



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE BAURU - FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

RENAN BARRACH GUERRA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO DE LANTÂNIO (III) E
INDOMETACINA NO ESTADO SÓLIDO.**

BAURU (SP)

2012

RENAN BARRACH GUERRA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO DE LANTÂNIO (III) E
INDOMETACINA NO ESTADO SÓLIDO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Licenciatura em 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

Guerra, Renan B.

Síntese e Caracterização do Complexo de Lantânio (III) e Indometacina no Estado Sólido. / Renan Barrach Guerra, 2012. 61p.

Orientador: Prof. Dr. Gilbert Bannach.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação)- Universidade Estadual Paulista, Licenciatura em Química. Faculdade de Ciências, Bauru, 2012.

1. Análise Térmica 2. Indometacina 3. Lantânio.

RENAN BARRACH GUERRA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO DE LANTÂNIO (III) E
INDOMETACINA NO ESTADO SÓLIDO.**

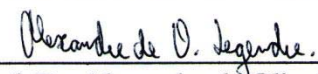
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Licenciatura em Química da
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Licenciado em Química.

Aprovado em 28 de Novembro de 2012.

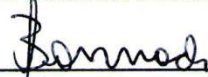
Banca Examinadora



Prof. Dr. Mário Sérgio Galhiane.
Universidade Estadual Paulista – UNESP.



Prof. Dr. Alexandre de Oliveira Legendre.
Universidade Estadual Paulista – UNESP.



Prof. Dr. Gilbert Bannach.
Universidade Estadual Paulista – UNESP.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meu pai, Francisco Reinaldo Guerra pelo apoio ilimitado, por acreditar e nunca duvidar de mim e à minha mãe Ana Maria Haddad Barrach pela ajuda durante os anos de graduação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus familiares, meu irmão Allan, minha mãe Ana Maria pelo carinho e apoio, minhas tias Leila, Regina, Fátima e a minha avó Suad, pelo incentivo. Agradeço novamente ao meu pai pela confiança na minha vontade em estudar e a minha namorada, Karina Tozze, pela companhia e ajuda durante os anos de graduação. Agradecimento aos meus amigos, Claudio e Amanda, Guilherme, Vinícius, Samuel e Izabela, Bruno, Danilo e Juliano pela amizade de longos anos e por me ajudarem a manter a paz e tranquilidade durante o longo curso.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Gilbert Bannach, pela oportunidade de realizar trabalho de iniciação científica que resultou neste trabalho de conclusão de curso. 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 e Renan Fugita, além daqueles que estiveram ao meu lado durante a graduação, em especial A.c. Ângelo, Aloisio, Boshiro, Gyl, Marquinho, Jéssica, Letícia, Pâmela, Xicão por toda amizade, e por deixarem os 5 anos de graduação mais fáceis.

Aos professores de graduação Aguinaldo Robinson de Souza, Antônio Carlos Dias Ângelo, Fenelon Martinho Lima Pontes, João Roberto Fernandes, Lucídio de Sousa Santos, Luiz Carlos da Silva Filho, Manoel Lima de Menezes, Mário Sérgio Galhiane, Sandra Regina Rissato e Valdecir Farias Ximenes pela grande contribuição na minha formação, além da dedicação e atenção.

“A vida sem ciência é uma espécie de morte.”

Sócrates

RESUMO

Neste trabalho, o fármaco indometacina, um anti-inflamatório não esteroide derivado de ácido Indolacético, e o complexo de indometacina com o lantânio (III) no estado sólido foi caracterizado pelos métodos termoanalíticos Termogravimetria (TG), Análise Térmica Diferencial (DTA), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), bem como difratometria de raios X pelo método do pó (DRX), espectroscopia vibracional de refletância na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e titulação complexométrica com EDTA. Baseado nos dados das curvas de TG, foi possível determinar a estequiometria do complexo como $\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ onde Ind representa o fármaco Indometacina. Os resultados das análises térmicas forneceram informações sobre a estabilidade térmica, entalpia de desidratação e o comportamento térmico do complexo e do fármaco. Utilizando o espectro de infravermelho e com o auxílio de cálculos teóricos pode-se sugerir que o metal está coordenado de modo bidentado ao fármaco pelo grupo carboxilato da indometacina.

Palavras chave: Indometacina, Análise Térmica, Lantânio, Espectroscopia de Infravermelho.

ABSTRACT

In this study, the drug indomethacin, a non-steroidal anti-inflammatory indoleacetic acid derivative and the complex of indomethacin and lanthanum (III) in solid form were synthesized and characterized by Thermogravimetry (TGA), Differential Thermal Analysis (DTA), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and powder X-ray diffractometry (XRD), infrared vibrational spectroscopy by diffuse reflectance (FTIR) and complexometric titration with EDTA. With the TG curves it was possible to determine the stoichiometry of the complex as $\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ where Ind is the drug indomethacin. The result of thermal analyzes provided information on the thermal stability, enthalpy of dehydration and thermal behavior of the compounds. The infrared spectrum and with the aid of theoretical calculations suggests that the indomethacin is coordinated by the carboxylate group in the bidentate mode.

Keywords: Indomethacin, Thermal Analysis, Lanthanum, Infrared spectroscopy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Publicações contendo o tema “indomethacin” entre 2001 a 2011.	14
Figura 2. Fórmulas estruturais: (a) Ácido Indolacético, (b) Indometacina, (c) Sulindaco.	19
Figura 3. Comparação dos riscos relativos sobre o trato gastrointestinal [1].	19
Figura 4. Formula estrutural do tiocianato de [tris(1,10-fenantrolina)lantânio(III)] [2].	20
Figura 5. Fármaco comercializado - Cu-Algesic.	21
Figura 6. Exemplo de curva TG/DTG.	23
Figura 7. Exemplo de curva TG-DTA.	24
Figura 8. Exemplo de curva DSC.	24
Figura 9. Espectro eletromagnético.	27
Figura 10. Difratometria pelo método do pó.	28
Figura 11. Difrátômetro Siemens D 5000.	33
Figura 12. Nicolet iS10 da Thermo Scientific.	34
Figura 13. SDT Q600 da TA Instruments.	34
Figura 14. DSC-Q10 da TA Instruments.	35
Figura 15. Curva TG-DTA e TG/DTG da indometacina (massa = 5,5545 mg).	36
Figura 16. Curva DSC da indometacina (massa = 3,655 mg).	37
Figura 17. Espectro de absorção na região do infravermelho da indometacina.	39
Figura 18. Espectro no infravermelho do sal de sódio da indometacina (Na-Ind).	41
Figura 19. Curva TG-DTA composto $\text{La(Ind)}_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ (massa = 5,1826 mg).	44
Figura 20. Curva TG/DTG do composto $\text{La(Ind)}_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ (massa = 5,1826 mg).	45
Figura 21. Curva DSC do complexo $\text{La(Ind)}_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ (massa = 3,0890 mg).	47
Figura 22. Espectros de absorção na região do infravermelho.	48
Figura 23. Exemplo de Coordenação do Metal (La) ao grupo carboxilato.	50
Figura 24. Modelo estrutural da Indometacina otimizado no programa Gaussian 09.	51
Figura 25. Modelo estrutural bidentado (anel de quatro membros) do La(Ind)_3 otimizado no programa Gaussian 09.	52
Figura 26. FTIR teórico e experimental da Indometacina.	52
Figura 27. FTIR teórico e experimental do complexo de Lantânio e Indometacina.	54
Figura 28. Difratograma de raios X do complexo.	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição por categorias, para o ano de 2012, onde “indomethacin” é citado.	15
Tabela 2. Temperatura dos eventos térmicos ($\theta^{\circ}\text{C}$), perdas de massa e pico das temperaturas observadas em cada etapa da curva TG-DTA do composto $\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	45
Tabela 3. Dados analíticos do complexo.	46
Tabela 4. Dados de espectroscopia no I.R. para o sal de sódio de indometacina e seu composto com lantânio.	50
Tabela 5. Dados do infravermelho teórico e experimental para a Indometacina.	53
Tabela 6. Dados do infravermelho teórico e experimental para o $\text{La}(\text{Ind})_3^*$	55

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
2.1	BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.2	ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES	17
2.2.1	A Indometacina.....	18
2.3	APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DE ALGUNS COMPOSTOS DE LANTANÍDEOS.....	20
2.4	APLICAÇÃO FARMACOLÓGICA DE METALOFÁRMACOS DE INDOMETACINA.....	21
2.5	ANÁLISE TÉRMICA	22
2.5.1	Técnicas Termoanalíticas	22
2.5.1.1	Termogravimetria (TG).....	22
2.5.1.2	Termogravimetria Derivada (DTG)	23
2.5.1.3	Análise Térmica Diferencial (DTA).....	24
2.5.1.4	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	24
2.5.2	Aplicação de Análise Térmica a Fármacos	25
2.5.2.1	Termogravimetria (TG).....	25
2.5.2.2	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	25
2.5.2.3	Estabilidade de Fármacos.....	25
2.6	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO	27
2.7	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X.....	28
2.7.1	Difração de Raios X.....	28
2.7.2	Método do pó.....	28
2.8	CÁLCULOS TEÓRICOS	29

3	OBJETIVOS.....	30
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
4.1	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	31
4.1.1	Preparo das soluções dos íons metálicos.....	31
4.1.2	Preparo do sal de sódio de indometacina (Na-Ind)	31
4.1.3	Preparo do complexo indometacina com lantânio no estado sólido	32
4.1.4	Complexometria com EDTA	32
4.1.5	Difratometria de raios X pelo método do pó.....	33
4.1.6	Espectroscopia de refletância na região do infravermelho.....	33
4.1.7	Termogravimetria-Análise Térmica Diferencial simultânea (TG-DTA).	34
4.1.8	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).	35
4.1.9	Cálculos Teóricos.....	35
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
5.1	ANÁLISE DO FÁRMACO	36
5.1.1	Curvas Termogravimétricas e Calorimetria Exploratória Diferencial.....	36
5.1.2	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho do Fármaco.	39
5.2	ESTUDO TÉRMICO DO COMPLEXO	43
5.2.1	Curvas TG-DTA e TG/DTG.....	43
5.2.2	Titulação Complexométrica	46
5.2.3	Calorimetria Exploratória Diferencial.....	47
5.2.4	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho dos Complexos.	48
5.2.5	Cálculos Teóricos.....	51
5.2.6	Difratometria de raios X pelo Método do Pó	55
6	CONCLUSÃO	56
7	BIBLIOGRAFIA.....	57

1 INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios estão entre os medicamentos mais prescritos e utilizados do mundo. A indometacina (Ind) é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) derivada do ácido Indolacético e é considerada inibidora não seletiva das ciclooxigenases COX-1 e 2. Inúmeros complexos de metais e compostos orgânicos, tais como fármacos, vêm sendo sintetizados e tendo suas potencialidades bioquímicas investigadas com maior interesse ao longo dos últimos anos. 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 [1].

Os lantanídeos apresentam uma variedade nos modos de coordenação bastante diversificados e trabalhos na literatura demonstram que um 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 [2]. Encontram-se também na literatura, artigos que ressaltam a vasta aplicação dos anti-inflamatórios, sendo estes utilizados também como agentes antitumorais [3] e [4].

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) [5] e a coordenação de metais a fármacos representa um potencial considerável para aumentar o arsenal de drogas disponíveis para tratamento de uma série de enfermidades [6]. Assim, novas formas farmacêuticas vêm sendo desenvolvidas, não apenas para indometacina, mas também para outros AINE de grande uso terapêutico [7].

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

No período de 2001-2011 foram relatadas em torno de 19.004 referências na literatura (SciFinderWeb) sobre o tema “indomethacin”. Contudo, apesar desta quantidade expressiva de publicações, quase nenhum poucos estudos foram encontrados sobre as propriedades térmicas e síntese de metalofármacos. No ano de 2012, até o momento (30/10/12) foram publicados 1.356 trabalhos sendo que 1178 foram publicados em revistas e 165 são patentes.

Na **Tabela 1** são sumarizadas as principais áreas nas quais o tema indometacina é relatado no ano de 2012. Desta forma este trabalho vem contribuir de maneira significativa com a literatura. Observa-se que, ano a ano, houve um interesse constante pela comunidade científica em pesquisar o tema indometacina (**Figura 1**).

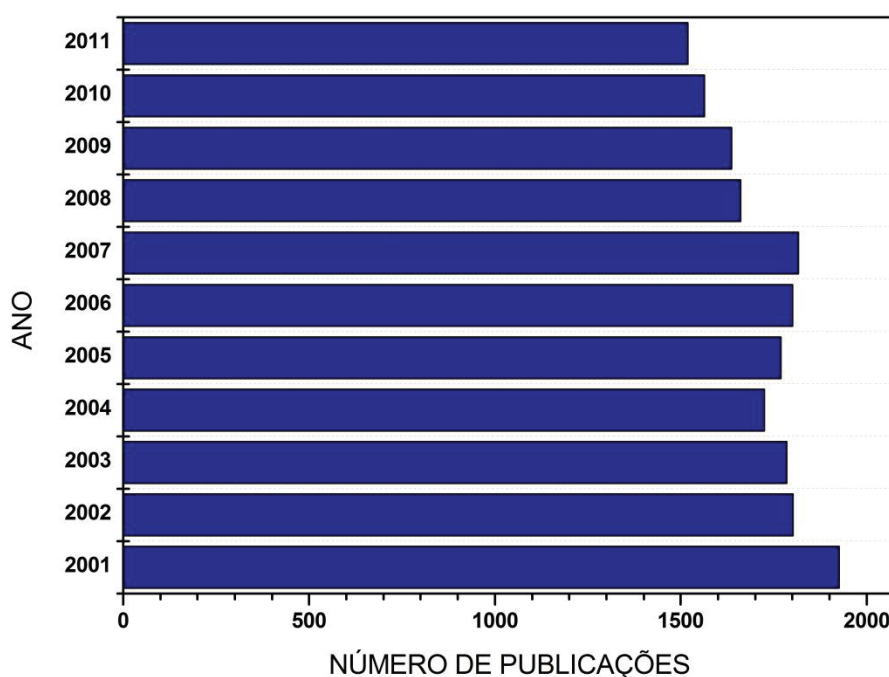


Figura 1. Publicações contendo o tema “indomethacin” entre 2001 a 2011.

(Fonte: SciFinderWeb).

Tabela 1. Distribuição por categorias, para o ano de 2012, onde “indomethacin” é citado.
(Fonte: SciFinderWeb).

Pharmacology	299	Phase Equilibria, Chemical Equilibria, and Solutions	3
Pharmaceuticals	215	Plastics Manufacture and Processing	3
Mammalian Hormones	36	Radiation Biochemistry	3
Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom)	22	Amino Acids, Peptides, and Proteins	2
Immunochemistry	21	Animal Nutrition	2
Mammalian Biochemistry	21	Crystallography and Liquid Crystals	2
Mammalian Pathological Biochemistry	20	Essential Oils and Cosmetics	2
Biochemical Methods	11	Nonmammalian Biochemistry	2
Heterocyclic Compounds (One Hetero Atom)	10	Agrochemical Bioregulators	1
Toxicology	9	General Biochemistry	1
Water	8	General Organic Chemistry	1
Pharmaceutical Analysis	7	Industrial Carbohydrates	1
Plant Biochemistry	6	Magnetic Phenomena	1
Biochemical Genetics	5	Optical, Electron, and Mass Spectroscopy and Other Related Properties	1
Waste Treatment and Disposal	5	Organic Analytical Chemistry	1
Biomolecules and Their Synthetic Analogs	4	Organometallic and Organometalloidal Compounds	1
Enzymes	4	Physical Organic Chemistry	1
Benzene, Its Derivatives, and Condensed Benzenoid Compounds	3	Plastics Fabrication and Uses	1
Chemistry of Synthetic High Polymers	3		

Dentre os trabalhos publicados de indometacina, Rusu et al. [8], estudaram a cinética na reação de síntese da indometacina e as reações associadas a decomposição térmica e propuseram um mecanismo para o processo de síntese da Indometacina. Chen et al. [9] analisaram a reação entre indometacina e bicarbonato de sódio utilizando espectroscopia no infravermelho e atribuíram as bandas de absorção para os grupos ácido carboxílico e amida carbonila para as formas α e γ -Indometacina além da banda de estiramento assimétrico para o sal de sódio da indometacina tri-hidratada. Tong et al. [10] estudaram a influência do contra íon na temperatura de transição vítrea e atribuíram as bandas de absorção para indometacina e complexos amorfos de metais alcalinos. Outros trabalhos foram publicados com síntese de metalofármacos de indometacina: Morgan et al. [11] prepararam e caracterizaram complexos de indometacina e cobre e Del Arco et al. [12] intercalaram o fármaco Indometacina na estrutura da Hidrotalcita (Mg-Al-OH, usado como antiácido); Williams et al. [4] sintetizaram e caracterizaram o complexo de vanádio e indometacina e estudaram as propriedades farmacológicas do complexo, além de sugerirem a coordenação do ligante ao metal por meio da atribuição das bandas de infravermelho, concluindo que não há interação entre o grupo amida C=O da indometacina com este metal devido a não alteração da banda de absorção para o sal de sódio e o complexo. Dillon et al. [13] estudaram a ação anti-inflamatória, toxicidade gastrointestinal e atividade da superóxido dismutase para complexos de indometacina com cobre e zinco e concluíram que as toxicidades gastrointestinais associadas com a administração do complexo de Zinco-Indometacina e Cobre-Indometacina são muito mais baixas do que o do o fármaco não complexado.

Entre outros trabalhos publicados, encontrados na literatura estão: síntese com outros metais, modificação do fármaco, intercalação com outros compostos e preparação de co cristais com indometacina. Estes trabalhos demonstram o interesse da comunidade científica neste fármaco.

2.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os compostos anti-inflamatórios não esteroides estão entre os agentes farmacológicos mais utilizados na prática médica 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, liberado a partir de fosfolipídios de membrana através da enzima fosfolipase A2, a qual pode ser ativada por diversos estímulos (químico, inflamatório, traumático) e apresenta papel regulador chave na fisiologia celular [3].

Quando ocorre um dano celular, ou quando a ativação de receptores ocorre, o ácido araquidônico é liberado pela membrana fosfolipídica através da enzima fosfolipase A2. Na etapa seguinte a PGH2-sintase, uma enzima de duplo papel que atua tanto como ciclooxigenase (COX) como endoperoxidase, metaboliza o ácido araquidônico em prostaglandinas (PGs) instáveis, chamadas de G2 e H2. A PGH2 é transformada em prostanóides estáveis, como as PGE2, prostaciclina (PGI2), tromboxano (TX)A2, PGD2 e PGF2 α por isomerasas e sintases específicas presentes nos tecidos. Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos a partir do araquidonato ao acetilar um resíduo específico de serina na 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 [1].

O termo COX deve-se ao seu proposto mecanismo de ação consistir na formação de peróxidos bicíclicos (endoperóxidos) a partir da oxigenação de ácidos graxos poli-insaturados. 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 [3].

Apesar de a COX ter sido identificada há mais de 20 anos, o maior progresso no entendimento de suas funções aconteceu na última década. O impulso nas pesquisas advém do fato dos AINEs terem comprovada eficácia em diversas indicações terapêuticas e, contudo, apresentarem consideráveis efeitos colaterais, principalmente gastrointestinais [3].

Os efeitos colaterais da administração dos AINEs variam dependendo da natureza específica do fármaco. Os efeitos de indometacina, naproxeno, ibuprofeno, nimesulida, e diclofenaco no tecido do estômago de ratos foram investigados. Observou-se que a indometacina causou o maior dano ao tecido gástrico. Por outro lado, o diclofenaco induziu as lesões menores, naproxeno e ibuprofeno acarretaram dano moderado ao tecido gástrico, enquanto para a nimesulida não foi constatado nenhum dano significativo [1].

2.2.1 A Indometacina

A indometacina, assim como o sulindaco, é um anti-inflamatório não esteroide derivada do ácido indolacético (**Figura 2**), e está relacionada como inibidora da atividade da enzima ciclooxigenase para provocar uma diminuição da formação de precursores das prostaglandinas e dos tromboxanos, a partir do ácido araquidônico. Os efeitos analgésicos podem implicar o bloqueio da geração do impulso doloroso mediante uma ação periférica por inibição da síntese das prostaglandinas. Como antidismenorréico, diminui as contrações e aumenta a perfusão uterina, alivia a dor isquêmica e a espasmódica. A indometacina diminui a aderência e inibe a agregação plaquetária. Na administração oral, absorvem-se de forma rápida e completa, 90% da dose em 4 horas, pode deslocar os hipoglicemiantes orais de sua união às proteínas, originando um aumento do efeito hipoglicemiante. Metaboliza-se no fígado, excretando-se 60% da dose pela urina (10 a 20% como indometacina inalterada) e 33% por via biliar (1,5% como indometacina inalterada). Excreta-se também no leite materno e não é dialisável [14-16].

Resumidamente, a Indometacina é um anti-inflamatório não esteroide derivado do ácido indolacético, sendo um inibidor não seletivo das enzimas COX-1 e COX-2 e apresenta toxicidade alta em comparação com outros AINEs, o que acarreta alto risco na sua aplicação, sendo utilizada somente em casos específicos, uma vez considerados os prós e contras do tratamento. A **Figura 3** (da referência [1]) compara o risco relativo na utilização de alguns AINEs.

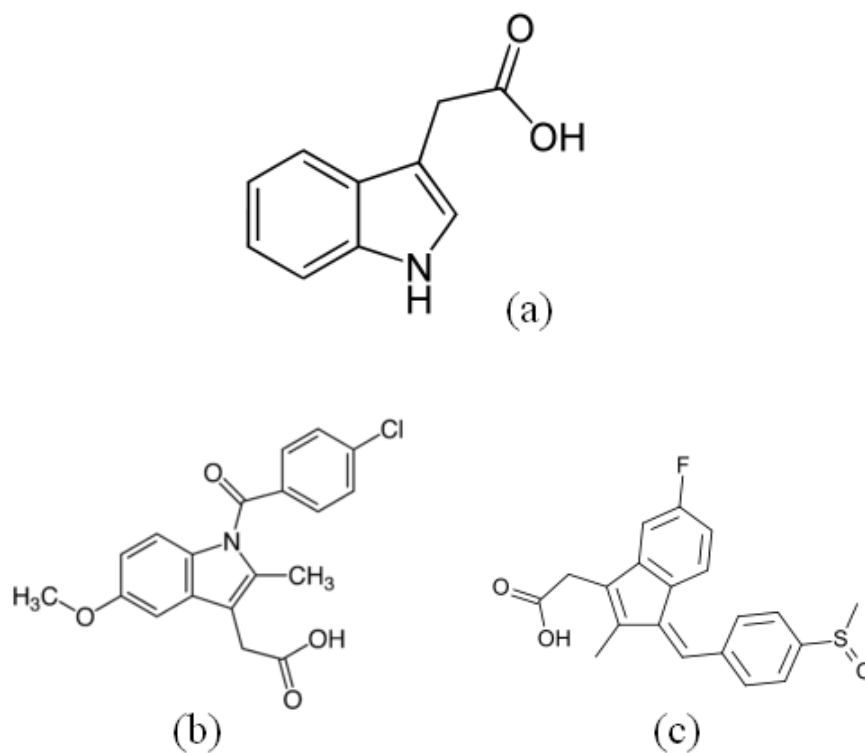


Figura 2. Fórmulas estruturais: (a) Ácido Indolacético, (b) Indometacina, (c) Sulindaco.

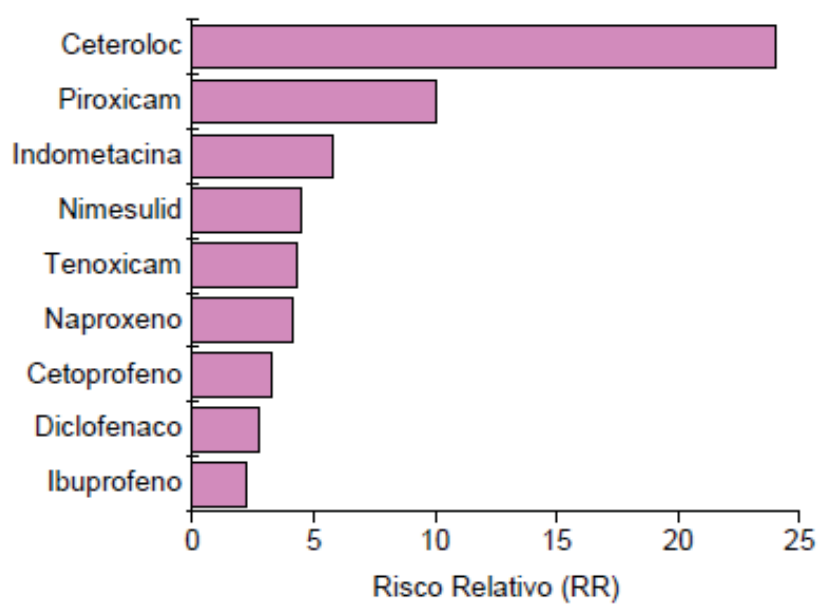


Figura 3. Comparação dos riscos relativos sobre o trato gastrointestinal [1].

2.3 APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DE ALGUNS COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS

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. Nos sistemas biológicos os íons lantanídeos, todavia, interagem com materiais biológicos em rotas específicas, substituindo os íons cálcio, bem como outros íons, tais como Zn(II), Mg(II), Fe(II) e Fe(III) [17].

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 [17].

Heffeter et al. [2], investigaram as propriedades anticancerígenas do composto tiocianato de [tris(1,10-fenantrolina)lantânio(III)], **Figura 4**. 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.

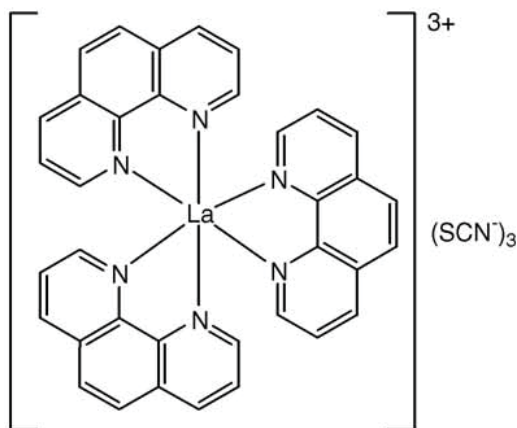


Figura 4. Fórmula estrutural do tiocianato de [tris(1,10-fenantrolina)lantânio(III)] [2].

2.4 APLICAÇÃO FARMACOLÓGICA DE METALOFÁRMACOS DE INDOMETACINA

As atividades anti-inflamatória, analgésica e ulcerogênica *in vivo* de sistemas contendo indometacina foram pesquisadas, e os resultados mostraram que a intercalação do complexo Cu-Indo no hidróxido duplo lamelar (HDL) favorece sua estabilização, contribuindo para potencializar a sua atividade farmacológica [1].

Atualmente, encontra-se no mercado um complexo de cobre e indometacina contendo N,N – Dimetilformamida como ligante axial, $[\text{Cu}_2(\text{Ind})_4(\text{Dmf})_2]$, 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 [13]. É importante ressaltar que a Indometacina não pode ser administrada em cães, pois provoca uma hemorragia fatal, já o complexo Cu-Ind pode ser administrado em doses terapêuticas indicadas.



Figura 5. Fármaco comercializado - Cu-Algesic.

(Fonte: www.naturevet.com.au/productimage/products/a6e86_Cu-Algesic-Tabs-Lge.jpg. Acessado: 26/11/12).

A inibição da COX-2 tem demonstrado interferir com tumorigênese e apoptose, podendo ser opção terapêutica e quimiopreventiva para pacientes com outros tipos de neoplasias [3]. 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 [4].

2.5 ANÁLISE TÉRMICA

A análise térmica foi definida por Mackenzie [22] como um conjunto de técnicas nas quais se acompanha a variação de uma propriedade física da amostra, enquanto esta é submetida a uma programação controlada de temperatura.

A definição aceita de Análise Térmica, como pela Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria (ICTAC) é:

“Um grupo de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida como função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura” [18,19].

Os métodos Termoanalíticos são amplamente utilizados para verificar a estequiometria, decomposição térmica, estabilidade térmica, polimorfismo, reações no estado sólido, formulações de drogas, pureza, entre outras propriedades [20, 21].

A Termogravimetria (TG) acompanha 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 [23].

2.5.1 Técnicas Termoanalíticas

2.5.1.1 Termogravimetria (TG)

Na Termogravimetria a variação da massa de uma substância é medida em função da temperatura ou do tempo enquanto esta é submetida a uma programação controlada. As termobalanças são instrumentos que permitem a pesagem contínua de uma amostra em função da temperatura, ou seja, à medida que ela é aquecida ou resfriada. As curvas de variação de massa (em geral perda, mais raramente ganho de massa) em função da temperatura, permite tirar conclusões sobre a estabilidade térmica da amostra, sobre a composição e estabilidade dos compostos intermediários e sobre a composição de resíduo.

Os componentes fundamentais das termobalanças modernas são: balança registradora, forno, suporte de amostra e sensor de temperatura, programador da temperatura do forno, sistema registrador e controle da atmosfera do forno [24].

É comum encontrar-se a notação TGA ao invés de TG. Esta notação (TGA – Thermogravimetric Analysis ou Análise Termogravimétrica) é utilizada para que não ocorra confusão com a sigla de transição vítrea, T_g , devido ao seu precedente histórico [24].

2.5.1.2 Termogravimetria Derivada (DTG)

Na Termogravimetria, a massa da amostra (m), é continuamente registrada como função da temperatura (T) ou tempo (t).

$$m = f(T \text{ ou } t)$$

Portanto, nas curvas TG, os desníveis em relação ao eixo das ordenadas correspondem às variações de massa sofridas pela amostra e permitem obter dados que podem ser utilizados com finalidades quantitativas.

Na Termogravimetria derivada (DTG), a derivada da variação de massa em relação ao tempo (dm/dt) é registrada em função da temperatura ou tempo.

$$dm/dt = f(T \text{ ou } t)$$

Portanto neste método são obtidas curvas que correspondem à derivada primeira da curva TG e nos quais os degraus são substituídos por picos que delimitam áreas proporcionais às alterações de massa sofridas pela amostra [24], como no exemplo da **Figura 6**.

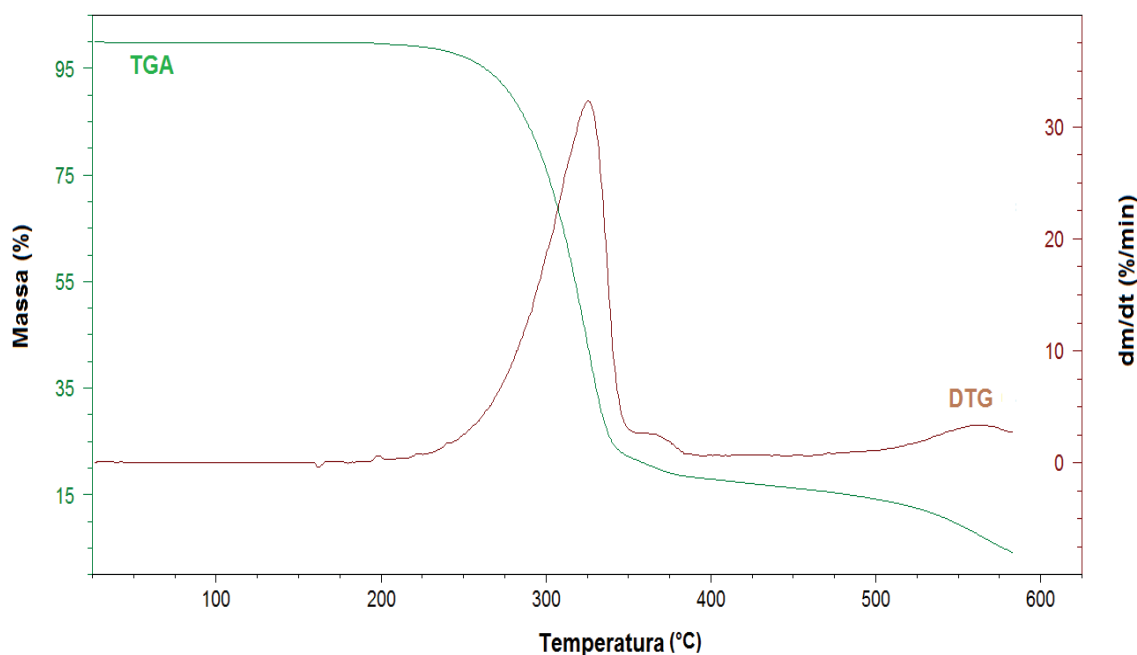


Figura 6. Exemplo de curva TG/DTG.

2.5.1.3 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A Análise Térmica Diferencial (DTA) é uma técnica térmica de medição contínua das temperaturas da amostra e de um material de referência termicamente inerte, à medida que ambos vão sendo aquecidos ou resfriados em um forno. Estas medições de temperatura são diferenciais, pois se registra a diferença entre a temperatura da referência e a da amostra em função da temperatura ou do tempo, dado que o aquecimento ou resfriamento são sempre feitos de modo linear ($dT/dt = \text{cte}$) [24] (exemplo [Figura 7](#)).

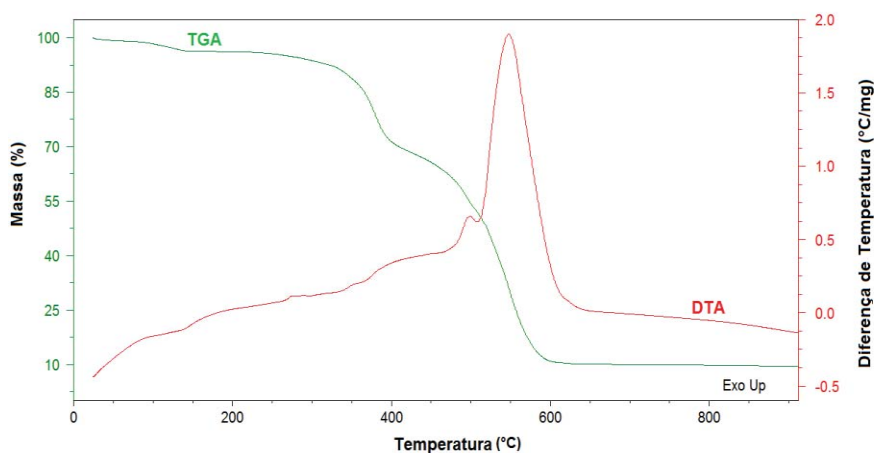


Figura 7. Exemplo de curva TG-DTA.

2.5.1.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) é uma técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência em um calorímetro, em função da temperatura e submetidos a uma programação controlada de temperatura [24].

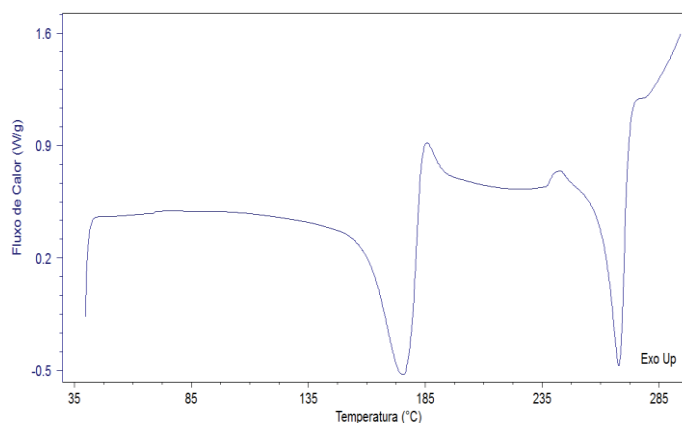


Figura 8. Exemplo de curva DSC.

2.5.2 Aplicação de Análise Térmica a Fármacos

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

2.5.2.1 Termogravimetria (TG)

A determinação da variação da massa para 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 [25].

2.5.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A avaliação do fluxo de calor diferencial referente às variações de capacidade térmica e da entalpia das transições de fase de uma substância em função da temperatura pode ser utilizada para a determinação do ponto e faixa de fusão; determinação da temperatura de sublimação, evaporação e solidificação; determinação da temperatura de transição vítrea; avaliação de polimorfismo, construção de diagrama de fases, 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%) [25].

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. Baseando-se na 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 [25].

2.5.2.3 Estabilidade de Fármacos

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 [26].

Vários métodos para a determinação da estabilidade química de produtos farmacêuticos e para proposição de prazo de validade estão reportados na literatura e alguns são listados a seguir [27]:

Método de Arrhenius: Apresenta uma relação quantitativa entre velocidade de reação e temperatura, dada pela equação de Arrhenius.

Método Empírico: Este método estabelece que a cada aumento de 10 °C de temperatura duplica-se o valor da velocidade de reação. Este método é geralmente utilizado na fase de desenvolvimento.

Método da Tabela de Estabilidade: Este método foi proposto por Lordi e Scoott, sendo útil para predizer aproximadamente prazos de validade.

Método de Amirjahed: Este método calcula o tempo de vida útil, $t_{90\%}$, correspondente a cada temperatura experimental, utilizando a velocidade média de degradação e, a partir desses dados, é elaborado um gráfico pelo qual se obtém o tempo de vida útil por extrapolação.

Análise Térmica: A análise térmica tem sido muito utilizada no controle da qualidade e no desenvolvimento de produtos farmacêuticos.

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 [28].

As técnicas Termoanalíticas apresentam inúmeras vantagens nos estudos de interação entre princípio ativo e excipientes, estudo da cinética de degradação e estabilidade de formas farmacêuticas, entre outras aplicações. As técnicas Termoanalíticas mostram-se extremamente úteis em estudos de estabilidade, possibilitando a escolha das formulações mais estáveis com extrema rapidez, fator desejável especialmente para a indústria farmacêutica [26].

2.6 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO

Os espectros vibracionais no infravermelho por absorção, emissão e reflexão de espécies moleculares podem ser racionalizados supondo-se que todos se originam de diversas variações de energia causadas por transições de moléculas de um estado vibracional ou rotacional de energia para outro. A radiação infravermelha não é energética o suficiente para causar as transições eletrônicas nas moléculas. A absorção de radiação infravermelha está muito restrita a espécies moleculares que têm diferenças de energia pequenas entre vários estados vibracionais e rotacionais [29]. Para absorver radiação infravermelha, uma molécula precisa sofrer uma variação no momento de dipolo como consequência do movimento vibracional ou rotacional. Apenas nessas circunstâncias o campo elétrico alternado da radiação pode interagir com a molécula e causar variações na amplitude de um de seus movimentos [29].

A espectroscopia com transformada de Fourier difere da espectroscopia convencional porque todos os elementos de resolução para um espectro são medidos simultaneamente, reduzindo de forma significativa o tempo necessário para a obtenção de um espectro, para qualquer relação sinal-ruído escolhida [29].

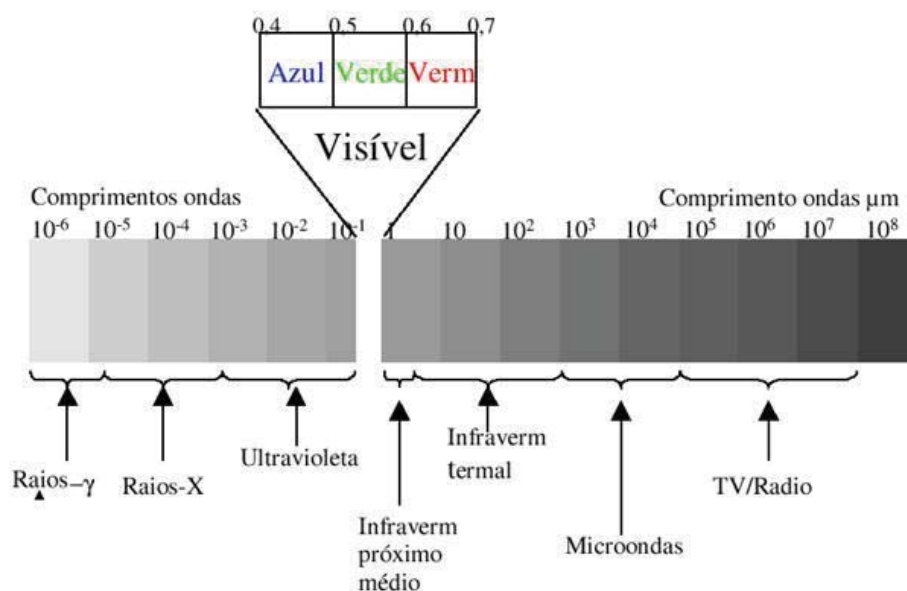


Figura 9. Espectro eletromagnético.

(Fonte: <http://www6.ufrgs.br/engcart/PDASR/imagem2.JPG>. Acessado: 26/11/12).

2.7 DIFRATOMETRIA DE RAIOS X

Os raios X constituem uma radiação eletromagnética de comprimento de onda curto produzida pela aceleração ou desaceleração de elétrons de alta energia ou pelas transições de elétrons dos orbitais internos dos átomos. O intervalo de comprimentos de onda dos raios X vai de cerca de 10^{-5} Å até 100 Å; a espectroscopia de raios X convencional utiliza raios X na região de 0,1 Å até 25 Å ($1 \text{ Å} = 0,1 \text{ nm} = 10^{-10} \text{ m}$) [29].

2.7.1 Difração de Raios X

Da mesma forma que para as outras radiações eletromagnéticas, a interação entre o vetor campo elétrico da radiação X e os elétrons da matéria que a radiação atravessa resulta no espalhamento. Quando os raios X são espalhados pelo ambiente ordenado de um cristal, ocorre a interferência entre os raios espalhados (tanto construtiva quanto destrutiva) porque as distâncias entre os centros espalhadores são da mesma ordem de grandeza que o comprimento de onda da radiação; o resultado é a difração [29].

2.7.2 Método do pó

A difração de raios X também fornece um meio conveniente e prático para a identificação qualitativa de compostos cristalinos. O método de difração de raios X usando amostra policristalina, ou método do pó, é único, porque somente este método analítico é capaz de fornecer informação qualitativa e quantitativa sobre os compostos presentes em uma amostra sólida. Os métodos de raios X de pó estão baseados no fato de que o padrão de difração de raios X é único para cada substância cristalina. Assim, se é encontrada uma concordância exata entre o padrão produzido pela amostra desconhecida e o de uma amostra conhecida, então a identidade química da amostra desconhecida pode ser atribuída [29]. A **Figura 10** mostra o esquema de um difratômetro de raios X pelo método do pó.

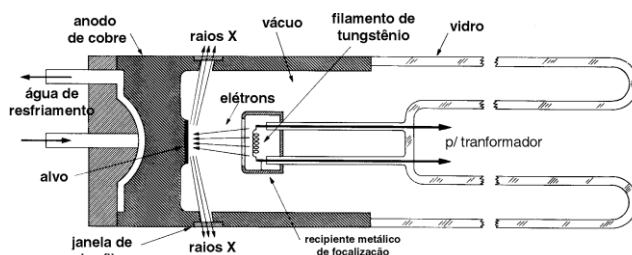


Figura 10. Difratometria pelo método do pó.

(Fonte: <http://s3.amazonaws.com/magoo/ABAAAAAp0AJ-3.png>. Acessado: 26/11/12).

2.8 CÁLCULOS TEÓRICOS

Os cálculos teóricos têm como objetivo à elaboração de modelos estruturais mais prováveis e energeticamente favoráveis dos compostos.

A Modelagem Molecular (MM) compreende um conjunto de ferramentas e métodos computacionais e teóricos que tem como objetivo entender e prever o comportamento de sistemas reais; usadas para descrever e prever estruturas moleculares, propriedades do estado de transição e equilíbrio de reações, propriedades termodinâmicas, entre outras [30].

Esses métodos abrangem estudos de minimização de energia de moléculas, análise conformacional, simulações de dinâmica molecular, entre outros; e são aplicáveis de átomos isolados a biomacromoléculas. Além de fornecer dados estruturais, os cálculos teóricos são usados também com interesse químico e farmacológico, como para computar calores de formação de moléculas, distâncias interatômicas, energias de ionização, densidades eletrônicas atômicas, cargas atômicas líquidas, ordens de ligação, momentos dipolo, entre outros [30].

Para o estudo das propriedades eletrônicas dos complexos serão aplicados métodos químicos quânticos Becke three-parameter hybrid theory [31] usando a correlação funcional Lee–Yang–Par (LYP) [32]. Os cálculos moleculares realizados neste estudo foram feitos usando a rotina Gaussian 09 [33]. O Gaussian 09 é um pacote de programas para cálculos semi-empíricos e *ab initio* de orbitais moleculares podendo se obter a energia total de formação, geometrias e as frequências teóricas de absorção na região do infravermelho.

3 OBJETIVOS

A introdução apresentada anteriormente demonstra o potencial das técnicas Termoanalíticas TG-DTA e DSC na caracterização e estabilidade do fármaco indometacina e seu complexo com lantânio no estado sólido.

Este trabalho se propõe a sintetizar o composto metalofármaco de Lantânio e Indometacina e determinar a estequiometria do complexo, água de hidratação, calor envolvido nas reações, estabilidade térmica e comportamento térmico durante a decomposição através das técnicas Termoanalíticas TG-DTA e DSC, além de espectroscopia de refletância na região do infravermelho e difratometria de raios X pelo método do pó.

O trabalho ainda tem como objetivo estudar o fármaco e o comportamento térmico envolvido no processo de decomposição deste, além da determinação da estabilidade térmica, calor envolvido na fusão, pureza, comportamento térmico do fármaco durante resfriamento e aquecimentos após fusão e presença de fenômenos físicos associados a recristalização, transição vítrea, etc.

Com a utilização da espectroscopia de refletância na região do infravermelho, deseja-se atribuir os picos relacionados aos principais grupos funcionais do fármaco em sua forma pura (IndH), o sal de sódio de indometacina (Na-Ind) e o complexo com Lantânio (La-Ind). Tem também tem como objetivo sugerir um possível modo de coordenação entre o metal (La) e o fármaco, utilizando o amparo de cálculos teóricos.

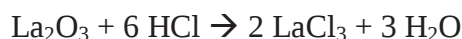
Além disso, utilizar a difratometria de raios X pelo método do pó para determinar o grau de cristalinidade do complexo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1.1 Preparo das soluções dos íons metálicos

A partir do óxido de lantânio La_2O_3 (Sigma-Aldrich), preparou-se uma solução de cloreto de lantânio reagindo aproximadamente 0,2 g do óxido com cerca de 2 mL de HCl (J. T. Baker) fumegante, em um béquer de forma alta de 100 mL. A reação está disposta abaixo:



A solução obtida foi diluída em água destilada até o volume de 20 mL, e o pH da solução ajustada para 6,0 através de uma solução $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ de NaOH (Merck).

4.1.2 Preparo do sal de sódio de indometacina (Na-Ind)

Primeiramente realizou-se uma titulação potenciométrica com NaOH $0,100 \text{ mol.L}^{-1}$ (padronizado contra o biftalato de potássio, usando fenolftaleína como indicador) para determinar o pH de desprotonação da indometacina e com base nestes dados, preparou-se o complexo com lantânio. O sal de sódio foi preparado fazendo-se reagir NaOH $0,100 \text{ mol.L}^{-1}$ em uma suspensão de indometacina (em excesso) em água. A adição de hidróxido de sódio foi feita até que parte da indometacina solubilizasse em água, apresentando cor amarelo-esverdeada. A adição foi feita lentamente para evitar degradação do fármaco por hidrólise que ocorre em $\text{pH} > 9$. A solução foi filtrada e levada à rota-evaporador até eliminação do solvente. O sal de sódio de indometacina foi armazenado no dessecador durante um dia antes da análise. O sólido foi colocado em frasco âmbar para evitar degradação pela luz ambiente.

4.1.3 Preparo do complexo indometacina com lantânio no estado sólido

O complexo foi preparado fazendo-se reagir a solução de concentração aproximadamente $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ da indometacina na forma de sal de sódio com a solução do cloreto de lantânio de concentração aproximadamente $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em meio aquoso e em pH controlado.

A adição da solução do fármaco sobre a solução do íon metálico (pH aproximadamente 6) foi realizada com um excesso (solução do fármaco) de pelo menos 3 vezes para que ocorresse a precipitação quantitativa do complexo com o íon lantânio. O precipitado foi lavado com água destilada até teste negativo para cloreto na água de lavagem com solução $0,01 \text{ mol.L}^{-1}$ de AgNO_3 em meio nítrico. O complexo foi seco em estufa de circulação forçada e armazenado em dessecador contendo cloreto de cálcio e sob pressão reduzida até o momento das análises. O produto da síntese também foi armazenado em frasco âmbar para evitar uma possível fotodegradação.

4.1.4 Complexometria com EDTA

O teor de íons metálicos dos compostos foi determinado por meio de titulação complexométrica com EDTA utilizando-se uma bureta digital de precisão de $1 \times 10^{-2} \text{ mL}$, segundo o procedimento descrito por Ionashiro e colaboradores [34].

Preparou-se a solução contendo íons de lantânio a ser determinado pesando as massas de complexo em balança analítica com precisão de 0,1 mg. As amostras foram calcinadas durante 1h em cadinho de porcelana a 900°C com uma razão de aquecimento do forno de $20^\circ\text{C.min}^{-1}$. Ao óxido obtido foi adicionado 1 mL de HCl concentrado para o preparo da solução do cloreto de lantânio, para sua posterior titulação.

Transferiu-se quantitativamente a solução de cloreto para balão volumétrico e diluiu-se com água destilada, completando-se o volume para 50,00 mL, procedendo-se à titulação, em triplicata, de alíquotas de 10,00 mL dessas soluções, utilizando-se solução de EDTA $1,00 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ previamente preparada.

4.1.5 Difractometria de raios X pelo método do pó

O grau de cristalinidade e a caracterização dos resíduos da decomposição térmica foram verificados empregando-se o Difratorômetro Siemens D 5000 utilizando-se tubo de cobre, submetido a 20 kV, corrente de 20 mA, $\text{Cu K}\alpha$, $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$. A amostra foi colocada em suporte de vidro, próprio do equipamento e exposta à radiação $5^\circ \leq 2\theta \leq 70^\circ$.



Figura 11. Difratorômetro Siemens D 5000.

(Fonte: <http://faraday.fc.up.pt/ifimup-in/facilities-folder/DSC00006.JPG/image>. Acessado: 26/11/12).

4.1.6 Espectroscopia de refletância na região do infravermelho

É altamente desejável no presente trabalho determinar as estruturas dos compostos preparados por difratometria de raios X, o que nem sempre é possível pela baixa solubilidade de alguns complexos. Nestas condições, faz-se necessário o emprego de técnicas espectroscópicas, cada qual contribuindo com informações relevantes, no sentido de viabilizar a elucidação das estruturas.

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho indica os modos de coordenação dos ligantes, podendo também fornecer indicativos da ocorrência de outras interações, como as ligações de hidrogênio. Os espectros vibracionais de refletância na região do infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific.



Figura 12. Nicolet iS10 da Thermo Scientific.

(Fonte: https://www.thermo.com/com/CMA/Images/Image_43292.gif. Acessado: 26/11/12).

4.1.7 Termogravimetria-Análise Térmica Diferencial simultânea (TG-DTA).

A estequiometria, as águas de hidratação, comportamento térmico, mecanismo de decomposição térmica e entalpias das etapas de desidratação/decomposição, foram determinados através associação das técnicas Termoanalíticas TG-DTA e DSC.

As medidas de TG-DTA foram realizadas utilizando-se o equipamento SDT Q600 da TA Instruments (**Figura 13**), 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 $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ (40 µL), com massa de amostra de aproximadamente 5 mg, razão de aquecimento de 20 °C.min⁻¹, em atmosfera de ar sintético com vazão de 100 mL.min⁻¹ e intervalo de temperatura de 30-1200 °C.



Figura 13. SDT Q600 da TA Instruments.

(Fonte: http://sct.uib.cat/digitalAssets/170/170309_sdt_2960.jpg. Acessado: 26/11/12).

4.1.8 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

As curvas DSC foram obtidas utilizando-se o equipamento DSC-Q10 da TA Instruments capaz de operar da temperatura ambiente até 700 °C. Utilizou-se como suporte de amostra e referência cadinhos de alumínio de 40 μL . A razão de aquecimento foi de 20 $^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, massa de amostra da ordem de 2 mg em atmosfera de ar sintético com vazão de 50 $\text{mL}.\text{min}^{-1}$.



Figura 14. DSC-Q10 da TA Instruments.

(Fonte: <http://researchndevelopment.com/images/q%2010%202.jpg>. Acessado: 26/11/12).

4.1.9 Cálculos Teóricos

Os cálculos teóricos foram realizados com os recursos computacionais do GridUNESP (www.unesp.br/gridunesp). Para o estudo das propriedades eletrônicas do complexo foram aplicados métodos químicos quânticos Becke three-parameter hybrid theory [31] usando a correlação funcional Lee–Yang–Par (LYP) [32] e os conjuntos de bases usados para cálculos foram: 4s para H (^2S) [35], [5s4p] para C (^3P) e O (^3P) [35], e [17s11p7d] para La (^2D) [36]. As funções difusas para o átomo de lantânio (^2D) foram calculados de acordo com o procedimento descrito na referência [36], e estes valores são: $\alpha_s = 0.00669534$, $\alpha_p = 0.079333735$, $\alpha_d = 0.096432865$.

Afim de melhor descrever as propriedades do composto na aplicação dos cálculos, foi necessário incluir funções de polarização [37] para todos os átomos dos compostos. As funções de polarização são: $\alpha_p = 0.33353749$ para H (^2S), $\alpha_d = 0.72760279$ e $\alpha_d = 0.36059494$ para C (^3P) e O (^3P), respectivamente, e $\alpha_f = 0.36935391$ para o átomo La (^2D). O papel dos conjuntos de base é um ponto crucial em estudos teóricos de complexos de metais, uma vez que a descrição da configuração do metal no complexo difere do estado neutro. Os cálculos moleculares realizados neste estudo foram feitos usando a rotina do Gaussian 09 [33].

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ANÁLISE DO FÁRMACO

5.1.1 Curvas Termogravimétricas e Calorimetria Exploratória Diferencial

As curvas TG-DTA e TG/DTG (Figura 15), da indometacina, mostram que o composto é anidro e estável até aproximadamente 155°C, quando começa a fundir. A fusão do fármaco corresponde ao pico endotérmico na curva DTA em aproximadamente 160 °C.

O composto fundido começa a se decompor em 200 °C, sendo que sua decomposição ocorre em duas etapas, a primeira etapa sucede entre 200 °C e 400 °C associada a um pico exotérmico na DTA em 365 °C e correspondente a perda de 82,85% em massa e a segunda etapa de decomposição ocorre de 400 °C a 660 °C onde a perda de massa correspondente é de 17,15% associada a um pico exotérmico em 560 °C na curva DTA .

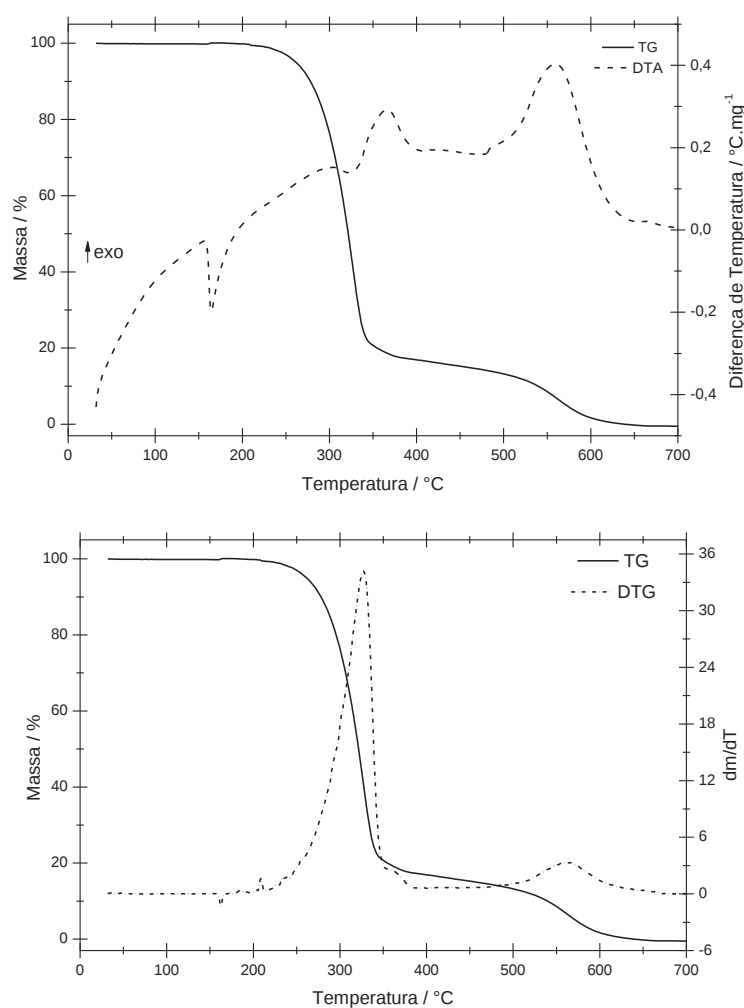


Figura 15. Curva TG-DTA e TG/DTG da indometacina (massa = 5,5545 mg).

A **Figura 16** apresenta a curva DSC da indometacina, que é aquecida até 185°C, resfriada até aproximadamente 10°C e aquecida novamente para se estudar o comportamento de fusão e cristalização da indometacina. Observou-se que o fármaco após o processo de fusão, não apresenta nenhum evento exotérmico referente o processo de cristalização.

No primeiro aquecimento do ciclo da curva DSC, observa-se um pico referente a fusão do fármaco puro à 162°C, enquanto no resfriamento não foi observado nenhum evento térmico. Na segunda etapa de aquecimento, não foi observado algum evento térmico que pudesse caracterizar uma cristalização, contudo, um evento endotérmico próximo a 50°C é observado na segunda etapa de aquecimento, possivelmente devido alteração na viscosidade e mudança na capacidade calorífica e da condutividade do composto, evento que será estudado posteriormente. Através da curva DSC pode-se calcular a pureza pela equação de Van't Hoff que é de 99,9% e a entalpia de fusão do fármaco, calculada, foi de $\Delta H_{\text{fusão}} = 39,08 \text{ kJ/mol}$.

Nesta análise, a razão de aquecimento foi diminuída para $10^\circ\text{C}.\text{min}^{-1}$, pois deste modo pode-se detectar com mais facilidade os eventos térmicos. A diminuição da razão de aquecimento causa uma diminuição nas temperaturas aparentes de decomposição e fusão.

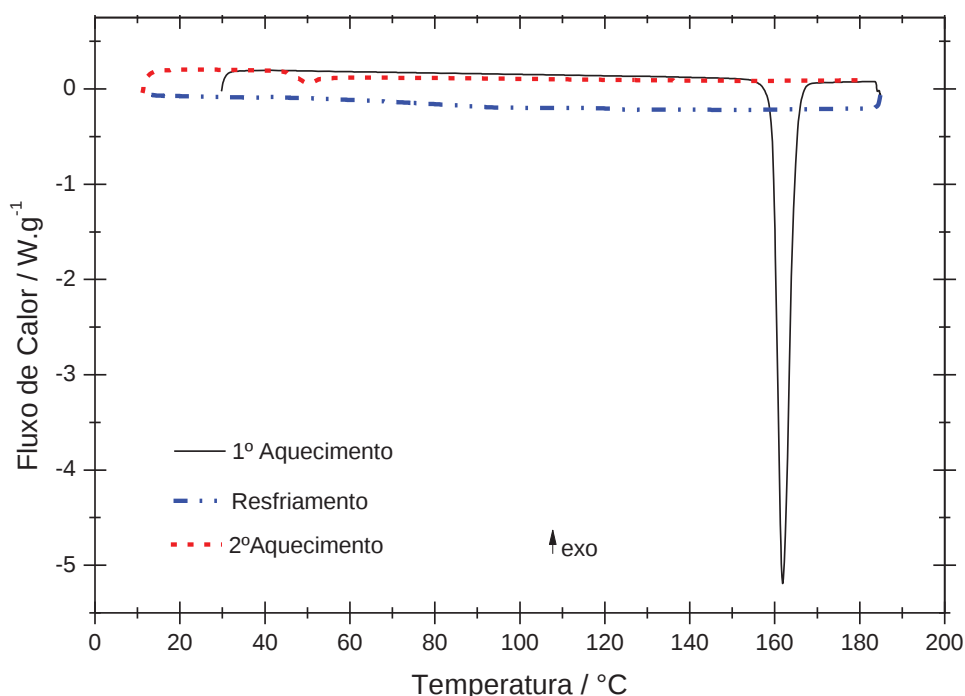


Figura 16. Curva DSC da indometacina (massa = 3,655 mg).

Abaixo, segue o certificado de análises do controle de qualidade do reagente, o fármaco Indometacina utilizada no desenvolvimento deste trabalho.



ATIVANDO PRINCÍPIOS
ISO 9001:2003

CERTIFICADO DE ANÁLISES DO CONTROLE DA QUALIDADE

Autorização de Funcionamento M.S.: 1.01264-7
Autorização Especial de Funcionamento M.S.: 1.20182-2

Página 8/18

Insumo : INDOMETHACIN BP NF. 080.579 13/01/2010
Lote : S-090410 #5 Origem : China Fabric : 30/04/2009
Procedencia : Hong Kong Validade : 01/03/2013
Fórmula : C19 H16 ClNO4 PM : 357.8
DCB : 04889 CAS : 53-86-1 Frac: 582688 21/12/2009
Categoria Terapeutica : ANTIINFLAMATORIO NAO ESTEROIDE

Ensaio	Especificação	Resultado
* DESCRIÇÃO	PÓ CRISTALINO BRANCO À AMARELO.	DE ACORDO
* SOLUBILIDADE	- PRATICAMENTE INSOLÚVEL EM ÁGUA. - LIGEIRAMENTE SOLÚVEL EM ALCOOL.	DE ACORDO
* IDENTIFICAÇÃO	C) ESPECTROFOTOMETRIA IR. D) DESENVOLVIMENTO DE COR. B) ESPECTOFOTOMETRIA NO UV-VISÍVEL.	DE ACORDO
* DOSEAMENTO	A) PONTO DE FUSÃO: 158°C - 162°C.	161,5°C
ERDA P/SECAGEM	98,5 - 100,5%. (SUBSTÂNCIA SECA)	100,34%
* CINZA SULFATADA	100 - 105°C. MÁXIMO 0,5%	0,2%
* DENSIDADE	MÁX. 0,1%.	0,06%
	APARENTE.	0,5148 g/mL
	ENSAIOS ADICIONAIS REALIZADOS PELO FABRICANTE:	
IMPUREZAS	RELATADAS: < = 0,5%.	< 0,5%
ABSORBÂNCIA	1%/1cm: 170 - 190.	185,6
METAIS PESADOS	<= 20 ppm.	< 20 ppm

MONOGRAFIA : BP 2007.
LAUDO DO FABRICANTE CUMPRE BP 2005.

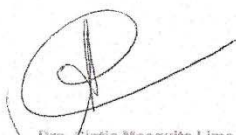
NOMENCLATURA : INDOMETHACIN.

Ficha de Segurança

SEGURANÇA : ACONDICIONAR EM RECIPIENTES HERMÉTICOS, AO ABRIGO DO CALOR E UMIDADE.

Parecer Técnico : DENTRO DOS ITENS PESQUISADOS, O LOTE CUMPRE COM AS ESPECIFICAÇÕES

OBS: (*) Os ensaios assinalados foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade DEG e os demais estão em conformidade com o Certif de Análise do Fabricante


Dra. Cintia Mesquita Lima
Farmacêutica Responsável Técnica
CRF-SP: 25.721


Dra. Vera Lúcia Marques Pereira
Farmacêutica Responsável Técnica Substituta
CRF-SP: 21.990

As assinaturas são válidas somente quando acompanhadas de nota fiscal

DEG IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS QUÍMICOS LTDA.

Rua Jurupari 775 / 779 / 803 - Cep 04348.070 - Jd. Oriental - São Paulo - SP
Tel.: 11 5033.3700 - Fax: 11 5033.3711 - deg@deg.com.br - www.deg.com.br

5.1.2 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho do Fármaco.

Os espectros de absorção na região do infravermelho da indometacina e do seu sal de sódio são apresentados na **Figura 17** e na **Figura 18** respectivamente. Os valores correspondentes às frequências de absorção foram identificados a partir dos dados descritos na literatura [4,9,10,12,38].

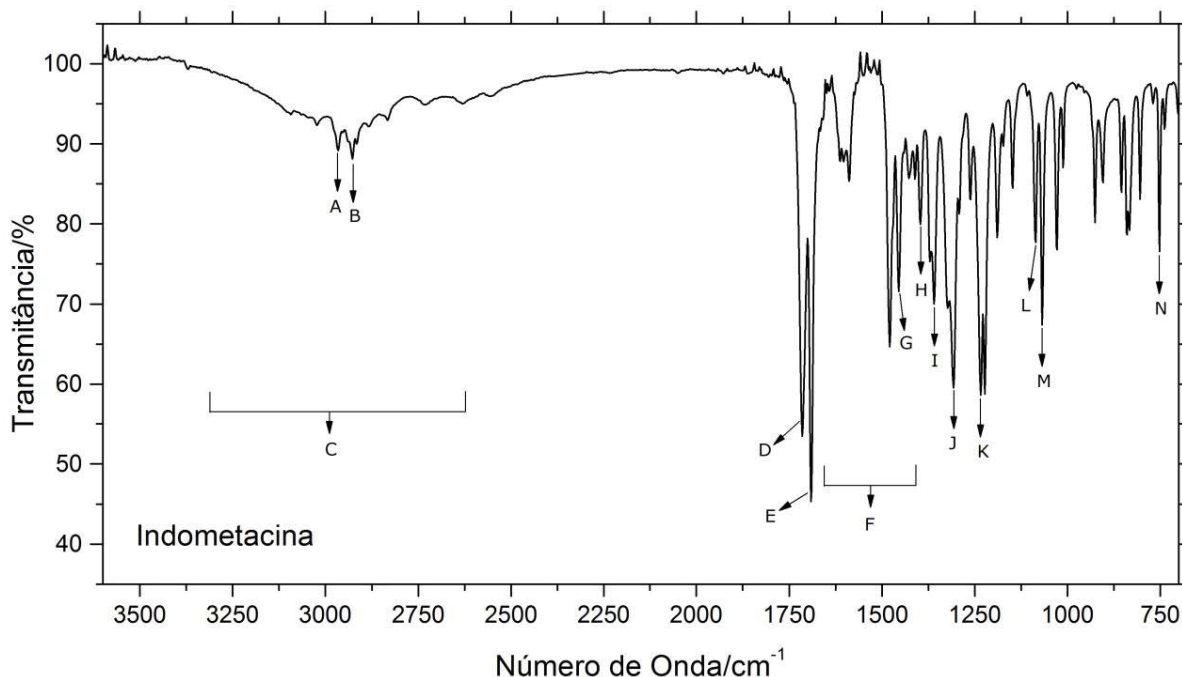


Figura 17. Espectro de absorção na região do infravermelho da indometacina.

As principais bandas de absorção da Indometacina (Ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético) indicadas na **Figura 17** são:

- A** – Deformação axial assimétrica C-H do grupo metila $\nu_{\text{ass}}\text{CH}_3$ (2968 cm^{-1});
- B** – Deformação axial assimétrica C-H do grupo metileno $\nu_{\text{ass}}\text{CH}_2$ (2927 cm^{-1});
- C** – Banda de deformações axiais de C-H aromático; deformação O-H do dímero do ácido carboxílico e ligações N-H intermoleculares no intervalo $3100\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$;
- D** – Deformação axial de C=O de carboxila do dímero (1714 cm^{-1});
- E** – Deformação axial de C=O, banda de amida (1691 cm^{-1});
- F** – Banda de vibrações de esqueleto de deformação axial de C=C e C≡N entre $1650\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$;
- G** – Deformação angular assimétrica C-H do grupo metila $\delta_{\text{as}}\text{CH}_3$ (1454 cm^{-1});

- H** – Deformação angular no plano de C-O-H (1395 cm^{-1});
- I** – Deformação angular simétrica C-H do grupo metila $\delta_{\text{sim}}\text{CH}_3$ (1360 cm^{-1});
- J** – Deformação axial C-O envolvendo a interação C-O-H (1306 cm^{-1});
- K** – Deformação axial assimétrica C-O-C (1234 cm^{-1});
- L** – Deformação axial C-Cl (1085 cm^{-1});
- M** – Deformação axial simétrica C-O-C (1067 cm^{-1});
- N** – Deformação angular fora do plano C-H anel aromático (752 cm^{-1});

A absorção correspondente à deformação axial de alcanos ocorre na região de $3000\text{--}2840\text{ cm}^{-1}$ [39]. A Indometacina apresenta dois grupos metila (CH_3) e um grupo metileno (CH_2); os picos **A** e **B** correspondem a deformação axial assimétrica da ligação C-H enquanto a deformação axial simétrica destes grupos ocorre em 2872 cm^{-1} e 2853 cm^{-1} respectivamente, e são observadas na região marcada como **C** no espectro onde estão combinadas as bandas de deformação axial C-H dos anéis aromáticos, a banda de deformação axial --OH do dímero do ácido carboxílico e bandas fracas das ligações de hidrogênio (N-H) que ocorre entre moléculas de Indometacina.

A banda de deformação axial de C=O do ácido carboxílico é intensa e ocorre em 1714 cm^{-1} e está representada no espectro como **D**. Sabe-se que os monômeros de ácido carboxílico absorvem próximos a 1760 cm^{-1} , no entanto, a ligação de hidrogênio e a ressonância enfraquecem a ligação C=O, provocando absorção em frequências mais baixas do que as esperadas para um monômero [39].

O pico intenso observado em 1691 cm^{-1} (**E**) corresponde à deformação axial da amida. Esta banda ocorre geralmente entre $1680\text{--}1630\text{ cm}^{-1}$, no caso de amidas terciárias observa-se a banda em 1680 cm^{-1} aproximadamente. No entanto, a existência de grupos que atraem elétrons ligados ao átomo de nitrogênio aumenta a frequência de absorção porque eles competem com o oxigênio da carbonila pelos elétrons no nitrogênio, aumentando assim a constante de força de ligação C=O [39]. Em outras palavras, entre o átomo de nitrogênio e o grupo C=O pode ocorrer mesomerismo, mas, como o átomo de nitrogênio faz parte de um sistema cíclico que possui energia de ressonância própria e evita ressonância com o grupo C=O. Além disso, foi observado [39] a partir dos dados de monocristal que a ligação C=N é maior do que a média, e isto é atribuído a não-coplanaridade do grupo carbonila com o anel indole que resulta do impedimento estérico e tensão da molécula, aumentando a força da ligação C=O e conseqüentemente, sua frequência.

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

A banda de deformação angular simétrica no plano ($\delta_s\text{CH}_2$) ocorre no espectro dos hidrocarbonetos em uma posição aproximadamente constante [39] observada em 1468 cm^{-1} como um ombro logo após o pico referente a deformação angular assimétrica do grupo metila ($\delta_{as}\text{CH}_3$) em 1454 cm^{-1} (G), enquanto a banda de deformação angular simétrica do grupo metila ($\delta_s\text{CH}_3$) é observada em 1360 cm^{-1} . Nesta faixa de frequência a gama que vai de $1350\text{--}1050\text{ cm}^{-1}$ envolve 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 1395 cm^{-1} (H) enquanto a deformação axial de C–O envolve a interação das ligações C–O–H e aparece em 1306 cm^{-1} (J) com um possível desdobramento em 1292 cm^{-1} . Em 1234 cm^{-1} (K) e 1067 cm^{-1} (M) observa-se as bandas de deformação axial assimétrica e simétrica da ligação C–O–C do grupo éter.

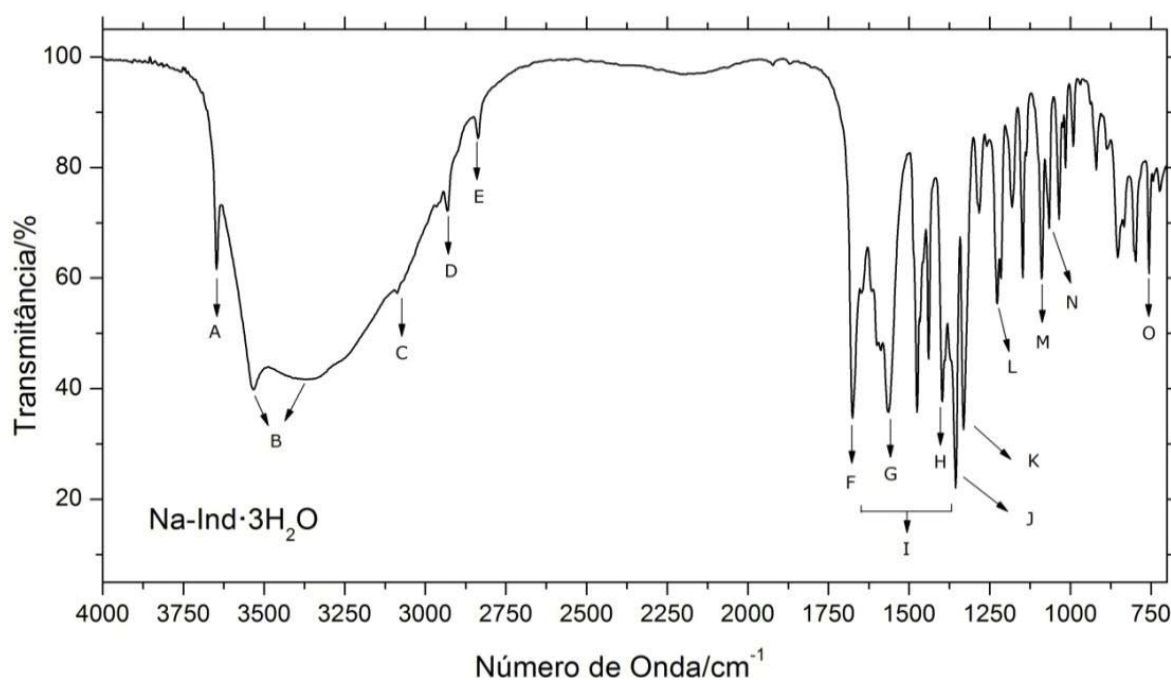


Figura 18. Espectro no infravermelho do sal de sódio da indometacina (Na-Ind).

As principais bandas de absorção do sal de sódio da Indometacina são:

- A** – Deformação axial –OH livre (3647 cm^{-1});
- B** – Deformação axial –OH associado ($3531,3373\text{ cm}^{-1}$);
- C** – Banda de deformações axiais de C-H aromático (3086 cm^{-1});
- D** – Deformação axial assimétrica C-H do grupo metileno $\nu_{\text{ass}}\text{CH}_2$ (2930 cm^{-1});
- E** – Deformação axial simétrica C-H do grupo metileno $\nu_{\text{sim}}\text{CH}_2$ (2835 cm^{-1});
- F** – Deformação axial de C=O, banda de amida (1675 cm^{-1});
- G** – Deformação axial assimétrica do ânion carboxilato $\text{C}(=\text{O})_2^-$ em 1563 cm^{-1} ;
- H** – Deformação axial simétrica do ânion carboxilato $\text{C}(=\text{O})_2^-$ em 1397 cm^{-1} ;
- I** – Banda de vibrações de esqueleto de deformação axial de C=C e C=N entre $1650\text{--}1370\text{ cm}^{-1}$;
- J** – Deformação angular simétrica C-H do grupo metila $\delta_{\text{sim}}\text{CH}_3$ (1355 cm^{-1});
- K** – Banda de deformações angulares: simétrica e assimétrica de metileno fora do plano $\nu_{\text{ass}}\text{CH}_2$ e $\nu_{\text{sim}}\text{CH}_2$ (1330 cm^{-1});
- L** – Deformação axial assimétrica C-O-C (1227 cm^{-1});
- M** – Deformação axial C-Cl (1089 cm^{-1});
- N** – Deformação axial simétrico C-O-C (1065 cm^{-1});
- O** – Deformação angular fora do plano C-H anel aromático (756 cm^{-1});

A conversão de um ácido carboxílico em um de seus sais pode confirmar a estrutura do ácido [39,40]. O espectro no infravermelho do sal de sódio de indometacina auxilia na confirmação de algumas bandas do fármaco e no entendimento do modo de coordenação do fármaco com o metal lantânio partir das bandas de deformação axial simétrica e assimétrica do ânion carboxilato como sugerido por Deacon e Philips [40].

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 $\text{C} \cdots \text{O}$ fortemente acopladas e devido a presença de águas de hidratação, sendo que o fármaco puro é anidro.

Em 3647 cm^{-1} observa-se uma banda aguda que corresponde a –OH livre provavelmente referente a NaOH presente no sal de sódio como impureza. Em 3531 cm^{-1} e 3373 cm^{-1} observam-se bandas do grupamento hidroxila das águas de hidratação, cuja banda é larga e forte devido às ligações de hidrogênio.

É importante ressaltar que no ácido observa-se um pico em 1714 cm^{-1} referente à deformação axial C=O do dímero do ácido carboxílico que não está presente no espectro do sal de sódio, da mesma forma que a banda na frequência de deformação axial C–O envolvendo a interação C–O–H (1306 cm^{-1}) também inexistente neste espectro, sendo estes aspectos indicativos que amparam a atribuição dos picos como correta.

Por causa do ambiente químico novo, a banda de absorção da carbonila amídica é deslocada para 1675 cm^{-1} no sal de sódio, presumivelmente a partir de ligações de hidrogênio com uma ou mais das moléculas de água [9]. O íon carboxilato dá origem a duas bandas, uma em 1563 cm^{-1} é intensa e provem da deformação axial assimétrica e a outra é mais fraca e é observada em 1397 cm^{-1} e provém da deformação axial simétrica. No espectro do ácido uma banda é encontrada nesta região, próximo a 1395 cm^{-1} , mas esta é devido a deformação angular da ligação C–O–H, e envolve a interação –OH que é inexistente no sal de sódio e, através do auxílio da simulação computacional e de dados da literatura [4,38] atribui-se ao pico em 1397 cm^{-1} a vibração correspondente a deformação axial simétrica do ânion carboxilato.

5.2 ESTUDO TÉRMICO DO COMPLEXO

5.2.1 Curvas TG-DTA e TG/DTG

O complexo foi sintetizado com sucesso. As curvas TG-DTA e TG/DTG do complexo são mostradas na **Figura 19** e **Figura 20** respectivamente e a **Tabela 2** contém os dados referentes às etapas de sua decomposição, baseada na curva TG. Através das curvas TG-DTA, foi possível determinar a estequiometria do complexo. Os dados termoanalíticos para o complexo são encontrados na **Tabela 3**.

Na curva TG-DTA do $\text{La(Ind)}_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ a primeira perda de massa correspondente a 4,73% está associada a desidratação e ocorre no intervalo de temperatura compreendido entre 30-175°C, onde se observa uma endoterma na curva DTA. O composto anidro é estável até aproximadamente 225°C quando ocorre sua decomposição térmica em três etapas, sendo as duas primeiras etapas consecutivas e associadas a eventos exotérmicos entre a temperatura de 225-800°C.

A primeira etapa de decomposição térmica está compreendida no intervalo de 225-465°C e representada por uma exoterma na DTA e corresponde a 29,63% em massa. A perda de massa de quase 30 % é acompanhada por uma pequena variação na curva DTA, sugerindo

que ocorram eventos endotérmico e exotérmico simultaneamente; a segunda etapa ocorre no intervalo de 465-800°C e está associada ao pico exotérmico a 535°C sendo equivalente a 49,02% em massa. A terceira etapa ocorre entre 995-1380°C e corresponde a 2,97% de perda de massa refere-se à decomposição de uma mistura não estequiométrica de material carbonizado e LaOCl, formado como um intermediário oxicloreto de lantânio observado na decomposição térmica de complexos com cloro constituinte na estrutura do composto, como já foi observado na decomposição térmica dos 2-clorobenzalpiruvatos de lantânio (III), lantanídios (III) e de Ítrio (III), no estado sólido [30].

Nenhum evento térmico em correspondência com a última perda de massa é observado na curva TG-DTA, sugerindo que o calor liberado na oxidação do resíduo carbonizado é consumido na decomposição térmica do intermediário, cujo saldo de calor não foi suficiente para a observação do evento térmico.

O resíduo final formado na temperatura de 1400°C é o La_2O_3 (13,87%). A difratometria de raios X pelo método do pó demonstrou que o composto $\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ apresenta baixa cristalinidade.

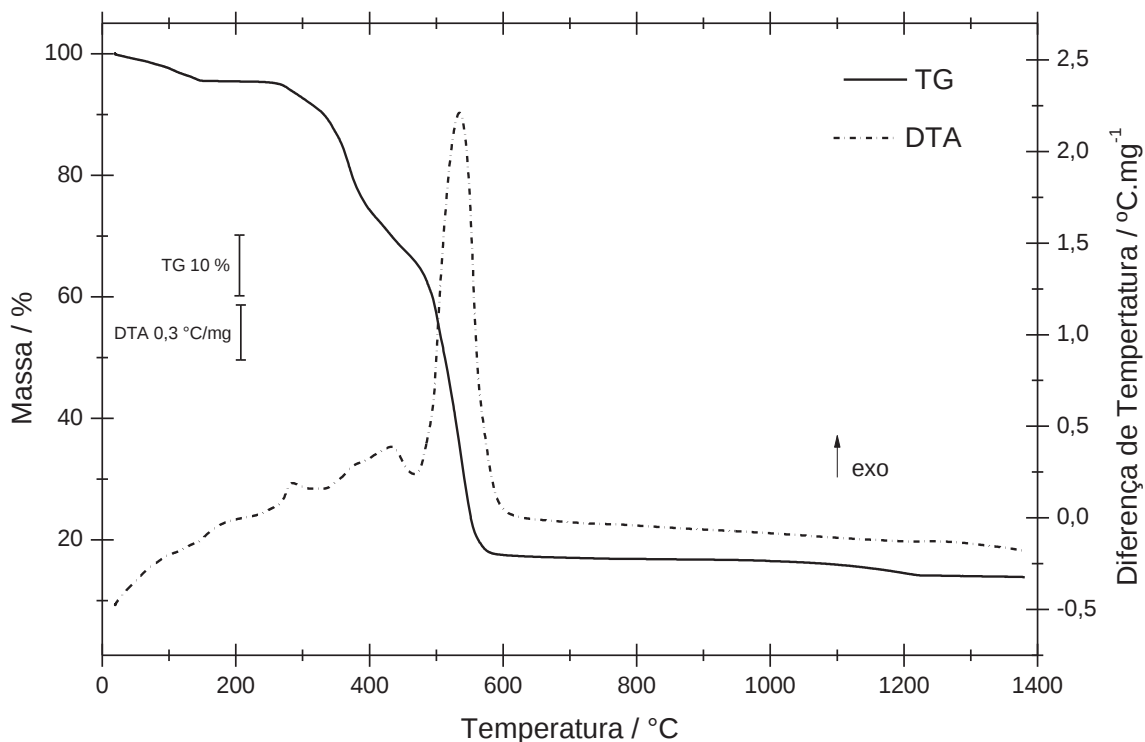


Figura 19. Curva TG-DTA composto $\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ (massa = 5,1826 mg).

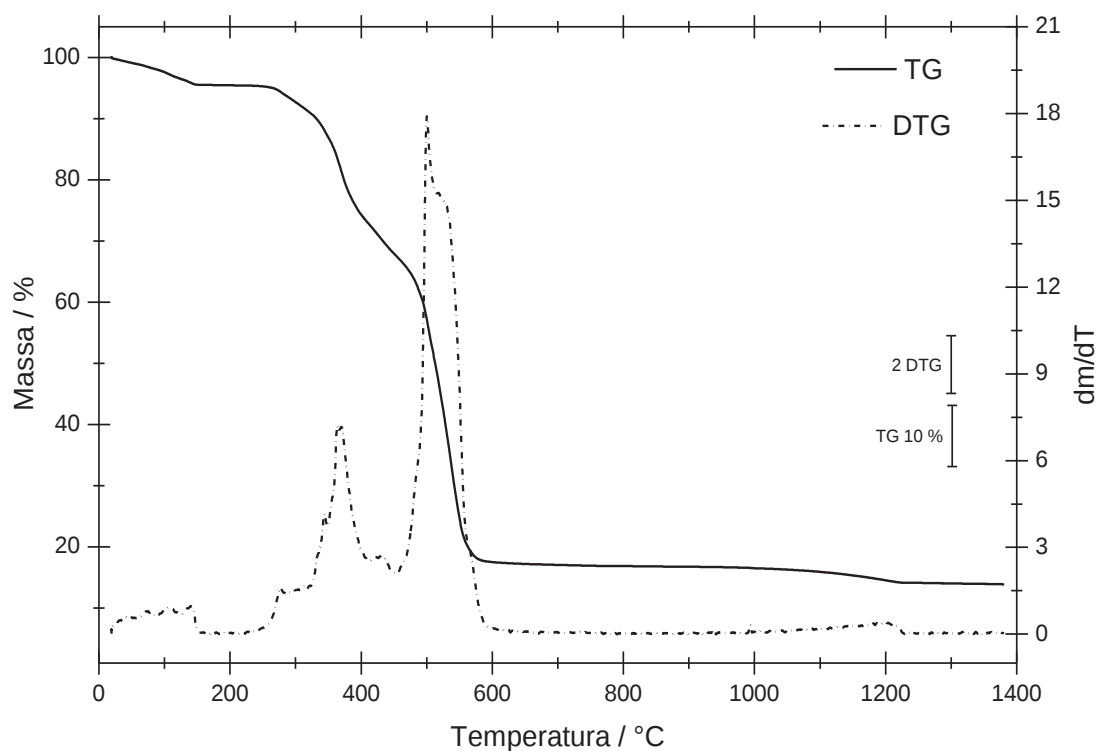


Figura 20. Curva TG/DTG do composto $\text{La(Ind)}_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ (massa = 5,1826 mg).

Na [Tabela 2](#) encontram-se as perdas de massa, intervalo de temperatura e a temperatura dos picos observados em cada etapa das curvas TG-DTA.

Tabela 2. Temperatura dos eventos térmicos ($\theta^\circ\text{C}$), perdas de massa e pico das temperaturas observadas em cada etapa da curva TG-DTA do composto $\text{La(Ind)}_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$.

Composto		Etapas de Decomposição			
		Primeira	Segunda	Terceira	Quarta
$\text{La(Ind)}_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	$\theta^\circ\text{C}$	30–175	225–465	465–800	800–1350
	perda/%	4,73	29,63	49,02	2,97
	pico/ $^\circ\text{C}$	110-153 (endo)	283 (exo)	535(exo)	-

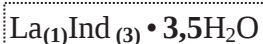
5.2.2 Titulação Complexométrica

O teor de íons metálicos do composto $\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ 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.

A estequiometria foi calculada por meio de cálculo de fórmula mínima, utilizando-se os dados da curva TG, como mostrado abaixo:

$$\left. \begin{array}{lcl} \text{H}_2\text{O}: & 4,731\% / 18,02 (\text{H}_2\text{O}) & = 0,2625 \\ \Delta\text{Ligante}: & 81,40\% / 348,76 (\text{IND} - 8) & = 0,2333 \\ \text{Resíduo}: & 13,87\% / 172,11 (\frac{1}{2} \text{La}_2\text{O}_3) & = 0,0806 \end{array} \right\} \begin{array}{lcl} & & = 3,3 \rightarrow 3,5 \\ & & = 2,9 \rightarrow 3 \\ & & = 1 \rightarrow 1 \end{array} \quad \text{dividido por } 0,0806$$

Estequiometria:



Dados Analíticos:

$\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	3,5 H_2O	+	3 Ind	+	$\frac{1}{2} \text{La}_2\text{O}_3$
1272,25	63,07		1046,28		162,90
100%	x		y		z

Água:	Teórico: 4,96%	Experimental: 4,73%	$\Delta = 0,23 \%$
$\Delta\text{Ligante}$:	Teórico: 82,24%	Experimental: 81,40%	$\Delta = 0,84 \%$
Resíduo:	Teórico: 12,80%	Experimental: 13,87%	$\Delta = 1,07 \%$

Os resultados apresentaram um teor de metal muito próximo do teórico e do valor encontrado na curva TG/DTG. Mesmo o método utilizado (TG/DTG) sendo preciso, erros sistemáticos podem levar a uma baixa exatidão dos valores obtidos. Deste modo a complexometria complementa a Termogravimetria na caracterização dos complexos.

Na **Tabela 3** são apresentados os dados termoanalíticos do complexo de lantânio e indometacina.

Tabela 3. Dados analíticos do complexo.

Composto	Água (%)		Ligante (%)		Resíduo (%)		Metal (%)		
	Cálc.	TG	Cálc.	TG	Cálc.	TG	Cálc.	TG	EDTA
$\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3,5 \text{H}_2\text{O}$	4,96	4,73	82,24	81,40	12,80	13,87	10,89	11,83	12,63

5.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial

A curva DSC para o complexo encontra-se na [Figura 21](#). Através da curva DSC foi possível calcular o valor da entalpia de desidratação do composto e determinar sua estabilidade térmica.

Para o complexo $\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ observou-se três picos endotérmicos: em 85°C, 120°C e 155°C referentes a perda das três moléculas de água do composto. A variação de entalpia para esses processos foram de 2,125 J.g⁻¹, 5,509 J.g⁻¹ e 8,084 J.g⁻¹ respectivamente. Observando as curvas TG-DTA e TG/DTG a desidratação parece ocorrer em somente uma etapa, contudo, analisando-se a curva DSC pode-se averiguar que a desidratação ocorre em mais de uma etapa.

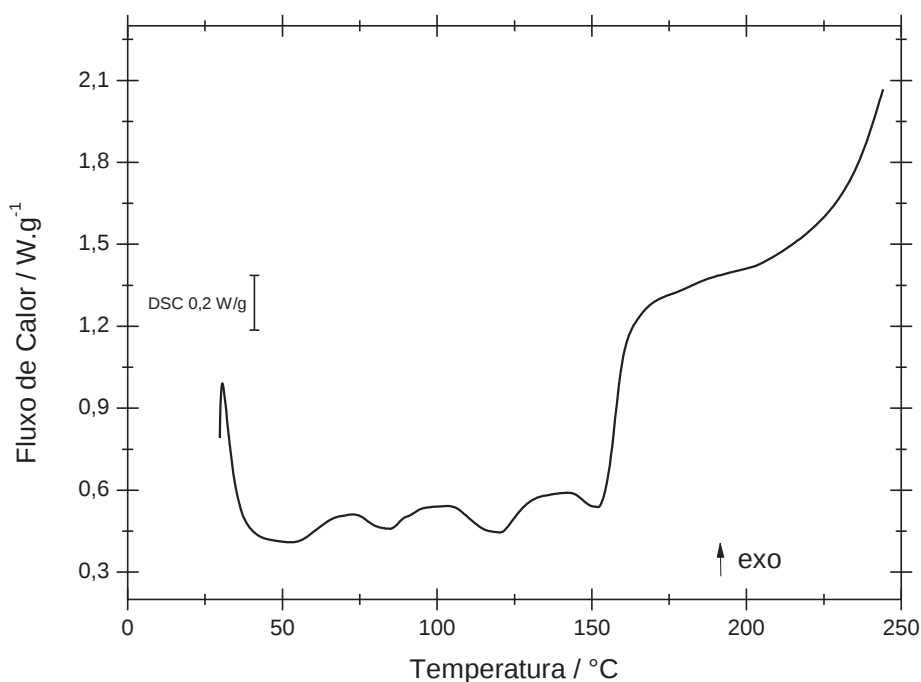


Figura 21. Curva DSC do complexo $\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ (massa = 3,0890 mg).

O fato da última perda de água ocorrer próximo a 150 °C e da desidratação do composto ocorrer em três etapas, sugere que as águas de hidratação estão fortemente ligadas ao complexo.

5.2.4 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho dos Complexos.

Na [Figura 22](#) são apresentados os espectros no infravermelho para a indometacina, o sal de sódio ($\text{Na-Ind}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$) e o complexo de lantânio no estado sólido com indometacina. A faixa de frequência observada na figura está compreendida entre $1750\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$, que é a região mais importante, onde se encontram absorções que correspondem a grupos funcionais importantes como o estiramento axial C=O da amida e as frequências de estiramento assimétrico e simétrico do ânion carboxilato.

A partir da comparação dos valores de $\nu(\text{C=O})$ da carbonila carboxílica e da carbonila amídica, bem como os valores de transmitância de $\nu_{\text{ass}}(\text{COO}^-)$ e $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$ para o sal de sódio e o complexo, pode-se sugerir que o ligante está coordenado ao metal pelo ânion carboxilato. O deslocamento observado para carbonila amídica ($+8\text{ cm}^{-1}$) não é suficiente para considerar uma coordenação e já foi descartada para outros metalofármacos de indometacina [\[4\]](#).

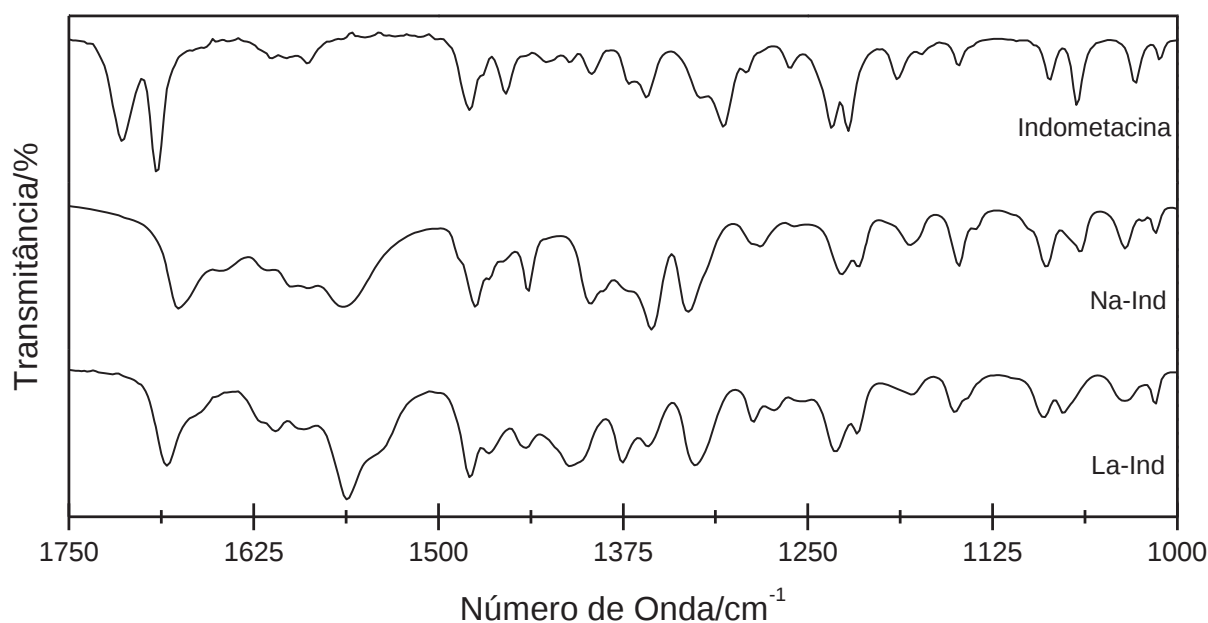


Figura 22. Espectros de absorção na região do infravermelho.

Os resultados não mostraram um deslocamento nos valores dos picos da carbonila amídica o que sugere que este grupo não está coordenado ao metal.

Os espectros no infravermelho auxiliam na caracterização dos complexos, pois através das variações em $\nu_{\text{ass}}(\text{COO}^-)$ e $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$ pode-se sugerir o modo de coordenação do metal com os ligantes [40]. Contudo, alguns trabalhos descritos na literatura [12,10] descrevem a dificuldade na atribuição dos picos de estiramento simétrico e assimétrico do ânion carboxilato da indometacina devido a grande quantidade de grupos funcionais presentes na molécula. Deve-se ressaltar que muitos valores encontrados na literatura são divergentes no que diz respeito à atribuição dos picos no sal de sódio de indometacina. Assim, segundo a referência [10] o pico de estiramento assimétrico do carboxilato contém também uma contribuição dos grupos aromáticos presentes, como mostrado pela maior intensidade do pico assimétrico $\nu_{\text{ass}}(\text{COO}^-)$, sendo portanto, uma banda de origem mista e além disto, o modo simétrico $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$ deve ser registado entre $1420\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$, mas não pode, segundo trabalho publicado [12], ser identificadas com clareza devido ao grande número de bandas indicadas pela indometacina neste intervalo de números de onda.

Para um melhor entendimento da estrutura destes compostos, é necessário um aprofundamento e a utilização de cálculos teóricos, pois a estrutura da indometacina pode assumir diferentes conformações, dificultando a interpretação dos espectros de absorção na região do infravermelho destes compostos [39,4], além da utilização de técnicas de raios X de monocristal. O objetivo deste trabalho não está na determinação estrutural do composto, mas é um dos objetivos do trabalho sugerir a possível forma de coordenação destes complexos.

Dois aspectos muito importantes devem ser observados nesses espectros. O primeiro refere-se ao estiramento axial da ligação $\text{C}=\text{O}$ do dímero de ácido carboxílico que ocorre em 1714 cm^{-1} no fármaco puro. Este pico não aparece no sal de sódio e no complexo, mostrando que ocorreu alteração na frequência de estiramento deste grupo devido à desprotonação e coordenação ao metal. O segundo ponto importante está na ausência de um pico em 1306 cm^{-1} de deformação axial $\text{C}-\text{O}$ envolvendo a interação $\text{C}-\text{O}-\text{H}$ que existe no espectro da indometacina sugerindo que o este grupo está coordenado ao metal.

Observa-se que a banda de estiramento assimétrico do ânion carboxilato no complexo apresenta um desdobramento ($1562, 1540\text{ cm}^{-1}$), que pode ser observado como um ombro. Em relação ao estiramento simétrico do ânion carboxilato, para o complexo ocorre em 1375 cm^{-1} , e observa-se um pico em 1358 cm^{-1} como um ombro, mas não se trata de um desdobramento, e sim da deformação angular simétrica $\text{C}-\text{H}$ do grupo metila, que ocorre em aproximadamente 1355 cm^{-1} no sal de sódio. Na Tabela 4 os principais picos para o sal de sódio de indometacina e o complexo com lantânio são mostrados.

Tabela 4. Dados de espectroscopia no I.R. para o sal de sódio de indometacina e seu composto com lantânio.

Composto	$\nu\text{O-H}/\text{cm}^{-1}$	$\nu\text{C=O}/\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{ass}}(\text{COO}^-)/\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)/\text{cm}^{-1}$	Δ/cm^{-1}
$\text{Na}(\text{Ind})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3373	1675	1563, 1540	1397	155
$\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3,5 \text{H}_2\text{O}$	3350	1683	1562, 1540	1375	176

Onde $\nu\text{O-H}$ = frequência do estiramento do grupo hidroxila; $\nu\text{C=O}$ estiramento da carbonila amídica; $\nu_{\text{antissimétrica}}(\text{COO}^-)$ e $\nu_{\text{simétrica}}(\text{COO}^-)$ vibrações simétricas e antissimétricas do ânion carboxilato respectivamente; $\Delta = [\nu_{\text{ass}}(\text{COO}^-)] - [\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)]$ calculado utilizando-se a média.

Deacon e Phillips [40] estudaram uma série de compostos acetatos entre diferentes metais e determinaram correlações entre a diferença (Δ) do estiramento assimétrico e simétrico correspondente ao ânion carboxilato $\nu(\text{COO}^-)$. A frequência destas bandas depende do modo de coordenação do ligante carboxilato de metilo. O parâmetro que determina o modo de coordenação do grupo carboxilato é o valor de $\Delta\nu$, calculado pela fórmula:

$$(\Delta\nu = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)). \text{ [40]}$$

Segundo o trabalho publicado na literatura [40], os complexos com valores de Δ na gama de $150\text{-}200 \text{ cm}^{-1}$ têm coordenação quelante e/ou em ponte. O valor de Δ encontrado para o complexo foi de 176 cm^{-1} sugerindo uma coordenação como ligante de quelação, como exemplificado na Figura 23.

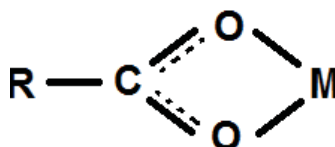


Figura 23. Exemplo de Coordenação do Metal (La) ao grupo carboxilato.

Este resultado está em acordo com os resultados obtidos através do cálculo teórico que são apresentados a seguir.

5.2.5 Cálculos Teóricos

O espectro no infravermelho teórico foi calculado utilizando um campo harmônico [42] com base na simetria C_1 (estado eletrônico 1A). Valores de frequência (não escalonados), intensidades relativas, atribuições e descrição dos modos de vibração são apresentados.

A otimização de geometria foi calculado usando o algoritmo otimizado de Berny [43] e os cálculos de frequências vibratórias também foram implementadas para determinar uma geometria otimizada. As principais atribuições dos modos ativos fundamentais de infravermelho e descrições foram feitas pela rotina de gráficos do GaussView 5.0.2 W [44].

Deste modo, os cálculos teóricos têm como objetivo à elaboração de modelos estruturais mais prováveis e energeticamente favoráveis dos compostos. Esses modelos estruturais são mostrados nas **Figura 24** e **Figura 25**.

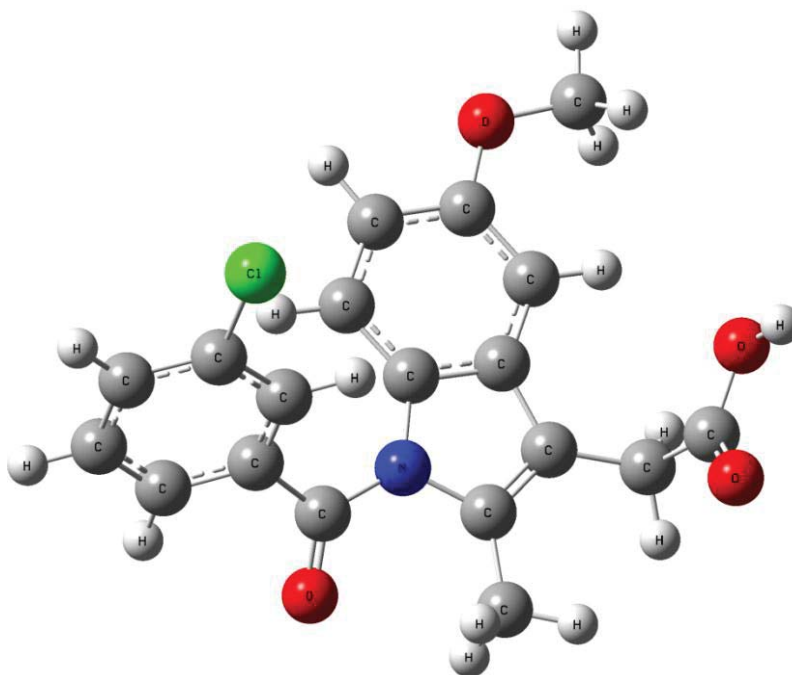


Figura 24. Modelo estrutural da Indometacina otimizado no programa Gaussian 09.

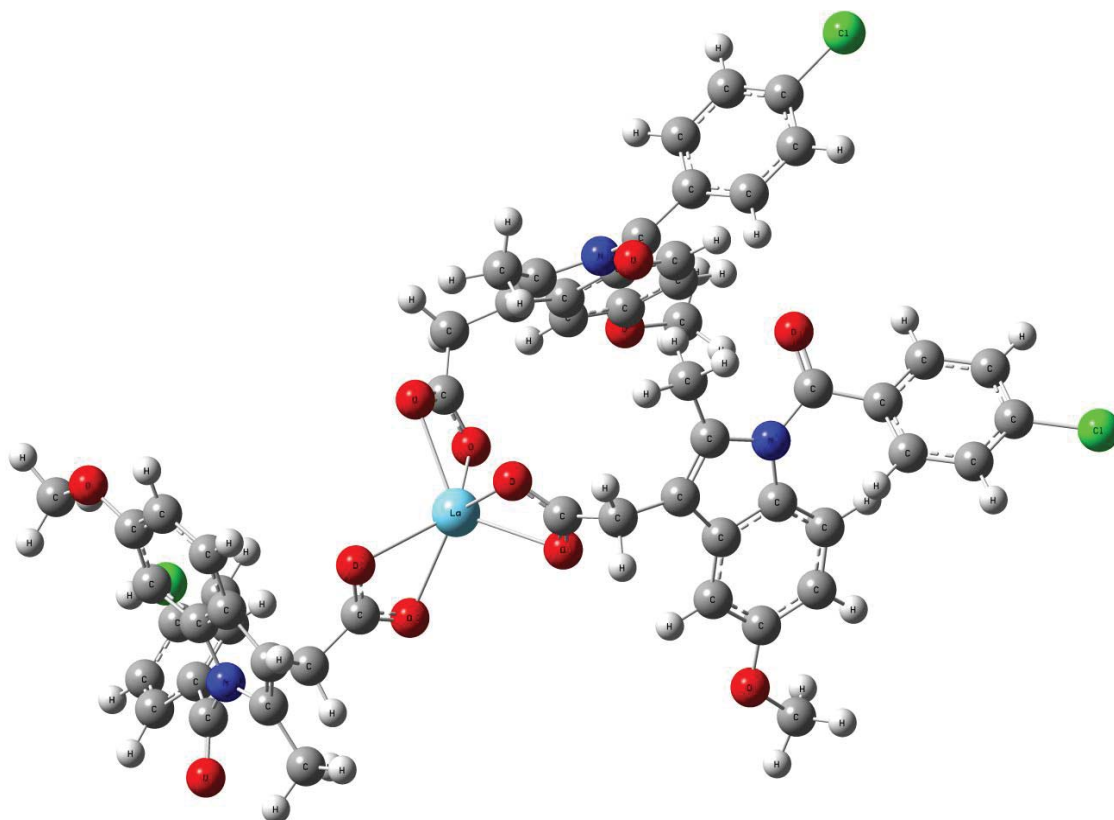


Figura 25. Modelo estrutural bidentado (anel de quatro membros) do $\text{La}(\text{Ind})_3$ otimizado no programa Gaussian 09.

Na **Figura 26** os espectros experimental e teórico de infravermelho da Indometacina são confrontados.

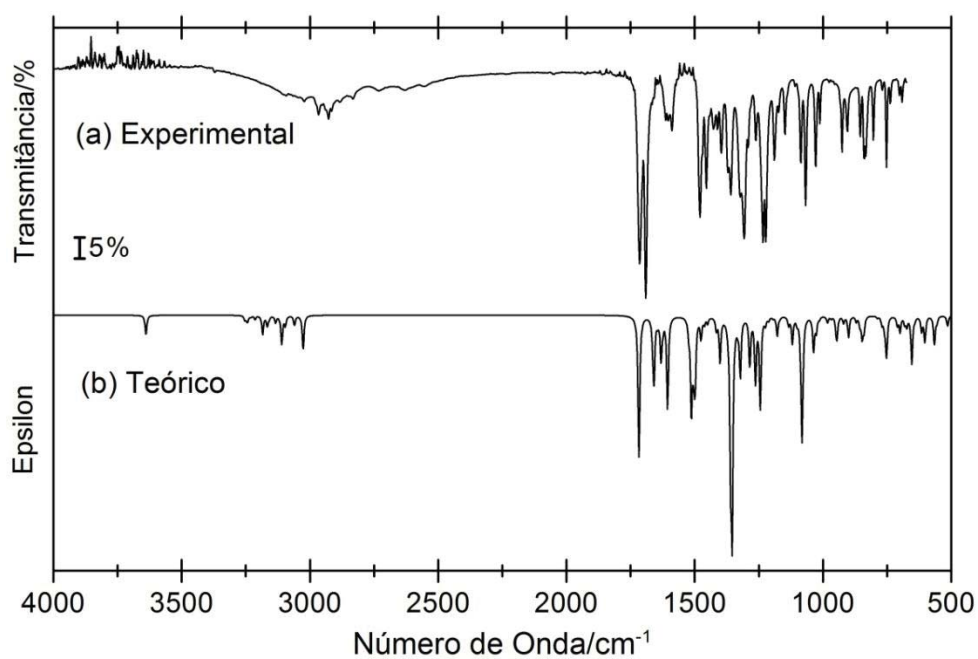


Figura 26. FTIR teórico e experimental da Indometacina.

Os valores teóricos obtidos para o infravermelho da indometacina mostram boa coerência quando comparados com os valores experimentais. No espectro teórico da Indometacina, observa-se um pico em 3639 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H do ácido carboxílico que não pode ser observado no experimental devido à interação com outras moléculas de Indometacina e a possível formação de um dímero. O estiramento da ligação C=O do ácido carboxílico apresenta-se praticamente igual nos dois espectros, contudo o estiramento C=O da amida apresenta variação de 3,7 %. Os espectros apresentam diferenças nas intensidades, mas nenhum valor das principais bandas teve discrepância maior do que 5% quando comparado com os seus respectivos valores experimentais. Os valores dos principais picos e bandas do espectro teórico e experimental para a indometacina são mostrados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Dados do infravermelho teórico e experimental para a Indometacina.

Dados do IV (cm^{-1})	$\nu\text{Teór.}/\text{cm}^{-1}$	$\nu\text{Exp.}/\text{cm}^{-1}$	$\Delta\nu/\%$
Estiramento O-H do ácido carboxílico	3639	-	-
Estiramento aromático C-H	3244	3100	+4,6
Estiramento assimétrico CH_3	3110	2968	+4,8
Estiramento assimétrico CH_2	3026	2927	+3,4
Estiramento C=O do ácido carboxílico	1717	1714	+0,2
Estiramento C=O da amida	1691	1631	+3,7
Estiramento ligações C=C do anel	1663-1354	1650-1400	$\pm 3,3$
Deformação angular assimétrica CH_3	1513	1454	+4,1
Deformação angular no plano C-O-H	1360	1395	-2,5
Banda simétrica CH_3	1360	1360	0,0
Estiramento C-O	1263	1306	-3,3
Estiramento assimétrico C-O-C	1244	1234	+0,8
Deformação axial C-Cl	1101	1085	+1,5
Estiramento simétrico C-O-C	1026	1067	-3,8
Estiramento do anel fora do plano	752	752	0,0

Na **Figura 27**, apresenta-se os espectros do composto $\text{La}(\text{Ind})_3$ teórico e o espectro de infravermelho do composto hidratado $\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$.

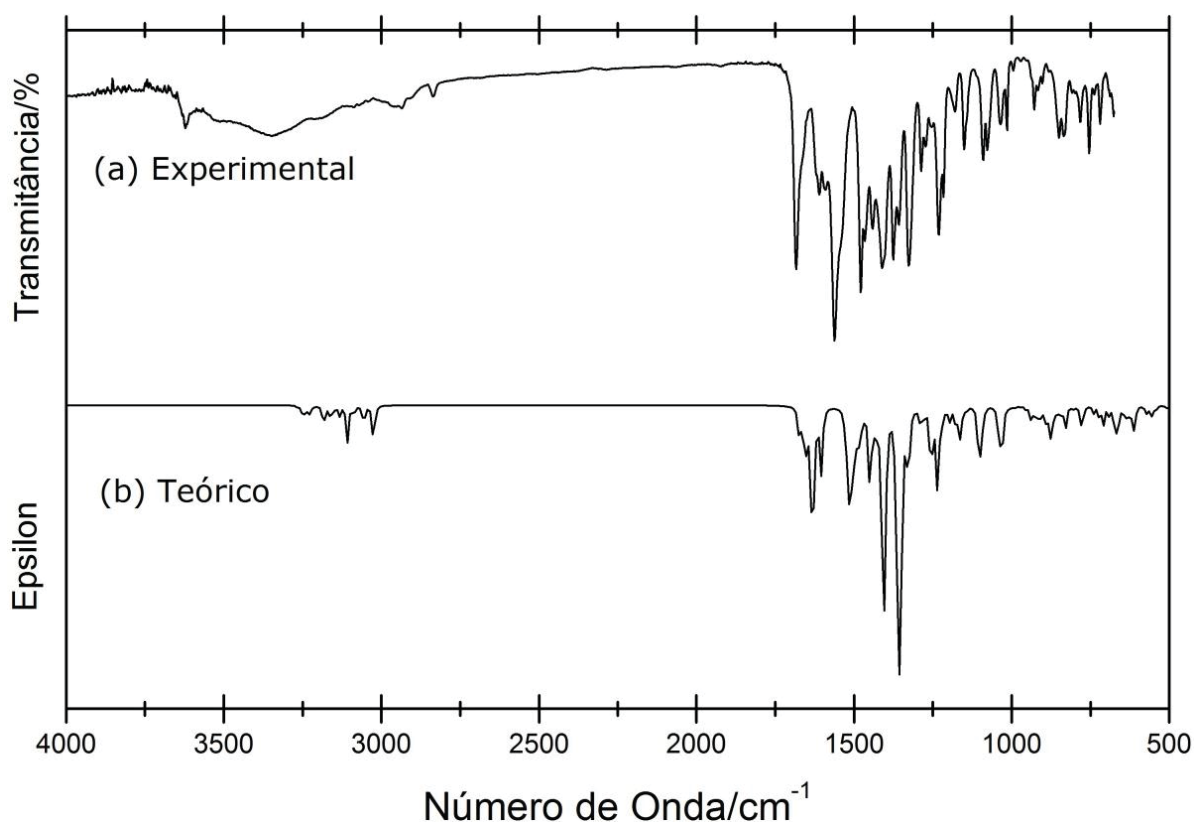


Figura 27. FTIR teórico e experimental do complexo de Lantânio e Indometacina.

No caso do complexo de lantânio e indometacina, os espectros do modo que são observados na **Figura 27** apresentam-se com os picos deslocados e com diferentes intensidades. Isso ocorre devido ao espectro do cálculo teórico não apreciar a interação entre outras moléculas de $\text{La}(\text{Ind})_3$ além da interação com as águas de hidratação. Contudo, os resultados dos cálculos quânticos teóricos em geral foram satisfatórios, pois nenhum valor das principais bandas teve discrepância maior do que 10%, nas principais bandas, quando comparado com os seus respectivos valores experimentais, sendo a maior discrepância observada para o estiramento assimétrico do ânion carboxilato (7,7%). Os valores dos principais picos e bandas do espectro teórico e experimental para a indometacina são mostrados na **Tabela 6**.

Tabela 6. Dados do infravermelho teórico e experimental para o $\text{La}(\text{Ind})_3$ *.

Dados do IV (cm^{-1})	$\nu_{\text{Teór.}}/\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{Exp.}}/\text{cm}^{-1}$	$\Delta\nu/\%$
Estiramento do grupo hidroxila hidratação	-	3350	-
Estiramento C=O da amida	1656	1684	+1,7
Estiramento assimétrico $\text{C}(=\text{O})_2^-$	1450	1562	+7,7
Estiramento simétrico $\text{C}(=\text{O})_2^-$	1407	1375	-2,3
Deformação axial C-Cl	1105	1089	-1,4

* $\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ para o espectro experimental.

Os resultados obtidos auxiliaram a atribuição dos grupos funcionais no espectro experimental, por meio da simulação vibracional. Além disso, o modelo estrutural bidentado do $\text{La}(\text{Ind})_3$ otimizado no programa Gaussian 09 amparou a hipótese da coordenação de modo bidentado para o complexo de lantânio e Indometacina. Os resultados poderiam ser aperfeiçoados, mas o custo computacional seria mais elevado e o tempo necessário seria muito maior.

5.2.6 Difratometria de raios X pelo Método do Pó

A **Figura 28** mostra os resultados da difratometria de raios X pelo método do pó para o complexo. O composto de lantânio apresentou baixa cristalinidade ou com micro cristais, o que é de grande interesse para aplicações farmacêuticas, pois essa é a forma que apresenta melhor solubilidade em fluídos biológicos.

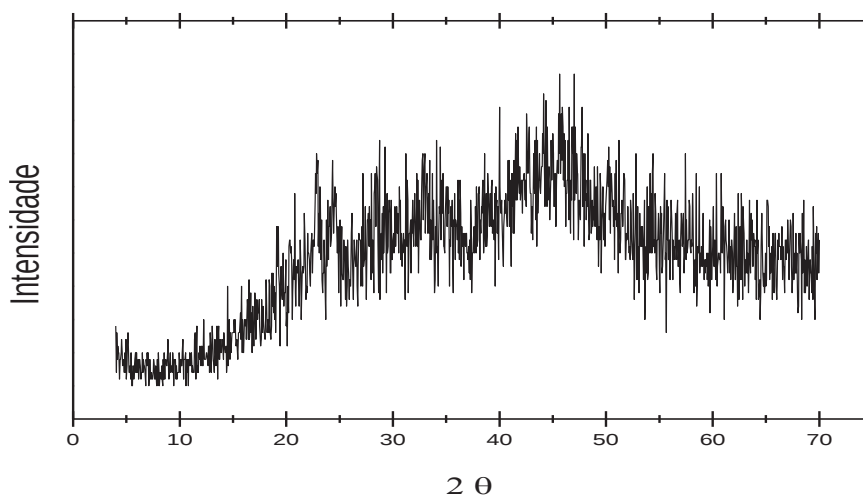


Figura 28. Difratograma de raios X do complexo.

6 CONCLUSÃO

O composto de indometacina e lantânio foi sintetizado e caracterizado, assim como o fármaco, por TG-DTA, complexometria com EDTA, DSC, espectroscopia de absorção na região do infravermelho com auxílio dos cálculos teóricos e difratometria de raios X pelo método do pó.

Utilizando-se as curvas TG-DTA pode-se determinar a estequiometria do composto sintetizado como sendo: $\text{La}(\text{Ind})_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$, além do comportamento durante a decomposição térmica para este composto. A titulação complexométrica auxiliou na confirmação da estequiometria do composto.

A curva DSC associadas à curva TG-DTA forneceram informação importantes a respeito da estabilidade térmica do composto. Com a utilização da DSC pode-se determinar o ponto de fusão e sua entalpia para o fármaco e a entalpia de desidratação do complexo.

Os espectros de absorção obtidos na região do infravermelho apresentaram inúmeras bandas sobrepostas e a atribuição dos picos só foi possível com os cálculos quânticos realizados, que permitiram propor um modelo estrutural para a indometacina e seu complexo com lantânio. Os dados do infravermelho teórico apresentaram boa concordância quando comparados com os valores experimentais. Estes dados sugeriram que a coordenação dos compostos ocorre de forma bidentada com o metal e essa coordenação ocorre através do ânion carboxilato da indometacina. O difratograma de raios X permitiu observar que o composto de lantânio apresentou-se no estado não cristalino.

As propriedades anti-inflamatórias e a atividade antitumoral do complexo sintetizado poderão ser estudadas em uma próxima etapa, além de outros estudos voltados à determinação do modo de coordenação do ligante ao metal utilizando técnicas diferentes das já utilizadas.

7 BIBLIOGRAFIA

- 1 GORDIJO, C. R. **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.** 2007. 224p. Tese de Doutorado. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- 2 HEFFETER, P.; JAKUPEC M. A.; KÖRNER, W.; WILD, S.; VON KEYSERLINGK, N. G.; ELBLING, L.; ZORBAS, H.; KORYNEVSKA, 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. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295205007550>
- 3 KUMMER CL, COELHO TCRB. **Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxygenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais.** Revista Brasileira de Anestesiologia. 2002; 52: 4: 498 - 512
- 4 WILLIAMS, P. A. M.; MOLINUEVO, M. A.; OKULIK, N.; JUBERT, A. H.; ETCHEVERRY, S. B.; **Synthesis, characterization and biological properties of Vanadyl(IV) complexes of Diclofenac and Indomethacin: an experimental and theoretical study.** Appl. Organometal. Chem. 2005; 19: 711–718. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aoc.879/pdf>
- 5 YAM, V. W.; LO, K. K. **Recent advances in utilization of transition metal complexes and lanthanides as diagnostic tools.** Coordination Chemistry Reviews. (1998), 184, 157–240. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854598002628>
- 6 ROCHA, D. P. et al . **Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana.** **Quím. Nova**, São Paulo, v. 34, n.1, 2011.
- 7 RAFFIN, R.P.; OBACH, E.S.; MEZZALIRA, G.; POHLMANN, A.R.; GUTERRES, S.S. **Nanocápsulas Poliméricas Secas Contendo Indometacina: Estudo de Formulação e de Tolerância Gastrointestinal em Ratos.** Acta Farm. Bonaerense 22 (2): 163-72. 2003.

- 8 RUSU, M.; OLEA, M.; RUSU, D. **Kinetic study of the indomethacin synthesis and thermal decomposition reactions.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 24 (2000) 19–24.
- 9 CHEN, X.; GRIESSER, U. J.; TE, R. L.; PFEIFFER, R. R.; MORRIS, K. R.; STOWELL, J. G.; BYRN, S. R.; **Analysis of the acid–base reaction between solid indomethacin and sodium bicarbonate using infrared spectroscopy, X-ray powder diffraction, and solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 38 (2005) 670–677. Disponível em:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708505001226>.
- 10 TONG, P.; TAYLOR, L. S.; ZOGRAFI, G. **Influence of Alkali Metal Counterions on the Glass Transition Temperature of Amorphous Indomethacin Salts.** Pharmaceutical Research, Vol. 19, No. 5, Maio 2002. Disponível em:
<http://www.springerlink.com/content/vjxv20mklfqh63h7/>
- 11 MORGAN, Y. R.; TURNER, P. KENNEDY, B. J.; HAMBLEY, T. W.; LAY, P. A.; BIFFIN, J. R.; REGTOP, H. L.; WARWICK, B. **Preparation and characterization of dinuclear copper–indomethacin anti-inflammatory drug.** Inorganica Chimica Acta 324 (2001) 150–161.
- 12 DEL ARCO, M.; CEBADERA, E.; GUTIERREZ, S.; MARTIN, C.; MONTRO, M. J.; RIVES, V.; ROCHA, J.; SEVILLA, M. A.; **Mg,Al Layered Double Hydroxides with Intercalated Indomethacin: Synthesis, Characterization, and Pharmacological Study.** Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 93, No. 6, 2004. Disponível em:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.20054/pdf>
- 13 DILLON, C. T.; HAMBLEY, T. W.; KENNEDY, B. J.; LAY, P. A.; ZHOU, Q.; DAVIES, N. M.; BIFFIN, J. R.; REGTOP, H. L.; **Gastrointestinal Toxicity, Anti-inflammatory Activity, and Superoxide Dismutase Activity of Copper and Zinc Complexes of the Anti-inflammatory Drug Indomethacin.** Chem. Res. Toxicol. 2003, 16, 28-37. Disponível em:
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/tx020078o>
- 14 MARTINDALE: **The Complete Drug Reference**, 36ª edição, 2009, pág 66.

- 15 P. R. VADE-MÉCUM: **Vade-mécum de substâncias de uso terapêutico**. – 9. ed. – São Paulo: Soriak, pág. 67.
- 16 THE MERCK INDEX: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, And Biologicals, 33ª edição, 2001, pág 5322.
- 17 MARTINS, T. S. M.; ISOLANI, P. C. **Terras raras: aplicações industriais e biológicas**. Quim. Nova, Vol. 28, No. 1, 111-117, 2005.
- 18 IONASHIRO, M.A.; GIOLITO, I. **Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica**. Cerâmica, São Paulo, v.26, n.121, p.17-24, 1980.
- 19 GIOLITO, I.; IONASHIRO, M. **A nomenclatura em análise térmica parte II**. Cerâmica, São Paulo, v.34, n.225, p.163-164, 1988.
- 20 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. Disponível em: www.springerlink.com/content/x14021623555u554/
- 21 GIRON, D. **Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry**. Journal of Pharmuceuticol & Biomedical Analysis Vol. 4, No. 6. pp. 755-770. 1986. Disponível em: www.sciencedirect.com/science/article/pii/0731708586800863
- 22 MACKENZIE, R.C. **Nomenclature in thermal-analysis**. Thermochimca Acta 28 (1) 1, 1979. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/004060317987001X>
- 23 WENDLANDT, W.W. **Thermal Analysis**. 3rd Ed. John Wiley Interscience, New York, N.Y., 1986.
- 24 IONASHIRO, M. Giolito. Editora Giz, Araraquara, 2004. 98p.
- 25 BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010. 546p.
- 26 BAZZO, G. C.; SILVA, M. A. S. **Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC)**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. vol. 41, n. 3, jul./set., 2005

- 27 LEITE, E. G. **Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos.** Porto Alegre: UFRGS, 2006. XIX, 178p. Dissertação (mestrado). UFRFS. Faculdade de Farmácia.
- 28 CARSTENSEN, J.T. **Advanced Pharmaceutical Solids.** Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series, Volume 110. SWARBRICK, J. (Ed.), Marcel Dekker, New York, N.Y., 2001.
- 29 SKOOG, D. A.; **Princípios de análise instrumental.** 5ª ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.
- 30 BANNACH, Gilbert. **“Síntese, caracterização e estudo do comportamento térmico dos 2-clorobenzalpiruvatos de lantânio (III), lantanídios (III) e de Ítrio (III), no estado sólido”.** 2006. 116p. Tese de Doutorado – Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 14/07/2006.
- 31 BECKE, A. D. **Density-functional thermochemistry.3. The role of exact exchange.** J Chem Phys. 1993;98:5648–52.
- 32 Lee C, Yang W, Parr RG. **Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electrondensity.** Phys Rev B. 1988;37:785–9.
- 33 Gaussian 09, Revision A.02, Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb, MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr. JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam NJ, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O , Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 34 IONASHIRO, M.; GRANER, C. A. F.; ZUANON NETTO, J. Titulação complexométrica de lantanídios e ítrio. **Eclet. Quim.**, v. 8, p. 37-40, 1983.

- 35 TREU-FILHO O.; PINHEIRO J. C.; DA COSTA, E. B.; FERREIRA, J. E. V.; DE FIGUEIREDO, A. F.; KONDO, R. T.; DE LUCCA NETO V. A.; DE SOUZA R. A.; LEGENDRE, A. O.; MAURO A. E. **Experimental and theoretical study of the compound [Pd(dmba)(NCO)(imz)]**. J Mol Struct. 2007;829: 195–201.
- 36 TREU-FILHO O.; PINHEIRO, J. C.; KONDO, R. T.; MARQUES, R. F. C.; PAIVA-SANTOS, C. O.; DAVOLOS M. R.; JAFELICCI M. JR. **Gaussian basis sets to the theoretical study of the electronic structure of perovskite (LaMnO₃)**. J Mol Struct (Theochem). 2003;631:93–9.
- 37 TREU-FILHO O.; CIRIACO, P. J.; TOSHIKI, K. R. **Designing Gaussian basis sets to the theoretical study of the piezoelectric effect of perovskite (BaTiO₃)**. J Mol Struct. 2004;671:71–5.
- 38 TAYLOR, L. S.; ZOGRAFI, G.; **Spectroscopic Characterization of Interactions Between PVP and Indomethacin in Amorphous Molecular Dispersions**. Pharmaceutical Research, Vol. 14, No. 12, 1997.
- 39 SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectroscópica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2005.
- 40 DEACON, G. B.; PHILLIPS, R. J.; **Relationships Between the Carbon-Oxygen Stretching Frequencies of Carboxylate Complexes and the Type of Carboxylate Coordination**. Coordination Chemistry Reviews, 227-250, 1980. Disponível em:
- 41 ABRÃO, ALCÍDIO. **Química e tecnologia das terras-raras**. Rio de Janeiro: 1994. 212 p. (Série Tecnologia Mineral, 66).
- 42 GOODSON, D. Z.; SARPAL, S. K.; WOLFSBERG, M. **Influence on isotope effect calculations of the method of obtaining force constants from vibrational data**. J Phys Chem. 1982;86:659–63
- 43 SCHELEGEL, H. B.; IN: BERTRAN, J. EDITOR. **New theoretical concepts for understanding organic reactions**. The Netherlands: Academic; 1989. p. 33–53.
- 44 GaussView, Version 5.0.8, Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2000-2008.