

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS RESULTANTES DA INTERAÇÃO DE CISPLATINA COM ÁCIDO GUANIDOACÉTICO E ARGININA

Aluna: Deborah Flinker
Orientadora: Judith Felcman

Índice

1 Introdução	3
2 Objetivo	5
3 Experimental	8
3.1 Síntese	8
3.1.1 Síntese dos Complexos de Gaa-cisplatina	8
3.1.2 Síntese do Complexo de Arg-cisplatina	10
3.2 Caracterização	10
3.2.1 Análise Elementar (CHN)	11
3.2.2 Espectrometria de Absorção Atômica (AA)	11
3.2.3 Análise Condutimétrica	12
3.2.4 Análise termogravimétrica (TGA)	12
3.2.5 Infravermelho (IV)	13
4 Resultados e Discussão	14
4.1 Síntese	14
4.2 Análise elementar (CHN) e Espectrometria de Absorção Atômica	15
4.3 Análise Condutimétrica	16
4.4 Análise termogravimétrica (TGA)	17
4.5 Infravermelho (IV)	18
5 Conclusões	20
6 Bibliografia	21
7 Anexo	22

1

Introdução

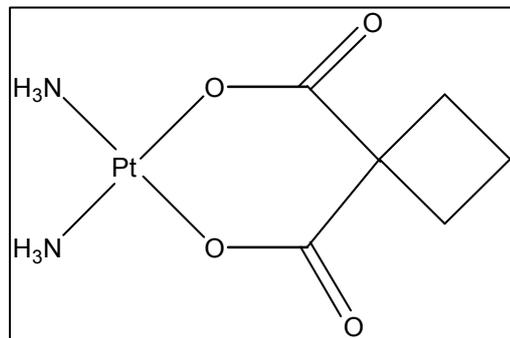
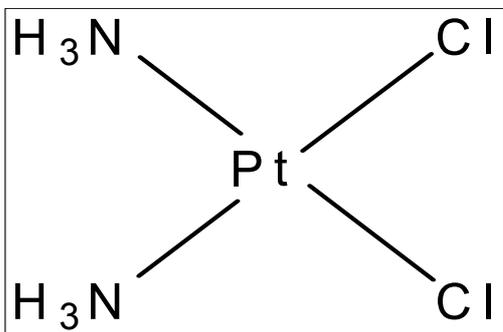


Figura 1-1: Estrutura da cisplatina

Figura 1-1 Estrutura da carboplatina

A cis-diaminodichloroplatina (II), vulgarmente chamada de cisplatina (figura 1.1) possui reconhecida atividade antitumoral e tem sido amplamente utilizada desde a sua descoberta por Rosenberg no final da década de 60^{1.0}. Tem sido clinicamente bastante utilizada no tratamento de tumores sólidos e poucos outros complexos análogos apresentam atividade compatível. Atualmente, ela está entre os principais compostos utilizados na quimioterapia anticâncer sendo um dos agentes mais efetivos utilizados contra o câncer de testículo, ovário e pescoço além de importante papel no tratamento do câncer de pulmão^{1.1}.

O uso sistemático da cisplatina, como ocorre com outros fármacos utilizados como anti-tumorais, tem levado ao desenvolvimento de resistência à droga, o que tem sido um dos grandes obstáculos para um tratamento mais eficaz. Além disso, também como observado em qualquer agente quimioterápico, um fator limitante, são os diversos efeitos colaterais, como

náuseas, vômitos, otorrinotoxicidade, neurotoxicidade, destacando-se como um dos mais severos o efeito nefrotóxico^{1,2}.

A nefrotoxicidade da cisplatina é atribuída especialmente à indução de danos nos túbulos proximais. Estes danos causam uma diminuição na capacidade de filtração do rim com o conseqüente decréscimo do *clearance* da creatina^{1,3}.

Em casos onde o paciente tem que fazer uso do quimioterápico por um período maior opta-se pelo uso da carboplatina (figura 1.2), droga da segunda geração da platina. Apesar desta apresentar atividade antitumoral menor que a cisplatina, apresenta menor toxicidade, destacando-se uma grande diminuição da nefrotoxicidade, em função da presença do grupamento orgânico.

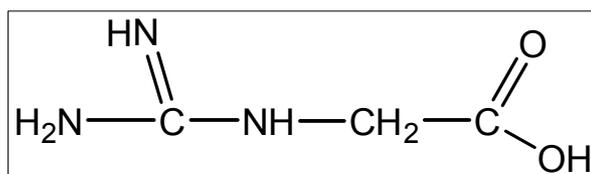


Figura 1-3: Estrutura do Ácido Guanidoacético

O ácido guanidoacético (Gaa) (figura 1-3), é um aminoácido encontrado em vários tecidos do nosso organismo como rins, fígado e cérebro^{1,4} e está envolvido em diversos processos metabólicos importantes. Sua principal síntese ocorre nos rins, onde se encontra em maior concentração^{1,5}, a partir da glicina e da arginina^{1,6}. Tem-se conhecimento a partir da década de 70, de estudos realizados por vários núcleos de pesquisa tomando o decréscimo ou desaparecimento do Gaa urinário para detectar doenças renais crônicas^{1,7}. Em decorrência desses estudos, o nível de Gaa urinário vem sendo utilizado como medidor de disfunção renal até mesmo em estágios iniciais^{1,7}.

Como a nefropatia é um dos severos efeitos colaterais gerados pelo uso da cisplatina pacientes tratados com este quimioterápico, também apresentam diminuição na concentração

de Gaa urinário^{1,9}. Em função disto, neste trabalho investigamos a coordenação de Gaa com platina (II) através da síntese em fase sólida e caracterização de complexos resultantes da interação de cisplatina com Gaa. Sintetizou-se também um complexo de cisplatina com arginina, que é um dos aminoácidos envolvidos na síntese do Gaa *in vivo*, e que possui estrutura bem semelhante a ele.

2

Objetivo

O ácido guanidoacético (Gaa), aminoácido de importância biológica, sintetizado principalmente nos rins à partir da arginina e glicina, vem sendo utilizado como medidor de disfunção renal.

A cisplatina, quimioterápico amplamente usado no tratamento de tumores sólidos, apresenta a nefrotoxicidade como o mais severo dos seus efeitos colaterais.

Em função dos níveis de Gaa urinário serem utilizados como medidor de disfunção renal, e pacientes tratados com cisplatina também apresentarem diminuição na concentração de Gaa urinário em devido a nefrotoxicidade deste quimioterápico, este trabalho teve como objetivo a síntese em fase sólida e caracterização de complexos resultantes da interação da cisplatina com Gaa e arginina.

Estas sínteses foram realizadas com o intuito de verificar através da obtenção dos complexos, se existem interações entre eles, quais são e como ocorrem estas interações.

Se a cisplatina se complexa facilmente com o Gaa e arginina, poderia também estar se complexando com outros aminoácidos, comprometendo os ciclos metabólicos.

Evidentemente, nos sistemas biológicos, praticamente todas as interações se dão em solução. Mas, o estudo em fase sólida é importante, pois permite analisar uma série de interações químicas que não são possíveis de serem observadas em solução.

Ao se obter como produto de síntese uma molécula sólida, pode-se através de diversas técnicas espectroscópicas chegar à conformação estrutural do complexo formado, geometria e obtenção de informações que levam ao conhecimento das forças de ligação intra e intermolecular envolvidas, através da coordenação entre os aminoácidos e a platina (II).

O conhecimento da estrutura e dos tipos de ligações químicas existentes, associado ao estudo do comportamento do complexo sintetizado, possibilita um entendimento maior do que

acontece *in vivo* nos sistemas biológicos ajudando a compreender e até mesmo prever as diversas anomalias decorrentes de disfunções metabólicas.

Espera-se que o comportamento dos complexos formados no estado sólido forneça informações estruturais que ajudem a compreender o que ocorre nos sistemas biológicos.

Procurou-se trabalhar *in-vitro* com condições próximas ao meio biológico utilizando, em função disto, apenas água deionizada como solvente.

3

Experimental

Este estudo visa o melhor entendimento das interações da cisplatina com Gaa e com arginina *in vivo*, portanto as condições adotadas durante a síntese dos complexos foram semelhantes ao meio biológico. Usamos apenas água deionizada como solvente e a temperatura foi mantida aproximadamente a 40°C.

3.1 Síntese

3.1.1 Síntese dos Complexos de Gaa-cisplatina

Complexo 1:

Adicionou-se 1 mmol de ácido guanidoacético (0,117 g) a um bécher com aproximadamente 40 mL de água deionizada, mantendo-o sob agitação à 40^o C por 1 hora até total dissolução, monitorando para que o volume de água se mantivesse como o inicial. No caso da temperatura exceder 47^o C ocorre recristalização do Gaa^{6.0}. Após a dissolução completa do Gaa, o aquecimento foi removido até que a solução esfriasse e atingisse temperatura ambiente, para verificar se o sistema havia atingido o equilíbrio permanecendo todo Gaa em solução. Aqueceu-se novamente o bécher, chegando até 45^oC e adicionou-se lentamente durante o período de 5 horas 1 mmol de cisplatina (0,3 g) sob a forma de pó. Tomou-se cuidado de só acrescentar uma nova porção quando a anterior já estivesse totalmente dissolvida. A solução foi mantida sob agitação nesta mesma temperatura por mais uma hora, sempre sob monitoramento do volume, ficando posteriormente em repouso por aproximadamente 12 horas. Constatou-se a formação de alguns cristais de cisplatina que não havia reagido. A solução foi novamente aquecida à 50^oC e mantida sob agitação por mais dois dias com o mesmo volume inicial, sempre repondo a água perdida em função da evaporação.

Em seguida após ser resfriada até temperatura ambiente constatou-se que não havia mais formação de cristais de cisplatina indicando complexação total. O volume da solução foi reduzido a 1/3 e obteve-se um precipitado castanho claro (complexo 1) que foi lavado e após estar totalmente seco em estufa reservado em dessecador para posterior caracterização.

Complexo 2:

Realizou-se procedimento análogo ao anterior utilizando a mesma quantidade de reagentes e solventes, obedecendo a mesma ordem de adição dos reagentes e controlando a temperatura, em torno de 45⁰C, como descrito anteriormente durante a solubilização do Gaa e adição da cisplatina. Em seguida elevou-se a temperatura para 50⁰C, mantendo-se sob agitação por 5 horas. A temperatura foi novamente elevada até 60⁰C mantendo-se nestas condições durante uma semana, sempre completando o volume de água perdido por evaporação. Após total evaporação do solvente obteve-se um precipitado amarelo claro (complexo 2) que foi lavado e após estar totalmente seco em estufa reservado em dessecador para posterior caracterização.

3.1.2 Síntese do Complexo de Arg-cisplatina

Complexo 3:

Em um bécher com aproximadamente 40 mL de água, solubilizou-se 1 mmol de arginina (0,174 g), sob agitação à temperatura ambiente. A solução foi então aquecida a 50⁰ C e adicionou-se lentamente 1 mmol de cisplatina (0,3 g) sob a forma de pó. Durante o período de 4 horas tomou-se o cuidado de só acrescentar uma nova porção quando a anterior já estivesse totalmente dissolvida. Elevou-se a temperatura para 60⁰ C e manteve-se sob agitação por dois dias com o mesmo volume inicial, repondo a água perdida por evaporação. Concentrou-se a solução até 1/3 de seu volume não havendo nenhum precipitado. O bécher contendo a solução concentrada foi mantido na estufa durante dois dias à temperatura de 50⁰C

até total secura. Obteve-se um pó amarelo claro (complexo 3) que foi lavado várias vezes com etanol absoluto e éter etílico para se retirar totalmente a água e colocado na estufa 50^o por aproximadamente 6 horas e devidamente guardado em dessecador para posterior caracterização.

3.2 Caracterização

Os complexos sintetizados foram caracterizados com as seguintes técnicas:

- Análise elementar (CHN)
- Espectrometria de absorção atômica (AA)
- Análise condutimétrica
- Análise termogravimétrica (TGA)
- Infravermelho (IV)

3.2.1 Análise elementar (CHN)

Os elementos C, H e N, foram analisados simultaneamente mediante curva de calibração obtida com padrões secos e de alta pureza em condições iguais às das análises, com temperatura de queima de 600 segundos, sob temperatura de 1000^oC e fluxo de gás de hélio.

As análises foram feitas em um Analisador Elementar (CHN), modelo EA 1110, da CE Instruments, pesando-se em balança analítica com precisão de 10⁻⁴ g entre 2 a 3 mg de cada amostra, acondicionadas em cápsula de estanho.

Todas as análises foram feitas em duplicatas e forneceram o percentual de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes em cada complexo formado.

3.2.2 Espectrometria de absorção atômica (AA)

O equipamento utilizado foi um Espectrômetro de Absorção Atômica, modelo A5, da Varian com comprimento de onda de 327 nm e banda espectral de passagem de 0,1 nm.

Foram preparadas soluções dos complexos na concentração de 10^{-3} mol/L em HNO_3 10%. Os resultados obtidos foram comparados com uma curva analítica do íon Pt(II), construída a partir da análise de soluções deste íon, preparadas em concentrações de 0, 10, 20, 40 e 60 ppm, respectivamente.

Com os resultados obtidos foi possível determinar a concentração de Pt em cada um dos complexos.

3.2.3 Análise Condutimétrica

A análise condutimétrica foi realizada em um Condutímetro –650- Analyser. Foram preparadas soluções aquosas com concentração 10^{-3} M para os complexos a partir da suposta fórmula mínima que já havia sido proposta e soluções com esta mesma concentração para os sais NaCl, Na_2SO_4 e Na_3PO_4 , que foram utilizados como referência para se analisar os resultados.

Os resultados forneceram informações que permitiram verificar se as estruturas dos complexos formados eram neutras ou tratava-se de moléculas com presença de contra-íons mantendo o equilíbrio.

3.2.4 Análise termogravimétrica (TGA):

Para as análises termogravimétricas, os complexos foram pesados acondicionados em cadinho de platina, em balança Termogravimétrica Perkin – Elmer TGA 7, e analisadas em equipamento da TA Instruments, um SDT – 2960.

As análises foram feitas com fluxo de 100mL/min de nitrogênio, rampa de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ e faixa de temperatura de aquecimento de 20 a 900°C .

A análise termogravimétrica gera como resultado uma curva de decomposição térmica que fornece os percentuais dos fragmentos de massa perdidos em função da temperatura. As

informações obtidas foram importantes para se analisar como ocorreu a coordenação em cada complexo.

3.2.5 Infravermelho (IV)

Utilizou-se um Espectrômetro de Absorção na Região do Infravermelho, modelo 2000 Ft-IR, da Perkin – Elmer, coletando-se os dados com intervalos de $0,5\text{ cm}^{-1}$, com resolução de $4,0\text{ cm}^{-1}$ e varredura de $0,2\text{ cm.s}^{-1}$ e número de scans de 120.

Para todos os complexos foram feitos espectros na região de $4000 - 370\text{ cm}^{-1}$ e $710 - 30\text{ cm}^{-1}$. Preparou-se para a região de alta frequência ($4000 - 370\text{ cm}^{-1}$) pastilhas dos complexos com KBr e para a região de baixa frequência ($710 - 30\text{ cm}^{-1}$) pastilhas dos complexos com polietileno.

Através dos deslocamentos observados nas bandas dos compostos formados, em comparação com as dos materiais de partida pode-se verificar que havia realmente ocorrido à formação dos complexos.

Os resultados obtidos com as demais técnicas, associados às informações fornecidas pelas bandas de infravermelho, permitiram a proposta de algumas estruturas para os complexos formados.

4

Resultados e Discussão:**4.1 Síntese**

Foram obtidos três complexos diferentes, dois deles como resultado da complexação do ácido guanidoacético com a cisplatina (complexos 1 e 2) e outro como produto da complexação da arginina com a cisplatina (complexos 3).

Para os complexos 1 e 2, utilizamos os mesmos materiais de partida (Gaa e cisplatina), nas mesmas proporções, variando apenas o tempo reacional e temperatura de síntese após adição da cisplatina, como descrito em 3.1.1. Para o complexo 2 o tempo de reação e temperatura de aquecimento foram maiores que os do complexo 1 como mostra a tabela 4-0.

Tabela 4-0 – Condições reacionais complexos 1 e 2.

	Tempo reacional	Temperatura (após adição da cisplatina)
Complexo <u>1</u>	12h	50 ⁰ C
	2 dias	50 ⁰ C
Complexo <u>2</u>	5h	50 ⁰ C
	7dias	60 ⁰ C

A Tabela 4-1 fornece as principais características físicas observadas em cada complexo formado.

Tabela 4-1 - Características dos complexos formados

	Gaa + Cisplatina		Arginina + Cisplatina
Nome	Complexo <u>1</u>	Complexo <u>2</u>	Complexo <u>3</u>
Forma	Pó fino	Pó fino	Pó fino
Cor	Castanho claro	Amarelo claro	amarelo
Solubilidade em água	Moderada	baixa	moderada

4.2 Análise elementar (CHN) e Espectrometria de Absorção Atômica

Com os resultados obtidos pela espectrometria de absorção, foi possível determinar o percentual em massa de platina em cada um dos complexos. Na Tabela 4-2, encontram-se os valores experimentais desta análise junto aos valores teóricos posteriormente calculados.

Tabela 4-2 Dados de absorção atômica para os complexos 1, 2 e 3

Composto	% Pt Experimental	% Pt Teórico
Complexo <u>1</u>	50,50	51,12
Complexo <u>2</u>	52,92	52,22
Complexo <u>3</u>	40,52	41,15

Os resultados das análises elementares dos complexos 1, 2 e 3 estão expostos na Tabela 4-3, juntamente com os valores teóricos calculados para cada elemento.

Tabela 4-3 Análise elementar dos complexos 1, 2 e 3

Composto	% C Experimental (calculado)	% H Experimental (calculado)	%N Experimental (calculado)
Complexo <u>1</u>	10,04 (9,84)	3,72 (2,47)	14,88 (15,40)
Complexo <u>2</u>	9,30 (9,63)	3,02 (2,95)	15,35 (15,00)
Complexo <u>3</u>	14,00 (15,18)	4,10 (2,22)	16,00 (17,72)

Para os três complexos os valores teóricos calculados, para todos os elementos, estão coerentes com os resultados obtidos na análise elementar e absorção atômica de cada um deles. A partir destes resultados foi possível propor uma fórmula empírica para cada um deles que se encontra na tabela 4-4. O oxigênio e o cloro foram calculados por diferença.

Tabela 4-4 Massa molecular e fórmula empírica para os complexos 1, 2 e 3

Composto	Massa Molecular	Fórmula empírica
Complexo <u>1</u>	381,60	Pt C ₃ H ₁₃ N ₅ O ₂ Cl
Complexo <u>2</u>	747,20	Pt ₂ C ₆ H ₂₂ N ₈ O ₅ Cl ₂
Complexo <u>3</u>	474,10	Pt C ₆ H ₂₀ N ₆ O ₂ Cl ₂

4.3 Análise Condutimétrica

A Tabela 4-5 mostra os valores condutimétricos encontrados para os complexos formados e para os sais utilizados como referência para comparação.

Tabela 4-5 Dados da Análise Condutimétrica

Amostras analisadas	Valores obtidos $\mu\text{s/cm}$
NaCl	274
Na ₂ SO ₄	533
Na ₃ PO ₄	1120
Complexo <u>1</u>	0041
Complexo <u>2</u>	0084
Complexo <u>3</u>	366

Os valores condutimétricos encontrados para os complexos em comparação com os sais utilizados como parâmetro como mostra a Tabela 4-5, indicam que os complexos 1 e 2 são moléculas neutras e que existe a presença de um contra-íon no complexo 3.

4.4 Análise Termogravimétrica (TGA)

Os valores obtidos para a curva de decomposição térmica dos complexos 1, 2 e 3 estão expostos na Tabela 4-6.

Tabela 4-6 Valores obtidos na curva de decomposição térmica

	Temp. Faixa °C	Perda de massa %	Exp. g	Teórico g	Provável Fragmento perdido
Complexo <u>1</u>	261,93	16,12	61,51	60,0	CH ₃ COOH
	343,03	11,89	45,37	43,0	CN ₂ H ₃
	639,94	18,00	68,68	66,5	2 (NH ₃), 1/2Cl ₂
	resíduo	53,98	205,98	195,1	Pt, N
Complexo <u>2</u>		2,0	15,00	18,00	H ₂ O
	308,66	16,2	121,00	120,0	2 (CH ₃ COOH)
	352,65	11,53	86,15	86,0	2 (CN ₂ H ₃)
	602,03	17,81	133,1	135,0	2 (NH ₃ , 1/2Cl ₂ +NH)
		52,40	391,5	390,2	2 Pt
Complexo <u>3</u>	352,0	35,16	166,7	165,5	CN ₃ H ₄ , 2(CH ₂), COOCl
	487,8	7,58	35,9	35,5	1/2Cl ₂
	529,8	8,95	42,45	43,0	NH ₂ CHCH ₂
	854,9	7,06	33,46	34,0	2(NH ₃)
		41,32	195,9	195,1	Pt

Os valores calculados para as massas a partir de cada fragmento perdido são coerentes com as quebras propostas teoricamente para cada uma das prováveis estruturas, como mostrou a Tabela 4-6.

4.5 Infravermelho

Na literatura, artigos publicos^{8.1, 8.2} e livros de referência^{8.0}, foram encontradas as principais bandas de infravermelho características do Gaa, da arginina e da cisplatina. Essas principais bandas, juntamente com as bandas mais importantes para caracterização dos complexos obtidos, nas regiões de alta e baixa energia (4000-300cm⁻¹ e 700-30 cm⁻¹, respectivamente), estão expostas na tabela 4-7.

Tabela 4-7 Principais bandas de infravermelho para Gaa, Cisplatina, complexos 1 e 2.

Bandas	Gaa	Arginina	Cisplatina	Complexo 1	Complexo 2	Complexo 3
ν HN	3386	-	3285	3385	3385	-
ν HN	3303	3290	3204	3289	3287	3282
ν HN	3172	3097	-	3177	3175	3174
ν_{α} O=X	1574	1609 1560	-	1580	1576	1543
ν_{σ} O=X	1410 1372	1421 1377	-	1411 1375	1411 1371	1413 1343
C=N (guanidino)	1671	1683	-	1669	1669	ombro
C=N (guanidino) + \square NH ₂	1625	1645	-	1627	1622	1622
ν N- τ II	-	-	540 509	549 566	563 575	537
ν λ X- τ II	-	-	319	320	322	325
ν λ X- τ II- λ X	-	-	197-172	-	151	-

Podemos observar que houve realmente a formação dos complexos 1, 2 e 3, pois na Tabela 4-7 podemos observar que houve um deslocamento das principais bandas características do Gaa e da arginina e pela presença de bandas metal-ligante na região de baixa energia do infravermelho dos complexos.

Os resultados obtidos com as demais técnicas, associados às informações fornecidas pelas bandas de infravermelho, permitiram a proposta de estruturas para os complexos formados.

Após a caracterização as seguintes estruturas foram propostas:

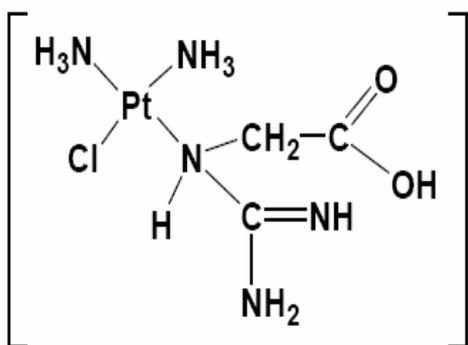


Figura 4-1 Complexo 1

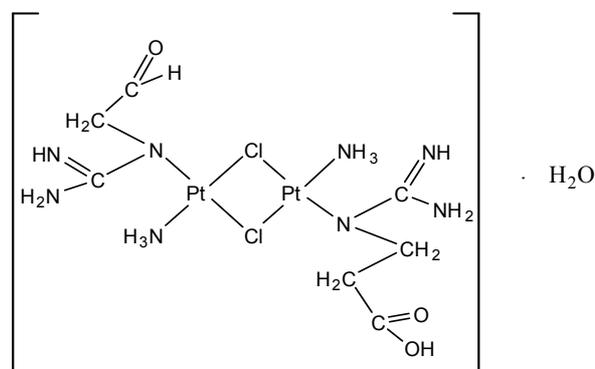


Figura 4-2 Complexo 2

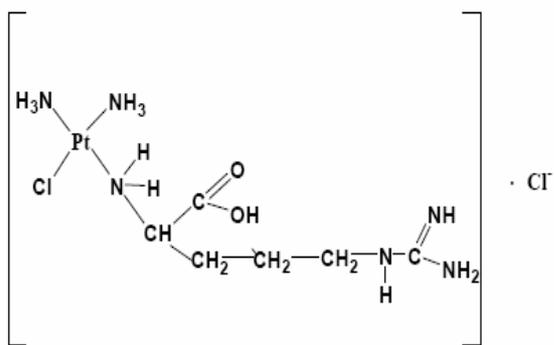


Figura 4-3 Complexo 3

5

Conclusões:

Após realizada a síntese e caracterização do Complexo 1, foi possível propor que a cisplatina perde um cloro e que o Gaa se coordena monodentadamente pelo átomo de nitrogênio do grupo amino.

Após a caracterização do complexo 2, foi possível propor que o complexo está na forma de um dímero, onde o cloro está em ponte com a platina e o Gaa se coordena monodentadamente dos dois lados da estrutura dimérica como mostra a figura 4-2.

Com a caracterização do complexo 3, podemos sugerir que a complexação ocorre pelo grupamento NH_2 ao lado do carboxilato e que há a presença de um cloreto como contra-íon, como visto na figura 4-3.

Portanto, foi possível verificar que houve complexação tanto entre Gaa e cisplatina quanto entre arginina e cisplatina pelo nitrogênio do grupamento amino. Verificamos também o comportamento de ambos os aminoácidos como monodentados e finalmente foi possível propor a estrutura dos complexos formados.

6

Bibliografía:

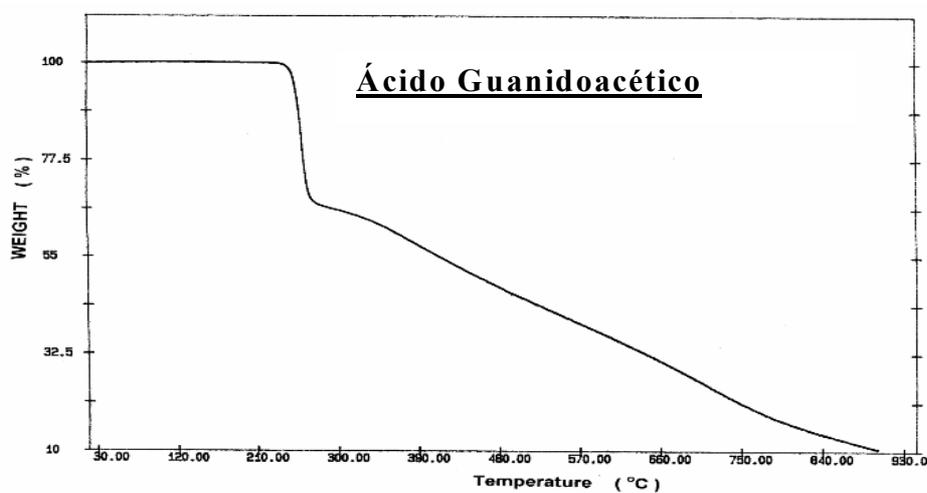
- ^{1.0} ROSENBERG, B.; VANCAMP, L.; TROSKO, J.F.; MANSOUR, V.H. **Nature**, London, 1969, v.222, p. 385-6
- ^{1.1} KRAKOFF, I.H. Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy: **Clinical Applications of Platinum Complexes**; Nicoline, M., Boston: Martinus N. Publishing, 1988, p.351.
- ^{1.2} KRAKOFF, I.H. **Cancer Treat. Resp.**, 1979, 1623-26.
- ^{1.3} ROSENBERG, ; **Fundamental Studies with Cisplatin**: *Cancer* 1985; 55 (15): 2303-15.
- ^{1.4} MERESCAU, B., et al., **Metabolism**, 1992, v.41, p.526-532,.
- ^{1.5} McGUIRRE, DM.; GROSS, MD.; VAN PILSUM, JF.; TWLE, HC. **J. Biol. Chem.**, 1984, v.259 (19), p.2034-2038.
- ^{1.6} TAKEDA, M.; et al. Biosynthesis of Guanidinoacetic Acid in Isolated Renal Tubules. **Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.**, 1992, v.30(6), p.325-331.
- ^{1.7} KURODA, M. Study On Impaired Metabolism of Guanidinoacetic Acid in Chronic Renal Failure Rabbits with Special Reference to Impaired Conversion of Arginine to Guanidoacetic Acid. **Nephron**, v.65(4), p. 605-611, 1993.
- ^{1.8} Ikezaki, N. **Jpn. J. Nephrol.** 1990, 32(3), 283-90. Vol. 8, No. 6, 1997 Potentiometric Study of Guanidinoacetic Acid Complexation 579.
- ^{1.9} KOLLER, A.; GOMES, T.D.; NATELSON, S. Evidence Supporting a Proposed Mechanism Explaining Inverse Relationship Between Guanidinoacetate and Guanidinosuccinate in Human Urine. **Clin. Chem.**, 1975, V.21, p.235-242.

7

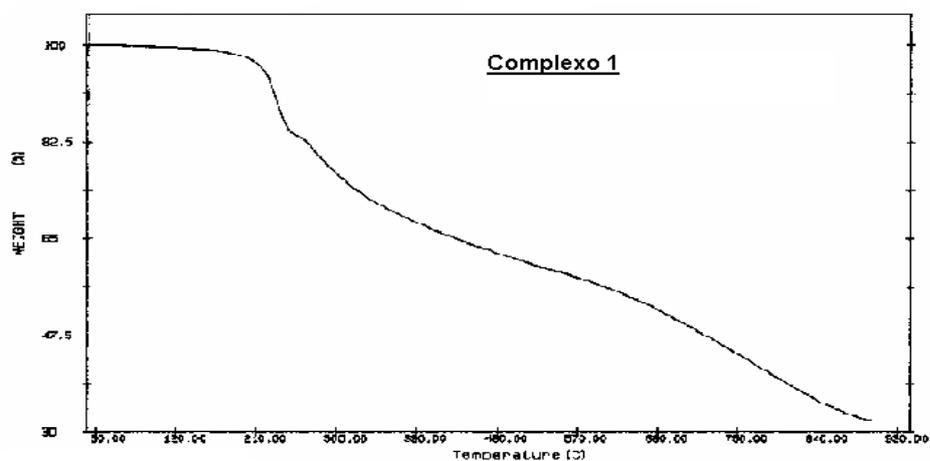
Anexo:

Espectros da análise termogravimétrica obtida no equipamento Perkin-Elmer TGA7 – Scanning Rate : 5.0 C/ min.

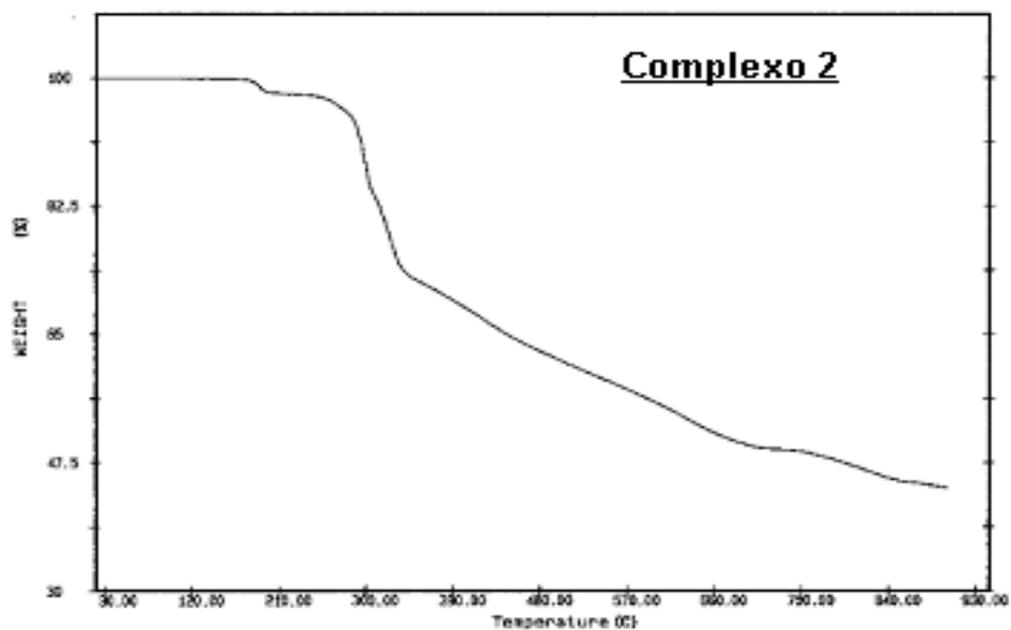
1 A - Ácido guanidoacético



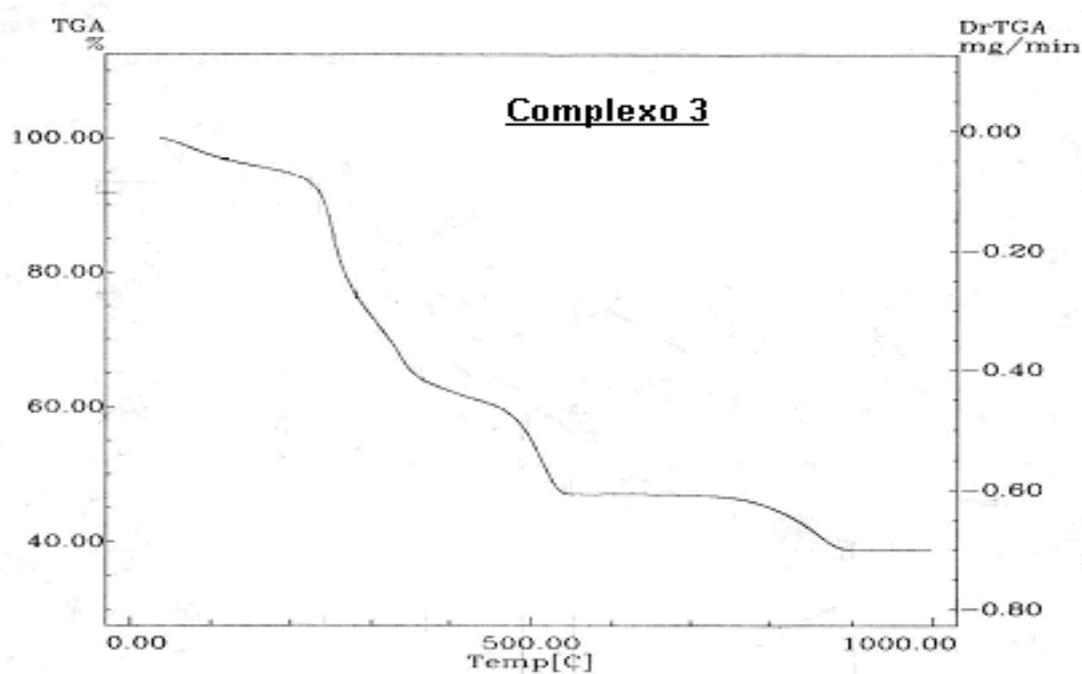
2 A - Complexo 1



3 A – Complexo 2



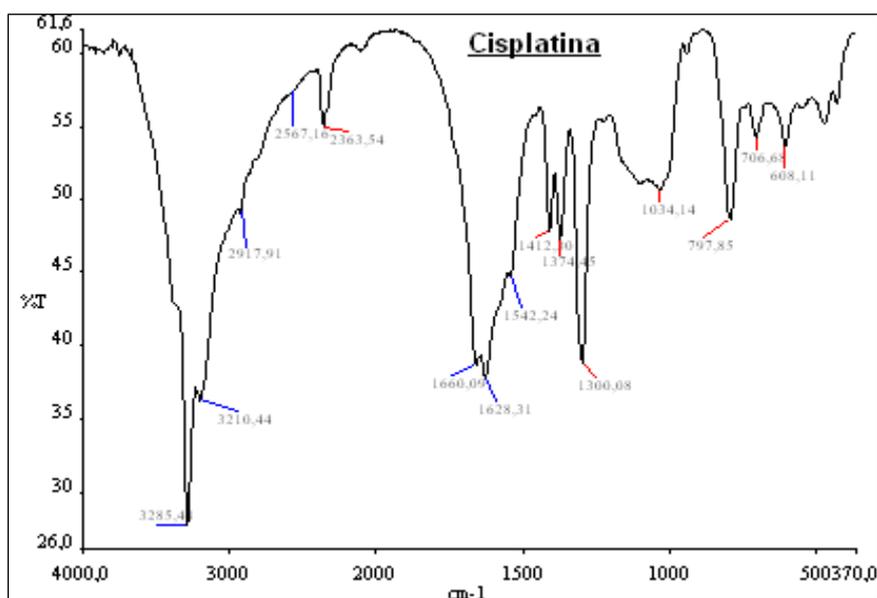
4 A – Complexo 3



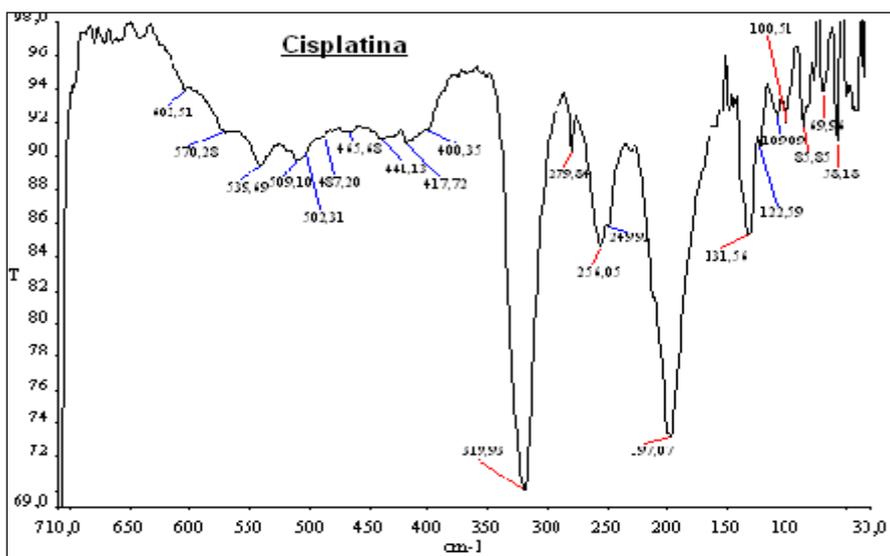
ANEXO B

Espectros de infravermelho obtidos com Espectrômetro de Infravermelho Perkin Elmer FT-IR 2000 . Para a região de 4000 a 370 cm^{-1} foram utilizadas pastilhas de KBr, e para a região de 570 a 30 cm^{-1} , pastilhas de polietileno.

1 B - Cisplatina

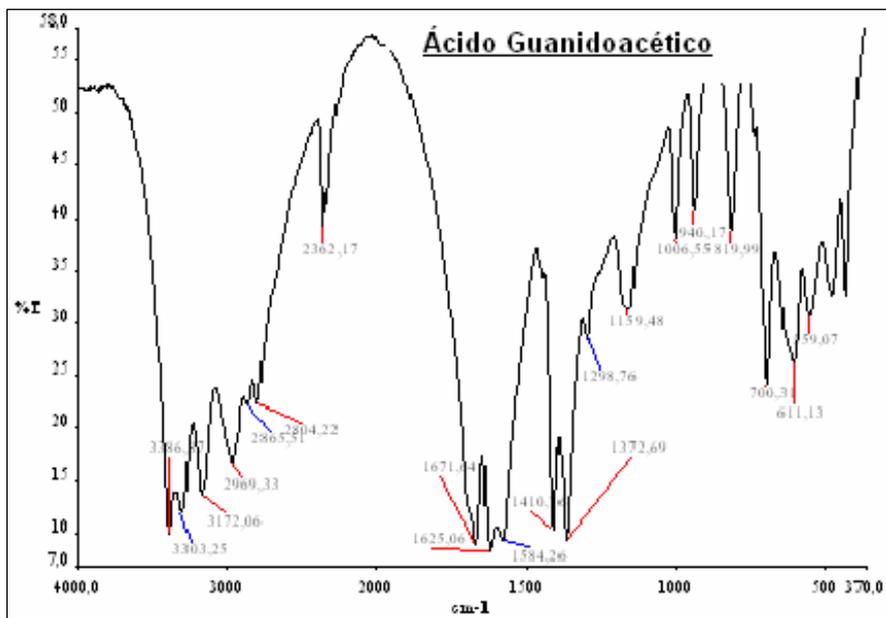


Espectro de IR obtido com pastilhas de KBr

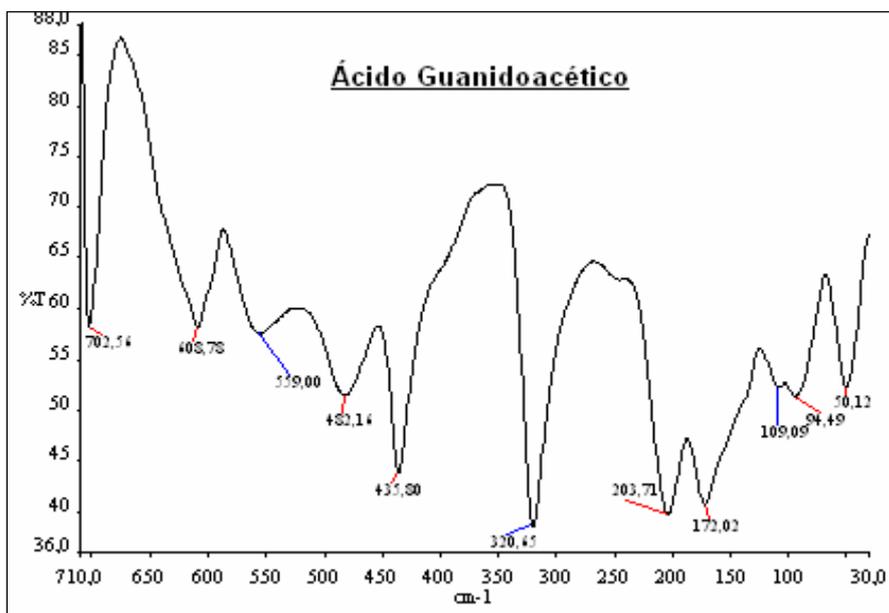


Espectro de IR obtido com pastilhas de polietileno

2 B – Ácido Guanidoacético

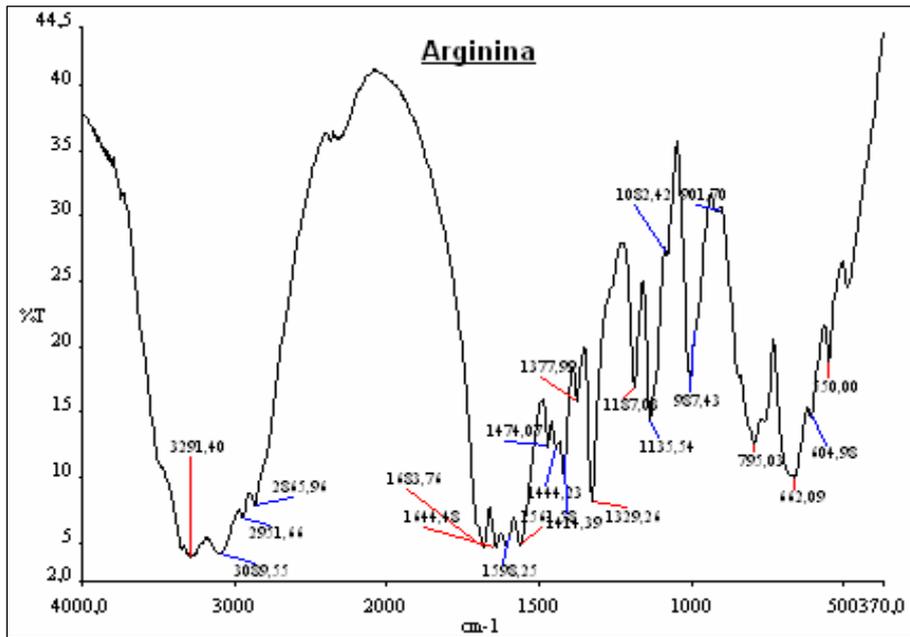


Espectro de IR obtido com pastilhas de KBr

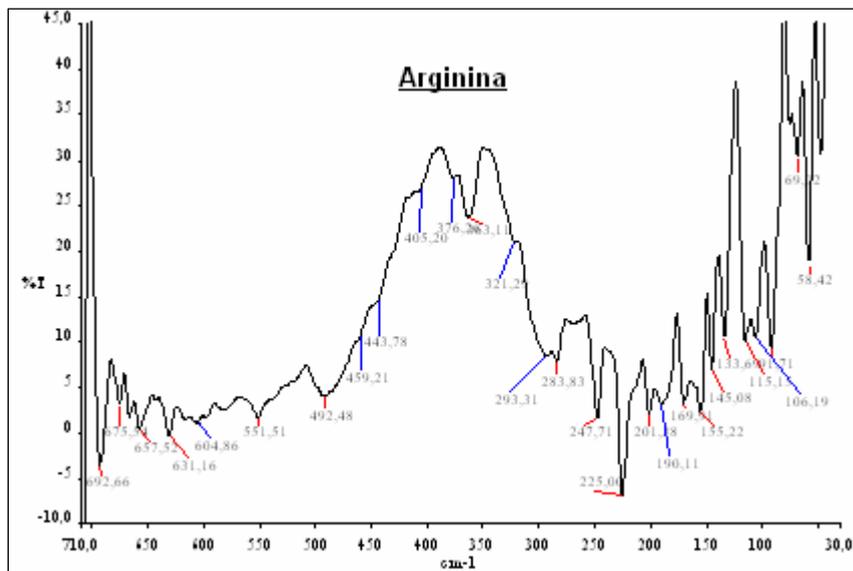


Espectro de IR obtido com pastilhas de polietileno

3 B – Arginina

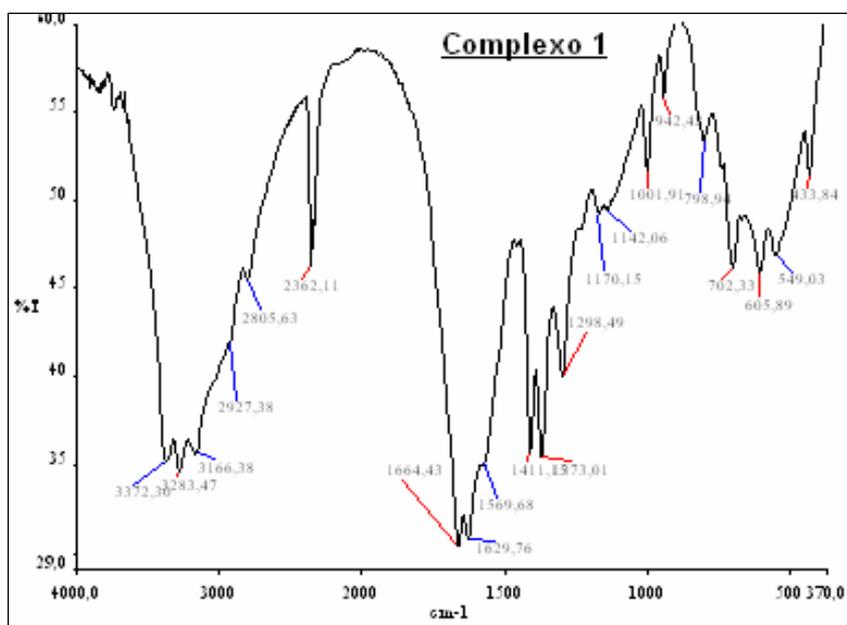


Espectro de IR obtido com pastilhas de KBr

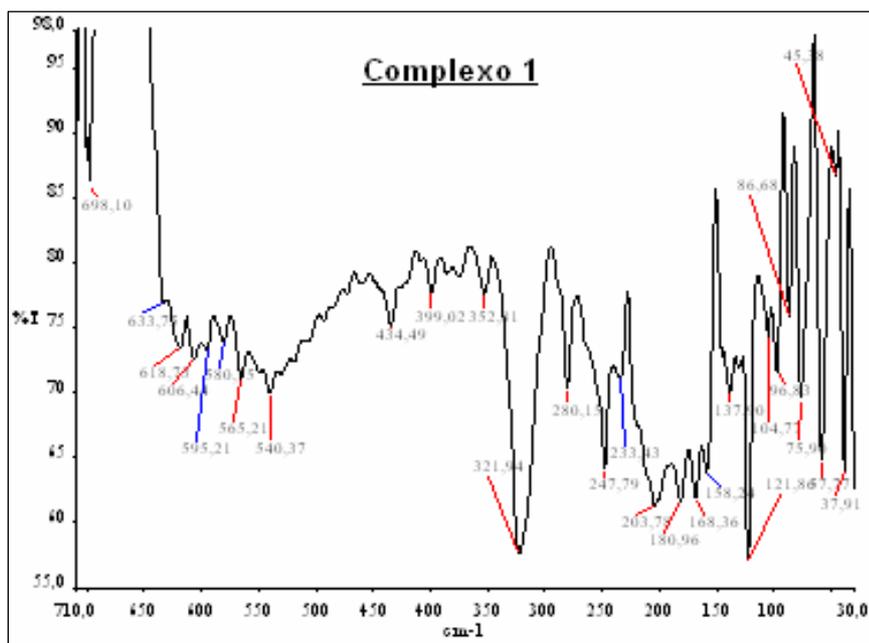


Espectro de IR obtido com pastilhas de polietileno

4 B – Complexo 1

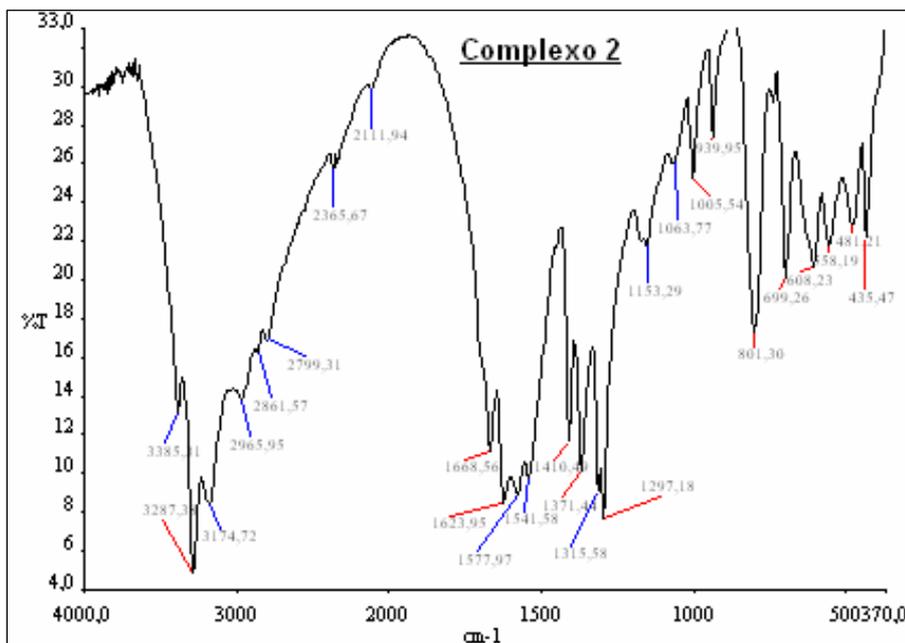


Espectro de IR obtido com pastilhas de KBr

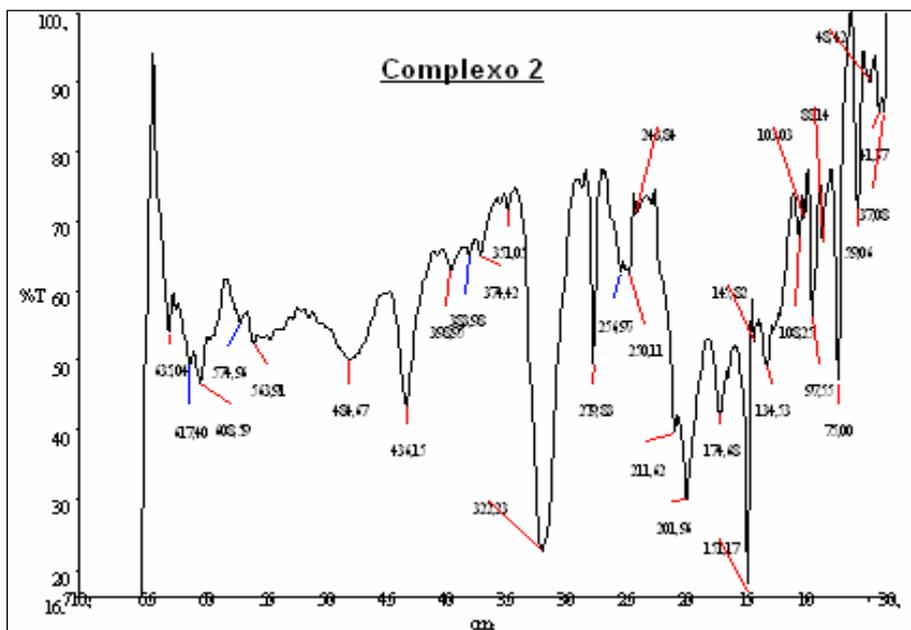


Espectro de IR obtido com pastilhas de polietileno

5 B – Complexo 2

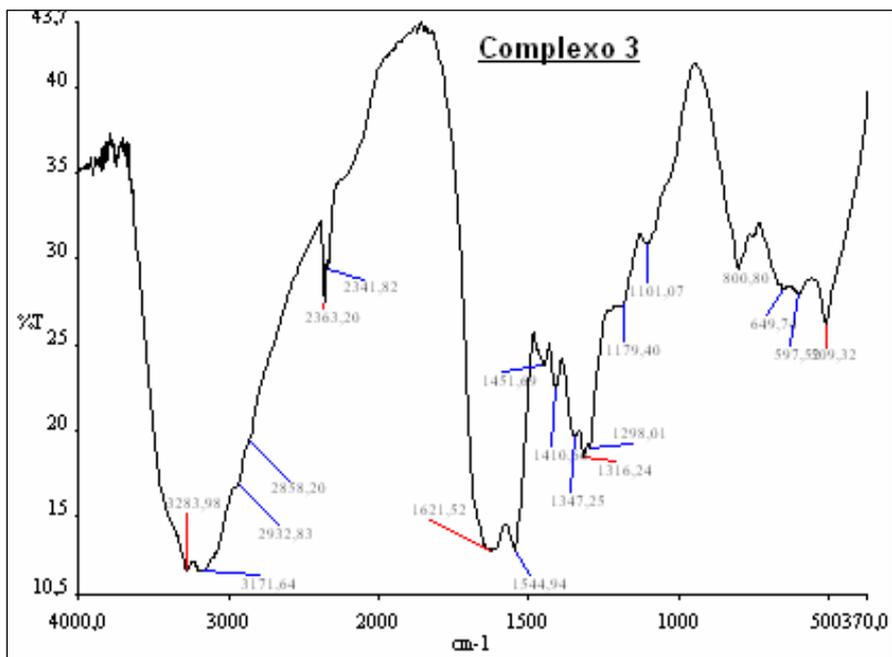


Espectro de IR obtido com pastilhas de KBr

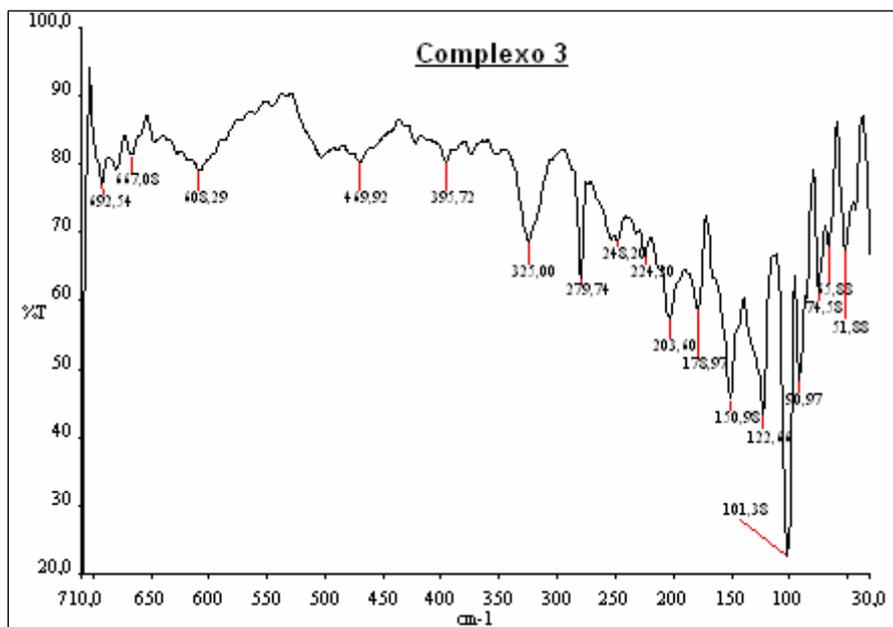


Espectro de IR obtido com pastilhas de polietileno

6 B – Complexo 3



Espectro de IR obtido com pastilhas de KBr



Espectro de IR obtido com pastilhas de polietileno