



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE BAURU - FACULDADE DE CIÊNCIAS

RENAN BARRACH GUERRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE
METALOFÁRMACOS DE SULINDACO COM ÍONS LANTANÍDEOS (III) NO
ESTADO SÓLIDO.**

BAURU - SP

2015



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

CAMPUS DE BAURU - FACULDADE DE CIÊNCIAS



POSMAT

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS

RENAN BARRACH GUERRA

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE METALOFÁRMACOS DE SULINDACO COM ÍONS LANTANÍDEOS (III) NO ESTADO SÓLIDO.

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais com ênfase em Química, ao programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais – POSMAT, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP - Campus Bauru sob a orientação do Prof. Dr. Gilbert Bannach.

BAURU

2015

Guerra, Renan Barrach.

Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de metalofármacos de sulindaco com íons lantanídeos (III) no estado sólido. / Renan Barrach Guerra, 2015. 84p.

Orientador: Prof. Dr. Gilbert Bannach.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia dos Materiais. Faculdade de Ciências, Bauru, 2015.

1. Metalofármacos 2. Sulindaco 3. Lantanídeos.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE RENAN BARRACH GUERRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DO(A) FACULDADE DE CIÊNCIAS DE BAURU.

Aos 28 dias do mês de julho 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. EDER TADEU GOMES CAVALHEIRO do(a) Instituto de Química/USP São Carlos, Prof. Dr. Flavio Junior Caires do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências de Bauru, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de RENAN BARRACH GUERRA, intitulado "Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de metalofármacos de sulindaco com íons lantanídeos (III) 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. EDER TADEU GOMES CAVALHEIRO


Prof. Dr. Flavio Junior Caires

DEDICATÓRIA

Dedico este aos meus pais Francisco Reinaldo Guerra e Ana Maria Haddad Barrach pelo apoio ilimitado, por acreditar e nunca duvidar de mim e a toda minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus familiares, meu irmão Allan, minha mãe Ana Maria e meu pai Francisco pelo carinho e apoio, minhas tias Leila, Regina, Fátima e a minha avó Suad, pelo incentivo. Agradeço aos meus grandes amigos Bruno, Claudio, Danilo, Henrique, Ivan, Julianos, Luiz, Marcelo Kimura, Samuel e Vinicius pela amizade de longos anos e por me ajudarem a manter a paz e tranquilidade durante o longo curso. Agradeço também a Paula Oshiro, Izabela além da Karina e Marina e toda a família Tozze pela amizade e motivação em continuar estudando.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Gilbert Bannach, pela oportunidade, ensinamentos e atenção dados desde a iniciação científica e que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também ao Professor Massao Ionashiro do (IQ-Araraquara) pela utilização dos equipamentos de análises térmica e ao Flávio Caires pela atenção e ajuda. Agradecimento aos meus colegas de laboratório, Diogo, Bruno Barreto, Felipe, Laura e Marquinho, além daqueles que estiveram ao meu lado durante o mestrado, em especial os Professores Antônio Carlos Dias Ângelo, Alexandre Oliveira Legendre, Daniel Rinaldo, Sandra Regina Rissato e Mário Sérgio Galhiane pelo apoio e tempo destinado aos meus problemas e dúvidas, aos amigos e companheiros de mestrado Aloisio, Giovanny e Karla por deixarem esses anos mais fáceis. Aos Professores do mestrado Aguinaldo Robinson de Souza, Fenelon Martinho Lima Pontes, Manoel Lima de Menezes, Dayse, Valdecir Ximenes pela grande contribuição na minha formação, além da dedicação e atenção e ao Professor Fernando Sigoli pela obtenção dos dados de análise elementar.

Ao Professor Doutor James Venturini, a Julia Aguiar e Thais Fraga da Silva pela realização dos testes biológicos dos complexos sintetizados, realizados no Laboratório de Imunopatologia Experimental (LIPE), UNESP, Campus de Bauru, com a colaboração da Prof.^a Dr.^a. Maria Sueli Parreira de Arruda. Agradeço ao suporte dado pela Secretaria da POSMAT e também ao Vagner Todescato, além de todos que, direta ou indiretamente, colaboraram na realização desse trabalho.

Agradecimento especial aos Professores Doutores Luiz Carlos Silva Filho, Elias Ionashiro, Flávio Júnior Caires e Éder Tadeu Gomes Cavalheiro pelas importantes correções e contribuições no trabalho.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa concedida (Processo nº 2013/04096-2), essencial para a execução e manutenção do projeto aqui apresentado.

“A mente de um homem uma vez expandida por uma nova ideia ou sensação nunca mais retorna às suas dimensões originais.”

— OLIVER WENDELL HOLMES

RESUMO

A síntese e caracterização de complexos do fármaco anti-inflamatório não esteroide sulindaco (*sulin*) com os íons lantanídeos (Ln^{3+}) La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} e Ho^{3+} no estado sólido são descritas neste trabalho. A caracterização dos complexos foi realizada empregando a termogravimetria-calorimetria exploratória diferencial simultânea acoplada ao espectrômetro de FTIR (TG-DSC-FTIR), DSC-fotovisual, titulação complexométrica com EDTA e análise elementar, além de utilização de difração de raios X pelo método do pó e espectroscopia vibracional de refletância na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Os métodos termoanalíticos foram utilizados para verificar a decomposição térmica, estabilidade térmica, entalpia de desidratação, entre outras propriedades e juntamente com a titulação complexométrica e a análise elementar, foi possível determinar a estequiometria dos complexos como $[\text{Ln}(\text{sulin})_3] \cdot \text{XH}_2\text{O}$. Através do espectro de infravermelho pode-se sugerir que o sulindaco está coordenado aos íons lantanídeos de modo bidentado e em ponte pelo grupo carboxilato. Os testes de citotoxicidade e de atividade anti-inflamatória dos compostos sintetizados demonstraram que os complexos, em geral, possuem comportamento muito semelhante ao do fármaco. Contudo, os resultados sugerem que complexo $[\text{Gd}(\text{sulin})_3]$ apresenta potencial para um melhoramento farmacológico.

Palavras chave: Sulindaco, Lantanídeos, Metalofármacos.

ABSTRACT

Synthesis and characterization of complexes of the anti-inflammatory drug nonsteroidal sulindac (sulin) with the lanthanide ions (Ln^{3+}) La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} and Ho^{3+} in the solid state are described in this work. The characterization of the pharmaceutical and the complexes was performed using simultaneous thermogravimetry-differential scanning calorimetry (TG-DSC), differential scanning calorimetry-photovisual (DSC-photovisual), coupled thermogravimetry-infrared spectroscopy (TG-FTIR) analyses, complexometric titration with EDTA and elemental analysis, and also use of X-ray diffraction by the powder method and vibrational spectroscopy reflectance in the infrared Fourier transform spectroscopy (FTIR). The thermal analysis results provided information concerning the thermal stability, dehydration and the thermal behavior of the compounds and along with the complexometric titration and elemental analysis, it was possible to determine the stoichiometry of the complex as $[\text{Ln}(\text{sulin})_3] \cdot \text{XH}_2\text{O}$. The spectroscopic results suggest that the ligand sulindac coordinates through the carboxylate group to the metals as a bidentate-bridging ligand. Tests for cytotoxicity and anti-inflammatory activity of the synthesized compounds demonstrated that the complexes in general have very similar behavior in comparison to the drug. However, the results suggest that $[\text{Gd}(\text{sulin})_3]$ has potential for pharmacological improvement.

Keywords: Sulindac, Lanthanides, Metallodrugs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição das categorias, somente para o ano de 2015, onde o assunto “sulindac” foi publicado (extraído de SciFinderWeb https://scifinder.cas.org).....	16
Figura 2. Número de publicações nas quais o tema “sulindac” foi relatado entre os anos de 2005 a 2014 (fonte: SciFinderWeb).	17
Figura 3. Processo inflamatório a partir do ácido araquidônico.....	19
Figura 4. Fórmulas estruturais: (a) sulindaco, (b) indometacina, (c) etodolaco.	20
Figura 5. Sulindaco e seus metabólitos (a) sulfeto (b) sulfóxido e (c) sulfona.....	21
Figura 6. Vias possíveis que levam aos lantanídeos (Ln) induzirem a apoptose	25
Figura 7. Alguns metalofármacos comerciais.	26
Figura 8. (a) Taxa de sobrevida de camundongos portadores de TSE tratados com o complexo (TSE La(Cet) ₃) ou sem o complexo (TSE); teste de Kaplan-Meier, $p < 0,05$. (b) Avaliação do peso do TSE após 16 dias da implantação; teste de Mann-Whitney, $p < 0,05$	27
Figura 9. Difratoograma de raios X pelo método do pó do sulindaco.	35
Figura 10. Curvas TG/DTG e TG-DSC do sulindaco (razão aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$; atmosfera de ar seco $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; $m = 10,025\text{ mg}$).....	36
Figura 11. Curvas TG/DTG e TG-DSC do sulindaco (razão aquecimento de $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$; atmosfera de ar $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; $m = 5,102\text{ mg}$).....	37
Figura 12. Curvas TG/DTG e TG-DSC do sulindaco (razão aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$; atmosfera de N_2 $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; $m = 10,051\text{ mg}$).....	38
Figura 13. Curva DSC cíclico do sulindaco (razão aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$; atmosfera de nitrogênio $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; $m = 5,01\text{ mg}$).....	39
Figura 14. Imagens obtidas durante a fusão do sulindaco nas temperaturas (a) 50°C ; (b) 186°C ; (c) $186,5^{\circ}\text{C}$; (d) 187°C ; (e) $187,5^{\circ}\text{C}$ e (f) 188°C com ampliação de 4x.....	40
Figura 15. Espectro FTIR 3D do sulindaco em atmosfera de (a) ar e (b) nitrogênio.	40
Figura 16. Espectro FTIR dos produtos voláteis da decomposição térmica do sulindaco em ar seco obtidos em aproximadamente 55 minutos.....	41
Figura 17. Espectro FTIR dos voláteis obtidos a 550°C	42
Figura 18. Espectro de absorção na região do infravermelho do sulindaco.....	43
Figura 19. Difratoograma de raios X pelo método do pó do sal de sódio do sulindaco.....	46
Figura 20. Curvas TG/DTG e TG-DTA do sal de sódio do sulindaco ($m = 5,5005\text{ mg}$).....	46
Figura 21. Curva DSC do sal de sódio do sulindaco.....	47

Figura 22. Modelo estrutural do Na-sulin otimizado no programa Gaussian 09W.....	48
Figura 23. Espectro no infravermelho (a) experimental e (b) teórico do Na-sulin.....	48
Figura 24. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ ($m = 5,058_3$ mg).....	51
Figura 25. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{Nd}(\text{sulin})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($m = 5,039_5$ mg).....	51
Figura 26. DRX dos compostos (a) $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ e (b) $[\text{Nd}(\text{sulin})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ aquecidos à 1000°C	52
Figura 27. DRX do resíduo do composto $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ aquecido na mufla à (a) 1000°C , (b) 1000°C por 1 hora, (c) 1000°C por 3 horas e (d) resíduo da TG.....	53
Figura 28. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{Ce}(\text{sulin})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($m = 5,032_9$ mg).....	54
Figura 29. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{Pr}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ ($m = 4,959_1$ mg).....	55
Figura 30. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{Gd}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($m = 5,107_5$ mg).....	56
Figura 31. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{Tb}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($m = 5,453_5$ mg).....	57
Figura 32. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{Ho}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($m = 5,010_7$ mg).....	57
Figura 33. Espectro FTIR (a) 2D e (b) 3D para o complexo $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$	62
Figura 34. Espectro FTIR obtido aos 16 minutos para o complexo $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$	62
Figura 35. Espectro FTIR obtido aos 27 minutos para o complexo $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$	63
Figura 36. Curva DSC do composto $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$	64
Figura 37. Curvas DSC dos compostos $[\text{Ce}(\text{sulin})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Pr}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$	65
Figura 38. Curvas DSC dos compostos $[\text{Nd}(\text{sulin})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Gd}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	65
Figura 39. Curvas DSC dos compostos $[\text{Tb}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ho}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	65
Figura 40. Espectro de absorção no infravermelho dos complexos sintetizados: (a) $[\text{La}(\text{sulin})] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, (b) $[\text{Ce}(\text{sulin})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (c) $[\text{Pr}(\text{sulin})] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, (d) $[\text{Nd}(\text{sulin})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (e) $[\text{Gd}(\text{sulin})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, (f) $[\text{Tb}(\text{sulin})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e (g) $[\text{Ho}(\text{sulin})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	67
Figura 41. Espectro de absorção no infravermelho do sulindaco na forma ácida, como sal de sódio e de seu complexo com lantânio.....	68
Figura 42. Espectro de absorção no infravermelho na região de $1700\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$	70
Figura 43. Modelo estrutural desenhado no programa GaussView ⁹² (não otimizado) sugerido para o composto $[\text{La}(\text{sulin})_3]$. Os hidrogênios foram omitidos pela clareza.....	71
Figura 44. Difratoograma de raios X dos complexos: (a) $[\text{La}(\text{sulin})] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, (b) $[\text{Ce}(\text{sulin})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (c) $[\text{Pr}(\text{sulin})] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, (d) $[\text{Nd}(\text{sulin})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (e) $[\text{Gd}(\text{sulin})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, (f) $[\text{Tb}(\text{sulin})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e (g) $[\text{Ho}(\text{sulin})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	72
Figura 45. Índice de citotoxicidade dos complexos.....	74
Figura 46. Mediadores inflamatórios dos complexos.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais bandas correspondentes à liberação de formaldeído em 210 °C.	43
Tabela 2. Dados de espectroscopia no infravermelho para o sulindaco.	45
Tabela 3. Dados do espectro no infravermelho teórico e experimental do sal de sódio do sulindaco.	49
Tabela 4. Temperatura dos eventos térmicos (θ °C), perdas de massa e temperatura de pico observadas em cada etapa das curvas TG-DTA dos compostos.	58
Tabela 5. Dados analíticos dos complexos.	59
Tabela 6. Porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio obtidas da análise elementar....	61
Tabela 7. Dados de $\Delta H_{\text{desidratação}}$, temperatura de pico do evento de desidratação e estabilidade térmica dos complexos.	66
Tabela 8. Dados de espectroscopia no infravermelho para o sal de sódio e complexos de sulindaco.	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AINE	-	anti-inflamatórios não esteroide
CAAE	-	certificado de apresentação para apreciação ética
CC	-	cultura controle
COX	-	ciclooxigenase
DMSO	-	dimetilsulfóxido
DSC	-	calorimetria exploratória diferencial
DTA	-	análise térmica diferencial
DTG	-	termogravimetria derivada
DTGS	-	sulfato triglicina deuterado
EDTA	-	ácido etilenodiaminotetraacético
ELISA	-	ensaio de imunoadsorção enzimático
FTIR	-	infravermelho com transformada de Fourier
IC	-	índice de citotoxicidade
ICTAC	-	international confederation for thermal analysis and calorimetry
IL-10	-	interleucina 10
IL-6	-	interleucina 6
LPS	-	lipopolissacarídeo
LYP	-	Lee–Yang–Parr
MTT	-	(brometo de 3-[4,5- dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio)
PBMC	-	células mononucleares de sangue periférico
PG	-	prostaglandinas
PHA	-	fitohemaglutinina
RPMI	-	Roswell Park Memorial Institute
RXRα	-	receptor de retinóide X do subtipo alfa
Sulin	-	sulindaco
TG	-	termogravimetria
Tg	-	transição vítrea
TNF-α	-	fator de necrose tumoral alfa
TSE	-	tumor sólido de Ehrlich
TX	-	tromboxanos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
1.2	ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES	18
1.2.1	Sulindaco	20
1.2.2	Aplicação de análise térmica a fármacos	22
1.2.2.1	Estabilidade de fármacos	22
1.3	METALOFÁRMACOS.....	23
1.3.1	Anti-inflamatórios não esteroides no tratamento do câncer	23
1.3.2	Lantanídeos.....	24
1.3.3	Metalofármacos comerciais	26
1.4	AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DOS COMPLEXOS.....	27
2	OBJETIVO	29
3	MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	30
3.1.1	Preparo das soluções dos íons metálicos.....	30
3.1.2	Preparo dos complexos	30
3.2	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS	31
3.2.1	Termogravimetria – análise térmica diferencial simultânea (TG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial fotovisual (DSC-fotovisual).	31
3.2.2	Termogravimetria – calorimetria exploratória diferencial simultânea (TG-DSC) acoplada ao FTIR	31
3.2.3	Complexometria com EDTA	32
3.2.4	Análise elementar	32
3.2.5	Difratometria de raios X pelo método do pó.....	32
3.2.6	Espectroscopia de refletância na região do infravermelho	32
3.2.7	Cálculos teóricos	33
3.3	ENSAIOS BIOLÓGICOS	33
3.3.1	Recrutamento de indivíduos saudáveis voluntários	33
3.3.2	Cultura de células mononucleares do sangue periférico.	33

3.3.3	Ensaio de citotoxicidade (MTT).....	34
3.3.4	Produção de peróxido de hidrogênio (H ₂ O ₂)	34
3.3.5	Análise de citocinas	34
3.3.6	Análise estatística	34
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
4.1	ANÁLISE DO FÁRMACO	35
4.2	ANÁLISE DO SAL DE SÓDIO DO SULINDACO.....	45
4.3	ANÁLISE DOS COMPLEXOS	50
4.3.1	Análise termogravimétrica – térmica diferencial.....	50
4.3.1.1	Complexo de lantânio e neodímio	51
4.3.1.2	Complexo de cério	54
4.3.1.3	Complexo de praseodímio	55
4.3.1.4	Complexo de gadolínio, térbio e hólmio.....	56
4.3.2	Titulação complexométrica	59
4.3.3	Análise elementar	61
4.3.4	Análise termogravimétrica – térmica diferencial acoplada ao FTIR.....	62
4.3.5	Calorimetria exploratória diferencial	64
4.3.6	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho dos complexos.....	66
4.3.7	Difratometria de raios X pelo método do pó.....	72
4.4	ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DOS COMPLEXOS	73
4.4.1	Atividade citotóxica	73
4.4.2	Mediadores inflamatórios	73
5	CONCLUSÃO	76
6	BIBLIOGRAFIA.....	77

1 INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são uma classe de medicamentos que apresentam propriedades analgésica, antitérmica, anti-inflamatória e antitrombótica, atuando através da inibição da síntese de prostaglandinas, substâncias endógenas intermediárias do processo inflamatório, mediante a inativação de isoenzimas denominadas ciclooxigenases constitutiva (COX-1) e induzível COX-2.¹ O sulindaco é um anti-inflamatório não esteroide e é considerado como inibidor não seletivo das ciclooxigenases COX-1 e 2.² Os estudos relacionados a este fármaco ganharam maior importância nos últimos anos após alguns trabalhos publicados³⁻⁵ demonstrarem o potencial deste anti-inflamatório no tratamento do câncer de cólon,³ no pulmão⁴ e de mama,⁵ além de estudos recentes⁶⁻⁸ apontaram que o sulindaco pode levar a apoptose das células cancerígenas, propriedade já estudada para outros AINEs.^{9,10}

Esses fatores aumentaram o interesse da comunidade científica no fármaco, motivando a busca por novas formas polimórficas^{11,12} e, em um trabalho publicado¹³ em 2013 foram realizadas as sínteses de 28 novos compostos análogos ao sulindaco na busca de estruturas relacionadas de interesse biotecnológico.

A complexação de metais a fármacos também pode ser uma estratégia para melhorar a ação farmacológica de diferentes moléculas e reduzir seus efeitos colaterais. Neste sentido, inúmeros complexos foram sintetizados nos últimos anos,¹⁴⁻²¹ sendo os complexos de lantanídeos amplamente pesquisados²²⁻³¹ por possuírem um potencial muito grande no tratamento do câncer entre outras aplicações farmacológicas.^{22-26,30,31}

Neste trabalho são descritas a síntese e caracterização de metalofármacos de alguns íons lantanídeos (III) com o fármaco sulindaco. Estes novos, complexos apresentam um potencial significativo para o desenvolvimento de novos medicamentos, além de ser uma contribuição significativa para a literatura.

1.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

No período de 2005-2014 são relatadas 2432 referências na literatura (SciFinderWeb) sobre o tema “sulindac” e poucos estudos foram encontrado sobre as propriedades térmicas do fármaco em questão. No ano de 2015 (até Maio) foram publicados 89 trabalhos sendo que 62 foram publicados em jornais e 27 são patentes. Na **Figura 1** são sumarizadas as principais áreas onde o tema sulindaco foi relatado no ano de 2015.

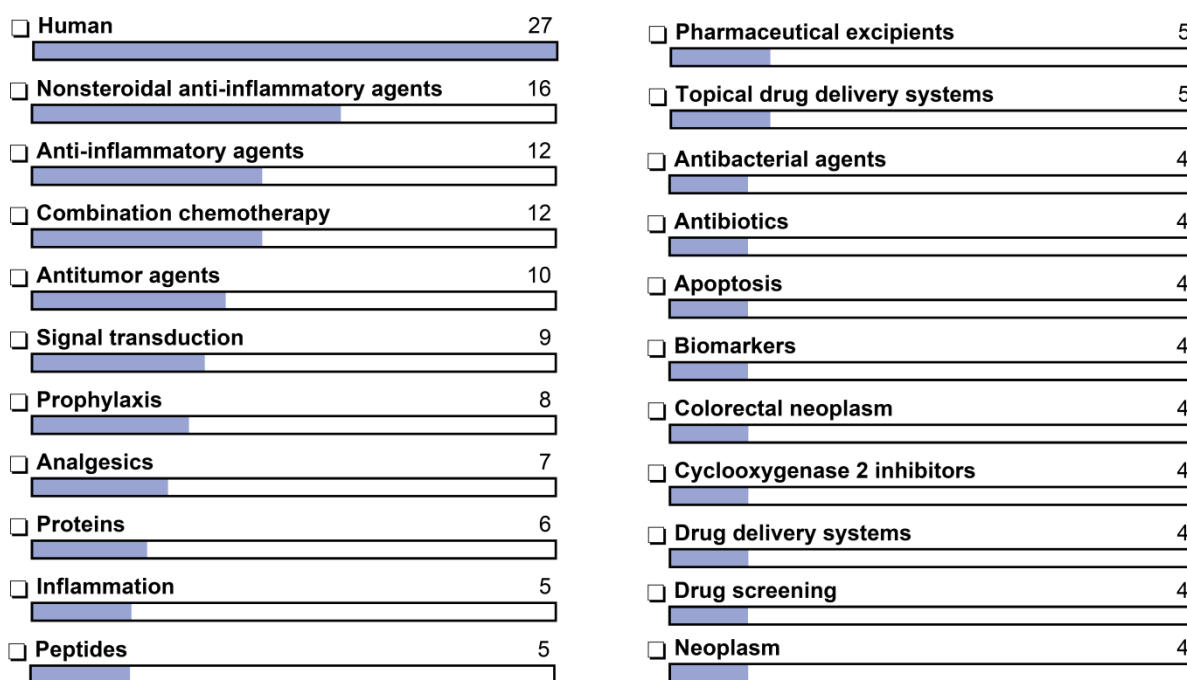


Figura 1. Distribuição das categorias, no ano de 2015 (até Julho), nas quais o assunto “sulindac” foi publicado (extraído de SciFinderWeb <https://scifinder.cas.org>).

Como pode ser observado na **Figura 1**, entre as principais áreas onde o tema sulindaco foi citado, somente em 2015, estão: combination chemotherapy (12 vezes), antitumor agents (10), apoptosis (4) e neoplasm (4), mostrando a importância atual nas propriedades deste anti-inflamatório e em especial as propriedades anticancerígenas. Observa-se que ano a ano houve um interesse constante pela comunidade científica em pesquisar o tema sulindaco (**Figura 2**).

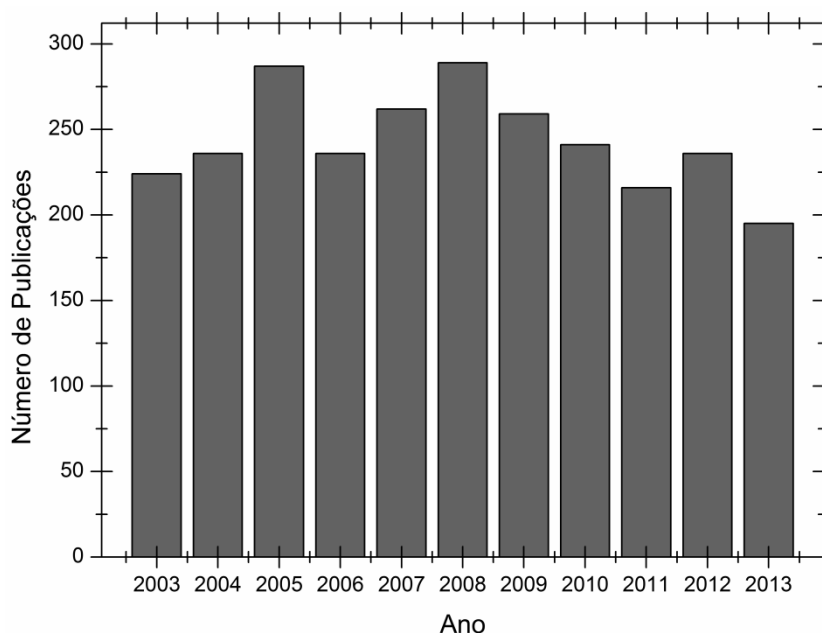


Figura 2. Número de publicações nas quais o tema “sulindac” foi relatado entre os anos de 2003 a 2013 (fonte: SciFinderWeb).

Os primeiros trabalhos relacionados ao sulindaco (ácido cis-5-fluoro-2-metil-1-[(p-metilsulfinil)benzilideno]indeno-3-acético) foram publicados somente no início da década de 70 o primeiro artigo³² a descrever a síntese do sulindaco. Em 1983, foi publicado o primeiro trabalho relacionando o sulindaco ao tratamento de pólipos decorrentes da síndrome de Gardner,³³ sendo a partir daí a associação ao fármaco a tratamentos de câncer de cólon e posteriores estudos em outros tipos de tumores. Até 1990 aproximadamente 20 trabalhos associando sulindaco a cânceres foram encontrados, enquanto na década seguinte um número significativamente maior de trabalhos, aproximadamente 400, é encontrado na literatura e na última década os estudos relacionados ganharam grande importância seguindo a crescente, com aproximadamente 1200 trabalhos publicados onde o tema “sulindac” e “cancer” são citados segundo a plataforma de pesquisa SciFinderWeb.

Dentre os principais trabalhos publicados relacionados ao sulindaco, destacam-se os trabalhos iniciais de Shen *et al.*³² que estudaram a síntese e ação do fármaco, além de estudos compatibilidade e identificação da forma ativa do sulindaco;³⁴ Waddell *et al.*³³ foram os primeiros a reportarem estudos envolvendo o fármaco em tratamento de pólipos e posteriormente Waddell publicou em 1998 o trabalho “stimulation of apoptosis by sulindac and piroxicam” onde relata que o sulindaco inibe o crescimento de pólipos do cólon e

cânceres e estimula a apoptose;³⁵ mais recentemente Basil Rigas e vários colaboradores publicaram mais de 40 artigos nos últimos 10 anos onde o principal foco é o sulindaco como agente anticâncer.^{3,36,37}

Mesmo com o grande número de publicações, poucos estudos sobre as propriedades físico-químicas, utilizando técnicas termoanalíticas são encontradas na literatura. Ainda que o comportamento térmico do fármaco abaixo da temperatura de 200 °C tenha sido reportado em alguns estudos^{11,12,38} de maneira concisa, nenhum trabalho foi encontrado na literatura tratando do comportamento térmico e etapas de decomposição do fármaco.

A caracterização físico-química do princípio ativo de um medicamento é importante para sua padronização e avaliação de pureza, tornando-o adequado para a realização do estudo de pré-formulação,³⁹ além de estudos de vida de prateleira, interações com excipientes, cinética de decomposição, etc. O estudo dos produtos de degradação do princípio ativo é de extrema importância, uma vez que estes podem aparecer como impurezas no princípio ativo.⁴⁰

Assim, este trabalho tem também como objetivo contribuir com um melhor entendimento das propriedades físico-químicas do fármaco, além do estudo de seus complexos com os íons lantanídeos La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} e Ho^{3+} no estado sólido.

1.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) representam uma das classes de maior diversidade de fármacos clinicamente disponíveis no Brasil e apresentam um amplo espectro de indicações terapêuticas.

O processo inflamatório consiste na resposta orgânica diante de lesão tissular ou infecção. Este processo fisiológico envolve uma ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido no qual ocorreu a lesão. O ácido araquidônico é um ácido graxo essencial obtido a partir da dieta, sendo este liberado da membrana plasmática por ação da enzima fosfolipase A_2 , ativando uma cascata metabólica que inicia pela ação da prostaglandina G/H sintase, comumente chamada de COX.

O ácido araquidônico é convertido em prostaglandinas (PGs) instáveis, chamadas PGG_2 e PGH_2 por meio da enzima PGH_2 -sintase, ou ciclooxygenase (COX) como é mais conhecida. A PGH_2 é transformada em prostanóides estáveis, como o tromboxano (TXA_2) por isomerasas e sintases específicas presentes nos tecidos.^{41,42}

Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas, por inibição da enzima ciclooxigenase, evitando que o araquidonato alcance o sítio ativo da enzima. Duas diferentes isoformas da PGH2-sintase ou COX foram identificadas e caracterizadas: a COX-1 e a COX-2.⁴³ Um esquema simplificado é apresentado na **Figura 3**.

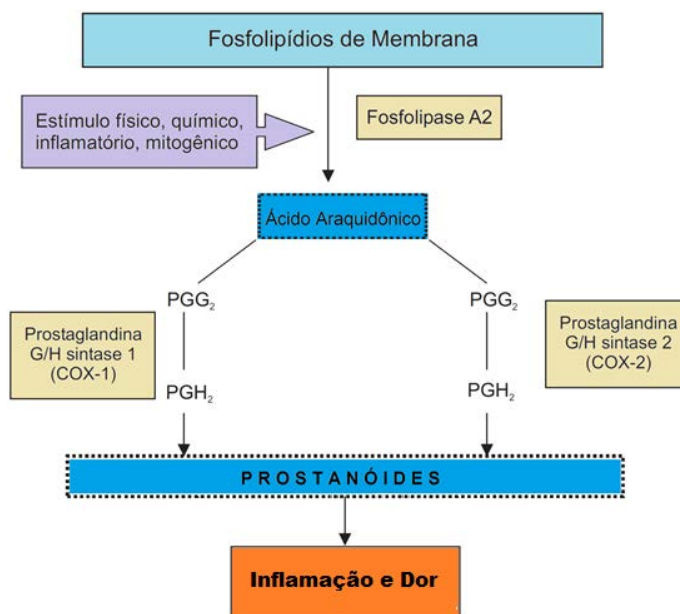


Figura 3. Processo inflamatório a partir do ácido araquidônico (adaptado de Kummer e Coelho⁴²).

Em quase todos os tecidos normais foi detectada a presença da COX-1 e baixos a indetectáveis níveis da COX-2, a qual pode ser expressa em maior quantidade mediante presença de citocinas, fatores de crescimento e estimulantes tumorais sugerindo sua relevância no câncer e em processos inflamatórios. Expressão aumentada de COX-2 também tem sido implicada na doença de Alzheimer, além de outras condições neurológicas. Desta forma, à COX-1 foi dado o nome de constitutiva; à COX-2, indutiva. Os AINES inibem ambas as isoformas COX, acarretando os efeitos colaterais, principalmente os gastrointestinais.⁴¹⁻⁴³ Os efeitos colaterais variam dependendo da estrutura química dos AINES e de como são administrados.

1.2.1 Sulindaco

O sulindaco (**Figura 4(a)**), assim como a indometacina (4b) e o etodolaco (4c), é um anti-inflamatório não esteroide pertencente à classe dos derivados aril-acéticos.

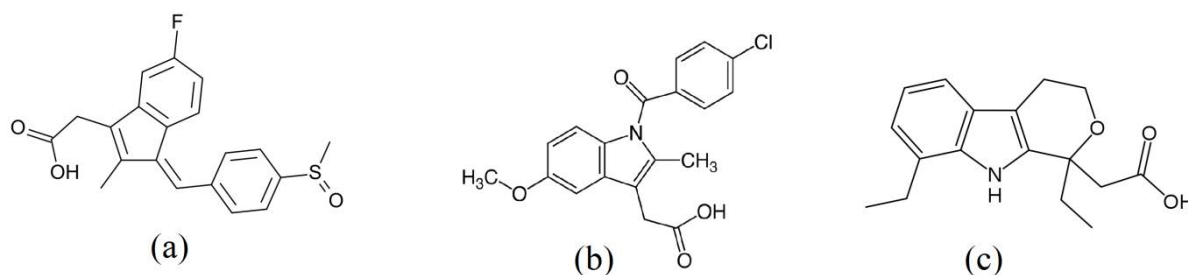


Figura 4. Fórmulas estruturais: (a) sulindaco, (b) indometacina, (c) etodolaco.

O sulindaco é uma pró-fármaco, ou seja, é geralmente administrado em sua forma inativa, passando por uma biotransformação *in vivo*, cujos metabólitos são ativos biologicamente. A **Figura 5** mostra o sulindaco na forma de pró-fármaco (sulfóxido), sua forma oxidada (sulfona) e o seu metabólito ativo na forma reduzida (sulfeto).

O fármaco é absorvido a partir do trato gastrointestinal e metabolizado pela redução reversível para o metabólito sulfeto, o que parece ser a forma ativa, e por oxidação irreversível para o metabólito sulfona. As concentrações plasmáticas de pico do metabólito sulfureto são atingidas em cerca de 2 horas. A meia vida de eliminação média do sulindaco é de por volta de 7,8 horas e do metabólito sulfureto de por volta de 16,4 horas. O sulindaco e os seus metabólitos estão mais de 90% ligada às proteínas do plasma. Cerca de 50% é excretado pela urina principalmente como o metabólito sulfona e seu conjugado glicuronídeo, com quantidades menores de sulindaco e seu conjugado glicuronídeo; cerca de 25% aparece nas fezes, principalmente como metabólitos sulfona e sulfureto. A excreção também ocorre pela bile, passando por extensiva circulação êntero hepática no intestino.⁴⁴

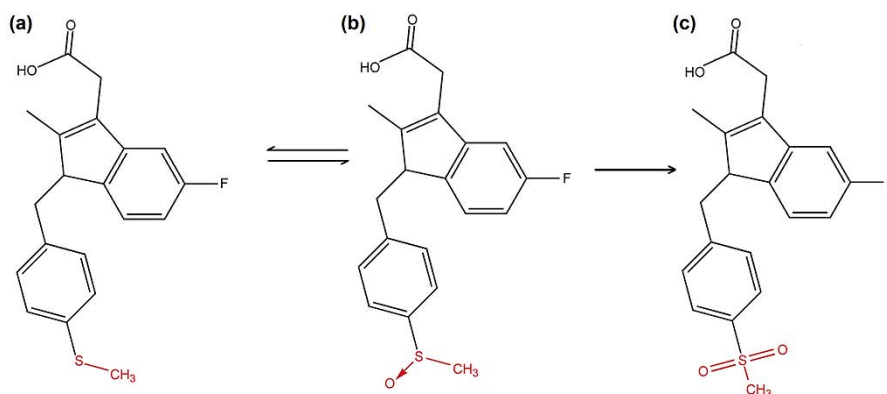


Figura 5. Sulindaco e seus metabólitos (a) sulfeto (b) sulfóxido e (c) sulfona.

O sulindaco é utilizado no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos e articulares, tais como espondilite anquilosante, osteoartrite e artrite reumatoide, e também no tratamento de curto prazo da artrite gotosa aguda e peri articulares, tais como condições de bursite e tendinite. Também tem sido utilizada para reduzir a febre.⁴⁴

Trabalhos recentes⁶⁻¹⁰ demonstraram que o sulindaco pode induzir a apoptose de células cancerígenas. O mecanismo não é completamente compreendido, mas acredita-se que a inibição ocorra através da ligação do fármaco a um receptor de retinóide X do subtipo alfa (RXR α).⁷ O RXR- α é um membro singular da superfamília de receptores nucleares, que regula os processos biológicos diversos, incluindo o crescimento, diferenciação, apoptose e resposta imunitária. Níveis da proteína RXR- α são muitas vezes reduzidos nas células cancerosas e tecidos tumorais, o que sugere que a diminuição do RXR- α está associado com o desenvolvimento de certas doenças malignas. Numerosos estudos têm mostrado que a clivagem proteolítica do RXR- α é a principal responsável pelos seus níveis reduzidos nas células tumorais e representa um importante mecanismo no desenvolvimento de tumores.⁸ O sulindaco pode atuar ligando-se ao RXR- α e inibir esta via de sobrevivência das células.

A ação dos AINEs relacionados ao tratamento de tumores está diretamente relacionada ao fato de doenças que não são reconhecidas como inflamatórias possuírem um componente inflamatório que requer reparação dos tecidos. Quando se considera que doenças como convulsões, cancro e tumores possuem uma componente inflamatória, os agentes anti-inflamatórios podem ser utilizados no tratamento e processo de reparação de tecidos.¹⁸

Além destas, outras pesquisas apontam que o sulindaco apresentou bons resultados no tratamento da Síndrome de Gardner,^{2,44} no mal de Parkinson⁴⁶ e, assim como outros AINEs, possui uma linha de estudos na aplicação deste fármaco no tratamento do mal de Alzheimer.⁴⁷

1.2.2 Aplicação de análise térmica a fármacos

A análise térmica é definida, segundo a ICTAC (International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry),⁴⁸ como o estudo da relação entre uma propriedade da amostra e a temperatura em que a amostra é aquecida ou resfriada, de forma controlada.

Dentre as possibilidades de uso destas técnicas na determinação de propriedades de fármacos destacam-se a termogravimetria (TG), cuja determinação da variação da massa de uma substância em determinados intervalos de temperatura pode ser utilizada para avaliação do comportamento térmico; determinação do teor de umidade e/ou solventes; determinação da temperatura de ebulição e sublimação; determinação da temperatura de decomposição térmica e determinação do teor de cinzas, além da possibilidade de realizarem-se estudos cinéticos.

Além desta, a calorimetria exploratória diferencial (DSC), na qual a avaliação do fluxo de calor diferencial referente às variações de capacidade térmica de uma substância em função da temperatura pode ser utilizada para a determinação do ponto e faixa de fusão, temperatura de sublimação, evaporação e solidificação; determinação da temperatura de transição vítrea; avaliação de polimorfismo, construção de diagrama de fases e determinação da pureza (exceto as substâncias amorfas, os polimorfos instáveis na faixa da temperatura experimental, os compostos que fundem com decomposição térmica e as substâncias que possuem pureza inferior a 95%). A determinação da pureza é baseada no fato de que a presença de pequenas quantidades de impurezas num dado material diminui o seu ponto de fusão e alarga a sua faixa global de fusão, e por meio da equação 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.⁴⁹

1.2.2.1 Estabilidade de fármacos

A análise térmica tem sido muito utilizada no controle da qualidade e no desenvolvimento de produtos farmacêuticos. O estudo da estabilidade é um dos principais fatores que devem ser avaliados no desenvolvimento de formulações. Estes estudos são realizados rotineiramente pela indústria farmacêutica, porém, requerem longos períodos de armazenamento das amostras, sob condições controladas de temperatura e umidade.⁵⁰

A estabilidade térmica é avaliada, geralmente, com técnicas termoanalíticas tais como termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). Experimentos realizados

sob atmosfera inerte e oxidante fornecem informações a respeito da susceptibilidade de oxidação do fármaco. A adição controlada de vapor de água na atmosfera do forno permite o estudo quantitativo de hidrólise.⁵¹

1.3 METALOFÁRMACOS

A descoberta da atividade antitumoral da cisplatina em 1969 levou a busca de novos compostos contendo metais como potenciais drogas anticâncer,¹⁵ com o posterior desenvolvimento de novas drogas contendo platina que chegaram ao mercado como carboplatina (1989), nedaplatin (1996) e oxaliplatin (2002), sendo que até 2009 aproximadamente 152 mil compostos apenas de platina haviam sido sintetizados,⁵² e a grande maioria deles não chegou ao mercado ou sequer às fases finais de testes.

Os metalofármacos, apesar de serem pouco comercializados apresentam um potencial no desenvolvimento de novos medicamentos. Complexos inorgânicos de diversos íons metálicos exibem grande potencialidade como agentes antitumorais, antibacterianos, fungicidas, anti-inflamatórios, etc.¹⁹ Em particular os complexos organometálicos têm um grande potencial como agentes terapêuticos e de diagnóstico. Inúmeros complexos de metais (Zn, Cu, Ga, Ni, Au, Ag, Ru, Bi, Ln, etc.) com compostos orgânicos, tais como fármacos, vêm sendo sintetizados e tendo suas propriedades bioquímicas investigadas com maior interesse ao longo dos últimos anos.¹⁴⁻³¹

1.3.1 Anti-inflamatórios não esteroides no tratamento do câncer

Os AINEs têm sido, desde há muito, reconhecidos por inibir o crescimento de células cancerígenas em modelos de cultura de células, sendo esta propriedade relatada em vários artigos na literatura.^{53,54} Alguns autores associam os efeitos anticancerígenos dos AINEs através da inibição da prostaglandina sintetase-2 ou ciclo-oxigenase-2 (COX-2). A COX-2 pode contribuir para a tumorigênese por meio de um ou mais dos seguintes mecanismos: (i) aumento da produção de prostaglandinas, (ii) conversão de pró-carcinógenos a carcinógenos, (iii) iniciação da apoptose, (iv) promoção da angiogênese, (v) aumento da capacidade de invasão das células cancerosas, ou (vi) modulação da inflamação e resposta imune.

Além do mecanismo de inibição da COX, estudos mostram que alguns AINEs podem exercer atividade antitumoral por vias que não estão relacionadas com a inibição da COX.⁵³ A

inibição da COX-2 tem demonstrado interferir na tumorigênese e apoptose, podendo ser uma opção terapêutica e quimiopreventiva para pacientes com outros tipos de neoplasias.⁴²

1.3.2 Lantanídeos

A coordenação de metais a fármacos representa um potencial considerável para aumentar o arsenal de drogas disponíveis para tratamento de uma série de enfermidades,²⁰ e os íons lantanídeos apresentam um grande potencial no desenvolvimento de metalofármacos. Embora não são íons tão atrativos quanto os de gálio, rutênio, platina e cobre do ponto de vista do número de pesquisas e publicações pela comunidade científica, não deixam de ser tão importantes quanto os outros metais na pesquisa e aplicação de novos medicamentos.

Heffeter *et al.*,²² investigaram as propriedades anticancerígenas dos compostos tiocianato de [tris(1,10-fenantrolina)lantânio(III)]. O composto de lantânio exerceu uma potente atividade anticancerígena por meio de uma potente indução da parada do ciclo celular e/ou por apoptose e demonstrou uma promissora aplicação *in vivo* contra o câncer de cólon.

Dongfang *et al.*,²⁶ sintetizaram cinco novos complexos ternários dos íons de terras raras com o-fenantrolina e a base de Schiff salicilaldeído L-fenilalanina em etanol. A pesquisa mostrou que os complexos inibiram o crescimento das células cancerígenas do tumor tipo K562. A razão de inibição foi acelerada pelo aumento da dosagem dos complexos.

Kostova *et al.*²⁷ avaliaram a atividade citotóxica de complexos de lantânio e disprósio com o ligante acenocoumarol e os resultados exibiram que os complexos mostraram maior capacidade para inibir a proliferação de células de tumor em comparação com o ligante.

O mecanismo molecular da apoptose induzida por íons lantanídeos ainda não é muito claro, mas o aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} é conhecido por desempenhar um papel importante. Em primeiro lugar, os íons Ln^{3+} podem aumentar o nível de Ca^{2+} intracelular, aumentando o influxo de Ca. As vias possíveis que levam à apoptose induzida por Ln^{3+} podem ser resumidas na **Figura 6**. Juntamente com a apoptose existem vários efeitos sinérgicos relacionados: scavenger, a proteção de células, a estabilização do citoesqueleto e também melhoria imunológica.³⁰ As séries de complexos de terras raras demonstraram ser potenciais medicamentos anticâncer e sem dúvida as pesquisas de novos complexos com íons lantanídeos são de grande importância na produção de novos produtos farmacêuticos e no desenvolvimento de novos diagnósticos e terapêuticos.

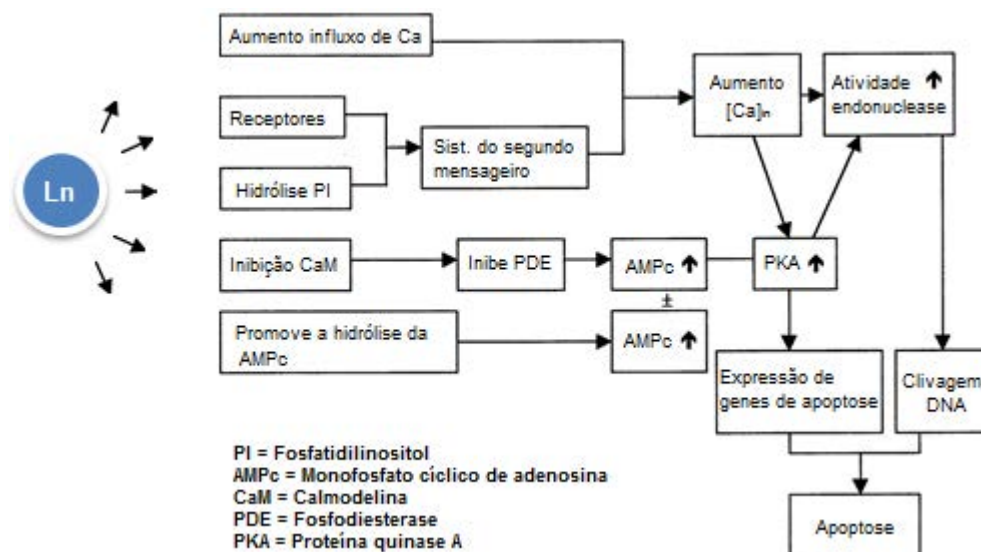


Figura 6. Vias possíveis que levam aos lantanídeos (Ln) induzirem a apoptose (adaptado Wang *et al.*³⁰).

Em sistemas bioquímicos os elementos terras raras têm sido extensivamente estudados devido às suas propriedades excepcionais, principalmente as espectroscópicas e magnéticas. Esses elementos são geralmente usados como sondas espectroscópicas no estudo de biomoléculas e suas funções, especialmente proteínas que se ligam ao cálcio.

Estudos sobre a interação de lantanídeos com sistemas bioquímicos adquirem particular importância em vista da similaridade nos tamanhos dos íons Ca(II) e Ln(III) , a natureza da ligação na formação de sistemas bioquímicos, geometrias de coordenação e preferências por grupos contendo oxigênio, nitrogênio e enxofre como átomos doadores na formação de complexos. Além disso, as propriedades físicas e químicas dos lantanídeos fazem com que eles sejam úteis em estudos de sistemas bioquímicos e isto é uma consequência de suas estruturas eletrônicas. Também, a carga positiva extra dos íons lantanídeos, comparadas com a do íon Ca(II) , na maioria dos casos, contribui para maior estabilidade dos complexos formados com proteínas.²⁴

A motivação para a preparação dos complexos de sulindaco com lantanídeos é a sua semelhança estrutural com alguns dos complexos que apresentaram aplicações farmacológicas além das propriedades anti-inflamatórias do fármaco sulindaco e sua promissora utilização no tratamento de tumores.

Entre os complexos com íons lantanídeos que apresentam atividade biológica, os íons mais utilizados são La^{3+} ^{22,26,27}, Ce^{3+} ^{26,30}, Pr^{3+} ^{28,29}, Nd^{3+} ^{26,29}, Gd^{3+} ^{25,26,30}, Tb^{3+} ³⁰ e Ho^{3+} ^{28,29}.

A pesquisa básica de novos complexos com os lantanídeos é importante para a produção de novos produtos farmacêuticos e no desenvolvimento de novos compostos com aplicação em diagnósticos terapêuticos, tendo em vista as propriedades luminescentes de alguns complexos com íons lantanídeos (III).³¹

1.3.3 Metalofármacos comerciais

Atualmente diversos metalofármacos utilizados em diferentes aplicações encontram-se no mercado. Dentre os mais usados, destaque para os metalofármacos de lantanídeos, contendo Gd^{3+} (magnevist, ominiscan, prohance, gadovist, etc.) usados como contraste; Sm^{3+} (quadramet) e Y^{3+} (zevalin) usados no tratamento de câncer; $La_2(CO_3)_3$ (fonzol, fosrenol, renalzin) usados no tratamento de doenças crônicas renais. Alguns destes são mostrados na **Figura 7**.

Encontra-se no mercado um complexo de cobre e indometacina (AINE parente do sulindaco) contendo N,N-Dimetilformamida como ligante axial, $[Cu_2(Ind)_4(DMF)_2]$ comercializado como Cu-Algesic, ou Cu-Ind. Este complexo possui atividade anti-inflamatória semelhante à da indometacina com a vantagem de apresentar efeitos colaterais sobre o trato gastrointestinais bastante reduzidos. É importante ressaltar que a indometacina não pode ser administrada em cães, pois pode provocar uma hemorragia fatal, já o complexo Cu-Ind pode ser administrado em doses terapêuticas indicadas.²¹



Figura 7. Alguns metalofármacos comerciais.⁵⁵

1.4 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DOS COMPLEXOS

Experimentalmente, diversos estudos têm utilizado o tumor sólido de Ehrlich (TSE) para avaliar os efeitos antitumorais de diferentes drogas e fitoterápicos.⁵⁶⁻⁵⁸ O TSE é um carcinoma mamário, espontâneo e de progressão rápida, que leva a morte do animal ao redor de 28 dias.⁵⁸

Estudos iniciais realizados por nosso grupo têm demonstrado que camundongos portadores de TSE quando tratados com o complexo de lantânio com o anti-inflamatório cetoprofeno (sintetizado por nosso grupo) exibiram maior sobrevida (**Figura 8(a)**) e diminuição da massa tumoral (**Figura 8(b)**), quando comparados a camundongos portadores de TSE não tratados.⁵⁹

Estes resultados são promissores e sugerem a possibilidade da utilização deste complexo como opção no tratamento de processos antitumorais, especialmente aqueles que envolvem tumores sólidos, além de demonstram a importância de pesquisas neste sentido, empregando novos complexos com íons lantanídeos, a produção de novos produtos farmacêuticos que, conseqüentemente, auxilia no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

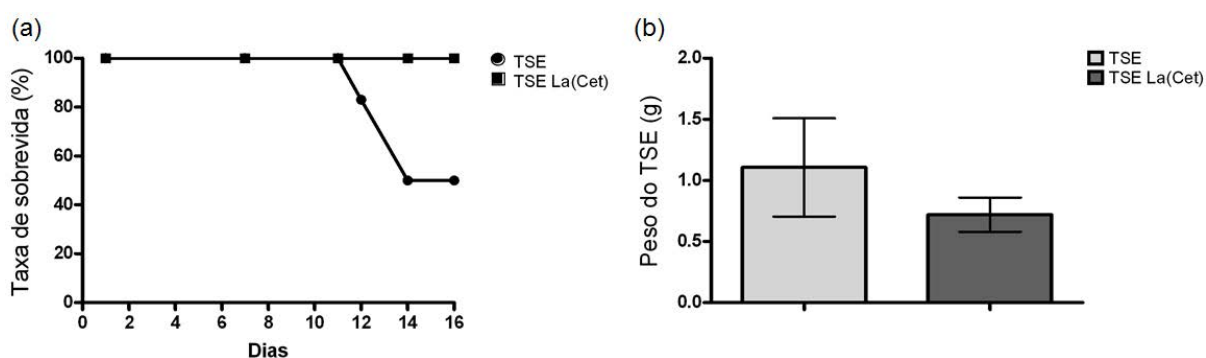


Figura 8. (a) Taxa de sobrevida de camundongos portadores de TSE tratados com o complexo (TSE La(Cet)₃) ou sem o complexo (TSE); teste de Kaplan-Meier, $p < 0,05$. **(b)** Avaliação do peso do TSE após 16 dias da implantação; teste de Mann-Whitney, $p < 0,05$.

A complexação dos íons lantanídeos ao sulindaco poderá alterar as propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicológicas deste anti-inflamatório, modificando parâmetros como absorção, distribuição, tempo de eliminação, efeito sobre a resposta inflamatória e sob tecidos em proliferação celular, parâmetros estes que são de suma importância para o desenvolvimento de novas drogas.

O sulindaco é um fármaco anti-inflamatório não esferoidal utilizado para controle sintomático de caráter agudo ou crônico agindo principalmente como antitérmico, analgésico e anti-inflamatório. Apesar de estar associado a uma maior incidência de hepatotoxicidade idiossincrática⁶⁰ e apresentar potencial de indução de apoptose celular, o fármaco possui propriedades quimiopreventivas, como uma possível inibição da proliferação celular,⁶¹ que despertam o interesse farmacológico a cerca do melhoramento das propriedades físico-químicas do sulindaco, visando diminuir seus efeitos colaterais e potencializar a sua atuação.

Os anti-inflamatórios não esteroides, como o sulindaco, atuam inibindo a enzima ciclooxigenase (COX), responsável em converter o ácido araquidônico em prostaglandina (PG).⁶² Apesar de apresentar ação anti-inflamatória, tem sido demonstrado que alguns AINEs, como o ibuprofeno e a indometacina, aumentam a produção de mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6),^{63,64} contudo, estudos com a pancreatite crônica demonstram uma diminuição dos níveis de TNF- α durante o tratamento com sulindaco.⁶⁵ O TNF- α está envolvido na resposta inflamatória, atuando na ativação macrofágica,⁶⁶ além disso, o TNF- α e H₂O₂ desempenham um papel crucial na patogênese do lipopolissacarídeo (LPS) por sinergicamente induzirem a morte de hepatócitos com o metabólito tóxico sulfeto do sulindaco,^{60,67} o TNF também apresenta potencial apoptótico em diferentes tipos celulares, incluindo células cancerígenas.⁶⁸

A produção de H₂O₂, por fagócitos ativados é essencial para a morte de microrganismos intracelulares, tais como protozoários⁶⁹ e fungos.^{70,71} No entanto, a produção exacerbada de H₂O₂ pode resultar em dano no DNA,⁷² assim, ensaios *in vivo* são fundamentais para avaliar o uso crônico dos compostos.

2 OBJETIVO

A revisão bibliográfica demonstra o papel promissor de complexos com íons lantanídeos na produção de novos produtos farmacêuticos e no desenvolvimento de novas ferramentas de diagnósticos e medicamentos terapêuticos. O presente trabalho tem como objetivo a síntese de complexos do fármaco sulindaco com íons lantanídeos (III) no estado sólido e a caracterização desses compostos utilizando-se difratometria de raios X pelo método do pó, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, modelagem molecular e as técnicas termoanalíticas TG-DSC além de complexometria com EDTA e análise elementar. A utilização dessas técnicas em conjunto tem como objetivos específicos:

Caracterização do fármaco sulindaco:

Estudar o comportamento térmico do fármaco utilizando-se das técnicas termoanalíticas TG-DSC e estudar os voláteis resultantes da decomposição térmica do fármaco por meio da determinação de gás-envolvido (EGA) utilizando a termogravimetria acoplada à espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (TG-FTIR).

Caracterização dos complexos:

Determinar a estequiometria, teor de hidratação, entalpia de desidratação, estabilidade térmica e comportamento térmico dos complexos sintetizados utilizando-se as técnicas termoanalíticas TG-DTA em conjunto com a calorimetria exploratória diferencial (DSC), além de estudar os produtos voláteis resultantes da decomposição térmica dos complexos com as técnicas acopladas TG-FTIR. Utilizar a titulação complexométrica com EDTA e análise elementar para confirmar a estequiometria obtida para os complexos.

Sugerir o modo de coordenação do ligante ao metal por meio dos dados de espectroscopia vibracional de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) com o auxílio de cálculos teóricos. Determinar o grau de cristalinidade dos complexos sintetizados utilizando difratometria de raios X pelo método do pó.

Avaliar a atividade biológica por meio de ensaios de citotoxicidade e a atividade anti-inflamatória dos complexos sintetizados.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1.1 Preparo das soluções dos íons metálicos

As soluções de nitratos de lantanídeos foram preparadas reagindo-se aproximadamente 0,15 g dos respectivos óxidos La_2O_3 , Pr_6O_{11} , Nd_2O_3 , Gd_2O_3 , Tb_4O_7 e Ho_2O_3 (Sigma-Aldrich) com cerca de 2 mL de HNO_3 (Merck) concentrado, em um béquer de forma alta de 100 mL. Os resíduos remanescentes foram diluídos em água destilada até o volume de aproximadamente 20 mL, e o pH da solução ajustado para 5,5 utilizando-se uma solução 0,1 mol L^{-1} de NaOH (Merck). O cério foi utilizado na forma de nitrato ($\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) e uma solução de concentração aproximada 0,1 mol L^{-1} deste sal foi obtida por pesagem direta.

3.1.2 Preparo dos complexos

Os complexos foram preparados fazendo-se reagir a solução (0,100 mol L^{-1}) do sulindaco (grau farmacêutico) na forma de sal de sódio com as respectivas soluções dos nitratos de lantanídeos 0,020 mol L^{-1} em meio aquoso e em pH controlado (entre 5 e 6) para evitar a protonação do fármaco em pH baixo ou a formação de hidróxidos de lantanídeos em pH alto. A adição da solução dos fármacos sobre a solução dos íons metálicos foi realizada com um excesso (solução do fármaco) de pelo menos 3 vezes para que ocorresse a precipitação quantitativa dos complexos com íons lantanídeos. Os precipitados foram lavados com água destilada até teste negativo para nitrato na água de lavagem usando o teste qualitativo com difenilamina em meio sulfúrico.

Os complexos foram secos em estufa de circulação forçada e sob pressão reduzida e armazenados em dessecador contendo cloreto de cálcio e sob pressão reduzida até o momento das análises. Os compostos foram armazenados em frascos âmbar para evitar uma possível degradação pela luz ambiente.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS

3.2.1 Termogravimetria – análise térmica diferencial simultânea (TG-DTA) e calorimetria exploratória diferencial fotovisual (DSC-fotovisual).

As medidas de TG-DTA foram obtidas utilizando-se o equipamento SDT 2960 da TA Instruments, capaz de operar da temperatura ambiente até 1600 °C. Os termopares para a amostra e referência são de Pt / Pt-Rh 13% (m/m) com sensibilidade da balança 0,1 µg. O sistema foi calibrado seguindo as especificações fornecidas pelo fabricante. As curvas foram obtidas em cadinho de α -Al₂O₃ (90 µL), com massa de amostra de aproximadamente 5 mg, razão de aquecimento de 20 °C.min⁻¹, em atmosferas de ar seco com vazão de 100 mL min⁻¹ e intervalo de temperatura de 30-1400 °C. A curva do DSC cíclico foi obtida utilizando-se o equipamento DSC1-Star^e da Mettler-Toledo, acoplado a uma câmera de 3 megapixel Olympus SC30, com suporte de amostra e referência cadinhos de alumínio de 40µL com razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ até 200 °C com massa de aproximadamente 3-5 mg em atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL min⁻¹.

3.2.2 Termogravimetria – calorimetria exploratória diferencial simultânea (TG-DSC) acoplada ao FTIR

As medidas de TG-DSC foram obtidas utilizando-se o equipamento TG/DSC 1, Star^e System da Mettler-Toledo, capaz de operar da temperatura ambiente até 1600 °C com sensibilidade da balança 0,1 µg. O sistema foi calibrado seguindo as especificações fornecidas pelo fabricante. As curvas foram obtidas em cadinho de α -Al₂O₃ (40µL), com massa de amostra da ordem de 5-10 mg, razão de aquecimento de 10 e 20 °C min⁻¹, em atmosfera de ar seco ou nitrogênio com vazão de 50 mL min⁻¹ acoplado a um espectrofotômetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific com célula de operação a gás a 250 °C e um detector DTGS KBr, na região compreendida entre 4000-650 cm⁻¹ com 16 scans por espectro e resolução de 4 cm⁻¹ para análise dos voláteis resultantes da decomposição térmica. O acoplamento foi realizado utilizando uma linha de transferência de aço inox (comprimento: 120 cm, diâmetro de 3 mm) aquecida a 200 °C com gás de arraste de ar seco com fluxo de 50 mL min⁻¹.

3.2.3 Complexometria com EDTA

Os teores de íons metálicos dos complexos foram determinados por complexometria com EDTA utilizando-se uma bureta digital de precisão de 1×10^{-2} mL e alaranjado de xilenol como indicador e 2 mol L^{-1} de acetato de amônio como solução tampão, segundo o procedimento descrito por Ionashiro *et al.*⁷³ Os complexos foram pesados e calcinados durante 4 horas em cadinho de porcelana a 1000°C . Aos óxidos obtidos adicionou-se 1 mL de HNO_3 concentrado para o preparo das soluções dos nitratos dos respectivos íons metálicos. Transferiram-se quantitativamente as soluções dos nitratos para balões volumétricos, completando-se o volume para 50,00 mL com água destilada. A titulação foi procedida em triplicata de alíquotas de 10,00 mL dessas soluções utilizando-se solução padrão de EDTA $1,000 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ previamente preparada.

3.2.4 Análise elementar

A análise foi realizada em duplicata no analisador elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio Perkin Elmer modelo 2400.

3.2.5 Difractometria de raios X pelo método do pó

O grau de cristalinidade dos complexos e a caracterização dos resíduos da decomposição térmica foi determinado empregando-se o difratômetro de raios X Rigaku modelo D/MAX 2100PC, com tubo de cobre submetido a um potencial de 40 kV e corrente de 20 mA de radiação monocromática Cu-K_α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) e filtro de Ni para eliminação da radiação $\text{K}\beta$. A medida foi realizada pelo método do pó, utilizando fenda com abertura 10mm com varredura de 10 a 80° e velocidade de varredura de 2° min^{-1} .

3.2.6 Espectroscopia de refletância na região do infravermelho

Os espectros vibracionais de refletância na região do infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific, com resolução de 4 cm^{-1} , na região compreendida entre 4000 - 650 cm^{-1} , usando acessório para a técnica de refletância total atenuada (ATR) com cristal de germânio (Ge).

3.2.7 Cálculos teóricos

Foram aplicados os métodos químicos quânticos Becke three-parameter hybrid theory⁷⁴ usando a correlação funcional Lee–Yang–Parr (LYP).⁷⁵ Os cálculos moleculares foram realizados usando o Gaussian 09W⁷⁶, um pacote de programas para cálculos semi-empíricos e *ab initio*. Os cálculos teóricos foram realizados com os recursos computacionais do GridUNESP (www.unesp.br/gridunesp).

3.3 ENSAIOS BIOLÓGICOS

3.3.1 Recrutamento de indivíduos saudáveis voluntários

Participaram deste estudo oito 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 FC-UNESP-Bauru (CAAE # 20497414.0.0000.5398). Consentimento informado por escrito para participação e publicação dos dados foram obtidos e assinados por todos os participantes.

3.3.2 Cultura de células mononucleares do sangue periférico

Sangue periférico de indivíduos saudáveis foi obtido por punção venosa, sendo 10 mL colocados em tubos estéreis contendo 20 U mL⁻¹ de heparina. As células mononucleares do sangue periférico (PBMC - peripheral blood mononuclear cells) foram isoladas por centrifugação em gradiente de densidade Histopaque®-1077 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, EUA). A viabilidade das células (> 90%) foi determinada em 0,2 % de azul de tripan e a contagem de células foi realizada utilizando líquido de Turk e 0,02 % de vermelho neutro. A concentração celular foi ajustada a 1×10^6 células mL⁻¹ em meio completo (meio RPMI-1640 suplementado com antibióticos e 20 % de soro fetal de bovino inativado pelo calor) e foram plaqueadas 100 uL/poço dessa suspensão em placa de 96 poços. Na cultura controle positiva as células foram estimuladas com 10 uL/poço de PHA com 1 uL/poço de DMSO, a cultura controle negativa foi acrescida de 1uL/poço de DMSO e a cultura controle foi estimulada com 1 uL/poço dos complexos a serem testados. Os sobrenadantes das culturas de monócitos foram estocados a -80 °C para posterior dosagem de citocinas.

3.3.3 Ensaio de citotoxicidade (MTT)

A atividade citotóxica dos metalofármacos foi determinada por meio do ensaio colorimétrico MTT de microcultura (MTT = 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio), de acordo com o procedimento descrito por Mosmann.⁷⁷ Resumidamente, as PBMC foram semeadas em placas de microcultura de 96 poços e cultivadas na presença dos compostos ou de fitohemaglutinina (PHA), como controle positivo de proliferação celular. As amostras foram incubadas a 37 °C em uma atmosfera úmida com 5 % de CO₂. Após 96 horas, 100 µL de dimetilsulfóxido (DMSO) foi adicionado a cada poço para dissolver os cristais de formazan azul. A densidade óptica foi lida em leitor de ELISA (EL800, Bio-Tek Instruments, Inc), a 540 nm.

3.3.4 Produção de peróxido de hidrogênio (H₂O₂)

Monócitos humanos, cultivados com os compostos por 24 horas a 37 °C em 5% de CO₂ foram incubados com solução de vermelho de fenol (dextrose 1% (Sigma), vermelho de fenol a 1% (Sigma), peroxidase de raiz forte (Sigma)) e plaquearam-se a 37 °C em 5 % de CO₂ durante 1h de acordo com a os métodos de Russo *et al.*⁷⁸ A concentração de H₂O₂ foi determinada utilizando o leitor de ELISA (EL800, Bio-Tek Instruments, Inc) a 620 nm.

3.3.5 Análise de citocinas

A dosagem de interleucina 10 (IL-10) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) foram realizados utilizando o Duo-Set Kit (R&D Systems, Minneapolis, USA), seguindo instruções do fabricante. A concentração das citocinas foi realizada utilizando o leitor de ELISA (EL800, Bio-Tek Instruments, Inc) a 490 nm.

3.3.6 Análise estatística

A comparação entre os dois grupos pareados foi realizada pelo teste *t*, para amostras paramétricas e, pelo teste de Wilcoxon, para amostras não paramétricas. 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.⁷⁹

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ANÁLISE DO FÁRMACO

O sulindaco (sulin) é uma substância cristalina com duas formas polimórficas bem conhecidas de natureza enantiotrópica, sendo a forma I mais estável a altas temperaturas e metaestável com respeito à forma II, que é a forma estável à temperatura ambiente sendo também a forma comercial do sulindaco. As formas polimórficas podem ser diferenciadas pelo ponto de fusão, difratometria de raios X e FTIR. A forma II funde em aproximadamente 186 °C e a forma I em 191 °C. A temperatura de transição entre as formas foi estimada em 161 ± 7 °C.³⁸ Além destas duas formas, outros polimorfos e solvatos foram obtidos por recristalização em diferentes solventes.^{11,12}

O padrão de difração de raios X obtido pelo método do pó do sulindaco que foi utilizado nas análises e síntese dos metalofármacos é mostrado na **Figura 9**. Os picos em $2\theta = 9,5^\circ$, $12,2^\circ$, 14° e $16,4^\circ$ são associados à forma II, o que é confirmado por FTIR e DSC.

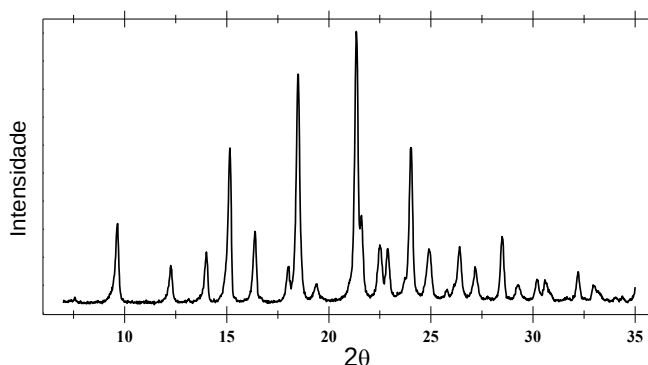


Figura 9. Difratograma de raios X pelo método do pó do sulindaco.

Estudos anteriores^{11,12,38} relataram o ponto de fusão do sulindaco em uma faixa de temperatura de cerca de 183-187 °C para a forma II, seguida de decomposição³⁸ ou em alguns casos, a decomposição não foi mencionada^{11,12}.

Plakogiannis e McCauley³⁸ determinaram o ponto de fusão com uma razão de aquecimento de 20 °C min⁻¹ e sugeriram que o fármaco decompõe junto com fusão. Grzesiak *et al.*¹² realizaram estudos utilizando DSC para determinação do ponto de fusão das diferentes formas polimórficas com uma razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ em nitrogênio até 220 °C e TG (não mostrada) para determinar a presença de solvente no retículo cristalino, assim como Llinàs *et al.*⁸⁰ e Ilarduya *et al.*¹¹ que utilizaram TG/DSC para determinação de solvatos.

Mesmo que alguns estudos contemplem análises térmicas do sulindaco até aproximadamente 220 °C, não existem estudos que lidam com o seu comportamento térmico a temperaturas mais altas. Assim, com o objetivo contribuir para uma melhor compreensão das propriedades físico-químicas do sulindaco, realizou-se o estudo do fármaco por termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial simultânea (TG-DSC) acoplada ao FTIR.

As curvas TG/DTG e TG-DSC do sulindaco são apresentadas na **Figura 10**. Por meio da curva TG, pode-se observar que não há perda de massa até a temperatura de aproximadamente 205 °C. Em 188 °C observa-se um pico endotérmico na curva DSC que corresponde a fusão do fármaco que inicia na temperatura de aproximadamente 175 °C (T_{onset}). É importante ressaltar que não se observa perda de massa significativa antes de 205 °C, temperatura na qual se encerra por completo o evento térmico associado à fusão.

Embora esteja descrito na literatura³⁸ que o composto decompõe juntamente com a fusão, isto não foi observado na curva TG-DSC e em experimento realizado no laboratório, no qual não foi possível observar liberação de voláteis com a fusão o fármaco em uma chapa de aquecimento, sendo que a decomposição só foi observada em temperaturas acima de 200 °C com liberação de voláteis e odor característico de enxofre e formaldeído.

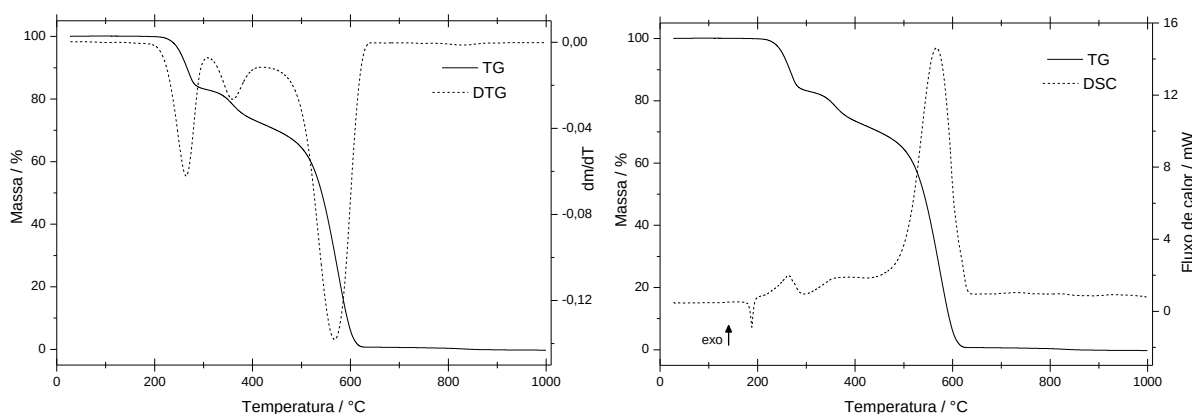


Figura 10. Curvas TG/DTG e TG-DSC do sulindaco
(razão aquecimento de 10 °C min⁻¹; atmosfera de ar seco 50 mL min⁻¹; m= 10,025 mg).

O composto que é, portanto, anidro, é estável até aproximadamente 205 °C quando ocorre sua decomposição térmica em quatro etapas em acordo com o observado na curva DTG.

A primeira etapa de decomposição está compreendida no intervalo de 205-308 °C onde se observa um pico exotérmico na curva DSC em aproximadamente 265 °C e corresponde a 16,85 % em massa; a etapa subsequente ocorre no intervalo de temperatura de 308 a 415 °C com perda de massa de 10,47 % onde se pode notar um evento exotérmico na curva DSC na faixa de temperatura compreendida entre 295-413 °C; a terceira etapa de decomposição ocorre no intervalo de 415-645 °C e está associada ao pico exotérmico intenso em 565 °C decorrente da oxidação da matéria orgânica, equivalente a 71,86 % em massa.

A quarta etapa de decomposição é observada entre 645-900 °C e corresponde a 0,82 % de perda de massa que se refere à decomposição de material carbonizado cujo calor envolvido não foi suficiente para ser observado com clareza na curva DSC. A análise foi repetida com maior razão de aquecimento (20 °C min⁻¹) e menor massa (aproximadamente 5 mg), para o estudo da decomposição do fármaco em diferentes condições. A curva TG-DSC é mostrada na **Figura 11**.

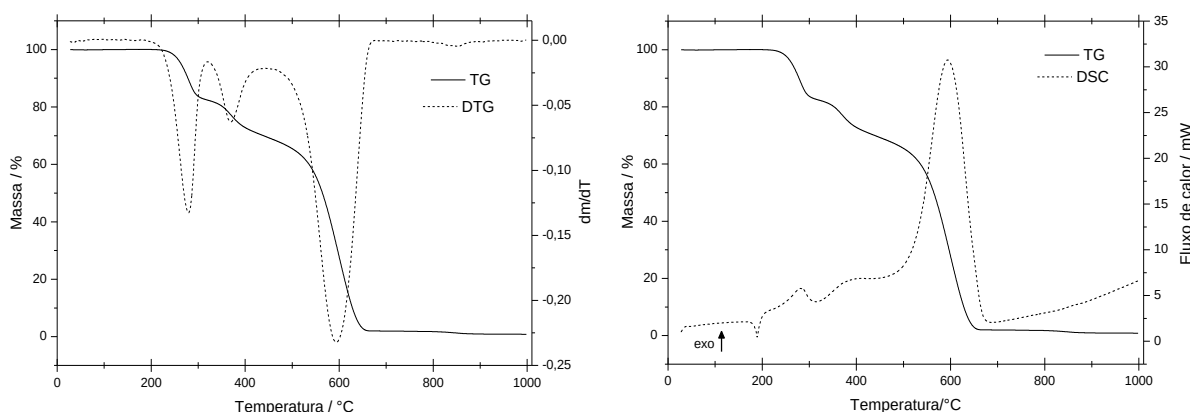


Figura 11. Curvas TG/DTG e TG-DSC do sulindaco (razão aquecimento de 20 °C min⁻¹; atmosfera de ar 50 mL min⁻¹; m= 5,102 mg).

Nessas condições, as características da curva são as mesmas, com os eventos térmicos ocorrendo em temperaturas aparentes mais altas, contudo, também se observa a fusão do fármaco seguida de decomposição. A TG-DSC do fármaco também foi obtida em atmosfera de nitrogênio (**Figura 12**), para investigar se fusão e decomposição poderiam ocorrer simultaneamente em outras condições.

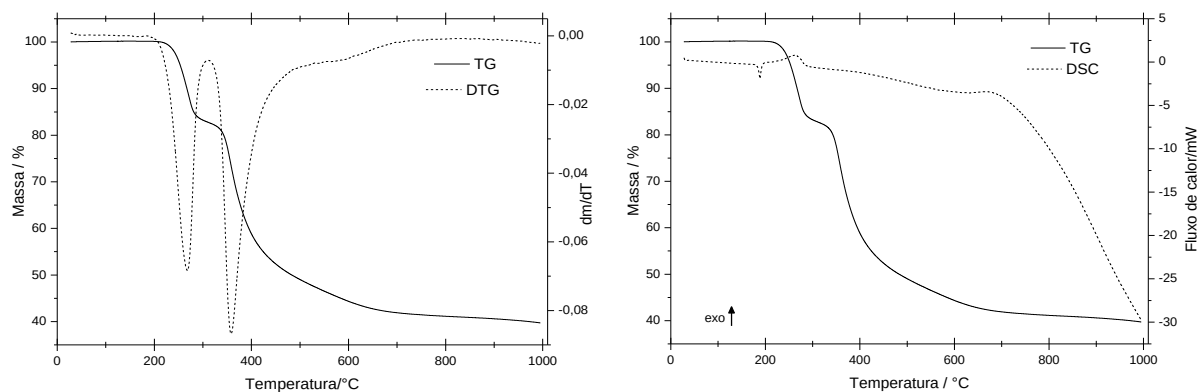


Figura 12. Curvas TG/DTG e TG-DSC do sulindaco
(razão aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$; atmosfera de N_2 50 mL min^{-1} ; $m= 10,051\text{ mg}$).

Nestas condições observa-se a decomposição em duas etapas pela curva TG, sendo que na DTG pode-se observar que a segunda etapa possa ocorrer em maior número de etapas consecutivas e/ou sobrepostas.

A primeira etapa corresponde à decomposição do fármaco que ocorre no intervalo de temperatura entre $205\text{--}310\text{ }^{\circ}\text{C}$ com perda de massa de aproximadamente 17 %, associado a um pequeno pico exotérmico na curva DSC devido à liberação de calor pela amostra e possível contaminação do nitrogênio com traços de oxigênio.

A segunda etapa ocorre no intervalo de temperatura de $310\text{ a }990\text{ }^{\circ}\text{C}$ com eventos sobrepostos correspondentes à perda de massa de aproximadamente 43 % com formação do resíduo carbonáceo (coque) de aproximadamente 40 % da massa.

Em todas as condições de análises realizadas, observou-se a fusão seguida de decomposição.

A análise do fármaco também foi feita por meio da calorimetria exploratória diferencial (DSC). Por meio do DSC cíclico do sulindaco (**Figura 13**) pôde-se calcular a pureza do fármaco (99,7 %) pela equação de Van't Hoff, além da entalpia de fusão, $\Delta H_{\text{fusão}} = 30,51\text{ kJ mol}^{-1}$ e determinar o ponto de fusão do fármaco em $186\text{ }^{\circ}\text{C}$, valores em concordância com dados reportados previamente^{11,12,38}.

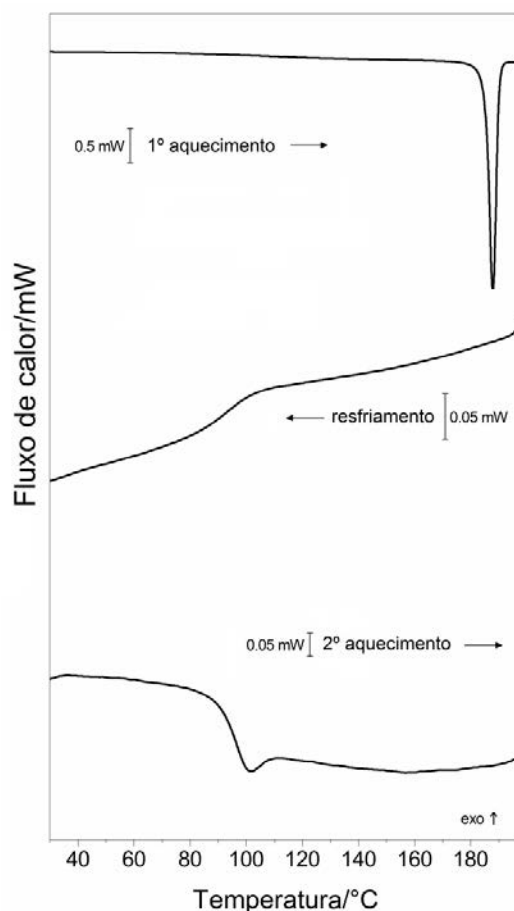


Figura 13. Curva DSC cíclico do sulindaco (razão aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$; atmosfera de nitrogênio 50 mL min^{-1} ; $m= 5,01\text{ mg}$).

No primeiro aquecimento do ciclo da curva DSC, observa-se um pico agudo e intenso em $186\text{ }^{\circ}\text{C}$ referente à fusão do fármaco puro. Nenhum dos eventos térmicos pode ser atribuindo à cristalização, sugerindo que o fármaco não recristaliza.

Na segunda etapa de aquecimento, é possível observar existe um pico endotérmico anômalo próximo de $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ que está relacionado com a transição vítrea (T_g) do fármaco, tal como previamente discutida na literatura para outros fármacos, incluindo a indometacina, um fármaco análogo ao sulindaco.⁸¹ Estes dados são extremamente valiosos, uma vez que as drogas amorfas têm geralmente uma taxa de dissolução mais elevada do que a forma cristalina, o que consequentemente conduz a uma maior biodisponibilidade do fármaco⁸², ou seja, o fármaco amorfo é mais solúvel, apesar de ter menor estabilidade quando comparado à forma cristalina. As imagens obtidas com a câmera Olympus SC30 acoplada durante a medição de DSC (**Figura 14**) mostram a fusão da droga, seguido pela formação do estado vítreo.

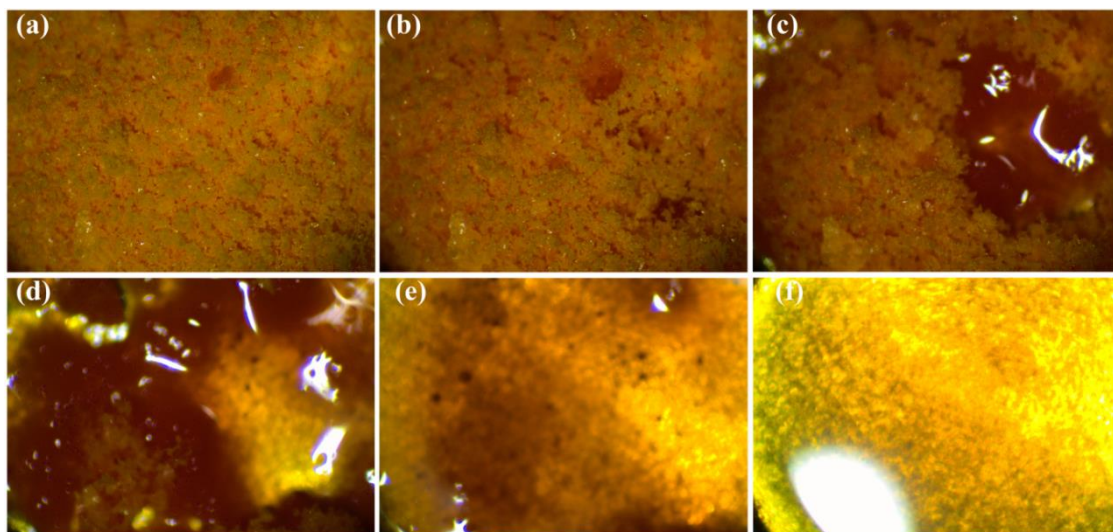


Figura 14. Imagens obtidas durante a fusão do sulindaco nas temperaturas **(a)** 50°C; **(b)** 186 °C; **(c)** 186,5 °C; **(d)** 187 °C; **(e)** 187,5 °C e **(f)** 188 °C com ampliação de 4x.

A fim de entender um pouco melhor as etapas da decomposição térmica e identificar alguns produtos voláteis da decomposição, o equipamento TGA/DSC Star[®] System teve sua saída de gás acoplada ao espectrofotômetro Nicolet iS 10 da Thermo Scientific, sendo assim possível identificar alguns dos produtos gasosos de cada etapa da decomposição do sulindaco. O estudo dos produtos de degradação do princípio ativo é de extrema importância, uma vez que estes podem aparecer como impurezas no princípio ativo.⁴⁰ A **Figura 15** mostra os espectros de infravermelho em três dimensões, coletados em atmosfera de ar e nitrogênio com massa de amostra de aproximadamente 10 mg e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

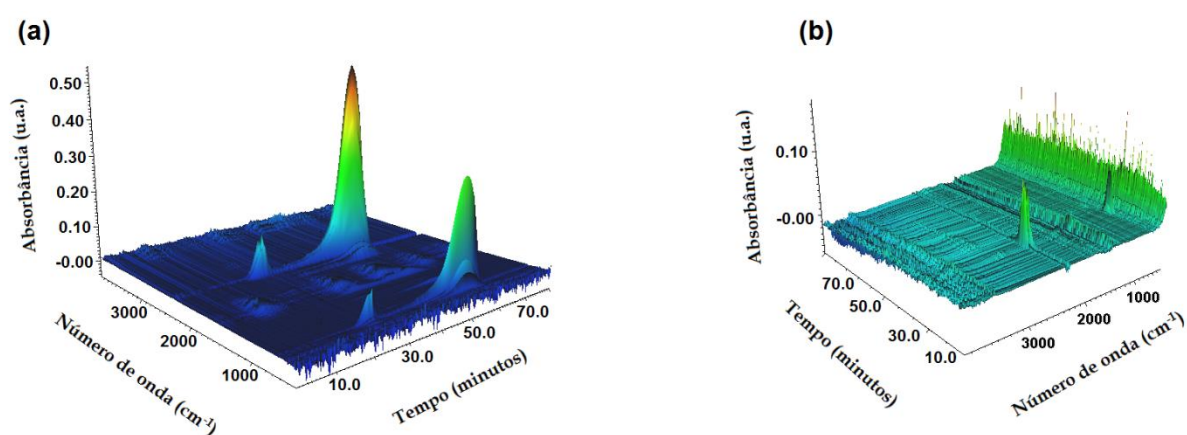


Figura 15. Espectro FTIR 3D do sulindaco em atmosfera de **(a)** ar e **(b)** nitrogênio.

Pode-se observar pela **Figura 15(a)** que os eventos associados à decomposição do fármaco estão relacionados com liberação de produtos voláteis em aproximadamente 20 e 55 minutos onde ocorrem, respectivamente, a primeira etapa de decomposição e a oxidação da matéria orgânica. Na **Figura 15(b)** somente pode-se observar com clareza os produtos liberados em aproximadamente 20 minutos, correspondentes à primeira etapa de decomposição. Pelo espectro obtido no tempo acima de 20 minutos ($> 200\text{ }^{\circ}\text{C}$) pôde se sugerir que o sulindaco libera formaldeído em sua primeira etapa de decomposição, o que é observado tanto em atmosfera de ar como em nitrogênio. Na etapa correspondente à oxidação da matéria orgânica em atmosfera de ar seco, em aproximadamente 55 minutos ($> 550\text{ }^{\circ}\text{C}$) o espectro dos gases liberados (**Figura 16**) sugere liberação de CO_2 , CO , H_2O e SO_2 , além de uma banda no espectro em 1030 cm^{-1} que pode ser atribuída a estiramentos C–F e outro em aproximadamente 2070 cm^{-1} que pode ser possivelmente atribuído à frequência de estiramento axial do sulfeto de carbonila (COS ou OCS) que pode ser um intermediário formado na redução do dióxido de enxofre (SO_2) pelo monóxido de carbono (CO) segundo artigos encontrados na literatura.^{83,84} Estas sugestões estão de acordo com a estrutura química do sulindaco, contanto, não é uma afirmação, uma vez que os produtos de degradação podem ser oxidados pela atmosfera ou reagirem entre si, sendo necessárias utilizações de outras técnicas para estudar os produtos de degradação do fármaco uma vez que as técnicas acopladas TG-FTIR servem apenas como indicativo.

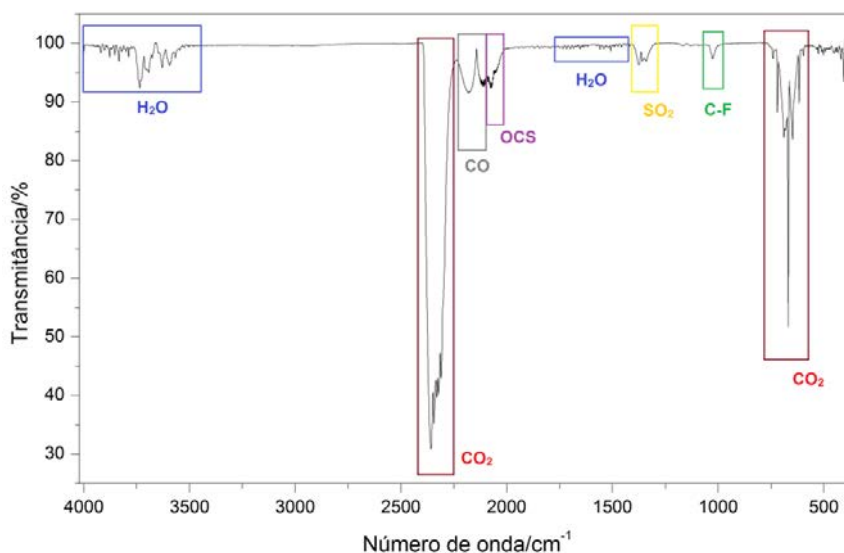


Figura 16. Espectro FTIR dos produtos voláteis da decomposição térmica do sulindaco em ar seco obtidos em aproximadamente 55 minutos.

No espectro dos gases liberados, em aproximadamente 210 °C, ou seja, da primeira etapa de decomposição, tanto em ar como em nitrogênio, é possível identificar formaldeído por meio de bandas características que se apresentam com baixa intensidade devido à presença das bandas intensas de CO₂ e H₂O.

Em função das condições em que foram realizadas as medidas, o formaldeído liberado poderia estar decompondo em CO₂ e H₂O, logo, para um melhor entendimento da primeira etapa de decomposição do sulindaco, o acoplamento foi realizado utilizando uma linha de transferência de aço inox não aquecida e com a célula de operação a gás a 25 °C, com massa de amostra de aproximadamente 20 mg e razão de aquecimento de 10 °C·min⁻¹ em atmosfera de nitrogênio.

Com esta configuração, o espectro dos gases liberados na temperatura de decomposição (~210 °C) sugere a liberação de formaldeído, como mostrado na **Figura 17**, onde os principais picos correspondentes ao formaldeído estão destacados.

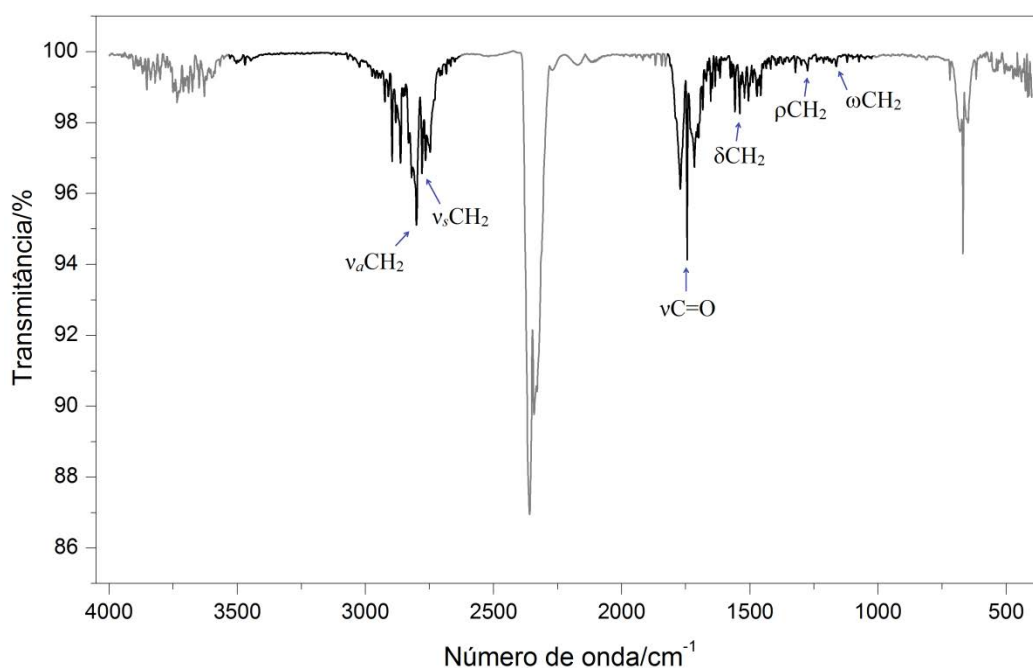


Figura 17. Espectro FTIR dos voláteis obtidos a 550 °C.

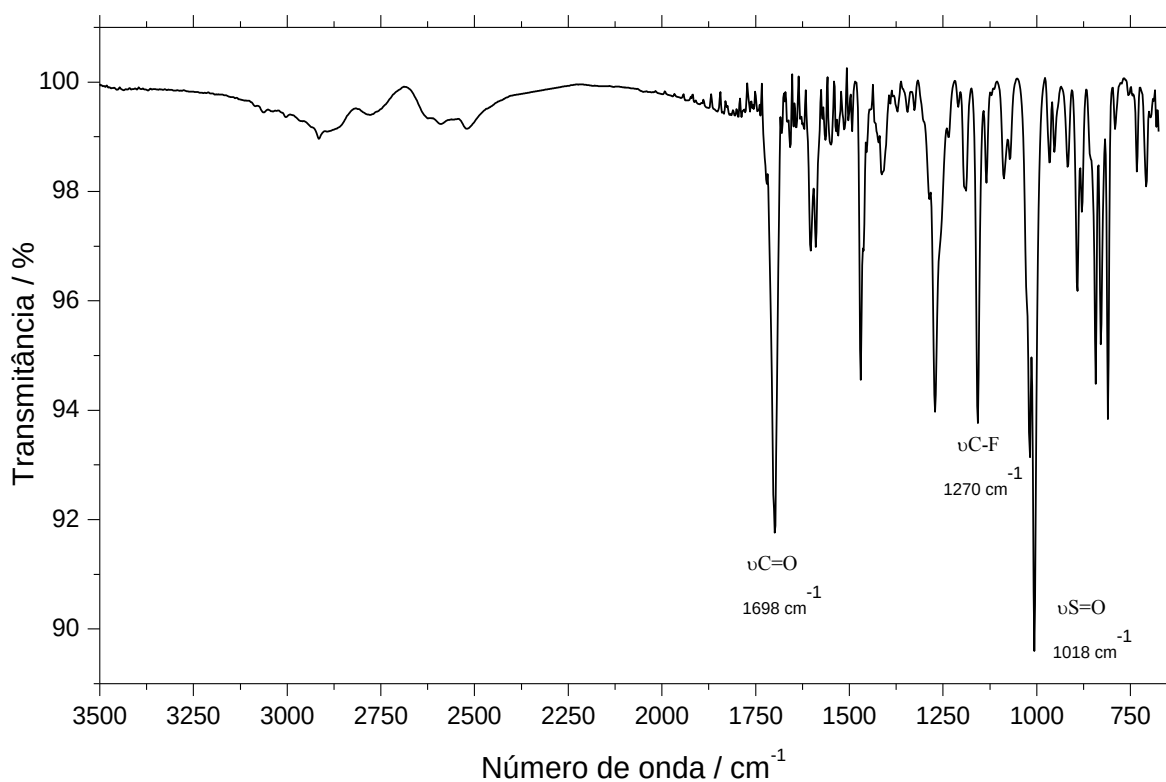
Os picos em 2800 cm⁻¹ e 2779 cm⁻¹ podem ser atribuídos, respectivamente, ao estiramento axial assimétrico e simétrico da ligação C–H do grupo metileno enquanto o pico em 1745 cm⁻¹ corresponde ao estiramento axial da ligação C=O. As principais bandas características do espectro estão sumarizadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Principais bandas correspondentes à liberação de formaldeído em 210 °C.

Atribuições	Número de onda/cm ⁻¹
$\nu_a\text{CH}_2$	2800
$\nu_s\text{CH}_2$	2779
$\nu\text{C=O}$	1745
δCH_2	1472
ρCH_2	1275
ωCH_2	1163

ν , deformação axial assimétrica ou simétrica; δ , deformação angular simétrica no plano;
 ρ - deformação angular assimétrica no plano; ω - deformação angular simétrica fora do plano.

O sulindaco também foi avaliado por espectroscopia vibracional no infravermelho. Este estudo é importante para entender o modo de coordenação entre o fármaco e o metal e pode servir de base para outros estudos, tais como os relacionados à obtenção de polimorfos e co-cristais. O espectro de absorção na região do infravermelho do sulindaco é apresentado na **Figura 18**.

**Figura 18.** Espectro de absorção na região do infravermelho do sulindaco.

As atribuições das bandas dos principais grupos funcionais já haviam sido reportados por outros autores^{11,12,38} e estão em concordância com os dados aqui relatados.

O sulindaco apresenta dois grupos metila (CH_3) e um grupo metileno (CH_2) cujas absorções correspondentes à deformação axial C–H simétrica e assimétrica dos grupos CH_2 e CH_3 ocorrem na região de $3000\text{--}2840\text{ cm}^{-1}$ com bandas e picos sobrepostos e superpostos à banda de deformação axial O–H do dímero do ácido carboxílico, que é intensa e muito larga, observada no intervalo de $3200\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$.

A deformação axial C–H do grupo metileno é muito fraca e confunde-se com as demais deformações C–H. A banda de deformação axial de C=O do dímero do ácido carboxílico é intensa e ocorre em aproximadamente 1700 cm^{-1} , devido as ligação de hidrogênio e a ressonância que enfraquecem a ligação C=O, provocando absorção em frequências mais baixas do que as esperadas para um monômero.⁸⁵

De $1650\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$ as bandas de deformações axiais $\text{C}\equiv\text{C}$ dos anéis aparecem como diversas bandas combinadas devidas também as substituições nos anéis.

A banda de deformação angular simétrica no plano do metileno (δCH_2) ocorre no espectro dos hidrocarbonetos em uma posição aproximadamente constante, observada em 1462 cm^{-1} como um ombro logo após o pico referente à deformação angular assimétrica do grupo metila (ρCH_3) em 1453 cm^{-1} , enquanto a banda de deformação angular simétrica do grupo metila (δCH_3) é observada em 1371 cm^{-1} .

A faixa de frequência que vai de $1350\text{--}1050\text{ cm}^{-1}$ está relacionada a bandas fracas de deformações angulares, simétrica e assimétrica fora do plano de grupos metileno, além de deformações angulares no plano C–H do anel aromático.

Duas bandas, provenientes da deformação axial C–O e da deformação angular O–H, aparecem no espectro dos ácidos carboxílicos. A banda de deformação angular de C–O–H é observada em 1413 cm^{-1} enquanto a deformação axial de C–O envolve a interação das ligações C–O–H do dímero aparece em 1270 cm^{-1} .

Na **Tabela 2** encontram-se as atribuições das principais bandas do espectro no infravermelho para o sulindaco.

Tabela 2. Dados de espectroscopia no infravermelho para o sulindaco.

Atribuições	Número de onda/cm ⁻¹
$\nu\text{CH}_{\text{aromático}}$	3062, 3037, 3003
$\nu_a\text{CH}_3$	2959
$\nu_a\text{CH}_2$	2915
$\nu_s\text{CH}_3$	2892
$\nu\text{OH}_{\text{dímero}}$	2778, 2589, 2521
$\nu\text{C=O}$	1698
$\nu\text{C=C}_{\text{anel}}$	1603, 1589, 1469
δCH_2	1462
ρCH_3	1453
δCOH	1413
δCH_3	1371
$\nu\text{C-O}$	1270
$\nu\text{C-F}$	1155
$\nu\text{S=O}$	1018, 1006
$\gamma\text{HO}\cdots\text{H}$	842
ϕ	810
$\omega\text{CH}_{\text{ring}}$	790
pCH_2	732

ν , deformação axial assimétrica ou simétrica; δ , deformação angular simétrica no plano;
 γ deformação angular fora do plano; ρ - rocking; ω - wagging; ϕ , ring breathing;

4.2 ANÁLISE DO SAL DE SÓDIO DO SULINDACO

O sal de sódio do sulindaco (Na-sulin) foi obtido por evaporação da solução aquosa do sal de sódio, preparada pela neutralização de parte da suspensão aquosa do sulindaco com hidróxido de sódio 0,1 mol L⁻¹.

A solução foi filtrada com o papel de filtro Whatman 42 para eliminar o excesso da forma ácida e qualquer material particulado, e levado a um evaporador rotatório Rotavapor[®] R-215 da Büchi, sendo posteriormente secado em estufa de circulação forçada e sob pressão reduzida e armazenado em dessecador contendo cloreto de cálcio e sob pressão reduzida até o momento das análises. O sólido obtido apresenta baixa cristalinidade como mostrado na **Figura 19**.

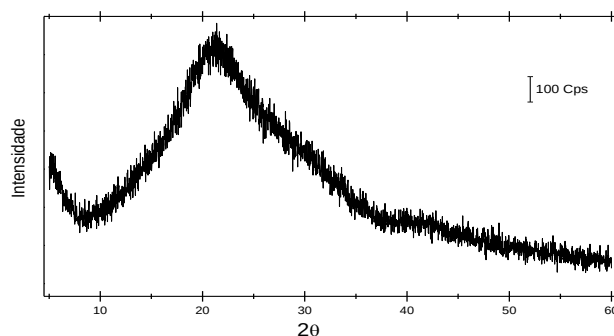


Figura 19. Difratoograma de raios X pelo método do pó do sal de sódio do sulindaco.

As curvas TG-DTA e TG/DTG (**Figura 20**) do sal de sódio do sulindaco mostram que o composto possui aproximadamente 1,25 águas de hidratação, cuja desidratação do composto ocorre na primeira perda de massa observada na curva TG correspondente a 5,67 % (calculado: 5,62 %) de massa no intervalo de temperatura compreendido entre 60-140 °C, onde se observa uma endoterma na curva DTA. O composto anidro é estável até aproximadamente 200 °C, quando começa a decompor. A análise foi realizada até 400 °C, pois o cadinho de alumina utilizado poderia trincar em temperaturas mais elevadas devido à fusão alcalina, danificando o equipamento.

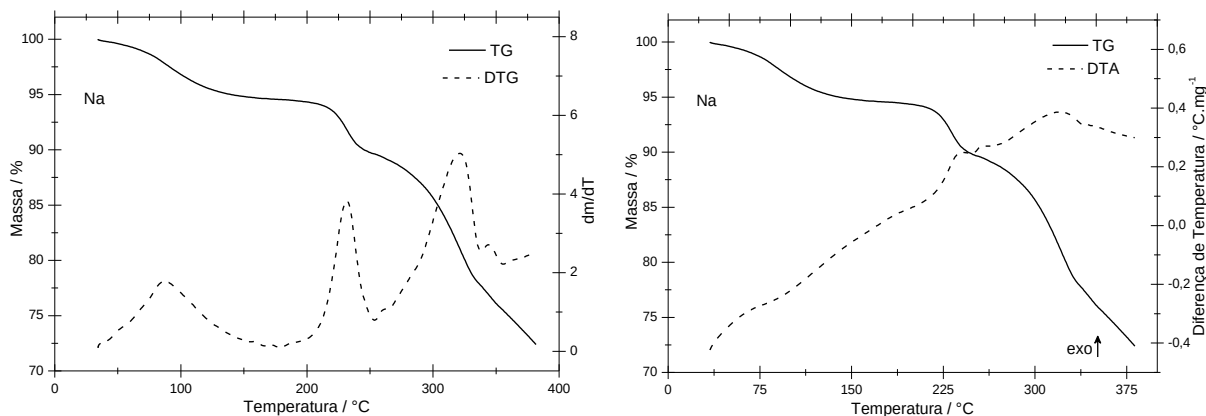


Figura 20. Curvas TG/DTG e TG-DTA do sal de sódio do sulindaco ($m = 5,500_5$ mg).

A curva DSC do sal de sódio do sulindaco é mostrada na **Figura 21**. Por meio da curva DSC foi possível calcular a entalpia de desidratação do composto e determinar sua estabilidade térmica. O evento térmico relacionado à desidratação ocorre no intervalo de 60-140 °C com um pico endotérmico em aproximadamente 86 °C cujo calor correspondente pôde ser calculado em 80 J g^{-1} .

Não foi observada fusão do sal de sódio, somente um evento exotérmico relacionado a decomposição a partir de aproximadamente 202 °C, em concordância com os dados da TG.

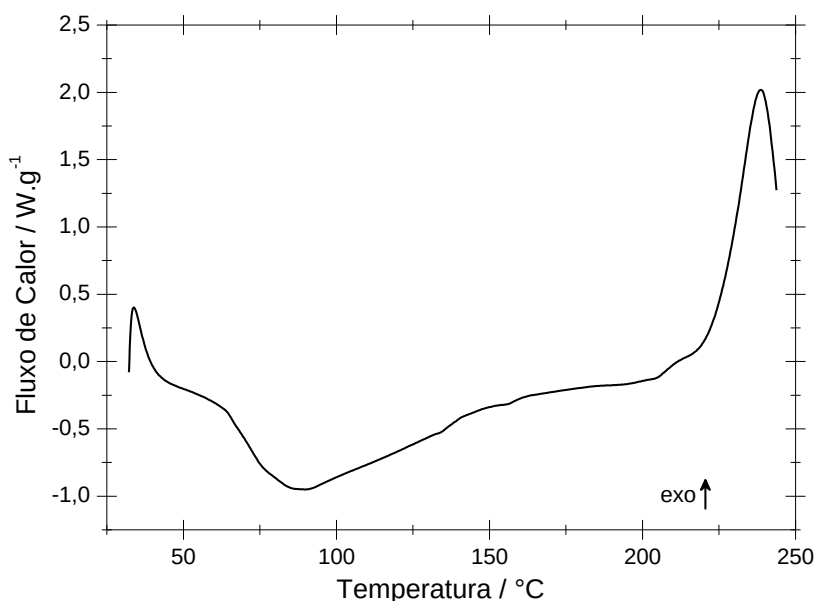


Figura 21. Curva DSC do sal de sódio do sulindaco.

O espectro no infravermelho do sal de sódio do sulindaco auxilia na confirmação da atribuição de algumas bandas do fármaco⁸⁵ e no entendimento do modo de coordenação do fármaco com os íons lantanídeos, a partir das bandas de deformação axial simétrica e assimétrica do ânion carboxilato, conforme sugerido por Deacon e Philips,⁸⁶ e utilizado por diversos autores.^{18,29,87,88} Contudo, apesar de alguns autores demonstrarem ser possível relacionar o modo de coordenação pelo espectro no infravermelho,^{89,90} a dificuldade na atribuição dos modos vibracionais simétrico e assimétrico do íon carboxilato impede melhor uso desta aproximação.⁹¹ Para auxiliar na correta atribuição dos modos vibracionais do sal de sódio, utilizou-se de cálculos computacionais como uma ferramenta adicional.

A otimização de geometria e o cálculo dos espectros vibracionais foram realizada com o método de teoria do funcional da densidade por um híbrido funcional B3LYP (Becke's three parameter hybrid functional usando a correlação funcional Lee-Yang-Parr)^{74,75} com o conjunto de bases 6-311G⁺⁺(2d,2p). Os cálculos moleculares realizados neste estudo foram feitos usando a rotina Gaussian 09W⁷⁶. O modelo da estrutura otimizada do sal de sódio do sulindaco é mostrada na **Figura 22**.

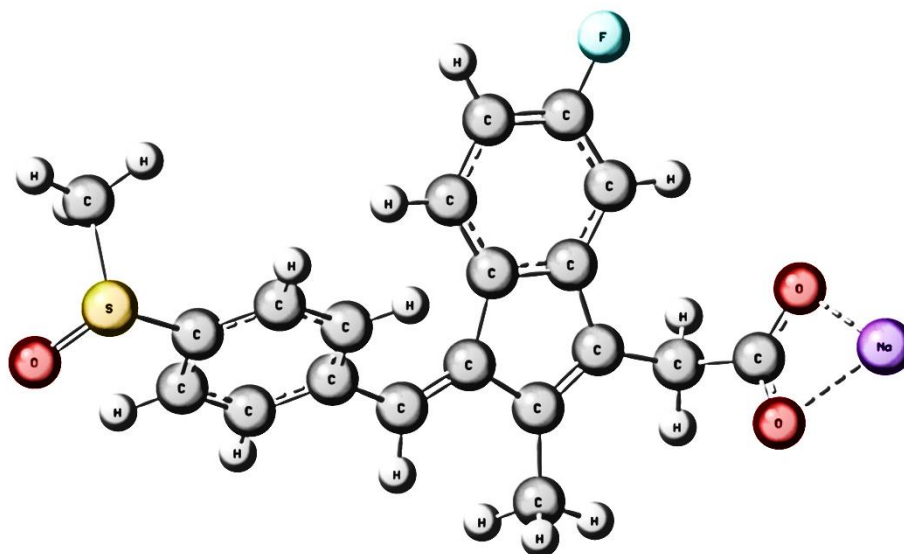


Figura 22. Modelo estrutural do Na-sulin otimizado no programa Gaussian 09W.

As atribuições dos principais modos ativos fundamentais no infravermelho e descrições, além da visualização das estruturas otimizadas, foram feitas pela rotina de gráficos do GaussView 5.0.8.⁹² Os espectros na região do infravermelho experimental e calculado são mostrados na **Figura 23**.

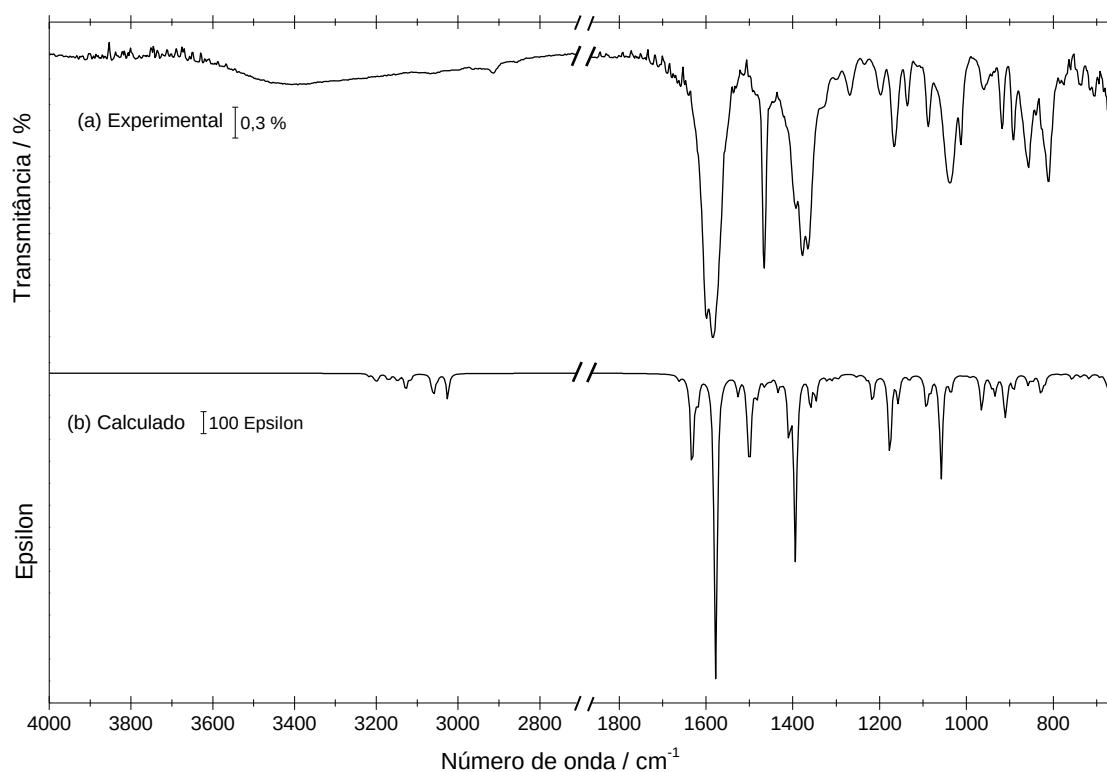


Figura 23. Espectro no infravermelho (a) experimental e (b) calculado do Na-sulin.

Os valores teóricos obtidos mostram boa concordância quando comparados com os valores experimentais para o sal de sódio do sulindaco. Na maior parte das bandas atribuídas no ácido observa-se pequena variação ($\pm 7 \text{ cm}^{-1}$) quando comparados ao espectro do sal de sódio. As principais diferenças observadas provêm da desprotonação do ácido e a formação de duas ligações $\text{C}=\text{O}$ fortemente acopladas e devido à presença de águas de hidratação, sendo que o fármaco puro é anidro.

Na faixa de aproximadamente $3600\text{-}2900 \text{ cm}^{-1}$ pode-se observar uma banda larga relativamente intensa, com picos em 3456 e 3392 cm^{-1} em função do grupamento hidroxila das águas de hidratação, cuja característica da banda é devida às ligações de hidrogênio.

É importante ressaltar que, no ácido, observa-se um pico em 1700 cm^{-1} referente à deformação axial $\text{C}=\text{O}$ do dímero do ácido carboxílico e que não está presente no espectro do sal de sódio, da mesma forma que banda de deformação angular de $\text{C}-\text{O}-\text{H}$, que é observada em 1413 cm^{-1} na forma ácida, mas também é inexistente neste espectro, sendo estes aspectos indicativos que amparam a atribuição dos picos como correta. Por causa do novo ambiente químico, os picos referentes ao estiramento axial da ligação $\text{S}=\text{O}$ são deslocados para frequências ligeiramente maiores. O íon carboxilato dá origem a duas bandas, uma em 1584 cm^{-1} é intensa e provém da deformação axial assimétrica e a outra é mais fraca e é observada em 1377 cm^{-1} e provém da deformação axial simétrica. Quando comparados, os espectros (teórico e experimental) apresentam diferenças nas intensidades, mas nenhum valor das principais bandas teve discrepância maior do que 5%, o que pode ser considerado um bom resultado. As atribuições dos principais picos são mostradas na **Tabela 3**.

Tabela 3. Dados do espectro no infravermelho teórico e experimental do sal de sódio do sulindaco.

Atribuição	Teórico	Experimental	$\Delta\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$
$\nu_a\text{COO}^-$	1577	1584	7
$\nu\text{C}=\text{C}_{\text{anel}}$	1591,1459	1598,1465	7,6
$\nu_s\text{COO}^-$	1394	1378	16
$\nu\text{C}-\text{F}$	1176	1166	10
$\nu\text{S}=\text{O}$	1058	1038,1013	20, -

Os resultados obtidos auxiliaram a atribuição dos grupos funcionais no espectro experimental, por meio da simulação vibracional e serão utilizados posteriormente para estudar o modo de coordenação do fármaco aos íons lantanídeos.

4.3 ANÁLISE DOS COMPLEXOS

4.3.1 Termogravimetria e Análise térmica diferencial

Após a síntese dos complexos, estes foram primeiramente submetidos à termogravimetria para determinar se a estequiometria desejada foi obtida. Por meio das curvas termogravimétricas e de curvas de análise térmica diferencial (TG-DTA) dos complexos determinou-se que estes foram obtidos na forma hidratada com a estequiometria de três ligantes para um metal (3:1).

Os compostos $[\text{Ln}(\text{sulin})_3]$ apresentam, em sua grande maioria, mecanismos de decomposição térmica muito semelhantes. Pode-se observar que os compostos de lantânio e neodímio possuem etapas de decomposição térmica muito similares que podem ser observadas através das curvas TG-DTA. O mesmo ocorre para os compostos de gadolínio, térbio e hólmio. O comportamento térmico dos complexos pôde ser compreendido através das curvas TG-DTA, além da determinação da estequiometria e pureza.

A curva DTA forneceu informações a respeito do calor envolvido nas etapas de decomposição. Para todos os complexos, observa-se uma endoterma com pico em aproximadamente 80 °C na curva DTA com uma perda de massa entre 3,5-5,5% que corresponde à perda de águas de hidratação. Pode-se observar outro aspecto comum para quase todos os complexos, um pico agudo e intenso exotérmico próximo a 550 °C, onde ocorre a maior perda de massa (~60%) e que corresponde à oxidação da matéria orgânica.

A discussão da termogravimetria e análise térmica diferencial que seguem foram divididas conforme os grupos citados acima, determinados pela semelhança no comportamento térmico destes compostos durante a sua decomposição. As curvas TG-DTA e TG/DTG dos complexos são mostradas e discutidas nos próximos tópicos e os dados referentes às etapas de decomposição das curvas TG-DTA estão disponíveis na **Tabela 4**.

A partir das curvas TG/DTG pode-se calcular as águas de hidratação dos compostos, a porcentagem de resíduo e a quantidade de matéria orgânica perdida durante a decomposição (ligante). Estes dados foram utilizados para o cálculo da pureza e da estequiometria do composto pelo cálculo de fórmula mínima e são apresentados na **Tabela 5**.

4.3.1.1 Complexo de lantânio e neodímio

Os complexos de lantânio e neodímio apresentaram comportamento térmico semelhante, como se pode observar pelas curvas TG/DTG e TG-DTA de ambos na **Figura 24** e **Figura 25**, respectivamente.

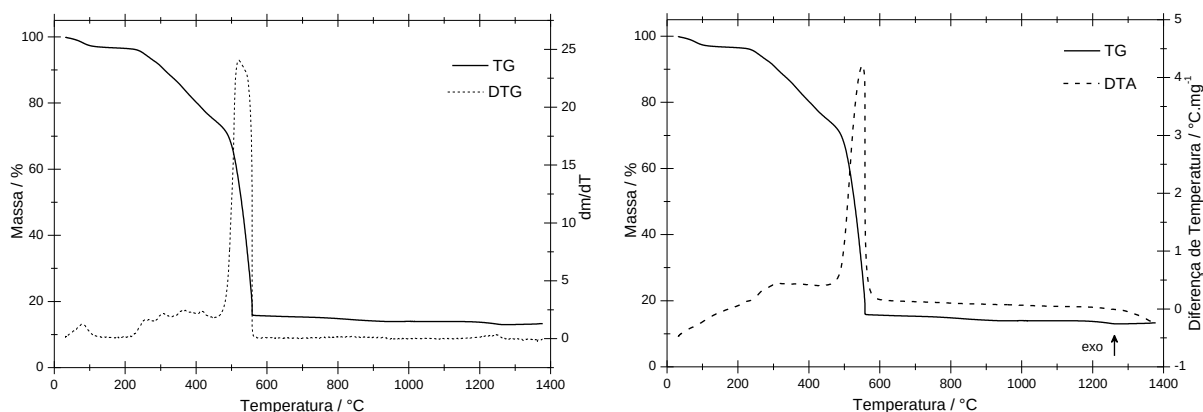


Figura 24. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ ($m = 5,058_3$ mg).

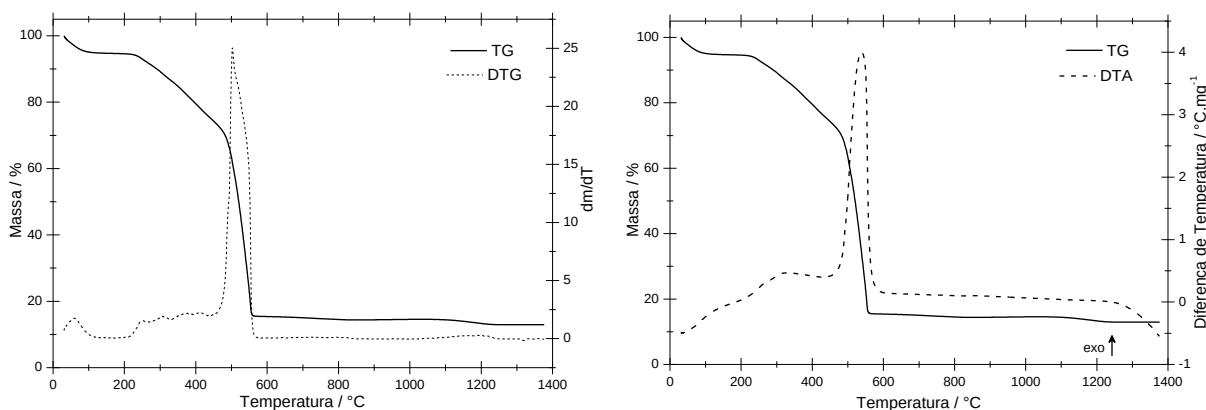


Figura 25. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{Nd}(\text{sulin})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($m = 5,039_5$ mg).

A primeira perda de massa observada nas curvas TG até a temperatura de aproximadamente 120 °C, associada à endoterma na curva DTA, é atribuída à desidratação e ocorre em uma única etapa para ambos os compostos, segundo as curvas TG-DTA e TG/DTG. Os compostos anidros são estáveis até aproximadamente 205 °C quando ocorre a decomposição térmica em quatro etapas.

A primeira etapa correspondente à decomposição do complexo, com perda de massa correspondente à aproximadamente 20 %, ocorre no intervalo de temperatura de 205 até 440 °C, associado ao pico exotérmico na DTA em 300 °C. Pode-se observar que as curvas DTG indicam maior número de etapas consecutivas e/ou sobrepostas, sugerindo que o processo de decomposição térmica ocorre através de um processo muito mais complexo do que observado.

A segunda etapa corresponde à oxidação da matéria orgânica associado ao pico exotérmico intenso na curva DTA em aproximadamente 550 °C para o complexo de lantânio e 540 °C para o complexo de neodímio com perda de massa de aproximadamente 60 % no intervalo de temperatura de 440–580 °C. A terceira etapa correspondente a oxidação e decomposição do resíduo carbonizado e a quarta etapa refere-se à decomposição de um intermediário não estequiométrico de oxifluoreto de lantânio e neodímio (LnOF) que ocorre em aproximadamente 1200 °C, aos seus óxidos La_2O_3 e Nd_2O_3 . Em função da lenta perda de massa nas terceira e quarta etapas de decomposição, nenhum evento térmico pode ser observado na curva DTA.

Para se comprovar a formação do intermediário oxifluoreto de lantânio e neodímio, os compostos foram aquecidos em um forno mufla até aproximadamente 1000 °C e submetidos à difratometria de raios X pelo método do pó. Os resultados são mostrados na **Figura 26**.

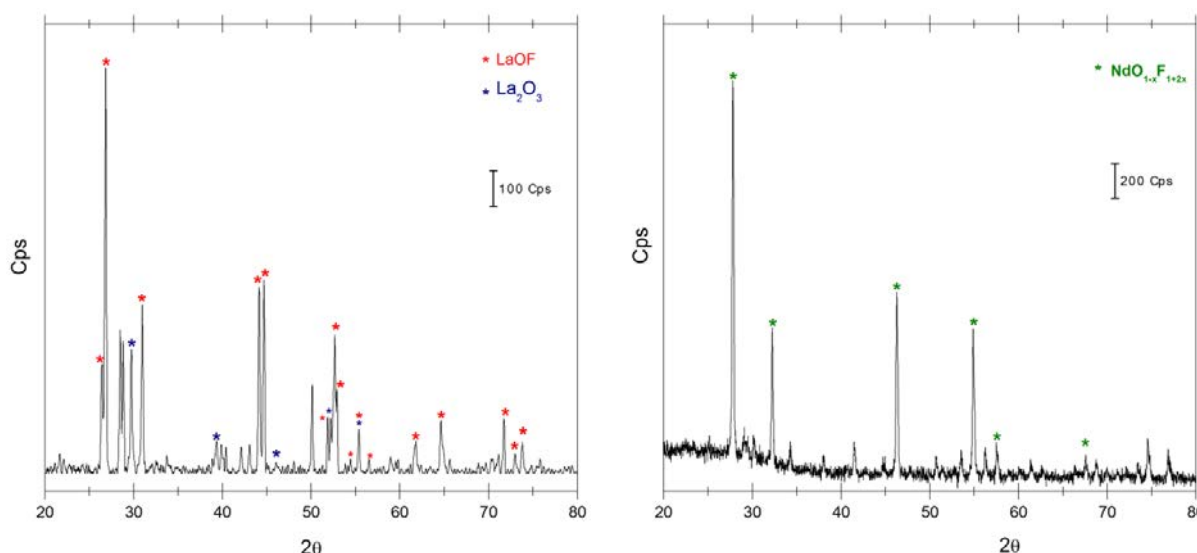


Figura 26. DRX dos compostos **(a)** $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ e **(b)** $[\text{Nd}(\text{sulin})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ aquecidos à 1000°C.

Difratogramas de raios X pelo método do pó para o composto $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ foram obtidos após diferentes tratamentos térmicos, para estudar a estabilidade do oxifluoreto de lantânio, como mostrado abaixo na **Figura 27**.

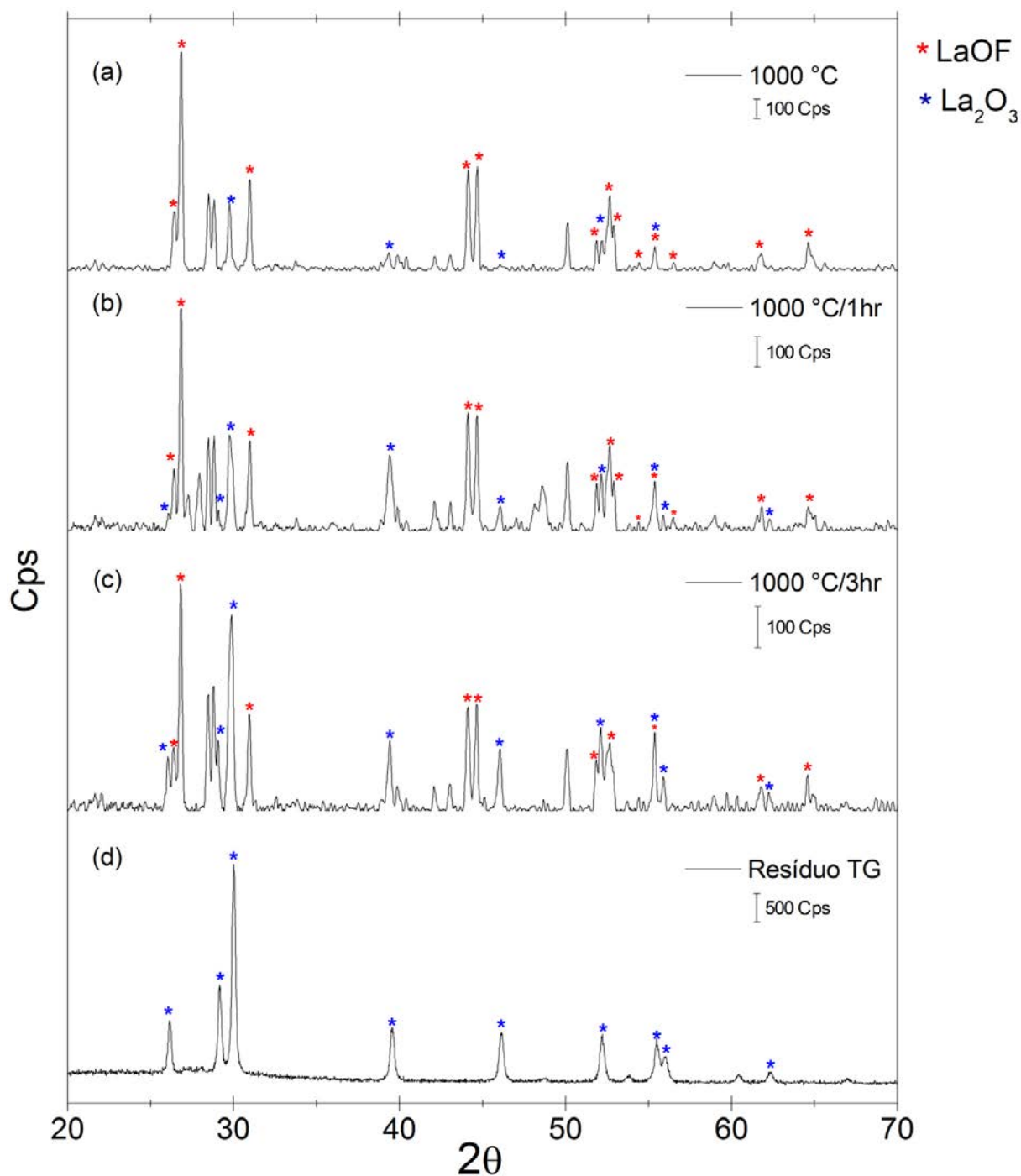


Figura 27. DRX do resíduo do composto $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ aquecido na mufla à (a) 1000 °C, (b) 1000 °C por 1 hora, (c) 1000 °C por 3 horas e (d) resíduo da TG.

Utilizando-se da difratometria de raios X pelo método do pó foi possível confirmar a formação do intermediário oxifluoreto de lantânio e neodímio. Os principais picos atribuídos para o oxifluoreto de neodímio em $2\theta = 27,8, 32,3, 46,2$ e $54,8^\circ$ foram feitos com base em dados reportados na literatura⁹³ e são característicos de um composto não estequiométrico $\text{NdO}_{1-x}\text{F}_{1+2x}$, formado como intermediário. Para o oxifluoreto de lantânio observou-se uma mistura de óxido de lantânio e oxifluoreto de lantânio, cujos principais picos em $2\theta = 26,8, 44,7, 52,7$ e $64,6^\circ$ podem ser atribuídos à presença de LaOF segundo os dados obtidos pela CIF⁹⁴ do oxifluoreto de lantânio, enquanto os picos em $2\theta = 30, 39,5, 46,1^\circ$ são característicos do óxido de lantânio, La_2O_3 . Estes compostos podem possuir aplicações tecnológicas, principalmente em displays⁹⁵, devido às suas propriedades luminescentes⁹⁶.

Na **Figura 27** pode-se observar o que os picos referentes ao óxido de lantânio aumentam de intensidade com o tratamento térmico, enquanto o oposto ocorre com os picos associados ao oxifluoreto de lantânio. Esses dados suportam os eventos observados nas curvas TG-DTA e asseguram a correta determinação da estequiometria e comportamento térmico destes compostos.

4.3.1.2 Complexo de cério

O complexo de cério com sulindaco apresentou a menor estabilidade térmica entre os complexos sintetizados, além de comportamento térmico único devido à grande quantidade de calor liberada na formação do óxido de cério, CeO_2 . As curvas TG/DTG e TG-DTA são mostradas na **Figura 28**.

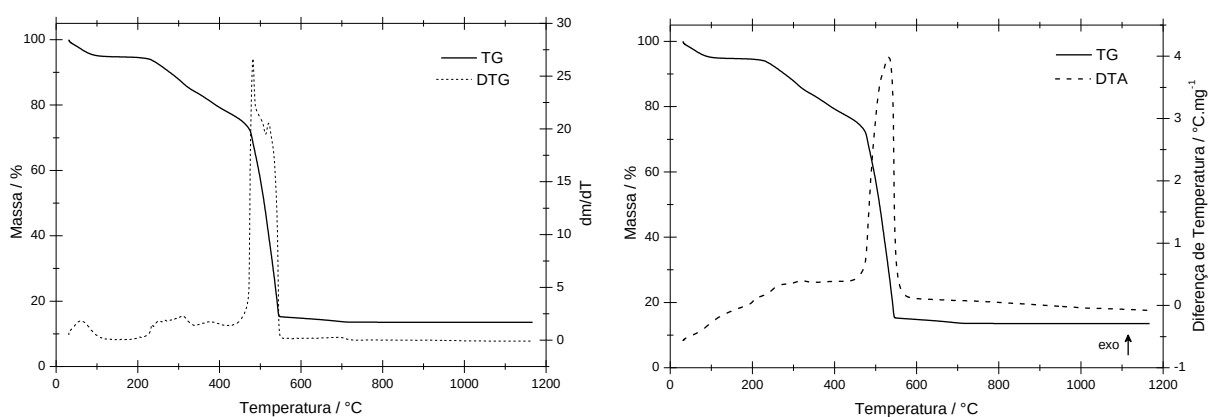


Figura 28. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{Ce}(\text{sulin})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($m = 5,0329$ mg).

A primeira perda de massa observada na curva TG até a temperatura de 115 °C associada ao pico endotérmico em 71 °C na DTA é atribuída à desidratação, a qual ocorre em uma única etapa com perda de massa de 5,4 %.

O composto anidro decompõe em quatro etapas, sendo a primeira entre 195-338 °C e perda de massa de 10,41 % com eventos endotérmicos e exotérmicos associados na curva DTA. A segunda etapa ocorre perda de massa de 6,28 % no intervalo de temperatura de 338-419 °C cujo calor envolvido nesta etapa não foi observado na curva DTA. Na terceira etapa, que ocorre entre 419-554 °C, um pico intenso exotérmico em 531 °C é atribuído à decomposição/oxidação da matéria orgânica (62,72 %) e formação do resíduo óxido CeO₂.

A última perda de massa entre 554-789 °C é atribuída à oxidação do resíduo carbonizado com perda de massa de 1,65 %. Comparando-se os perfis das curvas TG-DTA verifica-se que apenas o composto de cério não apresenta semelhanças com as demais, provavelmente devido à grande quantidade de calor envolvida na oxidação do Ce(III) a Ce(IV).

4.3.1.3 Complexo de praseodímio

Para o complexo de praseodímio, a primeira perda de massa é observada na curva TG-DTA (**Figura 29**) até a temperatura de aproximadamente 125 °C, associada ao pico endotérmico DTA em 75 °C é atribuída à desidratação, a qual ocorre em uma única etapa com perda de massa de 3,85 %.

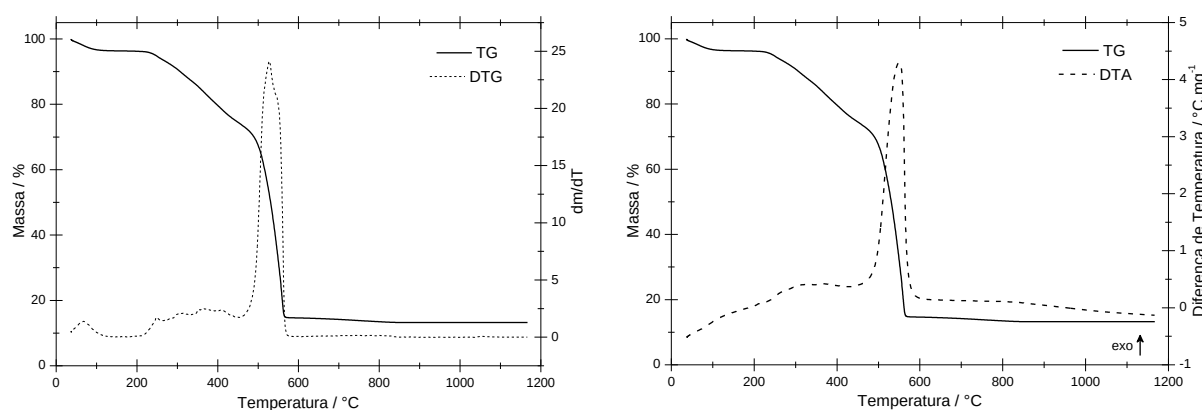


Figura 29. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{Pr}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ ($m = 4,959_1$ mg).

O composto anidro decompõe em 3 etapas, a primeira entre 213-451 °C e perda de massa de 21,79 % onde é observada na curva DTA eventos exotérmicos e endotérmicos simultâneos; na segunda etapa ocorre perda de massa de 59,69 % no intervalo de temperatura de 451-587 °C com um pico exotérmico intenso em 549 °C observado na curva DTA. A última etapa de decomposição entre 587-866 °C é atribuída à decomposição do material carbonizado com perda de massa de 1,42 % e formação do resíduo óxido Pr_6O_{11} .

4.3.1.4 Complexo de gadolínio, térbio e hólmio

Os compostos de gadolínio, térbio e hólmio apresentaram comportamentos térmicos semelhantes no que diz respeito às etapas de decomposição e serão discutidos em conjunto. A primeira perda de massa observada nas curvas TG, até a temperatura de aproximadamente 120 °C, associada ao pico endotérmico DTA em 78-79 °C é atribuída à desidratação, a qual ocorre em uma única etapa para todos os compostos, segundo as curvas TG-DTA e TG/DTG.

Na decomposição térmica dos compostos anidros, as curvas TG mostram perdas de massa em três etapas consecutivas e/ou sobrepostas, apesar das curvas DTG indicarem maior número de etapas para a primeira etapa, sugerindo que o processo de decomposição térmica ocorre através de um processo muito mais complexo do que observado. As curvas TG-DTA e TG/DTG são apresentadas da **Figura 30** até **Figura 32**.

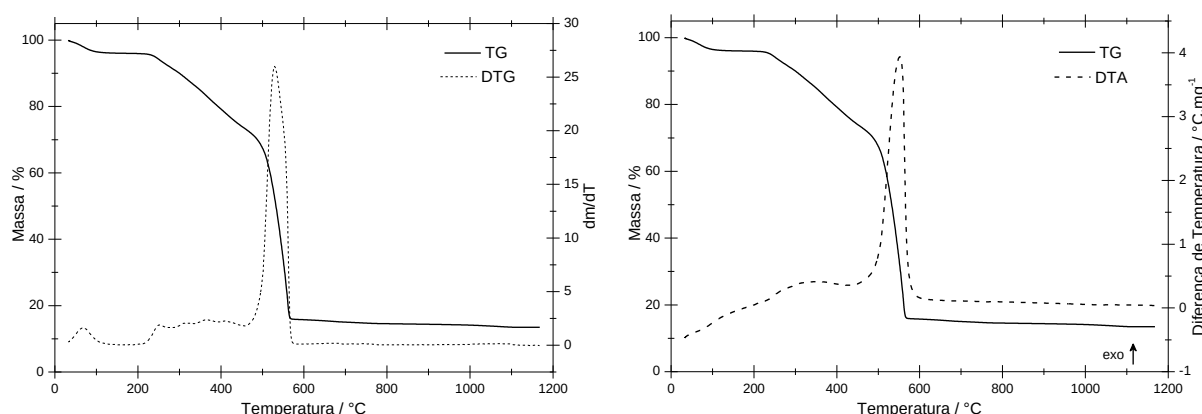


Figura 30. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{Gd}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($m = 5,1075 \text{ mg}$).

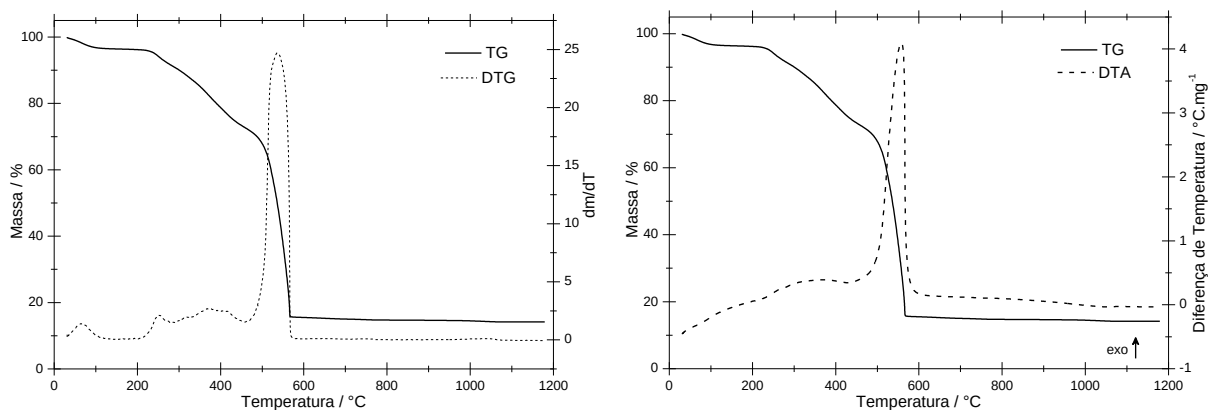


Figura 31. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{Tb}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($m = 5,453_5 \text{ mg}$).

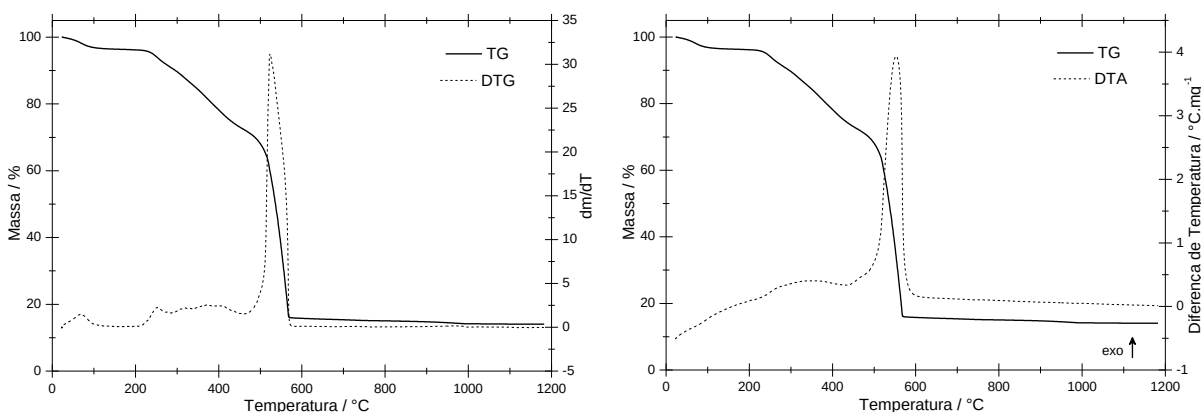


Figura 32. Curvas TG/DTG e TG-DTA do composto $[\text{Ho}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($m = 5,010_7 \text{ mg}$).

A primeira etapa de decomposição ocorre no intervalo de 205-458 °C com perda de massa de aproximadamente 23 % sendo que na curva DTA observa-se uma endoterma neste intervalo de temperatura. A segunda etapa de decomposição ocorre com perda de massa por volta de 57 % no intervalo de temperatura situado entre 458-585 °C com um pico intenso exotérmico associado à DTA em aproximadamente 550-560 °C, atribuída à decomposição e oxidação da matéria orgânica. A última etapa está associada à decomposição do resíduo carbonizado com formação dos respectivos óxidos de gadolínio, térbio e hólmio (Gd_2O_3 , Tb_4O_7 e Ho_2O_3).

Na **Tabela 4** encontram-se, resumidamente, os dados relativos às perdas de massa, intervalo de temperatura e a temperatura dos picos observados em cada etapa das curvas TG-DTA para os complexos de íons lantanídeos com sulindaco de maneira simplificada, resumizando a discussão que foi feita nos tópicos acima.

Tabela 4. Temperatura dos eventos térmicos (θ °C), perdas de massa e temperatura de pico observadas em cada etapa das curvas TG-DTA dos compostos.

Composto		Etapas				
		Primeira	Segunda	Terceira	Quarta	Quinta
[La(<i>sulin</i>) ₃]·2,5H ₂ O	θ °C	31–120	204–451	451–578	578–952	952–1271
	perda/%	3,50	21,51	59,27	1,77	0,95
	pico/°C	82 (endo)	244-413 (exoterma)	550 (exo)	-	-
[Ce(<i>sulin</i>) ₃]·4H ₂ O	θ °C	31–115	195–339	339–419	419–554	554–789
	perda/%	5,39	10,41	6,28	62,72	1,64
	pico/°C	76 (endo)	247-331 (exoterma)	-	532 (exo)	-
[Pr(<i>sulin</i>) ₃]·2,5H ₂ O	θ °C	36–125	213–451	451–587	587–866	-
	perda/%	3,84	21,79	59,69	1,42	-
	pico/°C	77 (endo)	252-405 (exoterma)	549 (exo)	-	-
[Nd(<i>sulin</i>) ₃]·4H ₂ O	θ °C	31–120	207–434	434–580	580–827	827–1244
	perda/%	5,44	18,64	60,46	1,07	1,42
	pico/°C	78 (endo)	245-392 (exoterma)	539 (exo)	-	-
[Gd(<i>sulin</i>) ₃]·3H ₂ O	θ °C	33–120	210–458	458–583	583–1138	-
	perda/%	4,10	22,62	57,44	2,36	-
	pico/°C	80 (endo)	241-339 (exoterma)	552 (exo)	-	-
[Tb(<i>sulin</i>) ₃]·3H ₂ O	θ °C	31–120	206–458	458–586	586–1070	-
	perda/%	3,81	23,39	57,23	1,37	-
	pico/°C	78 (endo)	254-414 (exoterma)	557 (exo)	-	-
[Ho(<i>sulin</i>) ₃]·3H ₂ O	θ °C	23–110	208–459	459-578	578–1096	-
	perda/%	3,85	23,67	56,55	1,85	-
	pico/°C	79 (endo)	246-413 (exoterma)	553 (exo)	-	-

* Os termos (exoterma) ou (endoterma) correspondem a um intervalo de temperatura, enquanto os termos (endo) e (exo) correspondem a um pico.

4.3.2 Titulação complexométrica

O teor de íons metálicos dos complexos foi determinado por meio de titulação complexométrica com EDTA utilizando-se uma bureta digital de precisão de 1×10^{-2} mL, tendo como indicador o alaranjado de xilenol. A complexometria auxilia na caracterização do composto analisado e, juntamente com as curvas TG-DTG, pode-se estabelecer a estequiometria do composto. Na **Tabela 5** são apresentados os dados termoanalíticos e complexométricos para os compostos sintetizados.

Tabela 5. Dados analíticos dos complexos.

Compostos	Água (%)		Ligante (%)		Metal (%)			Resíduo (%)		
	Cálc.	TG	Cálc.	TG	Cálc.	TG	EDTA	Cálc.	TG	Óxido
[La(<i>sulin</i>) ₃]·2,5H ₂ O	3,60	3,50	83,37	83,50	11,11	11,08	12,03	13,03	13,00	La ₂ O ₃
[Ce(<i>sulin</i>) ₃]·4H ₂ O	5,64	5,39	80,90	81,05	10,96	11,04	9,03	13,46	13,56	CeO ₂
[Pr(<i>sulin</i>) ₃]·2,5H ₂ O	3,60	3,85	82,81	82,90	11,25	10,97	10,81	13,59	13,25	Pr ₆ O ₁₁
[Nd(<i>sulin</i>) ₃]·4H ₂ O	5,62	5,44	81,26	81,59	11,25	11,12	12,89	13,12	12,97	Nd ₂ O ₃
[Gd(<i>sulin</i>) ₃]·3H ₂ O	4,23	4,10	81,58	82,42	12,31	11,69	11,63	14,19	13,48	Gd ₂ O ₃
[Tb(<i>sulin</i>) ₃]·3H ₂ O	4,22	3,81	81,17	81,99	12,42	12,07	13,93	14,61	14,20	Tb ₄ O ₇
[Ho(<i>sulin</i>) ₃]·3H ₂ O	4,20	3,85	81,10	82,07	12,83	12,29	12,03	14,70	14,08	Ho ₂ O ₃

Os resultados da complexometria com EDTA apresentaram um teor de metal muito próximo do teórico e do valor encontrado na curva termogravimétrica.

Mesmo o método utilizado (termogravimetria) sendo de grande precisão, erros sistemáticos podem levar a uma baixa exatidão dos valores obtidos. Deste modo a complexometria complementa a termogravimetria na caracterização dos complexos.

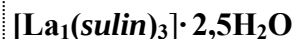
Os dados mostrados na **Tabela 5** foram utilizados para o cálculo da estequiometria dos complexos, utilizando as porcentagens correspondentes às águas de hidratação, à perda de massa do ligante e da porcentagem de resíduo (óxido), a estequiometria foi obtida por meio do cálculo de fórmula mínima, como exemplificado abaixo:

Para o complexo de lantânio de estequiometria desconhecida $\text{La}_z[(\text{sulin})_y] \cdot X \text{H}_2\text{O}$, têm-se:

Cálculo de fórmula mínima, a partir da porcentagem de perda observada na TG:

$$\begin{array}{lcl} \text{H}_2\text{O}: & 3,50 \% / 18,015 (\text{H}_2\text{O}) & = 0,1942 \\ \Delta\text{Ligante}: & 83,50\% / 347,40 (\text{Sulin}^- - \frac{1}{2}\text{O}) & = 0,2403 \\ \text{Resíduo}: & 13,00\% / 162,90 (\frac{1}{2} \text{La}_2\text{O}_3) & = 0,0798 \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{l} \\ \\ \end{array}} \right\} / 0,0798 \quad \begin{array}{l} = 2,43 \rightarrow 2,5 \\ = 3,01 \rightarrow 3 \\ = 1 \rightarrow 1 \end{array}$$

Estequiometria:



Os dados demonstrados na **Tabela 5** foram calculados a partir da estequiometria proposta e comparados com os resultados da termogravimetria, como demonstrado abaixo:

Dados Analíticos:



Água:	(a) Teórico: 3,60%	Experimental: 3,50%	$\Delta = 0,10 \%$
ΔLigante:	(b) Teórico: 83,37%	Experimental: 83,50%	$\Delta = 0,13 \%$
Resíduo:	(c) Teórico: 13,03%	Experimental: 13,00%	$\Delta = 0,03 \%$
Metal:	(d) Teórico: 11,11%	Experimental: 11,08%	$\Delta = 0,03 \%$

O erro do equipamento utilizado (SDT 2960 da TA Instruments) é de no máximo 1%, sendo este o critério utilizado nesta análise para determinar se a estequiometria desejada foi obtida. A titulação complexométrica corroborou com esta afirmação e a análise elementar (próximo tópico) também deu suporte à estequiometria proposta.

4.3.3 Análise elementar

Os resultados obtidos pela análise elementar forneceram informações importantes com relação à estequiometria dos compostos sintetizados. Os resultados são mostrados na **Tabela 6**, em comparação com os valores calculados.

Tabela 6. Porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio obtidas da análise elementar.

Compostos	C (%)				H (%)				N (%)			
	A ₁	A ₂	$\bar{M}_{exp}$	Cálc.	A ₁	A ₂	$\bar{M}_{exp}$	Cálc.	A ₁	A ₂	$\bar{M}_{exp}$	Cálc.
[La(<i>sulin</i>) ₃]·2,5H ₂ O	57,59	57,60	57,60	57,23	4,63	4,39	4,51	4,32	0,04	0,04	0,04	-
[Ce(<i>sulin</i>) ₃]·4H ₂ O	58,78	56,79	57,79	58,00	5,11	4,55	4,83	4,21	0,04	0,03	0,04	-
[Pr(<i>sulin</i>) ₃]·2,5H ₂ O	57,30	57,60	57,45	57,55	4,97	4,61	4,79	4,26	0,09	0,04	0,07	-
[Nd(<i>sulin</i>) ₃]·4H ₂ O	57,77	57,77	57,77	56,99	4,48	4,27	4,38	4,30	0,05	0,05	0,05	-
[Gd(<i>sulin</i>) ₃]·3H ₂ O	56,54	56,57	56,56	56,41	4,73	4,40	4,57	4,26	0,04	0,03	0,04	-
[Tb(<i>sulin</i>) ₃]·3H ₂ O	56,18	56,39	56,29	56,34	4,59	4,73	4,66	4,26	0,09	0,07	0,08	-
[Ho(<i>sulin</i>) ₃]·3H ₂ O	56,40	56,54	56,47	56,07	4,41	4,78	4,60	4,23	0,06	0,07	0,07	-

*A_{1,2}: análise 1 ou 2; $\bar{M}_{exp}$: média análises; Cálc.: valor teórico calculado. Alguns valores foram arredondados.

Como pode ser observado na **Tabela 6**, os valores encontrados na análise elementar estão muito próximos dos valores esperados. Estes resultados confirmam a estequiometria dos complexos, proposta pela termogravimetria e complexometria. A presença de uma pequena quantidade de nitrogênio foi observada em todos os complexos, da ordem de 10⁻², devido possivelmente à presença de impurezas na forma de nitratos, NO₃⁻, uma vez que soluções de nitratos de lantanídeos foram utilizadas no preparo dos complexos e que mesmo com a lavagem e teste qualitativo, estão presentes no composto em quantidades ínfimas.

4.3.4 Análise termogravimétrica – térmica diferencial acoplada ao FTIR

Todos os complexos apresentaram grande similaridade nos voláteis liberados e, portanto, somente os resultados do complexo de lantânio, $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, são mostrados neste tópico. A **Figura 33** mostra os espectros de infravermelho em três e duas dimensões, coletados em atmosfera de nitrogênio com massa de amostra de aproximadamente 10 mg e razão de aquecimento de $10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ até aproximadamente $400\text{ }^\circ\text{C}$.

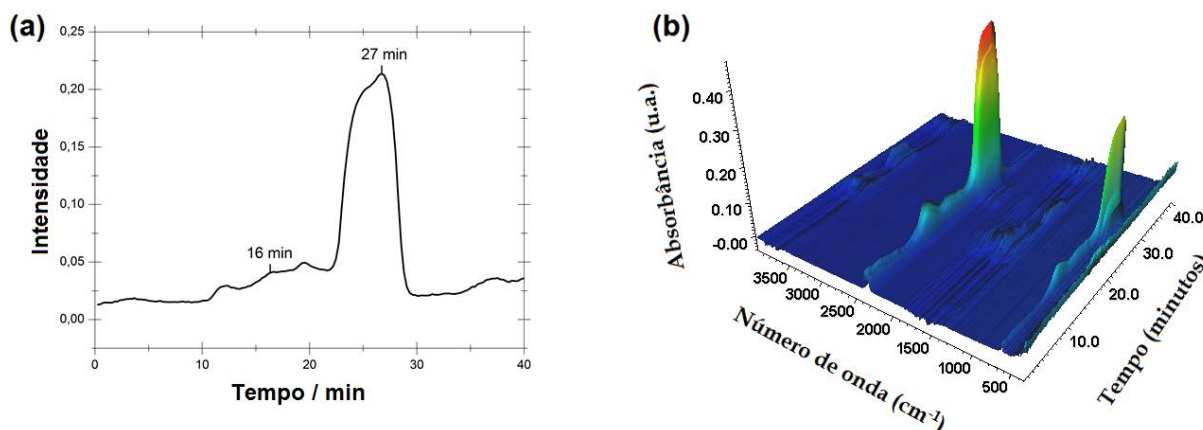


Figura 33. Espectro FTIR (a) 2D e (b) 3D para o complexo $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$.

Pode-se observar pelas imagens acima que relacionam a intensidade do sinal com o tempo de análise/aquecimento que os eventos associados à desidratação e decomposição do complexo ocorrem em aproximadamente 16 e 27 minutos, ou seja, de acordo com o observado na curva TG (correspondentes a 160 e $270\text{ }^\circ\text{C}$), uma vez que existe um “delay” entre a liberação do volátil pela amostra até a detecção pelo equipamento. O espectro obtido aos 16 minutos é mostrado na **Figura 34**.

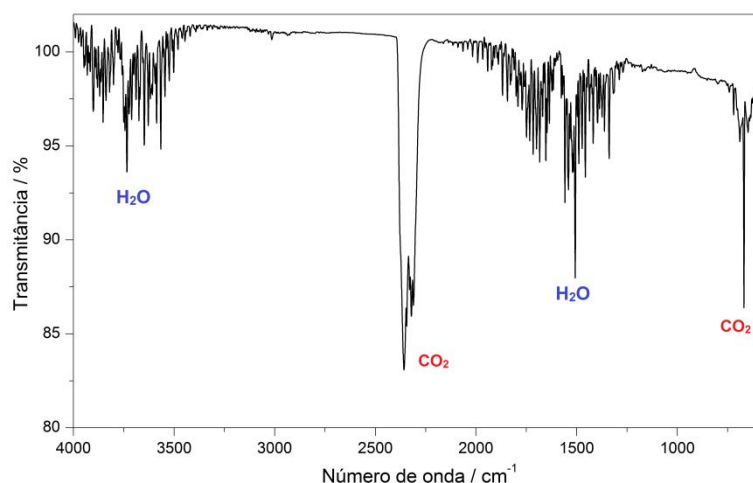


Figura 34. Espectro FTIR obtido aos 16 minutos para o complexo $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$.

Pelo espectro obtido no tempo de 16 minutos ($< 160\text{ }^{\circ}\text{C}$) pôde se observar somente picos relacionados à água, de intensidade relativamente alta devido à desidratação do composto, além de picos atribuídos ao CO_2 presente na atmosfera (mesmo sendo realizado em atmosfera N_2 no equipamento de análise térmica). O espectro dos voláteis referente à primeira etapa de decomposição, **Figura 35**, sugere a liberação de CO_2 , CO e SO_2 , e possivelmente do sulfeto de carbonila (COS ou OCS) que pode ter sido formado pela reação entre os produtos de decomposição SO_2 e CO como um intermediário na reação de redução do dióxido de enxofre (SO_2) pelo monóxido de carbono (CO) como discutido previamente (4.1).

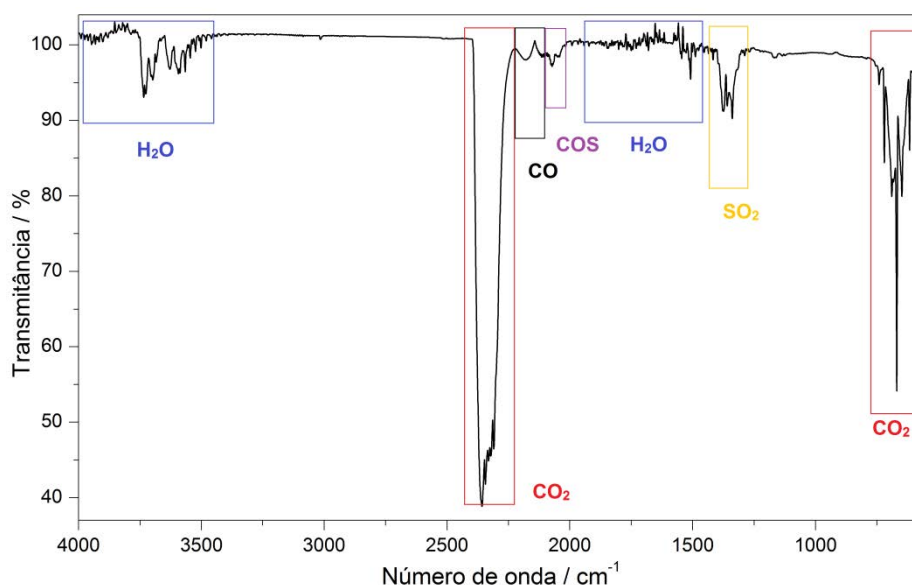


Figura 35. Espectro FTIR obtido aos 27 minutos para o complexo $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$.

O espectro acima se assemelha muito ao espectro dos voláteis da decomposição do sulindaco puro, com exceção de um pico em aproximadamente em 1030 cm^{-1} que aparece no espectro dos voláteis do sulindaco e não pode ser visto no espectro dos voláteis da decomposição do complexo. Este pico foi atribuído, possivelmente, a modos vibracionais correspondentes à ligação C-F. Como mostrado no tópico 4.3.1.1, o complexo de lantânio forma um intermediário oxifluoreto de lantânio (LaOF) durante a decomposição, o que explica a ausência deste pico na decomposição do complexo e corrobora com os resultados relatados até o momento. Contudo, as atribuições feitas são somente sugestões, uma vez que outras reações entre os produtos gasosos ou entre os produtos gasosos com os gases da atmosfera podem ocorrer, sendo necessária a utilização de outras técnicas para assegurar os dados obtidos pela TG-FTIR.

4.3.5 Calorimetria exploratória diferencial

Com a utilização da calorimetria exploratória diferencial foi possível calcular o valor da entalpia de desidratação ($\Delta H_{\text{desidratação}}$) dos compostos e determinar sua estabilidade térmica. Os picos endotérmicos e exotérmicos estão de acordo com os eventos térmicos e as perdas de massa observados nas curvas TG-DTA.

Para a curva DSC do complexo $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (**Figura 36**), observa-se um pico endotérmico em aproximadamente 81 °C cuja variação de entalpia para esse processo pôde ser calculada em $34,12 \text{ J g}^{-1}$. Nenhum outro evento térmico foi observado até a temperatura onde se inicia a decomposição do composto, a partir de 205 °C referente à decomposição do complexo, cuja atribuição foi feita em associação à curva TG (o composto perde massa a partir desta temperatura).

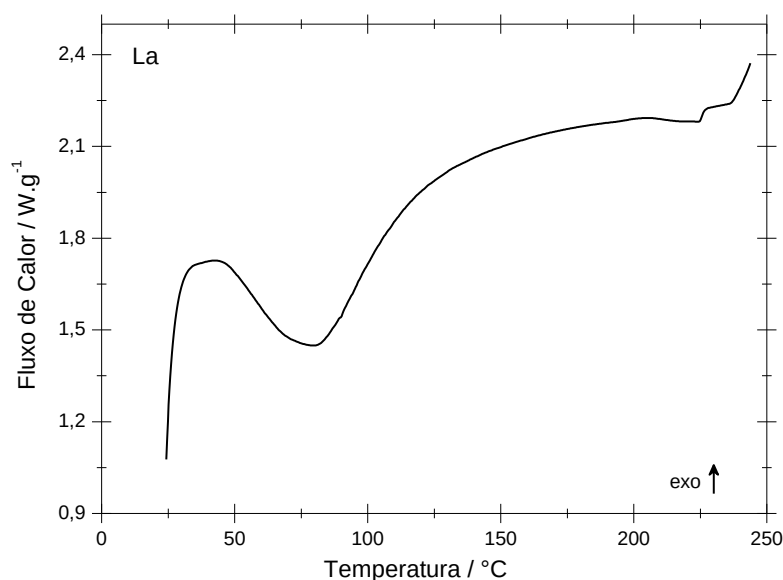


Figura 36. Curva DSC do composto $[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$.

Os demais compostos apresentaram curvas DSC com comportamento bastante similar ao do composto de lantânio. As curvas DSC dos compostos de cério, praseodímio, neodímio, gadolínio, térbio e hólmio são mostrados da **Figura 37** à **Figura 39**. Foram observados pequenos deslocamentos dos picos endo e exotérmicos em relação às curvas DTA, sendo esse fato justificado pelas curvas DSC serem obtidas em cadinhos de alumínio com tampa perfurada.

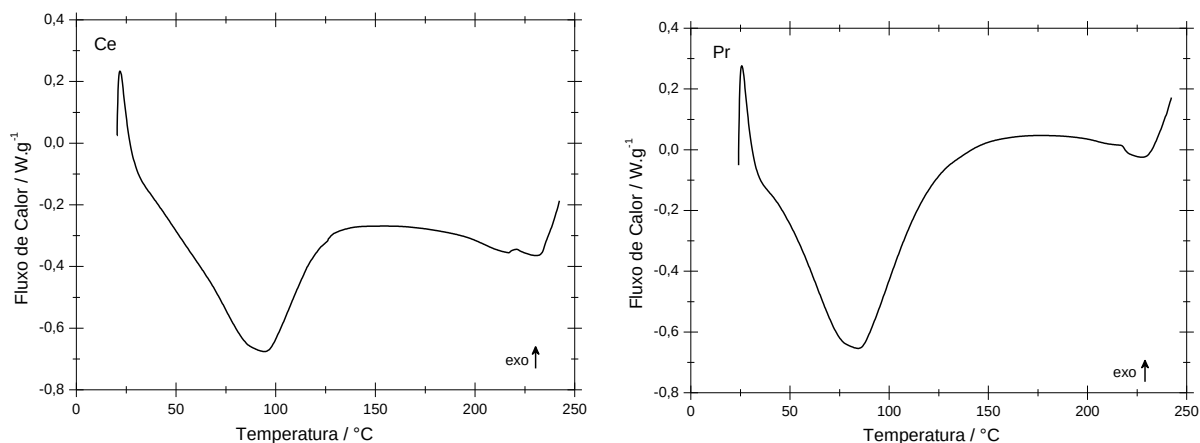


Figura 37. Curvas DSC dos compostos $[\text{Ce}(\text{sulin})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Pr}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$.

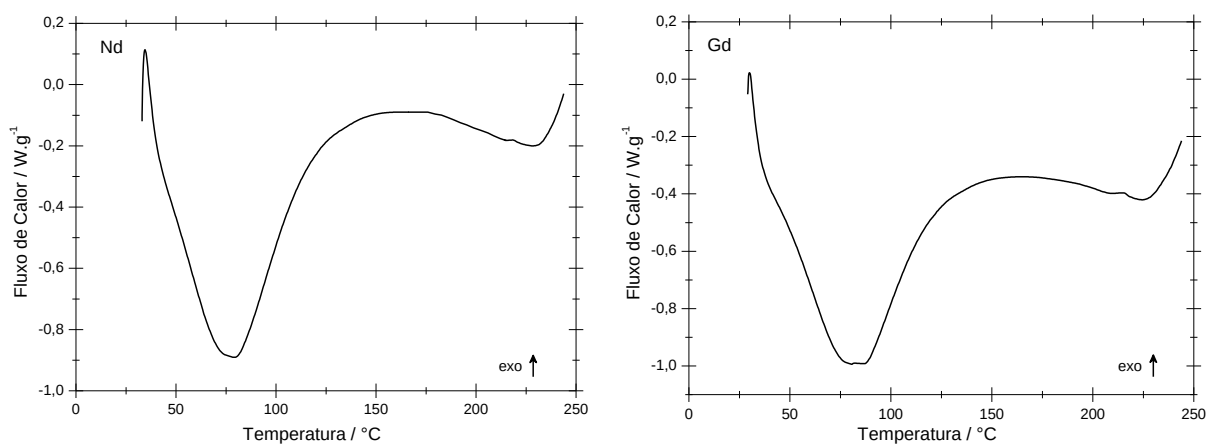


Figura 38. Curvas DSC dos compostos $[\text{Nd}(\text{sulin})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Gd}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

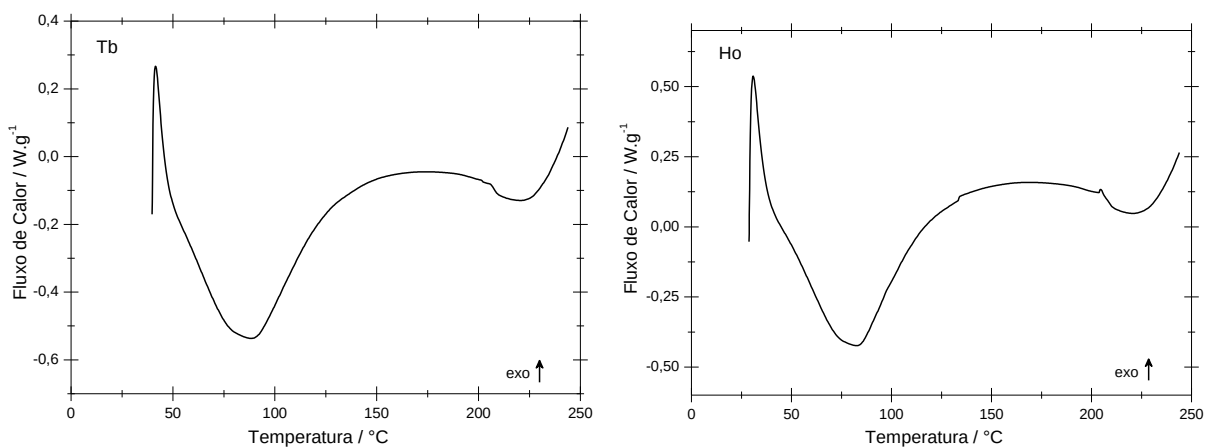


Figura 39. Curvas DSC dos compostos $[\text{Tb}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ho}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

As entalpias de desidratação para os compostos sintetizados, bem como suas estabilidades térmicas, são apresentadas na **Tabela 7**. O fato da perda de água em temperaturas relativamente baixas sugere que estas águas são de hidratação e provavelmente não estão coordenadas ao metal. Abaixo, são também mostradas as temperaturas de pico dos eventos endotérmicos associados à desidratação dos compostos.

Tabela 7. Dados de $\Delta H_{\text{desidratação}}$, temperatura de pico do evento de desidratação e estabilidade térmica dos complexos.

Composto	$\Delta H_{\text{desidratação}} \text{ (J g}^{-1}\text{)}$	Temperatura de pico (°C)	Estabilidade Térmica (°C)
[La(<i>sulin</i>) ₃]·2,5H ₂ O	34,12	81,14	203
[Ce(<i>sulin</i>) ₃]·4H ₂ O	67,12	87,96	200
[Pr(<i>sulin</i>) ₃]·2,5H ₂ O	44,25	84,89	215
[Nd(<i>sulin</i>) ₃]·4H ₂ O	95,14	79,36	214
[Gd(<i>sulin</i>) ₃]·3H ₂ O	90,96	80,47	212
[Tb(<i>sulin</i>) ₃]·3H ₂ O	41,95	79,24	206
[Ho(<i>sulin</i>) ₃]·3H ₂ O	78,49	82,20	204

4.3.6 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho dos complexos

A determinação estrutural dos complexos não foi possível até o momento, pois não foram obtidos monocristais em condições de análise, devido principalmente à baixa solubilidade dos complexos. Nestas condições, o emprego de técnicas espectroscópicas se fez necessário. A espectroscopia de absorção na região do infravermelho é uma das técnicas mais utilizadas na identificação das funções químicas, pois, através dos diferentes modos vibracionais gerados por grupos funcionais ao absorverem radiação na região do infravermelho em comprimentos de onda característicos, é possível determinar os grupos funcionais existentes nos complexos além de sugerir o modo de coordenação dos ligantes.^{85,97}

Os espectros de absorção no infravermelho para os complexos sintetizados são mostrados na **Figura 40**. A faixa de frequência de 2815–1800 cm⁻¹ foi ocultada por não mostrar picos de interesse neste intervalo, facilitando a visualização do restante do espectro.

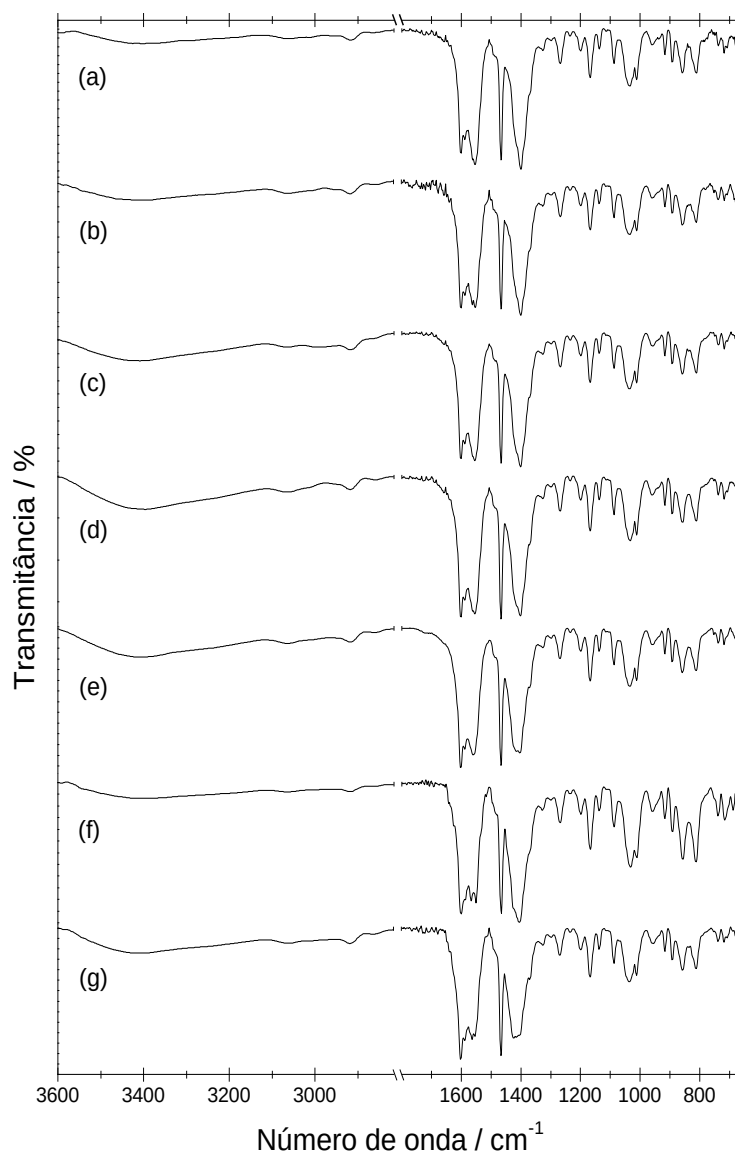


Figura 40. Espectro de absorção no infravermelho dos complexos sintetizados: **(a)** $[\text{La}(\text{sulin})]\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, **(b)** $[\text{Ce}(\text{sulin})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, **(c)** $[\text{Pr}(\text{sulin})]\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, **(d)** $[\text{Nd}(\text{sulin})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, **(e)** $[\text{Gd}(\text{sulin})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, **(f)** $[\text{Tb}(\text{sulin})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e **(g)** $[\text{Ho}(\text{sulin})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Pode-se observar grande semelhança entre os espectros dos complexos, semelhança esta que sugere que os complexos possuam os ligantes coordenados de maneira iguais ou de maneira muito próxima. Bandas largas com picos em aproximadamente 3400 cm^{-1} são atribuídas às águas de hidratação e todos os complexos apresentaram espectros característicos devido aos modos de vibração dos ligantes. Na **Figura 41** são mostrados os espectros do fármaco na forma ácida, do sal de sódio do sulindaco e do complexo de lantânio.

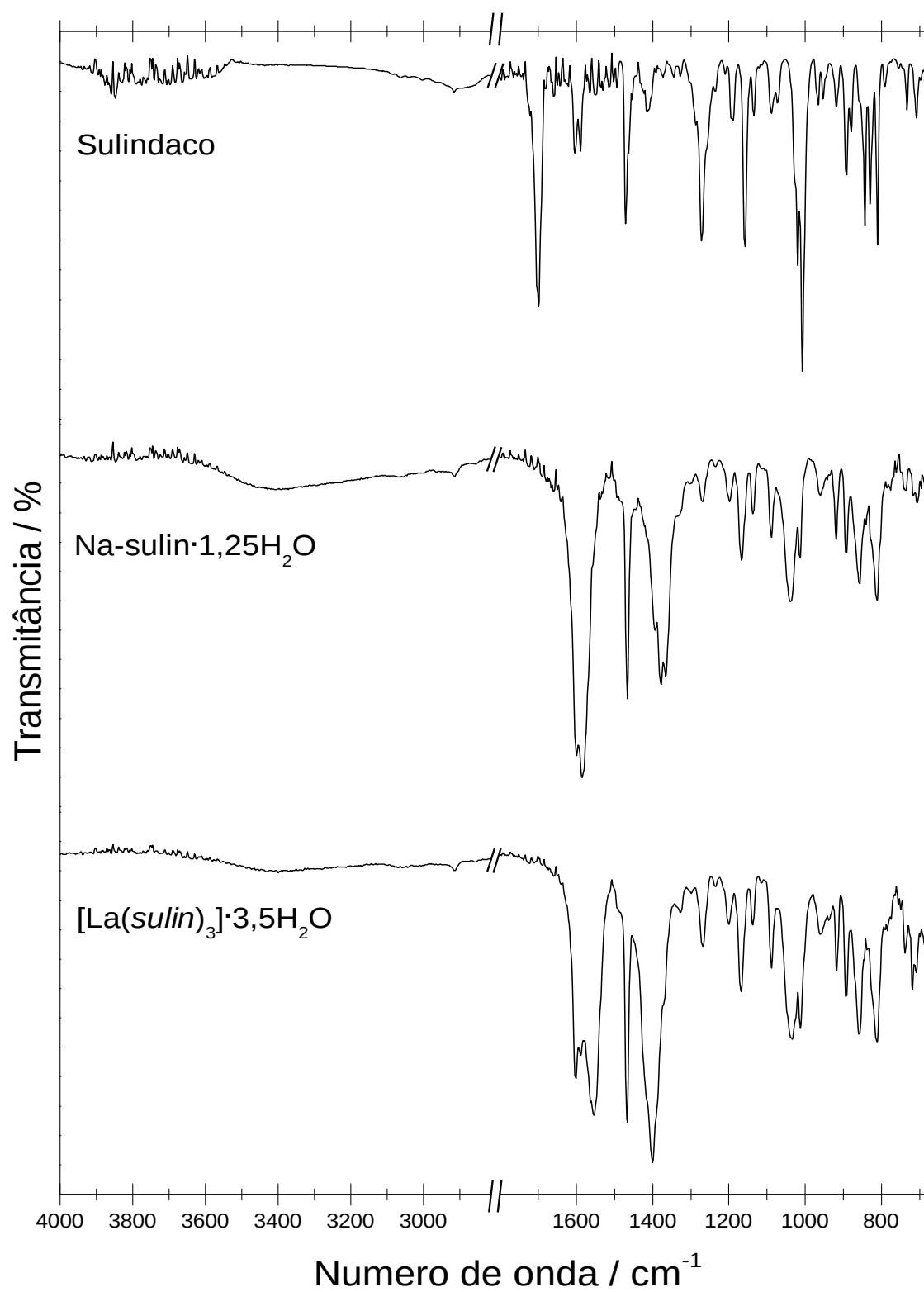


Figura 41. Espectro de absorção no infravermelho do sulindaco na forma ácida, como sal de sódio e de seu complexo com lantânio.

As bandas dos principais grupos funcionais auxiliaram no entendimento do modo de coordenação do fármaco ao metal. Os resultados mostraram um deslocamento muito pequeno ($+ 10 \text{ cm}^{-1}$) nos valores dos picos do grupo sulfóxido, $\text{S}=\text{O}$, o que sugere que este grupo não está coordenado ao metal. O estiramento axial da ligação $\text{C}=\text{O}$ do dímero de ácido carboxílico que ocorre em 1698 cm^{-1} no fármaco puro não aparece no sal de sódio e no complexo. Quando ocorre a ligação do fármaco com o metal pelos oxigênios do carboxilato que estão disponíveis em função da desprotonação, a banda axial $\text{C}=\text{O}$ é substituída por dois picos decorrentes dos modos vibracionais simétrico ($\nu_s(\text{COO}^-)$) e assimétrico ($\nu_a(\text{COO}^-)$) do grupo carboxilato. Observando-se também a ausência de um pico em 1270 cm^{-1} da deformação axial $\text{C}-\text{O}$ envolvendo a interação $\text{C}-\text{O}-\text{H}$ que existe no espectro do sulindaco, pode-se sugerir que o grupo carboxilato está coordenado ao metal.

Na **Figura 42** são apresentados os espectros no infravermelho para o sal de sódio e os complexos na faixa de frequência entre $1700\text{--}1000 \text{ cm}^{-1}$, que é a região onde se encontram absorções que correspondem aos principais grupos funcionais.

Deacon e Phillips⁸⁶ estudaram uma série de compostos de acetatos ligados a diferentes metais e determinaram correlações entre a diferença (Δ) do estiramento assimétrico e simétrico correspondente ao ânion carboxilato ($\nu_{a,s}(\text{COO}^-)$) e concluíram que a frequência destas bandas depende do modo de coordenação do ligante aos metais.

O parâmetro que determina o modo de coordenação do grupo carboxilato é o valor de $\Delta\nu$, calculado pela fórmula: $\Delta\nu = \nu_a(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$.

A diferença (Δ) entre as frequências de absorções assimétrica (ν_a) e simétrica (ν_s) do íon carboxilato podem ser comparadas com os valores obtidos para as espécies iônicas não coordenadas (assim como o sal de sódio) para obter informações sobre o modo de coordenação.

Segundo Deacon e Phillips, valores de Δ significativamente mais baixos que o sal de sódio é indicativo de que os grupos carboxilatos se ligam ao metal de maneira bidentada como quelante, e o valor encontrado, de $\Delta \approx 150$, pode ser atribuído a ligantes do tipo quelante⁹⁸.

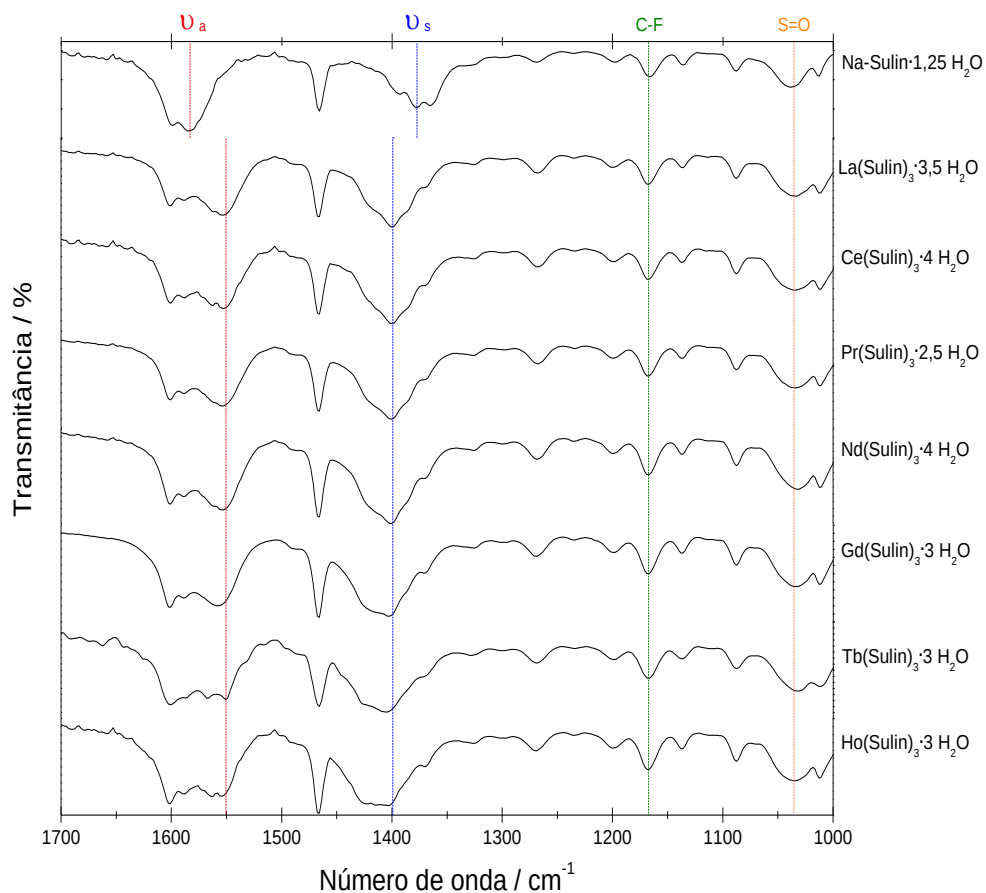


Figura 42. Espectro de absorção no infravermelho na região de 1700-1000 cm^{-1} .

Na **Tabela 8** são apresentados os dados dos espectros de absorção na região do infravermelho para o sal de sódio do sulindaco e dos complexos.

Tabela 8. Dados de espectroscopia no infravermelho para o sal de sódio e complexos de sulindaco.

Composto	$\nu_{\text{O-H}}/\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{S=O}}/\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{a}}(\text{COO}^-)/\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)/\text{cm}^{-1}$	Δ/cm^{-1}
$\text{Na}(\text{sulin}) \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$	3392	1037,1013	1585	1378	207
$[\text{La}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$	3398	1034,1012	1554	1400	154
$[\text{Ce}(\text{sulin})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	3428	1034,1012	1553	1401	152
$[\text{Pr}(\text{sulin})_3] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$	3436	1036,1012	1555	1401	154
$[\text{Nd}(\text{sulin})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	3409	1033,1012	1555	1402	153
$[\text{Gd}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3413	1035,1012	1560	1404	156
$[\text{Tb}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3412	1033,1012	1564,1552	1423,1413	141,139
$[\text{Ho}(\text{sulin})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3423	1036,1012	1563,1555	1423,1415	140,140

Observa-se na **Figura 42** que ambas as banda de estiramento assimétrico e simétrico do ânion carboxilato nos complexos de térbio e hólmio apresentam um desdobramento, que pode ser observado como um ombro nos demais complexos, contudo, o pico de estiramento assimétrico do carboxilato contém também uma contribuição dos grupos aromáticos presentes sendo, portanto, uma banda de origem mista. É difícil determinar a estrutura mais provável somente a partir dos dados espectroscópicos, no entanto, os resultados sugerem que o sulindaco está coordenado ao metal através do grupo carboxilato como um ligante bidentado quelante e em ponte, como ilustrado na **Figura 43**.

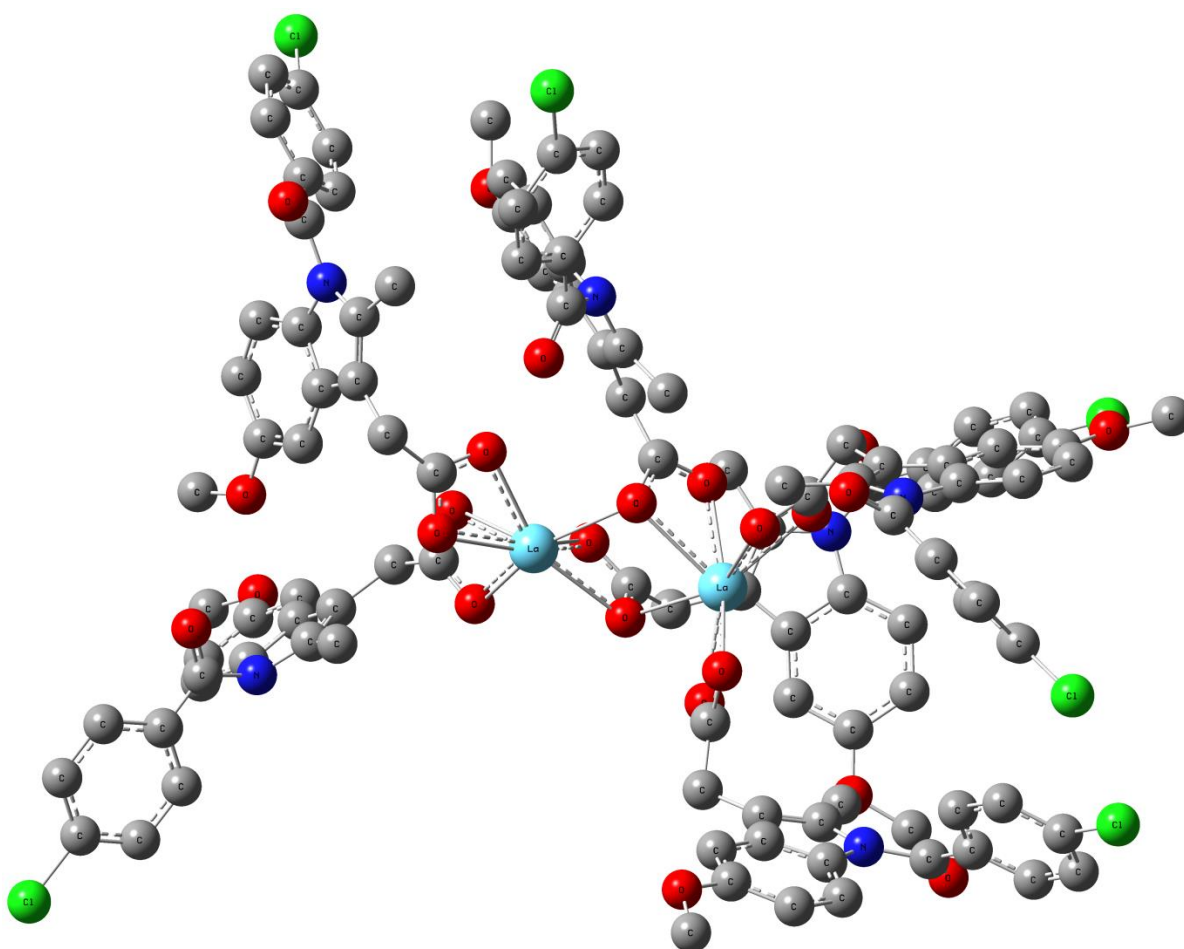


Figura 43. Modelo estrutural desenhado no programa GaussView⁹² (não otimizado) sugerido para o composto $[\text{La}(\text{sulin})_3]$. Os hidrogênios foram omitidos pela clareza.

4.3.7 Difractometria de raios X pelo método do pó

A **Figura 44** mostra os resultados da difratometria de raios X pelo método do pó para os complexos. Os compostos foram obtidos no estado não cristalino ou de baixa cristalinidade com micro cristais. O estado não cristalino desses compostos está relacionado com a baixa solubilidade dos mesmos, que são praticamente insolúveis na maioria dos solventes, sendo somente parcialmente solúveis em DMSO. Esta característica já foi observada para outros complexos contendo íons lantanídeos com os AINEs cetoprofeno⁹⁹ e ibuprofeno¹⁰⁰ como ligantes.

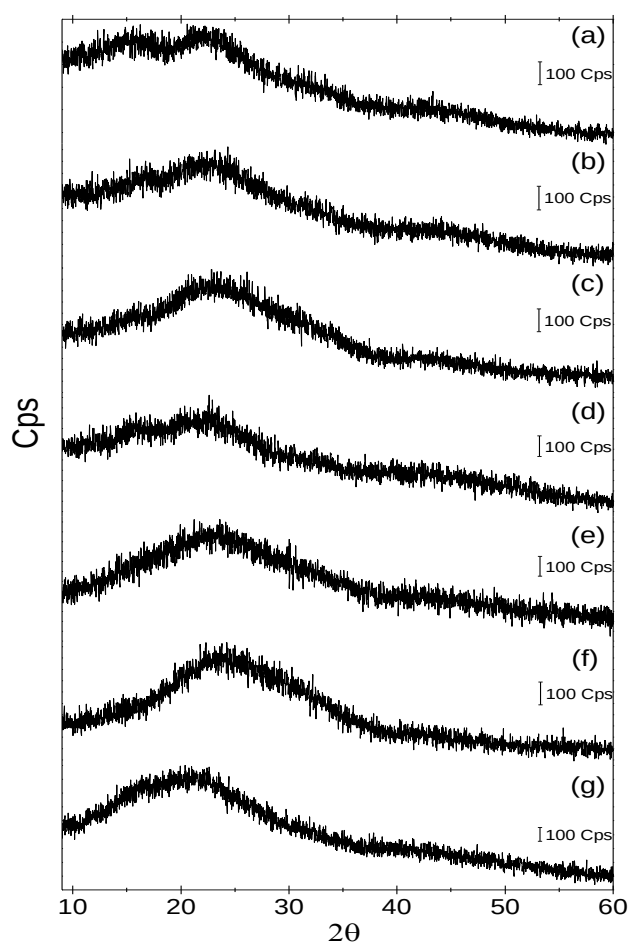


Figura 44. Difratoograma de raios X dos complexos: (a) $[\text{La}(\text{sulin})]\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, (b) $[\text{Ce}(\text{sulin})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (c) $[\text{Pr}(\text{sulin})]\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, (d) $[\text{Nd}(\text{sulin})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (e) $[\text{Gd}(\text{sulin})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, (f) $[\text{Tb}(\text{sulin})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e (g) $[\text{Ho}(\text{sulin})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

4.4 ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DOS COMPLEXOS

4.4.1 Atividade citotóxica

Os resultados do teste MTT estão sumarizados na **Figura 45**. Quando comparados à cultura controle (CC), tanto o sulindaco, quanto o composto [Ho(*sulin*)], apresentam atividade citotóxica nas concentrações iniciais, 5,0 e 2,5 mg mL⁻¹. Os compostos [La(*sulin*)] e [Tb(*sulin*)] apresentam atividade citotóxica apenas na concentração inicial, de 5,0 mg mL⁻¹, quando comparado à CC. Além de apresentarem atividade citotóxica na concentração inicial, os compostos [Nd(*sulin*)], [Pr(*sulin*)] e o sal de sódio Na-*sulin* apresentam atividade citotóxica em concentrações menores, indicadas nos gráficos. Mesmo sendo tóxicos na concentração inicial, os compostos [Ce(*sulin*)] e [Gd(*sulin*)] não interferem na viabilidade celular nas demais concentrações e ainda induzem proliferação celular na menor concentração utilizada, 0,16 mg mL⁻¹.

Apesar de apresentarem algumas diferenças em relação à cultura controle, quando comparados ao fármaco, os compostos [La(*sulin*)], [Tb(*sulin*)], [Nd(*sulin*)], [Ho(*sulin*)], [Pr(*sulin*)] e o sal de sódio Na-*sulin* não diferem do sulindaco em nenhuma concentração avaliada. Os compostos [Ce(*sulin*)] e [Gd(*sulin*)], no entanto, por induzirem proliferação celular, diferem do sulindaco nas concentrações de 0,31 e 0,16 mg mL⁻¹ e 0,16 mg mL⁻¹, respectivamente.

4.4.2 Mediadores inflamatórios

Para mimetizar um ambiente inflamatório, monócitos humanos foram estimulados com lipopolissacarídeo (LPS) e avaliados após 24 horas. Como esperado, observamos elevados níveis de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), interleucina-10 (IL-10) e de fator de necrose tumoral (TNF- α) em culturas de monócitos estimulados com LPS (**Figura 45**). Na presença do sulindaco, os monócitos estimulados com LPS produziram níveis similares de mediadores inflamatórios como H₂O₂ e TNF- α (**Figura 45**) e a produção de IL-10 foi menor.

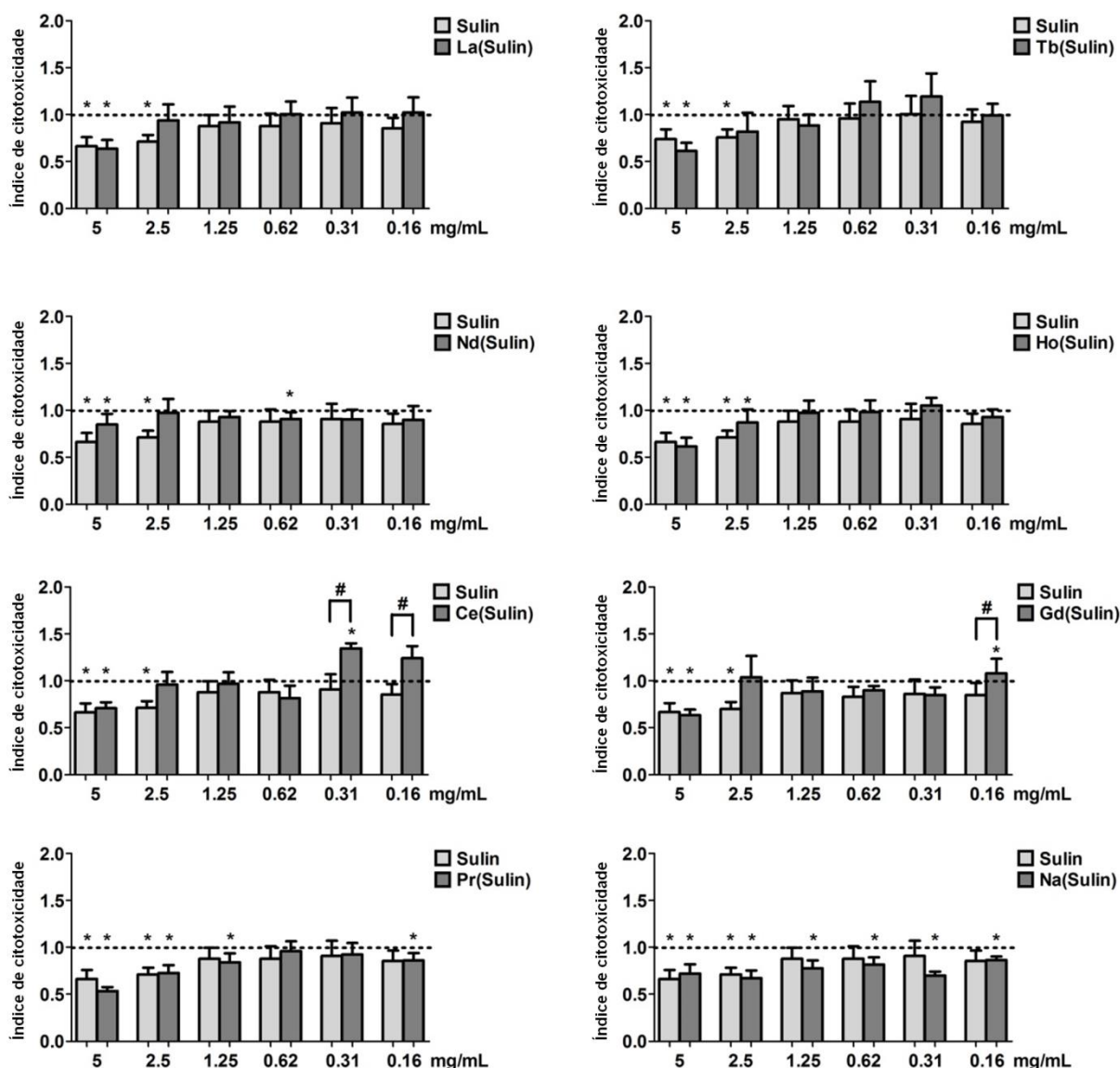


Figura 45. Índice de citotoxicidade dos complexos. O índice de citotoxicidade representa a razão entre cultura teste (estimulada com os compostos): cultura controle (CC). Os resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão, teste t-pareado, $p < 0,05$. * representa diferença em relação à CC, representada pela linha tracejada; # representa diferença entre culturas estimuladas com sulindaco e culturas estimuladas com os compostos na mesma concentração ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$).

Nas condições ensaiadas, os compostos de sulindaco com os íons lantanídeos Tb^{3+} e Ho^{3+} induziram maior produção de H_2O_2 , quando comparados ao sulindaco (**Figura 45(a)**). Em comparação com nível basal (CC), nenhum composto apresentou diferença significativa.

Os compostos $[\text{La}(\text{sulin})]$ e $[\text{Ce}(\text{sulin})]$ induziram maior produção de $\text{TNF-}\alpha$, em comparação ao Sulindaco (**Figura 45(b)**). À exceção do composto $[\text{La}(\text{sulin})]$, a produção de $\text{TNF-}\alpha$ não diferiu da cultura CC. Todos os compostos diminuíram a produção de IL-10,

quando comparados ao controle CC (**Figura 45(c)**). O composto [La(*sulin*)] foi o único a apresentar produção menor de IL-10 em comparação ao sulindaco. De modo geral, os compostos, nas condições ensaiadas, não alteraram a viabilidade celular após serem complexados ao sulindaco. Apenas os compostos [Ce(*sulin*)] e [Gd(*sulin*)] induzem proliferação celular. Apesar de não alterarem significativamente a viabilidade celular, alguns compostos aumentam a produção de mediadores inflamatórios, como a H_2O_2 e TNF- α .

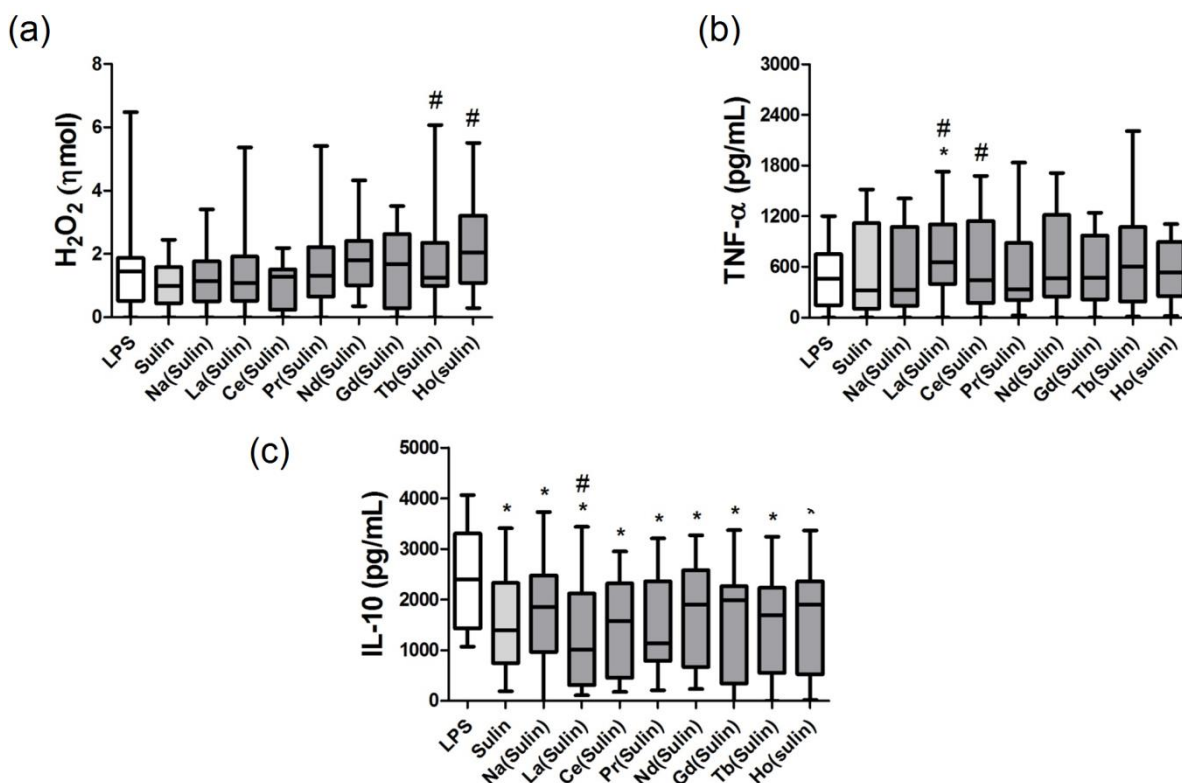


Figura 46. Mediadores inflamatórios dos complexos. A atividade anti-inflamatória foi avaliada pela produção de (a) H_2O_2 , (b) TNF- α e (c) IL-10. Os resultados são expressos como medianas, 25–75% (caixa) e mínimos-máximos (barras de erros). Teste de classificações de Wilcoxon, $p < 0.05$. * vs CC e # vs L.

5 CONCLUSÃO

Os complexos de sulindaco e íons lantanídeos (Ln^{3+}) La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} e Ho^{3+} no estado sólido foram sintetizados e caracterizados por TG-DTA, DSC, complexometria com EDTA, análise elementar, espectroscopia de absorção na região do infravermelho com auxílio dos cálculos teóricos e difração de raios X pelo método do pó.

Utilizando-se as curvas TG-DSC acoplado ao FTIR na análise do fármaco foi possível estudar o comportamento térmico, determinar a entalpia de fusão, estabilidade térmica e sugerir que o fármaco libera formaldeído em sua primeira etapa de decomposição. Para os complexos, a técnica TG-DTA foi importante para determinação da estequiometria dos compostos sintetizados $[\text{Ln}(\text{sulin})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}]$, além de fornecer dados sobre o comportamento durante a decomposição térmica para estes compostos. A titulação complexométrica e a análise elementar auxiliaram na confirmação da estequiometria dos compostos. As curvas DSC associadas às curvas TG-DTA forneceram informação importantes a respeito da estabilidade térmica dos compostos e as entalpias de desidratação dos complexos que ocorre em uma etapa com temperaturas de pico abaixo dos 100 °C.

Os espectros de absorção na região do infravermelho obtido para o sal de sódio do sulindaco apresentaram inúmeras bandas sobrepostas e a atribuição dos picos só foi possível com os cálculos computacionais realizados. A comparação entre os modos vibracionais do carboxilato do sal de sódio e dos complexos foram usadas para sugerir o modo de coordenação entre o ligante e o metal. Estes dados sugerem que a coordenação dos compostos ocorre de forma bidentada quelante e/ou em ponte pelo grupo carboxilato do sulindaco. Os difratogramas de raios X pelo método do pó permitiram observar que os compostos apresentaram-se no estado não cristalino ou de baixa cristalinidade com micro cristais.

Em conjunto, nossos resultados sugerem que o complexo $[\text{Gd}(\text{sulin})_3]$ apresenta potencial para melhoramento farmacológico do sulindaco, uma vez que não altera a viabilidade celular e que os achados inéditos sobre as alterações inflamatórias encontradas permitem que novos estudos sejam conduzidos para ampliar o efeito dos compostos sobre a resposta imune.

6 BIBLIOGRAFIA

1. WANNMACHER L, BREDEMEIER M. Antiinflamatórios não-esteróides: uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase-2. Em: Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Projeto de Medicamentos e tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde. Brasília. 2004;1(2):1-6.
2. LEITE S. Estudo da toxicidade induzida pelo antiinflamatório sulindaco e seus metabólitos sulfona e sulfeto. Tese de Doutorado. Faculdade de ciências farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006. 92p.
3. SHIFF SJ, QIAO L, TSAI LL, RIGAS B. Sulindac sulfide, an aspirin-like compound, inhibits proliferation, causes cell cycle quiescence, and induces apoptosis in HT-29 colon adenocarcinoma cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;96(1):491-503.
4. CASTONGUAY A, RIOUX N. Inhibition of lung tumorigenesis by sulindac: comparison of two experimental protocols. *Carcinogenesis*. 1997;18(3):491-6.
5. THOMPSON HJ, JIANG C, LU J, MEHTA RG, PIAZZA GA, PARANKA NS, PAMUKCU R, AHNEN DJ. Sulfone metabolite of sulindac inhibits mammary carcinogenesis. *Cancer Research*. 1997;57(2):267-71.
6. SCHEPER MA, NIKITAKIS NG, CHAISUPARAT R, MONTANER S, SAUK JJ. Sulindac induces apoptosis and inhibits tumor growth in vivo in head and neck squamous cell carcinoma. *Neoplasia*. 2007;9(3):192-9.
7. ZHOU H, LIU W, SU Y, WEI Z, LIU J, KOLLURI SK, WU H, CAO Y, CHEN J, WU Y, YAN T, CAO X, GAO W, MOLOTKOV A, JIANG F, LI WG, LIN B, ZHANG HP, YU J, LUO SP, ZENG JZ, DUESTER G, HUANG PQ, ZHANG XK. NSAID Sulindac and Its Analog Bind RXR α and inhibit RXR α -dependent AKT signaling. *Cancer Cell*. 2010;17(6):560-73.
8. WANG GH, JIANG FQ, DUAN YH, ZENG ZP, CHEN F, DAI Y, CHEN JB, LIU JX, LIU J, ZHOU H, CHEN HF, ZENG JZ, SU Y, YAO XS, ZHANG XK. Targeting truncated retinoid X receptor- α by CF31 induces TNF- α -dependent apoptosis. *Cancer Research*. 2013;73(1):307-18.
9. LIU JF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer, with an especial focus on esophageal cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2011;12(12):3159-68.
10. HUSAIN SS, SZABO IL, TAMAWSKI AS. NSAID Inhibition of GI cancer growth: clinical implications and molecular mechanisms of action. *American Journal of Gastroenterology*. 2002;97(3):542-53.
11. TROS DE ILARDUYA MC, MARTÍN C, GOÑI MM, MARTÍNEZ-OHÁRRIZ MC. Polymorphism of Sulindac: Isolation and Characterization of a New Polymorph and Three New Solvates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1997;86(2):248-51.
12. GRZESIAK AL, MATZGER AJ. New form discovery for the analgesics flurbiprofen and sulindac facilitated by polymer-induced heteronucleation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007;96(11):2978-86.

13. WANG ZG, CHEN L, CHEN J, ZHENG JF, GAO W, ZHOU H, ZHANG X, HUANG PQ, SU Y. Synthesis and SAR study of modulators inhibiting tRXR α -dependent AKT Activation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;62:632-48.
14. ZHOU QX, LEI WH, HOU YJ, CHEN YJ, LI C, ZHANG BW, WANG XS. 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*. 2013;42(8):2786-91.
15. LIU W, GUST R. Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. *Chemical Society Reviews*. 2013;42(2):755-73.
16. PEACOCK AF, SADLER PJ. Medicinal organometallic chemistry: designing metal arene complexes as anticancer agents. *Chemistry Asian Journal*. 2008;3(11):1890-9.
17. RAY S, MOHAN R, SINGH JK, SAMANTARAY MK, SHAIKH MM, PANDA D, GHOSH P. Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes. *Journal of American Chemical Society*. 2007;129(48):15042-53.
18. WILLIAMS PAM, MOLINUEVO MA, OKULIK N, JUBERT AH, ETCHEVERRY SB. Synthesis, characterization and biological properties of Vanadyl(IV) complexes of Diclofenac and Indomethacin: an experimental and theoretical study. *Applied Organometallic Chemistry*. 2005;19:711-8.
19. GORDIJO CR. Estudo de Metalofármacos Antiinflamatórios de Cobre e dos Materiais Híbridos Resultantes de suas Imobilizações no Hidróxido Duplo Lamelar Hidrotalcita: Síntese, Caracterização e Avaliação da Atividade Farmacológica. Tese de Doutorado. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. 224p.
20. ROCHA DP, PINTO GF, RUGGIERO R, OLIVEIRA CA, GUERRA W, FONTES APS, TAVARES TT, MARZANO IM, PEREIRA-MAIA EC. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. *Química Nova*. 2011; 34(1):111-8.
21. DILLON CT, HAMBLEY TW, KENNEDY BJ, LAY PA, ZHOU Q, DAVIES NM, BIFFIN JR, REGTOP HL. Gastrointestinal Toxicity, Anti-inflammatory Activity, and Superoxide Dismutase Activity of Copper and Zinc Complexes of the Anti-inflammatory Drug Indomethacin. *Chemical Research in Toxicology*. 2003;16:28-37.
22. HEFFETER P, JAKUPEC MA, KÖRNER W, WILD S, VON KEYSERLINGK NG, ELBLING L, ZORBAS H, KORYNEVSKA A, KNASMÜLLER S, SUTTERLÜTY H, MICKSCHE M, KEPPLER BK, BERGER W. Anticancer activity of the lanthanum compound [tris(1,10-phenanthroline) lanthanum(III)] trithiocyanate (KP772; FFC24). *Biochemical Pharmacology*. 2006;71:426-40.
23. KOSTOVA I. Lanthanides as Anticancer Agents. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*. 2005;5(6):591-602
24. MARTINS TS, ISOLANI PC. Terras Raras: Aplicações Industriais e Biológicas. *Química Nova*. 2005;28(1):111-7.

25. MIZGERD JP, MOLINA RM, STEARNS RC, BRAIN JD, WARNER AE. Gadolinium induces macrophage apoptosis. *Journal of Leukocyte Biology*. 1996;59(2):189-95.
26. DONGFANG XU, SHUZH MA, GUANGYING DU, QIZHUANG HE, DAZHI SUN. Synthesis, characterization, and anticancer properties of rare earth complexes with Schiff base and o-phenanthroline. *Journal of Rare Earths*. 2008;26(5):643-7.
27. 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*. 2010;24:7–13.
28. KOSTOVA I, STEFANOVA T. Cytotoxicity of new Ho(III) and Pr(III) complexes. *Journal of Rare Earths*. 2010;28:40-6.
29. 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*. 2013;105:532–8.
30. WANG K, LI R, CHENG Y, ZHU B. Lanthanides—the future drugs? *Coordination Chemistry Reviews*. 1999;190–192:297–308.
31. YAM VWW, LO KKW. Recent advances in utilization of transition metal complexes and lanthanides as diagnostic tools. *Coordination Chemistry Reviews*. 1998;184:157–240.
32. SHEN TY, WITZEL BE, JONES H, LINN BO, JACOB A. Synthesis of a new anti-inflammatory agent, cis-5-fluoro-2-methyl-1-[p-(methylsulfinyl)benzylidenyl]-indene-3-acetic acid. *Federation Proceedings*. 1972;31:577.
33. WADDELL WR, LOUGHRY RW. Sulindac for polyposis of the colon. *Journal of Surgical Oncology*. 1983; 24:83-7
34. DUGGAN DE, HOOKE KF, RISLEY EA, SHEN TY, ARMAN CGV. Identification of the biologically active form of sulindac. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1977;201:8-13.
35. WADDELL WR. Stimulation of apoptosis by sulindac and piroxicam. *Clinical Science*. 1998;95:385-8.
36. HUANG L, MACKENZIE GG, SUN Y, OUYANG N, XIE G, VRANKOVA K, KOMNINOU D, RIGAS B. Chemotherapeutic properties of phospho-nonsteroidal anti-inflammatory drugs, a new class of anticancer compounds. *Cancer Research*. 2011;71:7617-27.
37. ZHU R, CHENG KW, MACKENZIE G, HUANG L, SUN Y, XIE G, VRANKOVA K, CONSTANTINIDES PP, RIGAS B. Phospho-sulindac (OXT-328) inhibits the growth of human lung cancer xenografts in mice: enhanced efficacy and mitochondria targeting by its formulation in solid lipid nanoparticles. *Pharmaceutical Research*. 2012;29:3090-101.
38. PLAKOGIANNIS FM, MCCAULEY JA. Sulindac. In: Florey K, editor. *Analytical profiles of drug substances v.13*. London: Academic. 1996. p573-596.

39. ALVES GMC, ROLIM LA, NETO PJR, LEITE ACL, BRONDANI DJ, MEDEIROS FPM, BIEBER LW, MENDOÇA JUNIOR FJB. Purificação e caracterização da β -lapachona e estudo de estabilidade dos cristais em diferentes condições de armazenamento. *Química Nova*. 2008;31:413-6.
40. DUDA-SEIMAN C, VLASE T, VLASE G, DUDA-SEIMAN D, ALBU P, DOCA N. Thermal analysis study of amlodipine as pure compound and in binary mixture. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2011;105:677-83.
41. MENDES RT, STANCZYK CP, SORDI R, OTUKI MF, SANTOS FA, FERNANDES D. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012;52:767-82.
42. KUMMER CL, COELHO TCRB. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2002;52:498-512.
43. LAZZARONI M, PORRO GB. Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004;20:48-58.
44. MARTINDALE: The Complete Drug Reference. 36ª edição, 2009, p 126.
45. FRIEND WG. Sulindac suppression of colorectal polyps in Gardner's syndrome. *American Family Physician*. 1990;41(3):891-894.
46. DAIRAM A, ANTUNES EM, SARAVANAN KS, DAYA S. Non-steroidal anti-inflammatory agents, tolmetin and sulindac, inhibit liver tryptophan 2,3-dioxygenase activity and alter brain neurotransmitter levels. *Life Sciences*. 2006;79:2269-74.
47. CORAY TW. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nature Medicine*. 2006;12:1005-15.
48. LEVER T, HAINES P, ROUQUEROL J, CHARLESLEY EL, ECKEREN PV, BURLETT DJ. ICTAC nomenclature of thermal analysis (IUPAC Recommendations 2014). *Pure and Applied Chemistry*. 2014;86:545-53.
49. BRASIL. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010. 546p.
50. BAZZO GC, SILVA MAS. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2005;41:315-22.
51. CARSTENSEN JT. Advanced Pharmaceutical Solids. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series, Volume 110*. Swarbrick J. (Ed.), Marcel Dekker, New York, N.Y., 2001.
52. MONTAÑA AM, BATALLA C. The rational design of anticancer platinum complexes: the importance of the structure-activity relationship. *Current Medicinal Chemistry*. 2009;16:2235-60.

53. LIU JF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer, with an especial focus on esophageal cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2011;12:3159-68.
54. GURPINAR E, GRIZZLE WE, PIAZZA GA. NSAIDs inhibits tumorigenesis, but How? *Clinical Cancer Research*. 2014;20:1104-13.
55. Figuras metalofármacos comerciais, acessados em 12/06/2014. Fontes:
 (a) www.naturevet.com.au/productimage/products/a6e86_Cu-Algesic-Tabs-Lge.jpg
 (b) www.ansto.gov.au/_data/assets/image/0011/38765/Samarium.jpg
 (c) www.farmacep.com/img/200/omniscan.jpg;
 (d) <http://offlinehbpl.hbpl.co.uk/news/2MM/BD69902C-0D62-7275-062E2555EFC85CBB.jpg>.
56. MATSUZAKI P, AKISUE G, OLORIS SCS, GÓRNIAC SL, DAGLI MLZ. Effect of pfaffia paniculata (brazilian ginseng) on the Ehrlich tumor in its ascitic form. *Life Sciences*. 2003;73:573-9.
57. SAKAI M, FONSECA ESM, DAGLI MLZ, PALERMO-NETO J. Diazepam effects on Ehrlich tumor growth and macrophage activity in mice. *Life Sciences*. 2006;78:1777-83.
58. ARRUDA MSP, CORREA MA, VENTURINI J, FÉLIX MC, ROSIS AMB, GALHIANE MS, CHIERICE GO, MRS COSTA. The effect of phosphoethanolamine intake on mortality and macrophage activity in mice with Solid Ehrlich Tumors. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2001;54(6):1203-9.
59. GALLO NC, FRAGA-SILVA TFC, GÁLICO DA, VENTURINI J, BANNACH G, ARRUDA MSP. The complex ketoprofen-lanthanum treatment increases the survival of Ehrlich solid tumor-bearing mice. Evaluation of the peritoneal phagocytic cell activity. In: XXXVII Congress of the Brazilian Immunology Society. Campos do Jordão/SP, Outubro de 2012.
60. ZOU W, DEVI SS, SPARKENBAUGH E, YOUNIS HS, ROTH RA. Hepatotoxic interaction of sulindac with lipopolysaccharide: role of the homeostatic system. *Toxicological Sciences*. 2009;108:184-93.
61. BARON JA, SANDLER RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention. *Annual Review of Medicine*. 2000;51:511-23.
62. HOWARD PA, DELAFONTAINE P. Nonsteroidal anti- Inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Journal of American College of Cardiology*. 2004;43:519-25,
63. SPINAS GA, BLOESCH D, KELLER U, ZIMMERLI W, CAMMISULI S. Pretreatment with ibuprofen augments circulating tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and elastase during acute endotoxemia. *Journal of Infectious Diseases*. 1991;163:89-95.
64. SIRONI M, GADINA M, KANKOVA M, RIGANTI F, MANTOVANI A, ZANDALASINI M, GHEZZI P. Differential sensitivity of in vivo TNF and IL-6 production to modulation by anti-inflammatory drugs in mice. *International Journal of Immunopharmacology*. 1992;14:1045-50.
65. BAI H, CHEN X, ZHANG L, DOU X. The effect of sulindac, a non-steroidal anti-inflammatory drug, attenuates inflammation and fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterology*. 2012;12:115-25.

66. PARISE-FORTES MR, MIOT HA, KUOKAWA CS, MARQUES MEA, MARQUES SA. *Imunologia da paracoccidioidomicose*. Em: *Anais brasileiros de dermatologia* (Impresso). 2011;86:292-305.
67. ZOU W, ROTH RA, YOUNIS HS, BURGOON LD, GANEY PE. Oxidative stress is important in the pathogenesis of liver injury induced by sulindac and lipopolysaccharide cotreatment. *Toxicology*. 2010;272(1-3):32-8.
68. WALLACH D, VARFOLOMEEV EE, MALININ NL, GOLTSEV YV, KOVALENKO AV, BOLDIN MP. Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms. *Annual Review of Immunology*. 1999;17:331-67
69. ZARLEY JH, BRITIGAN BE, WILSON ME. Hydrogen peroxide-mediated toxicity for *Leishmania donovani* chagasi promastigotes. Role of hydroxyl radical and protection by heat shock. *Journal of Clinical Investigation*. 1991;88:1511-21.
70. BRUMMER E, KURITA N, YOSHIDA S, NISHIMURA K, MIYAJI M. Killing of *Histoplasma capsulatum* by gamma-interferon-activated human monocyte-derived macrophages: evidence for a superoxide anion-dependent mechanism. *Journal of Medical Microbiology*. 1991;35:29-34.
71. KOZIEL H, LI X, ARMSTRONG MY, RICHARDS FF, ROSE RM. Alveolar macrophages from human immunodeficiency virus-infected persons demonstrate impaired oxidative burst response to *Pneumocystis carinii* in vitro. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2000;23:452-9.
72. GIACCO F, BROWNLIE M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*. 2010;107(9):1058-70.
73. IONASHIRO M, GRANER CAF, ZUANON NETTO J. Titulação complexométrica de lantanídios e ítrio. *Eclética Química*. 1983;8:37-40.
74. BECKE AD. Density-functional thermochemistry III. The role of exact exchange. *Journal of Chemical Physics*. 1993;98:5648–52.
75. LEE C, YANG W, PARR RG. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*. 1988;37:785–9.
76. FRISCH MJ, TRUCKS GW, SCHLEGEL HB, SCUSERIA GE, ROBB MA, CHEESEMAN JR, MONTGOMERY JR JA, VREVEN T, KUDIN KN, BURANT JC, MILLAM JM, IYENGAR SS, TOMASI J, BARONE V, MENNUCCI B, COSSI M, SCALMANI G, REGA N, PETERSSON GA, NAKATSUJI H, HADA M, EHARA M, TOYOTA K, FUKUDA R, HASEGAWA J, ISHIDA M, NAKAJIMA T, HONDA Y, KITAO O, NAKAI H, KLENE M, LI X, KNOX JE, HRATCHIAN HP, CROSS JB, ADAMO C, JARAMILLO J, GOMPERTS R, STRATMANN RE, YAZYEV O, AUSTIN AJ, CAMMI R, POMELLI C, OCHTERSKI JW, AYALA PY, MOROKUMA K, VOTH GA, SALVADOR P, DANNENBERG JJ, ZAKRZEWSKI VG, DAPPRICH S, DANIELS AD, STRAIN MC, FARKAS O, MALICK DK, RABUCK AD, RAGHAVACHARI K, FORESMAN JB, ORTIZ JV, CUI Q, BABOUL AG, CLIFFORD S, CIOŚŁOWSKI J, STEFANOV BB, LIU G, LIASHENKO A, PISKORZ P, KOMAROMI I, MARTIN RL, FOX DJ, KEITH T, AL-LAHAM MA, PENG CY, NANAYAKKARA A,

- CHALLACOMBE M, GILL PMW, JOHNSON B, CHEN W, WONG MW, GONZALEZ C, POPLA JA. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003. Gaussian 03W, Revision 6.0.
77. MOSMANN T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*. 1983;65:55-63.
 78. RUSSO M, TEIXEIRA HC, MARCONDES MC, BARBUTO JA. Superoxide independent hydrogen peroxide release by activated macrophages. *Brazilian Journal of Medical Biological Research*. 1989;22:1271-3.
 79. ZAR JH. Biostatistical analysis, 5th ed. Prentice-Hall/Pearson, Upper Saddle River, N.J. 2010.
 80. LLINÀS A, BOX KJ, BURLEY JC, GLEN RC, GOODMAN JM. A new method for the reproducible generation of polymorphs: two forms of sulindac with very different solubilities. *Journal of Applied Crystallography*. 2007;40:379-81.
 81. KERČ J, SRČIČ S. Thermal analysis of glassy pharmaceuticals. *Thermochimica Acta*. 1995;248:81-95.
 82. CARPENTIER L, DECRESSAIN R, DE GUSSEME A, NEVES C, DESCAMPS M. Molecular mobility in glass forming fananserine: a dielectric, NMR, and TMDSC investigation. *Pharmaceutical Research*. 2006;23:798-805.
 83. PAIK SC, KIM H, CHUNG JS. The catalytic reduction of SO₂ to elemental sulfur with H₂ or CO. *Catalysis Today*. 1997;38:193-8.
 84. LIU W, SAROFIM AF, FLYTZANI-STEPHANOPOULOS M. Reduction of sulfur dioxide by carbon monoxide to elemental sulfur over composite oxide catalysts. *Applied Catalysis B: Environmental*. 1994;4:167-86.
 85. SILVERSTEIN RM, WEBSTER FX. Identificação espectroscópica de compostos orgânicos. 6. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2000.
 86. DEACON GB, PHILLIPS RJ. Relationships Between the Carbon-Oxygen Stretching Frequencies of Carboxylato Complexes and the Type of Carboxylate Coordination. *Coordination Chemistry Reviews*. 1980;33:227-50.
 87. TEOTONIO EES, BRITO HF, FELINTO MCFC, THOMPSON LC, YOUNG VG, MALTA OL. Preparation, crystal structure and optical spectroscopy of the rare earth complexes (RE³⁺ = Sm, Eu, Gd and Tb) with 2-thiopheneacetate anion. *Journal of Molecular Structure*. 2005;751:85-94.
 88. RAMYA AR, REDDY MLP, COWLEY AH, VASUDEVAN KV. Synthesis, crystal structure, and photoluminescence of homodinuclear lanthanide 4-(dibenzylamino)benzoate complexes. *Inorganic Chemistry*. 2010;49:2407-15.
 89. ROBERT V, LEMERCIER G. A combined experimental and theoretical study of carboxylate coordination modes: a structure probe. *Journal of American Chemical Society*. 2006;128:1183-7.

90. NARA M, TORII H, TASUMI M. Correlation between the vibrational frequencies of the carboxylate group and the types of its coordination to a metal ion: An ab initio molecular orbital study.
91. MARTÍNEZ D, MOTEVALLI M, WATKINSON M. Is there really a diagnostically useful relationship between the carbon-oxygen stretching frequencies in metal carboxylate complexes and their coordination mode? *Dalton Transactions*. 2010;39:446-55.
92. DENNINGTON R, KEITH T, MILLAM J. Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009. GaussView, Version 5.0.8.
93. JUNEJA JM, TYAGI AK, CHATTOPADHYAY G, SEETHARAMAN S. Sub-solidus phase equilibria in the NdF₃-Nd₂O₃ System. *Materials Research Bulletin*. 1995;30:1153-1160.
94. WYCKOFF RWG, Ed: *Crystal Structures* (2^a ed). Interscience Publishers. New York 1963, p.p. 239-444.
95. ZHENG K, LIU Y, LIU Z, CHEN Z, QIN W. Color control and white upconversion luminescence of LaOF:Ln³⁺ (Ln = Yb, Er, Tm) nanocrystals prepared by the sol-gel Pechini method. *Dalton Transactions*. 2013;42:5159-66.
96. SHANG M, GENG D, KANG X, YANG D, ZHANG Y, LIN J. Hydrothermal Derived LaOF:Ln³⁺ (Ln = Eu, Tb, Sm, Dy, Tm, and/or Ho) Nanocrystals with Multicolor-Tunable Emission Properties. *Inorganic Chemistry*. 2012;51:11106-16.
97. NAKAMOTO K. *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*. (4^a ed). Wiley. New York 1986.
98. DENDRINOUSAMARA C, TSOTSOU G, EKATERINIADOU LV, KORTSARIS AH, RAPTOPOULOU CP, TERZIS A, KYRIAKIDIS DA, KESSISSOGLOU DP. Anti-inflammatory drugs interacting with Zn(II), Cd(II) and Pt(II) metal ions. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 1998;71:171-9.
99. GÁLICO DA, HOLANDA BB, PERPÉTUO GL, SCHNITZLER E, TREU-FILHO O, BANNACH G. Thermal and spectroscopic studies on solid ketoprofen of lighter trivalent lanthanides. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2012;108:371-9.
100. GÁLICO DA, HOLANDA BB, GUERRA RB, LEGENDRE AO, RINALDO D, TREU-FILHO O, BANNACH G. Thermal and spectroscopic studies on solid ibuprofen complexes of lighter trivalent lanthanides. *Thermochimica Acta*. 2014;575:226-32.