



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
JÚLIO DE MESQUITA FILHO

BRUNO BARRETO DA CUNHA HOLANDA

**ESTUDO TERMOANALÍTICO DE COMPLEXOS DO FÁRMACO IBUPROFENO
COM LANTANÍDEOS (III) LEVES NO ESTADO SÓLIDO COM EXCEÇÃO DO
PROMÉCIO**

Bauru

2012

BRUNO BARRETO DA CUNHA HOLANDA

**ESTUDO TERMOANALÍTICO DE COMPLEXOS DO FÁRMACO IBUPROFENO
COM LANTANÍDEOS (III) LEVES NO ESTADO SÓLIDO COM EXCEÇÃO DO
PROMÉCIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Química da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Gilbert Bannach

Bauru

2012

Holanda, B.B.C.

Estudo Termoanalítico de Complexos do Fármaco Ibuprofeno com Lantanídeos (III) Leves no Estado Sólido com Exceção do Promécio.

Orientador: Prof. Dr. Gilbert Bannach

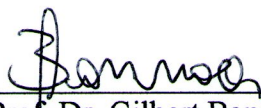
Monografia (Graduação)- Universidade Estadual Paulista.
Faculdade de Ciências, Bauru, 2012.

1. Ibuprofeno. 2. Lantanídeos. 3. Análise Térmica.
Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências. II.
Estudo Termoanalítico de Complexos do Fármaco Ibuprofeno com Lantanídeos (III) Leves no Estado Sólido com Exceção do Promécio .

BRUNO BARRETO DA CUNHA HOLANDA

**ESTUDO TERMOANALÍTICO DE COMPLEXOS DO FÁRMACO IBUPROFENO
COM LANTANÍDEOS (III) LEVES NO ESTADO SÓLIDO COM EXCEÇÃO DO
PROMÉCIO**

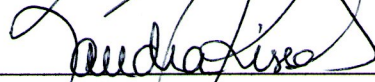
Comissão Examinadora



Prof. Dr. Gilbert Bannach



Prof. Dr. Daniel Rinaldo



Prof. Dra. Sandra Regina Rissato

Bauru, 23 de novembro de 2012

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha família, especialmente minha mãe Maria de Lourdes, meu irmão Michel e meu Tio Carlos, por terem me apoiado tanto emocionalmente como financeiramente, sendo sempre o meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer ao meu professor orientador **Gilbert Bannach**, por ter aberto as portas para mim na iniciação científica, pelos 3 anos de trabalho no grupo de pesquisa, pelos ensinamentos de química, pelo apoio para crescer como pessoa e por ter me orientado nesse trabalho de conclusão de curso.

A minha namorada Bárbara, pelo amor, carinho e apoio durante os últimos anos da minha faculdade.

Aos amigos Renan Barrach Guerra, Diogo Alves Gálico e Renan Augusto Fugita, pelo apoio e colaboração nos trabalhos desenvolvidos e ótimo clima no ambiente do laboratório e nos congressos que participamos.

Ao grande amigo de longa data Fábio Boreli, que mesmo estando longe me ajudou muito em conversas sobre conteúdos de química.

Ao professor Massao Ionashiro por disponibilizar seu laboratório para realização dos experimentos do meu trabalho.

Agradecer aos meus colegas de sala pelos bons e inesquecíveis anos que passamos aqui na faculdade.

Ao departamento de química, funcionários e professores, por proporcionar um curso de graduação de qualidade.

Aos técnicos de laboratório que sempre foram atenciosos e prestativos, fazendo tudo que podiam para ajudar a ter uma aula de qualidade.

E por fim a todos os outros setores da UNESP, por sempre serem prestativos e atenciosos quando solicitados.

RESUMO

O presente trabalho de conclusão de curso teve como objetivo fazer um estudo termoanalítico de compostos de metais lantanídeos trivalentes leves (Lantânio, Cério, Praseodímio, Neodímio, Samário e Európio) com o ligante Ibuprofeno (antiinflamatório não-esteróide) no qual possuem uma fórmula geral $LnL_3.nH_2O$, no estado sólido, onde Ln são os lantanídeos, L é o ligante ibuprofeno e n = o número de moléculas de água de hidratação que foi de 1,0 para todos os complexos. Para caracterizar esses compostos foram utilizadas as técnicas termoanalíticas TG-DTA (Termogravimetria - Análise Térmica Diferencial) e DSC (Calorimetria Exploratória Diferencial), espectroscopia vibracional na região do infravermelho e titulação complexométrica com EDTA. Através da técnica TG-DTA foi possível determinar a estabilidade térmica dos compostos, o número de etapas de decomposição térmica e as temperaturas que estas ocorreram, além de fornecer uma estequiometria para os compostos sintetizados. A técnica DSC permitiu verificar a entalpia de desidratação dos compostos de samário e európio, os demais não foram possíveis devido a não formação de um pico endotérmico na curva DSC. No caso do neodímio ocorreu um evento térmico, no qual se trata de uma possível descarboxilação oxidativa logo após a desidratação. O infravermelho foi utilizado para estudar os estiramentos do grupo carboxilato e assim sugerir uma coordenação do complexo metal-ligante, que para o presente trabalho foi uma coordenação bidentada em ponte. Por fim, a titulação complexométrica serviu para verificar a quantidade de metal presente em cada complexo e assim verificar se a estequiometria proposta estava de acordo com a teoria.

Palavras chave: Ibuprofeno, Lantanídeos, Análise Térmica.

ABSTRACT

This Final Paper had as its main goal to make a thermoanalytical study of lighter trivalent lanthanides (Lanthanum, Cerium, Praseodymium, Neodymium, Samarium and Europium) with the Ibuprofen ligand (nonsteroidal anti-inflammatory) that have a general formula $\text{LnL}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, on solid state, where Ln are the Lanthanides, L is the Ibuprofen ligand and n = number of water molecules of hydration that went from 1,0 to all the compounds. In order to characterize these compounds, it has been used the thermoanalytical techniques TG-DTA (thermogravimetry - Differential Thermal Analysis) and DSC (Differential Scanning Calorimetry), Fourier transformed infrared spectroscopy (FTIR) and complexometric titration with EDTA. Through the TG-DTA technique, it has been possible to set the thermal stability of the compounds, the number of thermal decomposition steps and temperatures that occurred that also provided stoichiometry to the synthesized compounds. The DSC technique has shown the enthalpy of dehydration of the samarium and europium compounds, it was not possible to see it in the other compounds due to an endothermic peak on the DSC curve not being formed. In the case of neodymium, a thermal event occurred, in which it could be an oxidative decarboxylation right after the dehydration. The infrared was utilized to study the carboxylate groups stretches, and so, suggest a ligand metals compound coordination, that to this present paper has been a bidentate bridged coordination. At last, the complexometric titration was used to verify the amount of metal present in each compound, and so, verify if the proposed stoichiometry was according to the theory.

Keywords: Ibuprofen, Lanthanides, Thermal Analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fórmula estrutural do fármaco: IBUPROFENO. ...	Erro! Indicador não definido.	4
Figura 2: Modos de Coordenação do Carboxilato: a) Monodentada ou Unidentada, b) Bidentada (quelante), c) Bidentada em ponte.		21
Figura 3: Formula estrutural do [tris (1,10-fenantrolina) lantânio(III)] tritocianata.....		24
Figura 4: Formula estrutural dos complexos de 3,3'-(orto-piridinometileno) di-[4-hidroxycoumarin] de lantanídeos		25
Figura 5: Efeitos citotóxicos do complexo Ce(L)(OH)H ₂ O em células HL-60, avaliada em ensaios de redução MTT-dye após 72 h de tratamento. Cada ponto representa a média aritmética de dados de pelo menos seis experimentos independentes.....		25
Figura 6: Hibridização heterogênea do DNA em que a sonda de DNA é identificada com um quelante de európio luminescente, baseado no reconhecimento de biotina e estreptavidina.....		26
Figura 7: Equipamento SDT Q2960 da TA instruments.....		32
Figura 8: Calorímetro DSC-Q10 da TA instruments		33
Figura 9: Espectrofotômetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific.....		34
Figura 10: Curva TG-DTA do composto La(Ibu) ₃ .1H ₂ O.....		44
Figura 11: Curva TG-DTA do composto Ce(Ibu) ₃ .1H ₂ O		45
Figura 12: Curva TG-DTA do composto Pr(Ibu) ₃ .1H ₂ O		45
Figura 13: Curva TG-DTA do composto Nd(Ibu) ₃ .1H ₂ O		46
Erro! Nenhuma entrada de índice de ilustrações foi encontrada. Figura 21: Espectro de Infravermelho do complexo Ce(Ibu) ₃ .1H ₂ O.....		55
Figura 22: Espectro de Infravermelho do complexo Pr(Ibu) ₃ .1H ₂ O		55
Figura 23: Espectro de Infravermelho do complexo Nd(Ibu) ₃ .1H ₂ O		56
Figura 24: Espectro de Infravermelho do complexo Sm(Ibu) ₃ .1H ₂ O.....		56
Figura 25: Espectro de Infravermelho do complexo Eu(Ibu) ₃ .1H ₂ O.....		57
Figura 26: Espectro Simultâneo de Infravermelho (a) Sal de sódio, (b) La(Ibu) ₃ 1H ₂ O, (c) Ce(Ibu) ₃ 1H ₂ O, (d) Pr(Ibu) ₃ 1H ₂ O, (e) Nd(Ibu) ₃ 1H ₂ O, (f) Sm(Ibu) ₃ 1H ₂ O, (g) Eu(Ibu) ₃ 1H ₂ O		58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados Analíticos dos Compostos	37
Tabela 2: Temperatura dos eventos térmicos θ , perdas de massa e pico das temperaturas observadas em cada etapa da curva TG-DTA dos compostos.....	39
Tabela 3: Dados espectroscópicos do infravermelho para o ibuprofeno com sódio e compostos de ibuprofeno com os lantanídeos leves.....	53

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 OS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES (AINE'S)	ERRO!
INDICADOR NÃO DEFINIDO.	
1.2 O IBUPROFENO	13
1.3 O MECANISMO DE AÇÃO	14
1.4 TÉCNICAS TERMOANALÍTICAS (TG-DTA E DSC)	15
1.4.1 TERMOGRAVIMETRIA (TG)	15
1.4.2 ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL (DTA)	15
1.4.3 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)	15
(a) HIDRATAÇÃO E TEORES DE CINZAS	17
(b) SOLUBILIDADE	17
(c) ESTABILIDADE	18
(d) INTERAÇÃO COM EXCIPIENTES	19
1.5 ESPECTROSCOPIA DE REFLETÂNCIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	19
1.6 TERRAS RARAS	21
1.6.1 COMPOSTOS ORGÂNICOS	22
1.6.2 MONOCARBOXILATOS	23
1.7 APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DE ALGUNS COMPOSTOS DE LANTANÍDEOS	24
2 OBJETIVOS	28
3 PARTE EXPERIMENTAL	30
3.1 PREPARO DA SOLUÇÃO DE IBUPROFENO COM NaOH 0,1 mol.L ⁻¹	30
3.2 PREPARO DAS SOLUÇÕES DOS ÍONS METÁLICOS 0,1 mol.L ⁻¹	30
3.3 PREPARO DOS COMPLEXOS DE IBUPROFENO COM METAIS LANTANÍDEOS TRIVALENTES LEVES NO ESTADO SÓLIDO	31
3.4 TERMOGRAVIMETRIA (TG) E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL (DTA)	31
3.5 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)	32
3.6 ESPECTROSCOPIA DE REFLETÂNCIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	33
3.7 TITULAÇÃO COMPLEXOMÉTRICA COM EDTA	34

4	RESULTADOS E DISCUSSÃO DOS DADOS OBTIDOS	37
4.1	CURVAS TERMOGRAVIMÉTRICAS, CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL E TITULAÇÃO COMPLEXOMÉTRICA	37
4.1.1	COMPLEXOS DE IBUPROFENO COM LANTÂNIO E EURÓPIO	40
4.1.2	COMPLEXOS DE IBUPROFENO COM PRASEODÍMIO, NEODÍMIO E SAMÁRIO	41
4.1.3	COMPLEXOS DE IBUPROFENO COM CÉRIO	43
4.2	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)	47
4.3	ESPECTROSCOPIA DE REFLETÂNCIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	52
5	CONCLUSÃO	60
6	REFERENCIAS	62

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 OS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES (AINE'S)

Os AINE's constituem um grupo heterogêneo de compostos de um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupamento ácido funcional. São ácidos orgânicos fracos que atuam, principalmente, nos tecidos inflamados e ligam-se, significativamente, à albumina plasmática. Pacientes com hipoalbuminemia têm maiores concentrações da forma livre da substância, que corresponde à forma ativa da mesma. Sua absorção é rápida e completa, depois de administração oral (exceto as preparações entéricas e de liberação lenta). Não atravessam imediatamente a barreira hematoencefálica e são metabolizados, principalmente, pelo fígado. Essencialmente, todos AINE's são convertidos em metabólitos inativos pelo fígado e são, predominantemente, excretados pela urina. [1]

A expressão atividade antipirética tem sido mais indicada do que “antitérmica”, porque antipirética significa que o fármaco controla apenas o aumento patológico da temperatura, e, os AINEs não têm qualquer efeito sobre a hipertermia fisiológica, por exemplo, a hipertermia provocada por exercício violento.

Mas, apesar de geralmente seguros, podem levar a vários efeitos adversos, que variam desde uma simples dispepsia até a morte por uma úlcera perfurada ou hemorragia. Seu uso, portanto, deve ser criterioso e bem indicado para que possa proporcionar mais benefícios do que riscos ao paciente. Sua administração sempre deve ser monitorizada com exames laboratoriais complementares, com especial atenção à função hepática, renal e hemograma. [1]

1.2 O IBUPROFENO

O Ibuprofeno é um fármaco do grupo dos antiinflamatórios não esteróides (do subgrupo químico dos derivados do ácido propanóico), fármacos que têm em comum a capacidade de combater a inflamação, a dor e a febre. Tal como os outros anti-inflamatórios

não esteróides atua inibindo a produção de prostaglandinas, substâncias químicas produzidas pelo corpo que causam inflamação e contribuem para a percepção de dor pelo cérebro. Reduz também a febre ao bloquear a síntese de prostaglandinas no hipotálamo, uma estrutura do cérebro responsável pela regulação da temperatura do corpo. O Ibuprofeno tem ainda propriedades anticoagulantes, diminuindo a formação de coágulos sanguíneos.

Uma característica física é que o Ibuprofeno é um pó branco, com um leve odor característico. Este fármaco é praticamente insolúvel em água, mas é solúvel em soluções aquosas diluídas de hidróxidos alcalinos e de carbonatos, e também em alguns solventes orgânicos como a acetona, o álcool etílico, o éter, o diclorometano e o clorofórmio.

Sua massa molecular é de $206.27 \text{ g mol}^{-1}$ e sua fórmula estrutural está representada na Figura 1. [1-2]

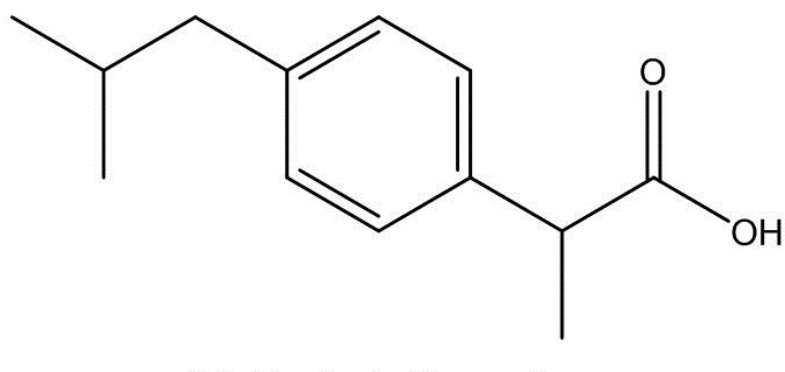


Figura 1: Fórmula estrutural do fármaco: IBUPROFENO

1.3 O MECANISMO DE AÇÃO

Em geral, os AINES inibem, de forma variável, ambas as isoformas COX em suas dosagens terapêuticas. Deste modo, passaram a ser caracterizados de acordo com sua capacidade de inibição COX-1 e 2. Tal característica é expressa em termos de IC₅₀ (a concentração necessária para inibir 50% da atividade COX) usando sistemas de testes *in vitro*.

Razões de IC₅₀ para COX-1 e 2 têm sido calculadas para avaliar a capacidade de inibição de cada isoforma, uma baixa relação COX-2/COX-1 implica em ser o agente relativamente seletivo para COX-2, como a aspirina, indometacina, e muitos outros.

As atividades dos AINE's parecem ser alcançadas principalmente através da inibição da COX-2, enquanto que a inibição da COX-1 seria responsável pelos efeitos indesejados sobre a agregação plaquetária e do trato gastrointestinal. [3]

1.4 TÉCNICAS TERMOANALÍTICAS (TG-DTA E DSC)

Mackenzie [4] definiu análise térmica como um conjunto de técnicas na qual se acompanham mudanças em uma propriedade física de uma amostra enquanto esta é submetida a uma programação controlada de temperatura.

A termogravimetria (TG) e a termogravimetria derivada (DTG), acompanham a variação da massa da amostra, enquanto a calorimetria exploratória diferencial (DSC) acompanha a variação de entalpia entre a amostra e um material de referência termicamente inerte. Já a análise térmica diferencial (DTA), mede a diferença de temperatura entre a amostra e um material de referência termicamente inerte. [4]

1.4.1 Termogravimetria (TG)

A TG fornece informações com relação às variações de massa em função do tempo e/ou temperatura sob determinadas condições atmosféricas. Os experimentos são executados por meio de uma termobalança de elevada sensibilidade, reprodutibilidade e resposta rápida às variações de massa. As curvas obtidas fornecem informações relativas à composição e estabilidade térmica da amostra, dos produtos intermediários e do resíduo formado. Dada a natureza dinâmica da variação de temperatura da amostra para originar curvas TG, fatores

instrumentais [razão de aquecimento, atmosfera (N_2 , ar ou outros), vazão de gás, composição do cadinho, geometria do porta amostra e tamanho e forma do forno e relacionados às características da amostra (quantidade, granulometria, forma cristalina, empacotamento, condutividade térmica, solubilidade dos gases liberados da amostra e calor de reação envolvido)] podem influenciar a natureza, a precisão e a exatidão dos resultados experimentais.[5]

1.4.2 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A DTA é a técnica pela qual a diferença de temperatura (ΔT) entre a substância e o material de referência (termicamente estável) é medida em função da temperatura, enquanto ambos são submetidos a uma programação controlada de temperatura. A temperatura é medida por termopares conectados aos suportes metálicos das cápsulas de amostra e do material de referência, ambos contidos no mesmo forno. As variações de temperatura na amostra são devidas às transições entálpicas ou reações endotérmicas ou exotérmicas. As curvas DTA representam os registros de ΔT em função da temperatura (T) ou do tempo (t), de modo que os eventos são apresentados na forma de picos. Os picos ascendentes caracterizam os eventos exotérmicos e os descendentes os endotérmicos.[5]

1.4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A DSC é a técnica de análise térmica, na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência (termicamente estável), em função da temperatura, enquanto a substância e o material de referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura. Existem duas configurações possíveis para aparelhos

de DSC, ou seja, DSC com compensação de potência e DSC com fluxo de calor. Na primeira configuração a amostra e o material de referência são aquecidos em compartimentos separados em condições isotérmicas e submetidos à igual variação de potência de entrada no forno. Neste caso, os eventos são apresentados na curva DSC como picos, os ascendentes correspondem a processos endotérmicos e os descendentes a exotérmicos. No caso da DSC com fluxo de calor, a amostra e o material de referência são colocados em cápsulas idênticas, localizadas sobre o disco termoelétrico e aquecidas por uma única fonte de calor. As curvas DSC obtidas nesse sistema mostram picos ascendentes que caracterizam eventos exotérmicos, enquanto os descendentes eventos endotérmicos.[5]

Dentre as possibilidades de uso destas técnicas na determinação de propriedades de fármacos destacam-se as aplicações a seguir:

(a) Hidratação e teores de cinzas

A análise térmica, notadamente TG, permite determinar com certa facilidade os teores de água de hidratação e teores de cinzas resultantes da decomposição dos mais diversos materiais. Nas curvas DSC e DTA a desidratação se apresenta como pico endotérmico. Estas técnicas permitem avaliar os mecanismos de desidratação, dependendo do número de picos e a forma pela qual a água é perdida nas diferentes temperaturas envolvidas nestes processos. [6-7]

(b) Solubilidade

A importância de determinar o ponto de fusão durante uma pré-formulação é avaliar a solubilidade cristalina dos componentes da formulação. Os polimorfos diferem no ponto de fusão e na solubilidade. A existência de diferentes arranjos cristalinos de um mesmo

composto leva, inevitavelmente, a diferenças na energia de rede cristalina, uma vez que as distâncias intermoleculares serão diferentes, nas diferentes formas. [6-7]

(c) Estabilidade

Investigando-se a estabilidade intrínseca do fármaco é possível fazer previsões sobre o comportamento das formulações e indicar concomitantes nas formulações, aditivos de proteção específicos e de condicionamento, que provavelmente melhorarão a integridade do fármaco e do produto. Efeitos térmicos estão relacionados a todos os processos envolvidos na degradação: hidrólise, oxidação, fotólise e catálise com traços de metais. Com os devidos cuidados, a análise térmica permite avaliar a influência da temperatura na velocidade das reações causadas pelos processos acima. Esta influência segue para alguns casos o modelo de Arrhenius, que permite calcular a velocidade da reação em uma dada temperatura e, assim, estimar o tempo de validade em prateleira, à temperatura ambiente. Estes procedimentos são a base dos testes acelerados de estabilidade.

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

A fotodegradação em solução, particularmente em solução aquosa, difere consideravelmente da fotodegradação em estado sólido. Para amostras sólidas, somente uma porção limitada da amostra é, na verdade, exposta à radiação. Neste caso, os tratamentos térmicos apresentam vantagens para estudos de degradação de fármacos no estado sólido, pois se usam condições mais uniformes de perturbação, durante os tratamentos térmicos, quando a amostra é submetida como um todo a uma determinada temperatura.

A estabilidade de um fármaco frente ao calor, umidade, oxidação e exposição à luz é um tópico de grande interesse prático e qualquer processo de degradação que ocorrer afetará a atividade terapêutica do fármaco. A menos que precauções especiais sejam tomadas em relação à embalagem e armazenamento, os fármacos são expostos à luz, podendo sofrer

fotodegradação. Por outro lado, os mesmos tipos de cuidados devem ser tomados para que as formulações tolerem a temperatura ambiente. Estudos de foto e termodegradação são, neste sentido, fundamentais para que os fármacos sejam consumidos e produzam os efeitos esperados. [6-7]

(d) Interações com excipientes

Normalmente um fármaco deve estar livre para ser absorvido pelo organismo e exercer a ação biológica pretendida. Para isso as formulações devem ser elaboradas considerando eventuais interações entre o fármaco ativo e os demais excipientes presentes na formulação.

Interações podem ser detectadas pelas curvas TG e DSC quando se observam mudanças nos perfis de perda de massa e de fusão, respectivamente. Essas alterações de perfis revelam alterações no comportamento do fármaco que podem comprometer sua biodisponibilidade e são de vital importância para o entendimento de sua ação. Para tanto são obtidas curvas para o fármaco individual e suas misturas com os mais diversos excipientes. Apesar de que esses estudos são feitos com as drogas de referência, o assunto ganha corpo quando se consideram os genéricos e as formas polimórficas. [8-14]

1.5 ESPECTROSCOPIA DE REFLETÂNCIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

A radiação no infravermelho em frequência menor que aproximadamente 100 cm^{-1} converte-se, quando absorvida por uma molécula orgânica, em energia de rotação molecular. O processo de absorção é quantizado e, em consequência, o espectro de rotação das moléculas consiste em uma série de linhas.

A radiação infravermelha na faixa aproximada de 10.000 a 100 cm^{-1} converte-se, quando absorvida, em energia de vibração molecular. O processo também é quantizado, porém o espectro vibracional costuma aparecer como uma série de bandas em vez de linhas,

porque a cada mudança de nível de energia vibracional corresponde a uma série de mudanças de níveis rotacional. As linhas se sobrepõem dando lugar as bandas observadas. As bandas de vibração-rotação que serão utilizadas são as que ocorrem entre $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$. A frequência ou o comprimento de onda de uma absorção depende das massas relativas dos átomos, das constantes de formação das ligações e da geometria dos átomos.

As vibrações moleculares podem ser classificadas em deformações axiais e deformações angulares. Uma vibração de deformação axial é um movimento rítmico ao longo do eixo da ligação que faz com que a distância interatômica aumente e diminua alternadamente. As vibrações de deformação angular correspondem a variações ritmadas de ligações que têm um átomo em comum ou o movimento de um grupo de átomos em relação ao resto da molécula sem que as posições relativas dos átomos do grupo se alterem.

Somente as vibrações que levam à alteração rítmica do momento de dipolo da molécula são observadas no infravermelho convencional. O campo elétrico alternado, produzido pela mudança de distribuição de carga que acompanha a vibração, acopla a vibração molecular com o campo magnético oscilante da radiação eletromagnética, o que resulta em absorção da energia radiante [15].

Os espectros de infravermelho estão disponíveis para uma grande variedade de compostos, inclusive os de acetato. A interpretação dos dados obtidos permite diagnosticar a natureza de coordenação carboxilato pelo valor das frequências de alongamento das ligações carbono-oxigênio.

Um íon carboxilato, RCO_2^- , pode coordenar com metais em uma série de maneiras, como ligante monodentado, como ligante de quelação, como ligante bidentado em ponte de configuração sin-sin (simétrica-simétrica), sin-anti (simétrica-assimétrica) ou anti-anti (assimétrica-assimétrica), como ligante monoatômico ou com pontos adicionais.

O ânion carboxilato possui duas ligações C=O fortemente acopladas cuja força de ligação é intermediária entre C=O e C-O , sugerindo a ocorrência de ressonância nas ligações.

O íon carboxilato dá origem a duas bandas, uma das quais, entre $1.650\text{--}1.550\text{ cm}^{-1}$ são intensos e provém da deformação axial assimétrica. A outra, mais fraca, observada em torno de 1.400 cm^{-1} , provém da deformação axial simétrica. A conversão de um ácido carboxílico em um de seus sais pode confirmar a estrutura do ácido [16]. Os tipos de coordenação do íon carboxilato são mostrados na Figura 2.

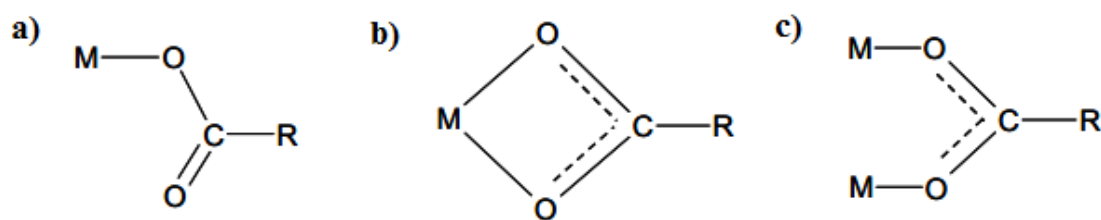


Figura 2: Modos de Coordenação do Carboxilato: a) Monodentada ou Unidentada, b) Bidentada (quelante), c) Bidentada em ponte

1.6 TERRAS RARAS

A Comissão de Nomenclatura em Química Inorgânica da IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) recomenda usar a expressão "metais das terras-raras" para os elementos Sc, Y e La-Lu. O termo "série do lantânio" é reservado para os elementos de números atômicos 57 a 71 (La a Lu), e o termo "lantânídeos" é ainda mais restrito, pela exclusão do lantânio, incluindo-se os elementos de números atômicos 58 a 71 (Ce a Lu). Embora o escândio seja significativamente diferente em seu comportamento quando comparado com as terras-raras, sua inclusão na série é, num certo sentido, justificado com base nas suas propriedades químicas. Ele é trivalente, tem tamanho iônico de 0,81 Å, é menor do que o último membro da série dos lantanídeos (Lu^{3+} , 0,85 Å) e muitas de suas propriedades podem ser previstas pela extrapolação nessa série. A diferença em relação às terras-raras é, contudo, tão grande que causa uma descontinuidade, tendo como consequência que, nos procedimentos analíticos para o escândio, não se comporte como uma terra-rara típica. Para ilustrar este ponto de vista não é preciso examinar mais do que seu comportamento em três dos principais métodos de separação das terras-raras. Pode-se afirmar então que o escândio ocupa uma posição intermediária entre as terras-raras típicas e os elementos tetravalentes do grupo IV B (Ti, Zr, Hf). Assim, freqüentemente, nos artigos e relatórios publicados na literatura pertinente, o termo "terras-raras" acata a recomendação da IUPAC e inclui os elementos lantanídeos (Ce a Lu), o La e mais dois elementos: Y e Sc. Os "Lantanídeos" são então os quatorze elementos que seguem o lantânio na tabela periódica, e nos quais os quatorze elétrons 4f são sucessivamente adicionados à configuração do La. O

lantânio é o elemento protótipo e, geralmente, apesar da recomendação da IUPAC, o termo "lantanídeos" inclui o próprio lantânio.

A química das TR (terras raras) é predominantemente iônica e determinada principalmente pelo tamanho de seus cátions trivalentes. Deve-se mencionar ainda que o ítrio apresenta-se também como cátion tripositivo semelhante, com o núcleo de gás nobre, e tem raios atômicos e iônicos próximos dos valores dos elementos Tb e Dy. Ele se encontra na natureza acompanhando os lantanídeos e se assemelha aos cátions Tb^{3+} e Dy^{3+} em seus compostos. Já o escândio, juntamente com Y e La, tem raio iônico menor, de modo que seu comportamento químico permite situá-lo entre o Al e os lantanídeos.

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

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

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

Geralmente a determinação da mistura se faz usando um comportamento geral de precipitação, como oxalato ou hidróxido, ou uma titulação volumétrica com um agente complexante, como, por exemplo, EDTA. [17-18]

1.6.1 Compostos Orgânicos

Entre os compostos orgânicos mais simples das TR estão os carboxilatos. Os ácidos carboxílicos são frequentemente usados para a separação de TR no seu estado tripositivo de oxidação como eluentes para as colunas de resina iônicas, dos quais os ácidos alfa-

hidroxicarboxílicos e alfa-amino-policarboxílicos são mais importantes do que os ácidos mono e dicarboxílicos simples. Os compostos insolúveis em água, formados pelos ácidos dicarboxílicos, especialmente os oxalatos, têm sido usados por muitos anos para a determinação gravimétrica das TR e tório. Seu uso requer posterior calcinação dos oxalatos para a obtenção dos óxidos, de modo que sua decomposição térmica tem sido estudada com muita atenção. Por outro lado, adiciona-se a esse seu uso prático o fato de o ânion carboxilato funcionar como ligante bidentado, de modo que se pode esperar que os cátions grandes dos lantanídeos exibam alto número de coordenação nos carboxilatos, o que tem levado a intensos estudos para a determinação de suas estruturas complexas. [18]

1.6.2 Monocarboxilatos

A maior parte da literatura descreve somente a preparação dos carboxilatos das terras-raras e sua decomposição térmica, incluindo-se aí a desidratação preliminar dos compostos quando os hidratos são os produtos primários. O método geral de preparação destes compostos consiste em dissolver o óxido, hidróxido ou carbonato preferencialmente para o cério, pela dificuldade de se dissolver o CeO_2 ou de se obter o sesquióxido Ce_2O_3) no ácido carboxílico (usualmente solução concentrada) e evaporar a solução até a cristalização do produto. Quando os carboxilatos são insolúveis em água, como os formiatos, e arilcarboxilatos, os compostos são precipitados. Em outros exemplos, os carboxilatos são extraídos do meio aquoso para um solvente como hidrocarbonetos (ex.: benzeno) e o solvente evaporado até a cristalização ocorrer. Benzeno tem sido usado para a recristalização de muitos carboxilatos de TR de cadeias longas. Uma via muito conveniente para os carboxilatos alifáticos de cadeias longas é por troca de ligante (*Ligand Exchange*), a qual é efetuada simplesmente aquecendo-se os acetatos, mais acessíveis, com o ácido alifático, num diluente tipo hidrocarboneto como benzeno ou então aquecido sob refluxo. [18]

1.7 APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DE ALGUNS COMPOSTOS DE LANTANÍDEOS

Os lantanídeos apresentam um ambiente de coordenação amplamente diversificado de complexos. Estes compostos possuem muitas vezes notáveis e únicas propriedades espectroscópicas, fotofísicas e eletroquímicas que podem ser explorados em aplicações sensoriais, farmacológicas e de diagnóstico. [19-25]

Heffeter et al. [19], investigaram as propriedades anticancerígenas dos compostos [tris(1,10-fenantrolina)lantânio(III)]tritiocianata Figura 3. O composto de lantânio exerceu uma potente atividade anticancerígena através da parada do ciclo celular ou por apoptose e demonstrou uma promissora aplicação *in vivo* contra o câncer de cólon.

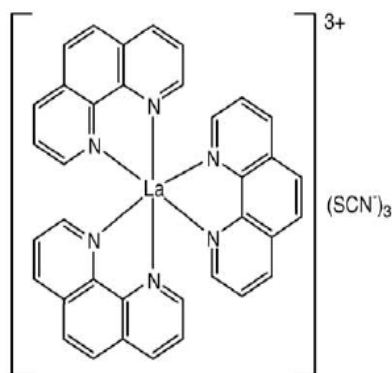


Figura 3: Formula estrutural do [tris (1,10-fenantrolina) lantânio(III)] tritiocianata

Kostova et al. [20], avaliaram a atividade citotóxica dos complexos de 3,3-(orto-piridinometileno)di-[4-hidroxycoumarin] de lantanídeos, Figura 4. Os complexos revelaram-se potentes agentes citotóxicos. Sendo o complexo de cério o que apresentou atividade superior em células HL-60 (leucemia humana promielocítica) em comparação com os complexos de lantânio e neodímio. Os dados da eficácia do teste citotóxico do composto $[\text{Ce}(\text{L})(\text{OH})]\text{H}_2\text{O}$ em células HL-60 é mostrado na Figura 5.

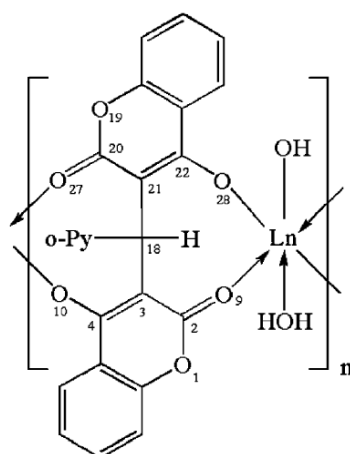


Figura 4: Formula estrutural dos complexos de 3,3-(orto-piridinometileno) di-[4-hidroxycoumarin] de lantanídeos

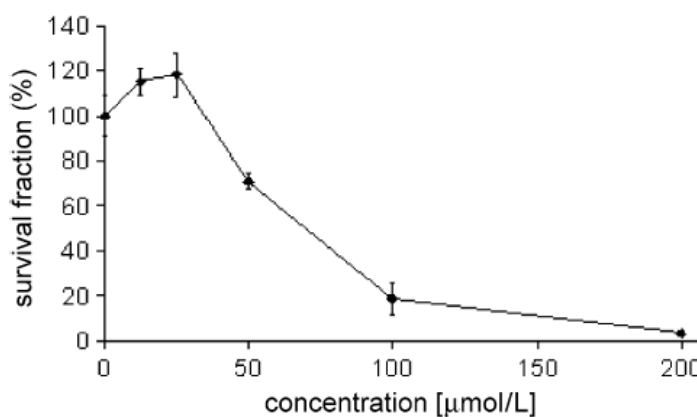


Figura 5: Efeitos citotóxicos do complexo $[Ce(L)(OH)]H_2O$ em células HL-60, avaliada em ensaios de redução MTT-dye após 72 h de tratamento. Cada ponto representa a média aritmética de dados de pelo menos seis experimentos independentes

Dongfang et al.[21], sintetizaram cinco novos complexos ternários dos íons de terras raras com o-fenantrolina (phen) e a base de Schiff Salicilaldeído L-fenilalanina em etanol. As fórmulas dos complexos foram verificadas como sendo $[RE(L)(Phen)Cl(H_2O)]$ em que $RE = La^{3+}$, Ce^{3+} , Nd^{3+} , Er^{3+} e Gd^{3+} , L = base de Schiff Salicilaldeído L-fenilalanina e phen= o-fenantrolina. Para testar os efeitos anticancerígenos dos complexos em células tumorais K562 foi usado Metil tiazolil tetrazólio (MTT calorimetria) e citometria de fluxo. A pesquisa mostrou que os complexos inibiram o crescimento das células cancerígenas do tumor K562. A

razão de inibição foi acelerada pelo aumento da dosagem dos complexos. As séries de complexos de terras raras demonstraram ser potenciais medicamentos anticâncer.

Woods et al.[24] mobilizaram o DNA indiretamente com quelantes de lantanídeos luminescentes Figura 6. No ensaio de hibridação heterogênea de DNA, em que o DNA alvo é primeiro imobilizado em uma membrana de nitrocelulose. A biotina é uma pequena molécula (vitamina H), que se liga muito fortemente à proteína estreptavidina (SA). Após os procedimentos de lavagem, o DNA-biotina é então ligado ao criptado de tris-bipiridina de európio que é luminescente.

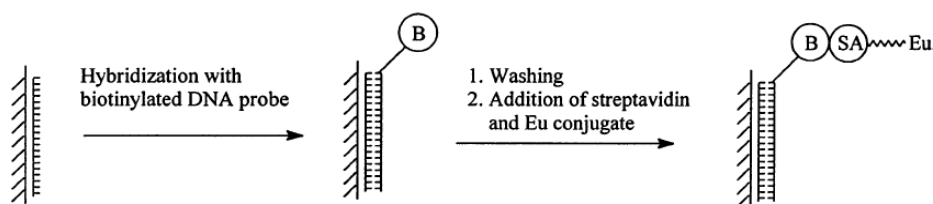


Figura 6: Hibridização heterogênea do DNA em que a sonda de DNA é identificada com um quelante de európio luminescente, baseado no reconhecimento de biotina e estreptavidina

Os novos estudos de complexos com íons lantanídeos são considerados de grande importância, pois apresentam um grande avanço no que diz respeito a novos produtos farmacêuticos e desenvolvimento de novos diagnósticos terapêuticos.

2. *OBJETIVOS*

2 OBJETIVOS

Esse trabalho teve como objetivo a síntese e caracterização térmica dos complexos do fármaco ibuprofeno (ligante) na forma de sal de sódio com o cloretos de lantanídeos(III) leves (lantânio, cério, praseodímio, neodímio, samário e európio). Os Compostos foram caracterizados pelas técnicas TG-DTA, DSC, espectroscopia de reflectância na região do infravermelho, titulação complexométrica com EDTA.

Os complexos serão utilizados posteriormente para testar atividade citotóxicas em células cancerígenas, ou mesmo, testar a potencialidade da função anti-inflamatória, bem como, o nível de toxicidade dos complexos.

3. *PARTE EXPERIMENTAL*

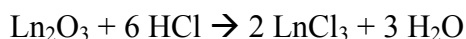
3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 PREPARO DA SOLUÇÃO DE IBUPROFENO

O fármaco foi adquirido do fornecedor (aldrich) em sua forma ácida com um teor de pureza de 99% aproximadamente. Essa solução foi preparada através da reação de neutralização com uma solução de NaOH 0,1 mol.L⁻¹ sob agitação constante e pH próximo de 8. Após essa neutralização a solução resultante foi filtrada para que pudesse tirar qualquer vestígio de fármaco não dissolvido.

3.2 PREPARO DAS SOLUÇÕES DOS ÍONS METÁLICOS

Nessa etapa as soluções dos cloretos de lantanídeos foram preparadas se fazendo reagir uma massa de 0,2 g dos óxidos de lantanídeos (III), com exceção do Ce (III) em cerca de 3 mL de HCl concentrado, em um béquer de 400 mL de forma alta. O excesso de HCl concentrado foi eliminado através de diversos ciclos de evaporação com adição de água destilado a fim de evitar na hora da síntese uma possível precipitação do fármaco em sua forma ácida. A equação que indica essa reação está mostrada abaixo:



Sendo Ln₂O₃ a fórmula molecular que representa os óxidos de lantanídeos (III) com exceção do praseodímio que possui fórmula molécula (Pr₆O₁₁).

O Cério se encontrava na forma de nitrato, e o mesmo foi preparado apenas fazendo a solubilização deste em água destilada, a fim de se preparar uma solução de concentração próxima a 0,1 mol.L⁻¹.

3.3 PREPARO DOS COMPLEXOS DE IBUPROFENO COM METAIS LANTANÍDEOS TRIVALENTES LEVES NO ESTADO SÓLIDO

Com o preparo das duas soluções a terceira etapa da síntese pode ser iniciada fazendo-se reagir a solução $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ do sal de sódio de Ibuprofeno, preparada com NaOH, com a solução dos cloretos de lantanídeos. Esse processo foi realizado adicionando de forma lenta e com agitação constante a solução do sal de sódio na solução do cloreto de lantanídeo. É de suma importância que seja na ordem supracitada, pois como a quantidade de fármaco preparada está em excesso uma pequena perda não interferiu na síntese do complexo.

Com o término da adição foi preparado um precipitado e este foi mantido em repouso por duas horas aproximadamente para que sua decantação pudesse acontecer. Em seguida a decantação, uma grande quantidade de sobrenadante foi retirada utilizando uma pipeta de Pasteur e o precipitado foi filtrado. Diversas lavagens com água fria foram feitas para retirar qualquer excesso de cloreto que pudesse estar adsorvido ao precipitado. Após a lavagem um teste qualitativo para cloreto com solução de AgNO_3 foi realizado a fim de se confirmar que este já não estava mais presente no precipitado.

No caso do Cério como foi preparado com nitrato o teste qualitativo teve que ser realizado utilizando difenilamina em meio sulfúrico.

Por último os precipitados foram recolhidos e estocados em um dessecador até o momento da análise para que se pudesse remover toda a água não desejada que estivesse presente no complexo.

3.4 TERMOGRAVIMETRIA (TG) E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL (DTA)

As medidas de TG-DTA foram obtidas utilizando-se o equipamento SDT Q2960 da TA instruments, mostrado na Figura 7. Este equipamento é capaz de 25°C até 1600°C . Para a análise dos complexos sintetizados foi necessária a utilização de um cadinho de $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$, pois este é capaz de suportar elevadas temperaturas, com uma razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$

¹. Os termopares para a amostra e referência são de Pt / Pt-Rh 13% (m/m). A massa de amostra utilizada foi por volta de 5mg (esta massa não pode ser feita com maior precisão devido à grande sensibilidade da balança 0,1µg e o pequeno tamanho do cadinho 40µL) sob uma atmosfera de ar com vazão de 100 mL min⁻¹ e intervalo de temperatura de 25 °C – 800 °C. O sistema foi calibrado conforme recomendação do fabricante.



Figura 7: Equipamento SDT Q2960 da TA instruments.

3.5 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

Para essa análise foi utilizado o equipamento DSC-Q10 da TA Instruments que é capaz de operar até 600 °C, mostrado na Figura 8. Como suporte de amostra e como referências foram utilizados cadinhos de alumínio de 40 µL, com uma razão de aquecimento de 20 °C min⁻¹ e uma massa de amostra de aproximadamente 3 mg em uma atmosfera de ar sintético com uma vazão de 50 mL min⁻¹.

Para esse tipo de análise foi necessário operar o equipamento até 250 °C aproximadamente, pois os eventos térmicos que eram relevantes estavam nessa faixa de temperatura.



Figura 8: Calorímetro DSC-Q10 da TA instruments

3.6 ESPECTROSCOPIA DE REFLETÂNCIA NA REGIÃO DO INFRATERMELHO

Para análise do Infravermelho foi utilizado o equipamento Nicolet iS10 da Thermo Scientific, mostrado na Figura 9. Esse equipamento possui um acessório ATR com cristal de Ge e capta vibrações das moléculas entre $4000\text{-}600\text{ cm}^{-1}$.



Figura 9: Espectrofotômetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific

3.7 TITULAÇÃO COMPLEXOMÉTRICA COM EDTA

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

O preparo das soluções a serem tituladas foi realizado da seguinte maneira: Primeiramente foi pesado uma massa de 0,1g de cada complexo sintetizado com auxílio de uma balança analítica de precisão 0,1mg. Em seguida as amostras foram levadas a uma mufla para serem calcinadas por um período de 30 minutos a uma razão de aquecimento de $30^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em uma atmosfera de ar chegando ao fim a 900°C a fim de se eliminar toda a matéria orgânica ali existente e chegar aos respectivos óxidos.

Assim como descrito anteriormente no item 4.2 (Preparo das soluções dos íons metálicos $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$) foi necessário fazer uma solução de cloreto de lantanídeo novamente, pois os óxidos são insolúveis em solução aquosa. Vale ressaltar o caso do Cério, que anteriormente tinha sido preparado partindo de nitrato e nesse caso foi utilizado o óxido desse metal. O Cério encontrava-se no seu estado de oxidação (IV) e este composto tem a

característica de não ser atacado por ácidos fortes, entretanto pode ser dissolvido na presença de redutores (ex.: H_2O_2), obtendo-se assim soluções de cério (III). Procedeu-se da mesma forma para o óxido de praseodímio adicionando-se HCl concentrado e também algumas gotas de H_2O_2 (100 volumes).

Com as soluções prontas, cada uma foi transferida para um balão volumétrico e tiveram seu volume completado até 50 mL. A titulação ocorreu em triplicata, utilizando alíquotas 10 mL de cada uma dessas soluções, na qual foram tituladas por uma solução padrão de EDTA $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ preparada anteriormente, utilizando alaranjado de xilenol como indicador ácido base que trabalha na faixa de pH 6 [17].

4. *RESULTADOS E DISCUSSÃO DOS DADOS OBTIDOS*

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DOS DADOS OBTIDOS

4.1 CURVAS TERMOGRAVIMÉTRICAS, CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL E TITULAÇÃO COMPLEXOMÉTRICA

Os resultados analíticos das curvas TG-DTA e da técnica de complexometria são mostrados na Tabela 1. Através destes resultados foi possível estabelecer uma fórmula geral para os compostos formados, que corresponde a $[\text{Ln}(\text{L})_3]\text{nH}_2\text{O}$, onde Ln= lantanídeos leves(La-Eu); L= ibuprofeno e n= n° moléculas de água. As curvas encontram-se nas Figuras 10-15 respectivamente.

Tabela 1: Dados Analíticos dos Compostos

Compostos	Metal / %			Ligante / %		Água / %		Resíduo Final / %		
	Calc.	TG	EDTA	Calc.	TG	Calc.	TG	Calc.	TG	Oxide
$[\text{La}(\text{Ibu})_3].1\text{H}_2\text{O}$	17,98	18,17	18,38	76,60	76,17	2,32	2,52	21,08	21,31	La_2O_3
$[\text{Ce}(\text{Ibu})_3].1\text{H}_2\text{O}$	18,05	18,73	18,73	75,45	74,11	2,31	2,88	22,24	23,01	CeO_2
$[\text{Pr}(\text{Ibu})_3].1\text{H}_2\text{O}$	18,18	19,19	19,31	75,71	74,02	2,32	2,80	21,97	23,18	Pr_6O_{11}
$[\text{Nd}(\text{Ibu})_3].1\text{H}_2\text{O}$	18,54	17,89	19,31	76,06	77,20	2,32	1,93	21,62	20,87	Nd_2O_3
$[\text{Sm}(\text{Ibu})_3].1\text{H}_2\text{O}$	19,17	19,70	19,28	75,47	74,87	2,30	2,28	22,23	22,85	Sm_2O_3
$[\text{Eu}(\text{Ibu})_3].1\text{H}_2\text{O}$	19,34	18,56	19,59	75,33	75,88	2,28	2,64	22,39	21,48	Eu_2O_3

Esses complexos possuem algumas similaridades entre si, por essa razão, a discussão dos resultados será feito em conjunto. A decomposição térmica desses compostos anidros pode ocorrer em três, quatro ou cinco etapas consecutivas.

A Tabela 2 mostra os dados dos eventos térmicos ocorridos de acordo com o perfil de sua curva TG-DTA.

Segue abaixo o método usado para calcular a estequiometria teórica dos complexos:

Estequiometria do composto:

$\text{La}(\text{Ibu})_3$	H_2O
5,3053 mg	0,137151 mg
757,715g	$X = 19,59 \text{ g de H}_2\text{O}$

Número de moléculas de água = $\frac{26,75}{18,02} \approx 1,0$ molécula de H₂O.

18,02

Valor teórico do resíduo da decomposição térmica:

La(Ibu) ₃ .1,0 H ₂ O	0,5 La ₂ O ₃
775,74 g	162,905 g
100 %	X = 21,00 %

Valor teórico do teor de água no composto:

La(Ibu) ₃ .1,0 H ₂ O	1,0 H ₂ O
775,74 g	18,02 g
100 %	X = 2,32 %

Valor teórico do teor de metal no composto:

La(Ibu) ₃ .1,0 H ₂ O	1 La
775,74 g	138,90547 g
100 %	X = 17,98 %

Teor de metal através da titulação complexométrica:

Realizou-se a titulação em triplicata e os três volumes de EDTA obtidos foram:

$$V_1 = 3,08 \text{ mL};$$

$$V_2 = 3,10 \text{ mL};$$

$$V_3 = 3,03 \text{ mL}.$$

$$V_{\text{médio}} = 3,07 \text{ mL}.$$

EDTA + Nd

$$m_{\text{EDTA}} \times V_{\text{EDTA}} = m_{\text{Nd}} \times V_{\text{Nd}}$$

$$0,01 \times 3,07 = m_{\text{Nd}} \times 10$$

$$m_{\text{Nd}} = 3,07 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$$

$$1000 \text{ mL} \quad 3,07 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

$$50 \text{ mL} \quad X = 1,535 \times 10^{-4} \text{ mol}$$

Massa = (Número de mol) x (Massa molar)

$$\text{Massa} = 1,535 \times 10^{-4} \text{ mol} \times 138,9054 \text{ g mol}^{-1} = 0,021$$

A massa inicial do complexo pesada e calcinada foi 0,11425 g, portanto:

$$0,1142 \text{ g} \quad 100\%$$

$$0,021 \text{ g} \quad X = 18,38 \%$$

Tabela 2: Temperatura dos eventos térmicos θ , perdas de massa e pico das temperaturas observadas em cada etapa da curva TG-DTA dos compostos

Compostos		Etapas				
		Primeira	Segunda	Terceira	Quarta	Quinta
[La(Ibu) ₃].1H ₂ O	$\theta^{\circ}\text{C}$	29–115	179–409	409–503	503–633	686–938
	perda / %	2,52	13,88	45,68	13,51	3,10
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	85–100 (endo)	286 (exo)	459 (exo)	536 (exo)	696 (endo)
[Ce(Ibu) ₃].1H ₂ O	$\theta^{\circ}\text{C}$	18–115	184–257	257–472	-	-
	perda / %	2,88	15,13	58,98	-	-
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	85–100 (endo)	245 (exo)	451 (exo)	-	-
[Pr(Ibu) ₃].1H ₂ O	$\theta^{\circ}\text{C}$	28–113	130–356	356–487	487–879	-
	perda / %	2,80	17,77	40,16	16,09	-
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	85–100 (endo)	285 (exo)	441 (exo)	523 (exo)	-
[Nd(Ibu) ₃].1H ₂ O	$\theta^{\circ}\text{C}$	29–98	110–368	368–508	508–979	-
	perda / %	1,93	17,48	40,51	19,21	-
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	85–100 (endo)	132 (exo)	448 (exo)	544 (exo)	-
[Sm(Ibu) ₃].1H ₂ O	$\theta^{\circ}\text{C}$	27–103	240–407	407–492	492–880	-
	Perda / %	2,28	13,40	49,41	12,06	-
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	90–111 (endo)	301 (exo)	473 (exo)	525 (exo)	-
[Eu(Ibu) ₃].1H ₂ O	$\theta^{\circ}\text{C}$	23–103	192 – 378	378–507	507–586	586–880
	Perda / %	2,64	13,39	47,89	11,90	2,70
	Pico / $^{\circ}\text{C}$	88–98 (endo)	276 (exo)	414 (exo)	527 (exo)	-

L= Ibuprofeno

4.1.1 Complexos de Ibuprofeno com Lantânio e Európio

As curvas TG-DTA desses complexos encontram-se nas Figuras 10 e 15, respectivamente. Os eventos térmicos ocorrem em cinco etapas e ambos se encontram na forma hidratada.

A primeira perda de massa observada até temperatura de 115°C para o lantânio e 103°C para o európio, é correspondente a água de hidratação, no qual é associado ao pico endotérmico da curva DTA entre 85° C e 100°C (88°C e 98° C para o Európio). Esse evento ocorre em uma única etapa.

Os eventos de decomposição térmica para esses dois complexos anidros as curvas TG mostram que ocorrem em quatro etapas consecutivas.

As quatro etapas consecutivas para o composto de Lantânio ocorrem nos seguintes intervalos de temperatura:

- De 179 °C até 409 °C, esta perda equivale a 13,88 % em massa e está associado ao pico exotérmico da curva DTA em 286 °C.
- De 409 °C até 503 °C, esta perda equivale a 45,68 % em massa e está associado ao pico exotérmico da curva DTA em 459 °C.
- De 503 °C até 633 °C, esta perda equivale a 13,51 % em massa e está associado ao pico exotérmico da curva DTA em 536 °C.
- De 686 °C até 938 °C, esta perda equivale a 3,10 % em massa e está associado ao pico endotérmico da curva DTA em 696 °C.

O resíduo formado no final é o óxido de Lantânio com fórmula de La_2O_3 .

Os eventos de decomposição térmica são eventos de oxidação da matéria orgânica por esse motivo os perfis das curvas DTA são no sentido exotérmico. Na última etapa há uma leve tendência de pico endotérmico, entretanto este é resultado de possíveis eventos sobrepostos nos quais os eventos endotérmicos superam os exotérmicos e como resultado obtém-se uma leve tendência endotérmica. As quatro etapas consecutivas para o Európio estão compreendidas nos seguintes intervalos de temperatura:

- De 192 °C até 378 °C corresponde a uma perda de massa de 13,39 % e está associada ao pico exotérmico da curva DTA em 276 °C.
- De 378 °C até 507 °C corresponde a uma perda de massa de 47,89 % e está associada ao pico exotérmico da curva DTA em 414 °C.
- De 507 °C até 586 °C corresponde a uma perda de massa de 11,90 % e está associada ao pico exotérmico da curva DTA em 527 °C.
- De 586 °C até 880 °C corresponde a uma perda de massa de 2,70 % e não possui um pico evidente na curva DTA não distinguindo assim se o evento é endotérmico ou exotérmico.

Assim como no complexo com Lantânio o resíduo final é formado por óxido, nesse caso, óxido de európio com fórmula de Eu_2O_3 .

Como se pôde observar o perfil das curvas e do comportamento térmico desses dois compostos são muito semelhantes, no número de etapas, na temperatura em que estas etapas ocorrem, bem como no valor de massa perdido e nos picos observados na curva DTA. Esse tipo de comportamento é comum, entretanto não necessariamente será o mesmo com qualquer tipo de ligante, ou seja, compostos de Lantânio nem sempre serão semelhantes aos compostos de Európio, podendo estes ser semelhantes a outros compostos com metais da família dos Lantanídeos.

4.1.2 Complexos de Ibuprofeno com Praseodímio, Neodímio e Samário

As curvas TG-DTA desses complexos encontram-se nas Figuras 12-14, respectivamente. Para esses complexos os eventos ocorrem em quatro etapas e todos se encontram na forma hidratada.

Assim como nos complexos anteriores, estes foram separados em “grupos”, pois possuem semelhanças nos seus comportamentos térmicos.

A primeira etapa corresponde à desidratação dos compostos e ocorrem no intervalo de temperatura de 28 °C até 113 °C para o praseodímio, 29 °C até 98 °C para o neodímio e 27 °C até 103 °C para o samário.

Os eventos térmicos de decomposição da matéria orgânica para esses três complexos ocorrem em três etapas consecutivas.

Para o Praseodímio:

- De 130 °C até 356 °C, esta perda equivale a 17,77 % em massa e está associado ao pico exotérmico da curva DTA em 285 °C.
- De 356 °C até 487 °C, esta perda equivale a 40,16 % em massa e está associado ao pico exotérmico da curva DTA em 441 °C.
- De 487 °C até 879 °C, esta perda equivale a 16,09 % em massa e está associado ao pico exotérmico da curva DTA em 523 °C.

Para o Neodímio:

- De 110 °C até 368 °C, esta perda equivale a 17,48 % em massa e está associado ao pico exotérmico da curva DTA em 132 °C.
- De 368 °C até 508 °C, esta perda equivale a 40,51 % em massa e está associado ao pico exotérmico da curva DTA em 448 °C.
- De 508 °C até 979 °C, esta perda equivale a 19,21 % em massa e está associado ao pico exotérmico da curva DTA em 544 °C.

Para o Samário:

- De 240 °C até 407 °C, esta perda equivale a 13,40 % em massa e está associado ao pico exotérmico da curva DTA em 301°C
- De 407 °C até 492 °C, esta perda equivale a 49,41% em massa e está associado ao pico exotérmico da curva DTA em 473°C.
- De 492 °C até 880 °C, esta perda equivale a 12,06% em massa e está associado ao pico exotérmico da curva DTA em 525°C.

Assim como no grupo anterior esses compostos apresentaram grande semelhança nas temperaturas e nos perfis dos eventos térmicos, possibilitando assim que seja feita a discussão conjunta desses compostos. Entretanto vale ressaltar que nesse grupo foi evidenciado através das curvas TG-DTA que o neodímio sofre um evento térmico próximo de 135 °C e o samário possui a maior estabilidade térmica de todos os compostos.

4.1.3 Complexo de Ibuprofeno com Cério

A curva TG-DTA do complexo de cério está mostrada na Figura 11. As perdas de massa para esse composto ocorrem a um intervalo de temperatura em 18°C – 472°C em etapas consecutivas associadas a eventos exotérmicos. As três etapas nos quais os eventos ocorrem estão descritos abaixo:

- De 18 °C até 115 °C corresponde à desidratação do composto, pois na síntese este foi obtido na forma anidra. A massa perdida equivale a 2,88 % e está associada ao pico endotérmico entre 85°C e 100 °C.
- 184 ° C até 257 °C corresponde a uma perda de massa de 15,13% e está associada ao pico exotérmico em 245 °C.
- 257 ° C até 472 °C corresponde a uma perda de massa de 58,98% e está associada ao pico exotérmico em 245 °C.

Se forem analisados todos os perfis das curvas TG-DTA, nota-se que apenas o composto de cério não apresenta nenhuma semelhança com as demais curvas, possivelmente pela reação de oxidação do íon Ce(III) a Ce(IV). Já os demais compostos apresentam dois tipos de comportamento térmico, por esse motivo, foram separados em grupos para melhor discussão. Em um dos grupos há uma grande semelhança no perfil das curvas TG-DTA dos compostos de La e Eu, pode se observar que ambos os compostos possuem o mesmo número de etapas de decomposição e em temperatura próximas, sugerindo então que os mesmos

devem possuir mecanismos de decomposição térmica semelhantes. Já no outro grupo, as curvas TG-DTA dos compostos de Praseodímio, Neodímio e Samário apresentaram perfis muito semelhantes, sugerindo assim da mesma forma como foi analisado no grupo anterior que esses compostos devem apresentar outro mecanismo de decomposição térmica, porem, semelhantes entre si.

Outra análise importante a ser feita é sobre a estabilidade térmica (temperatura inicial da etapa 2) dos compostos, esse tipo de informação é de suma importância no caso de estudo de fármacos e suas propriedades. A estabilidade térmica ocorre na seguinte ordem a seguir $\text{Sm} > \text{Eu} > \text{Ce} > \text{La} > \text{Pr} > \text{Nd}$ conforme está evidenciado na Tabela 2.

Ao fim de toda curva, ou seja, quando se chega à temperatura final de todos os compostos, estes são obtidos na forma de óxido de acordo com seu estado de oxidação mais estável. Todos os compostos formam óxidos de fórmula geral Ln_2O_3 , onde Ln = lantanídeos, com exceção do praseodímio que forma Pr_{11}O_6 , e do cério CeO_2 uma característica peculiar de cada composto. A referência mostra que o mesmo comportamento foi obtido fazendo o mesmo estudo e utilizando outro antiinflamatório não esteróide (cetoprofeno). [26]

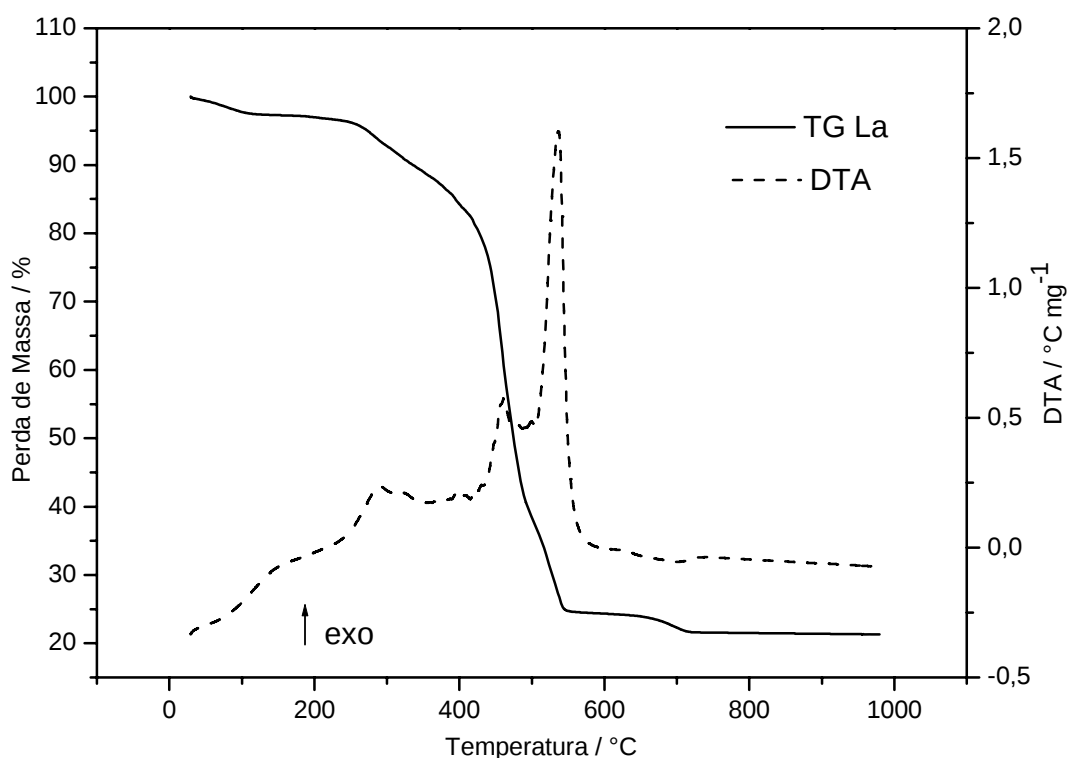


Figura 10: Curva TG-DTA do composto $[\text{La}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (massa inicial = 5,4425 mg)

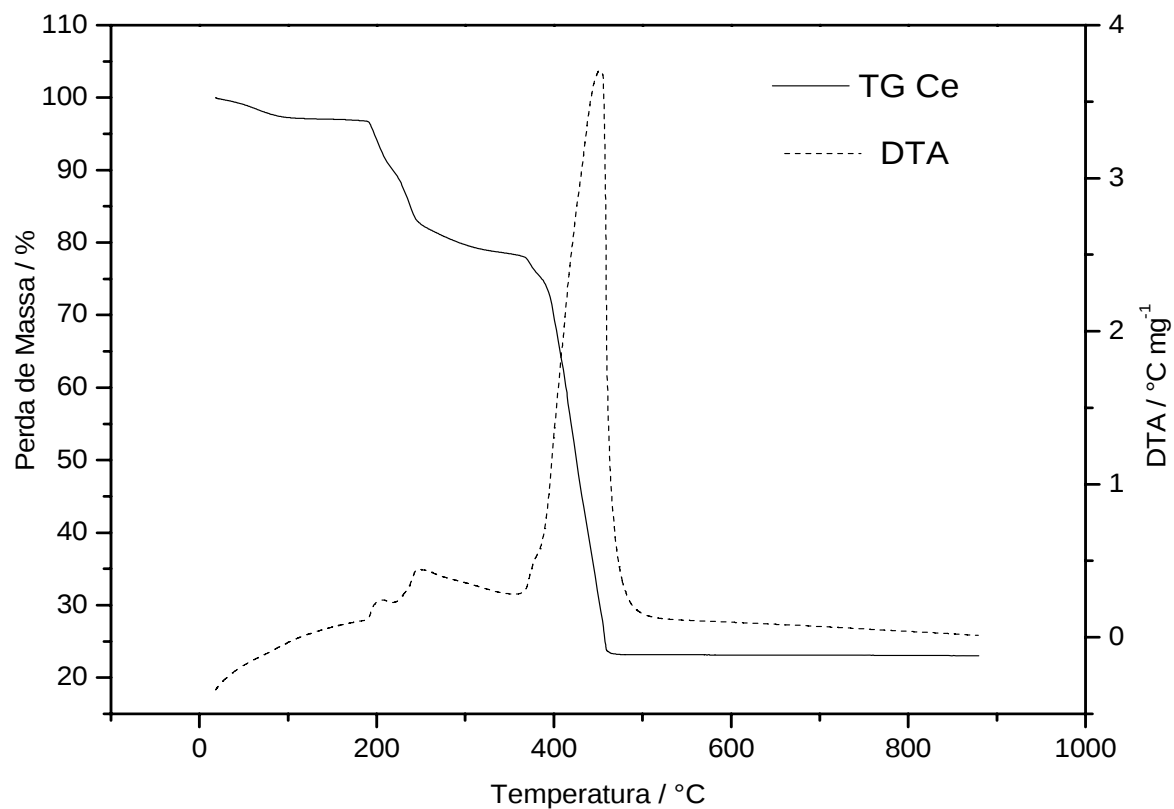


Figura 11: Curva TG-DTA do composto $[\text{Ce}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (massa inicial = 4,8760 mg)

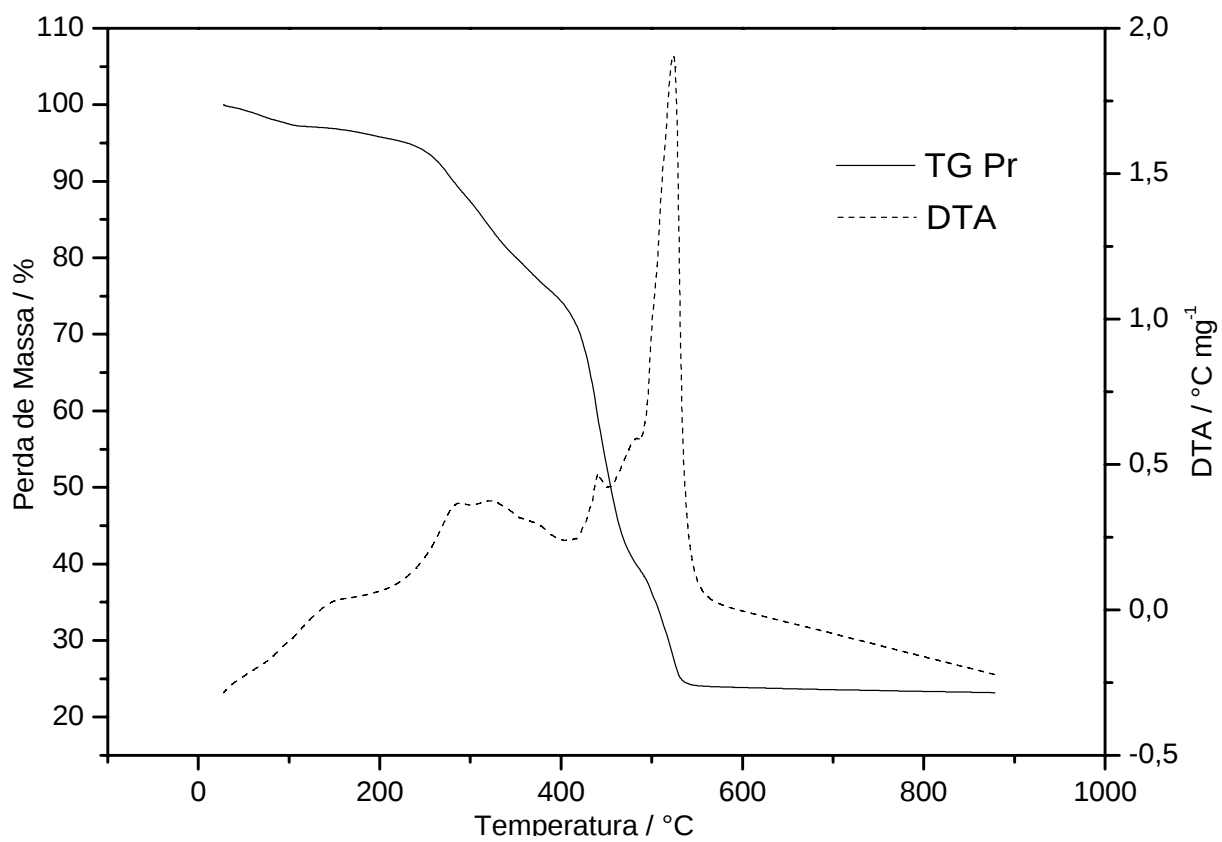


Figura 12: Curva TG-DTA do composto $[\text{Pr}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (massa inicial = 5,0506 mg)

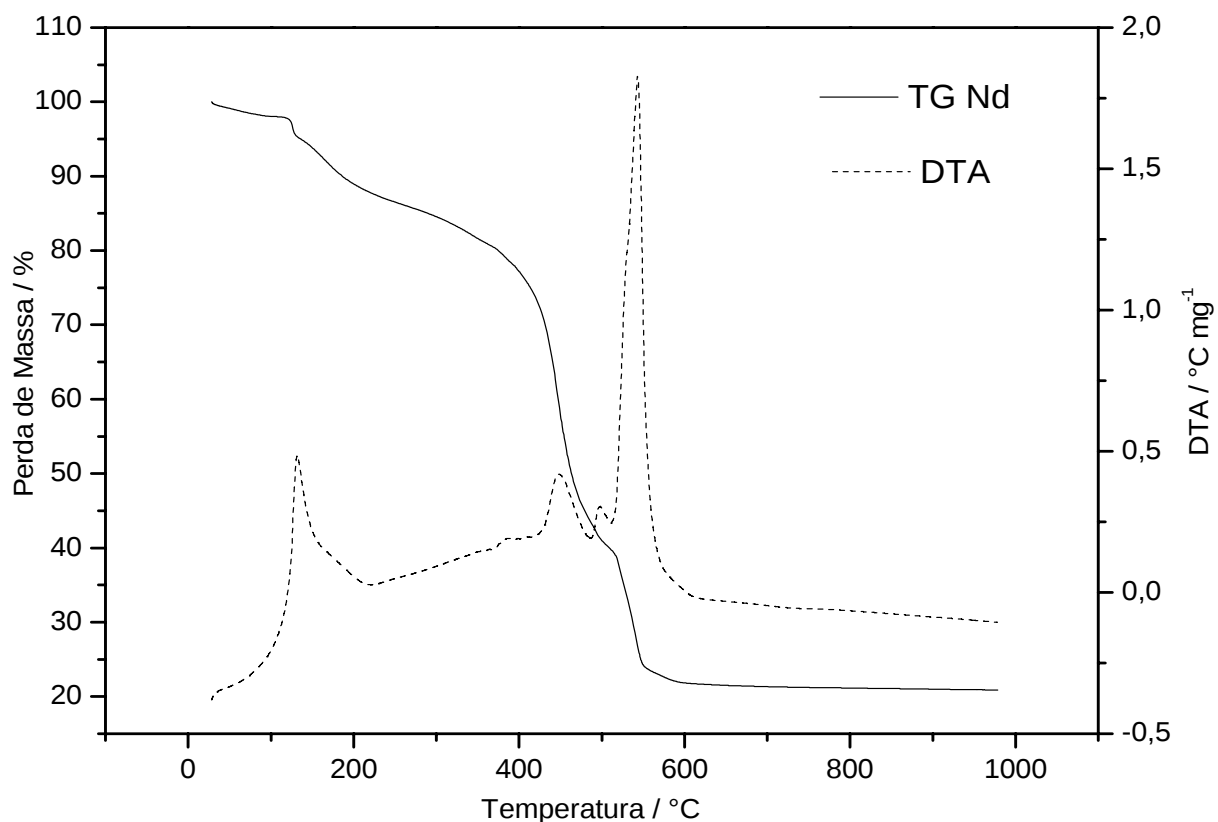


Figura 13: Curva TG-DTA do composto $[\text{Nd}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (massa inicial = 5,1307 mg)

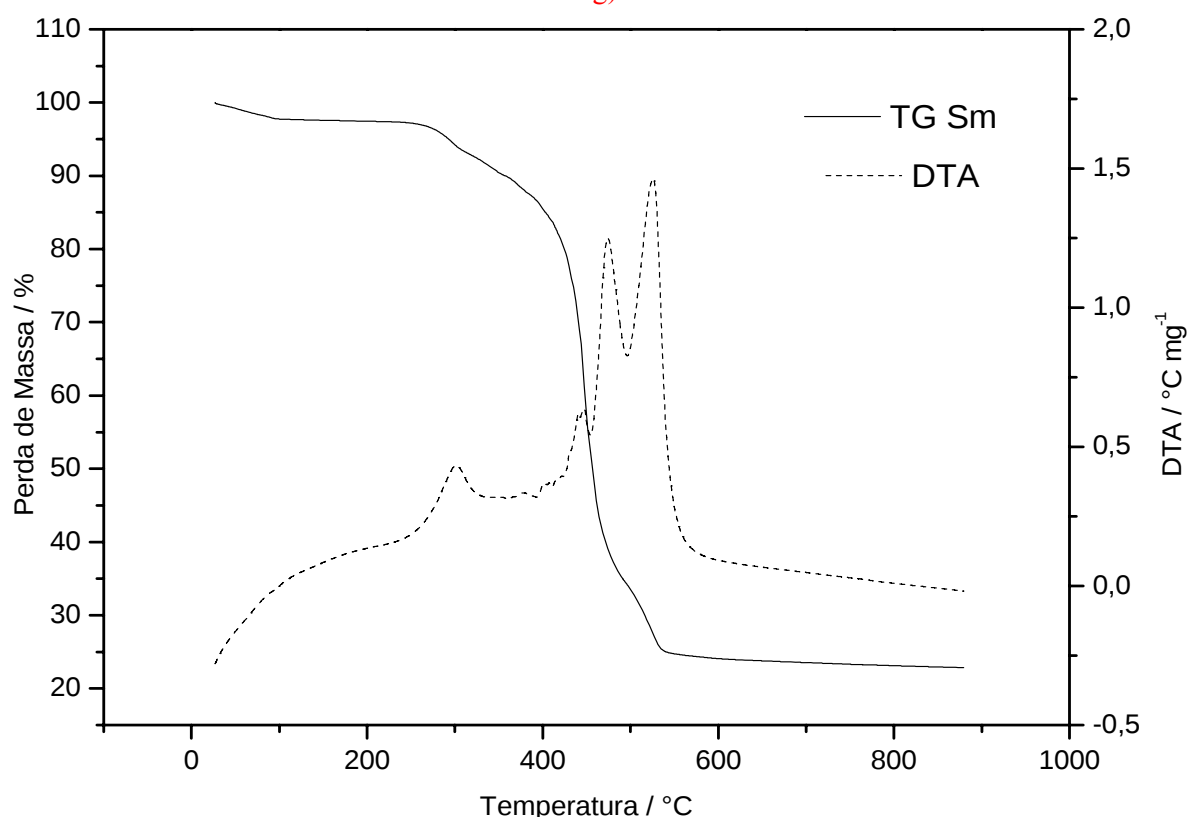


Figura 14: Curva TG-DTA do composto $[\text{Sm}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (massa inicial = 5,2170 mg)

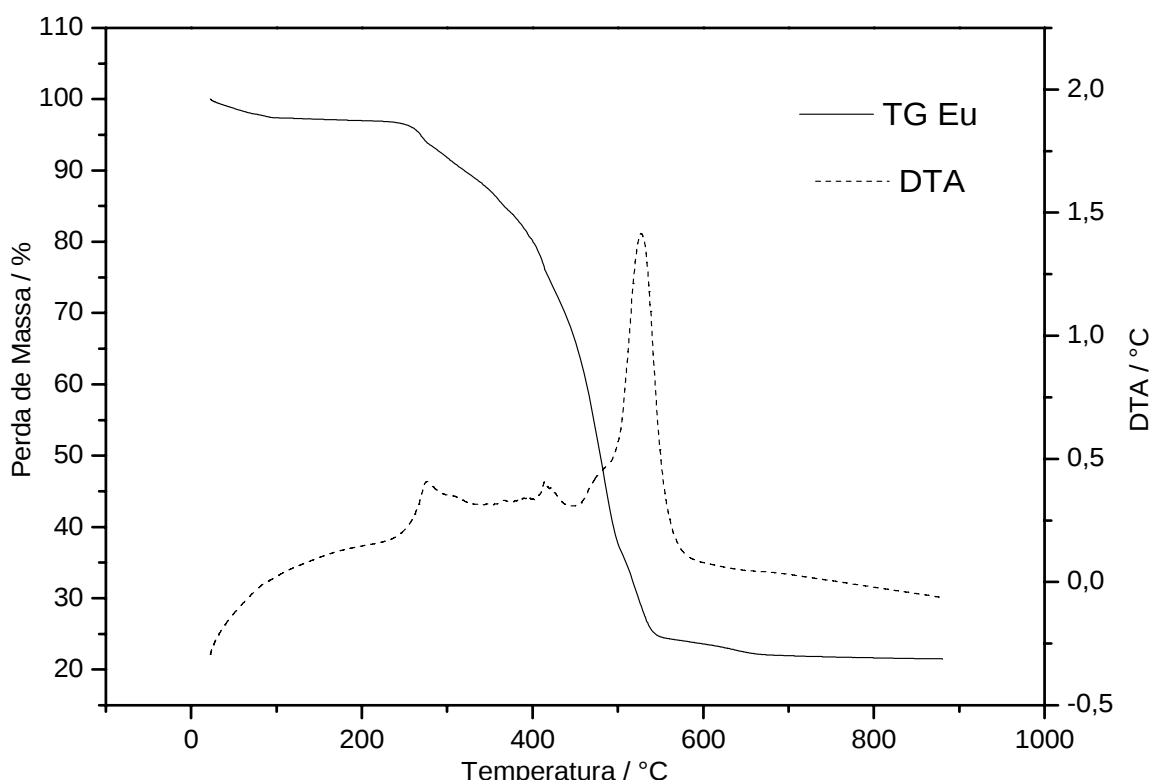


Figura 15: Curva TG-DTA do composto $[\text{Eu}(\text{Ibu})_3] \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (massa inicial = 5.0933 mg)

4.2 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

As curvas DSC para os complexos encontram-se nas Figuras 16-18. Através das curvas DSC foi possível calcular o valor da entalpia de desidratação apenas para os compostos de Samário e Európio.

O perfil das curvas não foram muito favoráveis para se obter um valor exato de entalpia de desidratação, uma possível razão para esse fato é o valor da massa utilizada, como o DSC é um calorímetro a quantidade massa influencia na quantidade de calor que o composto hidratado absorve para remover as moléculas de água presentes, o samário e o európio eram os compostos com a maior massa utilizada na medida do DSC. Outros fatores como, razão de aquecimento, cadinho fechado e granulometria da amostra são responsáveis por variações nas curvas DSC.

Essa diferença na massa aconteceu devido ao manuseio ser realizado em uma microbalança. Como a sensibilidade é da ordem de μg (micrograma) houve essa variação de massa.

Outro evento interessante que deve ser ressaltado é um pico exotérmico na curva do composto de neodímio. Há uma perda abrupta entre 110-134°C que é associada ao pico exotérmico em 132°C, essa perda apresenta indícios de se tratar de uma descarboxilação oxidativa do composto, onde a molécula orgânica perde um grupo C=O na forma de CO_2 evidenciado também pela curva DTA.

As curvas DSC foram obtidas até uma temperatura de 300 °C e os eventos endotérmicos e exotérmicos estão de acordo com as perdas de massa mostradas nas curvas TG-DTA.

Todos os compostos apresentaram-se hidratados, entretanto como citado acima os únicos compostos possíveis de calcular o valor das entalpias de desidratação (ΔH_m e ΔH_e) foi 3,312 J/g, 2,2821 J/g respectivamente. Foram observados pequenos deslocamentos dos picos endotérmicos e exotérmicos em relação às curvas DTA. Sendo esse fato justificado pelas curvas DSC serem tiradas em cadinho com tampa fechada com um furo.

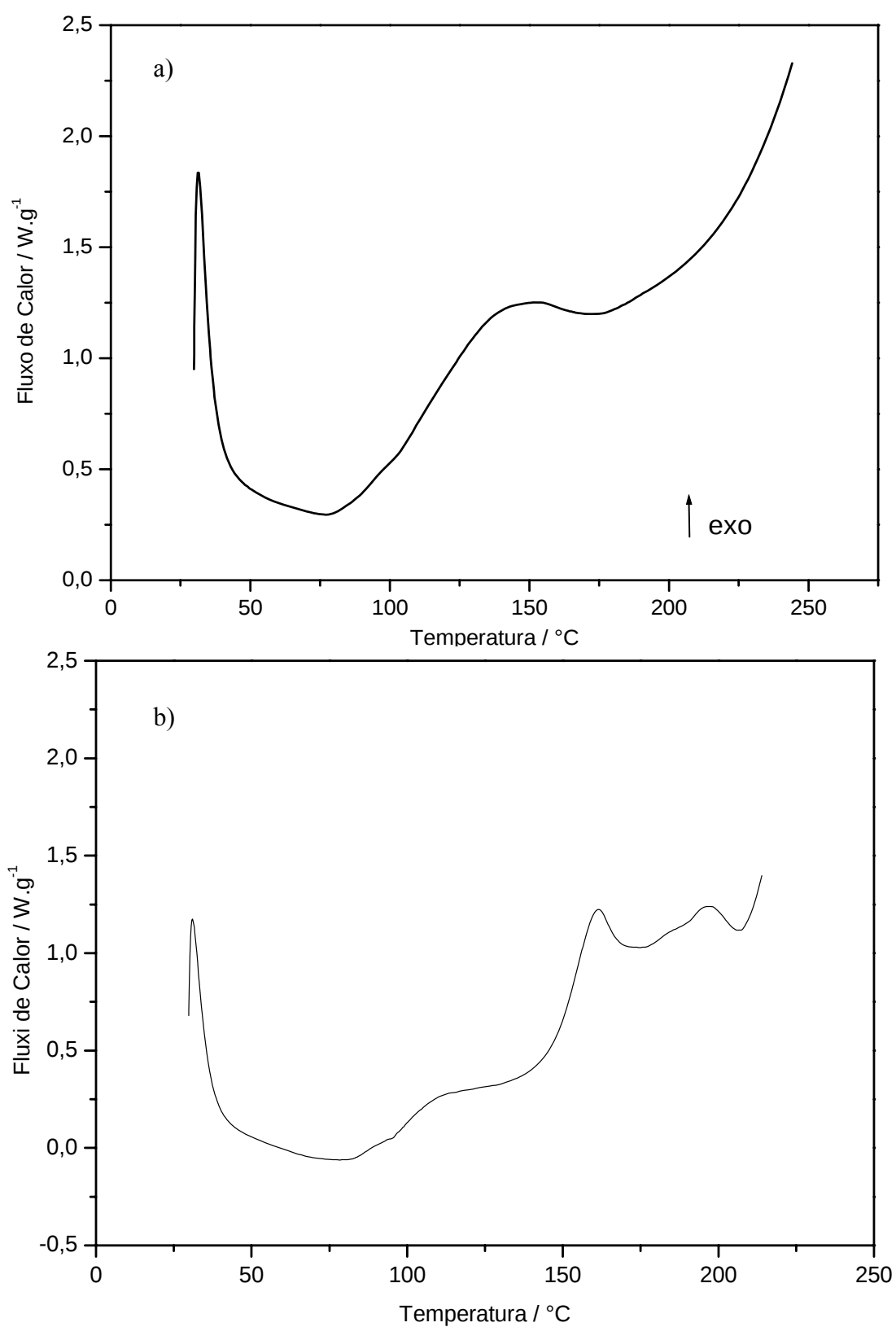


Figura 16: Curvas DSC dos complexos de Ibuprofeno com a) [La(Ibu)₃].1H₂O, b) [Ce(Ibu)₃].1H₂O (massas 2,9430 mg e 3,7810 mg, respectivamente)

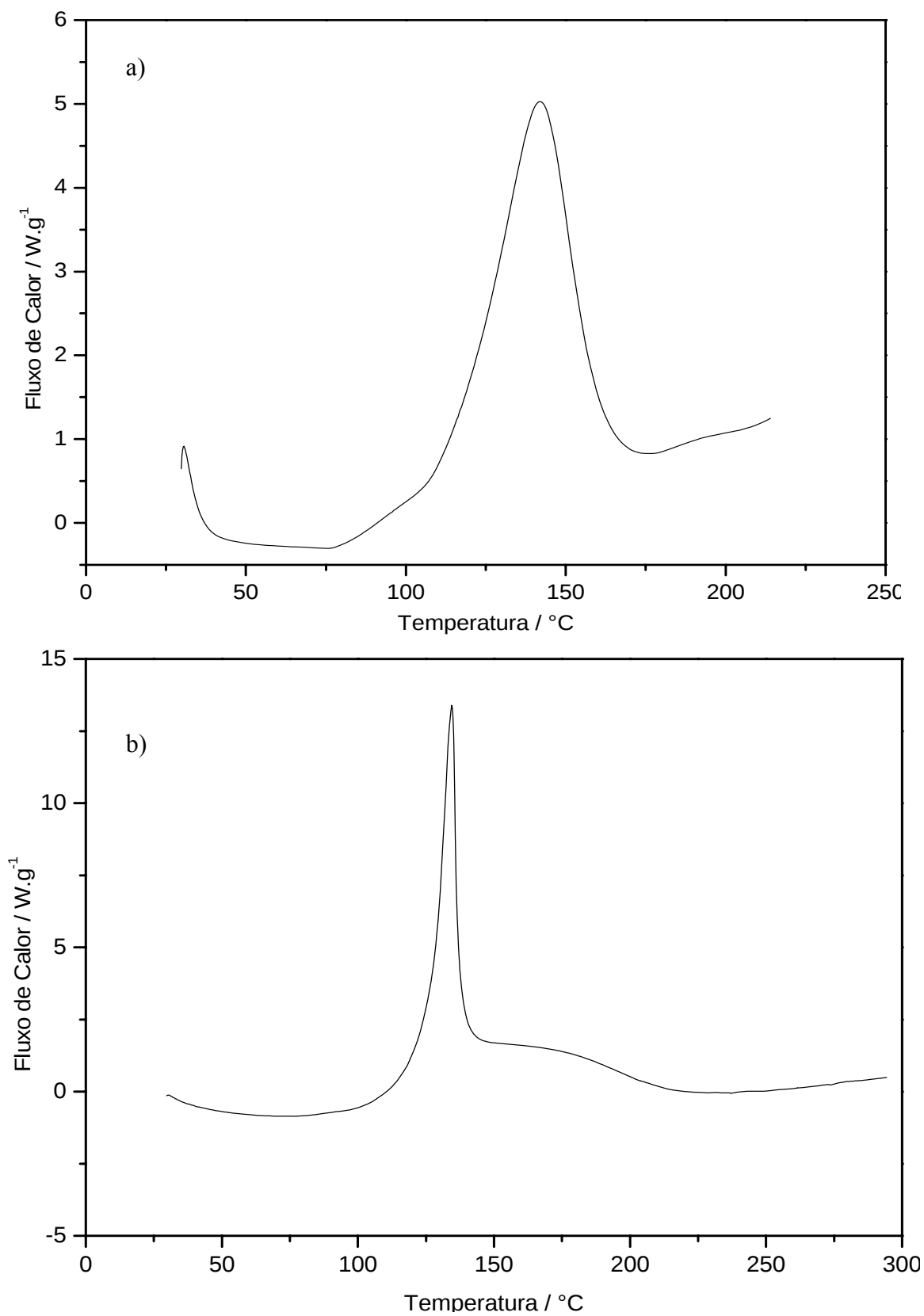


Figura 17: Curvas DSC dos complexos de Ibuprofeno com a) [Pr(Ibu)₃].1H₂O, b) [Nd(Ibu)₃].1H₂O (massas 3,595 mg e 4,315 mg, respectivamente)

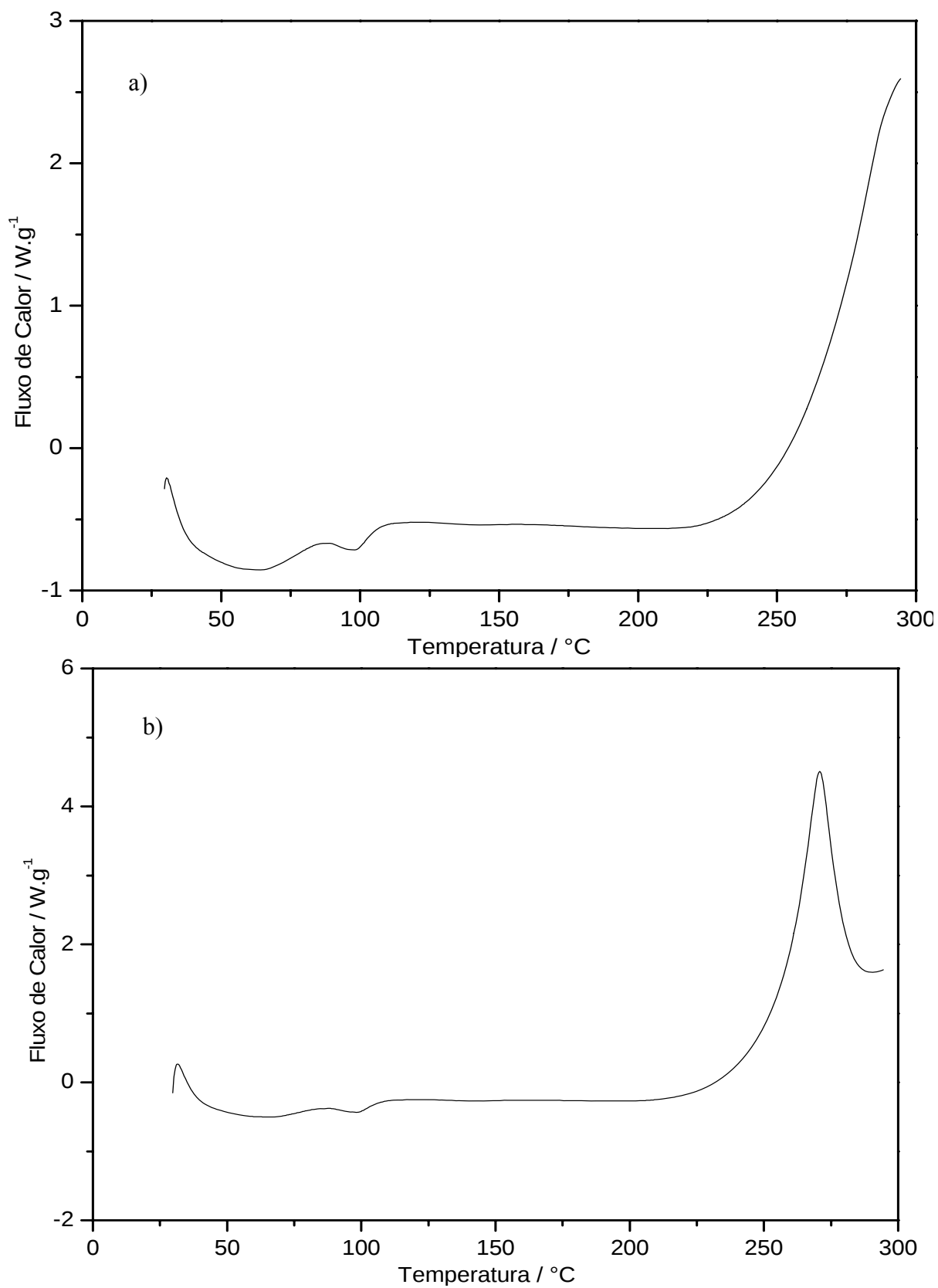


Figura 18: Curvas DSC dos complexos de Ibuprofeno com a) $[\text{Sm}(\text{Ibu})_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$, b) $[\text{Eu}(\text{Ibu})_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (massas 4,889 mg e 5,6540 mg, respectivamente)

4.3 ESPECTROSCOPIA DE REFLETÂNCIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Quando dois osciladores ligados partilham o mesmo átomo, eles raramente se comportam como osciladores independentes, a menos que suas frequências sejam muito diferentes. Isto ocorre porque existe acoplamento mecânico entre os osciladores. Assim, por exemplo, a molécula do dióxido de carbono com duas ligações C=O partilhando o mesmo átomo de carbono, tem duas vibrações fundamentais de deformação axial: o modo simétrico e o modo assimétrico. O modo simétrico corresponde a um movimento de contração e alongamento em fase das ligações C=O. No modo assimétrico, o movimento de estiramento das duas ligações ocorre fora de fase, isto é, uma das ligações se estende e a outra se contrai. [15]

A diferença observada entre as frequências de absorção da carbonila no dióxido de carbono resulta de um acoplamento mecânico muito forte entre as vibrações. As bandas características de grupamentos químicos úteis para a identificação da estrutura molecular envolvem frequentemente vibrações acopladas, com isso, a análise utilizando a técnica de espectroscopia na região do infravermelho permitiu verificar o tipo de coordenação entre os metais lantanídeos (La-Eu) e o ligante (Ibuprofeno), que poderia ser unidentada, ligações de carboxilatos em ponte, através de suas vibrações.

Os dados espectroscópicos para o Ibuprofeno (sal de sódio) e compostos com La, Ce, Pr, Nd, Sm e Eu são mostrados na Tabela 3.

As bandas encontradas para o Ibuprofeno (sal de sódio) estão centradas em 1405 cm^{-1} (vibração simétrica do carboxilato), 1587 cm^{-1} (vibração assimétrica do carboxilato). Um valor de 3359 cm^{-1} corresponde ao estiramento OH pertencente à água de hidratação.

Baseado no trabalho de **Deacon e Phillips [16]** é observado dois picos para a vibração do grupo carboxilato. Através de uma diferença nos valores dessas vibrações (vibrações assimétricas - vibrações simétricas) é possível estabelecer um valor Δ e determinar o tipo de coordenação que acontece em cada composto. Valores de Δ maiores ou iguais a 200 cm^{-1} aparecem geralmente associados com coordenação unidentada, valores de Δ abaixo de 200 cm^{-1} são característicos de ligações de carboxilatos em ponte. Para a coordenação de ligações

iônicas os valores de Δ se assemelham aos valores da coordenação de carboxilatos em ponte, porem esses valores estão mais próximos de 200 cm^{-1} . A ligação química existente no sal de sódio é de caráter iônico. A coordenação de ligações de carboxilatos em ponte deve dar separações semelhantes aos valores iônicos. Assim, separações significativamente inferiores aos valores iônicos, são consideradas indicativos de quelante ou coordenação em ponte do grupo carboxilato. Como os valores de Δ para quelatos são muito baixos (próximos ou menores de 100 cm^{-1}) a possibilidade de haver quelação foi desprezada. Os resultados mostram que o Ibuprofeno está coordenado ao metal através de ligações de carboxilatos em ponte, quando comparado ao valor Δ do sal de sódio. Uma grande similaridade nos espectros mostra que todos os metais se coordenam de maneira semelhante ao ligante.

Os espectros de infravermelho do sal de sódio e de cada composto sintetizado são mostrados nas Figuras 19-26 respectivamente.

Tabela 3. Dados espectroscópicos do infravermelho para o ibuprofeno com sódio e compostos de ibuprofeno com os lantanídeos leves

Composto	$\nu_{\text{O-H}}/\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{anti-sym}(\text{COO}^-)}/\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{sym}(\text{COO}^-)}/\text{cm}^{-1}$	Δ/cm^{-1}
Na(Ibu)	3359	1587	1405	182
[La(Ibu) ₃].1H ₂ O	3370	1543	1409	134
[Ce(Ibu) ₃].1H ₂ O	3361	1545	1409	136
[Pr(Ibu) ₃].1H ₂ O	3344	1538	1410	128
[Nd(Ibu) ₃].1H ₂ O	3356	1540	1410	130
[Sm(Ibu) ₃].1H ₂ O	3392	1544	1412	132
[Eu(Ibu) ₃].1H ₂ O	3386	1545	1411	134

L = Ibuprofeno; $\nu_{\text{O-H}}$ = frequência do estiramento do grupo hidroxila; $\nu_{\text{anti-sym}(\text{COO}^-)}$ e $\nu_{\text{sym}(\text{COO}^-)}$ = vibrações simétricas e assimétricas do grupo COO^- respectivamente $\Delta = [\nu_{\text{anti-sym}(\text{COO}^-)}] - [\nu_{\text{sym}(\text{COO}^-)}]$.

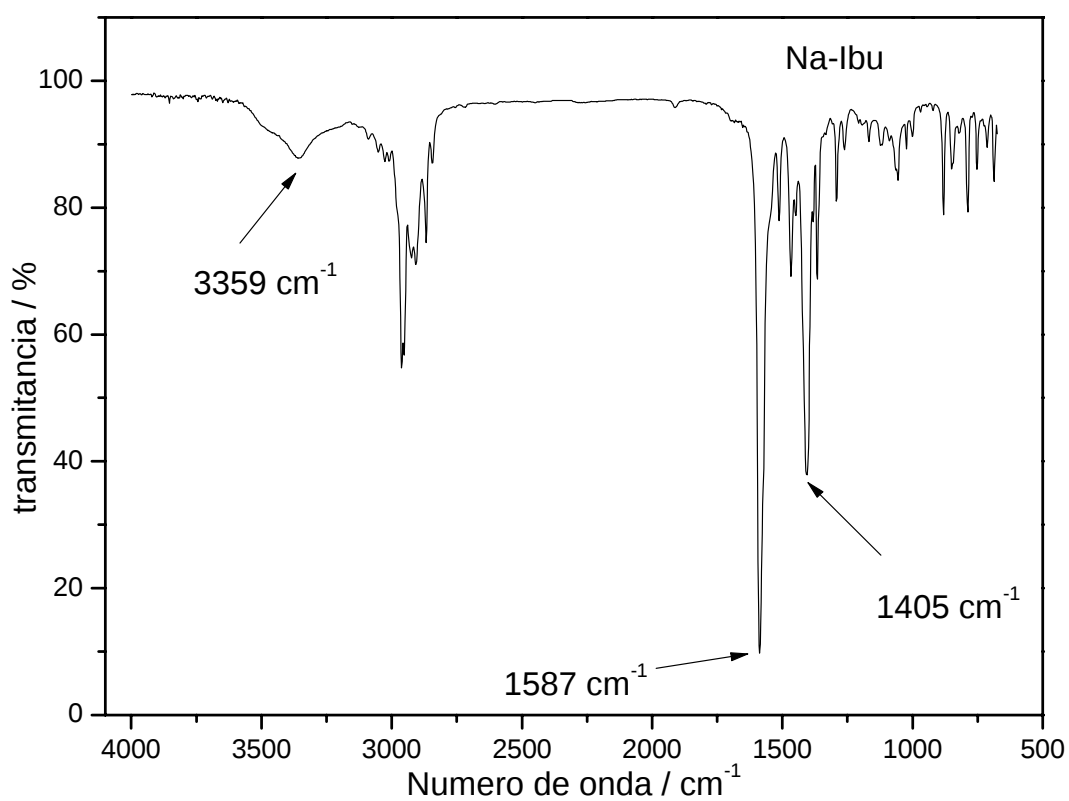


Figura 19: Espectro de Infravermelho do Sal de Sódio Na(Ibu)

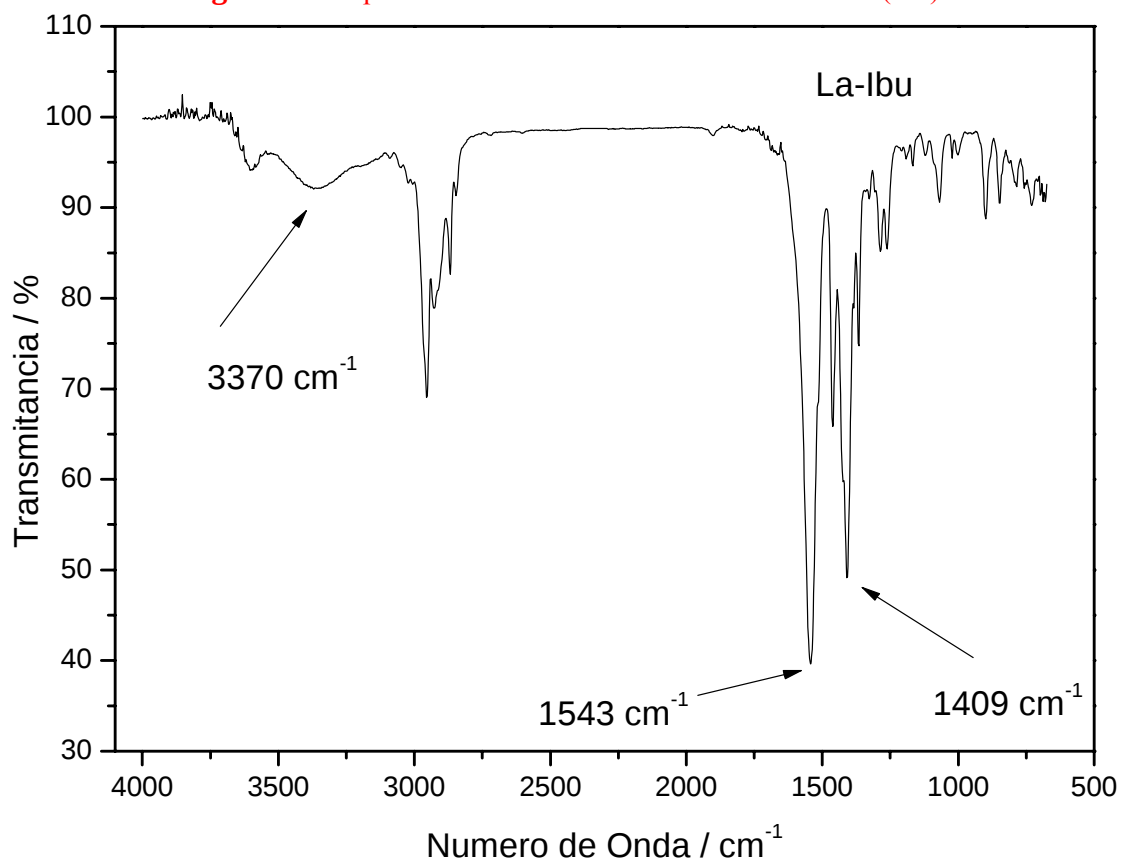


Figura 20: Espectro de Infravermelho do complexo [La(Ibu)₃]·1H₂O

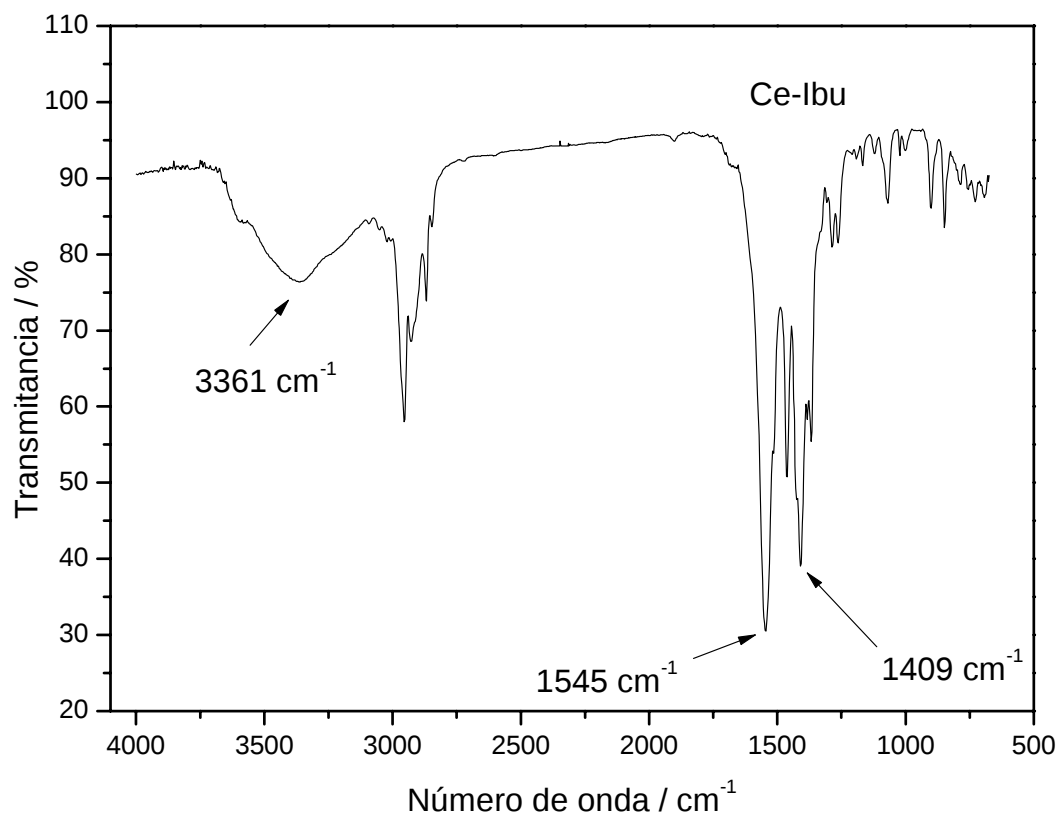


Figura 21: Espectro de Infravermelho do complexo $[\text{Ce}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$

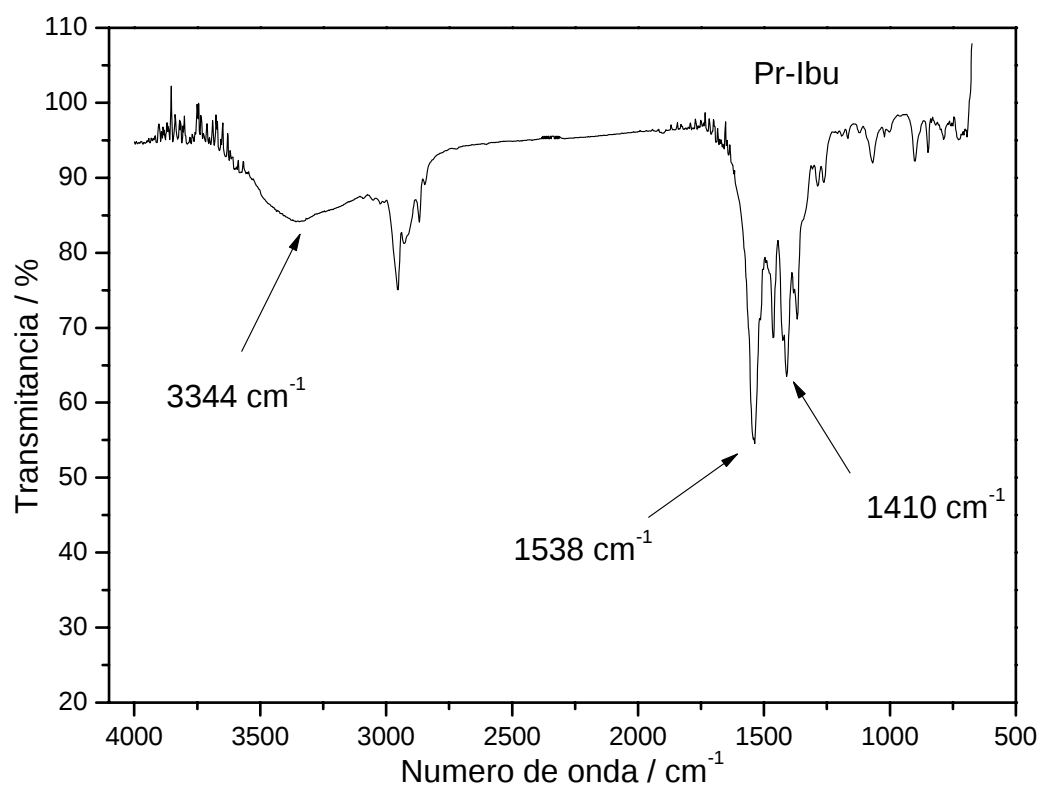


Figura 22: Espectro de Infravermelho do complexo $[\text{Pr}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$

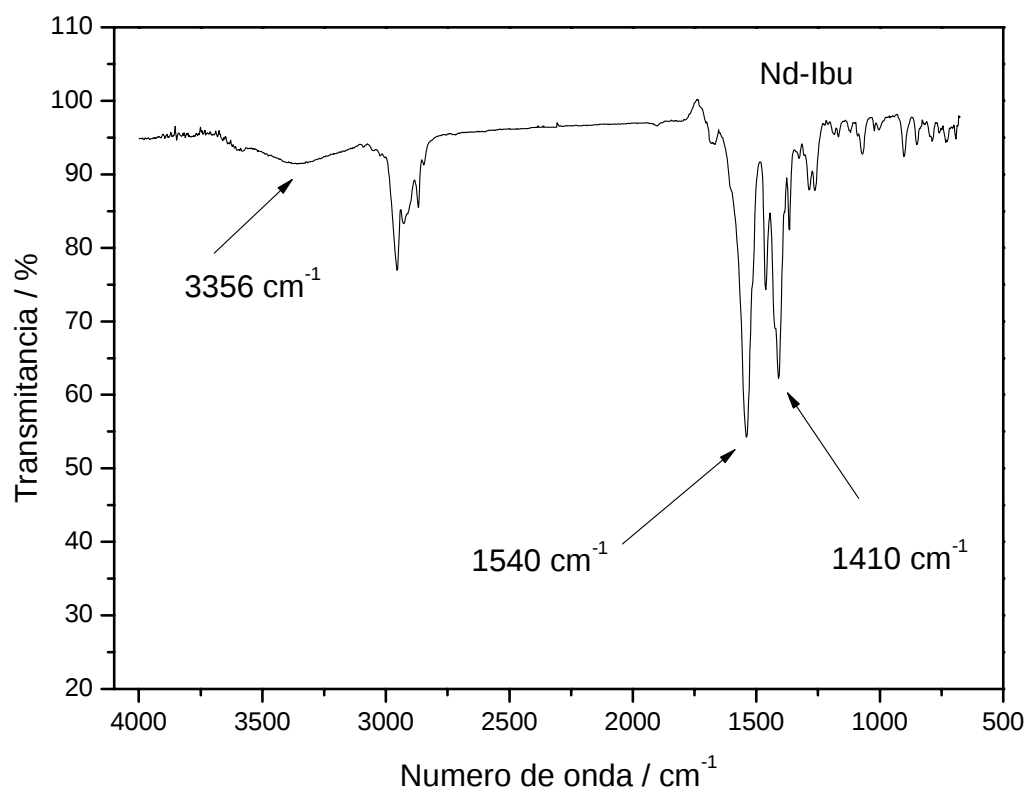


Figura 23: Espectro de Infravermelho do complexo $[\text{Nd}(\text{Ibu})_3] \cdot 1\text{H}_2\text{O}$

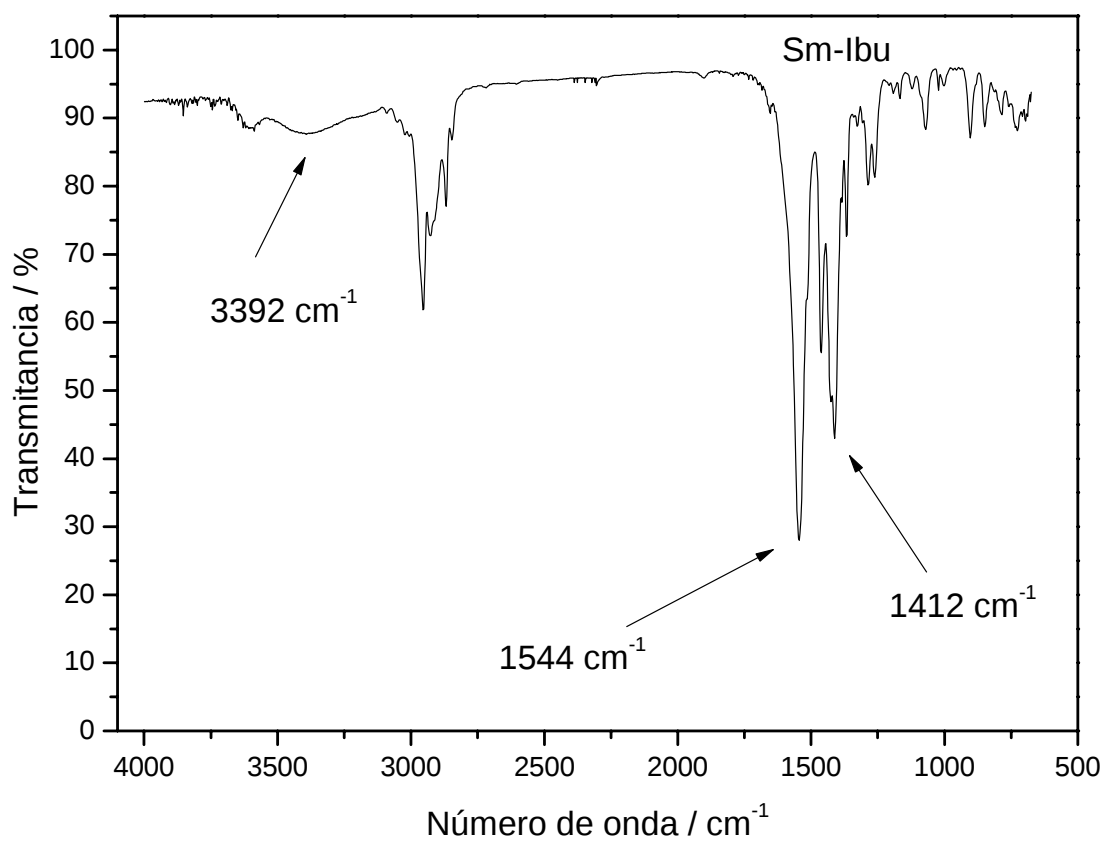


Figura 24: Espectro de Infravermelho do complexo $[\text{Sm}(\text{Ibu})_3] \cdot 1\text{H}_2\text{O}$

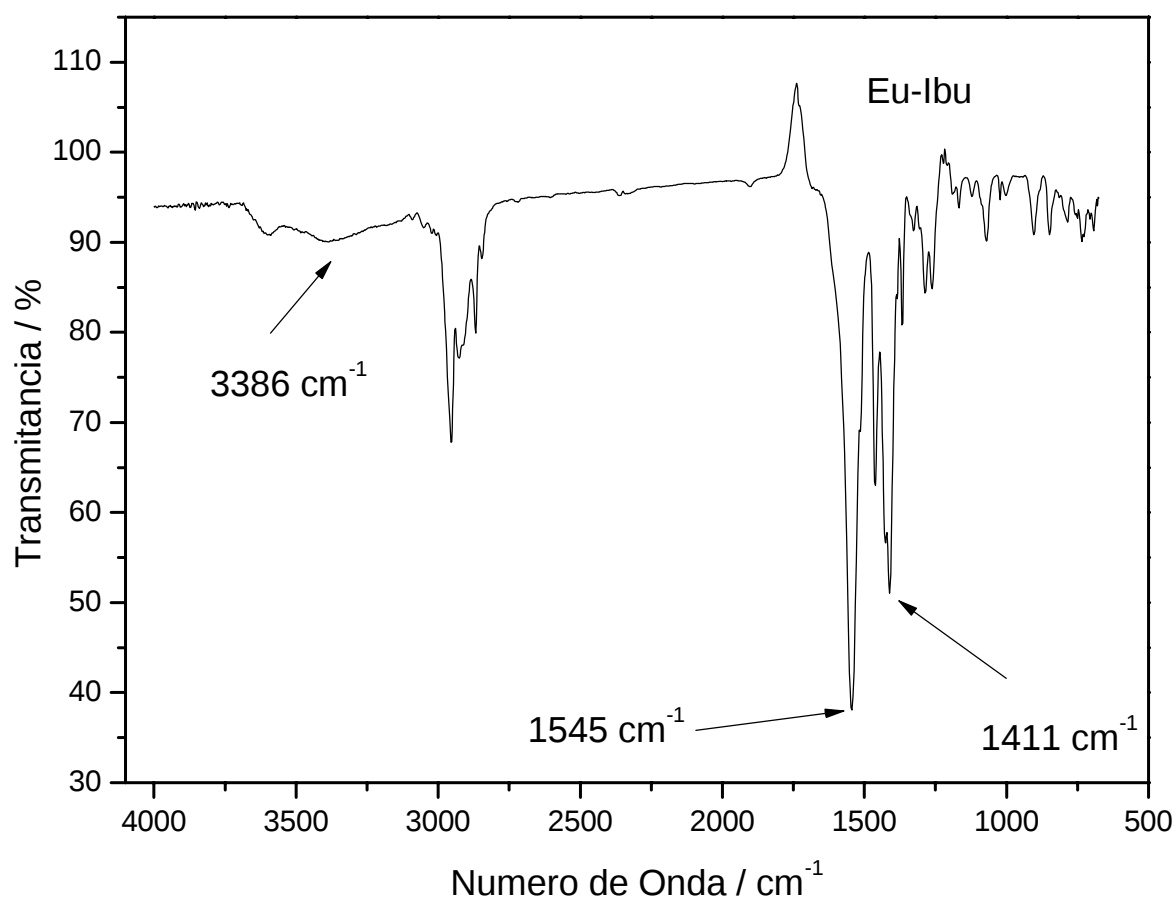


Figura 25: Espectro de Infravermelho do complexo $[\text{Eu}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$

Os espectros simultâneos dos compostos sintetizados e do sal de sódio são mostrados na Figura 26:

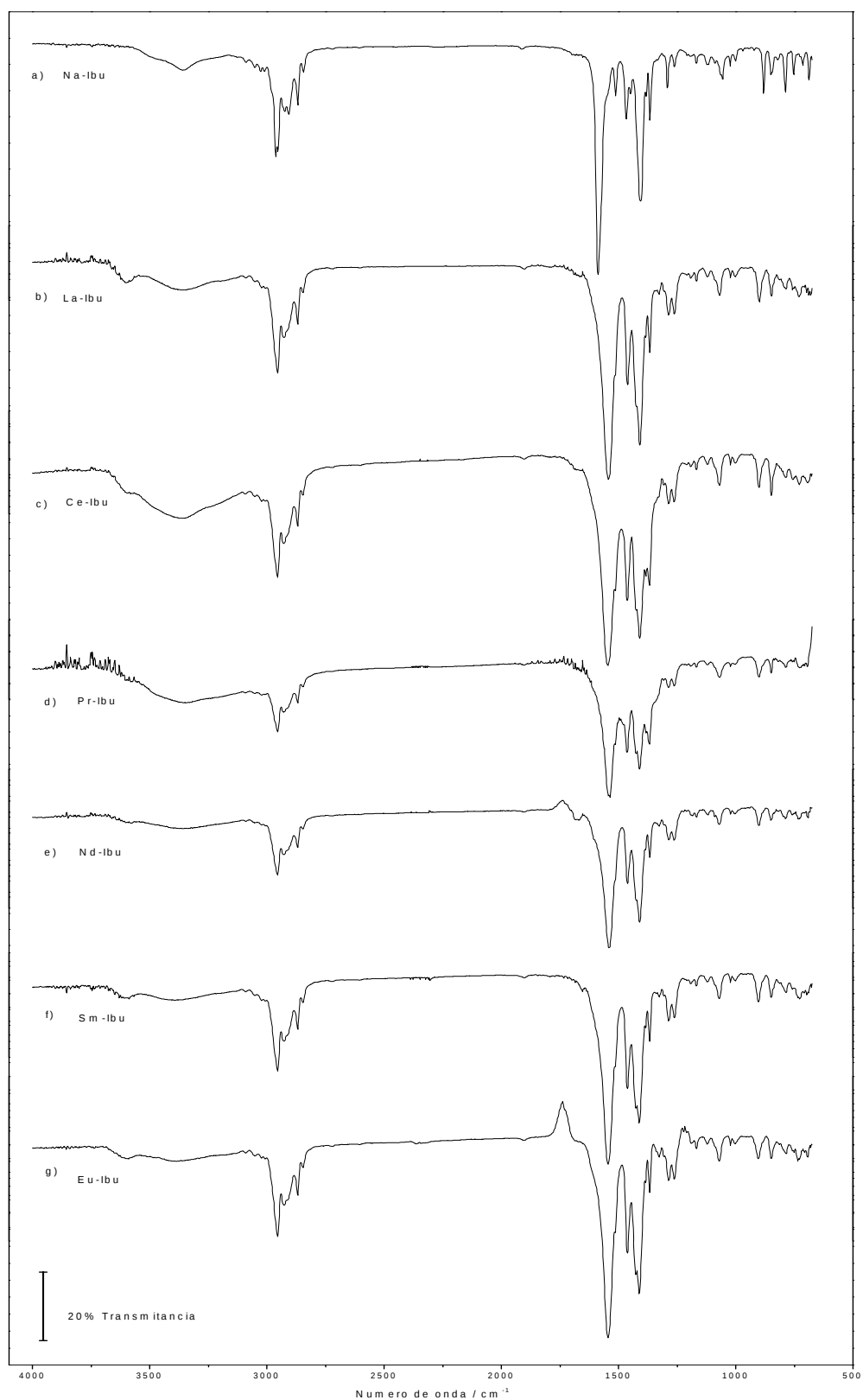


Figura 26: Espectro Simultâneo de Infravermelho (a) Sal de sódio, (b) $[\text{La}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$, (c) $[\text{Ce}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$, (d) $[\text{Pr}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$, (e) $[\text{Nd}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$, (f) $[\text{Sm}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$, (g) $[\text{Eu}(\text{Ibu})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$

5. CONCLUSÃO

5 CONCLUSÃO

As curvas TG-DTA forneceram informações sobre a estequiometria, estabilidade térmica e decomposição térmica dos compostos sintetizados possibilitando estabelecer assim uma fórmula geral para os compostos $\text{Ln}(\text{L})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, onde $\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}$ e Eu , $\text{L} = \text{Ibuprofeno}$ e $n = \text{n}^\circ$ de moléculas de água de hidratação.

As Curvas DSC obtidas forneceram informações sobre a entalpia de desidratação dos compostos de samário e európio. Como citados na discussão, as possíveis causas para a não detecção do pico de desidratação dos demais compostos pode ter sido a massa utilizada, razão de aquecimento, granulometria da amostra e cadinho fechado. Devido a esses diversos fatores não houve formação do pico e a entalpia de desidratação não pôde ser calculada.

A curva DSC também mostrou um evento no composto de neodímio. Foi sugerido que esse evento se trata de uma possível descarboxilação oxidativa, caracterizado pelo grande pico exotérmico evidenciado na curva.

Analisando os espectros de infravermelho, mais precisamente a banda de vibração simétrica e assimétrica do grupo carboxilato, foi sugerida que a coordenação que ocorre entre o metal e o ligante é de forma bidentada em ponte. Através do espectro de infravermelho também pôde ser visto a banda de absorção característica de ligações OH de moléculas de água, reforçando o resultado obtido pelas curvas TG-DTA.

A titulação complexométrica com EDTA foi utilizada como técnica complementar da TG-DTA, a fim de se confirmar através da quantidade de metal, a estequiometria do composto formado.

Por fim, os complexos apresentaram um bom comportamento na reação de complexação, possibilitando assim um posterior estudo da parte bioquímica dos complexos, ou seja, o mecanismo de ação para o qual é proposto.

6. *REFERÊNCIAS*

6 REFERÊNCIAS

- 1- Marques, L.; *O Ibuprofeno: Um fármaco com sucesso*. Universidade de Évora – Departamento e Centro de química. Disponível em: http://www.videos.uevora.pt/quimica_para_todos/qpt_ibuprofeno.pdf, acessado em: **10/09/2012**
- 2- Martindale. *The Complete Drug Reference*. 33ª edição, **(2002)**, pág 47.
- 3- Kummer, C.L.; Coelho, T. C.R. B.; *Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais*. Revista Brasileira de Anestesiologia, Vol. 52, Nº 4, Julho - Agosto, **(2002)**
- 4- Mackenzie, R.C. *Nomenclature in thermal-analysis*. Thermochim. Acta 28 (1) 1, **(1979)**.
- 5- Silva, E.C.; Paola, M.V.R.V.; Matos, J.R. *Análise Térmica aplicada à cosmetologia*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol. 43, n. 3, jul./set., **(2007)**.
- 6- Wendlandt, W.W. *Thermal Analysis*. 3rd Ed. John Wiley Interscience, New York, N.Y., **(1986)**.
- 7- Carstensen, J.T. *Advanced Pharmaceutical Solids*. In: Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series, Volume 110. SWARBRICK, J. (Ed.), Marcel Dekker, New York, N.Y., **(2001)**.
- 8- Giron, D.; Mutz, M.; Garnier, S. *Journal of Thermal Solid-state of pharmaceutical compounds*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. **(2004)**, 77(2), 709-747.
- 9- Giron, D.; *Characterization of salts of drug substances*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry **(2003)**, 73(2), 441-45.

- 10- Giron, D.; *Characterization of pharmaceuticals by thermal analysis*. American Pharmaceutical Review **(2000)**, 3(2), 53-54, 56, 58-61.
- 11- Giron, D.; *Investigations of polymorphism and pseudo- polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry **(2001)**, 64(1), 37-60.
- 12- Defossement, G.; Randzio, S.; Legendre, B.; *Identification of an enantiotropic system with hindered multiphase transitions. Reexamination of polymorphism in carbamazepine*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry **(2007)**, 89(3), 751-755.
- 13- Cilurzo, F.; Selmin, F.; Liberti, V.; Montanari, L.; *Thermal characterization of poly(lactide-co-glycolide) microspheres containing bupivacaine base polymorphs*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry **(2005)**, 79(1), 9-12.
- 14- Shmeis, Rama A.; Krill, Steven L.; *Weak solid-solid transitions in pharmaceutical crystalline solids detected via thermally stimulated current*. Thermochimica Acta **(2005)**, 427(1-2), 61-68.
- 15- -SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; *Identificação espectroscópica de compostos orgânicos*. 6. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2000, pág 67-69, 90.
- 16- Deacon, G. B.; Phillips, R. J.; *Relationships Between the Carbon-Oxygen Stretching Frequencies of Carboxylato Complexes and the Type of Carboxylate Coordination*. Coordination Chemistry Reviews, 227-250, **(1980)**.
- 17- IONASHIRO, M.; GRANER, C. A. F.; ZUANON NETTO, J.; *Titulação complexométrica de lantanídios e ítrio*. Eclet. Quim., v. 8, p. 37-40, **(1983)**.

- 18- Abrão, Alcídio; *Química e tecnologia das terras-raras*. Rio de Janeiro: CETEM/CNPq, (1994), pág. 1, 5, 39, 117.

- 19- Heffeter, P.; Jakupec M. A.; Körner, W.; Wild, S.; von Keyserlingk, N. G.; Elbling, L.; Zorbas, H.; Korynevskaya, A.; Knasmüller, S.; Sutterlüty, H.; Micksche, M.; Keppler, B. K.; Berger, W.; *Anticancer activity of the lanthanum compound [tris(1,10-phenanthroline)lanthanum(III)]trithiocyanate (KP772; FFC24)*. *Biochemical pharmacology* (2006), 71, 426-440.

- 20- Kostova, I.; Trendafilova, N.; Momekov, G.; *Theoretical, spectral characterization and antineoplastic activity of new lanthanide complexes*. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* (2008), 22, 100–111.

- 21- X.,U Dongfang, MA Shuzhi, DU Guangying, HE Qizhuang, SUN Dazhi.; *Synthesis, characterization, and anticancer properties of rare earth complexes with Schiff base and o-phenanthroline*. *Journal of rare earths* (2008), 26, 643-647.

- 22- Sessler, J. L.; Dow, W. C.; Connor, D. O.; Harriman, A.; Hemmi, G.; Mody, T. D.; Miller, R. A.; Qing, F.; Springs, S.; Woodburn, K.; Young, K. W.; *Biomedical applications of lanthanide (III) texaphyrins Lutetium (III) texaphyrins as potential photodynamic therapy photosensitizers*. *Journal of Alloys and Compounds* (1997), 249, 146-152.

- 23- Yang, Z. Y.; Wang, Y.; Wang, Y.; *Study on synthesis, structure, and DNA-binding of lanthanide complexes with 2-carboxylbenzaldehyde thiosemicarbazone*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2007), 17, 2096–2101.

- 24- Woods, M.; Kovacs, Z.; Sherry, A. D.; *Targeted Complexes of Lanthanide(III) Ions as Therapeutic and Diagnostic Pharmaceuticals*. *Journal of Supramolecular Chemistry* (2002), 2, 1–15.

- 25- Vivian Wing-Wah Yam; Kenneth Kam-Wing Lo.; *Recent advances in utilization of transition metal complexes and lanthanides as diagnostic tools*. Coordination Chemistry Reviews. **(1998)**, 184, 157–240.
- 26- Gállico, D. A.; Holanda, B. B.; PERPÉTUO, G. L.; SCHNITZLER, E. ; TREU-FILHO, O. ; BANNACH, G.; *Thermal and spectroscopic studies on solid Ketoprofen of lighter trivalent lanthanides*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v. 108, p. 371-379, **(2012)**.