

UFG
IQ

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA

A
D
R
I
A
N
A

D
E

P
A
U
L
A

C
A
R
D
O
S
O

S
I
Q
U
E
I
R
A

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO
DE COMPOSTOS DE
VALSARTANA COM OS METAIS
Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) E
Zn(II)

ADRIANA DE PAULA CARDOSO SIQUEIRA

ORIENTADORA: PROF^a. DRA. MARIA INÊS GONÇALVES LELES
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. ELIAS YUKI IONASHIRO

TESE DE DOUTORADO

2018

GOIÂNIA- 2018

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☐ Dissertação ☒ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Nome completo do autor: Adriana de Bula Cardoso Siqueira

Título do trabalho: Síntese e caracterização de compostos de volfrâmio com os metais $Mn(II)$, $Fe(II)$, $Co(II)$, $Ni(II)$, $Cu(II)$ e $Zn(II)$.

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Adriana de B. Cardoso Siqueira
Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:

Marcos
Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 03 / 07 / 19

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² A assinatura deve ser escaneada.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA

**Síntese e Caracterização de Compostos de Valsartana com os Metais Mn(II),
Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II)**

Adriana de Paula Cardoso Siqueira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, como parte de requisitos para obtenção do título de Doutora em Química.

Orientadora: Prof^a Dra. Maria Inês Gonçalves Leles
Co-orientador: Prof. Dr. Elias Yuki Ionashiro

Goiânia
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Siqueira, Adriana de Paula Cardoso
Síntese e Caracterização de Compostos de Valsartana com os
Metais Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II) [manuscrito] /
Adriana de Paula Cardoso Siqueira. - 2018.
ix, 92 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Maria Inês Gonçalves Leles; co-orientador
Dr. Elias Yuki Ionashiro.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de
Química (IQ), Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2018.
Bibliografia. Anexos. Apêndice.
Inclui abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. . I. Leles, Maria Inês Gonçalves, orient. II. Título.

CDU 543



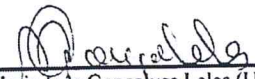
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ-IQ)

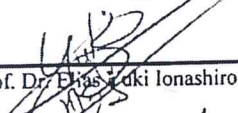
Ata da defesa de Tese de Doutorado de Adriana de Paula Cardoso Siqueira, aluna regularmente matriculada no Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, para a obtenção do título de Doutora em Química.

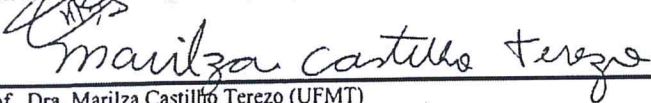
Aos dias 09 (nove) de março do ano de 2018 (dois mil e dezoito), com início às 08:00 hs (oito horas) no Instituto de Química da UFG, reuniu-se a Banca Examinadora designada pela Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química da UFG, composta pelos seguintes doutores: Maria Inês Gonçalves Leles (UFG), Elias Yuki Ionashiro (UFG), Marilza Castilho Terezo (UFMT), Patrícia Pommé Confessori Sartoratto (UFG) Andréa Fernandes Arruda (UFG) e Gabriela Rodrigues Mendes Duarte (UFG), sob a presidência da primeira, para julgar a tese de Adriana de Paula Cardoso Siqueira intitulada: "Síntese e caracterização de compostos de valsartana com os metais Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II)". A presidente da Banca Examinadora abriu a sessão prestando esclarecimentos sobre os trâmites da avaliação e, em seguida, passou a palavra à candidata para que a mesma fizesse uma exposição do seu trabalho. Terminada a exposição, a candidata foi arguida pelos membros da Banca Examinadora e, após as arguições, foi determinado um intervalo de tempo para que a banca, em sessão fechada, procedesse ao julgamento do trabalho. O resultado do julgamento foi o seguinte:

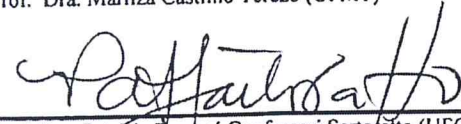
Prof. Dra. Maria Inês Gonçalves Leles: Aprovada
Prof. Dr. Elias Yuki Ionashiro: aprovada
Prof. Dra. Marilza Castilho Terezo: aprovada
Prof. Dra. Patrícia Pommé Confessori Sartoratto: aprovada
Prof. Dra. Andréa Fernandes Arruda: aprovada
Prof. Dra. Gabriela Rodrigues Mendes Duarte: aprovada

A seguir, na presença do público e da candidata, a presidente da Banca Examinadora declarou que Adriana de Paula Cardoso Siqueira, candidata ao título de doutora em Química foi: Aprovada (X); Reprovada (). conforme justificativa em documento anexo a esta ata. Este resultado deverá ser homologado pela Coordenação de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação em Química do IQ/UFG. Nada mais havendo a tratar, a Senhora Presidente cumprimentou a candidata e encerrou os trabalhos. E para constar, eu, Lídia dos Santos Ferreira de Freitas, lavrei a presente ata que segue assinada pelos membros da banca examinadora. Goiânia, 09 de março de 2018.


Prof. Dra. Maria Inês Gonçalves Leles (UFG)


Prof. Dr. Elias Yuki Ionashiro (UFG)


Prof. Dra. Marilza Castilho Terezo (UFMT)


Prof. Dra. Patrícia Pommé Confessori Sartoratto (UFG)


Prof. Dra. Andréa Fernandes Arruda (UFG)


Prof. Dra. Gabriela Rodrigues Mendes Duarte (UFG)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus filhos Gabriela e Miguel, ao meu marido
Adriano pela força, paciência, confiança e amor,

Aos meus pais Neide e Ronaldo pelo incentivo de sempre seguir a diante e
nunca desistir.

Ao meu irmão Rodrigo por estar sempre presente em minha vida,

As minhas avós Leonor, Rosa e Maria,

Aos meus sogros Maria Aparecida e João Bosco,

Aos meus cunhados André, Arnaldo Rosy e Greizi,

Aos meus sobrinhos Maria Fernanda, Guilherme, Murilo e Heitor.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus por ter me amparado e me iluminado nos momentos mais difíceis dessa jornada.

Aos meus pais Ronaldo e Neide pela educação, pelo amor e carinho.

Aos meus filhos Gabriela e Miguel, razão da minha vida, que me faz muito feliz e amada.

Ao meu marido Adriano pelo companheirismo, compreensão, paciência, força e por estar sempre presente em todos os momentos.

Ao meu irmão Rodrigo e aos minhas avós por sempre acreditar em mim.

Aos tios, tias, primos, cunhados e sobrinhos por estarem sempre tão perto nos momentos de tanta alegria.

Aos meus sogros Maria Aparecida e João Bosco pela paciência, preocupação e pela força.

Aos amigos Marilza, Ailton, Mauro, Michele, Aline e Renato pelo apoio e aos amigos José Augusto, Francisco e Wilhan pela ajuda na caracterização dos compostos.

Ao programa PPGQ/UFG e todos os seus professores, que de forma direta ou indireta auxiliaram na formação do conhecimento necessário para o desenvolvimento de tese.

A minha orientadora profa. Inês e coorientador prof. Elias por terem aceitado me orientar pelo apoio e aprendizado.

Aos grupos de pesquisa GENMAT, LACAMN, LAMES e ao LATIG pelo suporte técnico e pela disposição de todos durante a execução do trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	v
LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS	vi
RESUMO	ix
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 Hipertensão Arterial – HA	3
2.2 Valsartana (Val)	5
2.2.3 Características e propriedades físico-químicas da Val.....	9
2.2.4 Valsartana associada a compostos orgânicos e inorgânicos	11
2.2.5 Associação de fármacos anti-hipertensivos com metais	18
3. TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	23
3.1 Termogravimetria – Calorimetria Exploratória Diferencial Simultânea (TG-DSC)	23
3.2 Análise dos gases desprendidos (EGA)	25
3.3 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	26
3.4 Difractometria de raio X pelo método do pó	28
4. OBJETIVOS	30
4.1 Objetivo Geral	30
4.2 Objetivos Específicos	30
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	31
5.1 Reagentes.....	31
5.2 Metodologia	31
5.2.1 Preparo da solução de valsartana	31

5.2.2	Reprecipitação da valsartana em pH 1	32
5.2.3	Preparo das soluções dos íons metálicos.....	32
5.2.4	Síntese dos compostos de valsartana com os metais Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II)	32
5.2.5	Preparo da solução de valsartanato de sódio - Na ₂ Val	34
5.3	Técnicas de caracterização da Val e dos compostos.....	34
5.3.1	Caracterização por Termogravimetria – calorimetria exploratória diferencial simultânea (TG-DSC).....	34
5.3.2	Caracterização por Análise dos Gases Desprendidos (EGA)	35
5.3.3	Caracterização por Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	36
5.3.4	Difratometria de raios X pelo método do pó	37
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
6.1	Caracterização por Análise Térmica	38
6.1.1	Curvas TG-DSC	38
6.1.2	Curvas TG-DSC simultânea da Val	38
6.1.3	Curvas TG-DSC simultânea da Val pH 1.....	39
6.1.4	Determinação da fórmula mínima dos compostos.....	40
6.1.5	Curvas TG-DSC do composto ZnVal	45
6.1.6	Curvas TG-DSC do composto CuVal	48
6.1.7	Curvas TG-DSC do composto CoVal	50
6.1.8	Curvas TG-DSC do composto NiVal.....	51
6.1.9	Curvas TG-DSC do composto FeVal	53
6.1.10	Curva TG-DSC do composto MnVal	54
6.2	Relação do comportamento térmico da Val e dos compostos	56
6.2.1	Curvas TG-DSC simultânea de Na ₂ Val·4H ₂ O	58
6.2.2	Análise dos gases liberados (EGA).....	60
6.3	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	64
6.3.1	Descrição dos principais grupos vibracionais da Val.....	64
6.3.2	Espectros de infravermelho dos compostos de Val	67
6.4	Caracterização por Difratometria de raios X pelo método do pó.....	71
7.	CONCLUSÃO.....	73

8.	PERSPECTIVAS FUTURAS	75
	ANEXO A – Laudo da Valsartana	76
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
	APÊNCIDE A – Comportamento térmico da Val e dos compostos a 10 °C min⁻¹	85
	APÊNCIDE B – Resultados das curvas TG-DSC da Val e de seus compostos em atmosfera de ar seco com razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹	86
	APÊNDICE C – Espectros IV dos gases liberados durante a decomposição térmica dos compostos:	88
	CURRICULUM VITAE	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Estruturas químicas dos fármacos da classe dos BRA II.....	4
Figura 2.1– (a) Perfil de dissolução das formas E, F e comercial da Val e (b) valores de ensaio (%) durante o armazenamento a 80 °C.....	7
Figura 2.2 – Difrátogramas de raios X das formas E, F e Val comerciall.....	8
Figura 2.3 – Comparação dos espectros IV das formas E, F e Val comercial	8
Figura 2.4 – (a) Curvas TG e em (b) curvas DSC da Val comercial e das formas E e F	9
Figura 2.5 – (a) Representação estrutural plana da Val; (b) Representação estrutural 3D da Val	10
Figura 2.6 – Provável estrutura do complexo de inclusão de Val com arabinogalactano	13
Figura 2.7 – Provável estrutura do complexo de inclusão de Val com HP-β CD.....	13
Figura 2.8 Perfis de liberação in vitro de (A) Val puro, Diovan comprimido comercial e MSN-VAL (B) AP-MSN-VAL em meios de dissolução de pH 1,2.....	16
Figura 2.9 – Proposta da estrutura do complexo CuVal, onde L = H ₂ O ou DMSO.....	17
Figura 2.10 – Prováveis estruturas dos quelatos de Cd ²⁺ e Zn ²⁺	17
Figura 2.11 – Representação geométrica do [Ru(val)(bpy)(terpy)] ⁺	18
Figura 2.12 – Provável estrutura dos complexos de Co(II), Cu(II), Ni(II) e Zn(II).....	21
Figura 3.1 – Curvas TG-DSC da Val.....	24
Figura 3.2 – Imagens de fotomicrografias da Val obtidas por DSC	25
Figura 3.3 – Espectros de IV dos gases liberados durante a decomposição do Mn(LoS) ₂ .4H ₂ O nas temperaturas de 415, 658, 773, 975 e 1144 K.....	26
Figura 3.4 – Difrátograma de raio X da Val á temperatura ambiente (curva azul) e com aquecimento de 140 °C (curva vermelha)	29
Figura 3.5 – Difrátograma de raio X da Val.....	29

Figura 5.1 – Esquema montado e foto ilustrativa para realização da síntese dos compostos de MnVal e FeVal	33
Figura 5.2 – Equipamento TG-DSC simultâneo da Mettler modelo TG/DSC 1	35
Figura 5.3 – Sistema TG-DSC-FTIR utilizado na identificação dos produtos gasosos	36
Figura 5.4 – Espectrômetro de absorção na região do infravermelho médio	36
Figura 5.5 – Difratorômetro de raios X	37
Figura 6.1 – Cuvas TG-DSC da Val (10,0386 mg).....	39
Figura 6.2 – (a) Curvas TG-DSC da Val (10,0386 mg) e em (b) Val pH 1 (10,2949 mg).....	40
Figura 6.3 – Curvas TG-DSC do composto de ZnVal (10,0120 mg).....	42
Figura 6.4 – (a) Curvas TG-DSC do composto de ZnVal a 20 °C min ⁻¹ (5,7880 mg).....	47
Figura 6.5 – Teste qualitativo de ZnVal na chapa de aquecimento entre 350 á 370 °C.....	46
Figura 6.6 – Curvas TG-DSC do composto de ZnVal·2H ₂ O a 10 °C min ⁻¹ (10,0120 mg).....	47
Figura 6.7 – (a) Curvas TG-DSC do composto CuVal·0,7H ₂ O a 10 °C min ⁻¹ (6,8750 mg) e (b) CuVal·1H ₂ O a 20 °C min ⁻¹ (7,2580 mg)	49
Figura 6.8 – (a) Curvas TG-DSC do composto CoVal·2,5H ₂ O a 10 °C min ⁻¹ (6,9340 mg) e (b) CoVal·1,5H ₂ O a 20 °C min ⁻¹ (6,7150 mg)	51
Figura 6.9 – Curvas TG-DSC do composto de NiVal·2H ₂ O em (a) 10 °C min ⁻¹ (6,1190 mg) e (b) 20 °C min ⁻¹ (6,8440 mg)	52
Figura 6.10 – (a) Curvas TG-DSC do composto de FeVal·1H ₂ O a 10 °C min ⁻¹ (9,9753 mg) e (b) FeVal·1H ₂ O a 20 °C min ⁻¹ (9,9892 mg).....	54
Figura 6.11 – (a) Curvas TG-DSC do composto MnVal·4H ₂ O a 10 °C min ⁻¹ (10,0081 mg) e (b) MnVal·4,5H ₂ O a 20 °C min ⁻¹ (9,7960 mg).....	56
Figura 6.12 Curvas TG-DSC do composto de Na ₂ Val·4H ₂ O (9,9750 mg)....	59
Figura 6.13 – Espectros de IV dos gases liberados durante a decomposição térmica da Val em 200, 450 e 620 °C.	61
Figura 6.14 – Curvas TG-DSC ilustrada pelos fragmentos de decomposição térmica da Val.....	62
Figura 6.15 – Proposta de decomposição térmica da Val.....	63
Figura 6.16 – Espectros de IV dos gases liberados durante a decomposição térmica do composto de Mn em 190, 240 e 430 °C	63
Figura 6.17 – Espectro de infravermelho da Valsartana (ATR)	64
Figura 6.18. Espectros de infravermelho da Val, Val pH 1 e Na ₂ Val·4H ₂ O ..	66

Figura 6.19 – Representação estrutural plana da Val ²⁻	67
Figura 6.20 – Espectro de IV da Val e dos compostos de Mn, Fe, Co, Ni, Cu e Zn.....	68
Figura 6.21 – Provável estrutura do complexo metálico	71
Figura 6.22 – Difractogramas de raios X pelo método do pó da Val e dos compostos	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais atribuições do espectro de IV da Val conforme relatadas nas respectivas literaturas.....	27
Tabela 2 – Reagentes utilizados na síntese	31
Tabela 3 – Fórmula molecular dos compostos e a diferença em módulo entre $\Delta m_{\text{Calcul.}}$ e o obtido pela curva, Δm_{TG}	43
Tabela 4 – Cor dos óxidos a olho nú	43
Tabela 5 – Valores teóricos e obtidos pelas curvas TG-DSC dos compostos de Val.....	45
Tabela 6 – Intervalo de temperatura e perda de massa (Δm) em cada etapa de decomposição térmica dos compostos em diferentes razões de aquecimento.	49
Tabela 7 – Intervalo de temperatura e perda de massa (Δm) em cada etapa de decomposição térmica do composto CoVal em diferentes razões de aquecimento.	51
Tabela 8 – Intervalo de temperatura e perda de massa (Δm) em cada etapa de decomposição térmica do composto de NiVal em diferentes razões de aquecimento.	53
Tabela 9 – Intervalo de temperatura e perda de massa (Δm) em cada etapa de decomposição térmica do composto de FeVal em diferentes razões de aquecimento.	54
Tabela 10 – Intervalos de temperatura e perda de massa (Δm) em cada etapa de e composição térmica do composto de MnVal em diferentes razões de aquecimento.	56
Tabela 11 – Proposta de decomposição térmica da Val.....	62
Tabela 12– Principais atribuições do espectro de IV experimental da Valsartana em comparação com o IV teórico e encontrados na literatura na faixa espectral de 4000 cm^{-1} a 600 cm^{-1}	65
Tabela 13 – IV experimental e teórico da Val.	65

Tabela 14 – Principais atribuições dos modos vibracionais da Val, Val pH 1 e Na₂Val..... 69

Tabela 15 – Principais atribuições da Val em comparação com os compostos sintetizados na faixa espectral de 1750 cm⁻¹ a 900 cm⁻¹.....69

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AP	Aminopropil
AT 1	Angiotensina 1
ATR	Reflectância Total Atenuada
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRA II	Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II
CDs	Ciclodextrinas
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difratometria de Raio X
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
EGA	Análise dos gases despreendidos
EPR	Espectroscopia de Ressonância Paramagnética
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier
HA	Hipertensão Arterial
HP-β-CD	Hidroxipropil- β -ciclodextrina
HPLC	High performance liquid chromatography – do inglês
IV	Infravermelho
MSN	Mesoporous silica nanoparticles – do inglês
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TG	Termogravimetria
TG-DSC	Termogravimetria – Calorimetria Exploratória Diferencial simultânea
TG-DSC/FTIR	Termogravimetria – Calorimetria Exploratória Diferencial simultânea acoplado ao espectrômetro de Absorção na Região

	do Infravermelho com Transformada de Fourier
TIm	Telmisartana
UV-vis	Ultravioleta visível
Val	Valsartana

RESUMO

Foram sintetizados compostos de Valsartana com os íons Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II), no estado sólido. A síntese ocorreu pelo método de mistura direta das soluções aquosas de valsartana com as respectivas soluções aquosas dos íons metálicos. Os compostos foram caracterizados pelas técnicas de difratometria de raios X pelo método do pó, espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e pelas técnicas termoanalíticas: termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial simultânea (TG-DSC) e análise dos gases desprendidos (EGA) por espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (EGA: TG-FTIR). Os resultados permitiram sugerir a fórmula molecular mínima dos compostos e etapas de decomposição térmica como, $\text{MnVal} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5 etapas), $\text{FeVal} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuVal} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ e $\text{ZnVal} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4 etapas), $\text{CoVal} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ e $\text{NiVal} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3 etapas) assim como informações inéditas sobre a estabilidade térmica e resíduos formados. Os resultados obtidos por EGA possibilitaram a identificação de água, hidrocarbonetos alifáticos, monóxido de carbono, dióxido de carbono e amônia para valsartana e para os compostos metálicos como sendo os principais produtos gasosos desprendidos durante a decomposição térmica dos compostos estudados. Através da análise das bandas de absorção dos espectros de IV foi possível sugerir os sítios de coordenação da Val pelo átomo de oxigênio do carboxilato, confirmado pela ausência da banda do C=O do ácido carboxílico e pelo nitrogênio do grupo tetrazol confirmado pelos deslocamentos das bandas na região referente aos estiramentos e deformações do grupo tetrazol. A avaliação térmica e espectroscópica sugere a formação de novos compostos químicos cuja estequiometria é de 1:1 (metal-ligante). Pela análise dos difratogramas de raio X sugerem que tanto a Val quanto os compostos não apresentaram cristalinidade.

ABSTRACT

Valsartan with metal ions Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) were prepared in solid state. The compounds were obtained from the direct reaction between an aqueous solution of valsartan and the respective metal ion aqueous solution. The compounds were characterized using X-ray powder diffraction pattern, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and by thermoanalytical techniques: simultaneous thermogravimetry and differential scanning calorimetry (TG-DSC), and evolved gas analysis (EGA) by infrared spectroscopy (EGA: TG-FTIR). The results allowed to suggest the minimal molecular formula of the compounds and steps of thermal decomposition as MnVal·4H₂O (5 steps), FeVal·1H₂O, CuVal·0,7H₂O and ZnVal·2H₂O (4 steps), CoVal·2,5H₂O and NiVal·2H₂O (3 steps) as well as unreported information about its thermal stability and formed residues. The EGA results allowed to identify the aliphatic hydrocarbons, carbon monoxide, carbon dioxide and ammonia for both Valsartan and metals compounds as the main gaseous products generated from the thermal decomposition of the synthesized compounds.. Through the analysis of the absorption bands in the IR spectra it was possible to suggest that the coordination between Val and the metal ions occurs in the oxygen atom of the carboxylate, confirmed by the absence of the C=O band of the carboxylic acid and in the nitrogen of the tetrazole group confirmed by the bands displacements in the region concerning the stretches and deformations of the tetrazole group. The thermal and spectroscopic evaluation suggests the formation of new chemical compounds whose stoichiometry is 1: 1 (metal-ligant). The X-ray powder diffractograms, obtained from both Val and the synthesized compounds suggested that the compounds didn't present crystallinity.

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica promovida pela elevação dos níveis da pressão sanguínea nas artérias. É uma doença que atinge milhões de pessoas em todo mundo e mesmo com avanços nos tratamentos e prevenção a HA continua sendo uma das doenças crônicas mais frequentes (Weber et al. (2014)). Uma variedade de classes de medicamentos é utilizada no tratamento de HA, dentre elas, os fármacos pertencentes à classe dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA II), conhecidos também como grupo das “sartanas” seus representantes são: olmesartana, losartana, candesartana, telmisartana, irbesartana e valsartana (Ramos e Casali (2012)).

A valsartana (Val), pertencente a essa classe, é considerada um fármaco altamente eficaz, seletivo e oralmente ativo podendo também ser utilizada no tratamento de insuficiência cardíaca e pós-enfarto do miocárdio (Han et al. (2008); Huang et al. (2016)).

As indústrias farmacêuticas têm grande interesse em potencializar a eficiência dos fármacos, tal fato tem despertado o interesse da comunidade científica no estudo de novos complexos a partir de fármacos associados a sistemas orgânicos e/ou inorgânicos. Na literatura encontram-se relatos de Val associada a metais, polímeros, nanopartículas de sílica, entre outros, a fim de melhorar as propriedades farmacológicas assim como em utilizar esses complexos como catalizadores em reações redox (Etcheverry et al. (2012); Modh e Vora (2014); Nascimento et al. (2014); Jensen et al. (2010); Chadha et al. (2014); Biswas (2017)). No entanto, complexos de Val com os metais Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II) ainda não foram estudados. Além disso, a maioria dos complexos de Val já existentes na literatura foi sintetizado com a finalidade de aumentar a biodisponibilidade da Val visto que esta é considerada relativamente baixa devido a pouca solubilidade em meio ácido do trato gastrointestinal (Biswas (2017)).

Neste trabalho a utilização da Val como ligante se justifica pelo fato da Val apresentar uma estrutura química que permite a formação de complexos através dos átomos de nitrogênio do grupo tetrazol e/ou oxigênio

do grupo carboxílico, dados já estudados na literatura (Etcheverry et al. (2012); Modh e Vora (2014); Oliveira et al. (2016)) com isso, a Val se torna um ligante interessante a ser explorado.

Os metais que são utilizados na formação dos complexos são os metais de transição do bloco d, logo, os metais podem se coordenar com os átomos de oxigênio e/ou nitrogênio de moléculas orgânicas além de desempenhar um papel crucial na conformação e função de macromoléculas biológicas. Esses metais são importantes, pois, estão envolvidos em muitos processos biológicos que são essenciais ao metabolismo bem como, são nutrientes necessários para as células realizarem algumas funções tais como, transporte de oxigênio (Selwin e Sivasankaran (2010)).

Uma das vantagens em sintetizar fármacos com metais é devido à capacidade de formar uma configuração tridimensional através dos variados modos de coordenação, permitindo assim a funcionalização de grupos que podem ser adaptados para alvos moleculares definidos (Frezza (2010)).

Visto que a síntese de anti-hipertensivos associados a outros compostos ou substâncias químicas tem sido foco de estudos científicos nos últimos anos e que não há estudos sobre a síntese de Val com metais de transição, exceto Cu(II), Cd(II) e Zn(II), este trabalho tem como objetivo sintetizar os compostos de Val com os metais de transição Mn(II), Fe(II), Ni(II), Co(II), Cu(II) Zn(II) no estado sólido e caracterizá-los pelas técnicas de Termogravimetria - Calorimetria Exploratória Diferencial simultânea (TG-DSC), Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), Termogravimetria - Calorimetria Exploratória Diferencial acoplado a Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (TG-DSC/FTIR) e Difractometria de Raio X pelo método do pó (DRX).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Hipertensão Arterial – HA

A HA é uma doença crônica caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial igual ou maior que 140 mmHg para a pressão sistólica e/ou igual ou maior que 90 mmHg para pressão diastólica. Quando a pressão arterial sistólica e diastólica atingem níveis superiores a estes o indivíduo é classificado como hipertenso (VII Diretrizes Brasileira de Hipertensão, 2016). A hipertensão pode estar associada ao sedentarismo, ingestão excessiva de sal e álcool, obesidade assim como fatores genéticos (Weber et al. (2014)) e pode apresentar riscos para o desenvolvimento de doenças cardíacas, cerebrais, vasculares dentre outras do aparelho circulatório, tornando-se um importante problema de saúde pública (Moraes et al. (2013)).

O principal objetivo do tratamento da HA é reduzir a morbimortalidade cardiovascular e como forma de prevenção primária recomenda-se tratamento não medicamentoso tais como, mudanças no estilo de vida, alimentação saudável, redução do peso, consumo controlado de sódio e álcool, ingestão de potássio, combate ao sedentarismo, estresse e tabagismo (Pires et al. (2014)).

Entretanto, quando há um comprometimento de órgãos-alvos é necessário o uso de medicamentos para controlar a pressão arterial a fim de reduzir a resistência vascular periférica promovendo a vasodilatação. Assim, os anti-hipertensivos além de reduzir a pressão arterial reduzem também a morbimortalidade cardiovascular (Pires et al. (2014)).

Segundo a VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2016), os fármacos utilizados no tratamento da HA exercem seus efeitos em um ou mais mecanismos reguladores e estão divididos em seis classes como:

- ✓ Diuréticos tiazídicos – Indapamida, Metazolona
- ✓ Inibidores da enzima de conversão da angiotensina – Enalapril, Captopril

- ✓ Inibidores da renina – Alisquireno
- ✓ Bloqueadores dos canais de cálcio – Anlodipino, Verapamil
- ✓ Bloqueadores adrenérgicos – Atenolol, Timolol
- ✓ Bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA II) – Losartana, Valsartana

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAII) são um grupo sintético de fármacos introduzido no mercado farmacêutico no final da década de 1980 com o fármaco losartana (Ramos e Casali (2012).

Furukawa et al. (1982) relataram que os derivados do ácido imidazol-5-acético diminuíram a vasoconstrição que é induzida pela angiotensina II, estes compostos foram posteriormente modificados e deram origem a losartana. Na Val, o imidazol heterocíclico presente na estrutura da losartana foi substituído por um aminoácido. As estruturas químicas dos fármacos pertencentes à classe dos BRA II estão apresentadas na Figura 1.

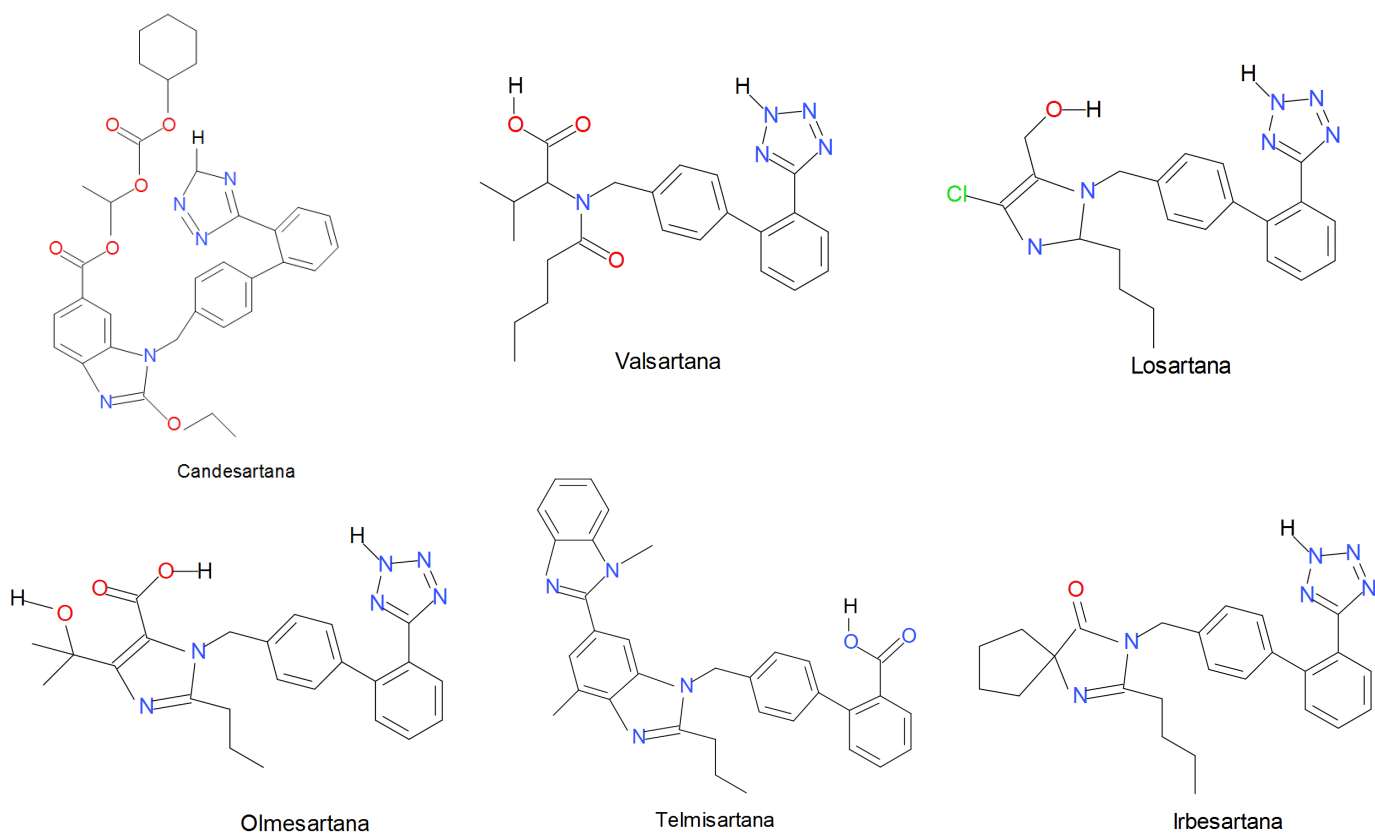


Figura 1 – Estruturas químicas dos fármacos da classe dos BRA II

Fonte: Próprio autor

O mecanismo de ação dessa classe é atribuído a sua capacidade de bloquear especificamente os receptores AT1 da angiotensina II. Ao bloquear o efeito da angiotensina II os BRA II provocam o relaxamento dos vasos sanguíneos reduzindo a pressão arterial (Islas et al. (2013); Oliveira et al. (2016)).

A utilização dos fármacos da classe dos BRAII podem proporcionar benefícios em curto prazo (redução da pressão arterial), em médio prazo (benefícios relacionados com comprometimento de órgãos-alvo) como também benefícios á longo prazo (benefício da terapia anti-hipertensiva). A finalidade desses anti-hipertensivos é prevenir acidente vascular cerebral (AVC), eventos coronarianos e outras sequelas ocasionadas pela HA (Ribeiro (2002)).

A vantagem na utilização dos BRAII é devida sua excelente tolerabilidade, pois apresentam perfil de efeitos colaterais comparável ao placebo. Esta é uma propriedade muito importante considerando a falta de adesão ao tratamento devido os efeitos colaterais (Ribeiro (2002)).

2.2 Valsartana (Val)

Em 1996 a Val foi aprovada nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration (FDA) e comercializada pela indústria farmacêutica Novarts sob a marca Diovan®. A Val tem ação anti-hipertensiva e pode ser utilizada no tratamento de insuficiência cardíaca e pós-enfarto do miocárdio (Siddiqui et al. (2011); Huang et al. (2016)).

A Val apresenta uma capacidade de produzir efeitos benéficos é altamente seletiva e oralmente ativa. Sua ação anti-hipertensiva bloqueia o efeito da angiotensina II, substâncias do organismo que causa a vasoconstrição, e ao bloquear esta substância as veias relaxam e a pressão arterial diminui (Saydam e Takka (2007); Chopra et al. (2014)).

Comercialmente a Val é encontrada na forma de cápsulas e comprimidos em diferentes dosagens (40, 80, 160 e 320 mg) podendo ser utilizada isoladamente ou associada a outros agentes anti-hipertensores tais

como, beta-bloqueadores ou diuréticos (Skotnicki et al. (2013); Chopra et al. (2014)).

Mion et al. (2006) relataram que a Val é um fármaco que apresenta o menor efeito colateral em relação a outros anti-hipertensivos de outras classes como o lisinopril, anlodipino e hidroclotiazida, fato importante na adesão ao tratamento medicamentoso.

2.2.1 Farmacocinética

Após administração oral, a Val é rapidamente absorvida com tempo máximo de 2,75 horas para formulações em comprimidos e 3 horas para formulações em capsulas (Sanaboina et al. (2013)). Apresenta tempo de meia-vida de 6-9 horas e o efeito anti-hipertensivo persiste por 24 horas após administração (Dina e Jafari (2000)).

A biodisponibilidade da Val é relativamente baixa cerca de 23 – 25% (Jensen et al. (2010); Du et al. (2016); Biswas (2017)) e de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica a Val pertence à classe II, ou seja, sua absorção é controlada através da solubilidade ou velocidade de dissolução (Wang et al. (2013), Chella et al. (2016)). A biodisponibilidade, o processamento e estabilidade dos fármacos são características físico-químicas que podem ser alteradas devido à existência de formas polimórficas de um fármaco ou pela formação de um complexo (Araujo et al. (2012)).

2.2.2 Polimorfismo

O polimorfismo é um fenômeno importante definido como a habilidade de uma substância existir no estado sólido com, no mínimo, duas estruturas cristalinas diferentes (Araujo et al. (2012)). A importância desse fenômeno está relacionada com as implicações que cada estrutura gera na biodisponibilidade do fármaco. As transformações polimórficas podem ocorrer nas etapas de recristalização e secagem como também durante a estocagem. As formas polimórficas podem apresentar diferenças quanto ao

ponto de fusão, sublimação, grau de higroscopicidade, solubilidade, reações no estado sólido, estabilidade, perfil de dissolução e no comportamento térmico (Bottom (1999); Araújo et al. (2012)). Segundo Júlio et al. (2013) e Skotnicki et al. (2013) a Val é comercializada na forma amorfa.

Wang et al. (2013) estudaram as formas polimórficas de Val, na qual foram preparados duas formas de Val no estado sólido, sendo forma E preparada pela adição de n-heptano e éter dietílico e a forma F preparada em etanol, a fim de comparar com a Val comercializada na forma amorfa. As formas E e F foram caracterizadas por técnicas de IV, Raman, TG, DSC e por sorção dinâmica de vapor. Segundo os autores, a forma E exibiu uma taxa de dissolução 5,5 vezes maior que a Val comercial e a forma F uma taxa 2 vezes maior, como pode ser observado na Figura 2.1 (a). A forma E apresentou melhor estabilidade química e física que a forma F e Val comercial, observada na Figura 2.1 (b).

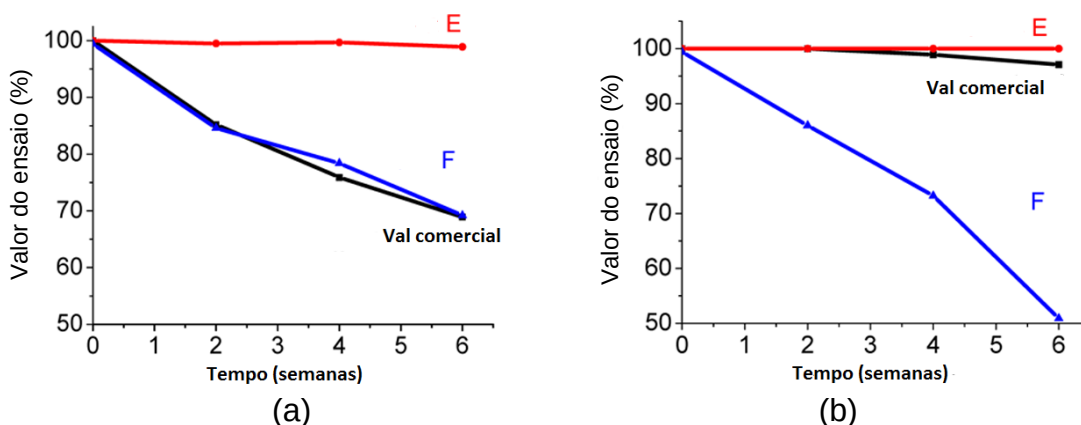


Figura 2.1– (a) Perfil de dissolução das formas E, F e comercial da Val e (b) valores de ensaio (%) durante o armazenamento a 80 °C

Fonte adaptada: Wang et al. (2013)

Os polimorfos F e E foram caracterizados e diferenciados através de suas propriedades físico-químicas pelo emprego de técnicas analíticas como a difratometria de raios X na qual as formas E e F apresentam picos de cristalinidade e a Val comercial não, demonstrada pela Figura 2.2.

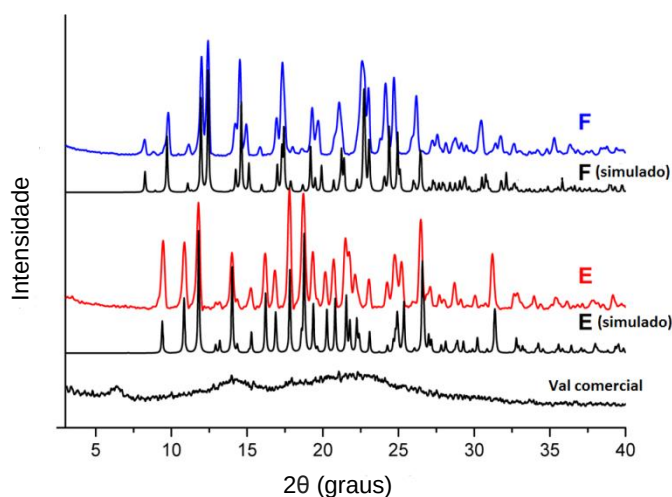


Figura 2.2 – Difrátogramas de raios X das formas E, F e Val comercial
Fonte adaptada: Wang et al. (2013)

A técnica de espectroscopia de infravermelho também é empregada para obter informações sobre interações da molécula. A banda referente ao estiramento C=O da amida apresentou deslocamento no número de onda para as formas E e F assim como, a banda referente ao estiramento C=O do ácido carboxílico. Essas diferenças podem ser causadas devido as interações ocorridas pela ligação de hidrogênio. Os espectros de IV estão apresentados na Figura 2.3

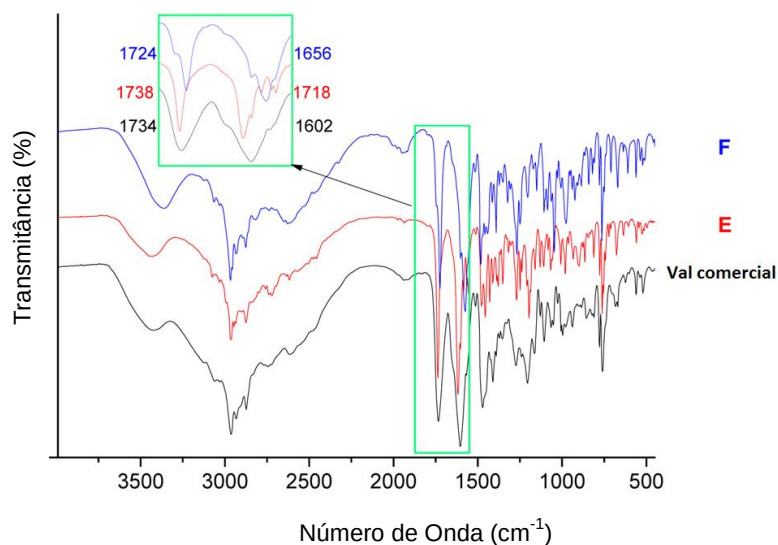


Figura 2.3 – Comparação dos espectros IV das formas E, F e Val comercial
Fonte adaptada: Wang et al. (2013)

Outra técnica utilizada para diferenciar estruturas polimórficas é por técnicas termoanalíticas, pois, podem apresentar diferenças quanto ao comportamento térmico e ponto de fusão. Pela análise das curvas TG a forma E e Val comercial apresentam estabilidade térmica de 160 °C, já a forma F perde massa antes da decomposição térmica indicando, por cálculos que, a perda de massa é referente a uma molécula de etanol, observadas na Figura 2.4 (a). As curvas de DSC mostram que a Val comercial não apresenta pico de fusão e que as formas E e F apresentam, como observadas na Figura 2.4 (b).

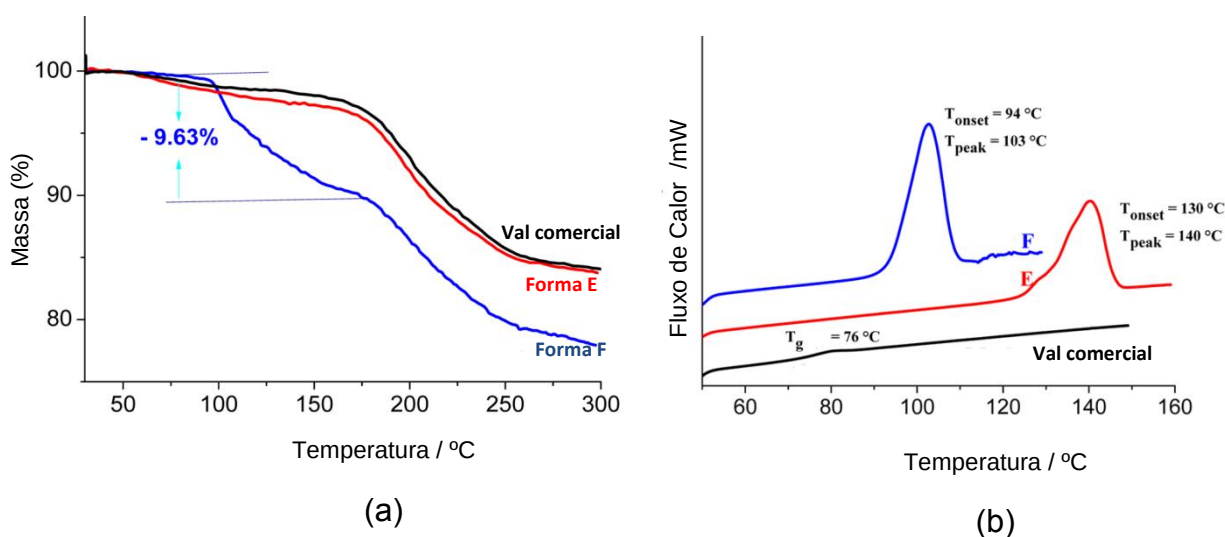


Figura 2.4 – (a) Curvas TG e em (b) curvas DSC da Val comercial e das formas E e F

Fonte adaptada: Wang et al. (2013)

2.2.3 Características e propriedades físico-químicas da Val

A Val é um bloqueador do receptor da angiotensina II utilizada principalmente para diminuir a pressão arterial em pacientes hipertensos, possui nome oficial como ácido (S)-3-metil-2-(N-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil)-pentanoamido) butanoico (Mahapatra et al. (2011)), fórmula molecular $C_{24}H_{29}N_5O_3$, peso molecular de $435,53\text{ g mol}^{-1}$, temperatura de fusão entre 100 – 110°C. Apresenta-se como um pó branco, pouco solúvel em água, solúvel em etanol, metanol e acetonitrila (Siddiqui et al. (2011); Wang et al. (2013), Biswas (2017)).

A Val apresenta duas funções fracamente ácidas com dois valores de pK_a sendo, $pK_{a1} = 3,9$ referente a desprotonação do grupo carboxílico e $pK_{a2} = 4,7$ referente a desprotonação do tetrazol, o que tornam o composto solúvel no intervalo de pH neutro. Em pH fisiológico a Val existe principalmente na forma ionizada (altamente solúvel) (Siddiqui et al. (2011); Wang et al. (2013); Flesch et al.(1997)). Sua estrutura é representada pela Figura 2.5.

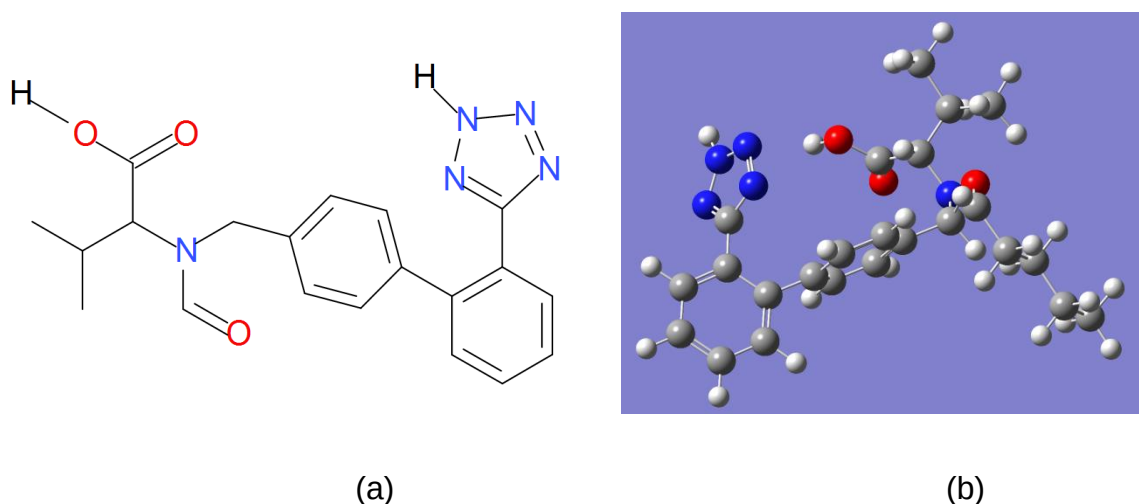


Figura 2.5 – (a) Representação estrutural plana da Val; (b) Representação estrutural 3D da Val

Fonte: próprio autor

A Val é uma molécula que apresenta uma estrutura química que permite a formação de complexos em função dos pares de elétrons livres presentes nos átomos de oxigênio do grupo carboxílico e do nitrogênio do grupo tetrazol. Este fato tem despertado o interesse da comunidade científica para formação de novos compostos através da associação da Val a compostos orgânicos e/ou inorgânicos. São referenciados na literatura trabalhos que utilizam métodos para desenvolver novos compostos com o objetivo de melhorar as propriedades farmacológicas, por exemplo:

- ✓ Aumentar a biodisponibilidade do fármaco (Cappello et al. (2006); Saydam e Takka (2007); Yan et al. (2012); Du et al. (2016));
- ✓ Verificar a ação farmacológica em células tumorais dos complexos de Val com Cu(II) (Etcheverry et al. (2012));

- ✓ Avaliar a atividade antimicrobiana e ação catalítica de quelatos de Cd^{2+} e Zn^{2+} em reações redox e orgânicas (Modh e Vora (2014));
- ✓ Estudar a compatibilidade do bisoprolol e valsartana (Skotnicki et al. (2015));
- ✓ Estudar a descrição estrutural da forma comercializada da Val (Guinet et al. (2017)).

2.2.4 Valsartana associada a compostos orgânicos e inorgânicos

Apesar de apresentar um bom potencial terapêutico, a Val possui baixa biodisponibilidade, provavelmente relacionada à baixa solubilidade em água. Uma das formas de melhorar a biodisponibilidade de fármacos é aumentar a solubilidade através da formação de complexos de inclusão como também por dispersão sólida, a fim de melhorar essa propriedade que é de suma importância para um fármaco (Cappello et al. (2006); Pravin et al. (2009); Jensen et al. (2010); Mahapatra et al. (2011); Du et al. (2016); Yan et al. (2012); Chella et al. (2016)).

As ciclodextrinas (CDs) são largamente utilizadas como estratégia para solucionar a baixa biodisponibilidade de fármacos. Para melhorar o perfil de dissolução de fármacos lipofílicos a complexação de CDs provou ser muito eficaz. As CDs são oligossacarídeos cíclicos constituídas de D-glucopirranose estabelecendo ligações do tipo α -(1-4). A β -ciclodextrina (β -CD) é composta por seis unidades de glicopirranose, apresenta conformação espacial tronco-cônica. As CDs são solúveis em água e possuem a capacidade de formar complexos de inclusão reversíveis com moléculas apolares, aumentando a solubilidade em meio aquoso (Chadha et al. (2014)).

Cappello et al. (2006) investigaram a eficácia da hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) complexada com Val a fim de melhorar a solubilidade e estabilidade da Val. O composto sintetizado foi caracterizado por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Espectroscopia de

Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Os autores relataram um aumento significativo na solubilidade, cerca de 18 vezes. A taxa de degradação também diminuiu e com isso sugerem que esse composto solucionaria o problema da solubilidade e estabilidade da Val o que implica no desenvolvimento de um novo composto com biodisponibilidade maior.

Jensen et al. (2010), também utilizou a CDs para formar complexos de inclusão com Val. Dentre os complexos formados o que apresentou melhor resultado foi o complexo Val: β -CDs liofilizado que demonstrou uma solubilidade cerca de 16 vezes maior que da Val. Em experiências *in vivo* em ratos demonstraram que o complexo liofilizado promoveu uma redução da pressão arterial a cerca de 40 minutos após administração e a Val promoveu uma redução da pressão arterial 2 dias após a administração.

Du et al. (2016) desenvolveram um trabalho no qual dois complexos de inclusão foram preparados utilizando o polissacarídeo arabinogalactana (AG) e HP- β -CD com a Val, a fim de melhorar sua biodisponibilidade através do aumento da solubilidade aquosa. As técnicas utilizadas para caracterização desses complexos foram DSC, RMN, HPLC e DRX. Os resultados obtidos a partir de DSC apresentaram ausência do pico de fusão da Val nos complexos o que indica que houve interação assim como os dados de RMN. Os testes de solubilidade apresentaram um aumento da solubilidade dos complexos da Val com AG de 0,24 para 0,42 g L⁻¹ e para o complexo de Val com HP- β -CD um aumento de 0,24 para 0,82 g L⁻¹. Foi realizado testes de armazenamento e os complexos de inclusão mantiveram uma estabilidade semelhante a da Val pura. As estruturas propostas para os complexos formados estão apresentados nas Figuras 2.6 e 2.7

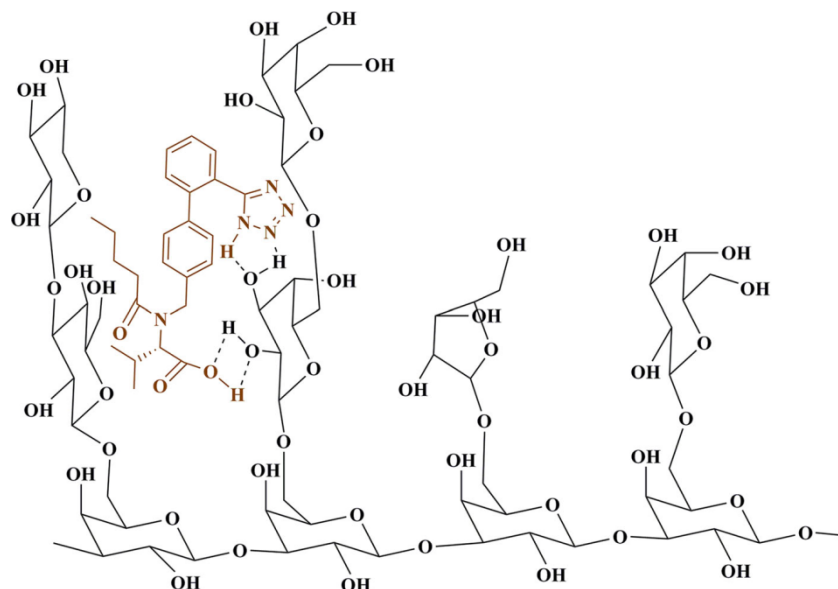


Figura 2.6 – Provável estrutura do complexo de inclusão de Val com AG
Fonte: Du et al. (2016)

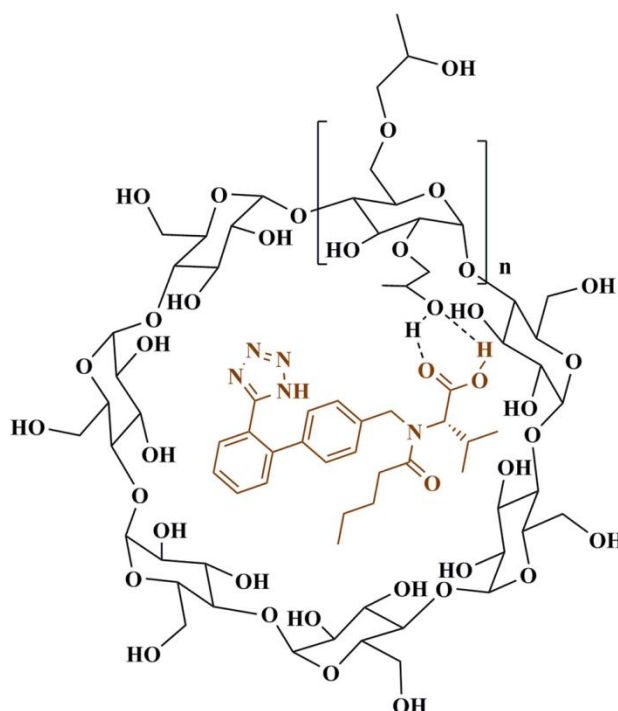


Figura 2.7 – Provável estrutura do complexo de inclusão de Val com HP-β CD
Fonte: Du et al. (2016)

A técnica de dispersão sólida é uma alternativa viável e promissora que possibilita o aumento da solubilidade dos fármacos que apresentam baixa solubilidade. Chella et al. (2016), prepararam uma dispersão sólida utilizando o Eudragit E 100, um polímero acrílico, com o objetivo de melhorar

a solubilidade da Val. As dispersões preparadas foram caracterizadas por DCS, FTIR e por estudos de dissolução *in vitro*. Obtiveram como resultados uma dissolução mais rápida do fármaco para a formulação F1, cuja composição é 66,67 %(m/m) da Val e 33,33 %(m/m) Eudragit E 100. Portanto, a dispersão sólida formada pela formulação F1 obteve um aumento de solubilidade e por conseguinte na biodisponibilidade.

Os autores Shahu et al. (2013) desenvolveram microemulsões de Val em diferentes tipos de óleos, surfactantes e co-surfactantes. A formulação otimizada foi a F1, cuja composição é 2 % de óleo (Capmul MCM), 18 % de surfactante (Cremophor EL), 18 % de co-tensioactivo (Transcutol HP) e 62 % de água destilada. A formulação F1 apresentou-se como transparente límpido e baixa viscosidade com tamanho de partícula de 51,32 nm. Assim, pode-se concluir que a formulação F1 aumentou a solubilidade e a biodisponibilidade da Val.

Biswas (2017) utilizou nanopartículas de sílica mesoporosa (MSN) funcionalizada com aminopropil (AP) revestida com polímero Eudragit L100-55 a fim de melhorar a biodisponibilidade e atividade anti-hipertensiva da Val. Os autores realizaram ensaios de dissolução *in vitro* e de acordo com o perfil de dissolução *in vitro* observaram que 13% de Val foi dissolvido em meio ácido (pH 1,2) em 120 minutos, o comprimido comercial (Diovan) foi de 44% em 60 minutos e a MSN-Val apresentou um aumento notável de taxa de dissolução de 50% em 10 minutos, 80% em 20 minutos e 90% em 30 minutos, observado na Figura 2.8 (A). Esse aumento de dissolução pode estar relacionado com os mesoporos do MSN que modificou o estado cristalino e pouco solúvel de Val para um estado amorfo e solúvel, conforme evidenciado por DSC e DRX. Na Figura 2.8 (B) O perfil de dissolução do VAL do AP-MSN-VAL exibiu um tipo diferente de padrão de liberação. Quase 30% da droga foi liberada nos primeiros 60 minutos, enquanto a quantidade restante seguiu um padrão típico de liberação e se dissolveu completamente durante um período de tempo de cerca de 600 minutos. Este tipo de padrão de liberação pode ser explicado pela forte interação iônica entre o grupo amina carregada positivamente na superfície de AP-MSN e o grupo carboxila carregado negativamente de VAL. Além disso, o

impedimento estérico fornecido pela cadeia alquílica em AP-MSN diminuiu ainda mais a difusão de moléculas de drogas.

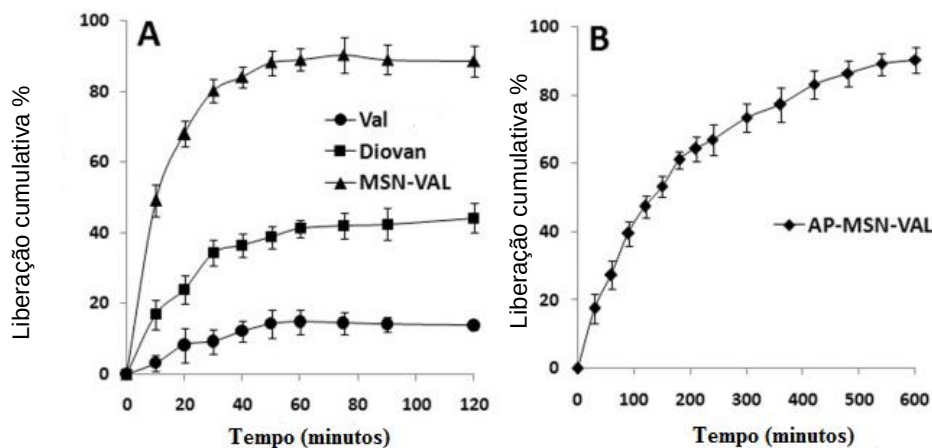


Figura 2.8 – Perfis de liberação in vitro de (A) Val puro, Diovan comprimido comercial e MSN-VAL (B) AP-MSN-VAL em meios de dissolução de pH 1,2
Fonte adaptada: Biswas (2017)

Etcheverry et al. (2012) complexaram a Val com o íon metálico Cu(II) em dois solventes diferentes, a água e o dimetilsulfóxido (DMSO) a fim de investigar a ação desses complexos em células tumorais. Os complexos foram caracterizados por análise termogravimétrica (TG), análise elementar, técnicas espectroscópicas (UV-vis, espectroscopia de ressonância paramagnética (EPR), FTIR e Raman). De acordo com os resultados de IV a banda em 1730 cm^{-1} característica de estiramento C=O do ácido carboxílico desapareceu e surgiu uma banda em 1624 cm^{-1} característica do estiramento COO^- , provavelmente devido à coordenação com o metal. A diferença entre esses dois modos vibracionais (aproximadamente 100 cm^{-1}) indicou que a coordenação do grupo carboxilato ocorreu em forma de ponte entre dois centros metálicos, portanto, os complexos foram classificados como binucleares. Os complexos foram avaliados com base na morfologia e proliferação celular na qual foi observado que os complexos apresentaram melhor efeito inibidor frente ao íon Cu(II) e frente a Val nas duas linhagem celulares testadas, UMR106 (cancerígena) e MC3T3E1 (normal). Os complexos apresentaram a fórmula mínima molecular como $\text{Cu}(\text{Val})(\text{H}_2\text{O})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Cu}(\text{Val})(\text{H}_2\text{O})_2\text{DMSO}]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, devido os diferentes

solvente utilizados na síntese. A proposta da estrutura do complexo está demonstrada na Figura 2.9

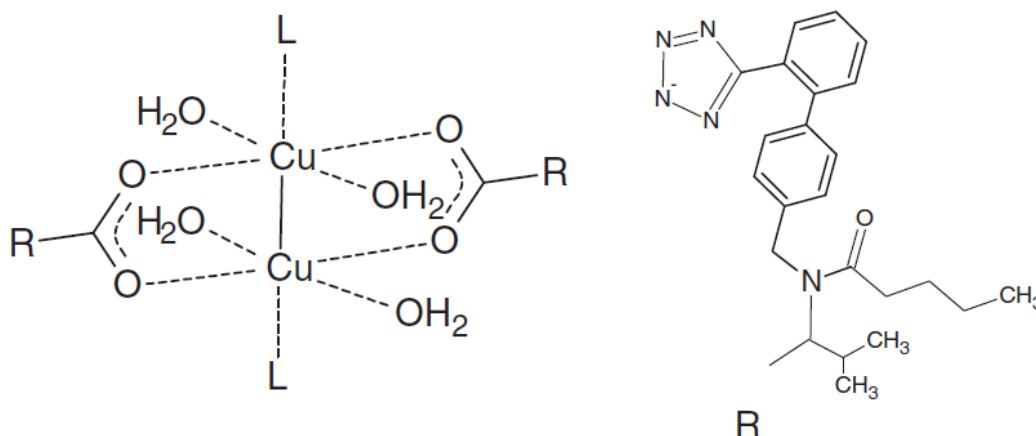


Figura 2.9 – Proposta da estrutura do complexo CuVal, onde L = H₂O ou DMSO

Fonte: Etcheverry et al. (2012)

Modh e Vora (2014) sintetizaram quelatos de Cd²⁺ e Zn²⁺ com Val e caracterizaram-os por análise elementar, espectroscopia de UV-vis, IV, RMN e por análise térmica. Os espectros de IV dos quelatos demonstraram que as bandas em 3425 cm⁻¹ referente ao estiramento NH e 3270 cm⁻¹ referente ao estiramento OH estavam ausentes sugerindo a coordenação do íon metálico pelos átomos de nitrogênio e oxigênio, respectivamente. A banda em 1750 cm⁻¹ devido ao estiramento C=O do ácido carboxílico apresentou um deslocamento para número de onda menor (20 – 25 cm⁻¹). De acordo com esses resultados assim como os resultados obtidos por RMN, os autores sugeriram o modo de coordenação do íon metálico com os átomos de oxigênios do carboxilato e nitrogênio presentes na molécula de Val. As bandas em 3593, 3584 e 3565 cm⁻¹ indicaram a presença da água de coordenação apenas para o quelatos de Zn. Esses quelatos foram utilizados como catalisadores em reações redox e demonstraram um aumento na taxa e no rendimento da reação. Através dos resultados de concentração mínima inibitória (MIC) pode-se avaliar o potencial antimicrobiano dos quelatos. O quelato de Zn²⁺ apresentou um potencial igual ao antibiótico padrão (ampicilina) para *P. Aeruginosa* e *S. Aureus*, já o quelato de Cd²⁺ apresentou um potencial cinco vezes maior que o antibiótico padrão para *S. Aureus*.

Com base nos resultados, os autores puderam atribuir uma proposta de estrutura para esses compostos, apresentados na Figura 2.10.

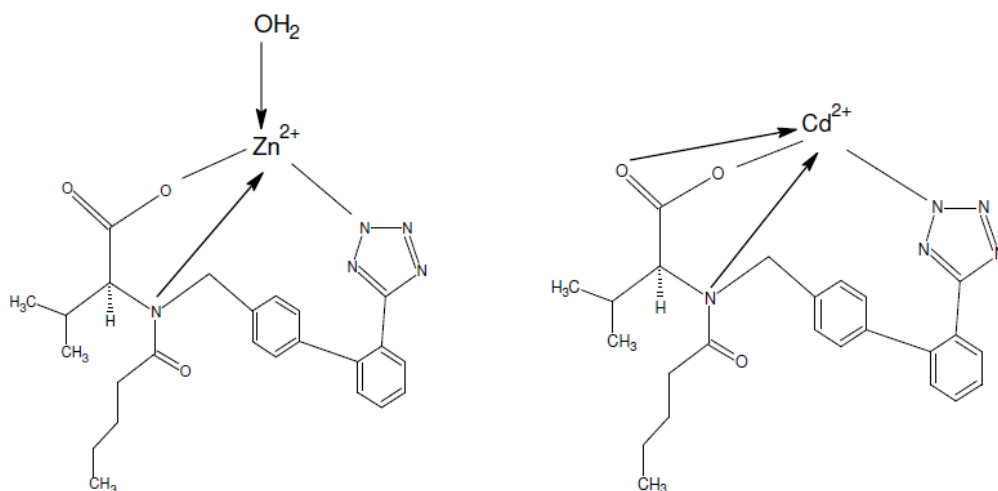


Figura 2.10 – Prováveis estruturas dos quelatos de Cd²⁺ e Zn²⁺

Fonte: Modh e Vora (2014)

Segundo Oliveira et al. (2016), a coordenação de fármacos anti-hipertensivos com complexos de rutênio podem levar a formação de novos complexos com potencial uso na regulação da pressão arterial, com isso os autores sintetizaram um complexo de polipiridil de rutênio com Val. Os sítios de coordenação foram avaliados assim como as interações do complexo com albumina do soro humano. Os resultados obtidos pela técnica de FTIR forneceram informações sobre a coordenação do Ru(II) com a Val na qual as bandas entre 1409 – 1274 cm⁻¹ referentes a estiramento e deformações do tetrazol apresentaram deslocamentos assim como alterações nas intensidades das bandas, como isso puderam sugerir que o rutênio foi complexado com átomo de nitrogênio do tetrazol, dados que são consistentes com os resultados de RMN e eletroquímico. Os dados obtidos também sugerem que a Val não se degradou após a coordenação com o Ru(II). Em relação às interações dos complexos [Ru(val)(bpy)(terpy)]⁺ e [RuCl(bpy)(terpy)]⁺ com albumina do soro humana revelou que ambos os complexos interagem espontaneamente com o proteína. (Figura 2.11)

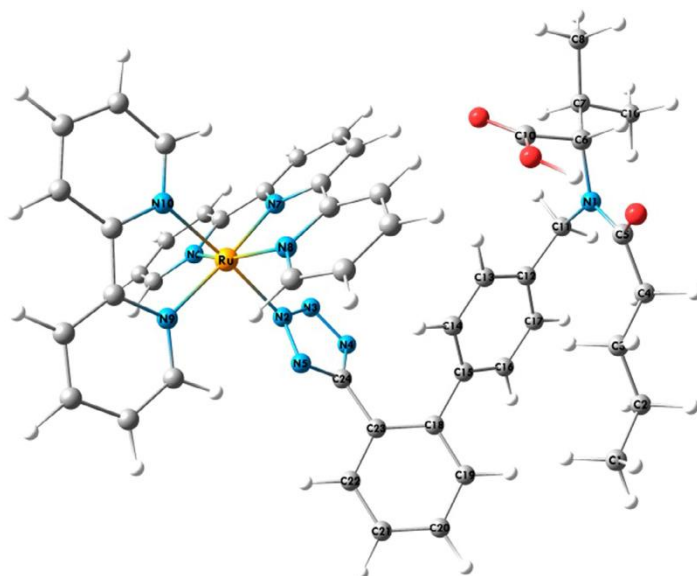


Figura 2.11 – Representação geométrica do $[\text{Ru}(\text{val})(\text{bpy})(\text{terpy})]^+$
Fonte: Oliveira et al. (2016)

2.2.5 Associação de fármacos anti-hipertensivos com metais

Muitos trabalhos encontrados na literatura foram desenvolvidos a partir da síntese de alguns fármacos com metais para fins terapêuticos, pois os metais são componentes celulares essenciais e indispensáveis para processos bioquímicos nos organismos vivos. Alguns elementos metálicos são considerados essenciais para a saúde humana dentre eles o ferro (componente essencial do sangue), zinco e cobalto (encontrados em vitaminas e enzimas essenciais), cobre, cromo, molibdênio, selênio e manganês. Eles são responsáveis por funções estruturais, estabilizar estruturas biológicas, compor mecanismo de controle (músculos e nervos) e ativar ou compor sistema redox importante nos processos bioquímicos do organismo (Nordberg et al. (2007)), a deficiência desses elementos podem comprometer algumas funções biológicas (Etcheverry et al. (2012)).

Os metais de transição estão representados na tabela periódica pelo bloco d (grupo 3 ao 12), seus orbitais d são os últimos orbitais a serem ocupados. Os elementos do bloco d tendem a perder seus elétrons s de valência quando formam compostos. Muitos deles podem também perder um número variável de elétrons d e apresentar valência variável. A habilidade de existir em diferentes estados de oxidação é responsável por

muitas das propriedades essenciais desses elementos e desempenham papel importante na ação de muitas biomoléculas vitais (Atkins e Jones 2001).

Diante da importância desses metais estarem presentes no organismo e vislumbrando a potencialização de uso do fármaco, a comunidade científica vem relatando inúmeros trabalhos de compostos sintetizados a partir da associação do determinado fármaco com metal (Saif et al. (2016)).

Várias técnicas são utilizadas para o estudo desses novos materiais, desde a produção, estocagem e venda do produto. Os compostos sintetizados podem ser caracterizados por métodos como análise térmica (TG-DTA e DSC), análise espectroscópica, difratometria de raios X e análise microbiológica (Pravin et al. (2009)). Essas técnicas possibilitam verificar propriedades específicas dos materiais tais como, coordenação metal com o ligante, cristalinidade, estequiometria, grau de hidratação, estabilidade térmica, pureza, comportamento térmico, formação de polimorfismo, atividade antimicrobiana, compatibilidade de formulação farmacêutica, dentre outras (Oliveira et al. (2011)).

Islas et al. (2014) sintetizaram a telmisartana (TIm) com Cu(II), e caracterizaram por análise elementar, espectroscopia de IV, difratometria de raio X (DRX), análise antimicrobiana, antifúngica e antioxidante. Os autores sugeriram a estequiometria 2:1(ligante:metal) do complexo, assim como a interação do fármaco com o íon metálico pelo nitrogênio (benzimidazol) e oxigênio (carboxilato). O efeito anti-hipertensivo foi mantido e os efeitos antimicrobianos contra *S. aureus* foram melhorados, além disso, a atividade antioxidante contra o ânion superóxido e o efeito citotóxico de células cancerígenas de pulmão e próstata também foram melhorados.

Os anti-hipertensivos candesartana e trítal candesartana foram complexados com Cu(II) e os dois novos complexos sintetizados $[\text{Cu}(\text{Cand})(\text{H}_2\text{O})_4]$ e $[\text{Cu}_2(\text{TCand})_4(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ foram caracterizados por FTIR, EPR, Raman e avaliação da atividade antioxidante. Como resultado obtiveram complexos mononuclear para candesartana e binuclear para trítal candesartana, ambos não apresentaram atividade anti-oxidante nas

concentrações testadas e apresentaram maior eficiência quando comparado ao fármaco livre (Islas et al. (2013)).

Os equilíbrios de formação dos complexos de Cu(II) e Zn(II) com ibesartana e losartana foram estudados por Lachowicz et al. (2017) com o objetivo de avaliar as interações dos metais com os anti-hipertensivos. Os compostos foram caracterizados por técnicas potenciométricas, espectrofotométrica, RMN e foi realizado um estudo de especiação. Os metais se coordenaram com o nitrogênio do tetrazol, exceto para o complexo de Zn(II) com ibesartana, na qual por medidas de RMN evidenciou-se um equilíbrio tautomérico envolvendo o anel imidazol e a cadeia alifática. Por estudos de especiação foi possível obter uma estimativa do total de Cu(II) e Zn(II) que circulam no plasma e em correspondência com o pico de concentração do fármaco e nas primeiras seis horas de liberação a droga é capaz de eliminar quantidades não desprezíveis de cobre acompanhada de menores quantidades de zinco sendo esta uma análise não quantitativa do comportamento real do fármaco *in vivo*.

Teixeira e Siqueira (2016) sintetizaram os compostos de losartana com os metais Zn(II), Fe(II), Ni(II), Mn(II) e Co(II) e caracterizaram pelas técnicas termoanalíticas (TG-DSC, TG-DSC/FTIR), espectroscópicas, DRX e avaliação do potencial antioxidante. Os resultados obtidos pela TG possibilitou sugerir a estequiometria de 1:2 (metal-ligante), grau de hidratação, comportamento térmico em atmosfera inerte e oxidativa sendo que para ambas as atmosferas o comportamento foi semelhante. Apenas o composto de Mn(II) apresentou estrutura cristalina e pela avaliação da atividade antioxidante através do método do DPPH mostrou que o composto de Mn(II) foi o que apresentou maior capacidade de inibição do radical em relação a losartana.

Devido a grande versatilidade das hidrazonas e suas diversas aplicações biológicas, o derivado do anti-hipertensivo hidralazina foi utilizado como ligante na complexação com o Co(III) por Soliman et al. (2017), segundo os autores, os derivados da hidralazina apresenta uma ampla aplicação nos tratamentos de doenças como tuberculose, transtorno mental e pode atuar como agente antimicrobiano, antimalárico e antitumorais. Estes

compostos são frequentemente usados como ligantes, em química de coordenação, por possuírem um grupamento -NHN=CH- . Os complexos formados foram caracterizados por técnicas espectroscópicas, por análise térmica e a estrutura do cristal foi caracterizada por DRX. Os complexos apresentaram fórmula $[\text{CoL}_2]\text{NO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{CoL}_2]\text{Cl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, onde L é o ligante hidrazona, obtiveram cristais vermelhos escuros e apresentaram empacotamento denso com alto grau de ordem em meio a uma estrutura molecular não-polar, em contraste, as moléculas de água do cristal estão localizadas em uma parte polar da estrutura cristalina.

Bakale et al. (2018) sintetizaram complexos do ligante hidrazona pela condensação de 2-nitrobenzaldeído e hidralazina com os metais de transição Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II). A caracterização do ligante e dos complexos foi realizada por métodos espectroscópicos, térmicos e por métodos físico-químicos. Todos os compostos sintetizados foram avaliados quanto às propriedades antifúngicas *in vitro* contra *Candida albicans*. Os complexos de Cu(II) e Zn(II) apresentaram excelente atividade contra *Candida albicans*. A Figura 2.12 apresenta uma proposta de estrutura para os complexos, classificados de acordo com sua geometria, tais como, geometria octaédrica atribuída ao complexo de Co(II), quadrado planar distorcido atribuída ao Ni(II) e geometria tetraédrica atribuída ao Cu(II) e ao Zn(II).

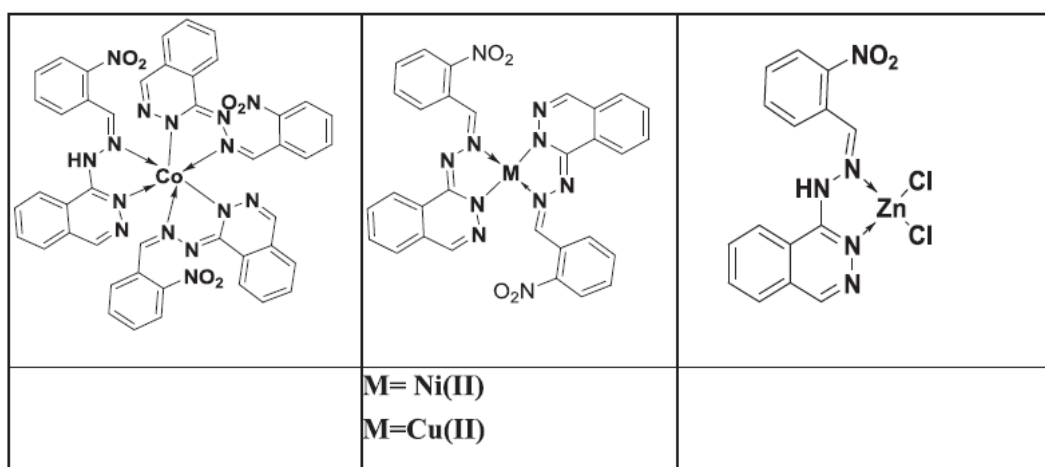


Figura 2.12 – Provável estrutura dos complexos de Cu(II), Cu(II), Ni(II) e Zn(II)

Fonte: Bakale et al. (2018)

Tendo em vista os trabalhos relatados na literatura sobre associação de Val com íons metálicos Cu(II), Zn(II), Cd(II), Ru(II) (Etcheverry et al. (2012), Modh e Vora (2014), Oliveira et al. (2016)) e vislumbrando a formação de um novo complexo através de uma nova rota sintética houve o interesse em preparar e caracterizar os compostos de Val com os íons metálicos Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II), pois são metais essenciais e desempenham papéis importante no metabolismo além de possuírem números atômicos próximos apresentam mesmo estado de oxidação em soluções aquosas.

3. TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

As técnicas analíticas modernas são cruciais no desenvolvimento da ciência de novos materiais, pois, possibilitam para síntese de compostos metal - orgânico estabelecer sítios de coordenação, provável estequiometria, estabilidade térmica, produto de degradação entre outros. As técnicas mais utilizadas são: Análise Térmica (TG-DSC e TG-DSC/FTIR), Difratometria de raio X pelo método do pó (DRX) e Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), pois são técnicas que se destacam pela relativa simplicidade e principalmente pela confiabilidade dos resultados.

3.1 Termogravimetria – Calorimetria Exploratória Diferencial Simultânea (TG-DSC)

Termogravimetria (TG) ou Análise Termogravimétrica (TGA) baseia-se no estudo da variação de massa (perda ou ganho) de uma amostra, resultante de uma transformação física (sublimação, evaporação, condensação) ou química (degradação, decomposição, oxidação) em função do tempo ou da temperatura. A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) é uma técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e um material referência, em função da temperatura enquanto a substância e o material referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura. Esta técnica é frequentemente utilizada para a caracterização de polimorfos, uma vez que a ocorrência de qualquer transição térmica irá resultar na liberação ou absorção de energia (Ionashiro et al. (2014)).

A TG e DSC são as técnicas termoanalíticas mais difundidas e empregadas para o desenvolvimento de diferentes estudos aplicado a uma grande variedade de insumos farmacêuticos. A TG é utilizada para caracterização, determinação de pureza e de umidade, identificação de pseudopolimorfismo, na avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos e em estudos de cinética de degradação. A DSC é utilizada

na caracterização térmica e determinação da pureza de fármacos, estudos de compatibilidade entre os constituintes da formulação e identificação de polimorfismo com determinação das entalpias de cada forma cristalina e os resultados são obtidos de forma rápida e eficiente (Ibrahim (2015); (Oliveira et al. (2011))).

As curvas TG-DSC da Val (Figura 3.1), segundo Júlio et al. (2013) apresentam informações sobre as etapas de perda de massa, estabilidade térmica, eventos exo/endotérmicos, observados durante a decomposição térmica da Val num intervalo de temperatura de 25 á 600 °C.

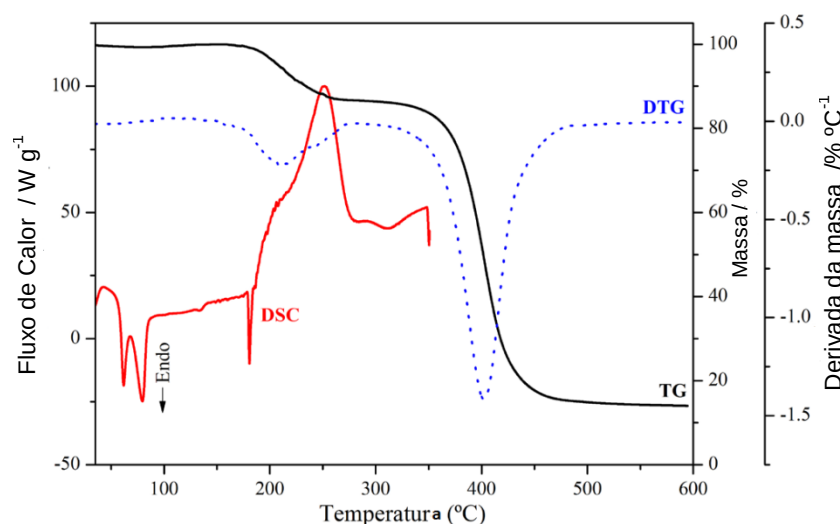


Figura 3.1 – Curvas TG-DSC da Val

Fonte adaptada: Júlio et al. (2013)

Pela análise das curvas TG-DSC é possível acompanhar os efeitos de calor associados com alterações físicas ou químicas da amostra, tais como transições de fase (fusão, ebulição, sublimação, congelamento, mudanças de estruturas cristalinas) ou reações de desidratação, de dissociação, de decomposição, de óxido-redução, etc. capazes de causar variações de calor. Em geral transições de fase, desidratações, reduções e certas reações de decomposição produzem efeitos endotérmicos, enquanto que cristalizações, oxidações, algumas reações de decomposição produzem efeitos exotérmicos (Ionashiro et al. (2014)).

Júlio et al. (2013) utilizaram o equipamento de DSC equipado com um microscópio, esse equipamento permite que uma amostra seja observada

visualmente enquanto está sendo aquecida ou resfriada, neste caso a Val estava sendo aquecida (20 – 350 °C). Como observado na Figura 3.2, as imagens são referentes ao processo de fusão da Val com $T_{\text{onset}} = 94,2\text{ °C}$ e $T_{\text{endset}} = 102,8\text{ °C}$.

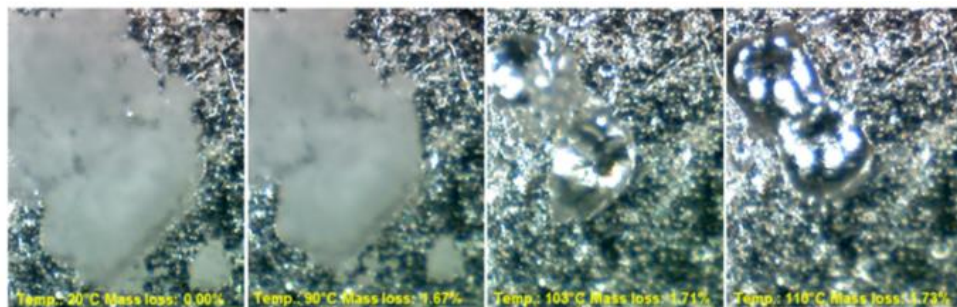


Figura 3.2 – Imagens de fotomicrografias da Val obtidas por DSC

Fonte: Júlio et al. (2013)

Os dados obtidos por técnicas termoanalíticas estão diretamente relacionados com a qualidade final de um produto farmacêutico. As informações obtidas são essenciais para o desenvolvimento de novos fármacos e suas dosagens o que faz reduzir o tempo necessário para lançar novos medicamentos no mercado (Skotnicki et al. (2013); Oliveira et al. (2011)).

3.2 Análise dos gases desprendidos (EGA)

EGA é um tipo de análise na qual permite o acompanhamento dos gases que estão sendo desprendidos devido à decomposição térmica da amostra sendo possível, em alguns casos, propor o mecanismo de decomposição da amostra. As técnicas mais utilizadas na detecção dos compostos liberados são a espectroscopia de absorção na região do infravermelho e espectroscopia de massa (Brown, (2004)).

Esta análise utiliza o gás de purga (ou arraste) do próprio equipamento de termogravimetria para deslocar os gases liberados durante a decomposição térmica para um espectrômetro FTIR dotado de uma célula para análise de gases. Para que estes gases não se condensem no percurso entre os equipamentos de TG e FTIR, utiliza-se uma linha de transferência aquecida (Brown, (2004)).

Teixeira e Siqueira (2014) utilizaram a técnica de TG-DSC acoplada a FTIR para avaliar os gases evoluídos durante a decomposição térmica da losartana (Los) complexada com manganês (Mn). A Figura 3.3 apresenta os espectros de IV dos gases liberados durante a decomposição térmica.

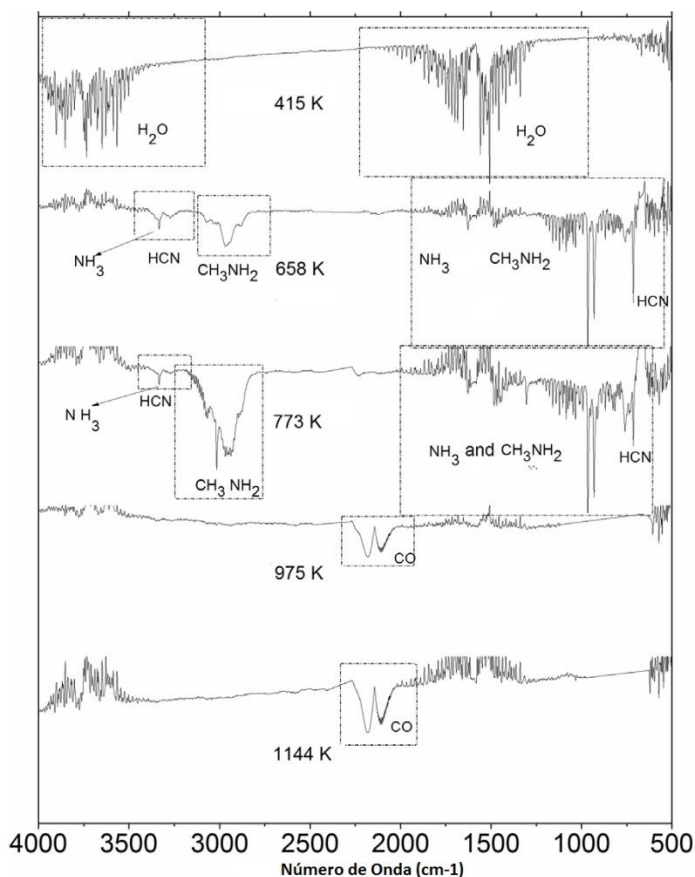


Figura 3.3 – Espectros de IV dos gases liberados durante a decomposição do $\text{Mn}(\text{Los})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ nas temperaturas de 415, 658, 773, 975 e 1144 K

Fonte adaptada: Teixeira e Siqueira (2014)

3.3 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A radiação infravermelha (IV) de maior interesse para fins analíticos corresponde aproximadamente à parte do espectro eletromagnético situada entre as regiões do visível e das micro-ondas. Como as demais técnicas ela pode ser utilizada para identificar um composto ou auxiliar na identificação sobre a composição da amostra. Embora o espectro de IV seja característico

da molécula como um todo, certos grupos de átomos dão origem a bandas que ocorrem mais ou menos na mesma frequência, independentemente da estrutura da molécula. É justamente a presença destas bandas características que permitem a obtenção através da análise do espectro e consulta a tabelas de informações estruturais (Silverstein e Webster (2000)).

A espectroscopia de IV é uma técnica muito utilizada na identificação das funções químicas presentes em uma molécula. Quando a molécula é exposta a radiações de infravermelho, a quantidade da radiação absorvida é diferente para cada grupo funcional o que torna possível determinar o grupo funcional existente na molécula. A Val preferencialmente pode se coordenar aos centros metálicos pelo grupo carboxilato e tetrazol, com isso é importante compreender a interação destes grupos com a radiação infravermelha, pois essas informações auxiliam na interpretação do modo de coordenação metal - ligante. Os modos vibracionais relacionados ao grupo tetrazol estão principalmente representados pelas bandas de intensidade média de estiramento N-N, em 1210 cm^{-1} e deformação angular N-N-H de intensidade forte em 1470 cm^{-1} . Os modos vibracionais referentes ao C=O do grupo carboxílico estão representados pelas bandas de intensidade forte de estiramento C=O em 1729 cm^{-1} (Oliveira et al. (2016)). Na Tabela 1 estão descritas as principais atribuições do espectro de IV da Val (Chella et al. (2016); Isla et al. (2012); Oliveira et al. (2016)).

Tabela 1 – Principais atribuições do espectro de IV da Val conforme relatadas nas respectivas literaturas.

Atribuições	Val / cm^{-1}		
	Chella et al. (2016)	Isla et al. (2012)	Oliveira et al. (2016)
$\nu\text{N-H}_{\text{tz}}$	3300	3422	3435
νCH_{as} , $\text{CH}_{3\text{arom}}$	2963	2963	2960
$\nu\text{C=O}_{\text{ác. carb}}$	1734	1733	1729
$\nu\text{C=O}_{\text{amid}}$, $\nu\text{C=N}$, $\nu\text{C=C}$	1603	1604, 1647	1609
$\nu\text{C=C}_{\text{arom}}$, $\nu\text{C=N}$	1458	1452	1468, 1451

Abreviações: tz, tetrazol; arom, aromático; ác, ácido; carb, carboxílico; amid, amida; as, assimétrico

3.4 Difratometria de raio X pelo método do pó

Pode se analisar a estrutura de um material cristalino utilizando difração de raios X (DRX), uma técnica utilizada para identificar fases cristalinas presentes em como também para medir propriedades estruturais como estado de tensão, tamanho de grão, epitaxia, composição de fases, orientação preferida e defeitos estruturais dessas fases, espessura de filmes finos e multicamadas, arranjo atômico em materiais amorfos e em interface. Nessa técnica a amostra entra em contato direto com o equipamento de forma que a amostra não é destruída. É uma técnica sensível para substâncias que contenham em sua composição átomos com elevado número atômico, uma vez que a intensidade difratada dessas substâncias é muito maior do que a partir de substâncias com átomos de baixo valor de número atômico (Connolly (2007)).

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 ($1\text{Å} = 0,1\text{ nm} = 10^{-10}\text{ m}$) (Skoog et al. (2002)).

Skotnicki et al. (2013), estudaram o comportamento térmico e a identificação de fase da Val. Neste trabalho a técnica de difratometria de raio X foi utilizada a fim de avaliar a estrutura da Val. De acordo com os resultados dos difratogramas de raios X foi relatado que as amostras analisadas em temperatura ambiente e por aquecimento a 140 °C indicaram que são de natureza não cristalina, apesar de apresentar pequenas evidências de picos cristalinos como pode ser observado na Figura 3.4.

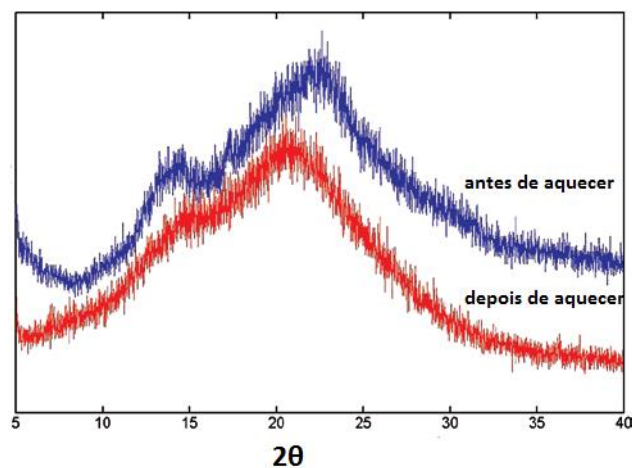


Figura 3.4 – Difratoograma de raio X da Val á temperatura ambiente (curva azul) e com aquecimento de 140 °C (curva vermelha)

Fonte adaptada: Skotnicki et al. (2013)

Júlio et al. (2013), estudaram a compatibilidade e estabilidade da Val em formulações farmacêuticas e também caracterizaram a Val por técnicas de difratometria de raio X. Obtiveram como resultado ausência de pico cristalográfico sugerindo que a Val é amorfa, como pode ser observado na Figura 3.5.

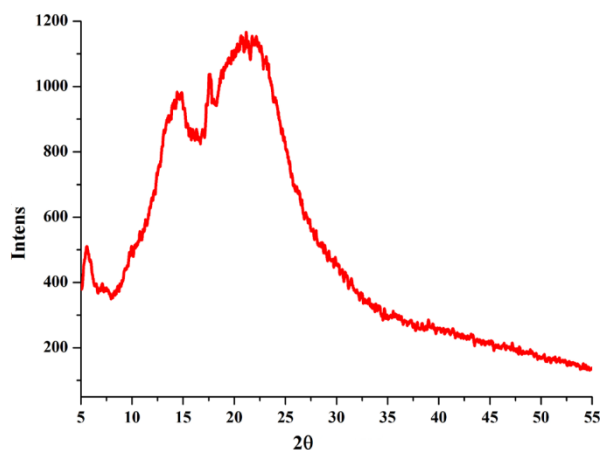


Figura 3.5 – Difratoograma de raio X da Val

Fonte adaptada: Júlio et al. (2013)

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Sintetizar os compostos de Val com os metais de transição (Mn, Fe, Co, Ni, Cu e Zn) por meio de precipitação direta da solução de Val com as soluções dos respectivos sais metálicos e caracterizar os compostos pelas técnicas de termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial simultânea (TG-DSC), espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), análise dos gases desprendidos (EGA) por espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (EGA: TG-FTIR) e difratometria de raios X pelo método do pó (DRX).

4.2 Objetivos Específicos

- ✓ Estudar a estabilidade e comportamento térmico da Val e dos compostos;
- ✓ Estabelecer a estequiometria dos compostos e determinar a fórmula mínima fundamentada em cálculos estequiométricos;
- ✓ Identificar os produtos voláteis eliminados durante a decomposição térmica da Val e dos compostos utilizando-se a técnica acoplada de TG-DSC/FTIR;
- ✓ A partir dos espectros de IV confirmar as frequências de vibrações específicas dos principais grupos carboxilato e tetrazol da Val e dos compostos de Val;
- ✓ Determinar sítios de coordenação dos compostos sintetizados;
- ✓ Avaliar a cristalinidade da Val e dos compostos de Val por difratometria por raios X.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Reagentes

Os reagentes e suas respectivas procedências estão listados na Tabela 2. Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos são de grau analítico. A Valsartana comercial foi utilizada sem tratamento adicional (laudo em Anexo A). A Valsartana padrão USP foi utilizada para fins de comparação.

Tabela 2 – Reagentes utilizados na síntese

Reagentes	Procedência	Pureza
Valsartana	Biológica Farmácia de Manipulação (Cuiabá - MT)	99,95%
MnCl ₂ ·4H ₂ O	VETEC	98%
FeSO ₄ ·7H ₂ O	VETEC	99%
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	VETEC	99%
NiCl ₂ ·6H ₂ O	VETEC	97%
Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	VETEC	99%
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	VETEC	99%
NaOH	MERCK	97%
HCl	MERCK	37%

5.2 Metodologia

5.2.1 Preparo da solução de valsartana

A solução de Val foi preparada a partir da mistura de 0,5000 g de Val em 50 mL de água destilada sob agitação magnética por 30 minutos. O valor inicial do pH do sistema foi de aproximadamente 4. A solubilidade da Val depende do estado de protonação da molécula, sua solubilidade é baixa em pH ácido e aumenta em pH alcalino, portanto, foi necessário ajustar o valor do pH utilizando solução aquosa de NaOH 0,10 mol L⁻¹. O valor de pH da solução foi elevado para aproximadamente 12, após a solubilização da Val,

foram adicionados algumas gotas de uma solução aquosa de HCl 0,10 mol L⁻¹ para ajustar o pH da solução para aproximadamente 7, sem formação de material suspenso.

5.2.2 Reprecipitação da valsartana em pH 1

A fim de avaliar o comportamento térmico e a protonação referente aos grupos tetrazol e carboxílico foi necessário reprecipitar a Val. A solução de Val ácida foi preparada a partir de uma solução de Val cujo pH era aproximadamente 12. Nesta solução foi adicionado lentamente uma solução aquosa de HCl 1,0 mol L⁻¹ até pH 1, na qual ocorre a precipitação da Val a partir de pH 6 – 6,5. O precipitado foi filtrado em papel filtro Whatman n. 40 e lavado com água destilada para eliminação do contra-íon Cl⁻ (teste com solução de AgNO₃). O precipitado foi levado à estufa a uma temperatura de 50 °C por 24 horas e posteriormente ao dessecador por 48 horas e armazenado para posterior análise e caracterização.

5.2.3 Preparo das soluções dos íons metálicos

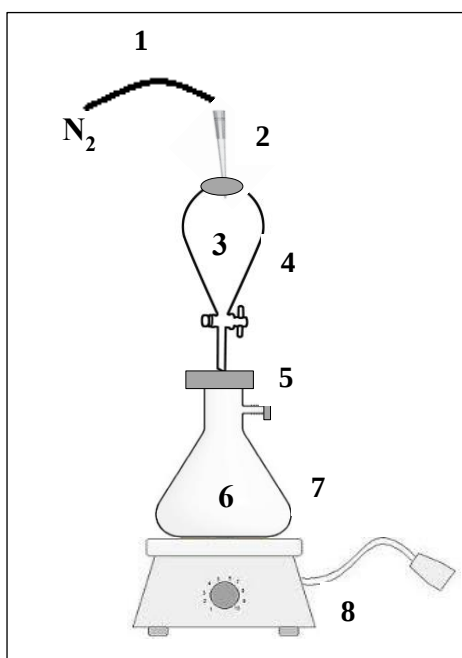
As soluções aquosas dos íons Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II) foram preparadas, respectivamente, pela dissolução direta da massa dos sais metálicos calculada pela relação estequiométrica Metal:Ligante 1:1, prevendo a obtenção de aproximadamente 0,7 g de produto final (Metal-Val) e solubilizadas em 30 mL de água destilada, obtendo dessa forma uma solução aquosa.

5.2.4 Síntese dos compostos de valsartana com os metais Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II)

A síntese dos compostos de Val com os íons metálicos Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II) ocorreu pela adição estequiométrica e lenta da solução dos respectivos íons metálicos na solução de Val, sob agitação magnética, com

formação imediata de precipitado. Os precipitados foram filtrados em papel filtro Whatman n. 40, e lavados com água destilada para eliminação dos respectivos contra íons. Foram realizados testes para Cl^- , teste com solução aquosa acidificada de AgNO_3 , para NO_3^- - teste com solução aquosa de difenilamina e para SO_4^{2-} teste com solução aquosa de cloreto de bário.

A síntese dos compostos de Val com os íons Mn(II) e Fe(II) foi realizada de forma diferente, devido a fácil oxidação dos íons Fe(II) e Mn(II) , indicado pela alteração imediata de cor das respectivas soluções. Foi montado um sistema inerte de ar, como indicado na Figura 5.1.



1- Mangueira; 2 – Ponta; 3 – Solução de Val; 4 – Funil de separação; 5 – Rolha; 6 – Solução do metal; 7 – Kitassato devidamente fechado; 8 – Agitador magnético.

Figura 5.1 – Esquema montado e foto ilustrativa para realização da síntese dos compostos de MnVal e FeVal

Fonte: Próprio autor

Na solução aquosa do íon metálico foi borbulhado gás inerte (N_2) por 5 minutos e posteriormente por mais 5 minutos na solução aquosa de Val. Após esse tempo, a solução de Val foi adicionada lentamente sobre a solução contendo o respectivo íon metálico, sob agitação constante. A solução foi mantida sob agitação por aproximadamente 40 minutos. O

precipitado foi filtrado e lavado com água destilada para eliminação dos respectivos contra-íons.

Os precipitados foram colocados na estufa para secagem a 50 °C por aproximadamente 24 horas. O material foi mantido em dessecador contendo cloreto de cálcio anidro, para posterior caracterização.

A fim de estudar e avaliar o comportamento térmico e as interações através dos possíveis modos de coordenação dos metais de transição com a Val foi necessário sintetizar o composto de Val com o íon sódio, pois, de acordo com os resultados obtidos pelas técnicas de TG-DSC assim como por FTIR torna-se viável essa comparação para tal finalidade.

5.2.5 Preparo da solução de valsartanato de sódio - Na₂Val

Para preparar a solução de Na₂Val foi utilizada uma solução de Val, cujo pH era aproximadamente 12. Esta solução permaneceu a uma temperatura de 50 °C, sob agitação magnética por 24 horas para evaporação do solvente. Após esse período houve o aparecimento do material sólido, Na₂Val. O material foi levado ao dessecador por 24 horas e armazenado em frasco para posterior análise e caracterização.

5.3 Técnicas de caracterização da Val e dos compostos

5.3.1 Caracterização por Termogravimetria – calorimetria exploratória diferencial simultânea (TG-DSC)

As curvas TG-DSC simultâneas foram obtidas em um equipamento TG-DSC 1 da Mettler Toledo, Figura 5.2. Os termopares para a amostra e referência são de Pt/Pt-Rh 13% (m/m) e a sensibilidade da balança de 0,1 µg. O sistema foi calibrado seguindo as especificações fornecidas pelo fabricante por uma curva padrão de oxalato de cálcio. As curvas foram obtidas em cadinho de α-Al₂O₃ (150 µL), com massa de amostra de aproximadamente 10,00 mg e como referência utilizou-se um suporte similar vazio, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, atmosfera dinâmica de ar seco

com vazão de 50 mL min^{-1} e intervalo de temperatura de $30 - 1000 \text{ }^{\circ}\text{C}$, exceto para Na_2Val que foi num intervalo de temperatura de $30 - 815 \text{ }^{\circ}\text{C}$, devido a possível formação de Na_2CO_3 .



Figura 5.2 – Equipamento TG-DSC simultâneo da Mettler modelo TG-DSC 1
Fonte: próprio autor

5.3.2 Caracterização por Análise dos Gases Desprendidos (EGA)

Os experimentos para análise dos gases desprendidos (EGA) foram realizados em um analisador termogravimétrico, Mettler TG-DSC 1, acoplado a um espectrômetro de infravermelho, iS10 Nicolet FT-IR Spectrometer, Figura 5.3. A linha de transferência consiste em um tubo de aço inoxidável revestida com vidro de 120 cm de comprimento, 2 mm de diâmetro interno, aquecida a uma temperatura constante de $225 \text{ }^{\circ}\text{C}$. As medidas de FTIR foram realizadas com um detector DTGS em uma célula de gás especialmente desenvolvida, aquecida a uma temperatura constante de $250 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Os compartimentos do interferômetro e da célula de gás foram purgados com gás N_2 e com ar. Os espectros de IV foram registrados na região de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$, constituídos por 16 varreduras por espectro em uma resolução de 4 cm^{-1} .



Figura 5.3 – Sistema TG-DSC-FTIR utilizado na identificação dos produtos gasosos

Fonte: próprio autor

5.3.3 Caracterização por Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de IV da Val e dos compostos sintetizados foram registrados em um espectrofotômetro Nicolet, modelo iS10, com resolução de 4 cm^{-1} na região compreendida de $4000\text{--}600\text{ cm}^{-1}$, utilizando acessório de Refletância Total Atenuada (ATR), com cristal ZnSe, Figura 5.4.



Figura 5.4 – Espectrômetro de absorção na região do infravermelho médio

Fonte: próprio autor

As análises de TG-DSC, EGA e FTIR foram realizadas no laboratório de Análise Térmica Prof. Dr. Ivo Giolito (LATIG), coordenado pelo Prof. Dr. Massao Ionashiro e localizado no Departamento de Química Analítica do Instituto de Química da Unesp de Araraquara/SP.

5.3.4 Difratometria de raios X pelo método do pó

Os difratogramas de raios X foram obtidos por um difratômetro Bruker AXS D8 Advance, Figura 5.5. Utilizou-se um tubo de cobre, submetido a 40 kV, corrente de 40 mA, Cuka, $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$. A Val e os compostos sintetizados foram colocados em suporte próprio do equipamento e exposta à radiação sob ângulos $5^\circ < 2\theta < 80^\circ$ com varredura a passos de $0,08^\circ$ com tempo de 0,8 segundos por passos.



Figura 5.5 – Difratômetro de raios X

Fonte: próprio autor

Estas análises foram realizadas no Laboratório de Análise e Caracterização de Novos Materiais (LACANM) coordenado pelo Prof. Dr. Ailton José Terezo e Prof. Dr. Mauro Miguel Costa, localizado no Departamento de Química, do Instituto de Ciências Exatas e da Terra da UFMT, Câmpus Cuiabá.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Caracterização por Análise Térmica

6.1.1 Curvas TG-DSC

As curvas TG da Val e dos compostos de Val foram analisadas com relação ao grau de hidratação, estabilidade térmica, etapas de decomposição térmica e formação de resíduos. As curvas DSC foram analisadas com relação aos eventos endo e/ou exotérmicos apresentados durante a decomposição térmica.

As curvas TG-DSC da Val foram realizadas em uma razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e as curvas TG-DSC dos compostos foram realizadas á 10 e $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, devido o comportamento atípico apresentado pelo composto de ZnVal que será discutido na sessão 6.1.5. Portanto, foram utilizados duas razões de aquecimento a fim de estudar o comportamento térmico e avaliar melhor as características dos compostos preparados.

6.1.2 Curvas TG-DSC simultânea da Val

As curvas TG-DSC da Val obtidas a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ são apresentadas na Figura 6.1. A decomposição térmica ocorre em quatro etapas consecutivas de perda de massa sendo a primeira etapa devido à desidratação térmica que ocorre entre $30 - 90\text{ }^{\circ}\text{C}$ com perda de 0,3 moléculas de água, provavelmente água adsorvida do ambiente, a estabilidade térmica é observada até $166\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A degradação oxidativa pode ser observada na segunda, terceira e quarta etapa de decomposição térmica. A segunda etapa ocorre entre $166 - 282\text{ }^{\circ}\text{C}$ com $\Delta m_{\text{TG}} = 13,32\%$, a terceira etapa ocorre entre $282 - 498\text{ }^{\circ}\text{C}$ com $\Delta m_{\text{TG}} = 54,26\%$ em correspondência com pico exotérmico observado na curva DSC em $411\text{ }^{\circ}\text{C}$ e a quarta etapa de perda de massa ocorre entre $498 - 673\text{ }^{\circ}\text{C}$ com $\Delta m_{\text{TG}} = 27,36\%$ e evento exotérmico observado a $594\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Na curva DSC observou-se um evento endotérmico em 103,6 °C sugerindo processo de fusão, de acordo com as temperaturas de fusão descritas na literatura (Siddiqui et al. (2011); Wang et al. (2013); Du et al. (2016); Biswas et al. (2017)), esse processo é referente a uma pequena porcentagem de material cristalino. A curva DSC permitiu obter a entalpia de fusão ($\Delta H_{fus} = + 8,93 \text{ kJ mol}^{-1}$) e através do software foi possível obter a pureza da Val de 99,29%, confirmando o baixo teor de impurezas.

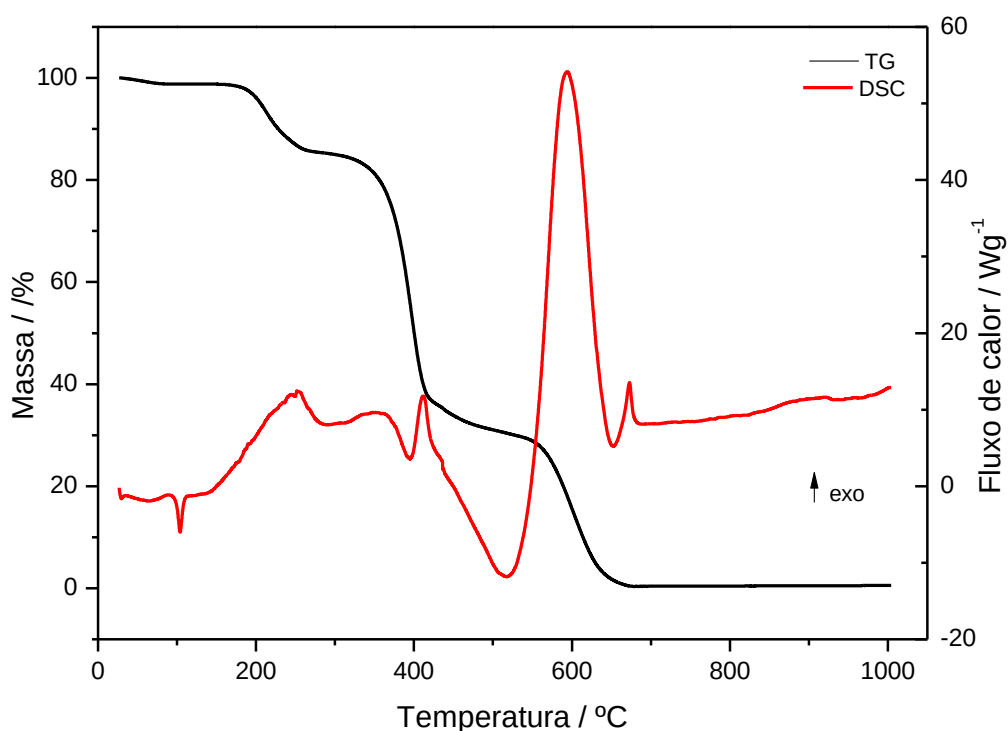


Figura 6.1 – Curvas TG-DSC da Val (10,0386 mg)

6.1.3 Curvas TG-DSC simultânea da Val pH 1

A Figura 6.2 (a) e (b) apresenta as curvas TG-DSC a 10 °C min^{-1} da Val em comparação a Val pH 1, respectivamente. A perda de massa total da Val é 99,42 % e da Val pH 1 é 99,24 %. É possível observar nas curvas TG que ambas apresentam quatro etapas de decomposição térmica sendo que a primeira etapa é referente à desidratação térmica. A estabilidade térmica da Val é observada até 166 °C e da Val pH 1 é de 160 °C. A segunda, terceira e quarta etapa de decomposição térmica são referentes à

degradação oxidativa do composto. Como pode ser observado o comportamento térmico da Val é muito similar ao da Val pH 1 e as etapas de decomposição térmica ocorrem praticamente nos mesmos intervalos de temperatura.

Na curva DSC da Val é possível observar um pico endotérmico característico de fusão em 103,6 °C o mesmo não é observado para Val pH 1. Provavelmente, durante o processo de preparação da Val pH 1 pode ter ocorrido uma mudança na conformação e esta ter se transformado em um polimorfo diferente ao da estrutura da Val.

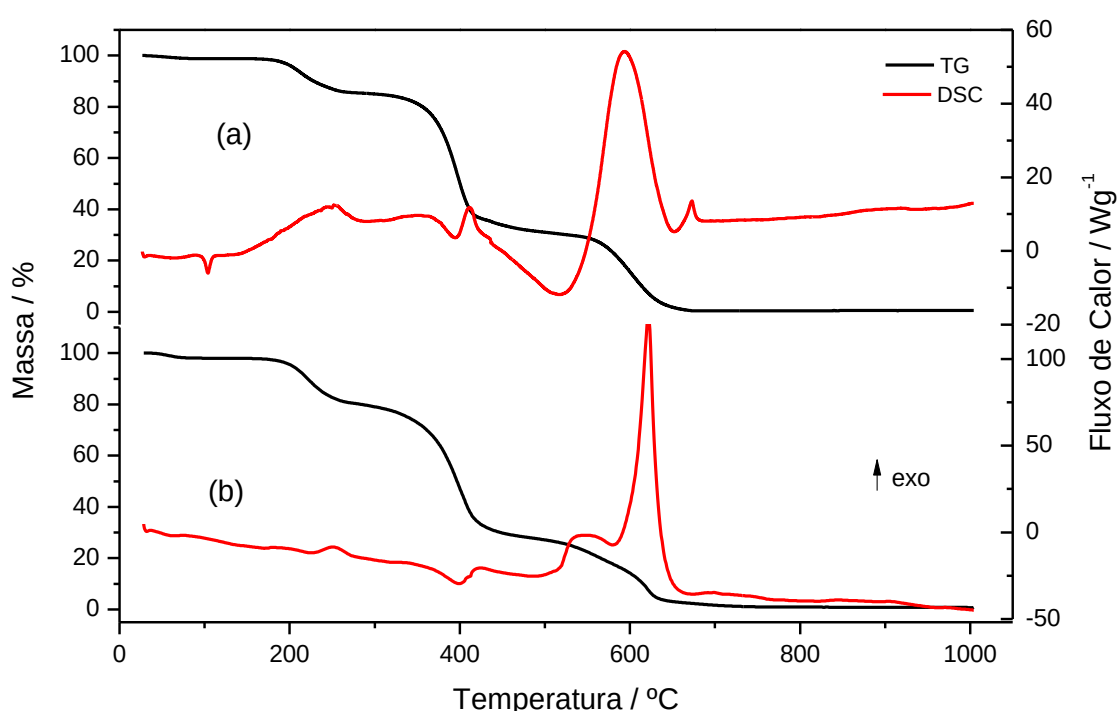


Figura 6.2 – (a) Curvas TG-DSC da Val (10,0386 mg) e em (b) Val pH 1 (10,2949 mg)

6.1.4 Determinação da fórmula mínima dos compostos

A partir dos dados das curvas TG-DSC dos compostos de Val foi possível propor a estequiometria dos compostos utilizando cálculos de fórmula mínima, pois fornece a menor proporção entre os elementos de um composto.

O composto de Val associado ao íon metálico Zn(II) foi utilizado como exemplo representativo dos cálculos para determinação da fórmula molecular mínima dos demais compostos, esses cálculos são demonstrados no Exemplo 1.

Os dados relativos às variações de massa foram obtidos no intervalo de temperatura de 30 – 1000 °C. Para a realização dos cálculos os dados considerados são os seguintes:

Massa Molar (MM):

- ✓ $\text{H}_2\text{O} = 18,02 \text{ g mol}^{-1}$
- ✓ $\text{ZnO} = 81,38 \text{ g mol}^{-1}$
- ✓ $\text{Val} = 417,53 \text{ g mol}^{-1}$

Apesar da MM do ligante (Val^{2-}) ser igual a $433,53 \text{ g mol}^{-1}$ foi considerado o valor igual a $417,53 \text{ g mol}^{-1}$, pois quando o ligante sofre degradação térmica, um átomo de oxigênio permanece ligado ao íon metálico, para a formação do respectivo óxido metálico, que neste caso foi o ZnO.

Os dados de perda de massa (Δm) extraídos da curva TG estão demonstrados de forma ilustrativa na Figura 6.3.

- ✓ $\Delta m_{\text{TG}} = 85,06\%$
- ✓ $\Delta m_{\text{H}_2\text{O}} = 6,45 \%$
- ✓ $\Delta m_{\text{Ligante}} = (\Delta m_{\text{TG}} - \Delta m_{\text{H}_2\text{O}}) = 78,61 \%$
- ✓ $\Delta m_{\text{resíduo}} = (100 - \Delta m_{\text{TG}}) = 14,94 \%$

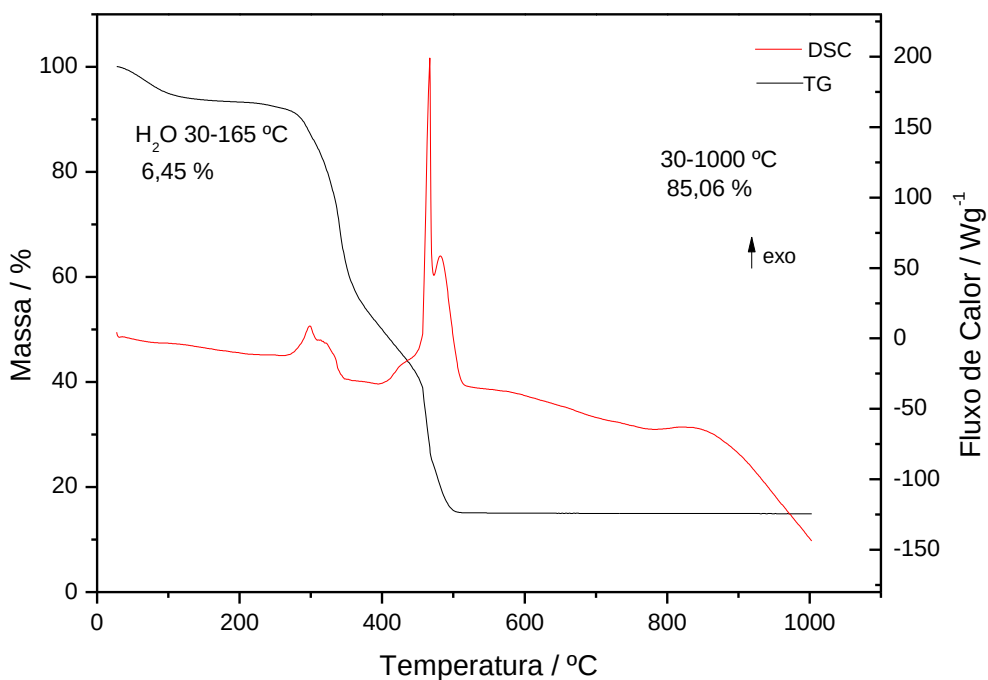


Figura 6.3 – Curvas TG-DSC do composto de ZnVal (10,0120 mg)

Exemplo 1 - Cálculo da fórmula mínima para determinação da fórmula molecular do composto Val com Zn(II).

$$\text{H}_2\text{O} = \frac{\Delta m_{\text{H}_2\text{O}}}{\text{MM}} = \frac{6,451}{18,02} = 0,3580 = \frac{0,3580}{0,1836} = 1,95 \cong 2$$

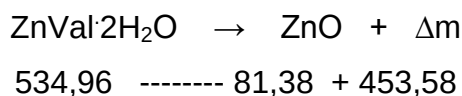
$$\text{Ligante} = \frac{\Delta m_{\text{ligante}}}{\text{MM}} = \frac{78,61}{417,5} = 0,1883 = \frac{0,1883}{0,1836} = 1,02 \cong 1$$

$$\text{Resíduo (ZnO)} = \frac{\Delta m_{\text{resíduo}}}{\text{MM}} = \frac{14,94}{81,38} = 0,1836 = \frac{0,1836}{0,1836} = 1$$

Logo, a fórmula molecular sugerida para esta síntese é $\text{ZnVal} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

A partir da fórmula mínima molecular indicada pelos cálculos, é possível calcular a perda de massa teórica, Δm_{Calcul} , conforme demonstrado no Exemplo 2, com intuito de indicar o erro relativo da análise.

Exemplo 2 – Cálculo da perda de massa teórica.



$$\begin{array}{rcl} \text{ZnVal} \cdot 2\text{H}_2\text{O} & \text{-----} & \Delta m \\ 534,96 & \text{-----} & 453,58 \\ 100 & \text{-----} & \Delta m_{\text{calcul.}} \\ \Delta m_{\text{calcul.}} & = & 84,78\% \end{array}$$

Como a perda de massa total obtida pela curva TG, Δm_{TG} , foi igual a 85,06%, e o valor de perda de massa teórico, $\Delta m_{\text{Calcul.}}$ foi igual a 84,78%, pode se indicar que a diferença em módulo entre $\Delta m_{\text{Calcul.}}$ e o obtido pela curva, Δm_{TG} é igual a 0,28%.

Este raciocínio utilizado para realização dos cálculos dos demais compostos sintetizados, sendo que as fórmulas moleculares sugeridas dos compostos estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Fórmula molecular dos compostos e a diferença em módulo entre $\Delta m_{\text{Calcul.}}$ e o obtido pela curva, Δm_{TG}

Composto	Fórmula molecular	$ \Delta m_{\text{Calcul.}} - \Delta m_{\text{TG}} $
Mn – Val	Mn Val·4H ₂ O	0,88
Fe – Val	FeVal·1H ₂ O	0,34
Co – Val	CoVal·2,5H ₂ O	0,48
Ni – Val	NiVal·2H ₂ O	0,61
Cu – Val	CuVal·0,7H ₂ O	0,89
Zn – Val	ZnVal·2H ₂ O	0,28

A reação de decomposição térmica dos compostos pode ser representada pela Equação 1, sendo que M representa os íons metálicos Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II), n representa o coeficiente estequiométrico e x e y os índices referente ao metal e a Val, respectivamente.



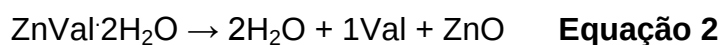
Os óxidos metálicos que são resíduos de decomposição térmica foram avaliados com testes qualitativos de cor e estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Cor dos óxidos metálicos a olho nú

Óxidos metálicos	Cor
Mn ₂ O ₃	castanho escuro
FeO	marrom escuro
CoO	preto
Ni ₂ O ₃	verde escuro
CuO	preto
ZnO	amarelo claro

A partir da equação 1 foi possível determinar os valores teóricos para cada perda de massa e compará-los com os valores observados na curva TG-DSC.

A reação de decomposição do composto de Val com Zn(II) é representada pela Equação 2 e os cálculos dos valores teóricos, em porcentagem, de água, do ligante e do resíduo formado está demonstrado no exemplo 3.



Exemplo 3. Cálculo dos valores teóricos em cada etapa de perda de massa do composto ZnVal·2H₂O.

$$\text{H}_2\text{O} \% \text{ teórico} = \frac{2\text{H}_2\text{O}}{\text{ZnVal} \cdot 2\text{H}_2\text{O}} \times 100 \% = \frac{36,04}{534,96} \times 100 \% = 6,74\%$$

$$\text{Ligante} \% \text{ teórico} = \frac{\text{Val-Oxigênio}}{\text{ZnVal} \cdot 2\text{H}_2\text{O}} \times 100 \% = \frac{417,53}{534,96} \times 100 \% = 78,05\%$$

$$\text{Resíduo} \% \text{ teórico} = \frac{\text{ZnO}}{\text{ZnVal} \cdot 2\text{H}_2\text{O}} \times 100 \% = \frac{81,38}{534,96} \times 100 \% = 15,21\%$$

Os cálculos dos valores teóricos de perda de massa foram realizados para todos os compostos de Val utilizando o mesmo raciocínio. Os valores teóricos e os valores experimentais obtidos pelas curvas TG-DSC são apresentados na Tabela 5.

Tabela 3 – Valores teóricos e obtidos pelas curvas TG-DSC dos compostos de Val.

Composto	H ₂ O (%)		Ligante (%)		Óxido (%)		Resíduo
	Teórico	TG	Teórico	TG	Teórico	TG	
MnVal·4H ₂ O	12,68	12,50	73,07	72,53	14,08	14,89	Mn ₂ O ₃
FeVal·1H ₂ O	3,55	3,02	82,30	83,15	14,16	13,83	FeO
CoVal·2,5H ₂ O	8,38	8,06	77,68	78,48	13,94	14,28	CoO
NiVal·2H ₂ O	6,82	6,14	77,52	77,50	15,65	15,99	Ni ₂ O ₃
CuVal·0,7H ₂ O	1,78	2,01	83,38	84,27	15,73	16,40	CuO
ZnVal·2H ₂ O	6,74	6,45	78,05	78,61	15,21	14,94	ZnO

Como observado na Tabela 5, à diferença entre os valores de perda de massa teóricos e experimentais estão dentro do erro permitido pelo equipamento (< 1%), o que demonstra boa correlação dos resultados.

6.1.5 Curvas TG-DSC do composto ZnVal

A Figura 6.4 apresenta as curvas TG-DSC do composto Zn associado a Val na razão de aquecimento de 20 °C min⁻¹, nesta condição foi observado um valor atípico de ganho de massa entre 349 – 358 °C. Nessa faixa de temperatura o composto apresentou um aumento no volume causando um empuxo na balança o que a fez registrar esse ganho de massa. Foi realizado um teste qualitativo no qual uma massa de aproximadamente 5 mg de ZnVal foi colocada em um cadinho de α -alumina e levado a uma chapa de aquecimento para averiguar esse evento, como pode ser observado na Figura 6.5. Provavelmente, tal fato ocorre devido à quantidade de calor que chega à amostra ser muito rápida, na razão de aquecimento utilizada, e com isso é registrado esse ganho aparente de massa.

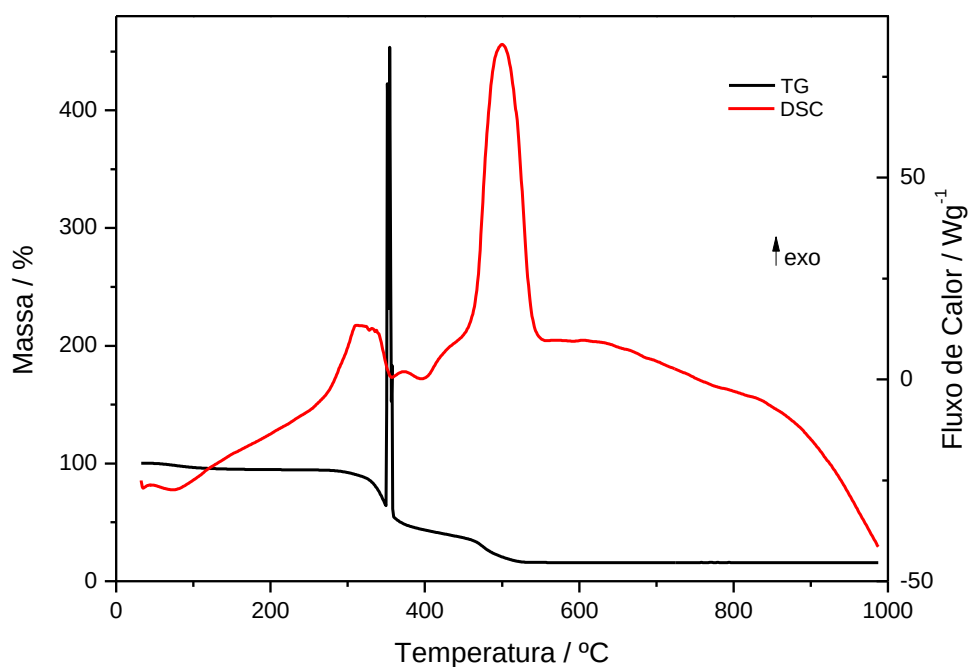


Figura 6.4 – Curvas TG-DSC do composto de ZnVal a $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ (5,7880 mg)



Figura 6.5 – Teste qualitativo de ZnVal na chapa de aquecimento entre $350 - 370\text{ }^{\circ}\text{C}$

Logo, foi necessário realizar a análise desse composto em uma razão de aquecimento menor. A Figura 6.6 apresenta as curvas TG-DSC do composto ZnVal em razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$. A análise foi realizada em uma razão menor a fim de verificar o melhor perfil para estudar o comportamento térmico do composto.

Nessa condição, a decomposição térmica do composto de Zn ocorre em 4 etapas consecutivas com formação de ZnO como resíduo final. A fórmula mínima calculada e sugerida para esse composto é $\text{ZnVal}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\Delta m_{\text{TG}} = 85,06\%$; $\Delta m_{\text{calcul.}} = 84,78\%$).

A primeira perda de massa que ocorre entre 30 – 165 °C é atribuída a desidratação térmica de duas moléculas de água ($\Delta m_{TG} = 6,45\%$; $\Delta m_{calcul.} = 6,63\%$). A degradação oxidativa do ligante pode ser observada na segunda, terceira e quarta etapa de decomposição térmica. A segunda etapa ocorre entre 226 – 353 °C ($\Delta m_{TG} = 32,72\%$) acompanhada de um exoterma em 288 °C. A terceira etapa ocorre entre 353 – 467 °C ($\Delta m_{TG} = 34,28\%$) acompanhada de um pico exotérmico com grande liberação de energia observado em 466 °C e a quarta etapa ocorre entre 467 – 522 °C ($\Delta m_{TG} = 10,79\%$), acompanhado de pico exotérmico em 481 °C.

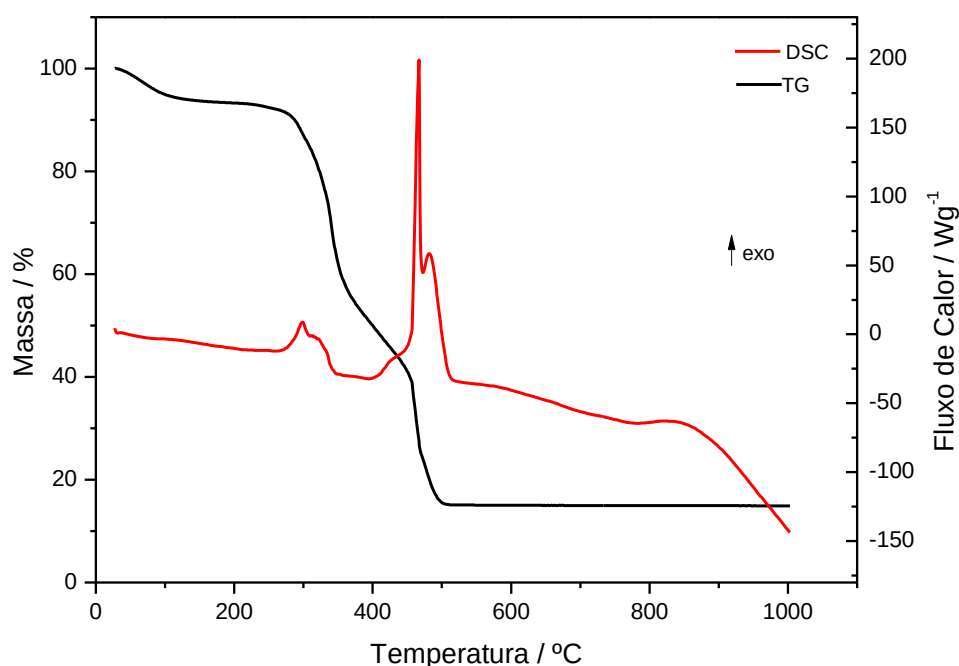


Figura 6.6 – Curvas TG-DSC do composto de $ZnVal \cdot 2H_2O$ a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ (10,0120 mg)

As análises dos demais compostos de Val associado aos íons metálicos foram realizadas em razões de aquecimento igual a 10 e $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, porém o evento desconhecido e atípico observado na decomposição térmica do composto de $ZnVal \cdot 2H_2O$ a $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, não se repetiu na decomposição térmica dos outros compostos, configurando uma característica própria do ZnVal.

Os resultados de decomposição térmica dos compostos de Val associado aos íons metálicos Cu(II), Co(II), Ni(II), Fe(II) e Mn(II), usando as duas razões de aquecimento, $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, apresentaram o

mesmo número de etapas, mesmo resíduo, e mesmo perfil, distinguindo-se apenas nas temperaturas que os eventos ocorrem. Portanto, nas seções de discussão de cada composto será minuciado a discussão da curva TG-DSC a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, e as diferenças das respectivas temperaturas serão apresentadas em tabelas, no final da discussão de cada composto.

6.1.6 Curvas TG-DSC do composto CuVal

A Figura 6.7 (a) e (b) apresenta as curvas TG-DSC do composto Cu associado a Val nas razões de aquecimento iguais a 10 e $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$. A decomposição térmica do composto a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ocorreu em quatro etapas consecutivas com a formação de CuO como resíduo final. De acordo com o óxido formado e percentual de perdas de massa, pode ser sugerido a fórmula mínima, $\text{CuVal}\cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ ($\Delta m_{\text{Calc.}} = 84,27\%$; $\Delta m_{\text{TG}} = 83,38\%$).

A primeira etapa de decomposição térmica ocorre entre $30 - 106\text{ }^{\circ}\text{C}$, sendo atribuída à desidratação térmica referente a $0,7$ moléculas de água ($\Delta m_{\text{Calcd.}} = 1,78\%$; $\Delta m_{\text{TG}} = 2,01\%$). A segunda, terceira e quarta etapas de decomposição térmica ocorreram entre $106 - 240\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_{\text{TG}} = 16,92\%$), $240 - 438\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_{\text{TG}} = 37,55\%$) e $438 - 570\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_{\text{TG}} = 26,91\%$), respectivamente. Na curva DSC os eventos exotérmicos são atribuídos a degradação oxidativa do ligante e ocorrem entre $132 - 204\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $290 - 350\text{ }^{\circ}\text{C}$ e picos em 468 , 512 e 558°C com alta liberação de energia em correspondência com as perdas de massa observadas na curva TG, Figura 6.7 (a).

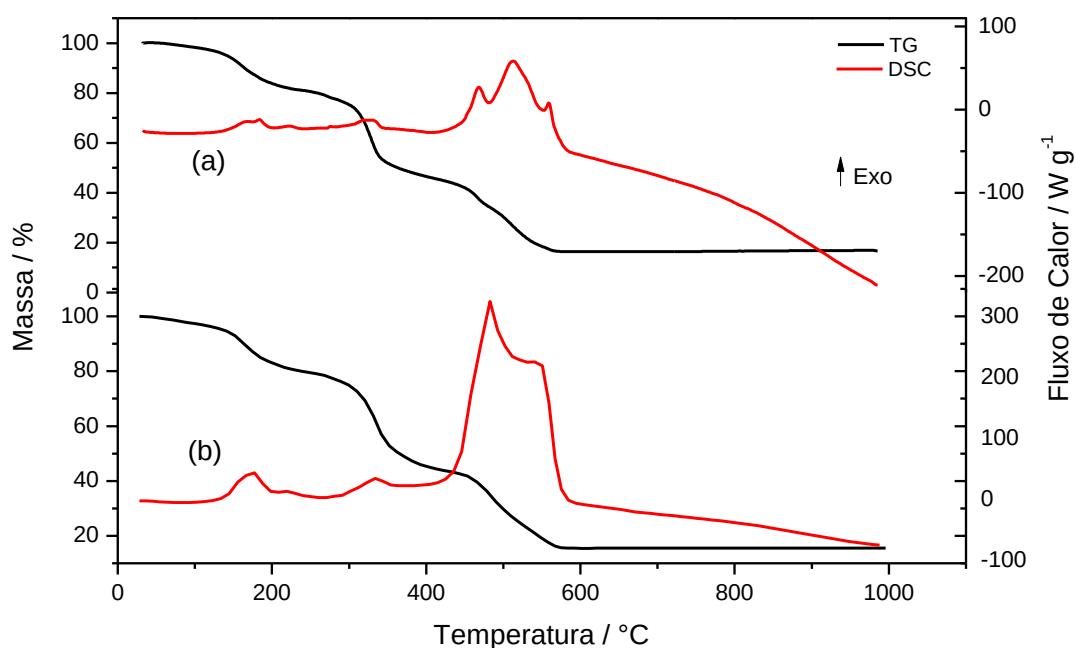


Figura 6.7 – (a) Curvas TG-DSC do composto CuVal·0,7H₂O a 10 °C min⁻¹ (6,8750 mg) e (b) CuVal·1H₂O a 20 °C min⁻¹ (7,2580 mg)

A Tabela 6 apresenta o intervalo de temperatura de cada etapa de decomposição térmica assim como a variação de massa nas razões de aquecimento de 10 e 20 °C min⁻¹. O grau de hidratação do composto foi alterado, devido ao tempo de armazenamento do composto em dessecador.

A alteração no grau de hidratação ocorreu devido as análises termogravimétricas na razão de aquecimento de 10°C min⁻¹ terem sido realizadas 6 meses após as análises a 20°C min⁻¹. É possível observar, ainda, que o aumento da razão de aquecimento do forno provocou uma diminuição nas temperaturas aparentes das reações de decomposição do ligante.

Tabela 4 – Intervalo de temperatura e perda de massa (Δm) em cada etapa de decomposição térmica dos compostos em diferentes razões de aquecimento.

Composto	β / °C min ⁻¹		1º etapa	2º etapa	3º etapa	4º etapa
CuVal·0,7H ₂ O	10	T/°C	30 – 106	106 – 240	240 – 438	438 – 570
		Δm /%	2,01	16,92	37,55	26,91
CuVal·1H ₂ O	20	T/°C	30 – 108	108 – 236	236 – 428	428 – 592
		Δm /%	3,10	16,86	36,56	25,51

6.1.7 Curvas TG-DSC do composto CoVal

A Figura 6.8 (a) e (b) apresenta as curvas TG-DSC do composto Co associado a Val em 10 e 20 °C min⁻¹, respectivamente. A decomposição térmica do composto de CoVal na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ ocorreu em três etapas consecutivas com a formação de CoO como resíduo final. De acordo com o óxido formado e as porcentagens nas perdas de massa a fórmula mínima sugerida é CoVal·2,5H₂O ($\Delta m_{\text{Calcd.}} = 86,06\%$; $\Delta m_{\text{TG}} = 86,54\%$).

A primeira etapa é atribuída à desidratação térmica que ocorre entre 30 – 170 °C com a saída de 2,5 moléculas de água ($\Delta m_{\text{Calcd.}} = 8,38\%$; $\Delta m_{\text{TG}} = 8,06\%$). No intuito de avaliar a higroscopicidade deste composto a 10 °C min⁻¹ o mesmo foi colocado no dessecador por uma semana e após realização da análise foi observado que o composto apresenta 1,5 moléculas de H₂O.

A degradação oxidativa do ligante pode ser observada na segunda e terceira etapa de decomposição térmica, elas ocorrem entre 263 – 364 °C ($\Delta m_{\text{TG}} = 42,65\%$) e 364 – 462 °C ($\Delta m_{\text{TG}} = 34,22\%$), com eventos exotérmicos entre 262 – 356 °C e uma exoterma com grande liberação de energia entre 357 – 464 °C. O resíduo formado, provavelmente o Co₂O₃ se mantém estável de 462 até 880 °C, após essa temperatura é observado uma perda de massa pequena de 0,94 %, observada entre 880 – 895 °C em correspondência a um evento endotérmico. Essa perda de massa está associada à redução parcial do Co (III) para Co(II) e formação de resíduo carbonáceo, sendo importante para a redução do óxido metálico.

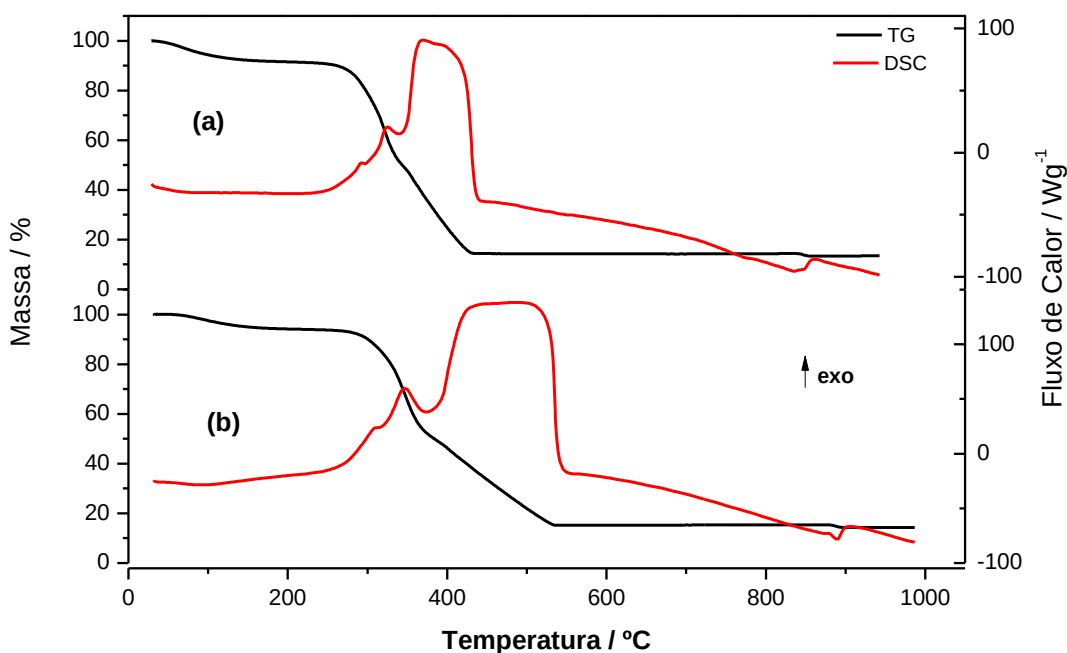


Figura 6.8 – (a) Curvas TG-DSC do composto CoVal·2,5H₂O a 10 °C min⁻¹ (6,9340 mg) e (b) CoVal·1,5H₂O a 20 °C min⁻¹ (6,7150 mg)

As curvas TG-DSC apresentadas na Figura 6.8 (a) e (b) mostram que um aumento na razão de aquecimento provoca um aumento nas temperaturas de decomposição térmica, observado na Tabela 7.

Tabela 5 – Intervalo de temperatura e perda de massa (Δm) em cada etapa de decomposição térmica do composto de CoVal em diferentes razões de aquecimento.

Composto	β / °C min ⁻¹		1º etapa	2º etapa	3º etapa
CoVal·2,5H ₂ O	10	T/°C	30 – 170	263 – 358	358 – 454
		$\Delta m/\%$	8,06	40,46	36,25
CoVal·1,5H ₂ O	20	T/°C	30 – 198	270 – 376	376 – 535
		$\Delta m/\%$	5,81	41,61	36,46

6.1.8 Curvas TG-DSC do composto NiVal

A Figura 6.9 (a) e (b) apresenta as curvas TG-DSC do composto NiVal hidratado usando razões de aquecimento iguais a 10 e 20 °C min⁻¹, respectivamente. A decomposição térmica do composto de Ni, na razão de

aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, ocorre em três etapas consecutivas com formação de Ni_2O_3 como resíduo final. De acordo com o óxido formado e as porcentagens nas perdas de massa a fórmula mínima sugerida para esse composto é $\text{NiVal}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\Delta m_{\text{Calcd.}} = 84,35\%$; $\Delta m_{\text{TG}} = 83,74\%$).

A primeira etapa foi atribuída à desidratação térmica que ocorre entre $32 - 206\text{ }^{\circ}\text{C}$, com saída de 2 moléculas de água ($\Delta m_{\text{Calcd}} = 6,82\%$; $\Delta m_{\text{TG}} = 6,24\%$). A decomposição térmica do ligante pode ser observada na segunda e terceira etapa que ocorre entre $273 - 362\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_{\text{TG}} = 34,47\%$) e entre $362 - 485\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_{\text{TG}} = 42,33\%$). Na curva DSC é possível observar um evento exotérmico com grande liberação de energia entre $284 - 493\text{ }^{\circ}\text{C}$, devido à degradação oxidativa da matéria orgânica.

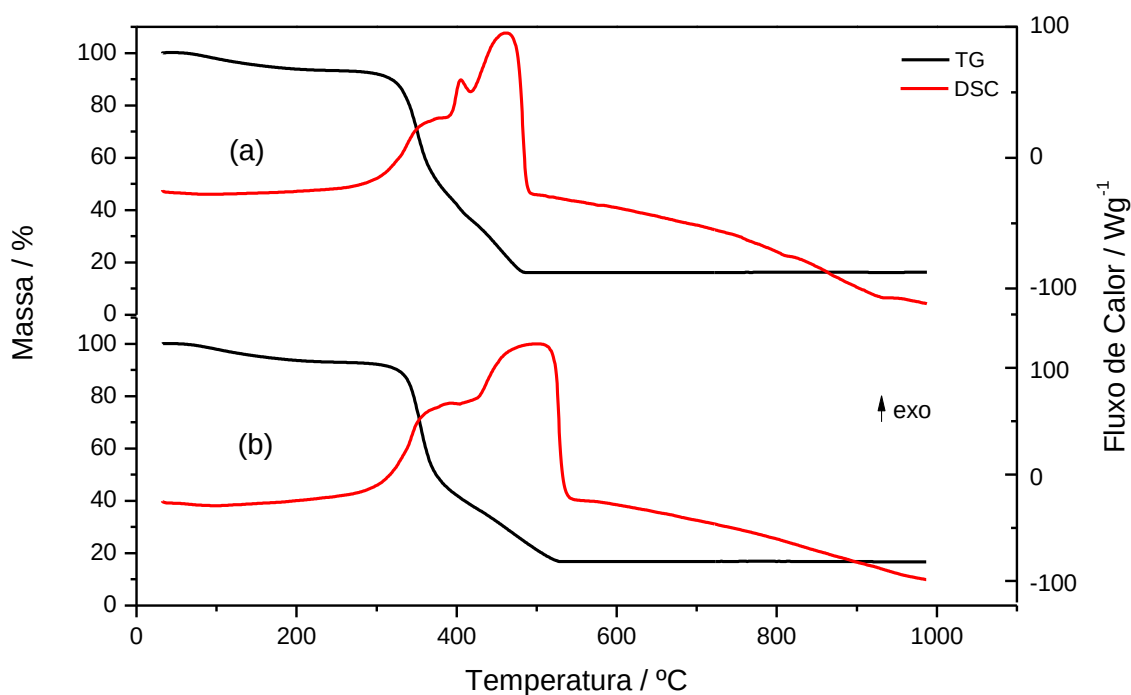


Figura 6.9 – Curvas TG-DSC do composto de $\text{NiVal}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em (a) $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ (6,1190 mg) e (b) $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ (6,8440 mg)

Pelos dados apresentados na Tabela 8 é possível observar que o aumento da razão de aquecimento provocou um aumento acentuado nas temperaturas de decomposição do composto, e não houve alteração no grau de hidratação do mesmo.

Tabela 6 – Intervalo de temperatura e perda de massa (Δm) em cada etapa de decomposição térmica do composto de NiVal em diferentes razões de aquecimento.

Composto	$\beta / ^\circ\text{C min}^{-1}$		1º etapa	2º etapa	3º etapa
NiVal·2H ₂ O	10	T/ $^\circ\text{C}$	32 – 206	273 – 362	362 – 485
		$\Delta m/\%$	6,24	34,47	42,33
	20	T/ $^\circ\text{C}$	30 – 215	288 – 365	365 – 594
		$\Delta m/\%$	6,71	36,90	38,80

6.1.9 Curvas TG-DSC do composto FeVal

A Figura 6.10 (a) e (b) apresenta as curvas TG-DSC do composto de Fe nas razões de aquecimento de 10 e 20 $^\circ\text{C min}^{-1}$, respectivamente. A decomposição térmica do composto, observada na Fig. 6.10 (a), ocorre em quatro etapas consecutivas de perda de massa, perda de massa total igual a 86,18 % ($\Delta m_{\text{Calcd.}} = 85,84 \%$), e formação de resíduo final de FeO. De acordo com o óxido formado e as porcentagens nas perdas de massa a fórmula mínima sugerida para esse composto é FeVal·1H₂O.

A primeira etapa que ocorre entre 30 – 188 $^\circ\text{C}$ é atribuída à desidratação térmica do composto com perda de uma molécula de água ($\Delta m_{\text{TG}} = 3,02 \%$; $\Delta m_{\text{Calcd.}} = 3,55 \%$). A segunda etapa ocorre de forma abrupta entre 188 – 229 $^\circ\text{C}$ em correspondência com pico exotérmico observado em 228 $^\circ\text{C}$ na curva DSC atribuído ao início da degradação oxidativa do ligante. A terceira e quarta etapa ocorre entre 229 – 348 $^\circ\text{C}$ e entre 348 – 452 $^\circ\text{C}$, em correspondência a um evento exotérmico observado na curva DSC entre 330 – 470 $^\circ\text{C}$, sendo observado grande liberação de calor.

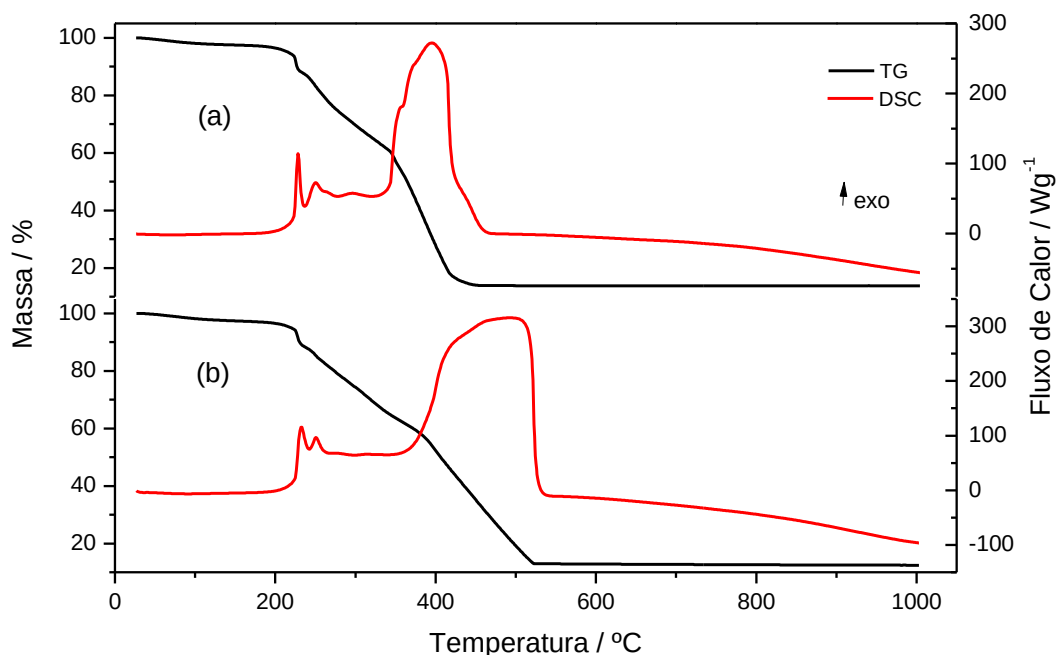


Figura 6.10 – (a) Curvas TG-DSC do composto de FeVal·1H₂O a 10 °C min⁻¹ (9,9753 mg) e (b) FeVal·1H₂O a 20 °C min⁻¹ (9,9892 mg)

A partir dos dados apresentados na Tabela 9 é possível observar que ambos os compostos apresentam-se com uma molécula de água de hidratação, o composto de FeVal a 20 °C min⁻¹ apresentou maior temperatura de estabilidade térmica.

Tabela 7 – Intervalo de temperatura e perda de massa (Δm) em cada etapa de decomposição térmica do composto de FeVal em diferentes razões de aquecimento

Composto	β / °C min ⁻¹		1º etapa	2º etapa	3º etapa	4º etapa
FeVal·1H ₂ O	10	T/°C	30 – 188	188 – 229	229 – 348	348 – 452
		Δm /%	3,02	8,15	30,80	44,07
	20	T/°C	30 – 193	193 – 231	231 – 387	387 – 524
		Δm /%	3,26	7,18	33,40	43,84

6.1.10 Curva TG-DSC do composto MnVal

A Figura 6.11 (a) e (b) apresenta as curvas TG-DSC do composto de MnVal á 10 e 20 °C min⁻¹, respectivamente. A decomposição térmica do

composto a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ocorre em 5 etapas de perda de massa com formação de Mn_2O_3 como resíduo final e com perda de massa total igual a 85,03 % ($\Delta m_{\text{calcul.}} = 85,91\text{ \%}$). A partir dos dados termoanalíticos obtidos foi possível estabelecer a fórmula mínima do composto como sendo $\text{MnVal}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

A primeira, segunda e terceira etapa de perdas de massa são referentes à desidratação térmica, sendo a primeira etapa num intervalo de $30 - 65\text{ }^{\circ}\text{C}$, com perda de 1,3 moléculas de H_2O ($\Delta m_{1^{\circ}\text{etapa}} = 4,13\text{ \%}$), a segunda etapa entre $65 - 103\text{ }^{\circ}\text{C}$ com perda de 1 molécula de H_2O ($\Delta m_{2^{\circ}\text{etapa}} = 3,06\text{ \%}$) e a terceira etapa de $103 - 178\text{ }^{\circ}\text{C}$ com perda de 1,7 moléculas de H_2O ($\Delta m_{3^{\circ}\text{etapa}} = 5,31\text{ \%}$), somando os três valores pode ser observado o 12,50 % ($\Delta m_{\text{calcul.}} = 12,68\text{ \%}$), referente a água, equivalendo a 4 moléculas de H_2O .

A quarta e quinta etapa da decomposição térmica é referente à degradação oxidativa do composto que ocorre entre $240 - 360\text{ }^{\circ}\text{C}$ associado a um pico exotérmico em $276\text{ }^{\circ}\text{C}$, observado na curva DSC, e entre $360 - 445\text{ }^{\circ}\text{C}$ com uma exotérma em $382\text{ }^{\circ}\text{C}$, com grande liberação de energia.

O resíduo obtido em 445°C é termicamente estável até $930\text{ }^{\circ}\text{C}$ e provavelmente é uma mistura de MnO_2 em pequena quantidade e Mn_2O_3 . Entre $930 - 980\text{ }^{\circ}\text{C}$ pode ser observado uma perda de massa ($\Delta m_{\text{TG}} = 0,45\text{ \%}$) associada a um evento endotérmico em $943\text{ }^{\circ}\text{C}$, relacionado à redução de parte do resíduo de MnO_2 para Mn_2O_3 de forma não estequiométrica. Segundo CAMPOS 2017, esse fenômeno pode ocorrer, provavelmente, devido à deficiência de oxigênio a alta temperatura.

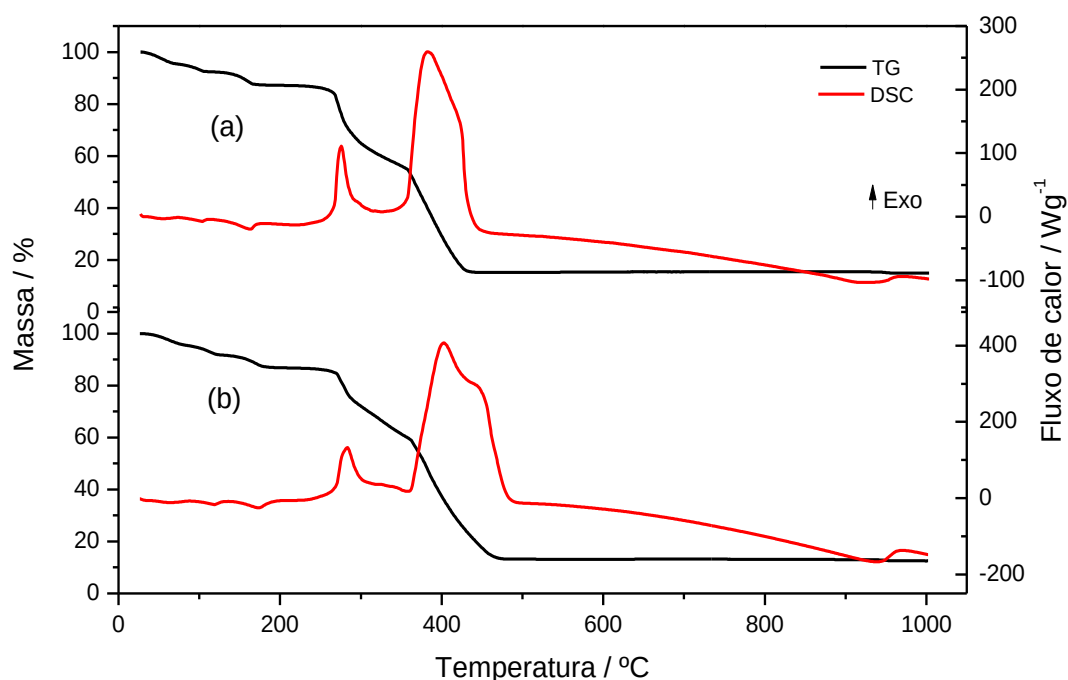


Figura 6.11 – (a) Curvas TG-DSC do composto MnVal·4H₂O a 10 °C min⁻¹ (10,0081 mg) e (b) MnVal·4,5H₂O a 20 °C min⁻¹ (9,7960 mg)

A Tabela 10 apresenta os dados obtidos da curva TG sendo possível observar, exceto a primeira etapa, que as etapas de decomposição térmica a 20 °C min⁻¹ tiveram início em temperaturas mais elevadas que a de 10 °C min⁻¹.

Tabela 8 – Intervalos de temperatura e perda de massa (Δm) em cada etapa de decomposição térmica do composto de MnVal em diferentes razões de aquecimento.

Composto	β / °C min ⁻¹		1º etapa	2º etapa	3º etapa	4º etapa	5º etapa
MnVal·4H ₂ O	10	T/°C	30 – 65	65 – 103	103 – 178	240 – 360	360 – 445
		Δm /%	4,13	3,06	5,31	32,40	38,33 %
MnVal·4,5H ₂ O	20	T/°C	30 – 75	75 – 121	121 – 189	245 - 363	363 – 474
		Δm /%	3,98	4,10	5,03	27,78 %	45,16

6.2 Relação do comportamento térmico da Val e dos compostos

As curvas TG dos compostos de Val com metais de transição apresentaram similaridades importantes no comportamento térmico e no perfil das curvas.

Os compostos apresentaram similaridades quanto à estequiometria de 1:1 (Metal–Ligante), hidratação de todos os compostos e decomposição térmica dos compostos anidros sem a formação de intermediários estáveis.

Na curva DSC da Val é possível observar o pico endotérmico, relativo a fusão em 103,6 °C. O desaparecimento deste evento térmico, nos compostos sintetizados, é indicativo de coordenação da Val com os respectivos íons metálicos.

Foi observado nos compostos Mn-Val, Co-Val, Ni-Val e Zn-Val a formação de patamar após o processo de desidratação térmica, com exceção, dos compostos de Fe-Val e Cu-Val. O composto anidro de Fe-Val e Cu-Val não foi obtido mesmo utilizando diferentes razões de aquecimento. Provavelmente, os inícios das decomposições térmica dos compostos anidros ocorreram concomitantemente ao término das suas respectivas desidratações térmicas.

Outra diferença observada, está relacionada ao número de etapas de decomposição térmica, sendo observado três (Ni e Co), quatro (Cu, Zn e Fe) e cinco etapas (Mn), até 1000°C. Foi observado ainda, a formação de resíduos estáveis dos respectivos óxidos metálicos até 850°C, com exceção dos compostos de Co-Val e Mn-Val, que foi observado processos de redução de Co(III) para Co(II) em 880 °C e em 930 °C para formação de Mn₂O₃.

A estabilidade térmica dos compostos, as temperaturas finais de decomposição e as curvas TG dos compostos estão presentes no Apêndice A.

Pode se observar que em uma menor razão de aquecimento do forno provoca uma diminuição nas temperaturas aparentes de decomposição térmica, bem como nas temperaturas finais para a formação dos respectivos óxidos metálicos, exceto a temperatura final do composto de Cu.

Para melhor compreensão da interação da Val com os íons metálicos estudados foi realizado o estudo do comportamento térmica da Val associado ao sódio, íon metálico classificado por Pearson como um ácido duro, e que interage de forma predominantemente iônica com grupos carboxílicos de ligantes orgânicos, pois apresentam características de base

dura. A análise térmica da Na-Val e a correlação com os compostos de Val com os íons metálicos bivalentes serão discutidas na próxima seção.

6.2.1 Curvas TG-DSC simultânea de $\text{Na}_2\text{Val}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

A Figura 6.12 apresenta as curvas TG-DSC do composto $\text{Na}_2\text{Val}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$. O composto foi aquecido até 815 °C e não houve formação de resíduo estável até essa temperatura. O teste qualitativo foi realizado neste resíduo indicando uma mistura de material carbonáceo e Na_2CO_3 . A análise foi interrompida em 815°C para evitar a fusão alcalina de Na_2CO_3 .

A decomposição térmica ocorre em cinco etapas consecutivas de perda de massa, as duas primeiras etapas de perda de massa são referentes à desidratação térmica, a primeira ocorre entre 30 – 80 °C com perda de 2 moléculas de água, e a segunda entre 80 – 140 °C com perda de outras duas moléculas de água, em correspondência com pico endotérmico em 103 °C, observado na curva DSC, totalizando 4 moléculas de água ($\Delta m_{\text{TG}} = 13,20\%$ e $\Delta m_{\text{calcd.}} = 13,63\%$). Nas condições indicadas na seção 5.3.1, o composto anidro é estável até 300 °C, valor superior a todos os compostos de Val com íons metálicos de transição estudados.

A degradação oxidativa ocorre na terceira, quarta e quinta etapa de decomposição térmica, respectivamente, entre 300 – 670 °C, associado a picos exotérmicos em 307 °C, 344 °C e 369 °C, entre 670 – 755 °C, com pico exotérmico em 753 °C, e entre 755 – 815 °C, com pico exotérmico em 796 °C, com grande liberação de energia.

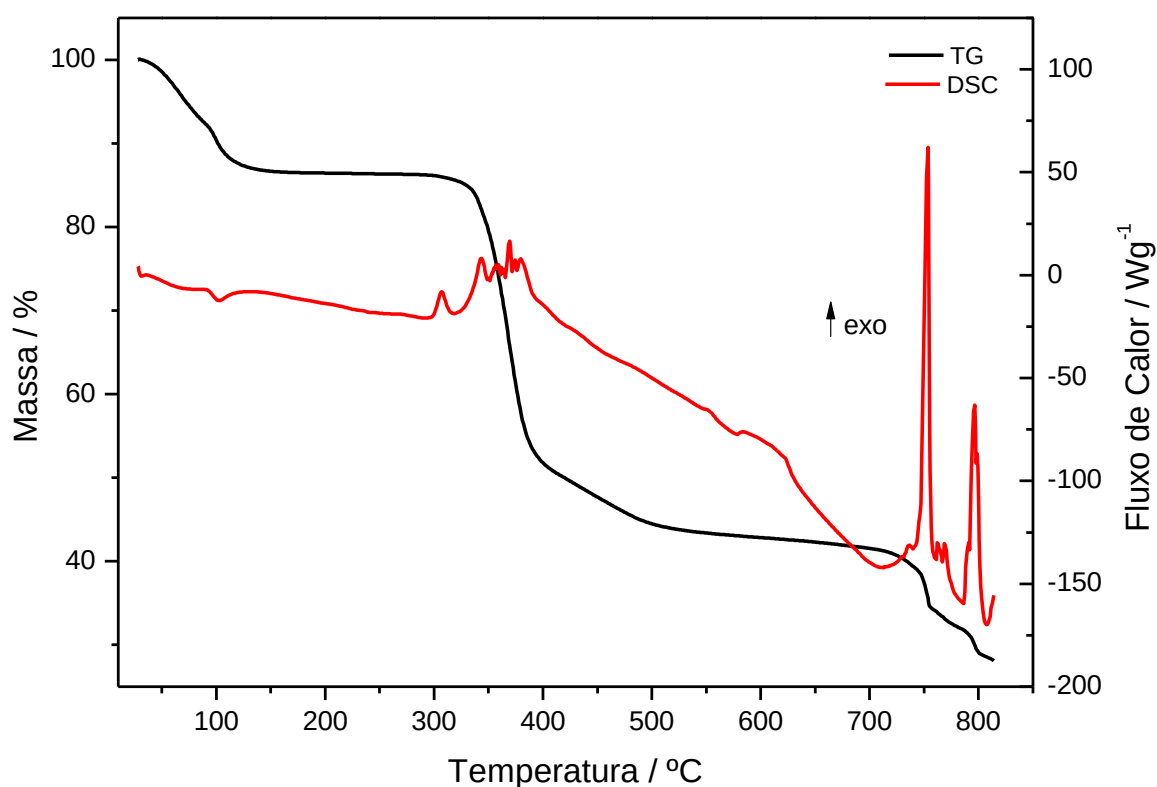


Figura 6.12 – Curvas TG-DSC do composto de $\text{Na}_2\text{Val}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (9,9750 mg)

Pela curva TG do composto $\text{Na}_2\text{Val}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ é possível observar que este composto apresenta uma estabilidade térmica maior que a Val (166 °C) e uma etapa a mais de decomposição térmica, sendo que a Val se decompõe em 4 etapas e a decomposição térmica do $\text{Na}_2\text{Val}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ocorre em 5 etapas. Na quarta e quinta etapa de decomposição é possível observar eventos exotérmicos com grande liberação de energia, entre 750 – 800 °C, já a Val nessa faixa de temperatura teve sua decomposição térmica finalizada.

O intervalo de temperatura, variação de massa e os picos observados nas curvas DSC em cada etapa de decomposição térmica da Val e de todos os compostos de Val, em uma razão de aquecimento de 10 °C min^{-1} , são apresentados no Apêndice B.

A partir da estabilidade térmica da Val ($T_{\text{estabilidade}} = 166\text{ °C}$), e considerando que as interações na Val são predominantemente covalentes, pode se dizer que os complexos são predominantemente iônicos e que o

caráter iônico da interação metal-ligante segue a seguinte ordem: Zn-Val < Mn-Val < Co-Val < Ni-Val. A interação Cu-Val e Fe-Val não pode ser avaliada devido a decomposição térmica do composto ocorrer simultaneamente com a sua desidratação térmica.

A ordem crescente de estabilidade térmica dos metais de transição, e a singularidade do comportamento térmico do composto de cobre, é divergente da ordem periódica dos íons metálicos estudados, portanto, a interação metal-ligante dos compostos estudados não está relacionada diretamente com as suas respectivas propriedades periódicas. A estabilidade térmica de todos os compostos assim como o da Val, estão apresentados no Apêndice A.

6.2.2 Análise dos gases liberados (EGA)

A análise dos gases liberados foi realizada por espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) simultaneamente a análise de TG-DSC. Os espectros da Val são apresentados na Figura 6.13. Os espectros foram comparados com a biblioteca do *software* (OMINIC 8.0.0.322), e foi possível identificar, com grande similaridade com espectros de IV da água (H₂O), monóxido de carbono (CO), dióxido de carbono (CO₂), hidrocarbonetos alifáticos (C_nH_{2n+2}) e amônia (NH₃), produtos obtidos na degradação térmica.

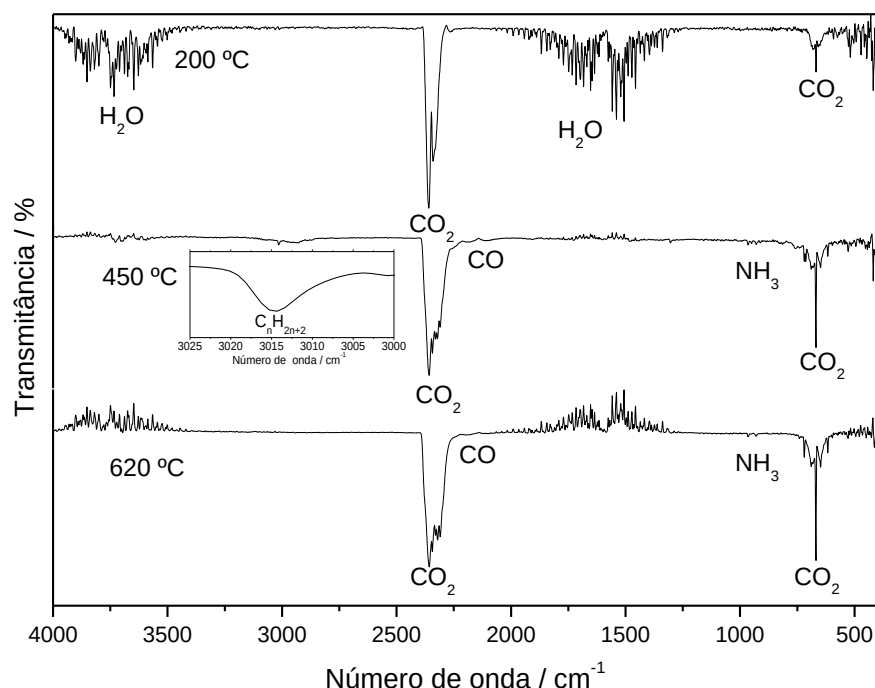


Figura 6.13 – Espectros DE IV dos gases liberados durante a decomposição térmica da Val em 200, 450 e 620 °C

O estudo dos espectros obtidos a 200 °C mostram bandas características de vapor de água, ν_{O-H} , entre 4000 – 3460 cm^{-1} e δ_{H_2O} que ocorre entre 2000–1260 cm^{-1} . Estes gases correspondem a desidratação térmica da Val, como já apresentado na seção 6.2.1.

Os principais produtos observados na decomposição térmica da Val anidra, representado pelo espectro IV em 450 °C estão relacionados à degradação oxidativa, portanto, pode ser observado, principalmente a saída de CO_2 , com bandas de absorção característica observadas em 2357 e 2330 cm^{-1} (ν_{CO_2}) e 668 cm^{-1} (δ_{CO_2}). Como a Val apresenta uma cadeia carbônica relativamente grande pode ser observada a presença de produto de combustão incompleta, sendo observado resíduo carbonáceo no resíduo final e a liberação de CO, sendo este produto gasoso caracterizado pelas bandas em 2181 e 2096 cm^{-1} (ν_{CO}). Foram observados também, bandas de absorção características de amônia em 964 e 930 cm^{-1} (δ_{NH_3}). Na região entre 3020 – 3005 cm^{-1} , observado no espectro a 450 °C apresenta uma banda característica de hidrocarbonetos (δ_{C-H}).

Nos espectros IV dos gases obtidos em 620 °C foram observados as mesmas bandas de absorção características dos gases liberados em 450 °C, com exceção dos gases de hidrocarbonetos.

Os espectros de IV dos gases liberados contribuíram para a proposta de decomposição térmica da Val. De acordo com os resultados de decomposição térmica obtidos pelas curvas TG-DSC e pela análise dos gases liberados durante o processo de decomposição foi possível sugerir uma proposta de decomposição térmica da Val, observada na Tabela 11, curva TG-DSC ilustrada na Figura 6.14 e a proposta de decomposição térmica na Figura 6.16.

Tabela 11 – Proposta de decomposição térmica da Val

Etapas	$\Delta T / ^\circ C$	$\Delta m_{TG} / \%$	$\Delta m_{Calc.} / \%$	Atribuição
1º	30 – 90	1,18	1,22	H ₂ O
2º	166 - 282	13,26	13,32	C ₄ H ₁₀
3º	282 – 498	54,26	60,62	C ₁₈ H ₁₈ NO
4º	498 – 673	31,11	26,17	C ₂ H ₂ N ₄ O ₂ - res. carbonáceo

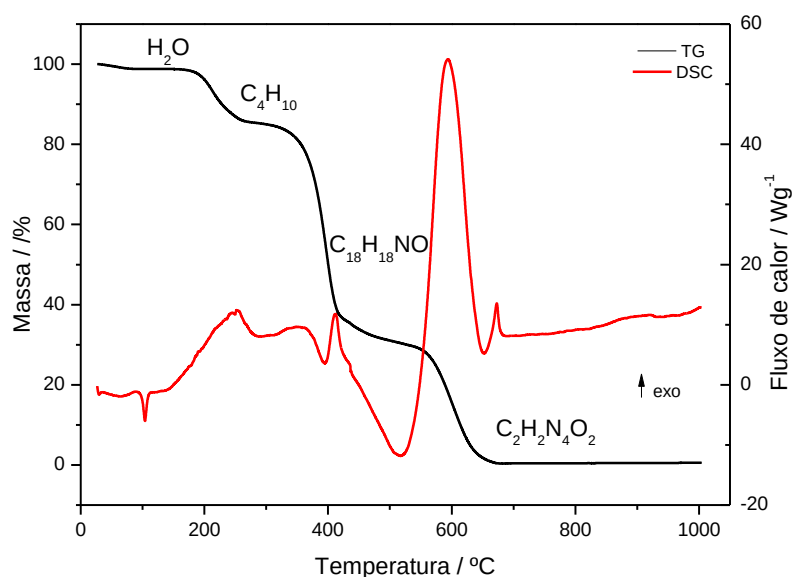


Figura 6.14 – Curvas TG-DSC ilustrada pelos fragmentos de decomposição térmica da Val

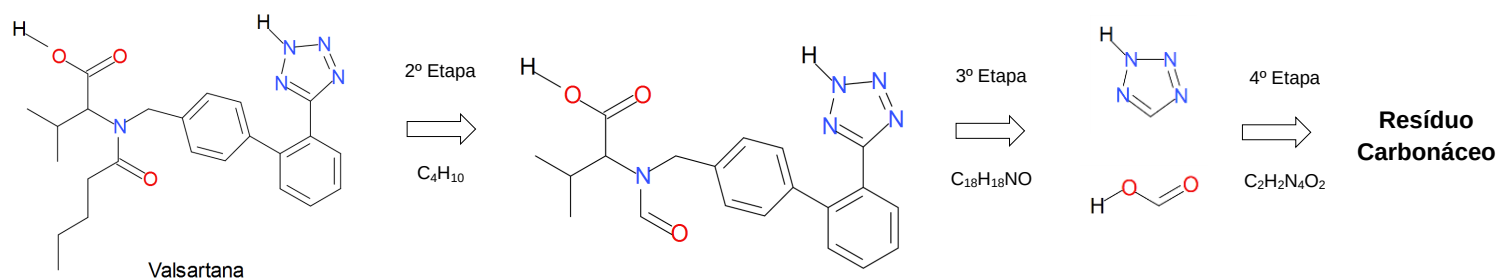


Figura 6.15 – Proposta de decomposição térmica da Val

A Figura 6.16 apresenta os espectros de IV do composto de Mn-Val, estes espectros foram escolhidos como representativos dos demais, pois todos os compostos apresentaram os mesmos produtos voláteis da decomposição térmica. Os espectros dos demais compostos de Val estão no Apêndice C.

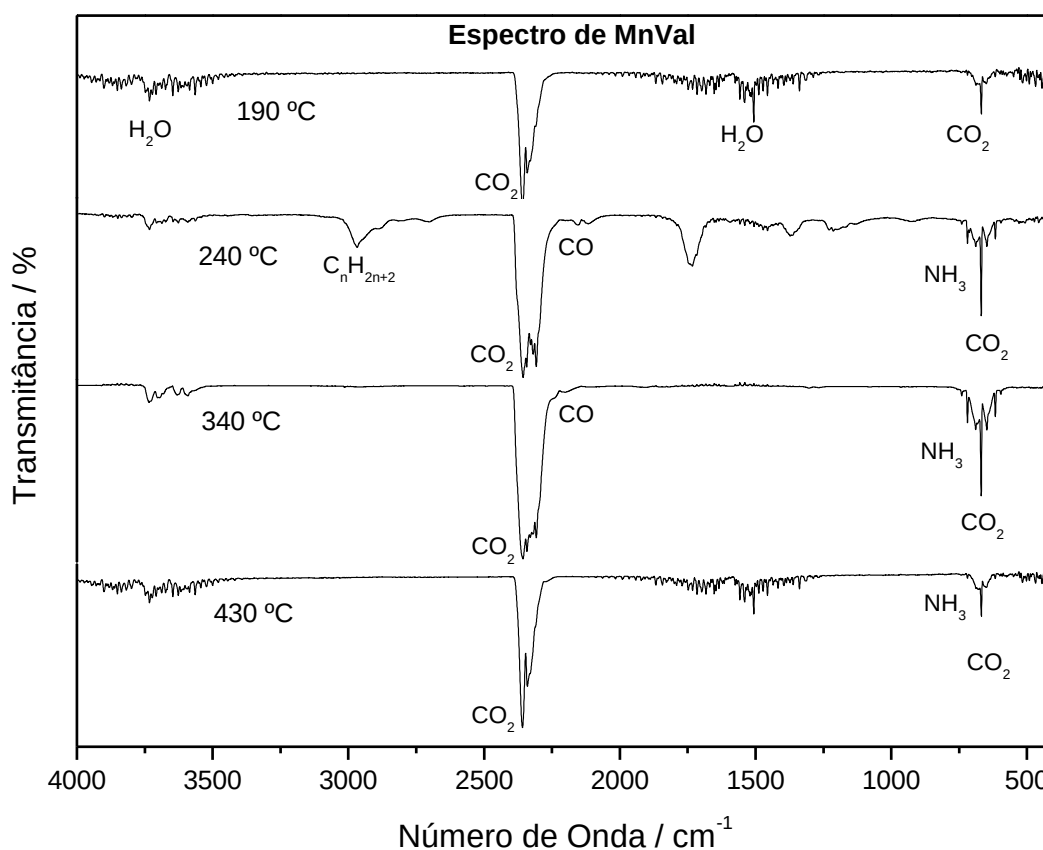


Figura 6.16 – Espectros IV dos gases liberados durante a decomposição térmica do composto de Mn em 190, 240, 340 e 430 °C

6.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

6.3.1 Descrição dos principais grupos vibracionais da Val

As principais bandas características dos grupos vibracionais da Val foram obtidas a partir de espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e por simulação computacional, estão apresentadas na Tabela 12 e Figura 6.17. As atribuições dos modos vibracionais foram, ainda, comparadas com a literatura. (Etcheverry et al. (2012); Islas et al (2012); Oliveira et al. (2016)).

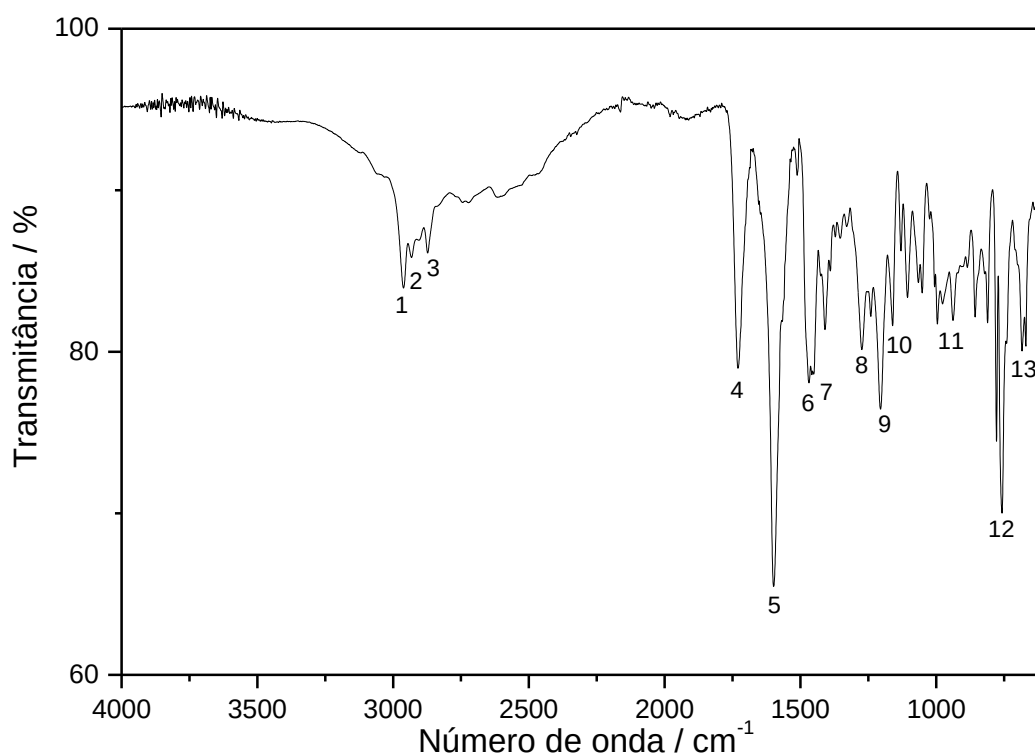


Figura 6.17 – Espectro de infravermelho da Valsartana (ATR)

Tabela 92– Principais atribuições do espectro de IV experimental da Val em comparação com o infravermelho teórico e da literatura na faixa espectral de 4000 cm⁻¹ a 600 cm⁻¹.

Legenda	IV exp.	IV teórico	IV lit.	Atribuições
		3586 _f	3422 _m ^[1] 3433 _m ^[2] 3435 _f ^[3]	v NH _{tz} + v OH
		3232 _{fr}		v CH _{arom}
		3053 _{fr}	3061 _f ^[1] 3054 _{sh} ^[2]	v CH _{arom} v _{as} CH ₃ v _{as} CH ₂ v CH
		3015 _{mf}	3124 _f ^[1] 3433 _m ^[2]	v OH
1	2961 _m		2963 _f ^[1] 2960 _m ^[2] 2965 _{mf} ^[2] 2960 _m ^[3]	v CH _{as} CH ₃
2	2932 _{fr}		2932 _f ^[1] 2929 _m ^[3]	v CH _{butil} + v CH _{isob}
3	2872 _{fr}		2873 _f ^[1] 2882 _{sh} ^[2]	v CH + CH ₃
4	1730 _f	1762 _f	1733 _f ^[1] 1716 _f ^[2] 1730 _f ^[2] 1729 _f ^[3]	v C=O _{acid}
5	1599 _{mf}	1682 _f	1604 _f ^[1] 1604 _{mf} ^[2] 1609 _{mf} ^[3]	v C=O _{amid}
6	1468 _m	1478 _m	1470 _f ^[1] 1467 _f ^[2] 1468 _f ^[3]	δ CH ₃ + δ CH _{isob} + δ CN _{amid} + δ CH _{arom} + δ COHδ + δ NNH + v CC _{tz,bif}
7	1457 _m	1457 _{fr}	1452 _{sh} ^[1]	δ CH ₂ + δ CCH _{arom} + v C=C + v CC + δ COH + δ NNH
8	1273	1236 _m	1274 _m ^[1,2,3] 1239 _m ^[1]	δ NNH + τ CH ₂ + δ CCH + v CN _{tz} + v C =C δ CH ₂ + + δ CN _{amid}
9	1205 _m	1208 _m	1206 _m ^[1] 1210 _m ^[2]	v CO (COH) + v NR ₂ _{amid} + v NN + δ NNH

10	1160 _m	1153 _f 1122 _m	1164 _{fr} ^[1] 1172 _{sh} ^[2] 1130 _{fr} ^[1]	ν C-N _{tz, amid} + ν N-N + δ CCH δ CCH _{arom} + ρ CH ₂ + ω CH ₂ + ν CN _{amid} δ CCH _{arom} + ρ CH ₂ + ω CH ₂ + δ NNH + ν CN _{amid}
11	995 _m 938 _m	964 _f	939 _{fr} ^[1] 993 _f ^[2]	ν NR ₂ + ν CC _{amid} + δ NNN + δ COH + δ CH ₂
12	757 _{mf}	700 _f	684 _f ^[1]	π NNNH + δ_{out} COH + δ CCC _{arom} + δ NH + ν NN
13	683 _m 669 _{fr}	655 _{fr}	681 _{fr} ^[2]	Resp. anel bifenil + ρ CH ₂ + δ NNNH

Legendas:

mf: muito forte; f: forte, m: médio; fr: fraco; tz: tetrazol; bif: bifenil; amid: amida; isop: isopropil; alif: alifático; ác. carb.: ácido carboxílico; ν : estiramento; ν s: estiramento assimétrico; ν s: estiramento simétrico; δ : deformação angular no plano; δ_{ou} : deformação angular fora do plano; π : deformação angular fora do plano; ρ : deformação angular tipo “rock”; τ : deformação angular tipo “twist”; ω : deformação angular tipo “wagging”

[1] Islas et al. (2012)

[2] Etcheverry et al. (2012)

[3] Oliveira et al. (2016)

Os espectros IV teóricos, otimizada pelo software Gaussian09, foram utilizados como dados auxiliares para as atribuições dos espectros experimentais da Val e são apresentados na Tabela 13. Entre os principais grupos funcionais, podem ser destacados os modos vibracionais do grupo carboxílico, da amida e do tetrazol.

Tabela 13 – IV experimental e teórico da Val.

IV exp.	IV teórico	Atribuições
1730 _f	1762 _f	ν C=O _{ác.carb}
1599 _{mf}	1682 _{mf}	ν C=O _{amid}
1410 _m	1409 _m	ν NN + δ NNH + ν CN _{tz}
1204 _m	1208 _m	ν NN + δ NNH
1161 _m	1153 _m	ν CN _{tz} + ν NN
938 _m	920 _m	δ NNN

A diferença entre o número de onda teórico e experimental da banda referente ao ν C=O do grupo carboxílico é de 1,85 % e do ν C=O da amida é de 5,20 %. Essas diferenças se devem provavelmente, às interações da molécula no estado sólido, visto que o espectro teórico considera a molécula isolada e no máximo com interações intramoleculares.

Em 1599 cm^{-1} é possível observar uma banda de intensidade muito forte referente ao ν C=O da amida. Os modos vibracionais referentes ao tetrazol estão representados, principalmente, pelas bandas de intensidade média de ν NN, ν CN, δ NNH e δ NCN, na região espectral compreendida entre 1470 – 900 cm^{-1} . A banda referente ao ν NH do grupo tetrazol não foi observado no espectro de IV experimental, provavelmente, devido a ligação intramolecular do grupo carboxílico com o grupo tetrazol da Val tal como, $\text{COO}^{\cdots}\text{H-N}_{\text{tetrazol}}$, sendo observado uma banda larga característica de ligações de hidrogênio entre 3300 - 2300 cm^{-1} , dados que corroborando com a literatura (Islas et al. (2012); Chashmniam e Tefazzoli (2017)).

A Figura 6.18 apresenta o espectro de IV da Val em comparação com o espectro da Val pH 1 (protonada) e com o composto Na_2Val . As principais atribuições estão apresentadas na Tabela 14. Pode-se observar que a Val

apresenta praticamente as mesmas bandas que Val pH 1, logo pode ser sugerido que a Val apresenta o grupo tetrazol protonado e o grupo carboxílico. Como a Val “protonada” dificulta a associação com os íons metálicos, foi necessário elevar o pH da solução de Val, discutido na sessão 5.2.1, possibilitando a desprotonação dos grupos carboxílico e tetrazol, conforme indicado na Figura 6.19.

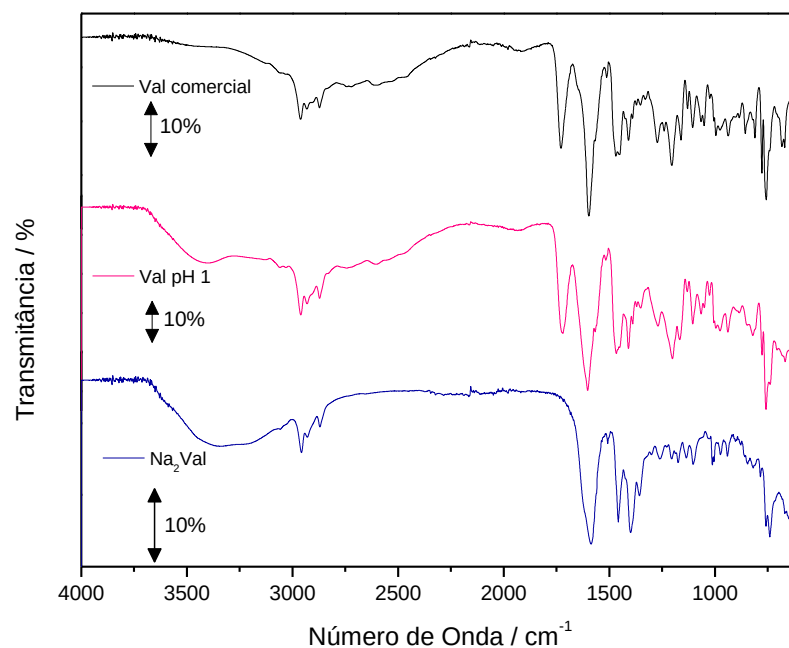


Figura 6.18 – Espectros de infravermelho da Val, Val pH 1 e Na₂Val·4H₂O

Tabela 14 – Principais atribuições dos modos vibracionais da Val, Val pH 1 e Na₂Val

Val	Val pH 1	Na ₂ Val	Atribuições
1730 f	1720 f		ν C=O _{ác. carb.}
1598 f	1603 f	1598 f	ν C=O _{amid}
		1598 f	ν_{as} COO ⁻
1468 f	1467 f	1458 f	δ NNH + ν NN + ν CCH + ν CC + ν CN
1410 m	1410 m	1400 f	δ NNH + ν NN + ν C=N _{tz} + ν C-C _{tz-bif} + δ CCH _{no plano}
1274 m	1270 m	1262 fr	δ NNH + ν CN _{tz} + ν C=C _{arm}
1205 m	1201 m	1204 fr	δ NNH + ν NN + δ CC _{bif}
1160 m	1167 m	1174 fr	δ NNH + δ CCH + CH ₂ ν NR ₂
1105 m	1105 m	1103	δ NNH + ν NN + δ CCH
1007 fr	1005 fr	1012 fr	δ NNN + ν NN + δ NCN

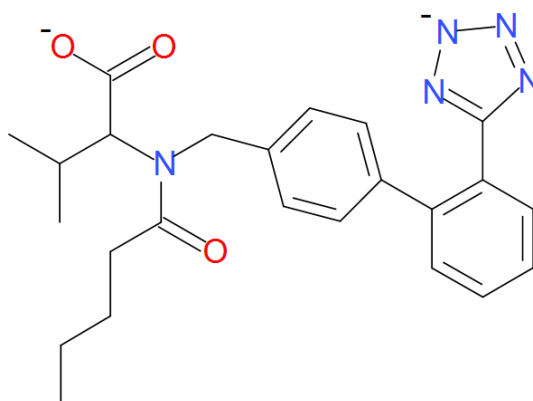


Figura 6.19 – Representação estrutural plana da Val²⁻

Fonte: próprio autor

6.3.2 Espectros de infravermelho dos compostos de Val

Os principais modos vibracionais nos espectros de IV característicos da Val foram comparados com os modos vibracionais dos compostos preparados com os íons metálicos Mn, Fe, Co, Ni, Cu e Zn apresentados na Figura 6.20 e as suas respectivas atribuições podem ser visualizadas na Tabela 15.

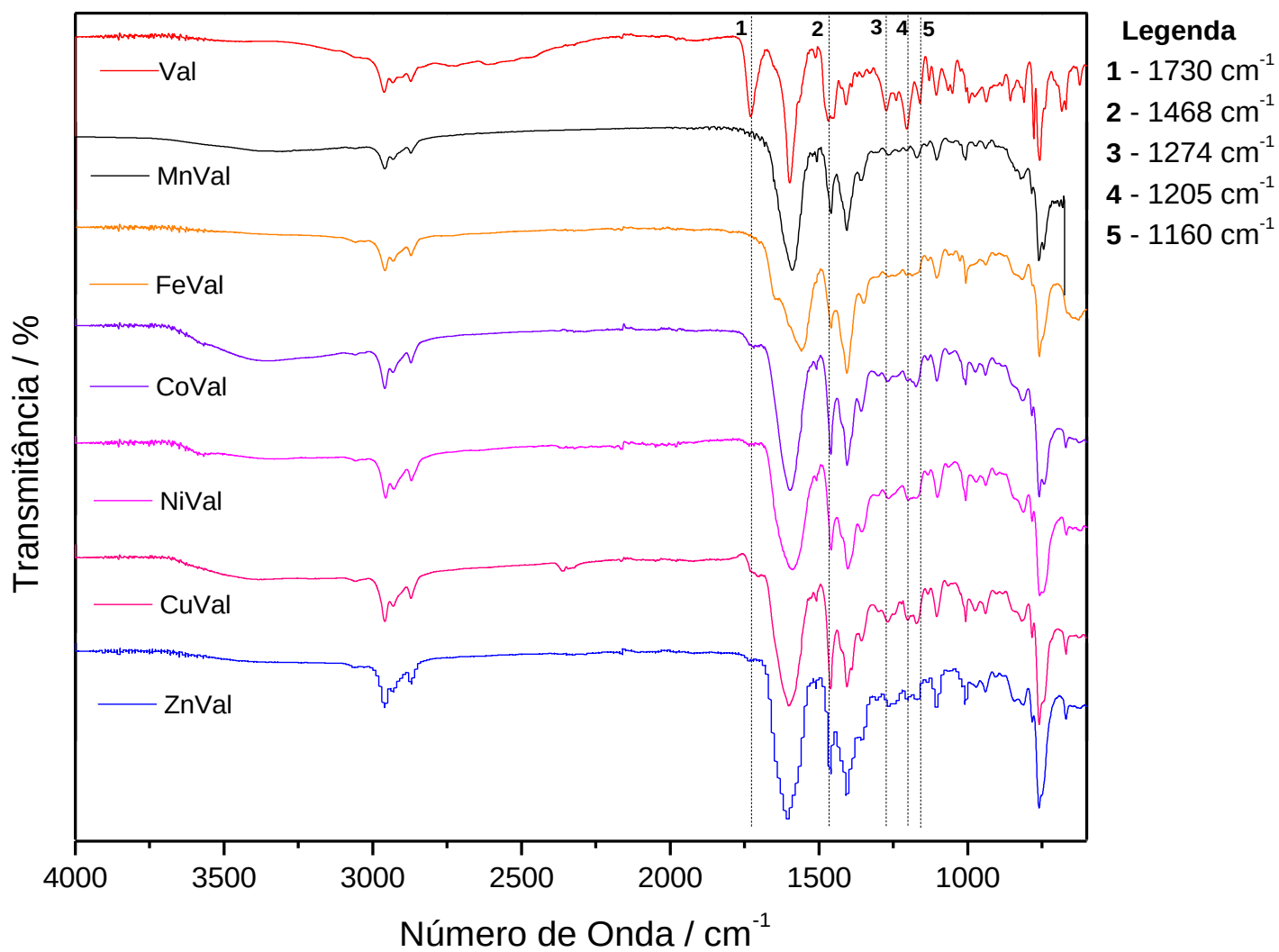


Figura 6.20 – Espectro de IV da Val e dos compostos de Mn, Fe, Co, Ni, Cu e Zn

Tabela 15 – Principais atribuições da Val em comparação com os compostos sintetizados na faixa espectral de 1750 cm⁻¹ a 900 cm⁻¹.

Val Etcheverry et al. (2012)	Val Islas et al. (2012)	Val Oliveira et al. (2016)	Val	MnVal	FeVal	CoVal	NiVal	CuVal	ZnVal	Atribuições
1730 f	1733 f	1729 f	1730 f							$\nu \text{C}=\text{O}_{\text{ác. carb.}}$
1604 mf	1604 mf	1609 f	1598 f	1589 f	1556 f	1598 f	1592 f	1600 f	1600 f	$\nu \text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$
				1589 f	1556 f	1598 f	1592 f	1600 f	1600 f	$\nu_{\text{as}} \text{COO}^-$
1477 f	1468 f	1470 f	1468 f	1459 m	1458 m	1460 f	1459 f	1461 f	1562 m	$\delta \text{NNH} + \nu \text{NN} + \nu \text{CCH} +$ $\nu \text{CC} + \nu \text{CN}$
1410 m	1409 f	1401 m	1410 m	1406 f	1406 f	1406 f	1403 f	1406 f	1406 f	$\delta \text{NNH} + \nu \text{NN} + \nu \text{C}=\text{N}_{\text{tz}}$ $+ \nu \text{C}-\text{C}_{\text{tz-bif}} + \delta \text{CCH}_{\text{no plano}}$
1274 m	1274 m	1274 m	1274 m	1265 fr	1268 fr	1269 fr	1266	1269 fr	1265 fr	$\delta \text{NNH} + \nu \text{CN}_{\text{tz}} + \nu \text{C}=\text{C}_{\text{arm}}$
1210 m	1207 m	1206 m	1205 m				1199 fr	1200 fr	1201 fr	$\delta \text{NNH} + \nu \text{NN} + \delta \text{CC}_{\text{bif}}$
1172 omb		1164 fr	1160 m	1171 fr	1187 fr	1174 f		1172 m		$\delta \text{NNH} + \delta \text{CCH} + \text{CH}_2 \nu \text{NR}_2$
1108 fr		1106 fr	1105 m	1104 fr	1104 m	1103 m	1102 m	1104 m	1104 fr	$\delta \text{NNH} + \nu \text{NN} + \delta \text{CCH}$
1062 fr		1053fr			1026 fr					$\delta \text{NNN} + \nu \text{CCH}_{\text{alifático}} + \delta \text{NNN}$
		1065 fr								
993 fr	992 fr	996 fr	1007 fr	1007 fr	1006 fr	1007 fr	1006 fr	1006 fr	1006 fr	$\delta \text{NNN} + \nu \text{NN} + \delta \text{NCN}$

A estrutura da Val apresenta uma banda característica de intensidade forte em 1730 cm^{-1} correspondente a carbonila do ácido carboxílico. Nos compostos metálicos, a banda em 1730 cm^{-1} esta ausente, como pode ser observado na Figura 6.16. Essa ausência permite sugerir a coordenação entre oxigênio do carboxilato e os respectivos íons metálicos.

Não houve alteração quanto ao número de onda correspondente a $\nu\text{C=O}_{\text{amida}}$ em 1598 cm^{-1} , foi observado um alargamento desta banda nos complexos provavelmente, devido à sobreposição referente ao estiramento assimétrico do carboxilato ($\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$) que existe apenas para os complexos, o que demonstra que a coordenação do íon metálico não ocorreu pela amida.

As bandas atribuídas na região entre $1468 - 996\text{ cm}^{-1}$ são referentes a δNNH , δNNN , νNN e νCN do grupo tetrazol, apresentando intensidades médias e fracas. A partir da comparação das frequências vibracionais das bandas da Val com os compostos foi possível observar deslocamentos dos seus respectivos números de ondas, como observado na Figura 6.16. Estes deslocamentos permitem sugerir a coordenação do íon metálico com o átomo de nitrogênio do grupo tetrazol, assim como observado no trabalho de Oliveira et al. (2016) no qual houve coordenação do rutênio com o nitrogênio do tetrazol a partir dos deslocamentos e alterações nas intensidades das bandas localizadas nessa mesma região. No entanto, neste trabalho não houve coordenação pelo oxigênio do carboxilato provavelmente, devido ao impedimento estérico da molécula de polipiridil de rutênio.

As bandas referentes aos estiramentos e deformações do tetrazol, apresentadas na Tabela 15, corroboram com os dados referenciados na literatura (Oliveira et al. (2016); Etcheverry et al. (2012); Islas et al. (2012)). Portanto, pode ser sugerida a interação dos respectivos íons metálicos com o nitrogênio do grupo tetrazol e com o oxigênio do carboxilato da Val, justificando a relação estequiométrica 1:1, indicada nos resultados termogravimétricos. A interação do íon metálico com os grupos tetrazol e carboxilato, também sugere a formação de uma estrutura helicoidal dos compostos sólidos formados, similar às ligações de hidrogênio estudadas

por Wang et. al. (2013). A provável estrutura dos complexos é apresentada na Figura 6.21, onde M representa os metais (Mn, Fe, Co, Ni, Cu e Zn)

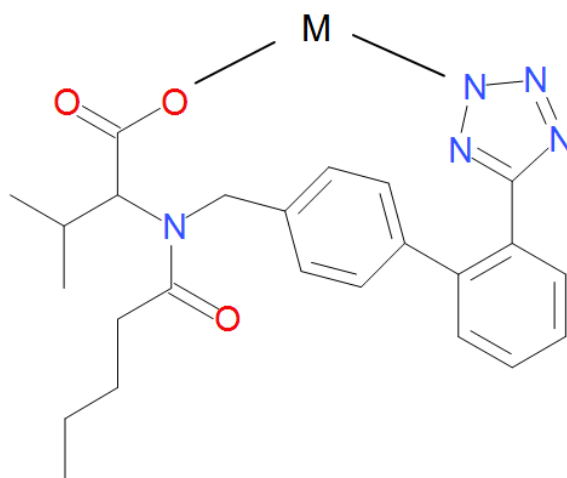


Figura 6.21 – Provável estrutura do complexo metálico

Fonte: próprio autor

6.4 Caracterização por Difractometria de raios X pelo método do pó

A Figura 6.22 apresenta os difratogramas de raios X pelo método do pó da Val e dos compostos sintetizados. O difratograma da Val não apresentou picos cristalográficos, sugerindo que a Val é de natureza não cristalina, dados que corroboram com a literatura (Júlio et al. (2013), Wang et al. (2013); Skotnicki et al. (2015)).

Os difratogramas dos compostos sintetizados também não apresentaram nenhuma mudança relevante quando comparados ao difratograma da Val, portanto, pode-se sugerir que estes compostos assim como a Val são classificados como não cristalinos.

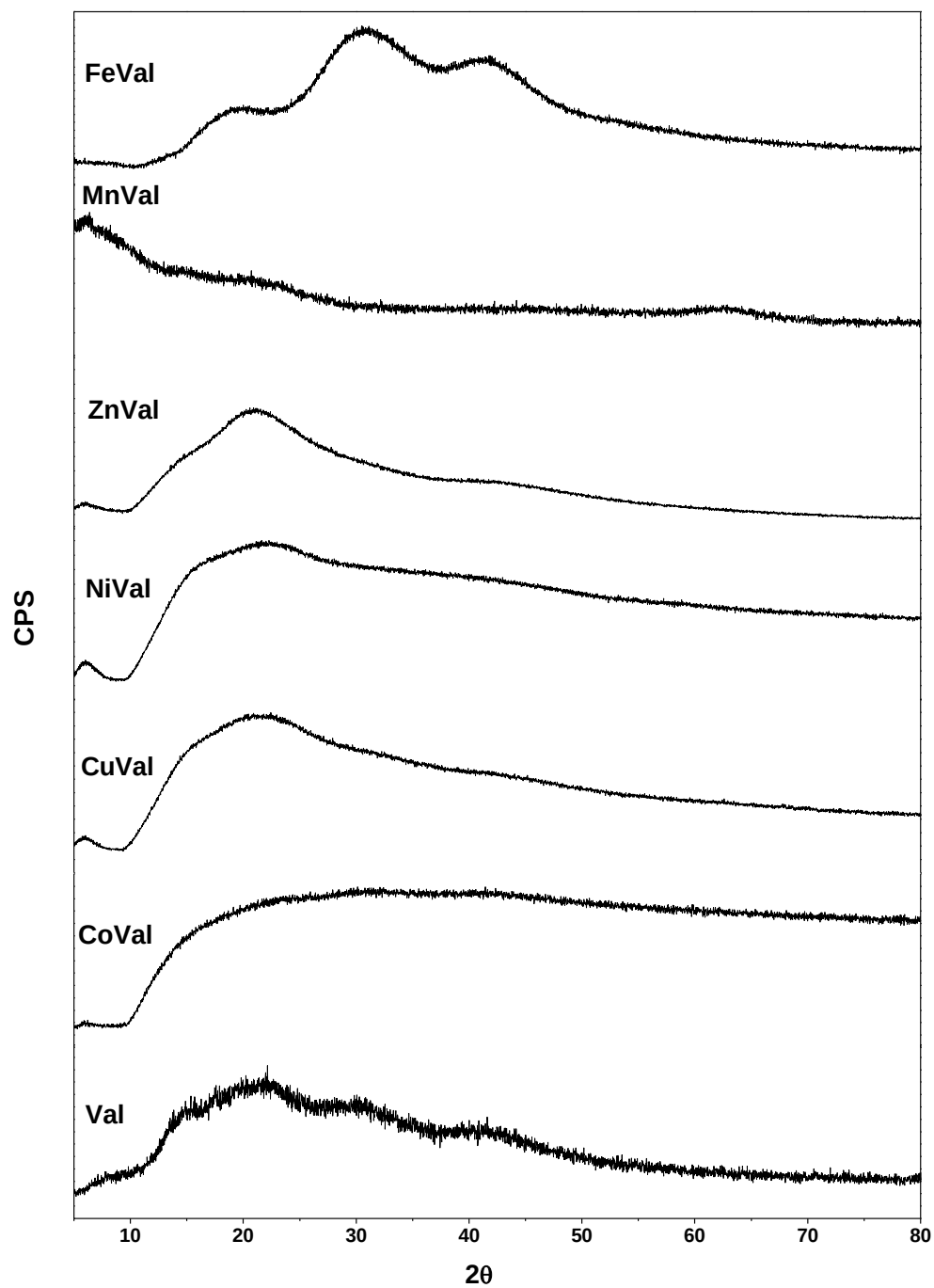


Figura 6.22 – Difratogramas de raios X pelo método do pó da Val e dos compostos

7. CONCLUSÃO

A síntese dos compostos de Val com os íons metálicos Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) e com o metal alcalino Na(I) foram realizados pelo método direto de precipitação e caracterizados por TG-DSC, EGA (TG-FTIR), FTIR e por DRX.

Pela análise das curvas TG-DSC foi possível estabelecer a estequiometria que foi de 1:1 (metal – ligante) para os compostos sintetizados com os metais de transição e de 2:1 para o metal alcalino assim como, sugerir a fórmula molecular mínima dos compostos sendo $\text{MnVal} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeVal} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoVal} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiVal} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuVal} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$, $\text{ZnVal} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Na}_2\text{Val} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

A estabilidade térmica do Na_2Val foi de 300 °C e dentre os compostos dos metais de transição o Ni-Val foi o composto que apresentou maior estabilidade térmica (273 °C) seguida do Co-Val, Mn-Val, Zn-Val, Fe-Val, Val e Cu-Val. Foi possível avaliar as etapas de decomposição térmica que ocorreu em cinco etapas para Mn-Val, quatro etapas para Fe-Val, Cu-Val e Zn-Val e três etapas para Ni-Val e Co-Val, sem formação de intermediários estáveis. A última etapa de decomposição térmica de todos os compostos correu com grande liberação de energia que pode ser atribuído a oxidação da matéria orgânica e do resíduo carbonáceo.

A partir da análise dos gases liberados (EGA) foi possível identificar os produtos voláteis obtidos na decomposição térmica da Val sendo os mesmos produtos dos compostos, são eles: água, monóxido de carbono, dióxido de carbono, hidrocarbonetos alifáticos e amônia. Esses resultados contribuíram para proposta de decomposição térmica da Val obtida pelas curvas TG-DSC, na qual a primeira etapa é atribuída a saída de H_2O (20 – 90 °C), segunda etapa a saída de C_4H_{10} (166 – 282 °C), terceira etapa a saída de $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}$ (282 – 498 °C) e a última etapa a saída de $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (498 – 673 °C).

Os espectros de IV experimentais dos compostos apresentam informações importantes para sugerir os sítios de coordenação. De acordo com a ausência do número de onda referente ao grupo carboxílico e

deslocamentos dos números de ondas do tetrazol foi possível sugerir que o íon metálico interagiu com a Val através do nitrogênio do grupo tetrazol e o oxigênio do carboxilato.

Os difratogramas de raios X mostraram que a Val assim como os compostos sintetizados não apresentaram cristalinidade.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

- ❖ Realizar complexometria dos compostos metálicos
- ❖ Realizar testes microbiológicos e atividade anti-oxidante (DPPH) com os compostos metálicos;
- ❖ Realizar testes de solubilidade

-

ANEXO A – Laudo da Valsartana

CERTIFICADO DE ANÁLISE

INSUMO:	VALSARTAN	Pág 1	
ORIGEM/PROCEDÊNCIA:	CHINA/CHINA	DATA DE ANÁLISE:	27/03/2015
LOTE PHARMA NOSTRA:	15021083A	LOTE FABRICANTE:	10200-140821
DATA DE FABRICAÇÃO:	Agosto/2014	DATA DE VALIDADE:	Agosto/2017
DCB:	09085	CAS:	137862-53-4
CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM:	TEMPERATURA AMBIENTE		
OBS 1:	FM: C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₃		
OBS 2:	PM: 435,52		
DATA DE EMISSÃO:	00/00/0000	NF:	000.000
ORDEN FRACIONAMENTO:	3833-15	DATA ENC:	27/03/2015
TESTES	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADOS	REFERÊNCIAS
Descrição*	Pó higroscópico, branco ou quase branco	Pó higroscópico, branco	USP - 37
Identificação*	IV - O espectro da amostra está de acordo com o do padrão HPLC - O tempo de retenção da amostra corresponde ao tempo de retenção do padrão	Conforme Conforme	USP - 37
Solubilidade*	Facilmente solúvel em etanol anidro; Ligeiramente solúvel em cloreto de metileno; Praticamente insolúvel em água	Conforme	USP - 37
Umidade*	≤ 2,0%	0,54%	USP - 37
Substâncias relacionadas (teste 1)	Composto relacionado A ≤ 1,0%	0,14%	USP - 37
Substâncias relacionadas (teste 2) *	Composto relacionado B ≤ 0,2% Composto relacionado C ≤ 0,1% Impureza individual exceto impureza A ≤ 0,10% Total de impurezas exceto impureza A ≤ 0,3%	Não detectado Não detectado Não detectado Não detectado	USP - 37
Resíduo por ignição*	≤ 0,1%	0,02%	USP - 37
Metais pesados*	≤ 10 ppm	< 10 ppm	USP - 37
Solventes residuais*	Acetato de etila ≤ 5000 ppm Diclorometano ≤ 600 ppm Metanol ≤ 3000 ppm Tolueno ≤ 890 ppm N,N-Dimetilformamida ≤ 880 ppm	2253,35 ppm Não detectado Não detectado 365,06 ppm Não detectado	USP - 37
Absorbância*	A razão da absorbância pelo comprimento da célula no comprimento de onda 420 nm é ≤ 0,02	0,0145	USP - 37
Teor (base anidra) *	98,0 - 102,0%	99,95%	USP - 37
TESTES ADICIONAIS			

Continua na pag. 2...

Responsável pelo Lab. Controle de Qualidade:
João Paulo Sartin Mendes - CRF-GO 7355

Responsável Técnico:
Rodrigo Molinari Elias - CRF-GO Nº 3234

Anakula Sidiús
Farmacêutica - Responsável
Ana Paula Fidélis CRF-SP: 29.578
Dúvidas e informações Complementares,
favor contatar: 0800 727 4855

1
01335

CERTIFICADO DE ANÁLISE

INSUMO:	VALSARTAN	Pag 2	
ORIGEM/PROCEDÊNCIA:	CHINA/CHINA	DATA DE ANÁLISE:	27/03/2015
LOTE PHARMA NOSTRA:	15021083A	LOTE FABRICANTE:	10200-140821
DATA DE FABRICAÇÃO:	Agosto/2014	DATA DE VALIDADE:	Agosto/2017
DCB:	09085	CAS:	137862-53-4
CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM:	TEMPERATURA AMBIENTE		
OBS 1:	FM: C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₅		
OBS 2:	PM: 435,52		
DATA DE EMISSÃO:	00/00/0000	NF:	000.000
ORDEN FRACIONAMENTO:	3833-15	DATA ENC:	27/03/2015
TESTES	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADOS	REFERÊNCIAS
Densidade aparente*	Informativo (sem compactação)	0,35 g/mL	Mét. Geral FB V

* Resultados obtidos em análises realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA. E os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.

-Faq = 1,00 (Fator de Equivalência Manual da Anfarmag 3ª Edição)

LEGENDA DAS REFERÊNCIAS: FB (Farmacopéia Brasileira) / USP (United States Pharmacopoeia) / EP (European Pharmacopoeia) / BP (British Pharmacopoeia) / JP (Japanese Pharmacopoeia) / MG (Método Geral farmacopéico) / Fabricante (especificação e metodologia conforme o fabricante do insumo) / Informativo (resultado fornecido como informativo pelo LCQ SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA).

CONCLUSÃO: (X) Aprovado () Reprovado

Responsável pelo Lab. Controle de Qualidade:
João Paulo Sartin Mendes - CRP - GO: 7395

Responsável Técnico:
Rodrigo Molinari Elias - CRP-GO Nº 3234

Ana Paula Fidélis
Farmacêutica - Responsável
Ana Paula Fidélis CRP-SP 29.578
Dúvidas e informações Complementares,
favor contatar: 0800 727 4865

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAUJO, G. L. B.; PITALUGA, Jr. A.; ANTONIO S. G.; SANTOS C. O. P.; MATOS J. R. Polimorfismo na produção de medicamentos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* v. 33 (1) p. 27 – 36, 2012.

BAKALE R. P.; NAIK G.; MACHAKANUR S. S.; MANGANNAVAR C. V.; MUCHCHANDI I. S.; GUDASI K. B. Structural characterization and antimicrobial activities of transition metal complexes of a hydrazone ligand. *Journal of Molecular Structure.* v. 1154, p. 92 – 99, 2018.

BISWAS N. Modified mesoporous silica nanoparticles for enhancing oral bioavailability and antihypertensive activity of poorly water soluble valsartan. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* v. 99, p. 152 – 160, 2017

BOTTOM R. The role of modulated temperature differential scanning calorimetry in the characterisation of a drug molecule exhibiting polymorphic and glass forming tendencies. *International Journal of Pharmaceutics.* v. 192 p. 47 – 53, 1999.

BROWN, M. E. Introduction to thermal analysis: techniques and applications. 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2004. (Hot topics in thermal analysis and calorimetry, v. 1).

CAPPELLO, B.; DI MAIO C.; IERVOLINO M.; MIRO A. Improvement of solubility and stability of valsartan by hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry.* v. 54, p. 289 – 294, 2006.

CHADHA R.; BALA M.; ARORA P.; JAIN D. V. S.; PISSURLENKAR R. R. S.; COUTINHO E. C. Valsartan inclusion by methyl- β -cyclodextrin: Thermodynamics, molecular modelling, Tween 80 effect and evaluation. *Carbohydrate Polymers.* v. 103, p. 300 – 309, 2014.

CHASHMNIAM S.; TAFAZZOLI M. NMR investigation and theoretical calculations of the solvent effect on the conformation of valsartan. *Journal of Molecular Structure.* v.1148, p. 73 – 80, 2017.

CHELLA N.; DARAVATH B.; KUMAR D.; TADIKONDA R. R. Formulation and Pharmacokinetic Evaluation of Polymeric Dispersions Containing Valsartan. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* v. 41, p. 517 – 526, 2016.

CHOPRA M.; NAYAK U. Y.; GURRAM A. K.; REDDY M. S.; KOTESHWARA K. B. Formulation, Characterization and *In Vivo* Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for Oral Delivery of Valsartan. *Current Nanoscience*. v.10, p.263-270, 2014.

CONNOLLY J. R. Introduction to X-ray Power Diffraction. Material in this document is borrowed from many sources. P. 1-9, 2007. Disponível em: <http://epswww.unm.edu/media/pdf/01-XRD-Intro.pdf>. Acesso em 20 outubro 2017.

DINA R.; JAFARI M. Angiotensin II-receptor antagonists: An overview. *Am J Health-Syst Pharm*. v. 57 p.1231- 1241, 2000.

DU L.; DUSHKIN A. V.; CHISTYACHENKO Y. S.; POLYAKOVN. E.; W SU. Investigation the inclusion complexes of valsartan with polysaccharide arabinogalactan from larch *Larix sibirica* and (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin: preparation, characterization and physicochemical properties. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* v. 85, p.93–104, 2016.

ETCHEVERRY S. B.; DI VIRGILIO A. L.; NASCIMENTO O. R.; WILLIAMS P. A. M. Dinuclear copper(II) complexes with valsartan. Synthesis, characterization and cytotoxicity. *Journal of Inorganic Biochemistry*. v.107, p.25–33, 2012.

FLESCHE G.; MULLER PH.; LLOYD P. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* v. 52, p. 115 – 120, 1997.

FREZZA M., H. S., CHEN D., DAVENPORT A., SCHIMITT S., TOMCO D.; DOU P. Q. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. *Curr Pharm Des*. v.16, p.1813-1825, 2010.

GUINET Y.; PACCOU L.; DANÈDE F.; DEROLLEZ P.; HÉDOUX A. Structural description of the marketed form of valsartan: A crystalline mesophase characterized by nanocrystals and conformational disorder. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 526, p. 209 – 216, 2017.

HAN, G-F.; WANG G-X.; ZHU C-J.; CAI Y.; XIONG R-G. Trapping and crystallographic characterization of Valsartan intermediate (tetrazole-zinc

complex). Inorganic Chemistry Communications. v.11, 6^a Ed. p. 652-654, 2008.

HUANG Y.; ZHANG Q.; WANG J-R.; LIN K-L.; MEI X. Amino acids as co-amorphous excipients for tackling the poor aqueous solubility of valsartan. Pharmaceutical Development and Technology. v. 22, p. 69 – 76, 2016

IBRAHIM M. M. Investigation on thermal stability and purity determination of two antihypertensive drugs, valsartan and losartan potassium. International Journal of Current Pharmaceutical Research. v. 7, 3^o ed. p. 64-69, 2015.

IONASHIRO M.;CAIRES F. J.;GOMES D. J. C. In: Giolito Fundamentos da Termogravimetria e Análise Diferencial/Calorimetria Exploratória Diferencial. Editora Vésper. 2^a ed, 2014.

ISLAS M. S.; FRANCA C. A.; ETCHEVERRY S. B.; FERRER E.G.; WILLIAMS P. A. M. Computational study and spectroscopic investigations of antihypertensive drugs. Vibrational Spectroscopy. v. 62 p.143 – 151, 2012.

ISLAS M. S.; ROJO T.; LEZAMA L.; MERINO M. G.; CORTES M. A.; PUYOL M. R.; FERRER E. G.; WILLIAMS P. A. M. Improvement of the antihypertensive capacity of candesartan and trityl candesartan by their SOD mimetic copper(II) complexes. Journal of Inorganic Biochemistry. v. 123, p. 22-33, 2013.

ISLAS M. S.; MEDINA J. J. M.; TÉVEZ L. L. L.; ROJO T.; LEZAMA L.; MERINO M. G.; CALLEROS L.; CORTES M. A.; PUYOL M. R.; ECHEVERRÍA G. A.; PIRO O. E.; FERRER E. G.; WILLIAMS P. A. M. Antitumoral, Antihypertensive, Antimicrobial, and Antioxidant Effects of an Octanuclear Copper(II)-Telmisartan Complex with an Hydrophobic Nanometer Hole. Inorganic Chemistry. v. 53, p. 5724 – 5737, 2014.

JENSEN C. E. M.; SANTOS R. A. S.; DANADAI A. M. L.; SANTOS C. F. F.; BRAGA A. N. G.; SINISTERRA R. D. Pharmaceutical Composition of Valsartan: β -Cyclodextrin: Physico-Chemical Characterization and Anti-Hypertensive Evaluation. Molecules. v. 15, p.4067-4084, 2010.

JÚLIO T. A., ZÂMARA I. F., GARCIA J. S., TREVISAN M. G. Compatibility and stability of valsartan in a solid pharmaceutical formulation. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. v. 49, n. 4, p 645 – 651, 2013.

KIM J.; KI M.; YOON I.; CHO H.; KIM R.; KIM G.T.; KIM D. Pharmacokinetic Properties and Bioequivalence of 2 Formulations of Valsartan 160-mg Tablets: A Randomized, Single-Dose, 2-Period Crossover Study in Healthy Korean Male Volunteers. *Clinical Therapeutics*.v. 36, n. 2, 2014.

LACHOWICZ J. I.; NURCHI V. M.; CRISPONI G.; JARAQUEMADA-PELAEZ M. G.; CALTAGIRONE C.; PEANA M.; ZORODDU M. A.; SZEWCZUK Z.; COOPER G. J. S. Complex formation equilibria of Cu^{2+} and Zn^{2+} with Irbesartan and Losartan. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 97, p. 158 –169, 2017.

MAHAPATRA A. K.,MURTHY P. N., BISWAL S., MAHAPATRA A. P. K., PRADHAN S. P. Dissolution Enhancement and Physicochemical Characterization of Valsartan in Solid Dispersions with β -CD, HP β -CD, and PVP K-30. *Dissolution Technologies*. p. 39 – 45, 2011.

MION JR. D.; SILVA G. V.; ORTEGA K. C.; NOBRE F. A importância da medicação anti-hipertensiva na adesão ao tratamento. *Rev Bras Hipertens*. v.13 p.55-58, 2006.

MODH, P. H.; VORA, J. J. Synthesis, spectral, thermal, anti microbial and catalytic activity of Zn^{2+} and Cd^{2+} chelates with valsartan. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. v. 5(2) p. 383 – 389, 2014.

MORAES N. S.; SOUZA J. A. G.; MIRANDA R. D. Hypertension, diabetes mellitus and metabolic syndrome: from concept to therapy. *Rev Bras Hipertens* v. 20 3ª Ed. p.110-117, 2013.

NASCIMENTO L. O.; GOULART P. P.; CORREA, J. L.; ABRISHAMKAR A.; DA SILVA J. G.; MANGRICH A. S.; FRANÇA A. A.; DENADAI A. M. L. Molecular and supramolecular characterization of Ni(II)/losartan hydrophobic nanoprecipitate. *Journal of Molecular Structure*. v. 1014, p. 224 – 230, 2014.

NORDBERG G. F.; FOWLER B. A.; NORDBERG M. Handbook on the Toxicology of Metals. Editora Academic Press, 4ª Ed. Cap 4 e 9, 2007.

OLIVEIRA M. A.; YOSHIDA M. I.; GOMES E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica.

Química Nova. v. 34, n. 7, p. 1224 – 1230 , 2011.

OLIVEIRA R. S.; BOFFO E. F.; REIS F. C. C.; NIKOLAOU S.; ANDRIANI K. F.; Giovanni F. CARAMORI G. F.; DORO F. G. A ruthenium polypyridyl complex with the antihypertensive drug valsartan: Synthesis, theoretical calculations and interaction studies with human serum albumin. *Polyhedron*. v.114, p. 232 – 241, 2016.

PIRES N. F.; GAZZOTO FILHO A.; PEREIRA D.J.; MELO S. E. F. C.; SANTOS R. C.; RENNÓ A. L.; PAGANELLI, M. O.; MORENO JR. H. Study of overlap of pathophysiological mechanisms as a model of hypertension with severe cardiac effects. *Rev Bras Hipertens* v. 21(2), p.104-113, 2014.

PRAVIN N.; BABASAHEB A.; NEHA D.; VILASRAO K.; RAJASHREE H. Solid state characterization of the inclusion complex of valsartan with methyl b-cyclodextrin. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* v. 65, p.377–383, 2009.

RAMOS D. C.; CASALI A. C. G. Angiotensin II receptor antagonists: a class review. *Revista Saúde e Desenvolvimento*. Ano 1, n.2, 2012.

RIBEIRO, J. M. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores de receptores da angiotensina II no tratamento da hipertensão arterial. *Terapêutica*. v. 5, n. 2, p. 69 – 72, 2002.

SAIF M.; EL-SHAFIY H. F.; MASHALY M. M.; EID M. F.; NABEEL A. I.; FOUAD R. Synthesis, characterization, and antioxidant/cytotoxic activity of new chromone Schiff base nano-complexes of Zn(II), Cu(II), Ni(II) and Co(II). *Journal of Molecular Structure*. v. 1118, p. 75 – 82, 2016.

SANABOINA, J.; MAHESWARI, K. M.; SUNKARA, S.; DEEKONDA, S.; NALLURI B. C. Preparation and Evaluation of Valsartan Liquid Filling Formulations for Soft Gels. *Journal of Pharmaceutics*. 2013.

SAYDAM M.;TAKKA S. Bioavailability file: valsartan. *FABAD J. Pharm. Sci* v.32, p.185-196, 2007.

SEIWIN, R. J.; SIVASANKARAN, M. S. Synthesis, characterization and biological studies of some Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes derived from indole-3-carboxaldehyde and glycylglycine as Schiff base ligand. *Arabian Journal of Chemistry* . v. 3, p. 195 – 204, 2010.

SIDDIQUI N.; HUSAIN A.; CHAUDHRY L.; ALAM M S.; MITRA M.; BHASIN P. S. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: a Review. Journal of Applied Pharmaceutical Science. v.1, 4ª Ed, p.12-19, 2011.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 6º edição, editora LTC. p. 67, 2000.

SHAHU S. G.; WADETWAR R. N.; DIXIT G. R. Development of Microemulsion for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drug Valsartan. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. v.22, 2ª Ed. n. 45, p.246-251, 2013.

SKOOG D. A.; HOLLER F. J.; NIEMAN T. A. Espectroscopia atômica de raios X. In: Princípios de análise Instrumental. Editora Bookman, 5º Edição, p. 252 – 258, 2002.

SKOTNICKI M.; GAWEL A.; CEBE G.; PYDA M. Thermal behavior and phase identification of Valsartan by standard and temperature-modulated differential scanning calorimetry. Drug Development and Industrial Pharmacy. V. 39(10) p.1508–1514, 2013.

SKOTNICKI M.; AGUILAR J. A.; PYDA M.; HODGKINSON P. Bisoprolol and Bisoprolol-Valsartan Compatibility Studied by Differential Scanning Calorimetry, Nuclear Magnetic Resonance and X-Ray Powder Diffractometry. Pharm. Res.V. 32 p. 414-429, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA/ SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. VII Diretriz Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. v. 107, n. 3, p. 35 – 40, 2016.

SOLIMAN S.; ALBERING J. H.; FAROOQ M.; WADAAN M. A. M.; EL-FAHAM A. Synthesis, structural and biological studies of two new Co(III) complexes with tridentate hydrazone ligand derived from the antihypertensive drug hydralazine. Inorganica Chimica Acta. v. 466, p. 16 – 29, 2017.

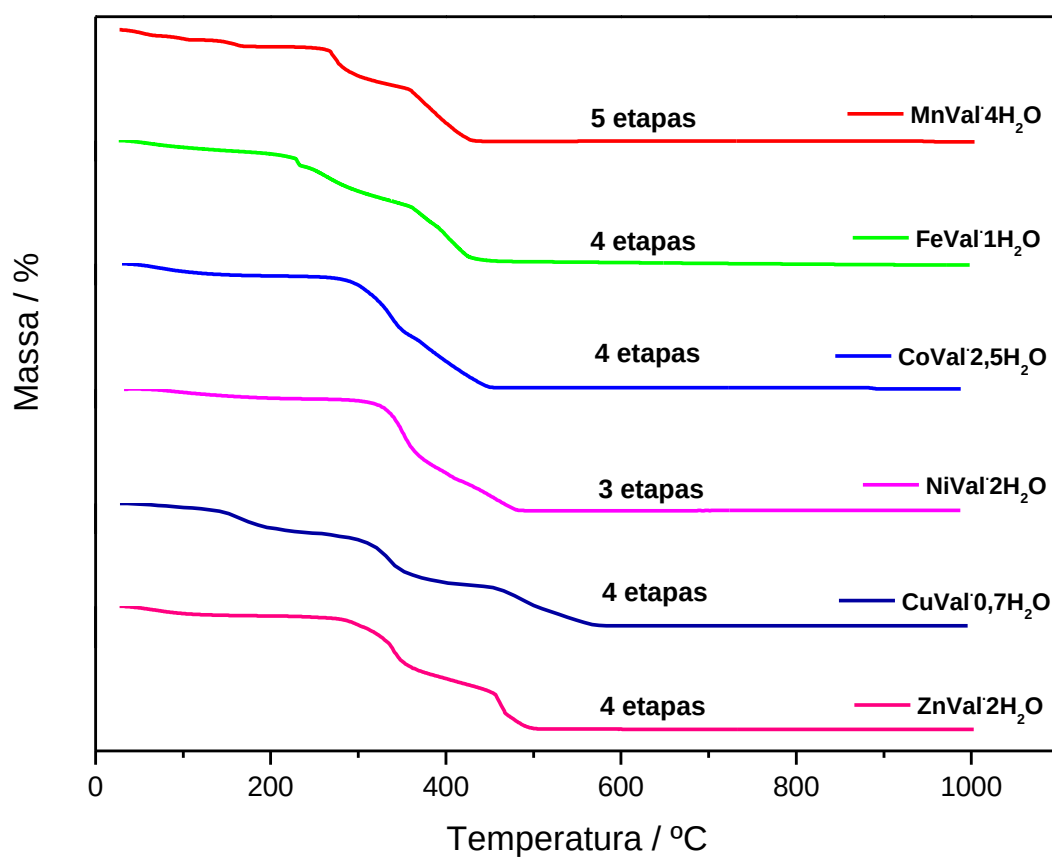
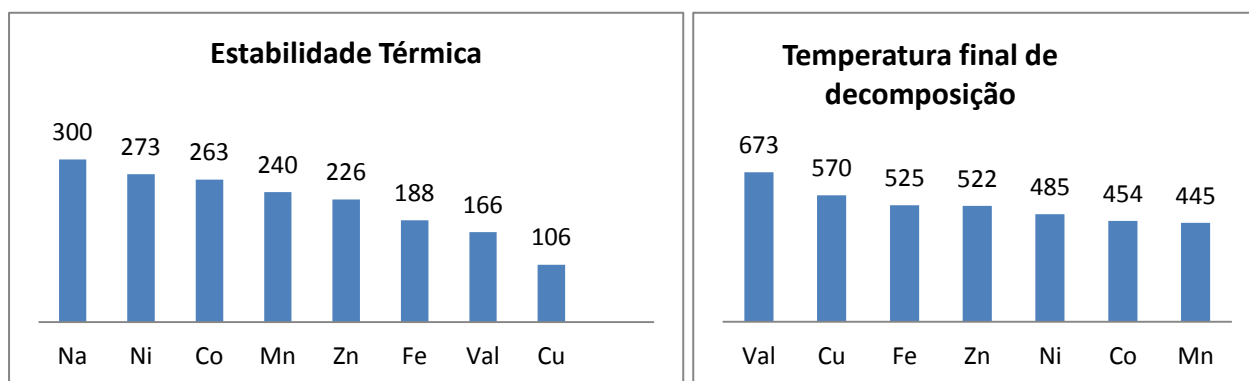
TEIXEIRA J. A., SIQUEIRA A. B. Thermal and spectroscopic characterization, antioxidant evaluation and pyrolysis of losartan with some bivalent metals. Journal of Analytical and Applied Pyrolysis. v.117, p. 17 – 24, 2016.

WANG, J.-R.; WANG, X.; LU, L.; MEI, X. Highly crystalline forms of valsartan with superior physicochemical stability. *Crystal Growth Design*. v.13, p.3261-3269, 2013.

WEBER D.; OLIVEIRA K. R.; COLET C. F. The adherence to drug and non-drug treatment to hypertensive patients treat in basic health units . *Rev Bras Hipertens* v. 21 2^a Ed. p.114-121, 2014.

YAN Y-D.; SUNG J. H.; KIM K. K.; KIM D. W.; KIM J. O.; LEE B-J.; YONG C. S.; CHOI H-G. Novel valsartan-loaded solid dispersion with enhanced bioavailability and no crystalline changes. *International Journal of Pharmaceutics*. v.422, p.202-210, 2012.

APÊNCIDE A – Comportamento térmico da Val e dos compostos a 10 °C min⁻¹



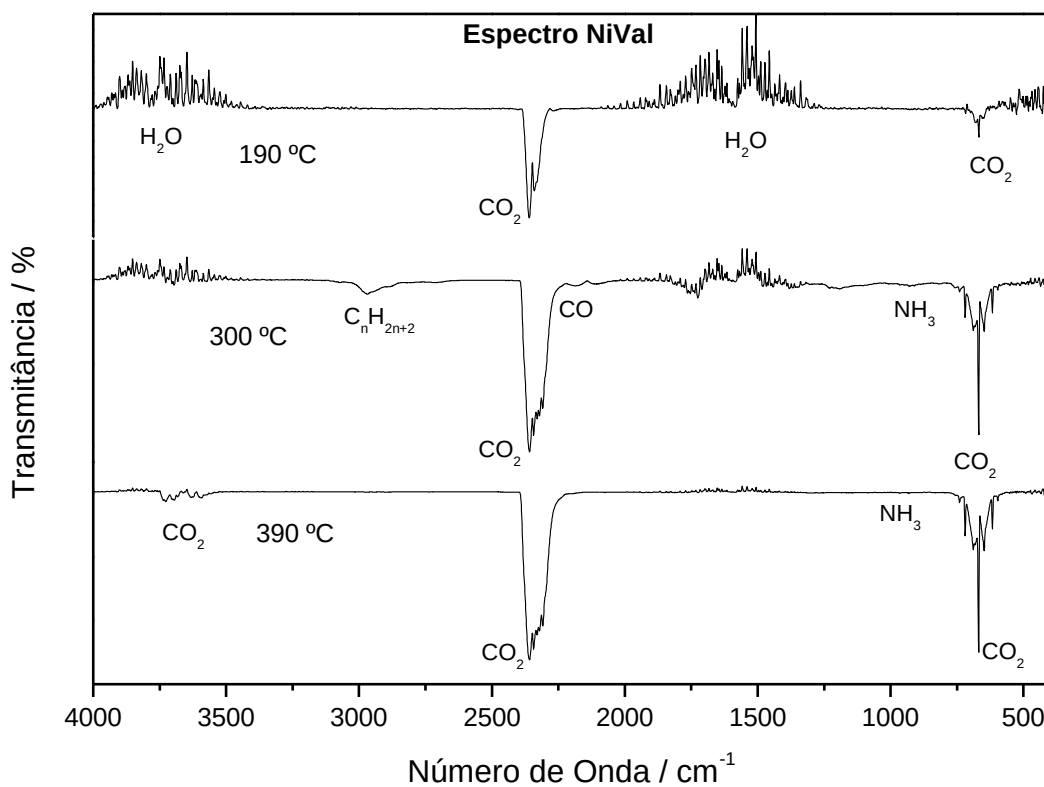
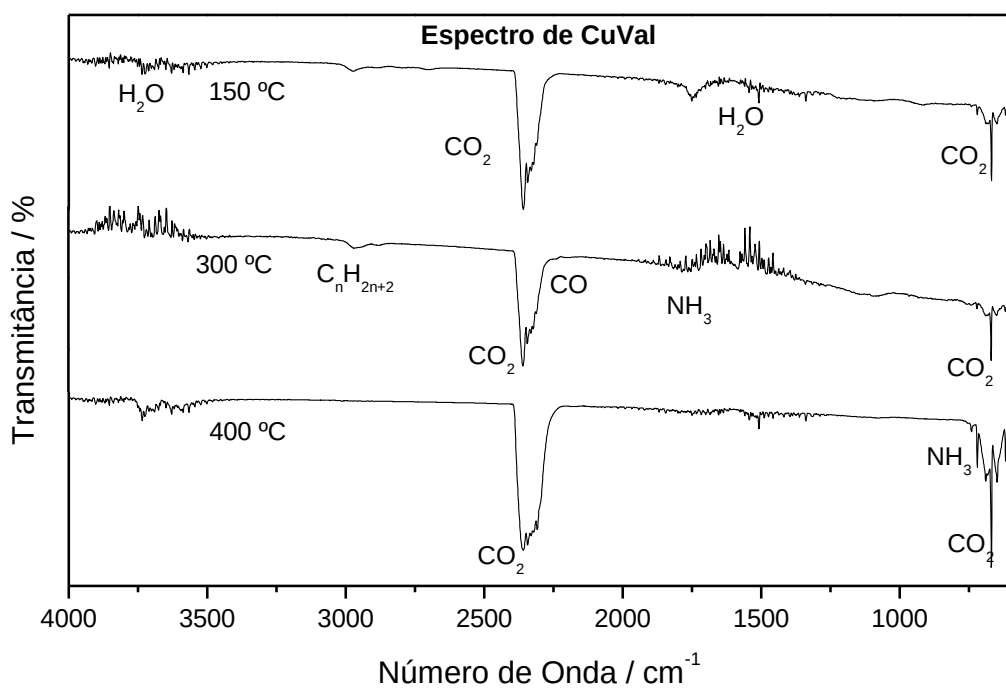
APÊNCIDE B – Resultados das curvas TG-DSC da Val e de seus compostos em atmosfera de ar seco com razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹

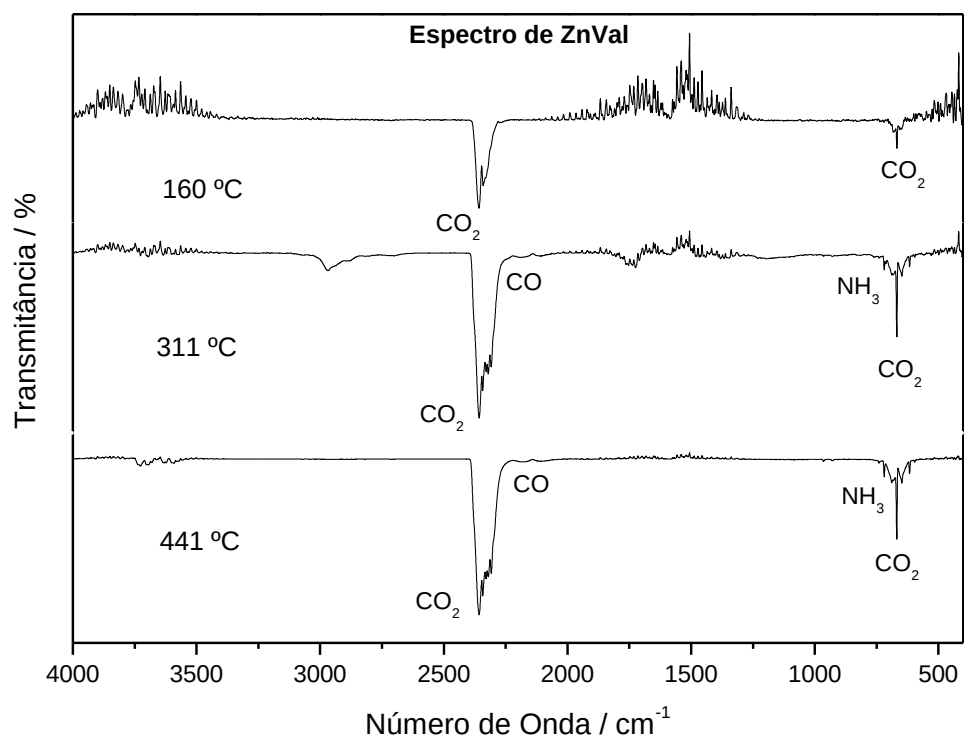
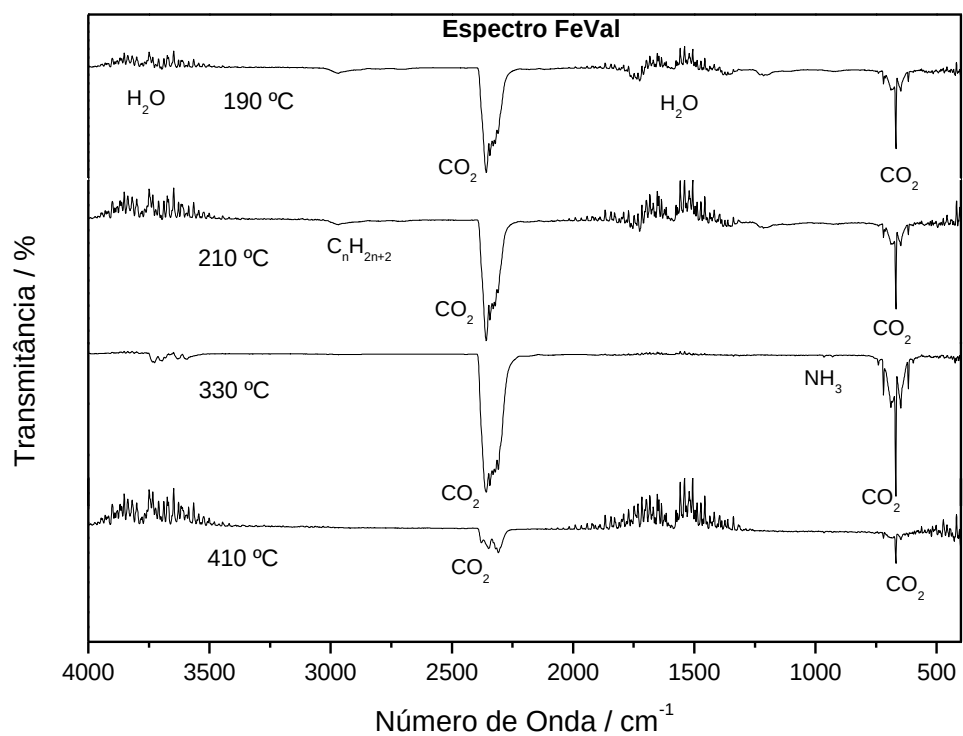
Compostos		1°	2°	3°	4°	5°
Valsartana	θ (°C)	30 – 90	166 – 282	282 – 498	498 – 673	
	Δm (%)	1,18	13,26	54,26	27,36	
	T _p (°C)	103,6 ↓	208 – 288 ↑	411 ↑	594, 672 ↑	
CuVal·0,7H₂O	θ (°C)	30 – 106	106 – 240	240 – 438	438 – 570	
	Δm (%)	2,01	16,92	37,55	26,91	
	T _p (°C)		132 – 204 ↑	290 – 350 ↑	468, 512 e 558 ↑	
CoVal·2,5H₂O	θ (°C)	30-170	263 – 358	358 – 454		
	Δm (%)	8,06	40,46	36,25		
	T _p (°C)		263 – 356 ↑	357 – 464 ↑		
NiVal·2H₂O	θ (°C)	32 – 206	273 – 362	362 – 485		
	Δm (%)	6,24	34,47 %	42,33		
	T _p (°C)		284 – 493 ↑	284 – 493 ↑		

Compostos		1°	2°	3°	4°	5°
FeVal·1H₂O	θ (°C)	30 – 188	188 – 229	229 – 348	348 – 452	
	Δm (%)	3,02	8,15	30,80	44,07	
	T_p (°C)		228↑	330 – 470 ↑		
ZnVal·2H₂O	θ (°C)	30 – 165	226 – 353	353 – 467	467 – 522	
	Δm (%)	6,45	32,72	34,28	10,79	
	T_p (°C)		288 ↑	466 ↑	481 ↑	
MnVal·4H₂O	θ (°C)	30 – 65	65 – 103	103 – 178	240 – 360	360 – 445
	Δm (%)	4,13	3,06	5,31	32,40	38,33
	T_p (°C)				276 ↑	382 ↑

θ - Intervalo de temperatura; Δm - perda de massa; ↑ evento exotérmico, ↓ evento endotérmico; T_p - temperatura de pico

APÊNDICE C – Espectros IV dos gases liberados durante a decomposição térmica dos compostos:





CURRICULUM VITAE

Dados pessoais

Nome Adriana de Paula Cardoso Siqueira
Sexo Feminino
Nascimento 05/03/1983 - Araraquara/SP - Brasil
Carteira de Identidade 427308331 SSP - SP - 10/01/2018
CPF 314.572.708-70
Endereço residencial Rua Consolação, 321
Coophema - Cuiabá
78085165, MT - Brasil
Tel: 65 21368903
Cel: 65 84795100
Endereço eletrônico dridpaula@hotmail.com

Formação acadêmica/titulação

- 2016 - atual** GRADUAÇÃO EM LICENCIATURA EM QUÍMICA
Instituto Federal de Mato Grosso IFMT - UAB, Cuiabá, Brasil
- 2013 - 2018** DOUTORADO EM QUÍMICA
Universidade Federal de Goiás, UFG, Goiania, Brasil
Título: Síntese e Caracterização de Compostos de Valsartana com os Metais Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II)
Orientadora: Dra. Maria Inês Gonçalves Leles
Co-orientador: Dr. Elias Yuki Ionashiro
- 2010 - 2012** MESTRADO EM CIÊNCIA DE MATERIAIS.
Universidade Federal de Mato Grosso, UFMT, Cuiabá, Brasil
Título: preparação e caracterização de filmes compósito a partir de pectina e negro de fumo, Ano de obtenção: 2012
Orientador: Dr. Marcelo de Freitas Lima
Co-orientador: Dr. George Barbosa da Silva
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- 2005 - 2008** GRADUAÇÃO EM BACHARELADO EM QUÍMICA.
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil
Título: Desenvolvimento de métodos analíticos para determinação de corantes em amostras de sucos e gelatinas
Orientador: Arnaldo Alves Cardoso
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

1. N, P, FERREIRA; **CARDOSO, A. P**; AFONSO, M.; MESQUITA, M, J.; VILELA, V.; DAMBRÓS, M. Determinação quantitativa da dipirona sódica pelo método de volumetria e espectroscopia de absorção na região UV-vis. Revista Eletronica Interdisciplinar. , v.1, p.69-76, 2013.
2. BRITO, C. C. S. M.; OLIVEIRA, R. B. M.; CAMPOS, F. X.; **CARDOSO, A. P**.; SOARES, M. R.; TEREZO, A. J.; SIQUEIRA, A. B. Characterization and thermal behaviour of tannic acid compounds with Zn(II) and Ni(II) in the solid state. Brazilian Journal of Thermal Analysis. , v.1, p.8 - 11, 2012.

3. AFONSO, M.; **CARDOSO, A. P.**; CERQUEIRA, D. S.; MELO, T. L.; BORGES, W. B. Prevalência de sobrepeso e obesidade dos acadêmicos das Faculdades Unidas do Vale do Araguaia. *Revista Eletronica Interdisciplinar*. v.1, p.101 - 106, 2012.
4. **CARDOSO, A. P.**; AFONSO, M.; CARDOSO, A. A.; FARIA, A. A. Desenvolvimento de métodos analíticos para determinação corantes em amostras de sucos e gelatinas. *Revista Eletronica Interdisciplinar*. v.1, p.263 - 269, 2011.
5. BRITO, C. C. S. M.; **CARDOSO, A. P.**; GIGANTE, A.; CAIRES JUNIOR, F.; SIQUEIRA, A. B.; CARDOSO, A. P. Characterization and thermal behaviour of tannic acid compounds with Fe(II) and Co(II) in solid state.. *Brazilian Journal of Thermal Analysis*. 2015.
6. MELLO, G.; **CARDOSO, A. P.**; OLIVEIRA, E.; SIQUEIRA, A. B.; CARDOSO, A. P. Tryptophan: a proposal of the mechanism of thermal decomposition. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2015.

Trabalhos publicados em anais de eventos (completo)

1. Cortes, D. L.; Teixeira, J. A.; **CARDOSO, A. P.**; MESQUITA, M. J.; SIQUEIRA, A. B. Caracterização térmica e espectroscópica da losartana e valsartana in: vi encontro dos usuários das técnicas termoanalíticas, 2013, São Carlos. Anais do VI Encontro dos usuários das técnicas termoanalíticas. , 2013.
2. SIQUEIRA, A. B.; GUIMARAES, B. V.; **CARDOSO, A. P.**; BRITO, C. C. S. M.; IONASHIRO, M.; CAIRES JUNIOR, F. Síntese e Caracterização Térmica de Compostos de Mn com o Ácido Tânico In: 50º Congresso Brasileiro de Química, 2010, Cuiabá-MT. Anais do 50º Congresso Brasileiro de Química. , 2010.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. VILELA, V.; **CARDOSO, A. P.**; MESQUITA, M. J.; Silva, M. A. da; DAMBRÓS, M.; N, P, FERREIRA. Determinação quantitativa da dipirona sódica pelo método de volumetria e espectroscopia de absorção na região UV-vis In: II Escola de Verão em Ciências Farmacêuticas – IIEVCF, 2014, Ribeirão Preto, 2014.
2. **CARDOSO, A. P.**; NUNES, W. D. G.; SILVA, J. D.; SILVA, G. B.; LIMA, A. F.; LIMA, M. F. Conductive polyaniline/pectin composite: preparation and characterization In: X Encontro da SBPMAT, 2011, Gramado-RS. Anais do X Encontro da SBPMAT, 2011.
3. **CARDOSO, A. P.**; SILVA, J. D.; LIMA, A. F.; SILVA, G. B.; LIMA, M. F. Estudo para obtenção de compósito condutor a partir de pectina e polianilina In: I Workshop do PPGMAT, 2011, Pontal do Araguaia. Resumos do I Workshop. , 2011.
4. NUNES, W. D. G.; **CARDOSO, A. P.**; SILVA, J. D.; LIMA, A. F.; SILVA, G. B.; LIMA, M. F. Study for obtaining composite conductor from pectin polyaniline In: X Encontro da SBPMAT, 2010, Gramado-RS. Resumos do X Encontro da SBPMAT, 2010.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo expandido)

1. **CARDOSO, A. P.**; LIMA, A. F.; SILVA, G. B.; LIMA, M. F.; CAMPOS JR., G. F. Preparação e caracterização de compósito condutor de pectina e polianilina In: I Semana Científica do Araguaia, 2011, Barra do Garças. Anais da I Semana Acadêmica do Araguaia, 2011.
2. SIQUEIRA, A. B.; CAIRES JUNIOR, F.; **CARDOSO, A. P.**; IONASHIRO, M. Síntese e Caracterização de Tanatos de Cu(II) e Zn(II). In: VII In: Abratec, 2010, São Pedro-SP. Síntese e Caracterização de Tanatos de Cu(II) e Zn(II). In: VII. , 2010.

