\text{C}$  com um pico endotérmico em  $240^\circ$  na curva DTA. A variação observada na curva TG, por volta de  $75^\circ\text{C}$  é referente a acomodação da amostra durante a fusão.

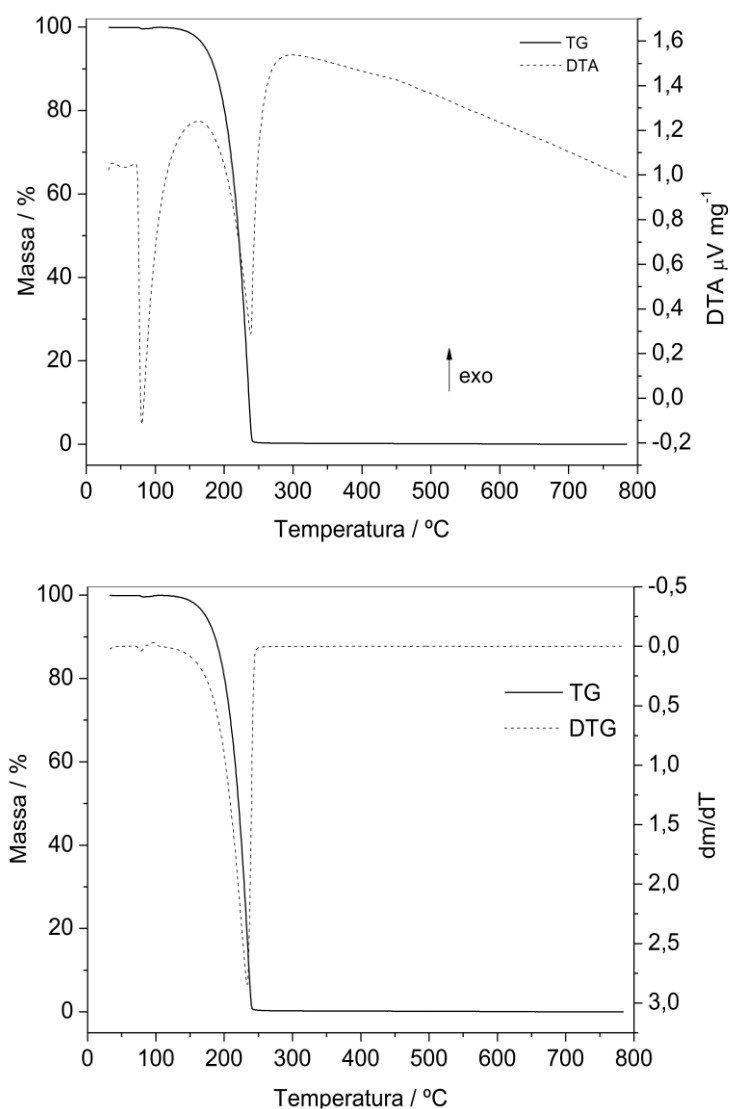


Figura 6: Curva TG-DTA e TG/DTG do ibuprofeno (massa inicial = 4,8913 mg)

A Curva DSC do ibuprofeno é apresentada na Figura 7. A análise foi feita utilizando dois ciclos de aquecimento até temperatura próxima a decomposição térmica do ibuprofeno (125°C). Utilizando-se a equação de Van't Hoff foi possível calcular a pureza do fármaco bem como a energia envolvida na fusão do fármaco. O primeiro aquecimento mostra um único evento relacionado a fusão do fármaco, apresentando um  $\Delta H= 31,71 \text{ kJ/mol}$ . No resfriamento, não foi observado nenhum evento, ou seja, o ibuprofeno após fundido, não se recristaliza. O segundo ciclo de aquecimento também não mostrou nenhum evento, confirmando que o composto após fundido não apresenta nenhuma mudança em suas características físicas [55].

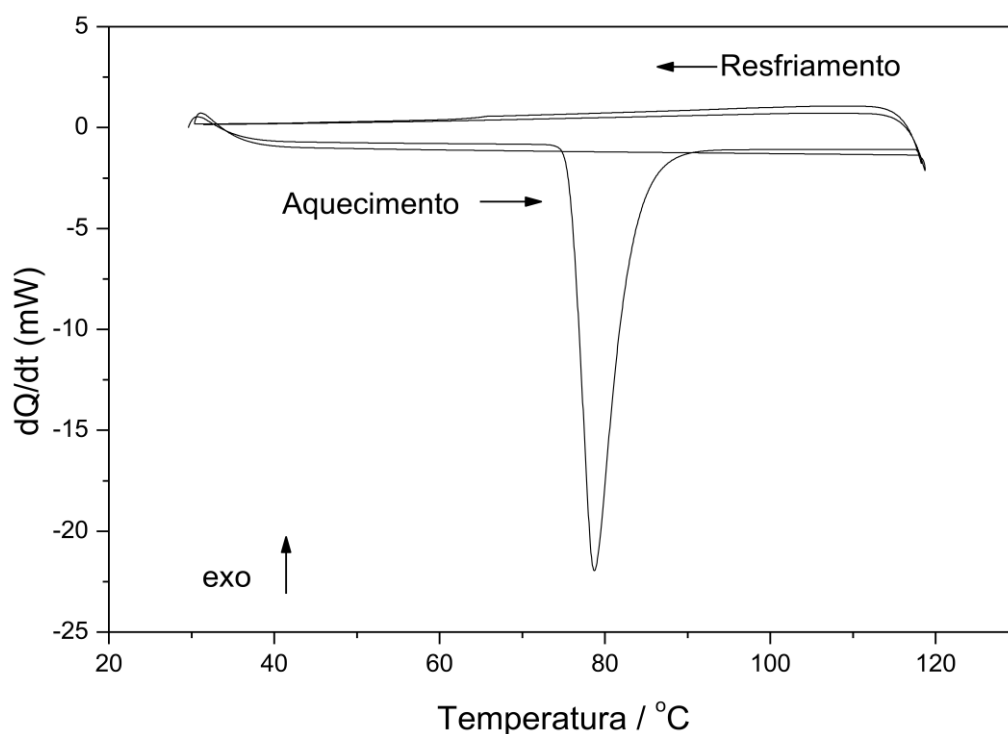


Figura 7: Curva DSC do fármaco ibuprofeno (massa inicial = 3,1201 mg)

## 5.2 ANALISE TÉRMICA DOS COMPOSTOS

As curvas TG-DTA simultâneas e TG-DTG dos compostos são mostradas nas Figuras 8-16. Estas curvas mostram que o composto de Gd e Tb se apresentaram hidratados e os demais compostos (Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Y) foram obtidos no estado anidro.

Por apresentarem similaridades em seus perfis de decomposição térmica a discussão será feita em conjunto, porém dividida em dois grupos, os compostos hidratados (Gd e Tb) e os anidros (Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Y).

Os resultados termoanalíticos e aqueles provenientes da técnica de complexometria dos compostos com os lantanídeos pesados são exibidos na Tabela 1. Estes dados permitiram estabelecer a estequiometria dos compostos, que estão de acordo com a fórmula geral  $[Ln(L)_3] \cdot nH_2O$ , onde Ln= lantanídeos; L= ibuprofeno e n= número de moléculas de água.

### 5.2.1 Termogravimetria (TG) e Análise térmica diferencial (DTA) dos complexos de Ibuprofeno com gadolínio e térbio

As curvas TG-DTA simultânea e TG/DTG dos compostos são apresentadas nas Figuras 8-9. As curvas TG-DTA mostram que os compostos se apresentaram com 1 (Gd) e 0,5 (Tb) molécula de água de hidratação. A decomposição térmica desses compostos após a desidratação ocorreu em quatro e três etapas respectivamente.

No composto de gadolínio (Gd) a primeira perda de massa observada até temperatura próxima de 97 °C e é correspondente a desidratação. Esse evento ocorre em uma única etapa. As três seguintes perdas de massa do composto anidro são correspondentes a decomposição do ligante orgânico e a quarta etapa é correspondente a oxidação da matéria orgânica remanescente.

O composto apresentou estabilidade térmica de 159°C, temperatura essa que se inicia a segunda perda de massa que ocorre na faixa de temperatura de 159 a 237°C em uma única etapa, com o pico exotérmico correspondente na curva DTA em 199°C. A terceira perda de massa ocorre na faixa 237 a 531°C em uma única etapa com eventos endotérmicos e exotérmicos sobrepostos sem evidência de formação de um pico na curva DTA, pois a energia resultante não foi suficiente para haver a formação de um pico. A quarta e quinta perda de massa ocorreram na faixa de temperatura de 531 a 623°C e 623 a 800°C, respectivamente. Esses eventos apresentaram a formação de um pico exotérmico na curva DTA em temperatura de 542 °C e 621°C respectivamente. A quinta perda de massa é atribuída a oxidação da matéria orgânica remanescente e está associada ao pico exotérmico em sua respectiva curva DTA.

No composto de térbio (Tb) a primeira perda de massa é observada até temperatura próxima de 92 °C para esse composto é correspondente a desidratação. Esse evento ocorre em uma única etapa.

As curvas TG-DTA e TG/DTG do composto anidro mostra que os eventos de decomposição térmica ocorrem em três etapas consecutivas com alguns eventos sobrepostos.

A segunda e terceira etapas de decomposição térmica estão relacionadas à decomposição do ligante orgânico. A segunda etapa acontece com uma única reação conforme pode ser visto na curva TG-DTG, no intervalo de temperatura de 152-208°C. A terceira perda ocorre por de um mecanismo complexo de decomposição térmica. Existem alguns eventos sobrepostos que ocorrem nessa etapa, que resultam em um pequeno evento exotérmico associado na curva DTA, resultante de reações endotérmicas e exotérmicas que ocorrem simultaneamente e ocorrem na faixa de temperatura de 208-486°C. A quarta e última etapa ocorre na faixa de temperatura de 486-800°C é atribuída a oxidação da

matéria orgânica remanescente e ocorre através de duas etapas sobrepostas, no qual está associada ao pico exotérmico intenso em sua respectiva curva DTA.

**Tabela 1:** Dados Analíticos dos Compostos

Compostos	Metal / %			Ligante / %		Água / %		Resíduo Final / %			
	Massa (mg)	Calc.	TG	EDTA	Calc.	TG	Calc.	TG	Calc.	TG	Oxide
[Gd( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].1H <sub>2</sub> O	6,4012	19,86	20,40	20,11	77,18	76,56	2,27	1,84	22,82	23,44	Gd <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
[Tb( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].0,5H <sub>2</sub> O	5,3049	20,20	19,94	19,90	75,10	74,96	1,15	1,58	23,75	23,46	Tb <sub>4</sub> O <sub>7</sub>
[Dy( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	5,1604	20,65	21,59	21,33	75,16	75,21	-	-	23,86	24,79	Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
[Ho( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	5,2250	21,03	20,37	20,87	75,89	76,67	-	-	24,10	23,33	Ho <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
[Er( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	5,0144	21,28	21,23	21,02	75,57	75,72	-	-	24,43	24,28	Er <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
[Tm( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	5,1484	21,44	21,37	21,12	75,51	75,60	-	-	24,49	24,41	Tm <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
[Yb( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	5,5841	21,85	21,10	21,19	75,12	75,95	-	-	24,88	24,03	Yb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
[Lu( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	5,5061	22,04	22,34	22,07	74,93	74,59	-	-	25,06	25,41	Lu <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
[Y( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	6,0682	12,36	13,08	12,85	82,72	81,80	-	-	15,70	16,61	Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub>

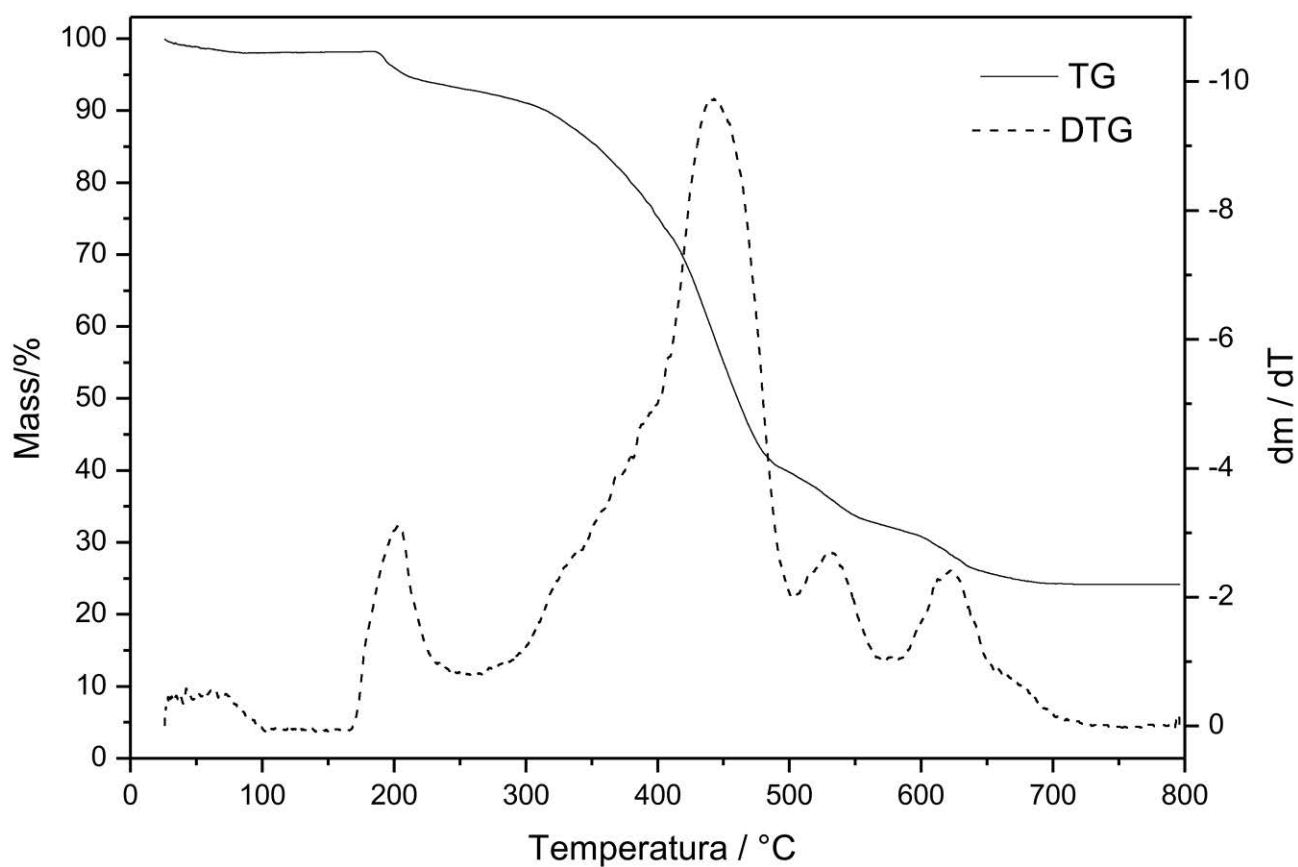
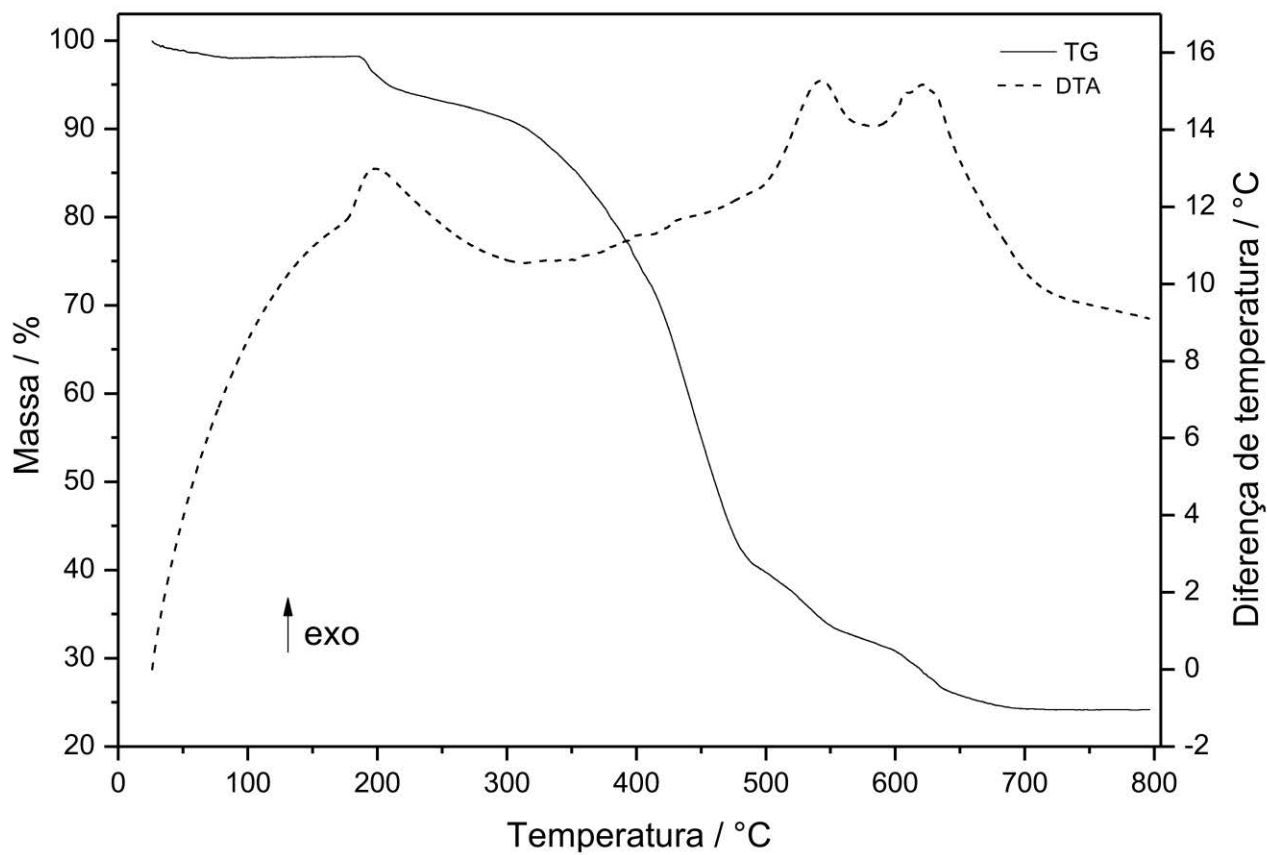


Figura 8: Curva TG-DTA e TG-DTG do composto  $[Gd(ibu)_3] \cdot 1H_2O$



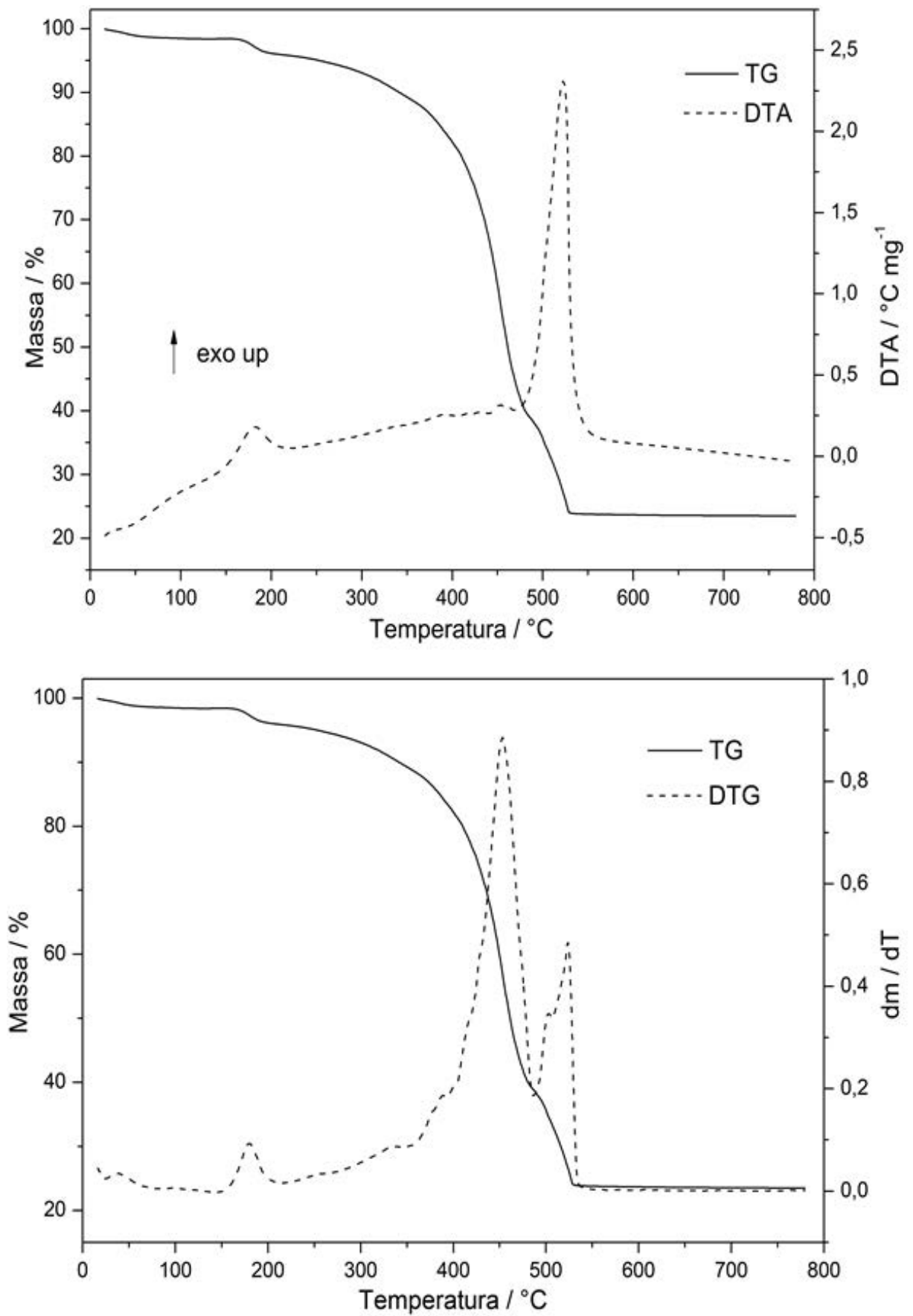


Figura 9: Curva TG-DTA e TG-DTG do composto  $[Tb(ibu)_3] \cdot 0,5H_2O$

## 5.2.2 Termogravimetria (TG) e Análise térmica diferencial (DTA) dos complexos de Ibuprofeno com disprósio, hólmio, érbio, túlio, itérbio, lutécio e ítrio.

As curvas TG-DTA simultâneas e TG/DTG dos compostos são apresentadas nas Figuras 10-16. As curvas TG-DTA mostram que todos os compostos se apresentaram na forma anidra, e sua decomposição térmica ocorre em quatro etapas consecutivas e/ou sobrepostas, apesar das curvas DTG indicarem um maior número de etapas. Sugere-se assim, que o processo de decomposição térmica observado nos compostos ocorre por um mecanismo muito mais complexo do que o observado nas curvas TG.

Para todos os compostos as três primeiras perdas de massa são correspondentes a decomposição do ligante orgânico e a quarta etapa é correspondente a oxidação da matéria orgânica remanescente.

A primeira perda de massa, tem início nas temperaturas de 151°C (Dy); 158°C (Ho); 151°C (Er); 160°C (Tm); 158°C (Yb); 169°C (Lu); 175°C (Y) e ocorrem em uma única etapa, com o pico exotérmico correspondente na curva DTA. Essas temperaturas correspondem a estabilidade térmica de cada composto.

A segunda e terceira perda de massa de cada composto ocorre em mais de uma etapa com eventos endotérmicos e exotérmicos sobrepostos observadas até a temperatura de 502°C (Dy); 508°C (Ho); 509°C (Er); 515°C (Tm); 520°C (Yb); 528°C (Lu); 529°C (Y). Devido a estes eventos ocorrendo simultaneamente, os picos não ficam evidentes na curva DTA em alguns dos compostos, pois a energia resultante não foi suficiente para haver a formação de um pico. Nesses casos que não apresentam um pico, há formação de uma exoterma. No composto de Dy, Ho e Er, não há evidência da formação de pico na curva DTA em nenhuma das duas perdas de massa. No composto de Tm e Y os picos exotérmicos de cada etapa são observados em temperatura de 360°C, 492°C e 355°C e 520°C respectivamente, sendo em todos os casos a menor temperatura correspondente a segunda e a maior a terceira perda de massa. No composto de Yb a segunda perda de massa apresenta pico exotérmico na temperatura de 359°C e não há evidência de formação de pico na terceira perda de massa. No composto de Lu acontece o inverso ao observado no composto de Yb. Na segunda perda de massa não há evidência de formação de pico e a terceira perda apresenta pico exotérmico em temperatura de 507°C. A quarta perda de massa é correspondente a oxidação da matéria orgânica remanescente em todos os casos. As curvas TG-DTA e TG-DTG mostram que esse evento ocorre em uma etapa, com um pico exotérmico intenso na curva DTA.

Um caso particular acontece no composto de ítrio, esse composto apresenta uma perda de massa que ocorre desde a temperatura inicial da análise até uma temperatura 175°C. Conforme mostrado na

curva TG há uma ligeira perda de massa na curva, o que poderia indicar que o composto se apresentava na forma hidratada. No entanto, a curva DTG não apresenta nenhum pico referente a essa ligeira perda de massa que ocorre. Esse fato pode ser explicado que o composto apresentou água superficial, pois pode não ter secado completamente até o momento da análise. Os dados com intervalos de temperatura, porcentagens de perda de massa e temperatura dos picos estão sumarizados na Tabela 2.

**Tabela 2:** Intervalo de temperatura dos eventos térmicos  $\theta$ , porcentagens de perdas de massa e temperaturas de picos observadas em cada etapa da curva TG-DTA dos compostos.

Compostos		Etapas				
		Primeira	Segunda	Terceira	Quarta	Quinta
[Gd( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].1H <sub>2</sub> O	$\theta^{\circ}\text{C}$	25-97	159 - 237	237 – 531	531 – 623	623 - 800
	Perda / %	1,84	7,02	55,52	7,92	4,26
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	-	199 (exo)	-	542 (exo)	621 (exo)
[Tb( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].0,5H <sub>2</sub> O	$\theta^{\circ}\text{C}$	25-92	152 - 208	208 - 486	486 - 800	-
	Perda / %	1,58	2,46	57,10	15,40	-
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	-	182 (exo)	452 (exo)	522 (exo)	-
[Dy( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	$\theta^{\circ}\text{C}$	151 - 239	239 - 340	340 - 502	502 - 800	-
	Perda / %	5,59	7,02	46,91	15,69	-
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	206 (exo)	-	-	556 (exo)	-
[Ho( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	$\theta^{\circ}\text{C}$	158 – 225	225 – 370	370 – 508	508 – 800	-
	Perda / %	4,62	11,79	44,74	15,52	-
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	201 (exo)	-	-	545 (exo)	-
[Er( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	$\theta^{\circ}\text{C}$	151 - 223	223 - 386	396 - 509	509 - 1000	-
	Perda / %	7,51	22,77	24,89	20,55	-
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	192 (exo)	-	-	559 (exo)	-
[Tm( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	$\theta^{\circ}\text{C}$	160 - 227	227 – 385	385 – 515	515 - 1000	-
	Perda / %	3,69	15,24	42,71	13,95	-
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	203 (exo)	360 (exo)	492 (exo)	551(exo)	-
[Yb( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	$\theta^{\circ}\text{C}$	158 – 227	227 – 278	278 – 520	520 - 800	-
	Perda / %	5,39	12,22	45,96	12,40	-
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	194 (exo)	359 (exo)	-	551 (exo)	-
[Lu( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	$\theta^{\circ}\text{C}$	169 – 232	232 – 373	373 – 528	528 – 800	-
	Perda / %	2,90	9,09	53,02	9,58	-
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	201 (exo)	-	507 (exo)	556 (exo)	-
[Y( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	$\theta^{\circ}\text{C}$	175 – 233	233 – 375	375 -529	529 – 800	-
	Perda / %	4,44	9,58	58,82	10,55	-
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	205 (exo)	355 (exo)	520 (exo)	558 (exo)	-

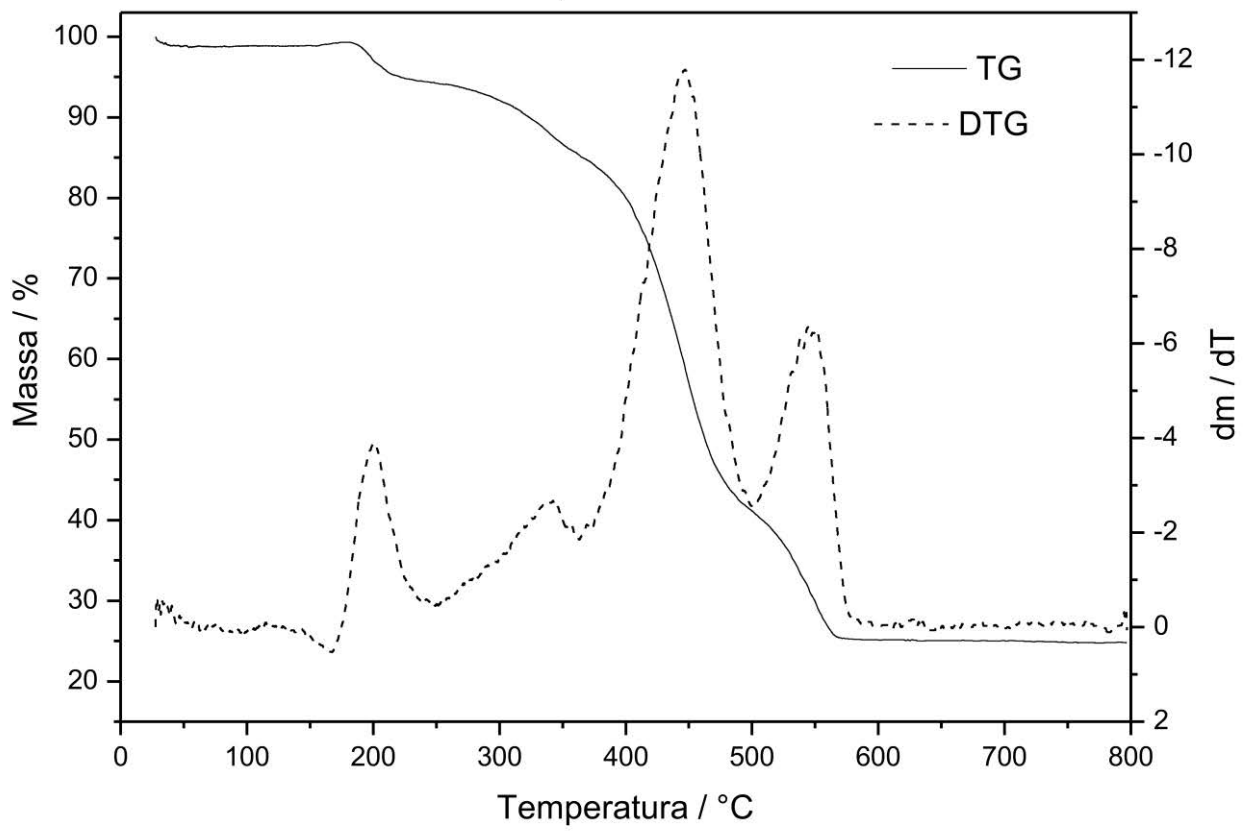
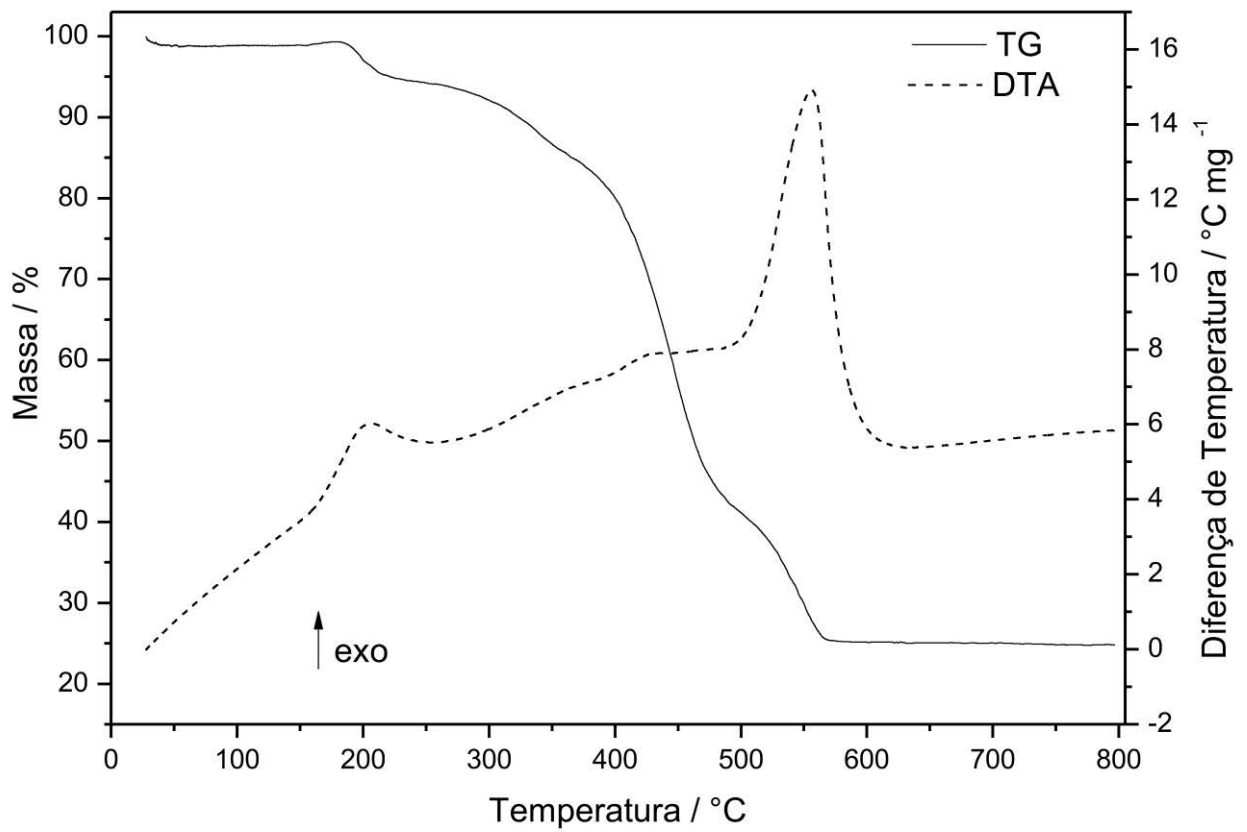


Figura 10: Curva TG-DTA e TG-DTG do composto  $[Dy(ibu)_3]$

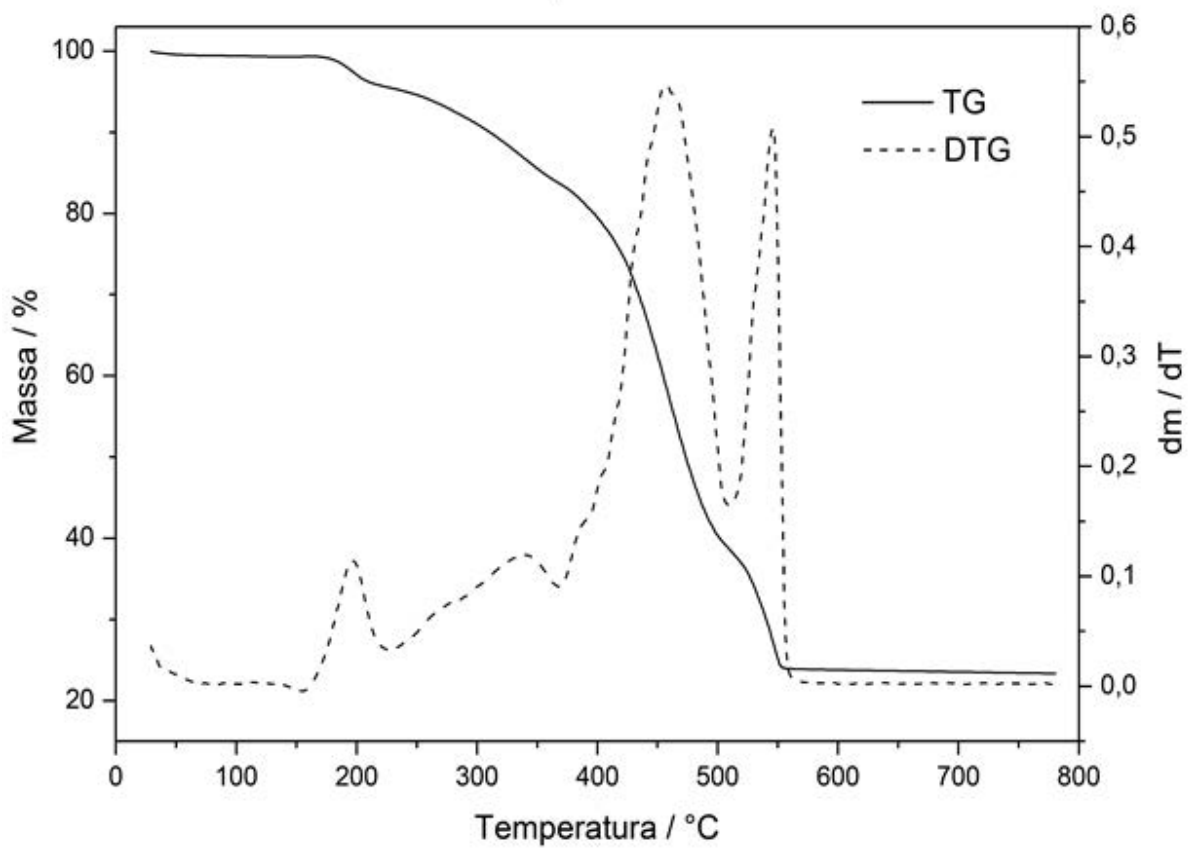
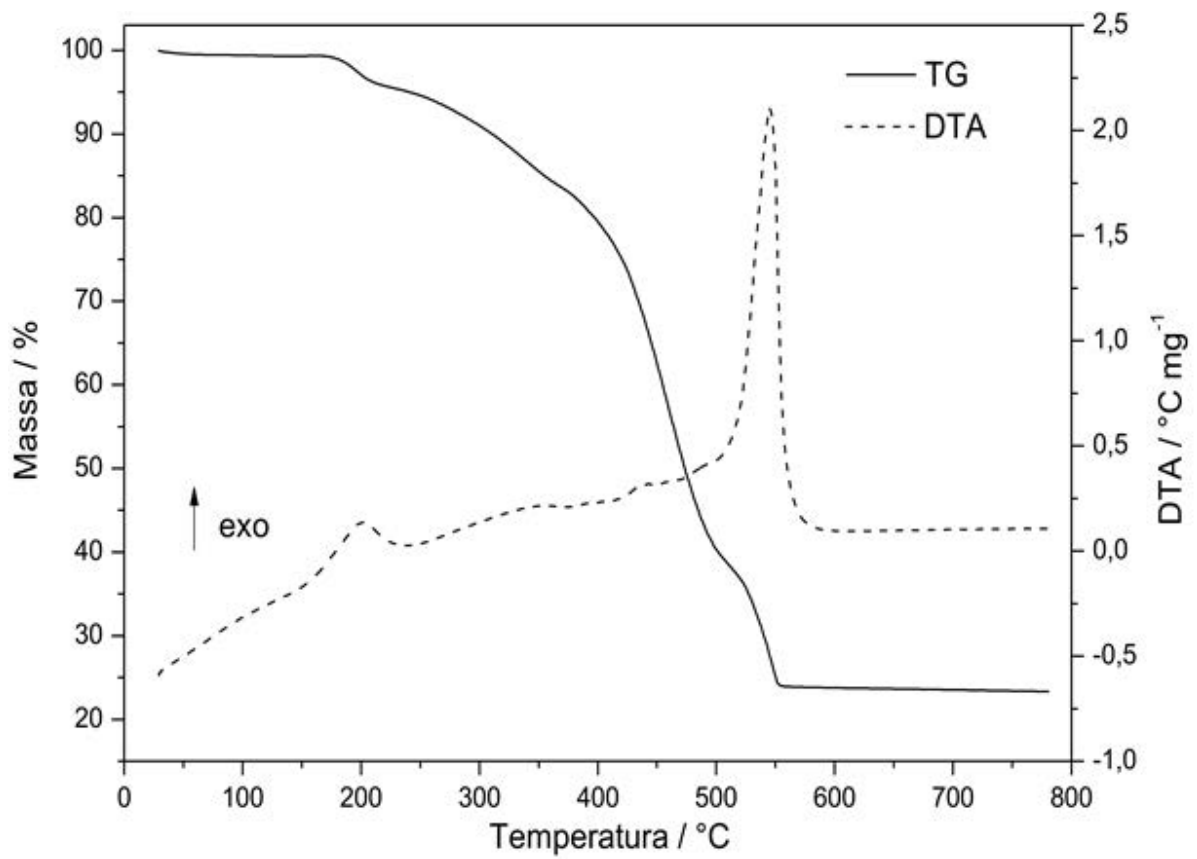


Figura 11: Curva TG-DTA e TG-DTG do composto  $[\text{Ho}(\text{ibu})_3]$

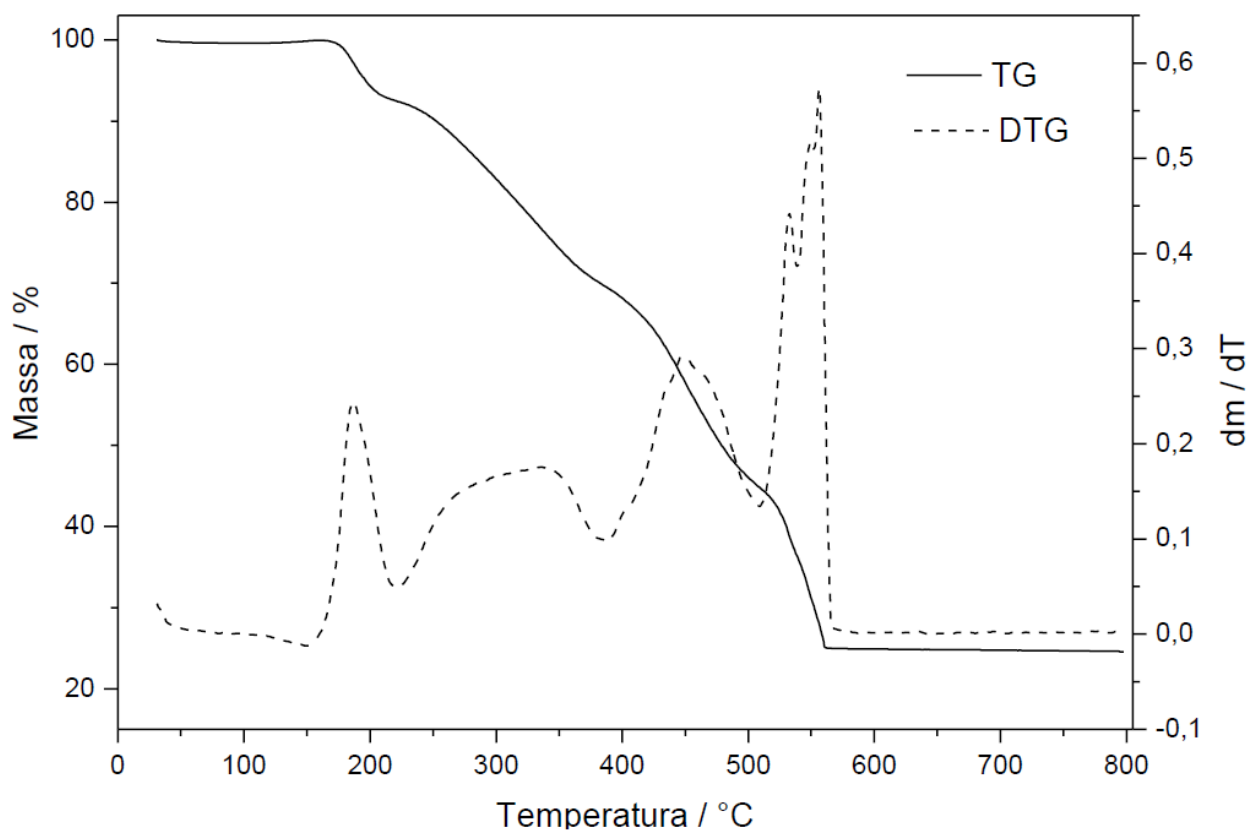
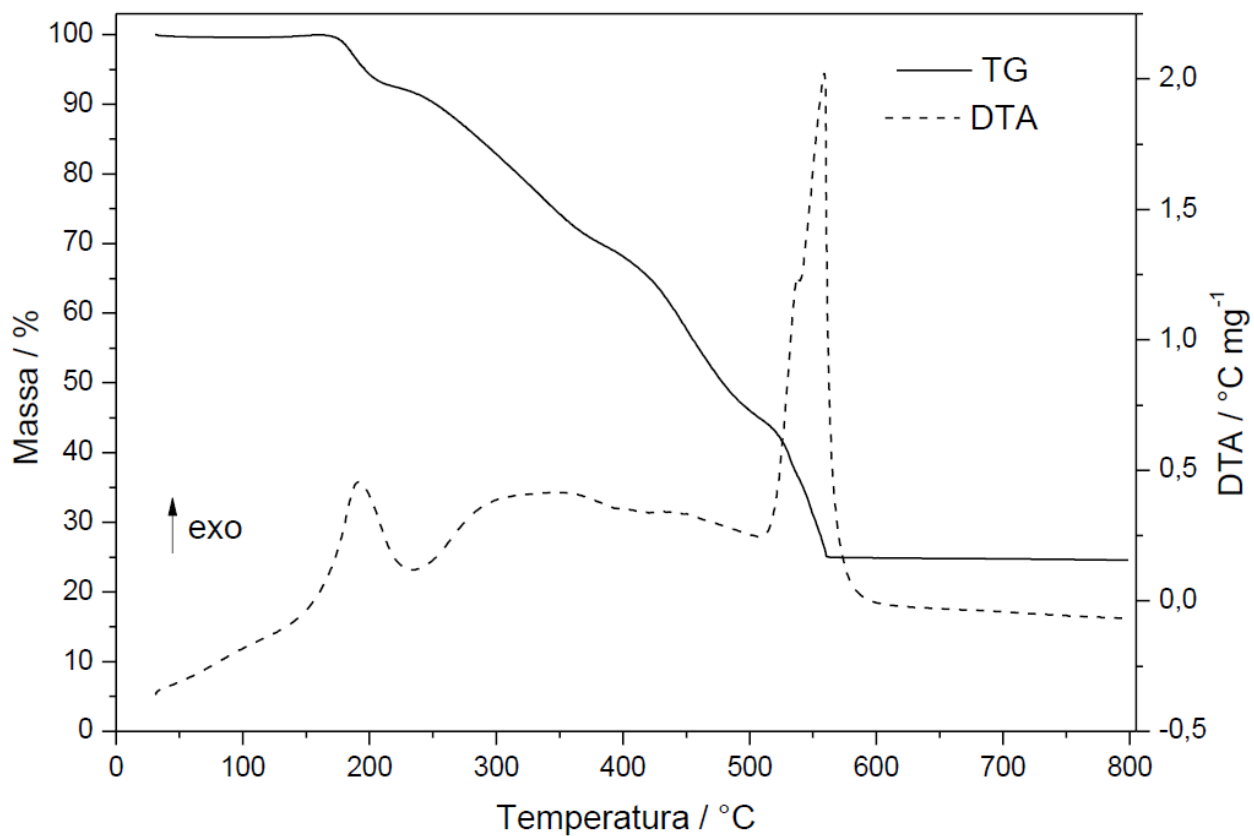


Figura 12: Curva TG-DTA e TG-DTG do composto  $[Er(ibu)_3]$

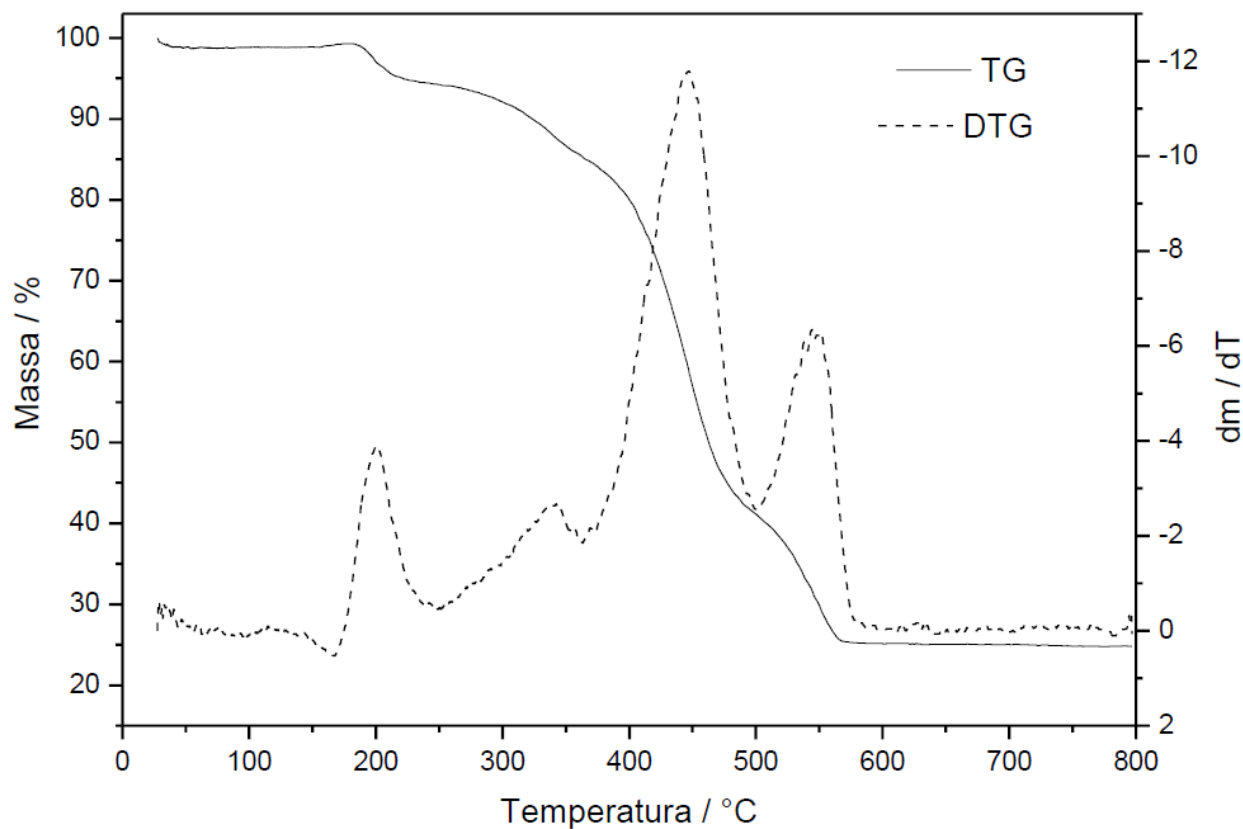
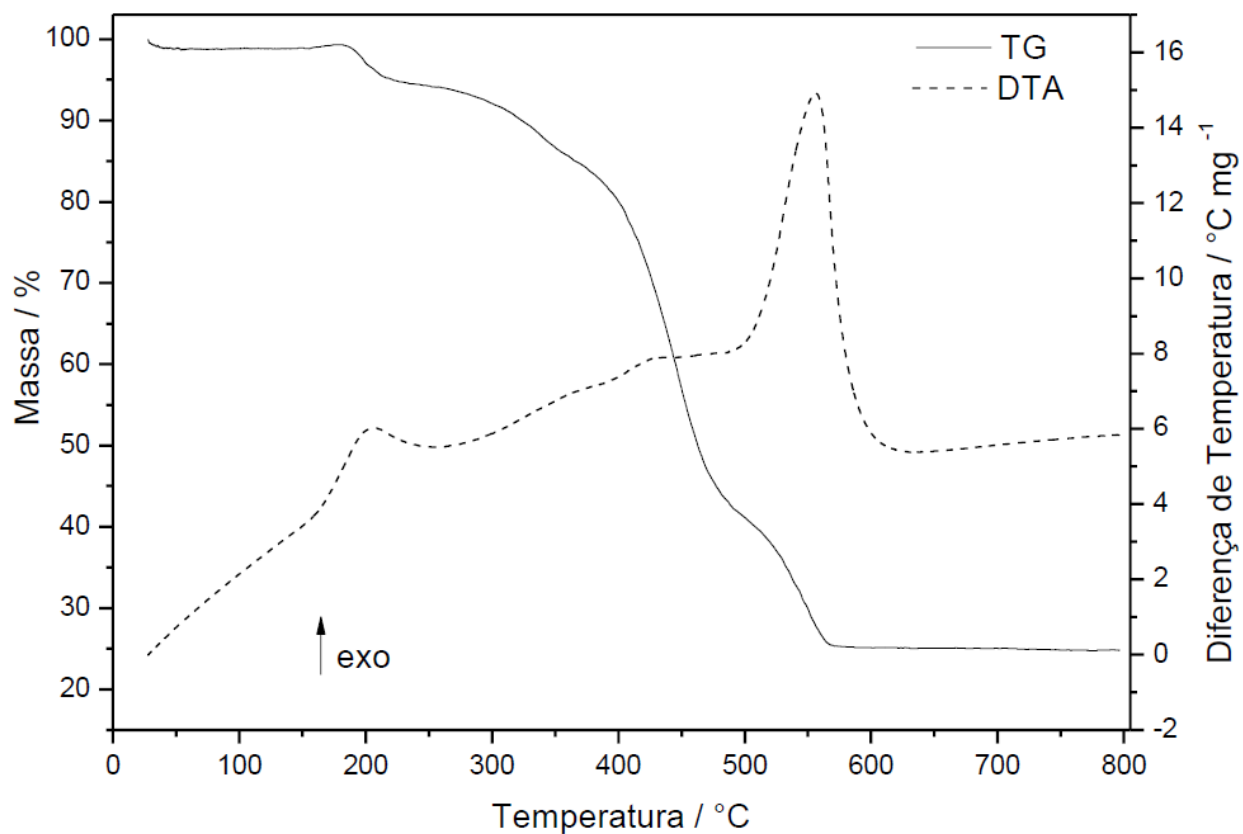


Figura 13: Curva TG-DTA e TG-DTG do composto  $[Tm(ibu)_3]$

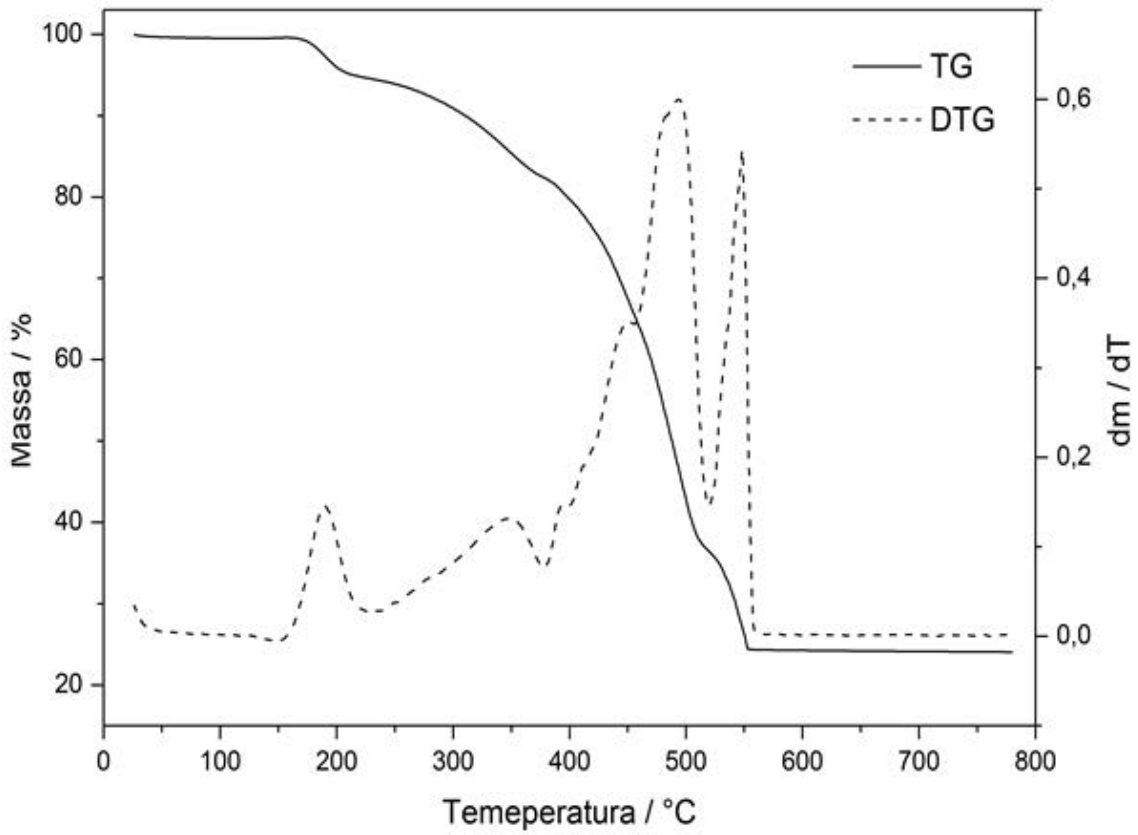
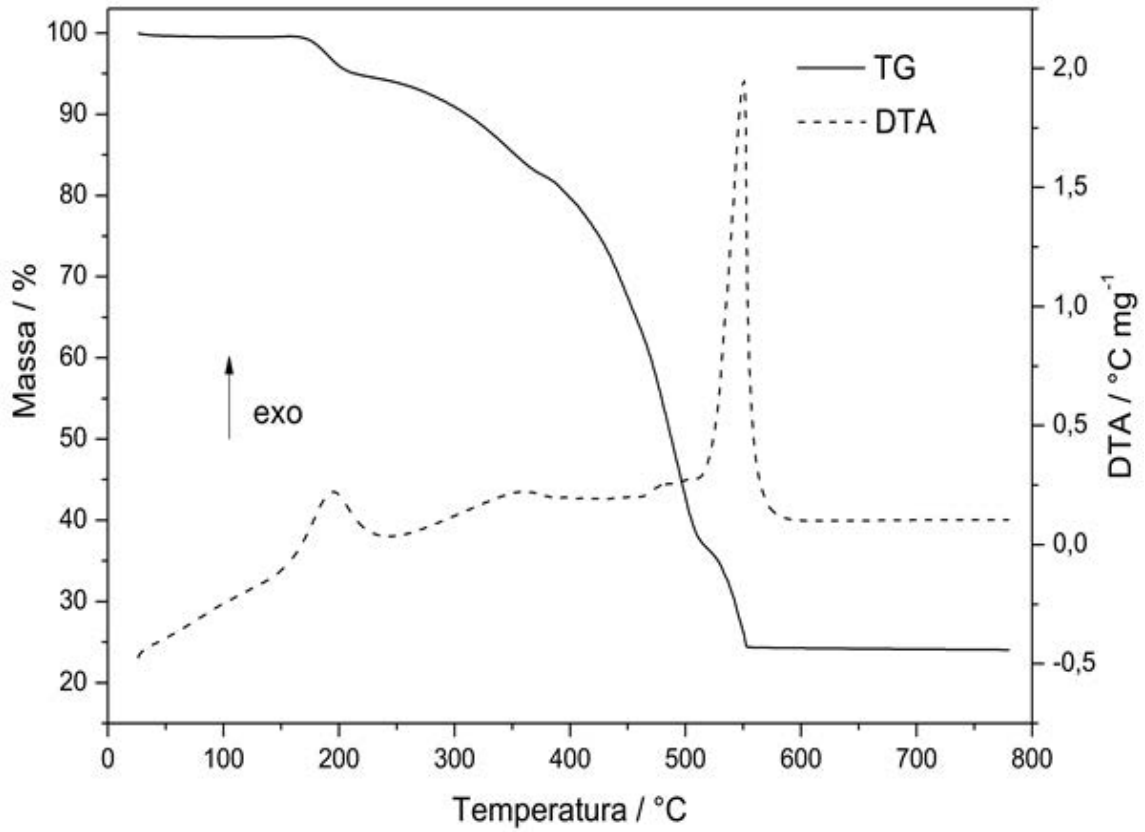


Figura 14: Curva TG-DTA e TG-DTG do composto  $[Yb(ibu)_3]$



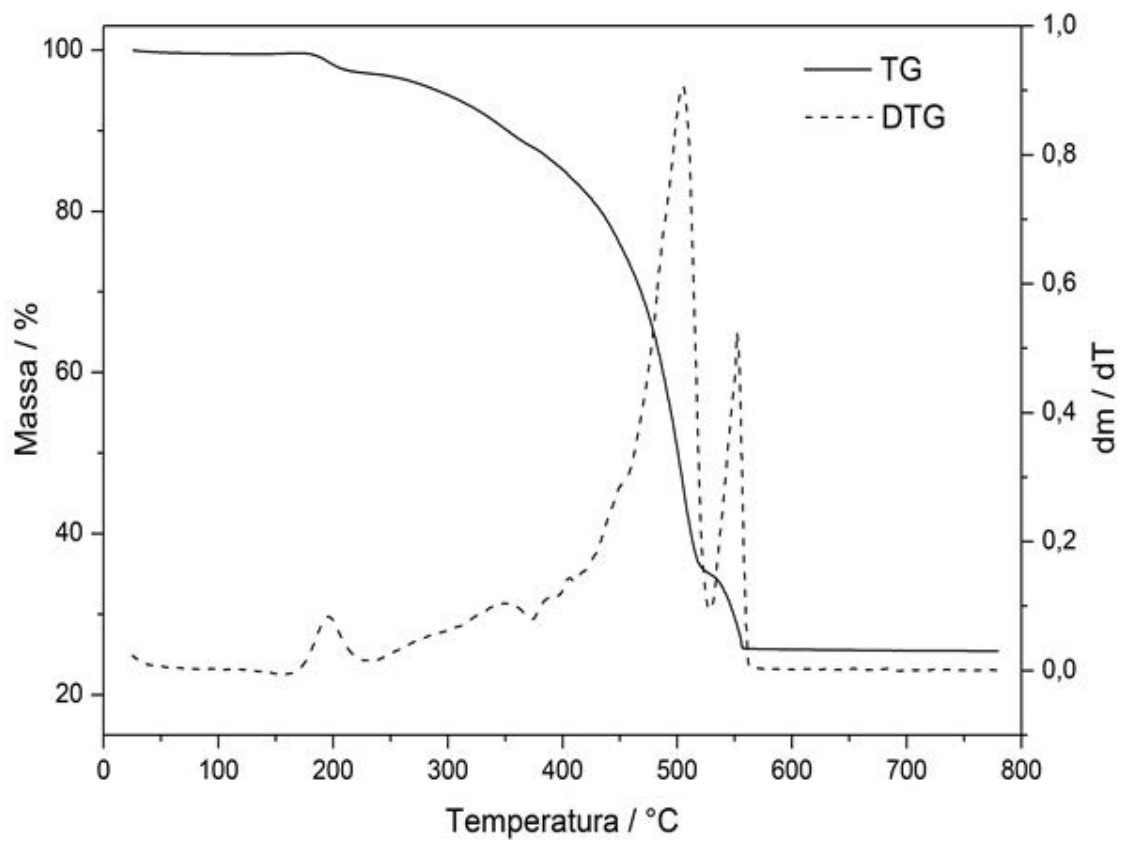
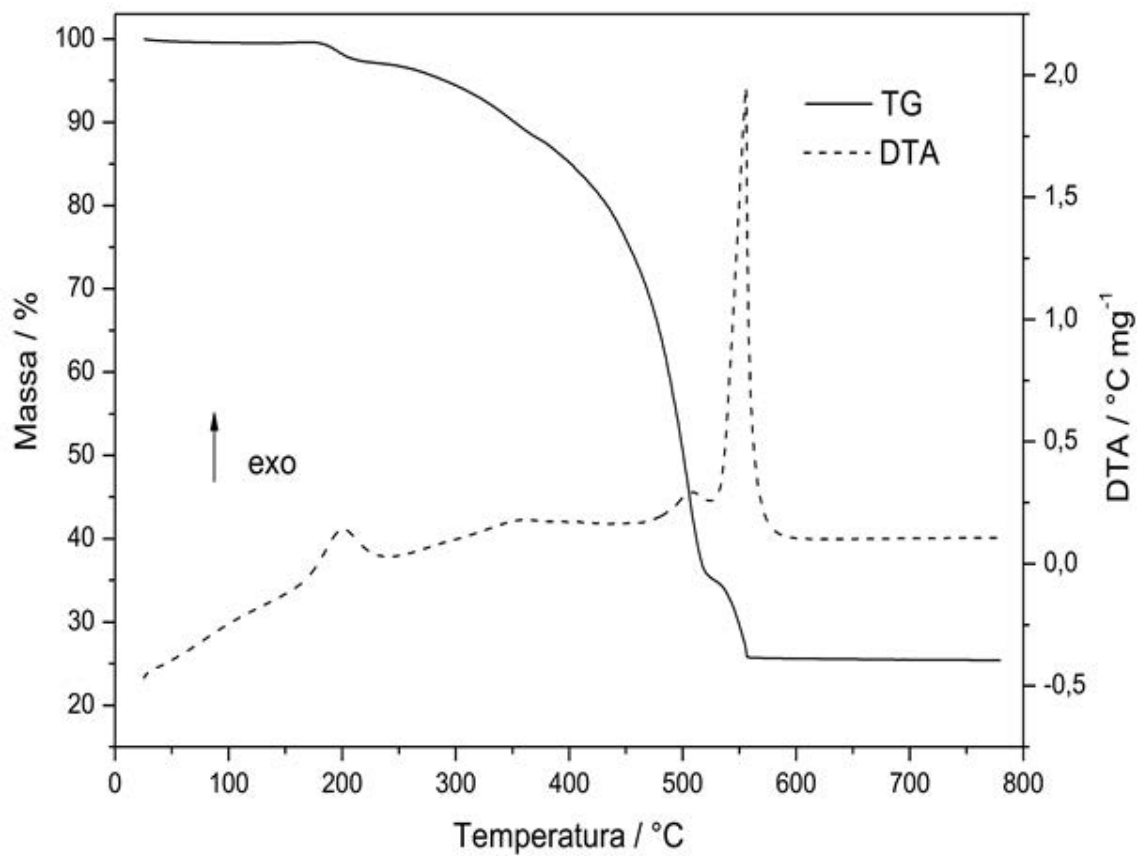


Figura 15: Curva TG-DTA e TG-DTG do composto  $[\text{Lu}(\text{ibu})_3]$

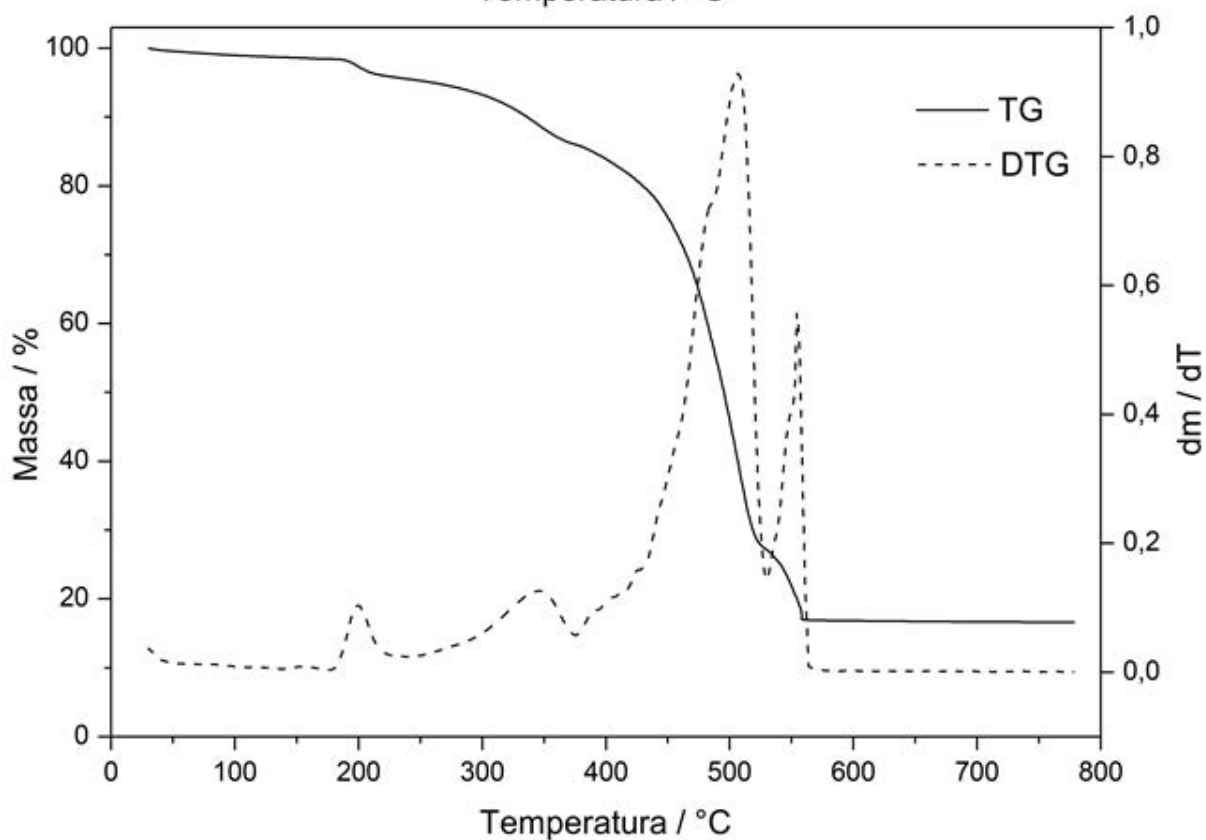
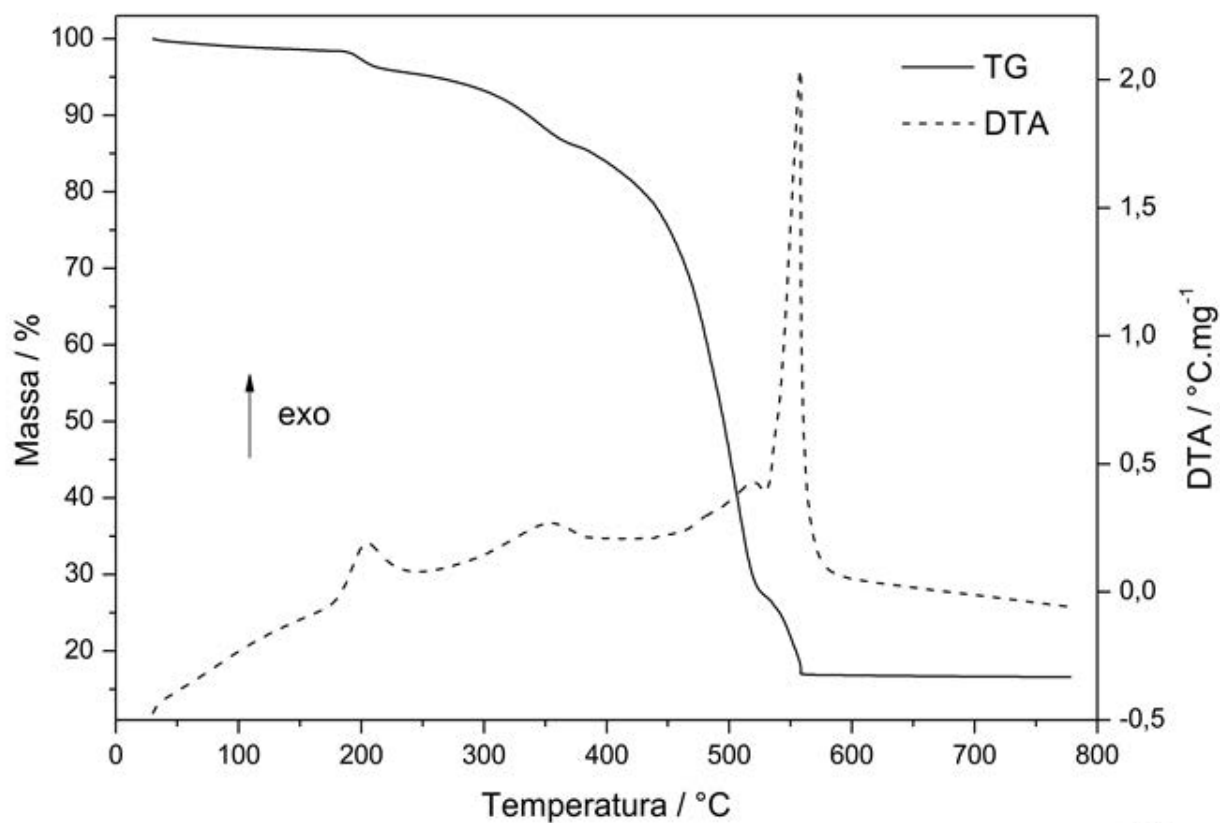


Figura 16: Curva TG-DTA, TG-DTG do composto  $[Y(ibu)_3]$

Todos os compostos de lantanídeos pesados anidros apresentaram um pico exotérmico significativo em sua primeira perda de massa. O mesmo comportamento foi observado em estudos anteriores envolvendo o complexo de neodímio com ibuprofeno desidratado [58]. Sugere-se que esse pico exotérmico em temperatura próxima a 200°C em todos os casos, seja devido à perda de propano, no qual está de acordo com o fato que a eliminação dessa molécula gera uma insaturação no composto e isso seja característico de um processo exotérmico. A perda de massa nessa etapa apresenta um perfil sigmoidal, ou seja, indica que essa perda acontece de forma lenta. O espectro de FTIR dos voláteis será apresentado mais adiante.

Gálico et al. [82] sintetizaram e caracterizaram compostos de lantanídeos pesados com o fármaco antiinflamatório não-esteróide cetoprofeno (derivado do ácido propiônico, assim como o ibuprofeno). Ao final de todo o experimento, ou seja, quando se chega à temperatura final da análise de todos os compostos, estes são obtidos na forma de óxido de acordo com seu estado de oxidação mais estável. Todos os compostos formam óxidos de fórmula geral  $Ln_2O_3$ , onde Ln = lantanídeos, com exceção do Térbio que forma  $Tb_4O_7$ , uma característica peculiar desse composto. Todos os resíduos foram confirmados por difratometria de raios X pelo método do pó.

A semelhança no perfil térmico entre esses compostos é comum, entretanto não necessariamente será o mesmo com qualquer tipo de ligante, por exemplo, compostos de disprósio nem sempre serão semelhantes aos compostos de érbio.

Os complexos de lantanídeos pesados apresentaram um perfil de decomposição semelhante aos lantanídeos leves, estudados em trabalhos anteriores [58]. A série de complexos de lantanídeos leves se apresentou na forma hidratada, entretanto, com exceção dos complexos de gadolínio e térbio, todos os pesados se apresentaram na forma anidra, com três ou quatro perdas de massa, consecutivas e/ou sobrepostas, com isso, é possível sugerir que independente do metal lantanídeo que esteja coordenado ao ligante ibuprofeno, o mecanismo de decomposição do composto anidro ocorre de maneira semelhante.

### 5.3 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

As curvas DSC dos compostos foram obtidas até a temperatura de 250°C e são mostradas na Figura 17-25. As curvas DSC dos compostos de gadolínio, térbio, disprósio e hólmio mostraram eventos próximos a 80°C, no qual está associado a desidratação do composto. Entretanto, analisando a curva TG-DTA dos compostos de disprósio e hólmio, percebe-se que a perda de massa nessa etapa é muito pequena e é atribuída a água superficial. Não houve formação de um pico endotérmico referente a primeira perda de massa dos compostos hidratados, sendo assim, não foi possível calcular o valor de entalpia de desidratação.

O pico exotérmico observado em todas as curvas está relacionado com a primeira perda de massa dos compostos anidros. As curvas DSC forneceram informações sobre a energia envolvida nesta etapa. Os valores de entalpia obtidos foram 249,98 (Gd); 176,94 (Tb); 387,24 (Dy); 199,16 (Ho); 386,92 (Er); 288,09 (Tm); 241,52 (Yb); 160,67 (Lu); 189,89 (Y)  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

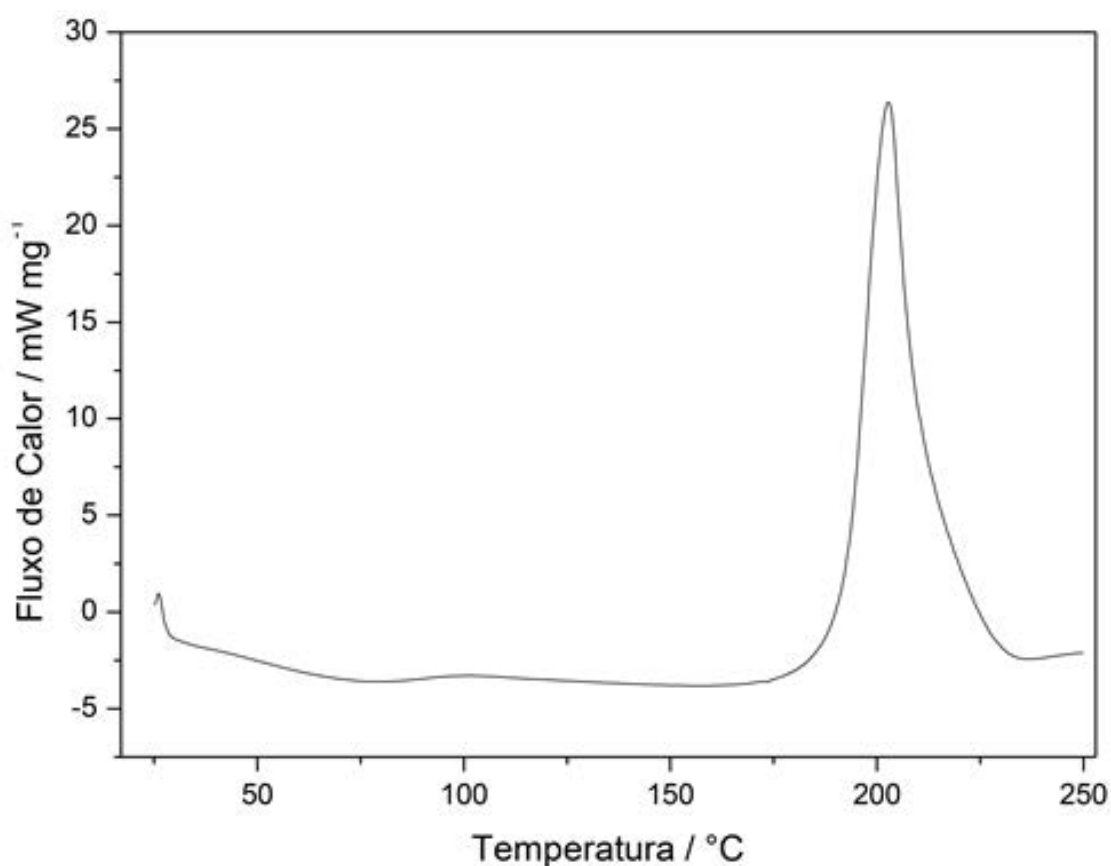


Figura 17: Curva DSC do composto  $[\text{Gd}(\text{ibu})_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$  (massa inicial = 3,661 mg)

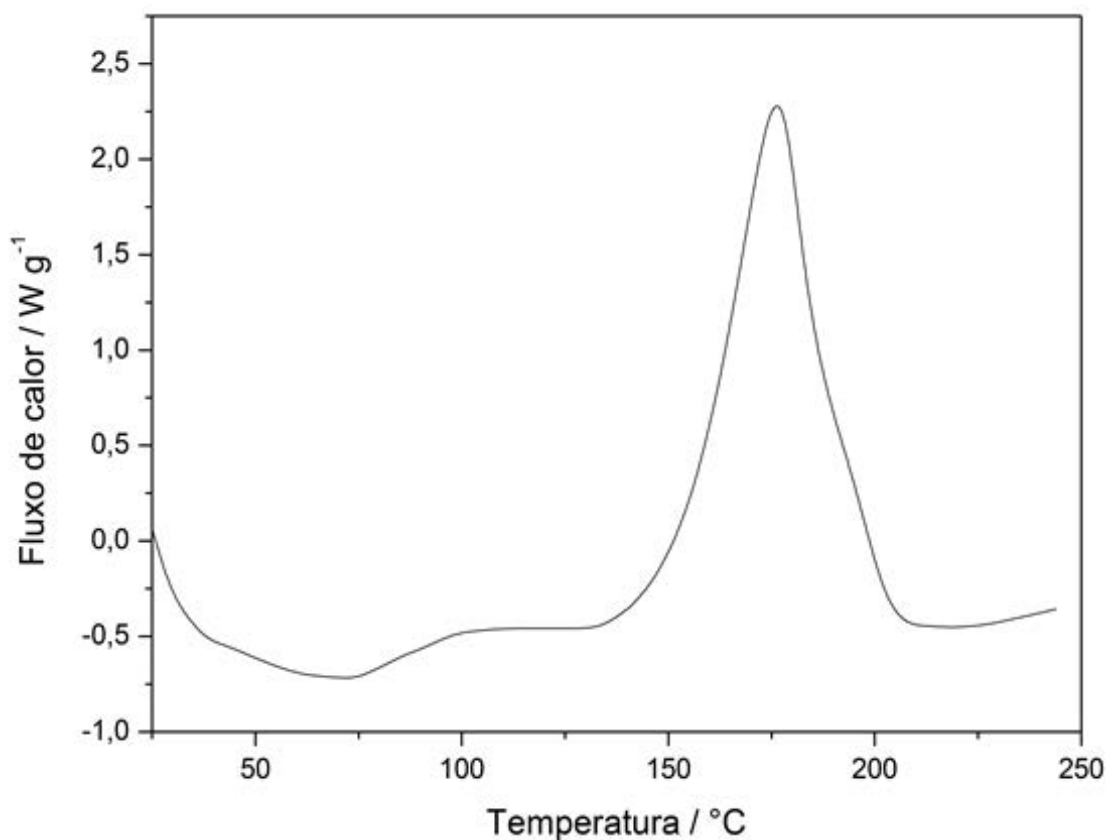


Figura 18: Curva DSC do composto  $[Tb(ibu)_3] \cdot 0,5H_2O$  (massa inicial = 3,023 mg)

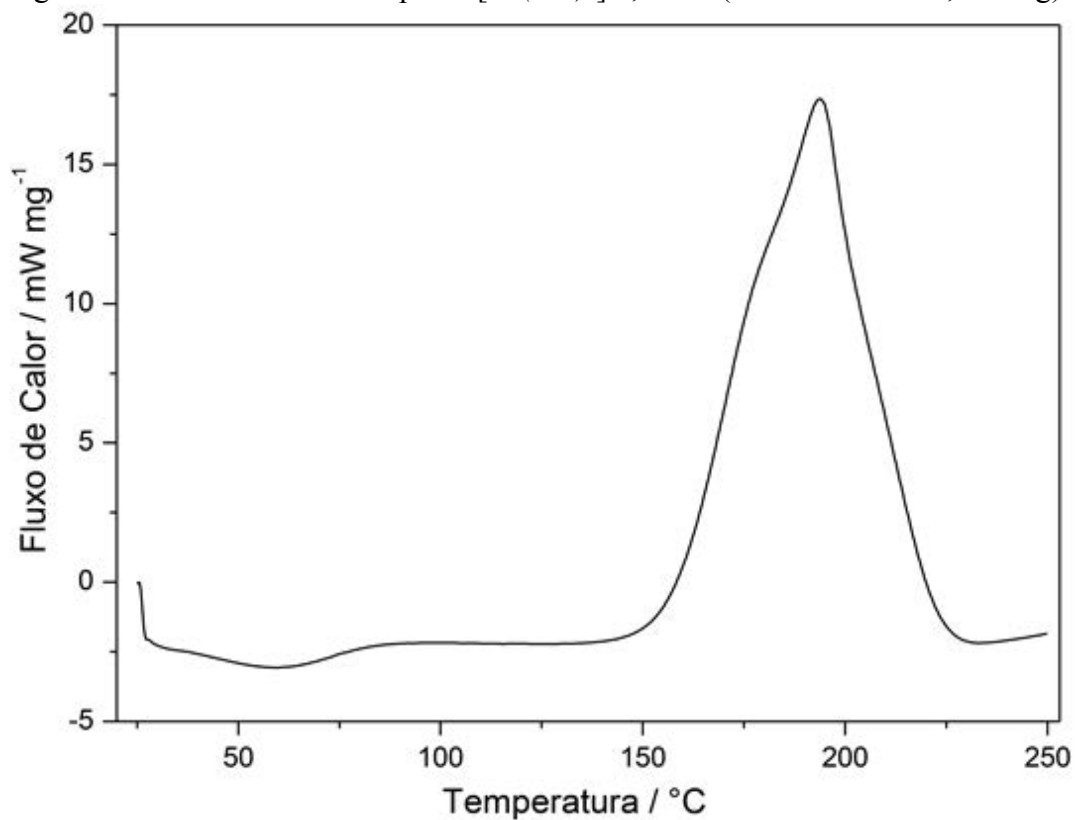


Figura 19: Curva DSC do composto  $[Dy(ibu)_3]$  (massa inicial = 4,093 mg)

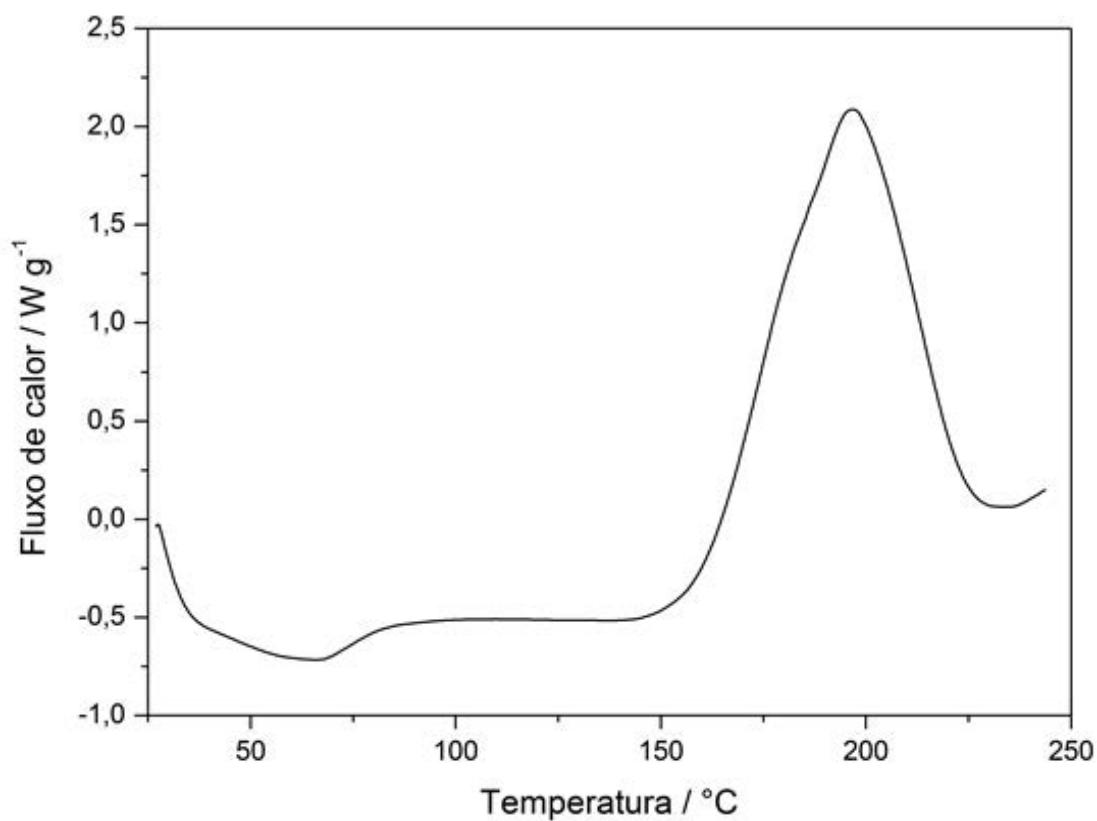


Figura 20: Curva DSC do composto  $[\text{Ho}(\text{ibu})_3]$  (massa inicial = 3,029 mg)

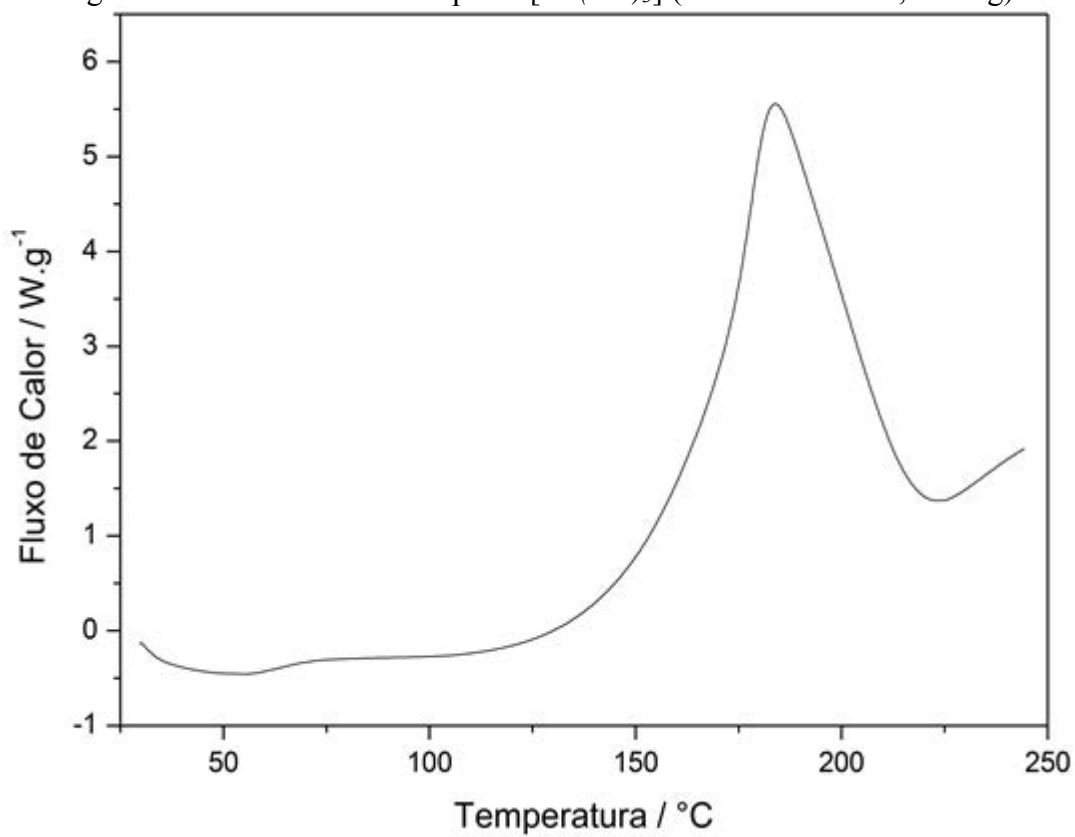


Figura 21: Curva DSC do composto  $[\text{Er}(\text{ibu})_3]$  (massa inicial = 3,920 mg)

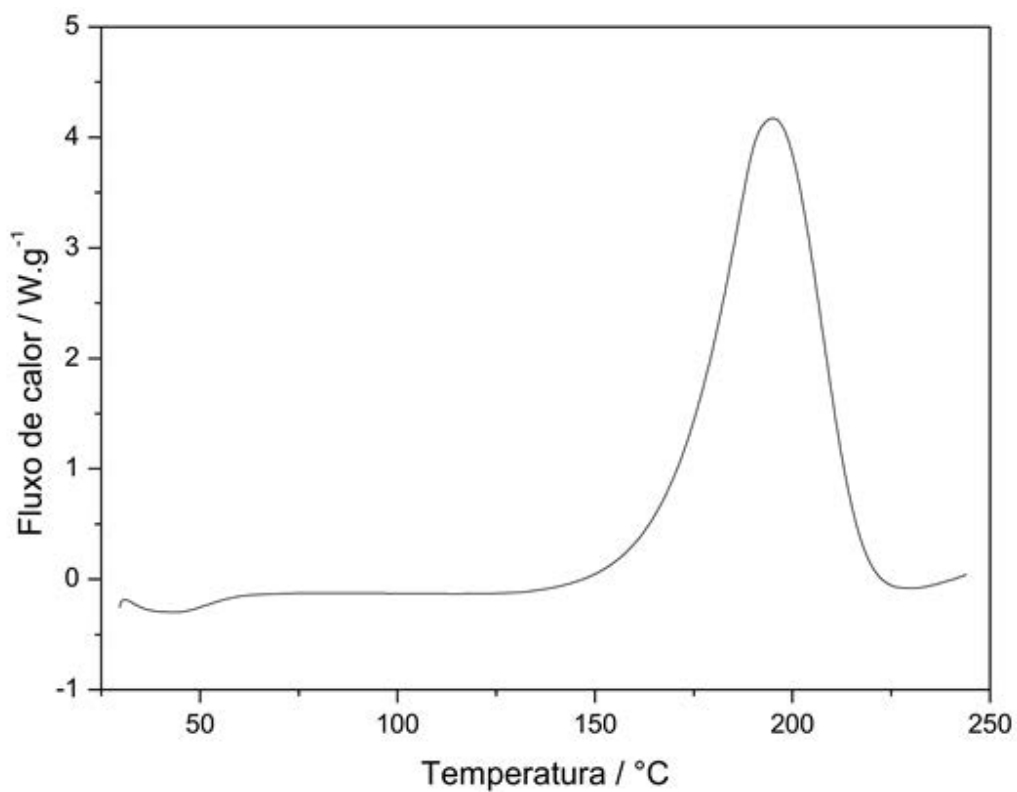


Figura 22: Curva DSC do composto [Tm(*ibu*)<sub>3</sub>] (massa inicial = 4,005 mg)

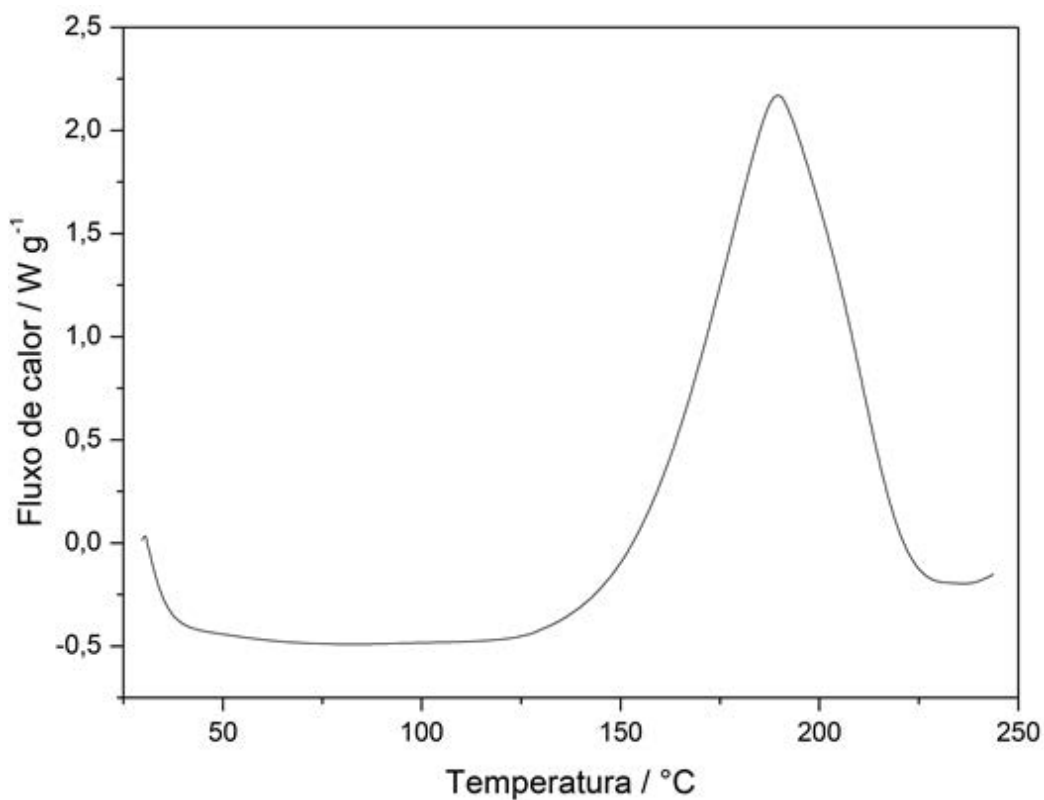


Figura 23: Curva DSC do composto [Yb(*ibu*)<sub>3</sub>] (massa inicial = 3,077 mg)

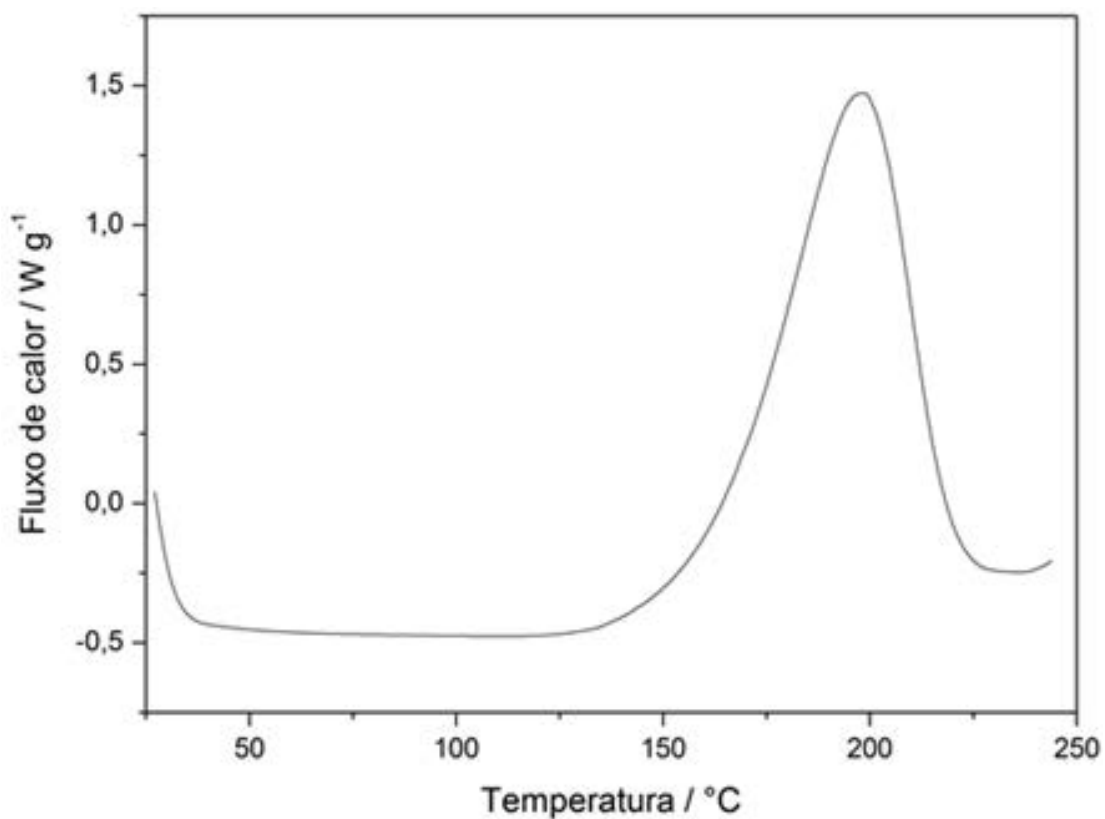


Figura 24: Curva DSC do composto  $[Lu(ibu)_3]$  (massa inicial = 2,966 mg)

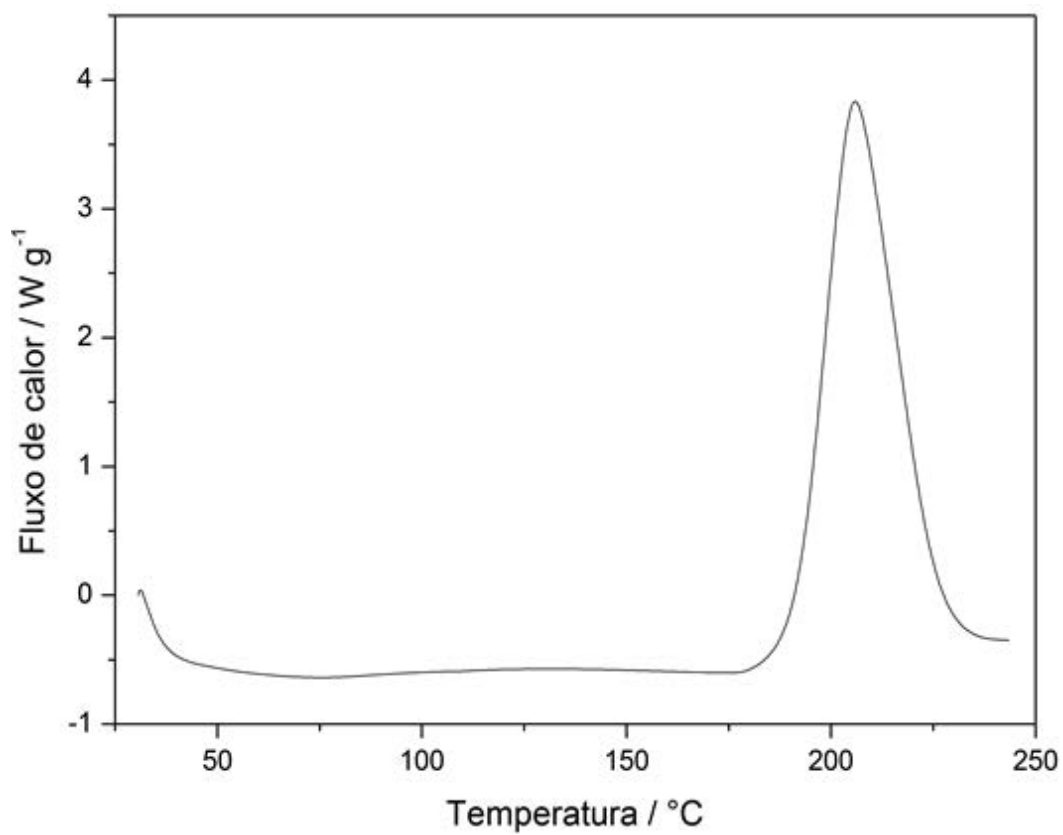


Figura 25: Curva DSC do composto  $[Y(ibu)_3]$  (massa inicial = 2,925 mg)



## 5.4 ESPECTROSCOPIA DE REFLECTÂNCIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Os dados de espectroscopia no infravermelho do sal de sódio de ibuprofeno e seus compostos com Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu e Y são mostrados nas Figuras 27-35 respectivamente e as bandas mais relevantes são dadas na Tabela 3.

Deacon e Phillips [76] realizaram um estudo, em que o objetivo foi investigar a relação entre os modos de estiramento simétrico e assimétrico dos ligantes carboxilatos e o modo de coordenação em complexos de acetatos. Eles concluíram que, calculando a diferença entre as posições das bandas referentes aos estiramentos simétrico ( $\nu_s$ ) e assimétrico ( $\nu_a$ ) do grupo carboxilato ( $\Delta_I$ ), é possível inferir o modo de coordenação deste ligante no complexo. As bandas atribuídas ao grupo carboxilato para o sal de sódio de ibuprofeno (Na-ibu), que é predominantemente iônico, situam-se em  $1587\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_a(\text{COO}^-)$ ) e  $1405\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_s(\text{COO}^-)$ ). Quando o modo de coordenação é bidentado,  $\Delta_I$  não sofre grandes alterações em relação à ligação iônica. Valores de  $\Delta_I$  significativamente inferiores são considerados indicativos de quelação pelo grupo carboxilato. Entretanto, o valor de  $\Delta_I$  não é baixo o suficiente para atribuir característica de quelante apenas ( $\Delta_I < 100\text{ cm}^{-1}$ ).

O ibuprofeno apresenta um único sítio de coordenação, que ocorre através de seu grupo carboxilato, com isso, a principal região de estudo do espectro está entre  $1550$  e  $1400\text{ cm}^{-1}$ , a qual compreende as deformações axiais simétricas e assimétricas do grupo carboxilato.

As bandas de absorção referentes as vibrações das deformações axiais assimétrica e simétrica do grupo carboxilato para os compostos de lantanídeos pesados, foi evidenciada na região de  $1543 - 1427,1411\text{ cm}^{-1}$  (Gd),  $1549-1427,1414\text{ cm}^{-1}$  (Tb),  $1541-1427,1412\text{ cm}^{-1}$  (Dy),  $1544-1427,1412\text{ cm}^{-1}$  (Ho),  $1543-1427,1413\text{ cm}^{-1}$  (Er),  $1544-1428,1414\text{ cm}^{-1}$  (Tm),  $1541-1429,1413\text{ cm}^{-1}$  (Yb),  $1542-1429,1414\text{ cm}^{-1}$  (Lu) e  $1543-1427,1412\text{ cm}^{-1}$  (Y).

O composto de Gd e Tb apresentou grande semelhança no seu espectro quando comparado aos compostos de lantanídeos leves, que se apresentaram hidratados [58]. Já os compostos de Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu e Y, apresentaram um desdobramento no pico de vibração simétrica do grupo carboxilato. Como esses compostos apresentaram-se anidros, sugere-se que esse desdobramento seja influenciado pela ausência de moléculas de água, pois não há interações do tipo ligação de hidrogênio, entre os hidrogênios da água e o oxigênio do grupo carboxilato. A presença de água no composto, faz com que

haja um alargamento do pico referente a vibração simétrica do grupo carboxilato, sendo assim, o pico de vibração simétrica apresenta apenas um ombro. Assim, sugere-se que esse desdobramento seja observável nos complexos anidros em questão, embora também seja possível a presença de mais de um modo de coordenação dos grupos carboxilato, baseando-se na diferença dos valores de comprimento de onda dos estiramentos assimétricos e simétricos respectivamente. Os espectros do sal de sódio e dos complexos são apresentados na Figura 36. A análise dos espectros permitiu sugerir uma possível estrutura com a ocorrência de quatro ligações em ponte com a formação de unidades centrossimétricas dinucleares semelhante ao observado em outros compostos de lantanídeos [74-75], sendo assim, os complexos apresentam número de coordenação 8. Uma sugestão de estrutura está exibida na Figura 37, onde Ln representa os íons metálicos (Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu e Y) estudados nesse trabalho.

**Tabela 3:** Dados espectroscópicos para sal de sódio do ibuprofeno e dos complexos de lantanídeos e ítrio(III)

Composto	$\nu_{\text{anti-sym}(\text{COO}^-)}/\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{sym}(\text{COO}^-)}/\text{cm}^{-1}$	$\Delta / \text{cm}^{-1}$
Na-ibu	1587	1405	182
[Gd( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]·1H <sub>2</sub> O	1543	1411, 1427	132, 116
[Tb( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]·0,5H <sub>2</sub> O	1549	1414, 1427	135, 122
[Dy( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	1541	1412, 1427	129, 114
[Ho( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	1544	1412, 1427	132, 117
[Er( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	1543	1413, 1427	130, 116
[Tm( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	1544	1414, 1428	130, 116
[Yb( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	1541	1413, 1429	128, 112
[Lu( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	1542	1414, 1429	128, 113
[Y( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	1543	1412, 1427	131, 116

$\nu_{\text{anti-sym}(\text{COO}^-)}$  e  $\nu_{\text{sym}(\text{COO}^-)}$  = vibrações simétricas e assimétricas do grupo COO<sup>-</sup> respectivamente  $\Delta = [\nu_{\text{anti-sym}(\text{COO}^-)}] - [\nu_{\text{sym}(\text{COO}^-)}]$ .

As principais bandas de deformação do composto [Tb(*ibu*)<sub>3</sub>]·0,5H<sub>2</sub>O, representativo dos demais, são apresentadas na Figura 28 e seus dados são dados na Tabela 4:

**Tabela 4:** Principais bandas encontradas nos espectros de absorção na região do infravermelho experimental do fármaco ibuprofeno com Térbio [Tb(*ibu*)-0,5H<sub>2</sub>O]

Atribuição	Tipo de deformação	Banda
$\nu_a\text{CH}_3$	Deformação axial assimétrica CH <sub>3</sub>	2954
$\nu_a\text{CH}_2$	Deformação axial assimétrica CH <sub>2</sub>	2923
$\nu_s\text{CH}_3$	Deformação axial simétrica CH <sub>3</sub>	2868
$\nu_a\text{COO}^-$	Deformação axial assimétrica do carboxilato	1549
$\delta_a\text{CH}_3$	Deformação angular assimétrica no plano CH <sub>3</sub>	1464
$\nu_s\text{COO}^- + \delta_s\text{CH}_3$	Deformação axial simétrica do carboxilato + Deformação angular assimétrica no plano CH <sub>3</sub>	1427,1414
$\delta_s\text{CH}_3$	Deformação angular assimétrica no plano	1367
$\rho_w\text{CH}_{\text{ring}}$	Deformação angular simétrica fora do plano CH <sub>anel</sub>	848
$\phi$	Deformação do anel benzênico	788

$\nu$ , estiramento;  $\delta$ , dobramento angular;  $\rho_w$ , balanço;  $\rho_r$ , rotação;  $\phi$ , vibração do anel; sobescritos *a* e *s* denota assimétrico e simétrico respectivamente.

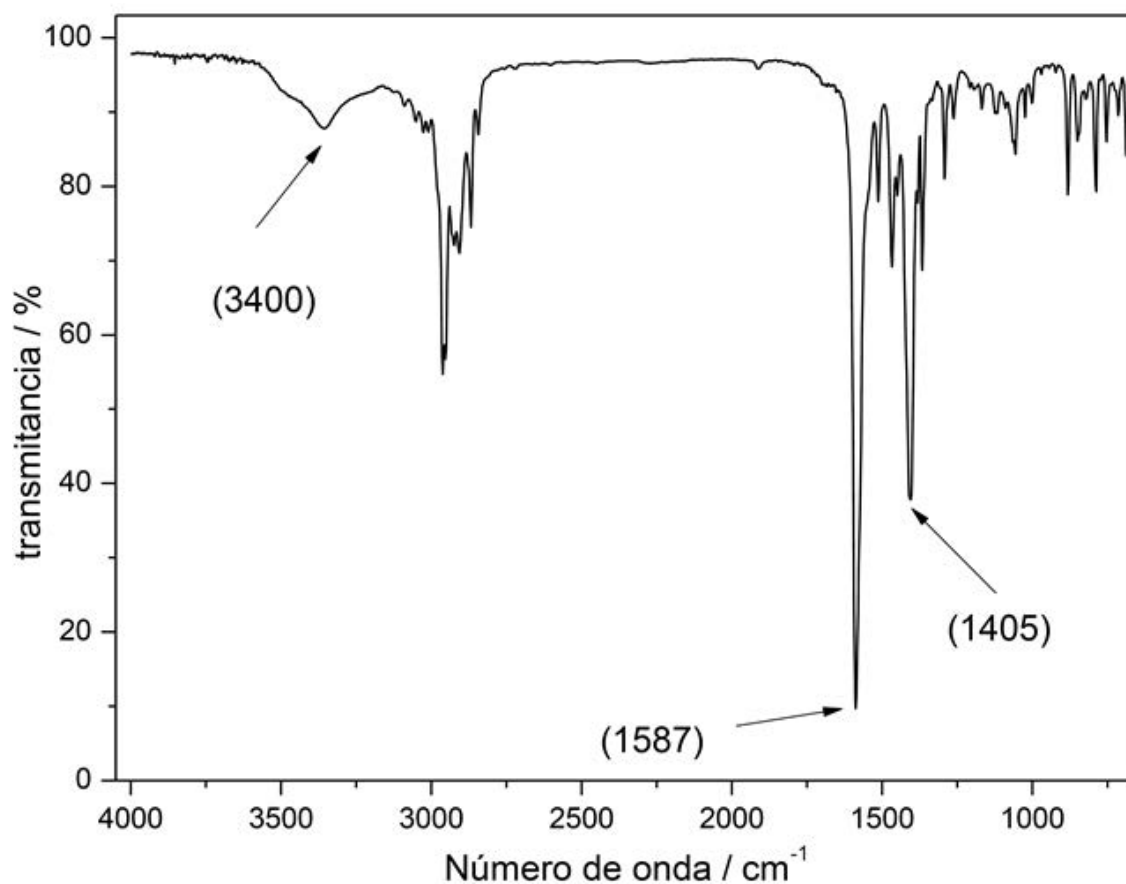


Figura 26: Espectro no Infravermelho do Sal de Sódio Na-ibu

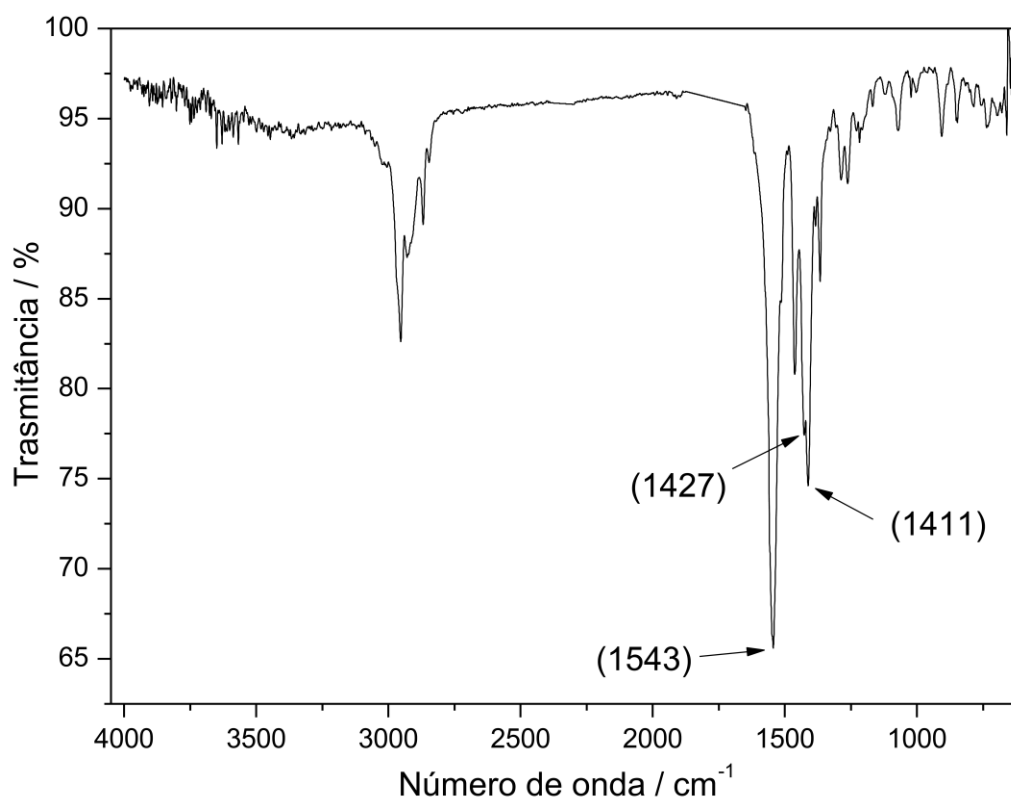


Figura 27: Espectro no Infravermelho do complexo [Gd(*ibu*)<sub>3</sub>]·1H<sub>2</sub>O

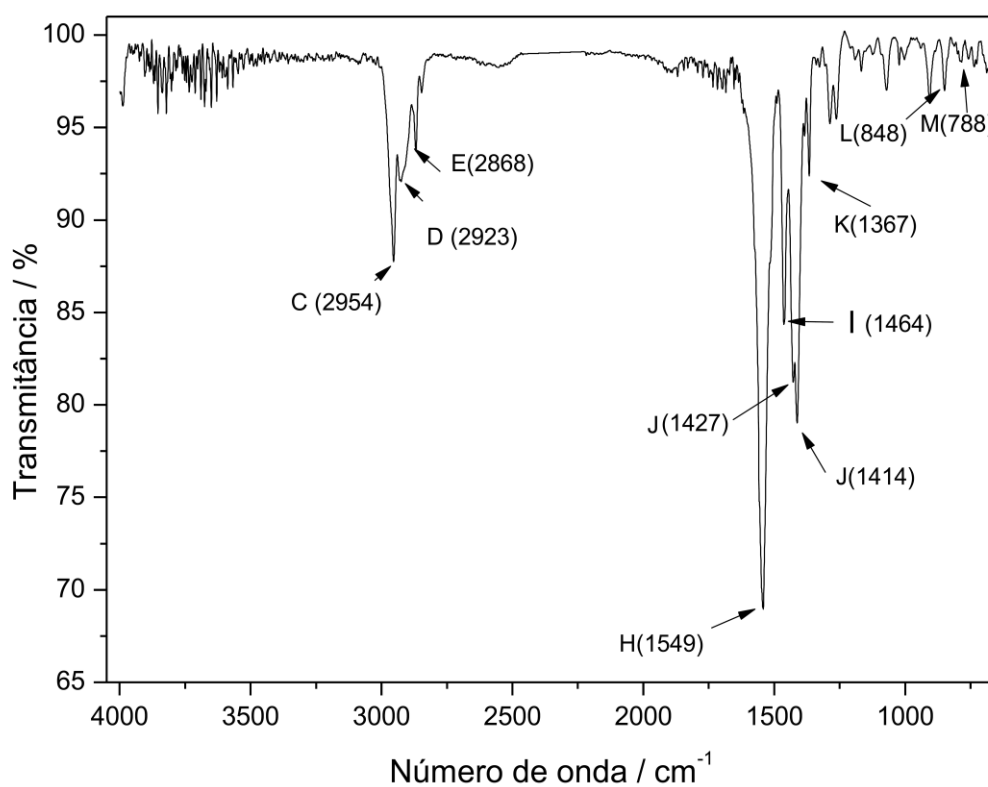


Figura 28: Espectro no Infravermelho do complexo [Tb(*ibu*)<sub>3</sub>]·0,5 H<sub>2</sub>O

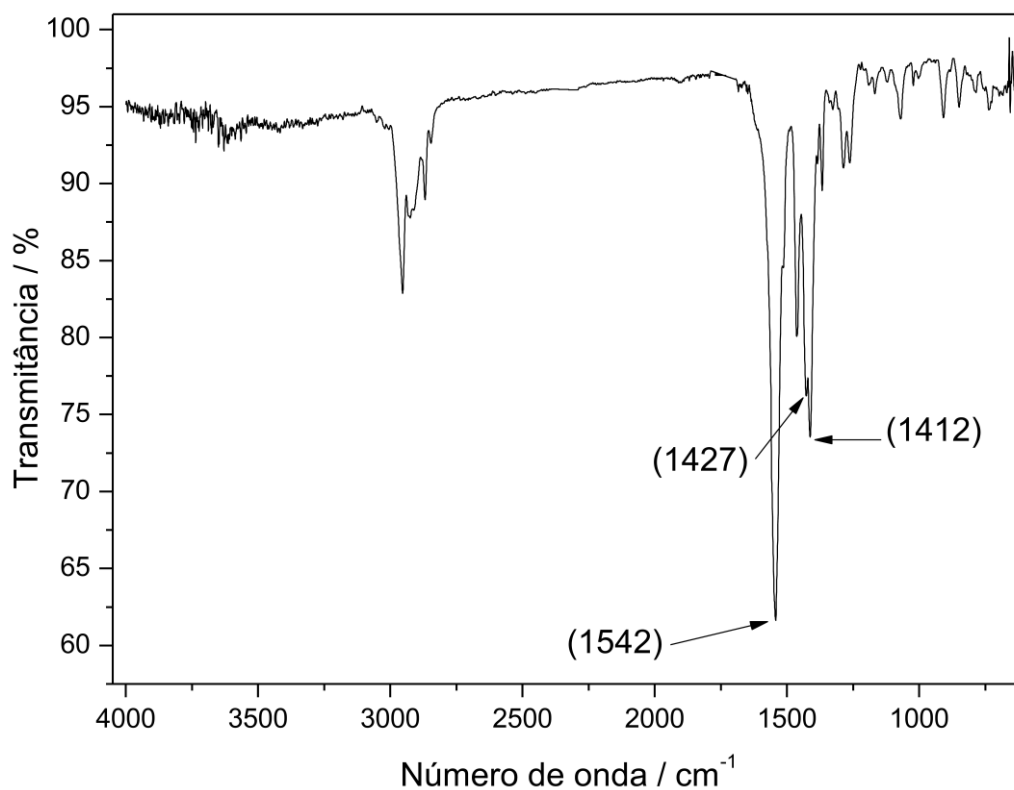


Figura 29: Espectro no Infravermelho do complexo  $[Dy(ibu)_3]$

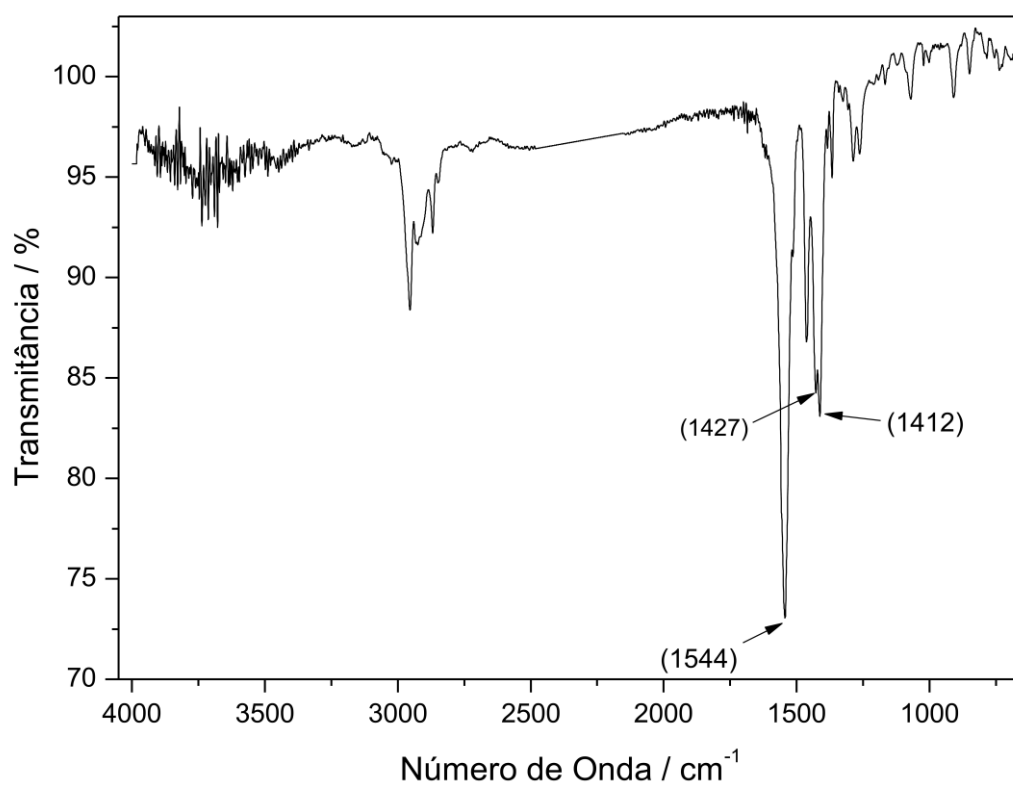


Figura 30: Espectro no Infravermelho do complexo  $[Ho(ibu)_3]$

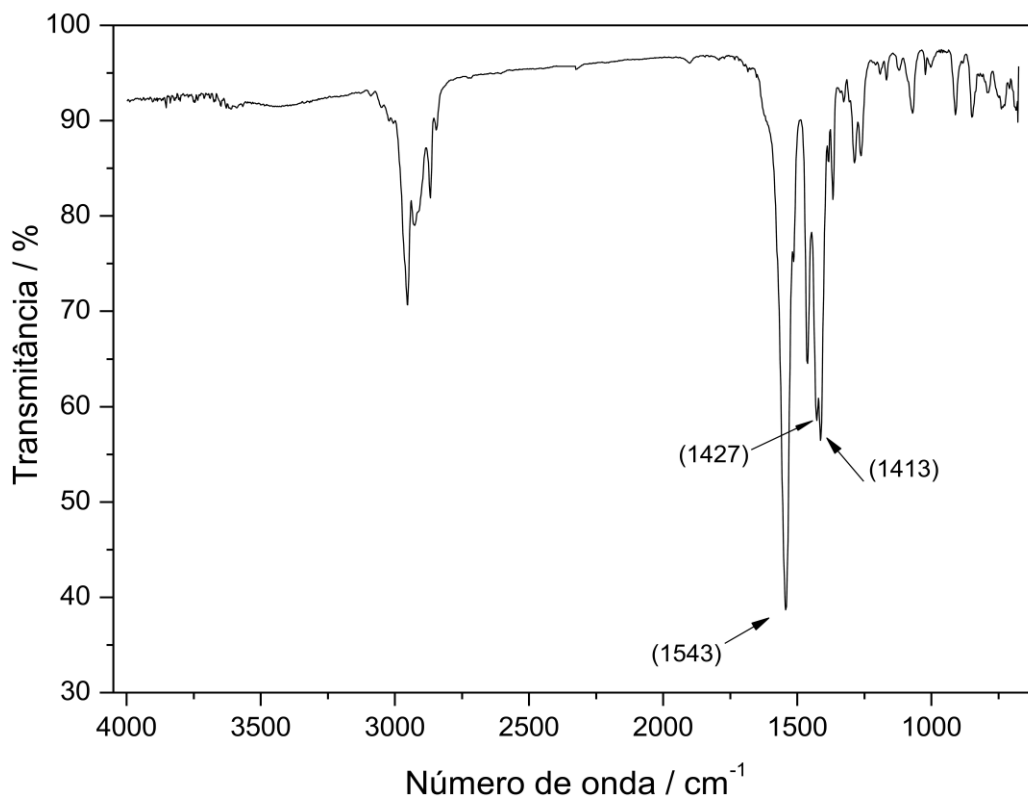


Figura 31: Espectro no Infravermelho do complexo  $[\text{Er}(\text{ibu})_3]$

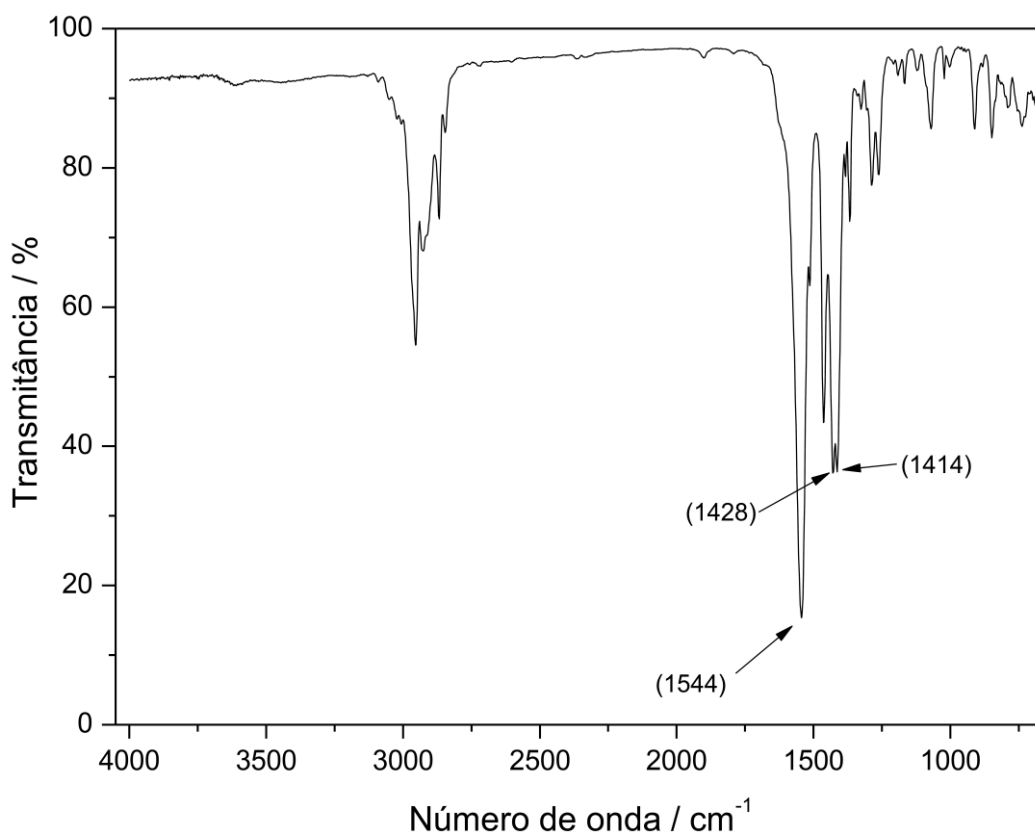


Figura 32: Espectro no Infravermelho do complexo  $[\text{Tm}(\text{ibu})_3]$

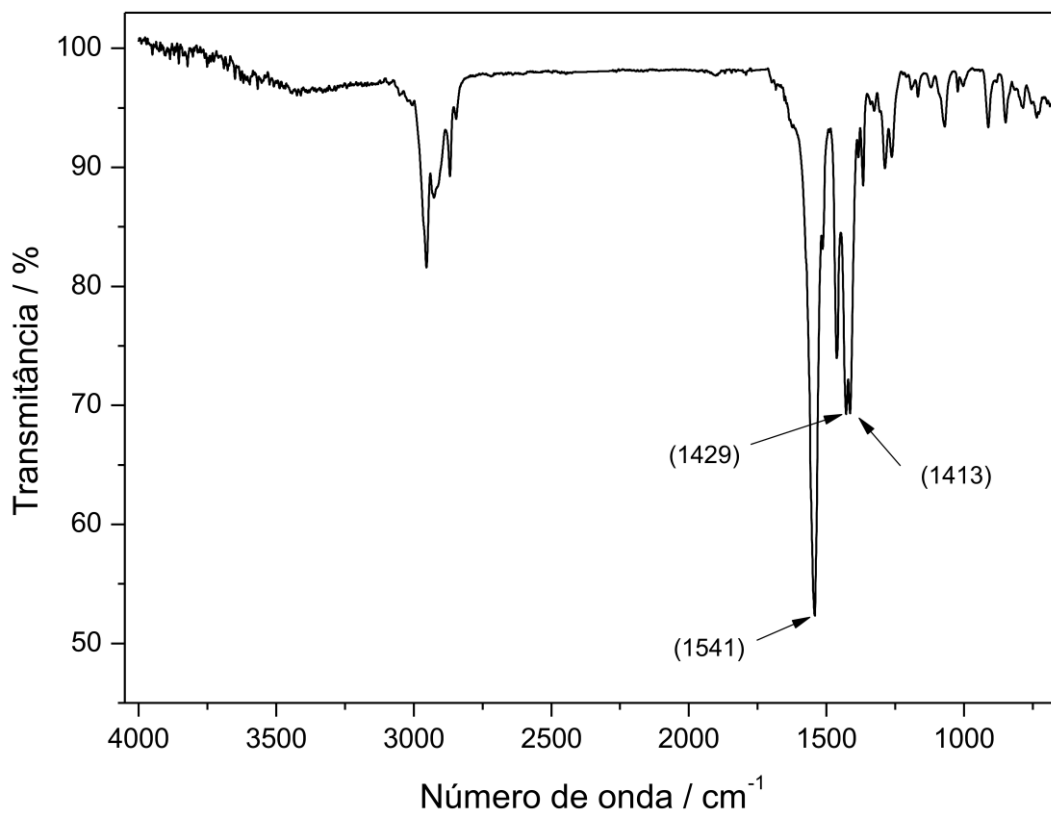


Figura 33: Espectro no Infravermelho do complexo  $[\text{Yb}(\text{ibu})_3]$

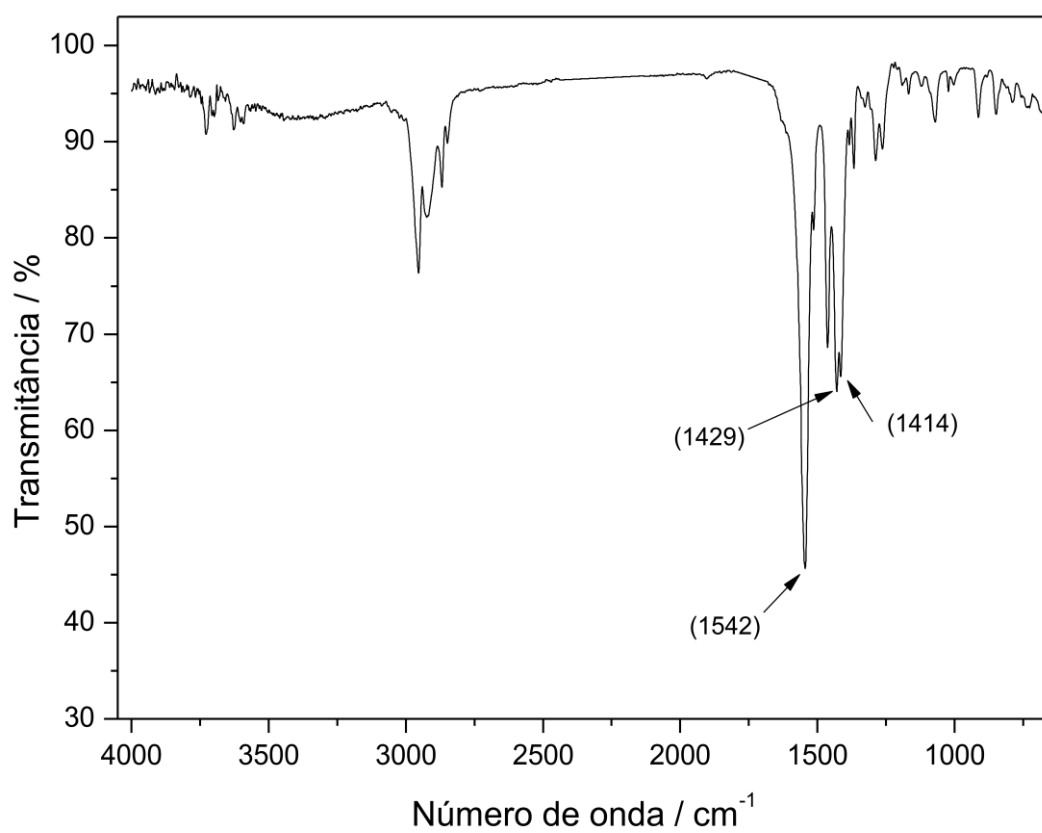


Figura 34: Espectro no Infravermelho do complexo  $[\text{Lu}(\text{ibu})_3]$

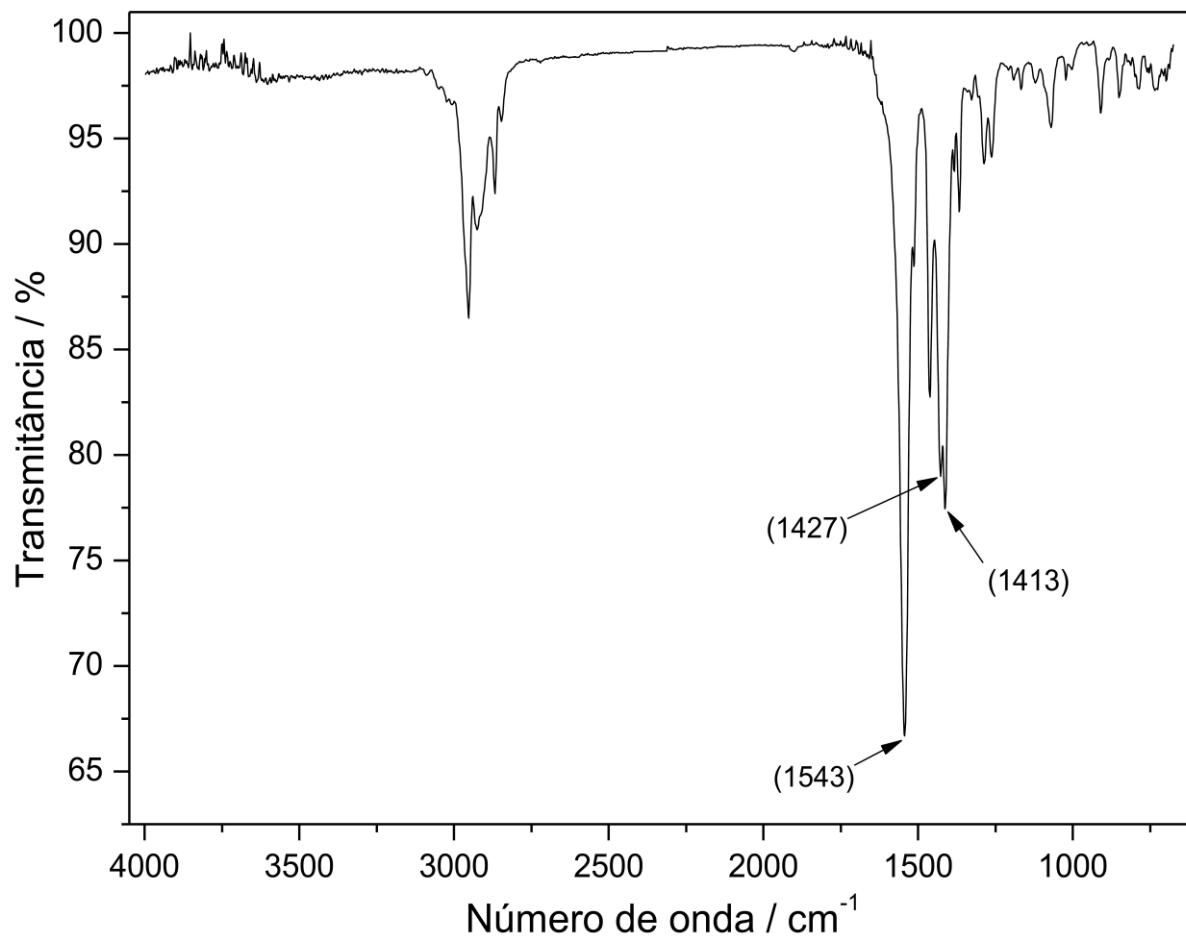


Figura 35: Espectro no Infravermelho do complexo  $[Y(ibu)_3]$



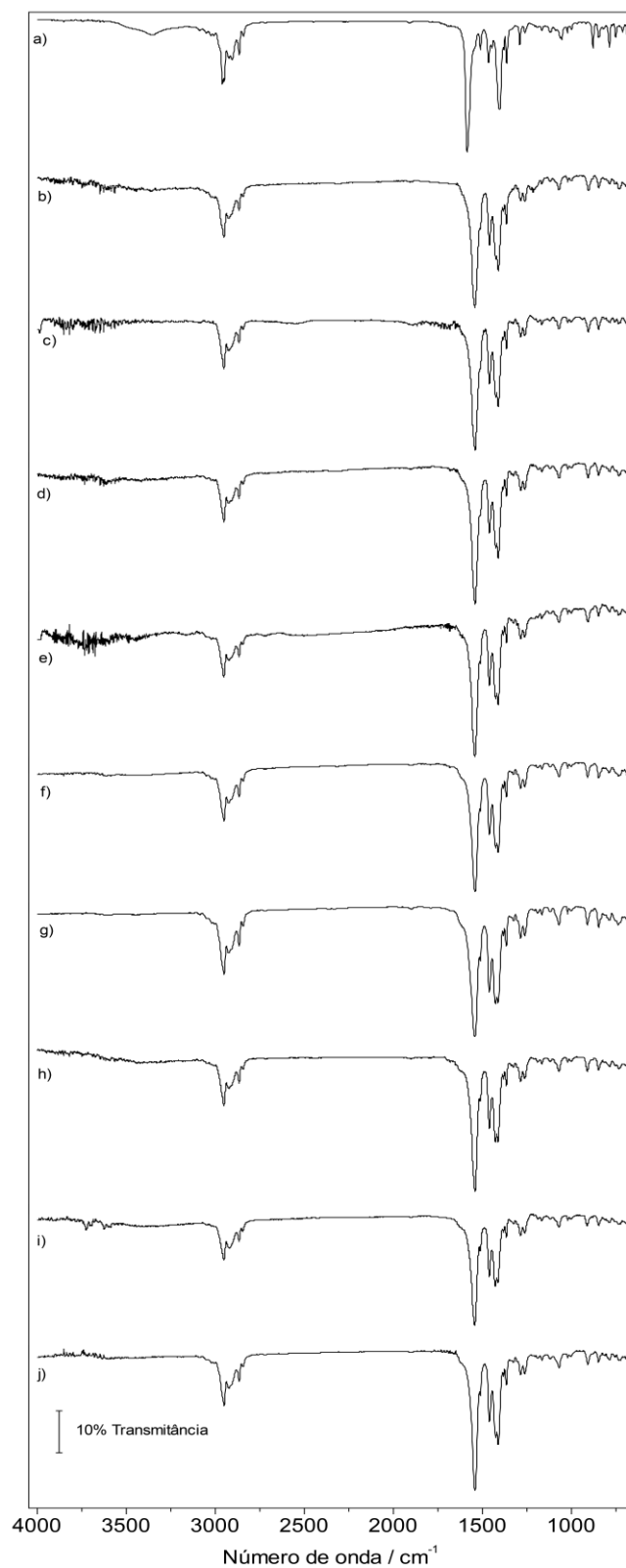


Figura 36: Espectro no Infravermelho dos complexos (a) Na-ibu (b)  $[\text{Gd}(\text{ibu})_3] \cdot 1\text{H}_2\text{O}$  (c)  $[\text{Tb}(\text{ibu})_3] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ , (d)  $[\text{Dy}[(\text{ibu})_3]$  (e)  $[\text{Ho}(\text{ibu})_3]$ , (f)  $[\text{Er}(\text{ibu})_3]$ , (g)  $[\text{Tm}(\text{ibu})_3]$ , (h)  $[\text{Yb}(\text{ibu})_3]$ , (i)  $[\text{Lu}(\text{ibu})_3]$ , (j)  $[\text{Y}(\text{ibu})_3]$

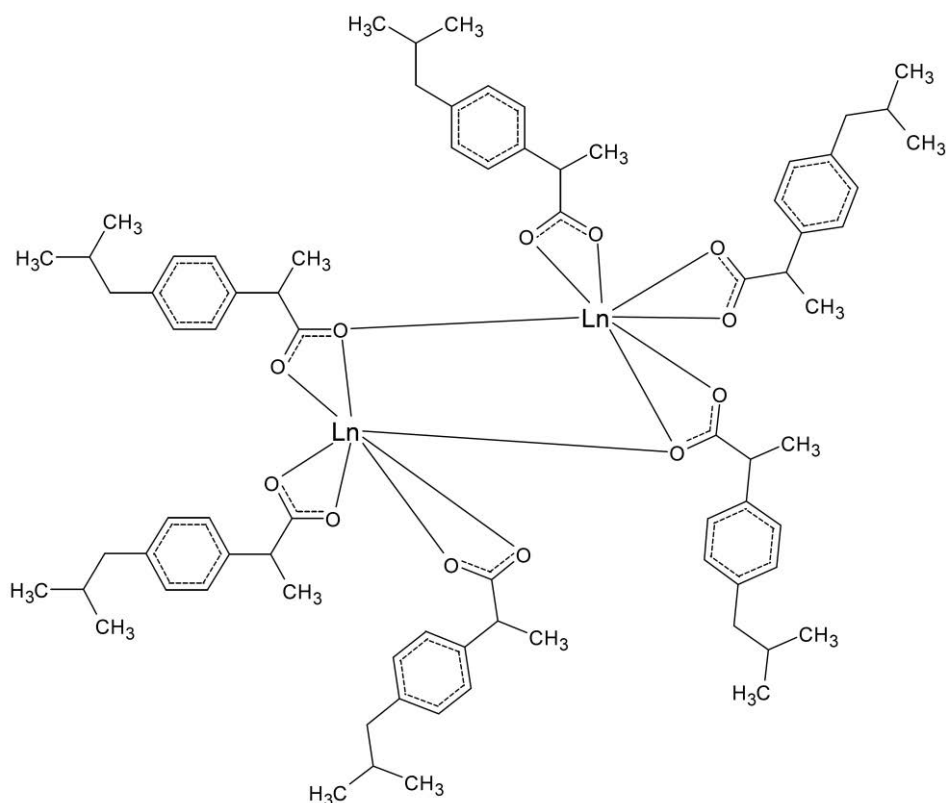


Figura 37: Sugestão de estrutura para os complexos

## 5.5 ANÁLISE DOS PRODUTOS GASOSOS POR TG-FTIR

Os gases liberados na primeira perda de massa de alguns dos compostos anidros foram investigados por TG-FTIR. Esses compostos são representativos dos demais. Em estudos anteriores envolvendo lantanídeos leves e ibuprofeno, em particular o complexo de ibuprofeno com neodímio, essa perda de massa mostrou tratar-se de propano [58].

O espectro na região do infravermelho do propano e dos gases liberados são mostrados na Figura 37. A eliminação da molécula de propano do composto gera uma insaturação, a qual é característica de um processo exotérmico, como discutido anteriormente. Apesar da obtenção dos espectros ter sido realizada em temperatura elevada e também a presença de outros produtos gasosos, há uma grande semelhança no espectro do propano com os espectros obtidos dos gases liberados em temperatura próxima a 160°C, com isso, sugere-se que o produto liberado se trata mesmo propano.

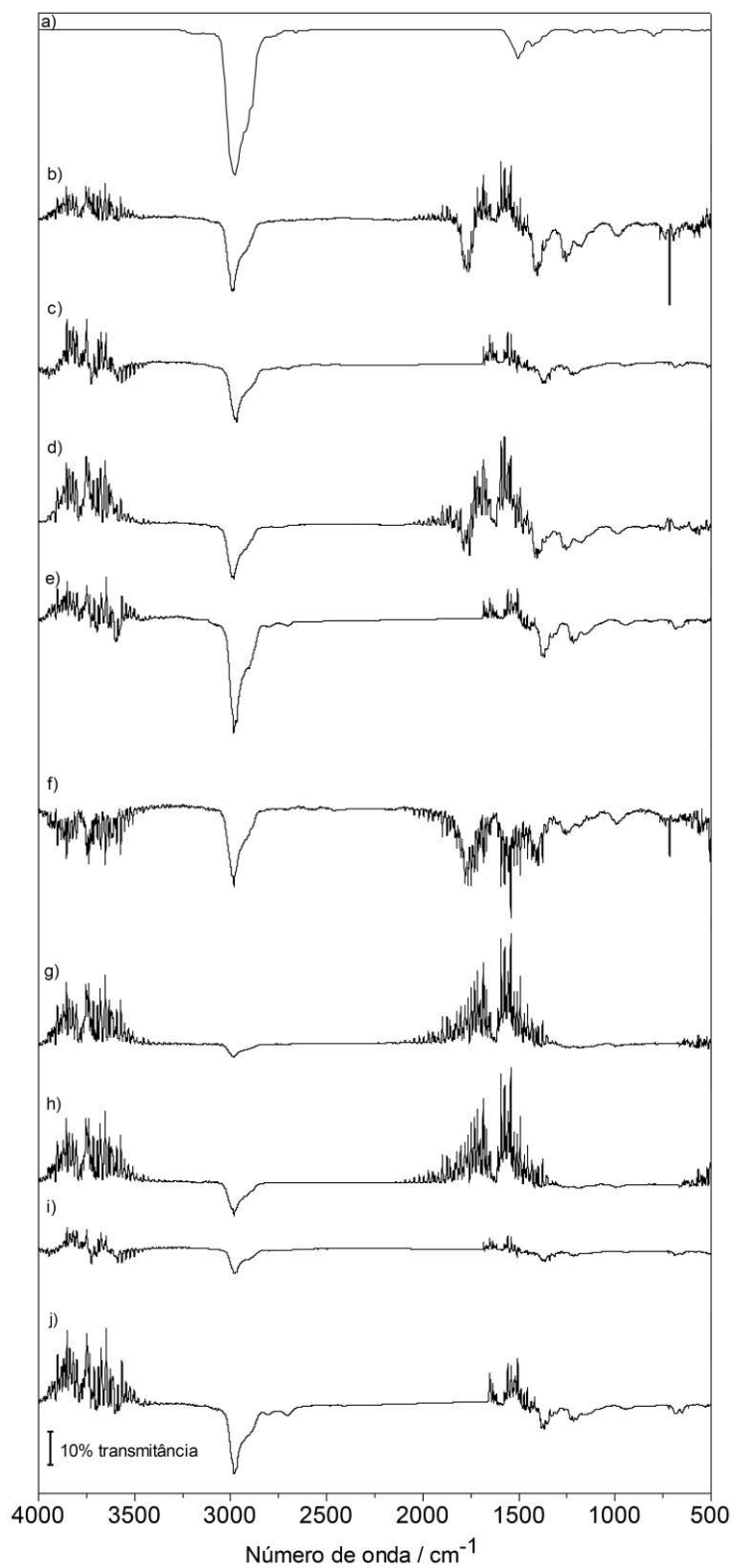


Figura 38: Espectro dos voláteis liberados utilizando as técnicas acopladas TG-FTIR: (a) Propano puro (b)  $[\text{Gd}(\text{ibu})_3] \cdot 1\text{H}_2\text{O}$  (c)  $[\text{Tb}(\text{ibu})_3] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ , (d)  $[\text{Dy}(\text{ibu})_3]$  (e)  $[\text{Ho}(\text{ibu})_3]$ , (f)  $[\text{Er}(\text{ibu})_3]$ , (g)  $[\text{Tm}(\text{ibu})_3]$ , (h)  $[\text{Yb}(\text{ibu})_3]$ , (i)  $[\text{Lu}(\text{ibu})_3]$ , (j)  $[\text{Y}(\text{ibu})_3]$

## 5.6 DIFRATOMETRIA DE RAIOS X PELO MÉTODO DO PÓ

Os difratogramas de raios X pelo método do pó dos complexos são mostrados na Figura 38. A análise dos difratogramas mostrou que os compostos de lantanídeos pesados foram obtidos no estado de baixa cristalinidade. O estado de baixa cristalinidade desses compostos está relacionado com a baixa solubilidade dos mesmos.

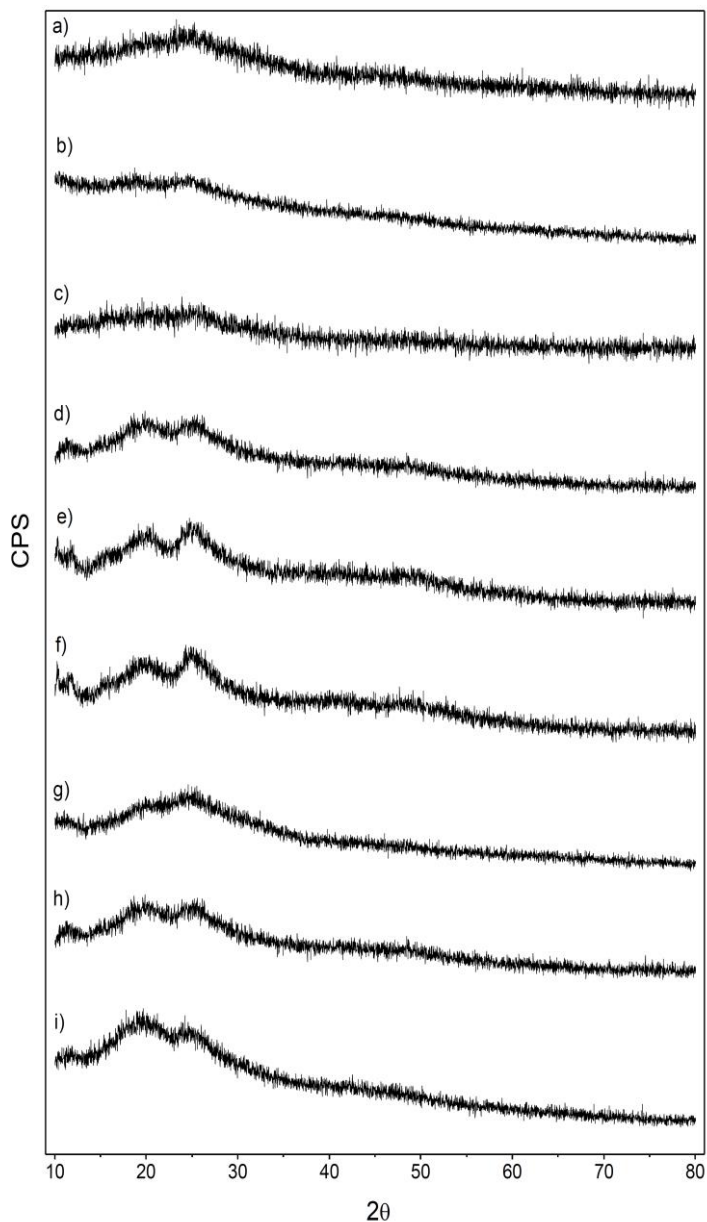


Figura 39: Difratogramas de raios X pelo método do pó do a)  $[Gd(ibu)_3] \cdot 1H_2O$  b)  $[Tb(ibu)_3] \cdot 0,5H_2O$  c)  $[Dy(ibu)_3]$  d)  $[Ho(ibu)_3]$  e)  $[Er(ibu)_3]$  f)  $[Tm(ibu)_3]$  g)  $[Yb(ibu)_3]$  h)  $[Lu(ibu)_3]$  i)  $[Y(ibu)_3]$

## 5.7 ENSAIO DE CITOTOXICIDADE

O ensaio de citotoxicidade foi realizado a partir da redução do MTT (brometo de 3-[4,5- dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio) por enzimas mitocondriais de células vivas. Esse processo resulta na formação de cristais de cor azul escuro, chamados de cristais de formazan [83], assim, uma maior quantidade de cristais indica maior viabilidade celular. Portanto, este ensaio permite verificar tanto a citotoxicidade quanto a proliferação celular. Sendo assim, os resultados foram analisados de duas maneiras: a primeira relacionada à viabilidade celular dos compostos, indicando se os mesmos foram tóxicos ou induziram proliferação celular; na segunda avaliação utilizamos os resultados da primeira avaliação para identificar o índice de citotoxicidade capaz de matar 50% das células ( $IC_{50}$ ).

### 5.7.1 Atividade citotóxica/proliferativa

Os resultados referentes à citotoxicidade/proliferação estão sumarizados na Figura 39. Avaliando as diferentes concentrações verificamos que o ibuprofeno (ibu) possui efeito citotóxico na concentração inicial de  $50 \text{ mg.mL}^{-1}$ . Por outro lado, as concentrações de  $6,25$ ,  $3,12$  e  $1,56 \text{ mg.mL}^{-1}$  induziram proliferação celular.

De modo geral, verificamos que os compostos  $[Yb(ibu)_3]$ ,  $[Lu(ibu)_3]$  e  $[Y(ibu)_3]$  atuam na diminuição da citotoxicidade do fármaco. Na concentração inicial,  $50 \text{ mg.mL}^{-1}$ , os compostos  $[Yb(ibu)_3]$ ,  $[Lu(ibu)_3]$  e  $[Y(ibu)_3]$  não apresentaram atividade citotóxica. Ao analisarmos o conjugado  $[Yb(ibu)_3]$  observamos proliferação celular nas concentrações de  $12,5$ ,  $6,25$ ,  $3,12$  e  $1,56 \text{ mg.mL}^{-1}$ . Os compostos  $[Lu(ibu)_3]$  e  $[Y(ibu)_3]$  induziram proliferação celular nas concentrações de  $6,25$ ,  $3,12$  e  $1,56 \text{ mg.mL}^{-1}$ . Em relação à associação do ibuprofeno aos íons Gd (III) e Er (III), similar ao ibu, estes apresentaram efeito citotóxico na concentração de  $50 \text{ mg.mL}^{-1}$  (dose inicial). Em concentrações menores,  $6,25$ ,  $3,12$  e  $1,56 \text{ mg.mL}^{-1}$ , os compostos  $[Gd(ibu)_3] \cdot 1H_2O$  e  $[Er(ibu)_3]$  induziram proliferação celular.

Os compostos  $[Dy(ibu)_3]$ ,  $[Tm(ibu)_3]$ ,  $[Tb(ibu)_3] \cdot 0,5H_2O$  e  $[Ho(ibu)_3]$  apresentaram perfil citotóxico nas concentrações de  $50$  e  $25 \text{ mg.mL}^{-1}$ . Em concentrações menores,  $6,25$ ,  $3,12$  e  $1,56 \text{ mg.mL}^{-1}$ , os compostos  $[Dy(ibu)_3]$ ,  $[Tm(ibu)_3]$ ,  $[Tb(ibu)_3] \cdot 0,5H_2O$  e  $[Ho(ibu)_3]$  induziram proliferação celular.

Quando comparados ao ibuprofeno, à exceção do composto  $[Dy(ibuprofeno)_3]$ , os compostos apresentaram valores significativamente maiores na concentração inicial de 50 mg.mL<sup>-1</sup>. Os compostos  $[Y(ibuprofeno)_3]$  e  $[Tb(ibuprofeno)_3] \cdot 0,5H_2O$  também apresentaram valores significativamente maiores que o ibu na concentração de 3,12 mg.mL<sup>-1</sup>. Similarmente, o composto  $[Dy(ibuprofeno)_3]$  apresentou valor significativamente maior que o ibuprofeno na concentração de 6,25 mg.mL<sup>-1</sup>. Os compostos  $[Tm(ibuprofeno)_3]$ ,  $[Tb(ibuprofeno)_3] \cdot 0,5H_2O$  e  $[Ho(ibuprofeno)_3]$  apresentaram valores significativamente menores em comparação ao ibuprofeno na concentração de 25 mg.mL<sup>-1</sup>. Além disso, o composto  $[Ho(ibuprofeno)_3]$  também apresentou valores menores que o ibuprofeno na concentração de 12,5 mg.mL<sup>-1</sup>.

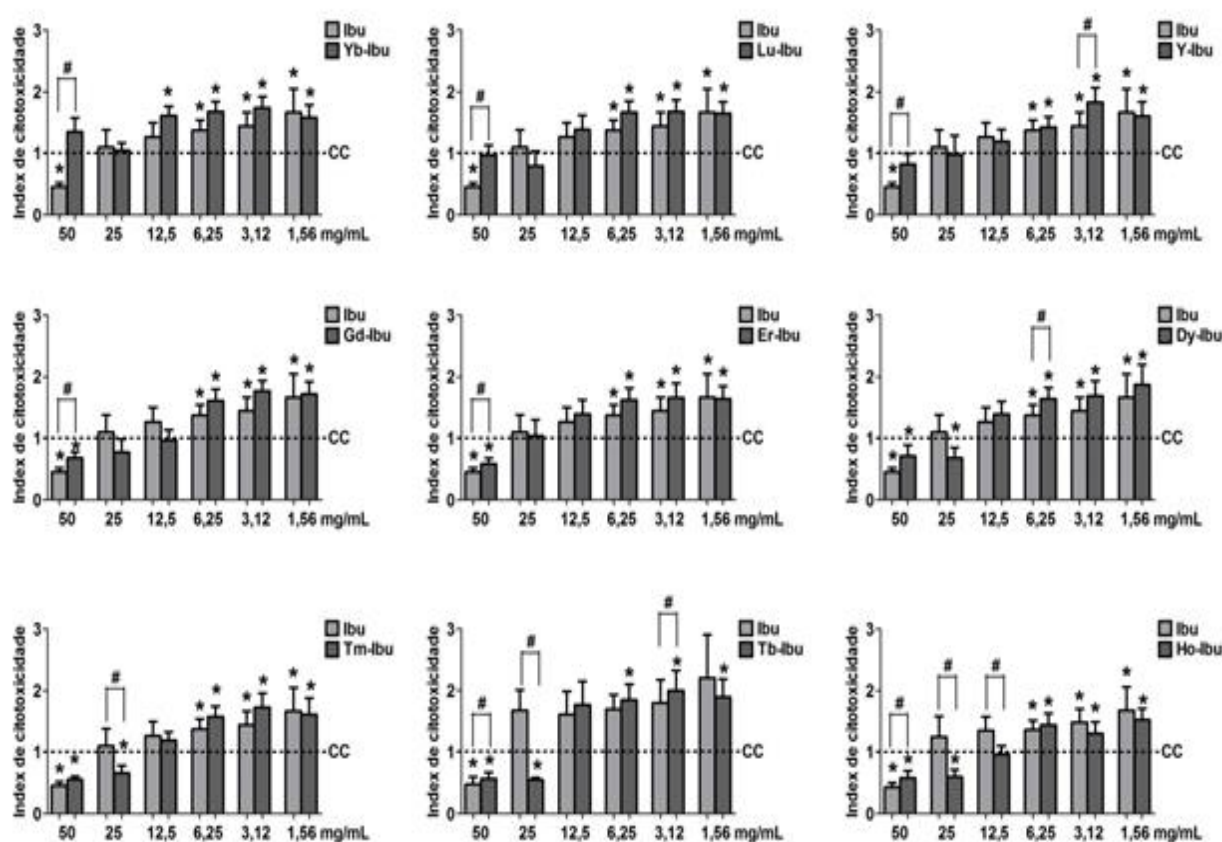


Figura 40: expressos como média  $\pm$  Desvio Padrão, Teste t-pareado,  $p < 0,05$ . \* representa diferença em relação à CC, representada pela linha tracejada; # representa diferença entre culturas estimuladas com ibuprofeno e culturas estimuladas com os compostos na mesma concentração (mg.mL<sup>-1</sup>).

**Tabela 5:** Dados obtidos dos ensaios biológicos de citotoxicidade

Compostos	50 mg.mL <sup>-1</sup>	25 mg.mL <sup>-1</sup>	12,5 mg.mL <sup>-1</sup>	6,25 mg.mL <sup>-1</sup>	3,12 mg.mL <sup>-1</sup>	1,56 mg.mL <sup>-1</sup>
Ibuprofeno (ibu)	Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC
[Gd(ibu) <sub>3</sub> ].1H <sub>2</sub> O	Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC
[Tb(ibu) <sub>3</sub> ].0,5H <sub>2</sub> O	Citotóxico	Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC
[Dy(ibu) <sub>3</sub> ]	Citotóxico	Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC
[Ho(ibu) <sub>3</sub> ]	Citotóxico	Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC
[Er(ibu) <sub>3</sub> ]	Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC
[Tm(ibu) <sub>3</sub> ]	Citotóxico	Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC
[Yb(ibu) <sub>3</sub> ]	Não Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC
[Lu(ibu) <sub>3</sub> ]	Não Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC
[Y(ibu) <sub>3</sub> ]	Não Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC	Não Citotóxico com PC

PC = Proliferação celular

### 5.7.2 Índice de Citotoxicidade (IC<sub>50</sub>)

A IC<sub>50</sub> é uma concentração frequentemente utilizada em experimentos que visam identificar a influência de drogas, extratos e compostos, nos vários sistemas biológicos. Portanto, essa análise é capaz de nos fornecer a concentração inibitória de 50% das células. Para obtenção desses valores, os resultados obtidos a partir do ensaio do MTT foram utilizados para realizar teste estatístico de regressão linear. Os valores de IC<sub>50</sub> variaram de 22 a 47,75 mg.mL<sup>-1</sup> (Tabela 6). Os valores de IC<sub>50</sub> são importantes pois indicam a quantidade máxima que determinado composto pode ser aplicado sem

matar as células, ou seja, pode influenciar diretamente na eficiência de combate da enfermidade. Esses dados são geralmente usados para auxiliar no estudo de outros ensaios biológicos.

**Tabela 6:** Valores da IC<sub>50</sub> de culturas de PBMCs, desafiadas com ibu, [Gd(*ibu*)<sub>3</sub>].1H<sub>2</sub>O, [Tb(*ibu*)<sub>3</sub>].0,5H<sub>2</sub>O, [Dy(*ibu*)<sub>3</sub>], [Ho(*ibu*)<sub>3</sub>], [Er(*ibu*)<sub>3</sub>], [Tm(*ibu*)<sub>3</sub>], [Yb(*ibu*)<sub>3</sub>], [Lu(*ibu*)<sub>3</sub>] e [Y(*ibu*)<sub>3</sub>].

Compostos	IC <sub>50</sub> (mg.mL <sup>-1</sup> )
ibu	33,65
[Gd( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].1H <sub>2</sub> O	30,40
[Tb( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ].0,5H <sub>2</sub> O	27,19
[Dy( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	31,46
[Ho( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	30,56
[Er( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	36,57
[Tm( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	29,58
[Yb( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	47,75
[Lu( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	37,53
[Y( <i>ibu</i> ) <sub>3</sub> ]	22,34

## 6 CONCLUSÃO

As curvas TG-DTA forneceram informações sobre a estequiometria, estabilidade térmica e decomposição térmica dos compostos sintetizados possibilitando estabelecer assim uma fórmula geral para os compostos [Ln(*ibu*)<sub>3</sub>].nH<sub>2</sub>O, onde Ln = Gd, Tb, Dy, Er, Tm, Yb, Lu, Y, *ibu* = ibuprofeno e n = número de moléculas de água de hidratação. Apenas o composto de Gd (III) e Tb (III) se apresentaram hidratados com 1,0 e 0,5 moléculas de água respectivamente.

As curvas DSC mostraram presença de água nos compostos de gadolínio, térbio, disprósio e hólmio. Entretanto, analisando a curva DSC em conjunto com as curvas TG-DTA, ficou evidente tratar-se de água superficial nos compostos de disprósio e hólmio. As energias envolvidas na primeira perda de massa em todos os compostos foram calculadas e não apresentaram um padrão, ou seja, as energias encontradas são características de cada composto.



Analisando os espectros no infravermelho, mais precisamente a banda de vibração simétrica e assimétrica do grupo carboxilato, foi sugerida que a coordenação que ocorre entre o metal e o ligante pode ser de forma quelante e/ou bidentada em ponte. Essas duas configurações são possíveis devido ao desdobramento ocorrido no pico de vibração simétrica do grupo carboxilato, havendo assim, uma mistura do modo de coordenação. A presença de água nos compostos faz com que o desdobramento não seja muito evidente, com isso, sugere-se que a presença de água no composto cause uma sobreposição das bandas encontradas no estiramento simétrico do carboxilato.

A análise dos voláteis liberados na primeira etapa de decomposição térmica, utilizando a técnica acoplada TG-FTIR, permitiu confirmar a perda de uma molécula de propano em todos os compostos através da comparação dos espectros obtidos dos voláteis com o do propano que foi fornecido pelo próprio software. Esse comportamento foi evidenciado em trabalhos anteriores envolvendo lantanídeos leves.

A difratometria de raios X pelo método do pó mostrou que todos os compostos se apresentaram no estado de baixa cristalinidade.

A titulação complexométrica com EDTA foi utilizada como técnica complementar da TG, a fim de se confirmar através da quantidade de íon metálico, e assim confirmar o resultado obtido pelas curvas TG e determinar a estequiometria do composto formado.

Os resultados obtidos dos ensaios biológicos indicaram que o ibuprofeno apresentou perfil citotóxico somente na concentração de  $50 \text{ mg.mL}^{-1}$ . Em concentração de  $25 \text{ mg.mL}^{-1}$  não apresentou nenhum indício de citotoxicidade. Nas demais concentrações o ibuprofeno apresentou indução proliferativa das células, ou seja, não foi causado danos às células. Já nos compostos ensaiados, em concentrações mais altas ( $50$  e  $25 \text{ mg.mL}^{-1}$ ) apenas os compostos  $[\text{Yb}(\text{ibu})_3]$ ,  $[\text{Lu}(\text{ibu})_3]$  e  $[\text{Y}(\text{ibu})_3]$  diminuem a atividade citotóxica do ibuprofeno. Os compostos  $[\text{Gd}(\text{ibu})_3] \cdot 1\text{H}_2\text{O}$  e  $[\text{Er}(\text{ibu})_3]$  apresentam citotoxicidade similar ao ibuprofeno, os compostos  $[\text{Dy}(\text{ibu})_3]$ ,  $[\text{Tm}(\text{ibu})_3]$ ,  $[\text{Tb}(\text{ibu})_3] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  e  $[\text{Ho}(\text{ibu})_3]$  comprometem essa atividade, uma vez que apresentaram atividade citotóxica em concentrações em que o ibuprofeno por si só não foi citotóxico. Entretanto, em concentrações menores ( $6,25$ ,  $3,12$ ,  $1,56 \text{ mg.mL}^{-1}$ ) todos os compostos apresentaram indução proliferativa das células. Os resultados obtidos são de grande interesse, pois fornece informações importantes sobre o comportamento dos fármacos em diversas concentrações em células humanas e possibilita estudos futuros envolvendo outros tipos de ensaios biológicos.

## 7 REFERÊNCIAS

1. BERNERS-PRICE, S. K.; SADLER, P.J. Coordination chemistry of metallo drugs: insights into biological speciation from NMR spectroscopy. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 151, p. 1-40. 1996.
2. MORENO, E.G; GASCÓN, S.; BLASCO, E.A.; YOLDI, M.J.R.; CERRADA, E.; LAGUNA, M. Gold(I) complexes with alkylated PTA (1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane) phosphanes as anticancer metallo drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 79, p. 164-172. 2014.
3. OBEROI, H.S.; NUKULOVA, N.V.; KABANOV, A.V.; BRONICH, T.K. Nanocarriers for delivery of platinum anticancer drugs. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.65, p. 1667-1685. 2013.
4. HINDO, S.S.; FREZZA, M.; TOMCO, D.; HEEG, M.J.; HRYHORCZUK, L.; MCGARVEY, B.R.; DOU, Q.P.; VERANI, C.N. Metals in anticancer therapy: Copper(II) complexes as inhibitors of the 20S proteasome. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 4353-4361. 2009.
5. YANG, M.H.; KIM, J.; KHAN, I.A.; WALKER, L.A.; KHAN, S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug activated gene-1 (NAG-1) modulators from natural products as anti-cancer agents. **Life Sciences**, v. 100, p. 75-84. 2014.
6. LIU W.; GUST R. Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallo drugs. **Chemical Society Reviews**, v. 42, p.755-773. 2013.
7. OTT, I. On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 1670-1681. 2009.

8. ROCHA, D. P.; PINTO, G. F.; RUGGIERO, R.; OLIVEIRA, C. A.; GUERRA, W.; FONTES, A. P. S.; TAVARES, T. T.; MARZANO, I. M.; PEREIRA-MAIA, E. C.; Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 34, p. 111-118. 2010.
9. MARKMAN, J.L.; REKECHENNETSKIY, A.; HOLLER, E.; LJUBIMOVA, J.Y. Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, p. 1866-1879. 2013.
10. KUNJACHAN, S.; RYCHLIK, B.; STORM, G.; KIESSLING, F.; LAMMERS, T. Multidrug resistance: Physiological principles and nanomedical solutions. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, p. 1852-1865. 2013.
11. MINKO, T.; RODRIGUEZ, L.R.; POZHAROV, V. Nanotechnology approaches for personalized treatment of multidrug resistant cancers. **Advanced Drug delivery Reviews**, v. 65, p. 1880-1895. 2013.
12. NETTO, A. U. *Farmacologia*. Med Resumos 2011, disponível em: <http://www.slideshare.net/JuciVasconcelos/farmacologia-05-medicamentos-antiinflamatorios-noesteroidais-med-resumos>. Acessado em: 07/03/2013.
13. WANNMACHER, L.; BREDEMEIER, M. Antiinflamatórios não-esteróides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de ciclooxigenase-2. **Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados**, v. 1, n. 2 p.1-3. 2004.
14. KUMMER, C. L.; COELHO, T. C.R.B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 4. 2002.
15. DUBOIS R.N.; ABRAMSON, S.B.; CROFFORD, L.; GUPTA, R.A.; SIMON, L.S.; VAN DE PUTTE, L.B.A.; LIPSKY, P.E. - Cyclooxygenase in biology and disease. **The Faseb Journal**. V. 12, p. 1063-1073. 1998.

16. MURI, E.M.F., SPOSITO, M.M.M., METSAVAHT, L. Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. **Acta Fisiátrica**, v. 16, p. 186-190. 2009.
17. RIBEIRO, G.; BENADIBA, M.; COLQUHOUN, A.; SILVA, D.O. Diruthenium(II, III) complexes of ibuprofen, aspirin, naproxen and indomethacin non-steroidal anti-inflammatory drugs: Synthesis, characterization and their effects on tumor-cell proliferation. **Polyhedron**, v. 27, p. 1131-1137. 2008.
18. DEMERTZI, D.K. Recent advances on non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs: Organotin complexes of NSAIDs. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 691, p. 1767-1774. 2006.
19. ETCHEVERRY, S.B.; BARRIO, D.A.; CORTIZO, A.M.; WILLIAMS, P.A.M. Three new vanadyl(IV) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drugs (Ibuprofen, Naproxen and Tolmetin). Bioactivity on osteoblast-like cells in culture. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 88, p. 94-100. 2002.
20. HIGGINS, J.D.; GILMOR, T.P.; MARTELLUCCI, S.A.; BRUCE, R.D.; BRITAIN, H.G. **Analytical Profiles of Drug Substances**, v. 27, p. 265-269. 2001.
21. MARTINDALE. **The Complete Drug Reference**. 33.ed, 2002. p. 64.
22. FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL 2008: rename 2006, 1.ed. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos, 2008. p. 97.
23. FARMACOPÉIA Brasileira, 5.ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. v. 2, p. 1053.

24. SILVA, I.M.P.; PROFIRIO, D.M.; PAIVA, R.E.F.; LANCELLOTTI, M.; FORMIGA, A.L.B.; CORBI, P.P. A silver complex with ibuprofen: Synthesis, solid state characterization, DFT calculations and antibacterial assays. **Journal of Molecular Structure**, v. 1049, p. 1-6. 2013.
25. GALICO, D. A.; HOLANDA, B. B.; PERPÉTUO, G. L.; SCHNITZLER, E.; TREU-FILHO, O.; BANNACH, G. Thermal and spectroscopic studies on solid Ketoprofen of lighter trivalent lanthanides. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 108, p. 371-379. 2012.
26. MARTINS, T. S.; ISOLANI, P. C.; Terras Raras: Aplicações Industriais e Biológicas. **Química Nova**, v. 28, p. 111-117. 2005.
27. EDELMANN, F. T. Lanthanides and actinides: Annual survey of their organometallic chemistry covering the year 2007. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 2515-2587. 2009.
28. KOSTOVA, I.; TRENDAFILOVA, N.; MIHAYLOV, T. Theoretical and spectroscopic studies of pyridyl substituted bis-coumarins and their new neodymium (III) complexes. **Chemical Physics**, v. 314, p. 73-84. 2005.
29. TAHA, Z. A.; AJLOUNI, A. M.; AL-MOMANI, W.; AL-GHZAWI, A. Syntheses, characterization, biological activities and photophysical properties of lanthanides complexes with a tetradentate Schiff base ligand. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 81, p. 570-577. 2011.
30. TOFFOLI, D. J.; COURROL, L. C.; TARELHO, L. V.G.; GOMES, L.; VIEIRA JUNIOR, N. D. Estudo do complexo Hipericina-Európio para uso em diagnóstico clínico. Disponível em: <http://www.ipen.br/biblioteca/2006/14994.pdf>, Acessado em: 13/03/2013.

31. WOZNICKA, E.; KOPACZ, M.; UMBREIT, M.; KLOS, J. New complexes of La(III), Ce(III), Pr(III), Nd(III), Sm(III), Eu(III) and Gd(III) ions with Morin. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, p. 774-782. 2007.
32. KOSTOVA, I.; TRENDAFILOVA, N.; MOMEKOV, G.; Theoretical, spectral characterization and antineoplastic activity of new lanthanide complexes. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 22, p. 100–111. 2008.
33. WANG, K.; LI, R.; CHENG, Y.; ZHU, B. Lanthanides – the future drugs?. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 190–192, p. 297-308. 1999.
34. KOSTOVA I.; STEFANOVA T. Synthesis, characterization and cytotoxic/cytostatic activity of La(III) and Dy(III) complexes. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 24, p. 7-13. 2010.
35. YAM, V. W.W.; LO, K. K.W. Recent advances in utilization of transition metal complexes and lanthanides as diagnostic tools. **Coordination Chemistry Reviews**, v.184, p.157–240. 1998.
36. ZHOU, Q. X.; LEI, W. H.; HOU, Y. J.; CHEN, Y. J.; LI, C.; ZHANG, B. W.; WANG, X. S. BODIPY-modified Ru(ii) arene complex-a new ligand dissociation mechanism and a novel strategy to red shift the photoactivation wavelength of anticancer metallodrugs. **Dalton Transactions**, v. 42, p. 2786-2791. 2013
37. SHIJU, C.; ARISH, D.; KUMARESAN, S. Homodinuclear lanthanide complexes of phenylthiopropionic acid: Synthesis, characterization, cytotoxicity, DNA cleavage, and antimicrobial activity. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 105, p.532–538. 2013.

38. KOSTOVA, I.; STEFANOVA, T. Cytotoxicity of new Ho(III) and Pr(III) complexes. **Journal of Rare Earths**, v. 28, p. 40-46. 2010.
39. HEFFETER, P.; JUNGWIRTH, U.; JAKUPEC, M.; HARTINGER, C.; GALANSKI, M.; ELBLING, L.; MICKSCHE, M.; KEPPLER, B.; BERGER, W. Resistance against novel anticancer metal compounds: Differences and similarities. **Drug Resistance Updates**, v. 11, p. 1-16. 2008.
40. DONFANG, X.; SHUZI, M.; GUANGYING, D.; QIZHUANG, H.; DAZHI, S. Synthesis, characterization, and anticancer properties of rare earth complexes with Schiff base and o-phenanthroline. **Journal of rare earths**, v. 26, p. 643-647. 2008.
41. WEDER, J. E.; DILLON, C. T.; HAMBLEY, T. W.; KENNEDY, B. J.; LAY, P. A.; BIFFIN, J. R.; REGTOP, H. L.; DAVIES, N. M. Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 232, p. 95-126. 2002.
42. CASINI, A.; HARTINGER, C.; GABBIANI, C.; MINI, E.; DYSON, P. J.; KEPPLER, B. K.; MESSORI, L.. Gold(III) compounds as anticancer agents: Relevance of gold–protein interactions for their mechanism of action. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, p. 564-575. 2008.
43. GÁLICO, D.A.; LAHOUD, M.G.; DAVOLOS, M.R.; FREM, R.C.; FRAGA-SILVA, T.F.; VENTURINI, J.; ARRUDA, M.S.; BANNACH, G. Spectroscopic, luminescence and *in vitro* biological studies of solid ketoprofen of heavier trivalent lanthanides and yttrium(III). **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 140, p. 160-166. 2014.
44. MOMANI, W.M.A.; TAHA, Z.A.; AJLOUNI, A.M.; SHAQRA, Q.M.A.; ZOUBY, M.A. A study of *in vitro* antibacterial activity of lanthanides complexes with a tetradentate Schiff base ligand. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 3, p. 367-370. 2013.

45. ROUQUEROL, J. Developments in nomenclature. In: GALLAGHER, P; BROWN, M. (Ed.). Handbook of thermal analysis. Amsterdam: Elsevier, v. 5, cap. 2, p. 21-62. 2007.
46. WENDLANDT, W.W. Thermal Analysis. 3rd Ed. John Wiley Interscience, New York, N.Y., 1986
47. SILVA, E.C.; PAOLA, M.V.R.V.; MATOS, J.R. Análise Térmica aplicada à cosmetologia. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 347-356. 2007.
48. IONASHIRO, M; CAIRES, F.J; GOMES, D J.C. **Giolito: fundamentos de termogravimetria e análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial**. 2.ed. São Paulo: GIZ Editorial, 2014.
49. IONASHIRO, M.A.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, v. 26, p 17-24. 1980.
50. FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 5.ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. v. 1, p. 146-147.
51. GIRON, D. Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 4, p. 755-770. 1986.
52. GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 335-357. 2002.
53. OLIVEIRA, M.A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E.C.L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêuticas. **Química Nova**, v. 34, p.1224-1230. 2011.
54. GALICO, D.A.; PERPETUO, G.L.; CASTRO, R.A.E.; TREU-FILHO, O.; LEGENDRE, A.O.; GALHIANE, M.S.; BANNACH, G. Thermoanalytical study of nimesulide and their



- recrystallization products obtained from solutions of several alcohols. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, p. 2385-2390. 2013.
55. BANNACH, G.; ARCARO, R.; FERRONI, D.C.; SIQUEIRA, A.B.; Treu-Filho, O.; IONASHIRO, M.; SCHNITZLER, E. Thermoanalytical study of some anti-inflammatory analgesic agents. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 102, p.163-170. 2010.
56. PERPÉTUO, G.L.; GÁLICO, D.A.; FUGITA, R.A.; CASTRO, R.A.E.; EUSÉBIO, M.E.S.; TREU-FILHO, O.; SILVA, A.C.M.; BANNACH, G. Thermal behavior of some antihistamines. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 111, p. 2019–2028. 2013.
57. GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v. 248, p. 1-59. 1995.
58. GÁLICO, D.A, HOLANDA, B.B.C.; GUERRA, R.B.; LEGENDRE, A.O.; RINALDO, D.; TREU-FILHO, O.; BANNACH, G. Thermal and spectroscopic studies on solid ibuprofen complexes of lighter trivalente lanthanides. **Thermochimica Acta**, v. 575, p. 226-232. 2014.
59. RODRIGUES, P.O.; CARODOSO, T.F.M.; SILVA, M.A.S.; MATOS, J.R. Aplicação de técnicas termoanalíticas na caracterização, determinação da pureza e cinética de degradação da zidovudina (AZT). **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 23, p. 383-387. 2005.
60. GIRON D.; MONNIER, S.; MUTZ, M.; PIECHON, P., BUSER, T.; STOWASSER, F.; SCHULZE, K.; BELLUS, M. Comparison of quantitative methods for analysis of polyphasic pharmaceuticals. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 89, p. 729-743. 2007.
61. KRUPA, A.; MAJDA, D.; JACHOWICZ, R.; MOZGAWA, W. Solid-state interaction of ibuprofen and Neusilin US2. **Thermochimica Acta**, v. 509, p. 12-17. 2010.
62. REFAT, M.S.; AL-MAYDAMA, F.M.; AMIN, R.R.; JAMIL, Y.M.S. Synthesis, thermal and spectroscopic behaviors of metal–drug complexes: La(III), Ce(III), Sm(III) and Y(III)

- amoxicillin trihydrate antibiotic drug complexes. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 128, p. 427-446. 2014.
63. ATTIA, A.K.; ABDEL-MOETY, M.M.; HAMID-ABDEL, S.G. Thermal analysis study of antihypertensive drug doxazosin mesilate. **Arabian journal of Chemistry**. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.08.006>. 2012.
64. LEITE, D.O.; PRADO, R.J. Espectroscopia no infravermelho: uma apresentação para o Ensino Médio. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v.34, nº. p.1-9. 2012.
65. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectroscópica de compostos orgânicos**. 6. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2000. p. 71-210.
66. LARKIN, P. **Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation**. 1.ed. Connecticut: Elsevier, 2010. cap. 2, p. 13-14.
67. NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds part B**. 6.ed. New Jersey: John Wiley Interscience, 2009, p. 1-9.
68. BRUICE, P. Y. **Química Orgânica**. 4.ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006. cap. 13, p. 497
69. SANTOS, R.S.; JANNUZZI, S.A.V.; FORMIGA, A.L.B. Acetatos homo e heterotrinucleares de ferro: um experimento para o laboratório de química de coordenação. **Química Nova**, v. 33, p. 1815-1820. 2010.
70. KOGIKOSKI JR. S.; SOUZA, J.S.; HOMEM-DE-MELLO, P.; MARTINHO, H.; ALVES, W.A. Análise vibracional de compostos de coordenação de níquel (II): uma abordagem ao ensino dos grupos pontuais. **Química Nova**, v. 35, p. 1264-1270. 2012.

71. ROMANOWSKI, S.M.M.; MANGRICH, A.S. Síntese e caracterização de novos compostos de coordenação de cobre (II) com ligantes não-simétricos N,O-doadores: contribuições para o sítio ativo da galactose oxidase. **Química Nova**, v. 24, p. 592-598. 2001.
72. MIOTTI, R.D.; MAIA, A.S.; OLIVEIRA, W.; PAULINHO, I.S.; SCHUCHARDT, U. Compostos organolantanídeos contendo o ligante pirazinamida: síntese, caracterização e atividade catalítica na polimerização do etileno. **Química Nova**, v. 25, p. 762-765. 2002.
73. KNUPP, V.F.; NICESIO, I.C.; QUEIROZ, F.M.; MATOS, R.M.; PASSOS, B.F.T. Síntese e caracterização estrutural de complexos mono e bimetálicos de paládio e platina com ligantes contendo nitrogênio e enxofre. **Química Nova**, v. 20, p. 382-387. 1997.
74. SIQUEIRA, A.B.; LEGENDRE, A.O.; ELLENA J.A.; MAURO, A.E.; IONASHIRO M. Crystal and Supramolecular Structures of Dysprosium(III) 2-Methoxybenzoate Tetrahydrate. **Analytical Sciences**, v. 24, p.271-272. 2008.
75. SIQUEIRA, A.B.; CARVALHO, C.T.; IONASHIRO, E.Y.; BANNACH, G.; RODRIGUES, E.C.; IONASHIRO, M. Synthesis, Characterization and Thermal Behaviour of Solid 2-Methoxybenzoates of Trivalent Metals. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 92, p. 945-951. 2008.
76. DEACON, G. B.; PHILLIPS, R. J. Relationships Between the Carbon-Oxygen Stretching Frequencies of Carboxylato Complexes and the Type of Carboxylate Coordination. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 33, p. 227-250. 1980.
77. GOMES, D.J.C.; CAIRES, F.J.; SILVA, R.C.; TREU-FILHO, O.; IONASHIRO, M. Synthesis, characterization, thermal and spectroscopic studies of solid glycolate of light trivalent lanthanides, except promethium. **Thermochimica Acta**, v. 587, p. 33-41. 2014.
78. ABRÃO, A. Química e tecnologia das terras-raras. Rio de Janeiro: CETEM/CNPq, p. 1, 5, 39, 117. 1994.

79. SKOOG, D. A. **Princípios de Análise Instrumental** - 5º ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.
80. IONASHIRO, M.; GRANER, C. A. F.; ZUANON NETTO, J.; Titulação complexométrica de lantanídios e ítrio. **Ecletica Química**. v. 8, p. 37-40. 1983.
81. Zar, J.H. **Biostatistical analysis**, 5th ed. Nova Jersey, Upper Saddle River: Pearson Prentice-Hall, 2010.
82. GALICO, D.A.; GUERRA, R.B.; PERPETUO, G.L.; SANTOS, L.S.; SCHNITZLER, E.; BANNACH, G. Thermal Studies on Solid Ketoprofen of Heavier Trivalent Lanthanides and Ytrium (III). **Brazilian Journal of Thermal Analysis**. v. 1, p. 42-47. 2012.
83. MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal Immunological Methods**. v. 65, p. 55–63. 1983.