



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



## DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SISTEMAS BASEADOS EM BENTONITAS COM AMINAS CÍCLICAS E  
AMILORIDA - ROTAS DE SÍNTESE E ENSAIOS DE EMISSÃO

Leandro Severino de Oliveira



*João Pessoa – PB – Brasil*

*Agosto/2016*



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



## DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SISTEMAS BASEADOS EM BENTONITAS COM AMINAS CÍCLICAS E  
AMILORIDA - ROTAS DE SÍNTESE E ENSAIOS DE EMISSÃO

**Leandro Severino de Oliveira\***

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química do DQ/CCEN/UEPB, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Química, na área de Química Inorgânica.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Gardênnia da Fonseca**

Área de Concentração: Química Inorgânica

\*Bolsista Capes

*João Pessoa – PB – Brasil*

*Agosto/2016*

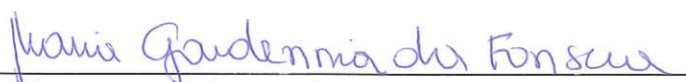
O48s      Oliveira, Leandro Severino de.  
              Sistemas baseados em bentonitas com aminas cíclicas e  
              amilorida: rotas de síntese e ensaios de emissão / Leandro  
              Severino de Oliveira.- João Pessoa, 2016.  
              110f. : il.  
              Orientadora: Maria Gardênnia da Fonseca  
              Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN  
              1. Química inorgânica. 2. Bentonitas. 3. Aminas.  
              4. Híbridos inorgânico-orgânicos. 5. Intercalação. 6. Fármaco.

UFPB/BC

CDU: 546(043)

# Sistemas baseados em bentonitas com aminas cíclicas e amilorida – rotas de síntese e ensaios de emissão.

Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno Leandro Severino de Oliveira e aprovada pela banca examinadora em 03 de agosto de 2016.



---

Profa. Dra. Maria Gardênia da Fonseca  
Orientadora/Presidente



---

Prof. Dr. Jailson Machado Ferreira  
Examinador



---

Prof. Dr. Ary da Silva Maia  
Examinador

“*P*ara vir a saborear tudo, não queiras ter gosto em nada  
Para vir a saber tudo, não queiras saber algo em nada  
Para vir a possuir tudo, não queiras possuir algo em nada  
Para vir a ser tudo, não queiras ser algo em nada  
Para vir ao que não gostas, hás de ir por onde não gostas  
Para vir ao que não sabes, hás de ir por onde não sabes  
Para vir a possuir o que não possuis, hás de ir por onde não possuis  
Para chegar ao que não és, hás de ir por onde não és  
Para vir de todo ao todo, hás de deixar-te de todo em tudo  
E quando venhas de todo a ter, hás de tê-lo sem nada querer.”

(São João da Cruz – *Doctor Mysticus*) 

## AGRADECIMENTOS

Ao **Deus** da minha vida pela infinita misericórdia e amor derramados sobre mim durante minha passagem nesse mundo. Por reavivar em mim, cada dia mais, a fé e a esperança regadas de um amor incondicional, cumprindo promessas e enviando ensinamentos. Gratidão pelo instinto, curiosidade e necessidade de respostas que me impulsiona a buscar conhecimento acerca de Sua criação.

Aos meus pais, **Maria José da Silva Oliveira** e **Severino Antônio de Oliveira**, pela confiança em mim depositada, pela força incansável dada nos momentos mais difíceis. Obrigado por serem meus verdadeiros Mestres e incentivadores, obrigado pela criação que me deram (principalmente pelos não que recebi), por terem sempre feito tudo o que estava ao alcance para não me deixar faltar nada, principalmente esse amor que me preenche e reflete o divino na minha caminhada. Todo ganho acadêmico e profissional é por vocês e seriam facilmente trocados pela vossa presença comigo para sempre. A toda minha **família** pela credibilidade e torcida, irmãos, sobrinhos, cunhadas, primos e agregados. A **família postiça** de 6 anos de convivência e mesmo teto, Alex e Kátia, obrigado por terem permitido que nos tornássemos irmãos de alma.

Aos meus amigos, desde os da infância até os mais novinhos na minha vida. **Em especial** Flávio, Aline, Tainara, Itacira, Deivison, Mizyara, Nathália, Edilandro, Alcides, Rayssa, Arthur, Ayrton e Débora. Obrigado pelas aventuras, cachaças, conselhos, forças, orações, torcida, pela amizade sincera e imutável, independente de distâncias, faltas de tempo ou incompatibilidade nos nossos calendários. Vocês são combustível, energia vital para mim.

Aos professores que passaram por minha vida e cumpriram seu papel como formadores e contribuíram significativamente para minha formação profissional e cidadã, desde os do ensino básico até a pós-graduação. Vocês são referência e inspiração para o meu ofício. Uso este espaço para homenagear todos vocês por meio da minha orientadora, a Professora **Maria Gardênnia da Fonseca**, a qual tenho uma admiração e um carinho enorme. Obrigado pela confiança depositada, me aceitando como orientando mesmo sem saber quem e como eu era. Obrigado por ser humana e compreensiva, obrigado pela paciência, pelo apoio e ensinamentos transmitidos e pela preocupação em formar profissionais qualificados e comprometidos com a ciência.

Um agradecimento todo especial aos meus **AMIGOS** de laboratório. Cheguei desacreditado em amizade no meio acadêmico da pós-graduação e me deparei com pessoas incríveis, dispostas a compartilhar conhecimento, a ajudar, a ouvir, a aconselhar, a fazer festa e morrer de rir. Nós sabemos o quão difícil é passar por uma pós-graduação e todas as suas cobranças e pressões, saibam que sem vocês concluir tudo isso não seria possível, pelo menos não em sã consciência. Graycy (Graycyete), Denise (Denaise), Wanderson (Zé), Suelen (Parceria), Luís (O Cearense), Líbia (Libiane), Laís (Minha Bichinha), Cleibson (Peixe), Arnayra (Arnaldo), Polly, Juliana (Jujis) Luzia (Lulu), Mariana (Tia Mari), Deo, Nadja (Amarela), Rafa, Anderson (Presidente), Iara (Que horror!) Vanúbia, Alexandra (Maloqueira), Alex e minha querida Jozilda (com os 'bom dias' mais animados da UFPB). Obrigado por oxigenar meus dias com a vida de vocês, carregue-os com um amor enorme e jamais quero perdê-los de vista. A vocês todo meu carinho. Seria egoísta e mesquinho de minha parte não dizer que esse trabalho é nosso!

Aos que foram indiferentes quando precisei, aos que torceram contra ou até mesmo subestimaram minha capacidade, Obrigado. Vocês me impulsionam a querer ser melhor e a seguir buscando superar minhas limitações e sonhar cada vez mais, sempre mantendo os três pilares da realização que a vida insistiu em me ensinar: a determinação, a persistência e a fé.

**Só Gratidão!**

## SUMÁRIO

RESUMO .....	xv
ABSTRACT .....	xvi
OBJETIVOS .....	xvii
<b>CAPÍTULO 1 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>01</b>
<b>1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>02</b>
1.1 Silicatos .....	02
1.2 Argilas e argilominerais .....	05
1.2.1 Definição e classificação .....	05
1.2.2 Formação geológica .....	06
1.2.3 Histórico .....	08
1.3 Bentonita/Esmectita .....	09
1.3.1 Propriedades e aplicações .....	11
1.4 Métodos de modificação química .....	12
1.4.1 Reações de moléculas orgânicas com bentonitas .....	14
1.4.1.1 Intercalação .....	14
<b>CAPÍTULO 2 - INTERAÇÃO DE BENTONITAS COM AMINAS CÍCLICAS OBTIDAS POR DIFERENTES ROTAS DE SÍNTESE .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
(i) Piperazina .....	24
(ii) Pirazina .....	24
<b>2.2 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>25</b>
2.2.1 Materiais .....	25
2.2.2 Beneficiamento da bentonita .....	25
2.2.3 Troca iônica .....	26
2.2.4 Interação bentonita – amina .....	27
(i) Interação das aminas neutras com bentonitas em meio aquoso .....	27
(ii) Interação das aminas com bentonitas pelo método mecanoquímico .....	29
(iii) Interação das aminas protonadas com bentonitas em meio aquoso .....	29
2.2.5 Técnicas de caracterização .....	30
(i) Difração de raios – X (DRX) .....	30

(ii) Fluorescência de raios – X (FRX) .....	30
(iii) Análise elementar (CHN) .....	31
(iv) Espectroscopia de infravermelho (IV) .....	31
(v) Microscopia eletrônica de transmissão (MET) .....	31
<b>2.2.6</b> Estudo cinético .....	32
<b>2.2.7</b> Modelos de equilíbrio .....	32
(i) Modelo de Langmuir .....	32
(ii) Modelo de Freundlich .....	33
<b>2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>34</b>
<b>2.3.1</b> Composição química .....	34
<b>2.3.2</b> Determinação da capacidade de troca catiônica .....	35
<b>2.3.3</b> Troca iônica com Na <sup>+</sup> e Ca <sup>2+</sup> .....	35
<b>2.3.4</b> Interação da piperazina com as bentonitas .....	38
(i) Interação da piperazina neutra com as bentonitas em meio aquoso .....	38
(ii) Interação da piperazina com as bentonitas pelo método mecanoquímico .....	49
(iii) Interação da piperazina protonada com as bentonitas .....	54
<b>2.3.5</b> Interação da pirazina com as bentonitas .....	58
<b>2.4 CONCLUSÕES</b> .....	<b>62</b>
<b>CAPÍTULO 3 – INTERAÇÃO DA BENTONITA COM AMILORIDA: ENSAIOS DE CARREGAMENTO E EMISSÃO</b> .....	<b>65</b>
<b>3.1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>66</b>
<b>3.2 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>69</b>
<b>3.2.1</b> Materiais .....	69
<b>3.2.2</b> Síntese do híbrido bentonita/amilorida (BENTCaAMIL) e ensaios de emissão .....	70
(i) Estudo cinético .....	70
(ii) Preparação dos fluidos simulados .....	71
(iii) Ensaios de emissão .....	71



3.2.3 Modelo cinético de Peppas e Sahlin 1989 .....	72
<b>3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>74</b>
3.3.1 Caracterização do sistema fármaco/bentonita cálcica .....	74
3.3.2 Ensaio de Emissão .....	78
<b>3.4 CONCLUSÕES .....</b>	<b>80</b>
<b>CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>81</b>
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>82</b>
<b>CAPÍTULO 5 – REFERÊNCIAS .....</b>	<b>84</b>
<b>5. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>85</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1:</b> Folhas tetraédrica e octaédrica .....	04
<b>Figura 1.2:</b> Estrutura da Camada 1:1 e 2:1 .....	04
<b>Figura 1.3:</b> Distorção do hexágono de tetraedros .....	05
<b>Figura 1.4:</b> Ciclo das rochas .....	06
<b>Figura 1.5:</b> Zonas climáticas e formação de argilominerais .....	07
<b>Figura 1.6:</b> Principais utilizações das bentonitas .....	11
<b>Figura 1.7:</b> Os efeitos benéficos de argilas e minerais argilosos .....	12
<b>Figura 1.8:</b> Interações de diferentes forças relativas possíveis encontradas em materiais híbridos.....	13
<b>Figura 1.9:</b> Proposta para a intercalação de íons alquilamônio no espaço interlamelar de esmectitas em diferentes arranjos .....	15
<b>Figura 2.1:</b> Ca-Mt intercalados com (a) 41 moléculas de IM e (b) 19 moléculas de 2-PHIM .....	21
<b>Figura 2.2:</b> Cu-Mt intercaladas com (a) 42 moléculas de IM e (b) 20 moléculas de 2-PHIM .....	22
<b>Figura 2.3:</b> Esquema experimental para o beneficiamento do material .....	26
<b>Figura 2.4:</b> Esquema experimental para a troca iônica .....	27
<b>Figura 2.5:</b> Esquema experimental para a interação das bentonitas com a piperazina e pirazina em meio aquoso a 303 K .....	28
<b>Figura 2.6:</b> Esquema experimental para a interação das bentonitas com as aminas piperazina e pirazina por estado sólido .....	29
<b>Figura 2.7:</b> Difratoograma de raios-X para as amostras de Bentonita antes do processo de remoção de quartzo (BENT0) e após o processo de remoção do quartzo (BENT1) .....	35
<b>Figura 2.8:</b> Difratoogramas de raios – X das bentonitas trocadas com sódio (BENTNa) e trocada com cálcio (BENTCa) .....	36
<b>Figura 2.9:</b> Espectros na região do infravermelho médio das bentonitas trocadas com sódio (BENTNa) e cálcio (BENTCa) .....	37
<b>Figura 2.10:</b> Espectros na região do infravermelho próximo das bentonitas trocadas com sódio (BENTNa) e cálcio (BENTCa) .....	38

<b>Figura 2.11:</b> Isoterma de tempo para a interação da piperazina com a bentonita (a) sódica e (b) cálcica a 303 K em meio aquoso .....	39
<b>Figura 2.12:</b> Ajuste dos dados experimentais do sistema bentonita sódica/piperazina em meio aquoso a 303 K aos modelos cinéticos de (a) pseudo primeira ordem e (b) pseudo segunda ordem .....	40
<b>Figura 2.13:</b> Ajuste dos dados experimentais do sistema bentonita cálcica/piperazina em meio aquoso a 303 K aos modelos cinéticos de (a) pseudo primeira ordem e (b) pseudo segunda ordem .....	40
<b>Figura 2.14:</b> Isotermas de concentração para a interação da piperazina com a bentonita (a) sódica e (b) cálcica em meio aquoso a 303 K .....	42
<b>Figura 2.15:</b> Ajuste dos dados experimentais do sistema bentonita sódica/piperazina em meio aquoso a 303 K aos modelos de (a) Langmuir e (b) Freundlich .....	43
<b>Figura 2.16:</b> Ajuste dos dados experimentais do sistema bentonita cálcica/piperazina em meio aquoso a 303 K aos modelos de (a) Langmuir e (b) Freundlich .....	43
<b>Figura 2.17:</b> Difrátogramas de raios – X para a bentonita (a) sódica (BENTNa) e (b) cálcica (BENTCa) antes e depois da interação com a piperazina (PPZ .....	45
<b>Figura 2.18:</b> MET para as bentonitas (a) sódica e (b) cálcica antes e depois da interação com a piperazina neutra em meio aquoso .....	46
<b>Figura 2.19:</b> Espectros de infravermelho para a bentonita (a) sódica (BENTNa) e (b) cálcica (BENTCa) antes e depois da interação com a piperazina (PPZ) .....	47
<b>Figura 2.20:</b> Mecanismos propostos para a incorporação da piperazina com as bentonitas .....	49
<b>Figura 2.21:</b> Difrátogramas de raios–X para a bentonita (a) sódica e (b) cálcica após reação no estado sólido com a piperazina a temperatura ambiente .....	50
<b>Figura 2.22:</b> MET para a bentonita (a) sódica e (b) cálcica antes e depois da interação com a piperazina pelo método mecanoquímico .....	52
<b>Figura 2.23:</b> Espectros de infravermelho para a bentonita (a) sódica e (b) cálcica após reação no estado sólido com a piperazina a temperatura ambiente .....	52
<b>Figura 2.24:</b> Difrátogramas de raios – X para os sólidos resultantes da incorporação da piperazina protonada em bentonita (a) sódica e (b) cálcica .....	55

<b>Figura 2.25:</b> MET para a bentonita (a) sódica e (b) cálcica antes e depois da interação com a piperazina protonada .....	56
<b>Figura 2.26:</b> Espectros de infravermelho para os sólidos resultantes da incorporação da piperazina protonada na bentonita (a) sódica e (b) cálcica .....	57
<b>Figura 2.27:</b> Interação proposta para a incorporação da piperazina protonada com as bentonitas .....	58
<b>Figura 2.28:</b> Difratogramas de raios – X para a interação da pirazina na bentonita (a) sódica e cálcica em pH 0 e 298 K .....	60
<b>Figura 2.29:</b> Espectros de infravermelho para a interação da pirazina na bentonita (a) sódica e cálcica em pH 0 e 298 K .....	61
<b>Figura 3.1:</b> Fatores que influenciam a ação terapêutica dos sistemas de liberação de fármacos modificados .....	67
<b>Figura 3.2:</b> Mecanismo de liberação controlada de fármaco em Mt e absorção no organismo .....	68
<b>Figura 3.3:</b> Estrutura da amilorida e seu respectivo pKa .....	69
<b>Figura 3.4:</b> Esquema experimental para a interação/carregamento da bentonita cálcica com o cloridrato de amilorida .....	71
<b>Figura 3.5:</b> Esquema experimental para os ensaios de emissão da BENTCaAMIL .....	72
<b>Figura 3.6:</b> Isoterma de tempo para a interação da bentonita cálcica com a amilorida .....	74
<b>Figura 3.7:</b> Ajuste dos dados experimentais do sistema bentonita cálcica/piperazina em meio aquoso aos modelos cinéticos de (a) pseudo primeira ordem (b) pseudo segunda ordem a 298 K .....	75
<b>Figura 3.8:</b> Difratogramas de raios – X para a bentonita cálcica antes (BENTCa) e depois (BENTCaAMIL) da interação com a amilorida .....	76
<b>Figura 3.9:</b> Espectros de infravermelho para o fármaco e a bentonita cálcica antes (BENTCa) e depois (BENTCaAMIL) da interação com a amilorida .....	77
<b>Figura 3.10:</b> Mecanismo de interação entre a bentonita e a amilorida.....	77
<b>Figura 3.11:</b> Curvas de emissão da amilorida em bentonita cálcica nos fluidos SGF, SBF, SIF a 310 K .....	78
<b>Figura 3.12:</b> Ajuste linear dos dados experimentais com o modelo de Krosmeier Pepas nos fluidos SGF, SBF e SIF a 310 K .....	79
<b>Figura 3.13:</b> DRX para os sólidos após os ensaios de emissão da amilorida nos fluidos SGF, SBF, SIF a 310 K .....	80

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.1:</b> Classificação dos silicatos .....	02
<b>Tabela 1.2:</b> Classificação dos filossilicatos hidratados planares .....	03
<b>Tabela 1.3:</b> Classificação das argilas .....	06
<b>Tabela 1.4:</b> Espécies dioctaédricas e trioctaédricas pertencentes ao grupo das esmectitas com suas respectivas fórmulas idealizadas .....	10
<b>Tabela 2.1:</b> Interações pelo método mecanoquímico com argilominerais .....	23
<b>Tabela 2.2:</b> Composição química da Bentonita .....	34
<b>Tabela 2.3:</b> Parâmetros obtidos a partir do ajuste dos dados experimentais dos sistemas bentonitas/piperazina aos modelos cinéticos de pseudo primeira ordem e pseudo segunda ordem .....	41
<b>Tabela 2.4:</b> Parâmetros para os modelos de adsorção para os sistemas bentonitas/piperazina obtidas a 303 K em meio aquoso .....	44
<b>Tabela 2.5:</b> Resultados da análise elementar de CHN para os híbridos de bentonita sódica com piperazina obtidos por estado sólido a temperatura ambiente .....	50
<b>Tabela 2.6:</b> Resultados da análise elementar de CHN para os híbridos de bentonita sódica e cálcica com piperazina protonada a 298 K .....	54
<b>Tabela 2.7:</b> Valores de incorporação das aminas nas bentonitas pelas diversas rotas de síntese .....	62
<b>Tabela 2.8:</b> Valores de espaçamento basal antes e depois da incorporação das aminas nas bentonitas pelas diversas rotas de síntese .....	63
<b>Tabela 3.1:</b> Estudos interação/liberação argilomineral-fármaco .....	66
<b>Tabela 3.2:</b> Parâmetros para os modelos cinéticos do sistema bentonita cálcica/piperazina em meio aquoso .....	75

## LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

a.C – Antes de Cristo  
AMIL - Amilorida  
ATR – Reflectância total atenuada  
BENT - Bentonita  
BENTCa – Bentonita cálcica  
BENTCaPPZ – bentonita cálcica incorporada com piperazina  
BENTCaPPZES - bentonita sódica incorporada com piperazina no estado sólido  
BENTNa – Bentonita sódica  
BENTNaPPZ – bentonita sódica incorporada com piperazina  
BENTNaPPZES – bentonita sódica incorporada com piperazina no estado sólido  
BSA – Albumina do soro bovino  
CHN - Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio  
CTC - Capacidade de troca catiônica  
d.C – Depois de Cristo  
DRX - Difractometria de raios – X  
DTA - Análise térmica diferencial  
DTG - Termogravimetria diferencial  
FRX - Fluorescência de raios – X  
FTIR - Infravermelho com transformada de Fourier  
IUPAC - União Internacional de Química Pura e Aplicada  
MET - Microscopia eletrônica de transmissão  
Mt - Montmorillonita  
Mt-Ca – Montmorillonitas cálcica  
Mt-Cu - Montmorillonitas cúprica  
Mt-Fe - Montmorillonita férrica  
Mt-K – Montmorillonita potássica  
Mt-Mg – Montmorillonita magnésica  
Mt-Na – Montmorillonita sódica  
NIR – Infravermelho próximo  
Oa - Oxigênio apical  
Ob - Oxigênio basal  
pH - Potencial hidrogeniônico

ppm - Concentração em partes por milhão  
PPZ - Piperazina  
PRZ - Pirazina  
rpm - Rotação por minuto  
SBF - Flúido corpóreo simulado ou “simulated body fluid”  
SGF - Flúido gástrico simulado ou “simulated gastric fluid”  
SIF - Flúido intestinal simulado ou “simulated intestinal fluid”  
TG - Termogravimetria  
u.a. - Unidade arbitrária  
UV – Radiação ultravioleta  
UV-Vis - Radiação na região do ultravioleta-visível

## RESUMO

O termo bentonita designa as argilas brutas contendo pelo menos 50% de esmectitas e particularmente montmorillonita. As esmectitas possuem características como: estrutura lamelar, capacidade de troca iônica, variabilidade da composição química e da carga elétrica das lamelas, que determinam as propriedades nas interações com substâncias orgânicas e inorgânicas. As alterações nas propriedades físicas e químicas desses materiais após a intercalação de compostos orgânicos tem chamado atenção devido à vasta aplicabilidade apresentada por esses híbridos. Moléculas orgânicas polares, como aminas, podem substituir as moléculas de água, que ocupam o espaço interlamelar, resultando em materiais organofílicos. Dentro dessa perspectiva, foram obtidos híbridos de intercalação bentonitas/aminas utilizando bentonitas trocadas com cátions de sódio e cálcio. Neste caso foram utilizadas duas diaminas cíclicas de importância farmacológica, uma alifática, piperazina (PPZ) e uma aromática, pirazina (PRZ) para a formação de híbridos por diversas rotas de síntese. Em seguida o fármaco cloridrato de amilorida, que tem em sua estrutura o anel pirazínico, foi carregado na amostra cálcica da bentonita para consequentes ensaios de emissão. As técnicas de caracterização como, DRX, IV, MET, entre outros, comprovaram a eficiência em todos os casos. Sendo assim, os resultados indicam uma possível aplicação desses híbridos para obtenção de complexos metálicos, bem como o uso destes sistemas para ensaios de emissão controlada tendo em vista que a PPZ tem propriedades farmacológicas, enquanto a PRZ é uma molécula base para diversos fármacos, como a amilorida, por exemplo.

**Palavras-chave:** Bentonitas, Aminas, Híbridos Inorgânico-orgânicos, Intercalação, Fármaco.



## ABSTRACT

The bentonite term designates gross clays containing at least 50% of smectite and particularly montmorillonite. The smectite have features like lamellar structures, ion exchange capacity, variability of the chemical composition and the electrical charge of the lamellae, which determine the properties in interactions with organic and inorganic substances. Changes in physical and chemical properties of these materials after intercalation of organic compounds has drawn attention due to wide applicability by these hybrids. polar organic molecules such as amines, may replace the water molecules that occupy the interlayer space, resulting in organofílicos materials. Within this perspective, we obtained hybrid bentonite intercalation / amines using bentonite exchanged with sodium and calcium cations. In this case we have used two cyclic diamines of pharmacological importance, an aliphatic, piperazine (PPZ) and an aromatic, pyrazine (PRZ) for hybrid formation by several synthesis routes. Then the drug amiloride hydrochloride, which has in its structure the pyrazine ring is loaded in calcium bentonite sample for subsequent emissions testing. The characterization techniques such as, XRD, IR, TEM, inter alia, the efficiency in all cases. Thus, the results indicate a possible application of such hybrids for obtaining the metal complexes and the use of these systems for controlled emission tests in view of the PPZ have pharmacological properties while PRZ is a base molecule for various drugs, such as amiloride, for example.

**Keywords:** Bentonite, Amines , Hybrid Inorganic -organic , Intercalation , Drugs.

## **OBJETIVOS**

### **(i) Objetivos Geral**

Estudar a interação de amins cíclicas, bases para fármacos, com bentonitas por diversas rotas de síntese e avaliar ensaios de emissão do cloridrato de amilorida incorporado na matriz da bentonita.

### **(ii) Objetivos Específicos**

- Sintetizar híbridos de bentonitas com amins cíclicas, em meio aquoso nas formas neutras e protonadas.
- Sintetizar híbridos por reação de estado sólido.
- Caracterizar os sólidos por DRX, CHN, IV, e MET.
- Estudar as interações dessas espécies com a estrutura do material.
- Avaliar a cinética de interação bentonita/amina bentonita/fármaco.
- Aplicar os estudos anteriores para avaliar ensaios de emissão bentonita/amilorida.

# Capítulo 1


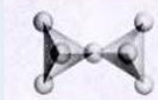




*Fundamentação Teórica*

## 1. FUDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 1.1 Silicatos

Os silicatos são compostos que possuem alta estabilidade e que possuem como principais unidades estruturais tetraedros de silício coordenados a oxigênios,  $(\text{SiO}_4)^{4-}$  e em alguns casos, octaedros em que um cátion metálico, que geralmente é  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ou  $\text{Fe}^{3+}$ , estão coordenados a oxigênios. Estes compostos são muito importantes dada às suas propriedades e abundância, tendo em vista que cerca de 25% dos minerais conhecidos e 40% dos minerais comuns são silicatos dominantes na crosta terrestre em conjunto com outros óxidos, (FONSECA et al., 2003). Dependendo da formação geológica, a qual implica na polimerização das unidades estruturais, os silicatos podem se apresentar em diferentes arranjos como tetraedros independentes, múltiplos, cadeias simples, arranjo tridimensional, etc. como mostra a Tabela 1.1 (SOUZA, 1975 apud FONSECA et al., 2003):

Tabela 1.1: Classificação dos silicatos.

Classe	Arranjo dos tetraedros $\text{SiO}_4$	Estrutura
Nesosilicatos	Isolados	
Sorosilicatos	Duplos	
Ciclossilicatos	Anéis	
Inossilicatos	Cadeias simples ou duplas	
Filossilicatos	Folhas	
Tectossilicatos	Estruturas tridimensionais	

Adaptado de FONSECA et al., 2003.

Dentre as seis classes, a classe dos filossilicatos possui grande relevância tendo em vista que estes compostos são os principais constituintes dos argilominerais

e também pelo fato de que o seu arranjo estrutural permite a inserção de espécies químicas orgânicas ou inorgânicas. Este tipo de modificação dos filossilicatos resulta na síntese de compostos híbridos, com vasto campo aplicativo.

Os filossilicatos podem ser encontrados na natureza ou serem sintetizados em laboratório (BERGAYA & LAGALY, 2013) e são classificados basicamente tomando como critérios a estrutura lamelar (planar e não planar), tipo de arranjo cristalino, carga e ocupação dos sítios octaédricos (Tabela 1.2).

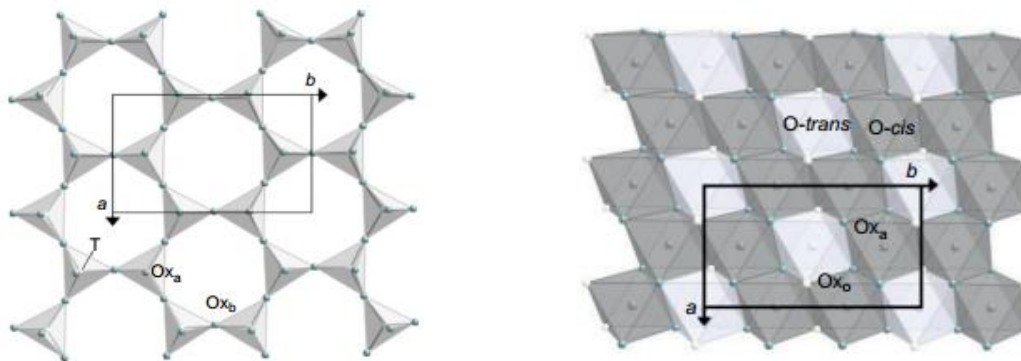
Tabela 1.2: Classificação dos filossilicatos hidratados planares; onde x é a carga da lamela.

Material	Grupo	Caráter Octaédrico	Espécies
Argilominerais 1:1 Nenhum ou somente H <sub>2</sub> O; x ≈ 0	Serpentina- Caulinita	Di	Dickita, halloisita (planar), caulinita, nacrita.
		Tri	Amesita, berthierina, brindleyita, cronstedtita, fraipontita, kellyita, lizardita, nepouita
		Di – Tri	Odinita
Argilominerais 2:1 Nenhum; x ≈ 0	Talco-Pirofilita	Di	Kerolita, pimelita, talco, willemsita
		Tri	Ferripirofilita, pirofillita
Hidratados com cátion trocável; x ≈ 0.2–0.6 (-)	Esmectita	Di	Beidellita, montmorillonita, nontronita, Volkonskoita
		Tri	Hectorita, saponita, sauconita, stevensita, swinefordita.
Hidratados com cátions trocáveis; x ≈ 0.6–0.9 (-)	Vermiculita	Di	Vermiculita dioctaédrica
		Tri	Vermiculita trioctaédrica
Não hidratados com cátions trocáveis monovalentes x ≈ 0.6–1.0 (-)	Mica Verdadeira	Di	Celadonita, illita, glauconita, muscovita, paragonita, etc.
		Tri	Biotita, lepidolita, phlogopita, etc.
Não hidratados com cátions trocáveis divalentes x ≈ 1.8–2.0 (-)	Mica Frágil	Di	Margarita
		Tri	Anandita, bityita, clintonita, kinoshitalita
Hidróxidos com folhas variáveis	Clorita	Di	Donbassita
		Tri	Baileycloro, chamosita, clinocloro, nimita, pennantita
		Di-Tri	Cookeita, sudoita
Regular e interestratificados argilominerais 2:1		Di	Rectorita, tosudita
		Tri	Aliettita, corrensita, hidrobiotita, kulkeita

Adaptado de BERGAYA & LAGALY, 2013.

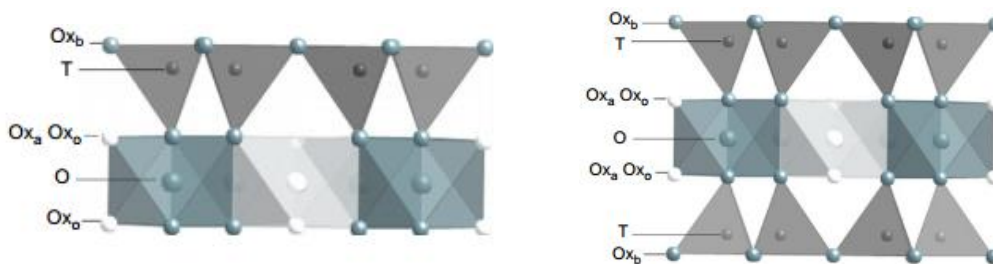
Os filossilicatos podem apresentar estrutura 1:1 ou 2:1; as estruturas 1:1 são compostas por uma folha tetraédrica ligada a uma folha octaédrica (T:O), enquanto as estruturas 2:1 apresentam uma folha octaédrica cercada por duas folhas tetraédricas (T:O:T). Na folha tetraédrica um cátion T (geralmente  $\text{Si}^{4+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$ ) está ligado a quatro átomos de oxigênio ligados a tetraedros adjacentes através dos vértices dos oxigênios basais formando um hexágono bidimensional. Na folha octaédrica um cátion M (predominantemente  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ) é ligado a seis átomos de oxigênio, a conexão entre os octaedros se faz através das arestas tendo uma simetria também hexagonal ou pseudohexagonal. As folhas tetraédricas e octaédricas são conectadas entre si através dos oxigênios apicais do tetraedro com o oxigênio, denominado octaédrico aniônico, da folha octaédrica, Figuras 1.1 e 1.2 (BRIGATTI et al., 2013).

Figura 1.1: Folhas tetraédrica e octaédrica. A folha tetraédrica. T, cátions tetraédricos;  $\text{Ox}_a$ , átomos de oxigênio apical;  $\text{Ox}_b$ , átomos de oxigênio basal. a e b se referem aos parâmetros de célula unitária.



BRIGATTI et al., 2013 p. 22

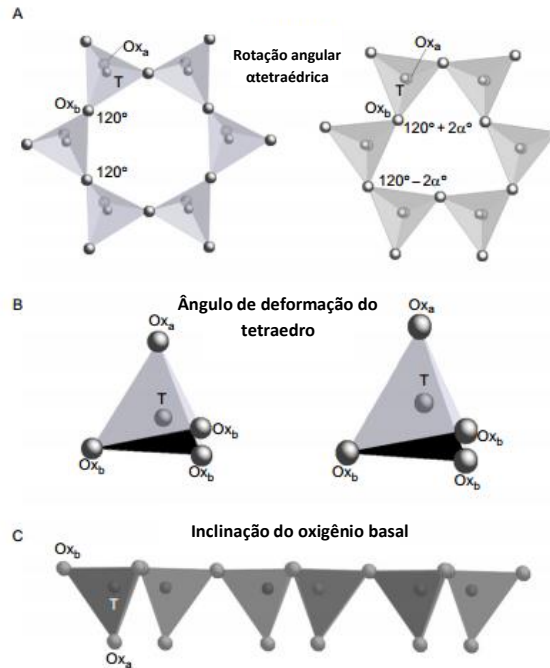
Figura 1.2: Estrutura da Camada 1:1 e 2:1  $\text{Ox}_b$ , átomos de oxigênio basal; T, cátion tetraédrico; O, cátions octaédricos;  $\text{Ox}_a$ , átomos de oxigênio apical;  $\text{Ox}_o$ , ânions octaédricos (OH, F, Cl).



BRIGATTI et al., 2013 p. 23

Entretanto os hexágonos formados em cada folha podem sofrer deformações graças ao rearranjo necessário para a conexão entre folhas tetraédricas com as octaédricas (Figura 1.3).

Figura 1.3: Distorção do hexágono de tetraedros



BRIGATTI et al., 2013 p. 26

## 1.2 Argilas e argilominerais

### 1.2.1 Definição e classificação

As argilas são silicatos constituídos essencialmente por argilominerais, podendo conter outros minerais não argilosos, além de matéria orgânica e outras impurezas. As argilas são de ocorrência natural, abundantes, apresentam granulometria menor ou igual a  $2 \mu\text{m}$  (GOMES, 1986) e são classificadas nas categorias da Tabela 1.3. Os argilominerais, por sua vez, são compostos principalmente de filossilicatos e sedimentos, possuem granulometria fina e permite plasticidade às argilas, podendo endurecer se submetidos à queima.



Tabela 1.3: Classificação das argilas.

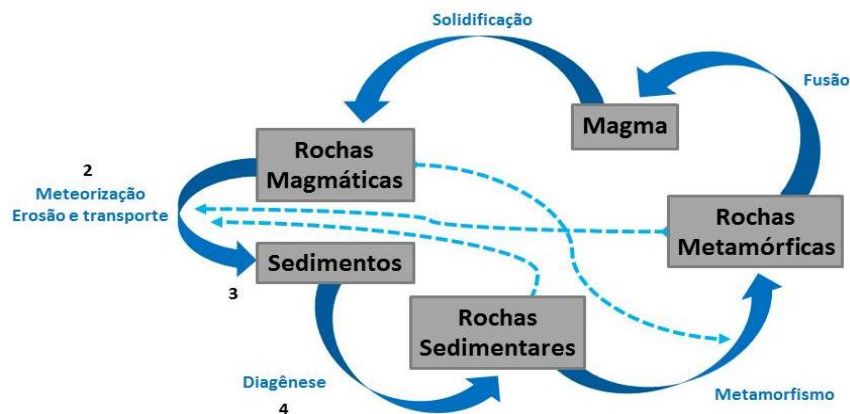
Nomes atuais das argilas	Origem	Principal mineral constituinte
Argilas Esféricas	Sedimentares	Caulinita
Bentonitas	Rocha Vulcânica	Montmorillonita
Barro Comum	Sedimentar ou Intemperismo	Ilita/Esmectita Minerais de Folhas Mistas
Argilas Porcelanadas	Hidrotermal	Caulinitas

Adaptado de BERGAYA & LAGALY, 2013.

### 1.2.2 Formação Geológica

As argilas se formam na superfície ou próximo da superfície da crosta terrestre e podem ser levadas para profundidades frente a fenômenos próprios do ciclo das rochas (Figura 1.4) (GOMES, 1986). As rochas chegam a superfície através de erupções vulcânicas ou pelo movimento de placas tectônicas, que geram o movimento da crosta. Em seguida as rochas, já expostas, sofrem a ação de agentes intempéricos formando sedimentos que são arrastados, geralmente pela água, e depositados em bacias sedimentares (GOMES, 1986). Se a composição do solo ou as condições forem alteradas, argilominerais variados serão formados, o que resulta em alterações tanto na composição química como na estrutura do material (MILLOT, 1970 apud GALÁN & FERREL, 2013).

Figura 1.4: Ciclo das rochas.

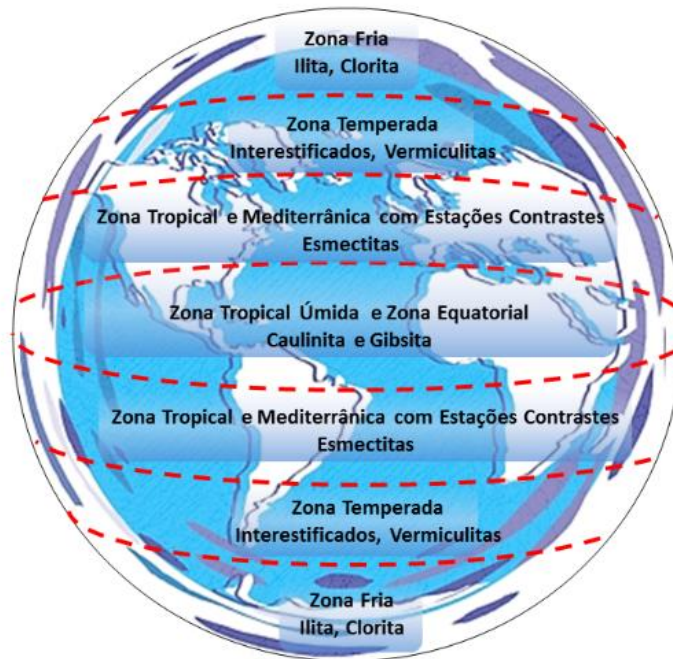


Adaptado de MILLOT, 1979 apud GOMES, 1986.



A formação dos argilominerais também pode ser vislumbrada de acordo com as zonas climáticas do planeta (Figura 1.5).

Figura 1.5: Zonas climáticas e formação de argilominerais.



Adaptado de MILLOT, 1979 apud GOMES, 1986.

Na zona fria há formação predominante de ilita e clorita, em zonas temperadas interestificados e vermiculita, em zonas tropicais e mediterrânicas há formação predominante de esmectitas e na zona tropical úmida e zona equatorial caulinita e gipsita. Valendo salientar, contudo que as fronteiras das zonas climáticas podem ser contrariadas por ação de microclimas, por influência da proximidade de mares e oceanos ou outros fatores que modifiquem o clima (GOMES, 1986).

### 1.2.3 Histórico

Os argilominerais são utilizados pela humanidade desde a idade primitiva (BERGAYA & LAGALY, 2013).<sup>1</sup> O arranjo estrutural, sua blindagem contra a luz solar, sua alta capacidade de adsorção e capacidade de interação com outras espécies químicas podem ter tornado as argilas fundamentais para a evolução da vida no planeta (BERNAL, 1949 apud BRACK, 2013).

O uso da cerâmica, por sua vez, esteve presente na história da humanidade desde a antiguidade, graças à descoberta do fogo e a curiosidade do ser humano ao observar as mudanças nas propriedades do solo submetido ao calor (SANTOS, 1989). O tijolo observado historicamente na construção por alguns povos da antiguidade como gregos, romanos, egípcios, árabes, dentre outros, elucida o uso milenar das argilas pelo homem (MÜLLER et al., 1990 apud LOPES, 2005).

A civilização Maia (2000 a.C. – 250 d.C.) usava um pigmento conhecido como azul maia para tingir murais e cerâmicas. Os estudos a cerca do azul maia (maya blue) apontou que o pigmento é um híbrido orgânico/inorgânico composto de palygorsquita (argilomineral) mais o corante índigo (OLPHEN, 1966; LIMA, 2012 & SHEPARD et al., 1962 apud ZHANG, 2015). A palygorsquita é um filossilicato fibroso com alta área superficial e capacidade de troca moderada, age como bom adsorvente (WU, 2011 & GALÁN, 1996 apud MA, 2015). A formação desse híbrido então traz uma alta estabilidade para o azul maia, o qual não se decompõe em altas temperaturas, sob umidade, em meio a radiação UV, etc. por milhares de anos (ZHANG, 2015).

Desde os tempos pré-históricos, os seres humanos têm usado argilas para fins terapêuticos. Há indícios de que o *Homo erectus* e *Homo neanderthalensis* usaram ocres misturado com água e tipos diferentes de argilas para curar feridas, acalmar irritações, como um método de limpeza de pele, etc. Isso pode ter ocorrido devido à observação de seus animais, os quais utilizavam instintivamente minerais para tais fins (CARRETERO, GOMES, TATEO, 2013).

---

<sup>1</sup>Sobre a criação do mundo em Gênesis no antigo testamento: “O Senhor Deus formou, pois, o homem do barro da terra, e inspirou-lhe nas narinas um sopro de vida e o homem se tornou um ser vivente”. (GÊNESIS II; versículo 7). A evolução também incita a importância das argilas para o desenvolvimento de moléculas prebióticas para a origem da vida no planeta terra (BERGAYA & LAGALY, 2013).

Atualmente, os filossilicatos são considerados como materiais do século XXI e atraem interesse de pesquisadores do mundo inteiro por serem abundantes, baratos e terem aplicabilidade diversificada (BERGAYA & LAGALY, 2013).

### 1.3 Bentonitas/Esmectitas

O termo bentonita designa as argilas brutas contendo pelo menos 50% de esmectitas e particularmente montmorillonita (BERGAYA, JABER, LAMBERT, 2011), contudo tecnologicamente as argilas esmectíticas são denominadas bentonitas (SANTOS, 1992 apud MENEZES et al., 2009).

As esmectitas são filossilicatos com estrutura lamelar 2:1; com arranjo T:O:T e carga negativa da lamela ( $x \approx 0,2 - 0,6$ ) em suas camadas neutralizadas por cátions trocáveis hidratados. A carga negativa se dá por substituições estruturais de cátions tetravalentes ( $M^{4+}$ ) por trivalentes ( $M^{3+}$ ) na folha tetraédrica ou cátions trivalentes ( $M^{3+}$ ) por bivalentes ( $M^{2+}$ ) na folha octaédrica, deixando a superfície com excesso de carga negativa (BRIGATTI et al., 2013). Estes filossilicatos possuem, portanto, alta capacidade de troca catiônica (CTC),<sup>2</sup> essa propriedade permite a troca dos íons interlamelares por outros cátions metálicos ou organocátions.

As esmectitas podem ser classificadas pela natureza de sua camada octaédrica (dioctaédrica ou trioctaédrica), cátion octaédrico predominante e densidade de carga na camada. As composições das principais esmectitas são apresentadas na Tabela 1.4 (BRIGATTI et al., 2013). Nas fórmulas idealizadas apresentadas na Tabela 1.4  $x$  e  $y$  se referem às substituições nas camadas tetraédricas e octaédricas, respectivamente, e não estão limitadas a um único tipo de sítio. Para a montmorillonita (Mt), onde idealmente existem apenas substituições octaédricas, uma pequena quantidade de substituições tetraédricas pode ocorrer, dando origem a uma grande variedade de Mt com um caráter beidelítico mais ou menos pronunciado.

Os cátions hidratados trocáveis, presentes na região interlamelar das esmectitas, são estabilizados por atração eletrostática com a carga negativa da superfície das lamelas. Os cátions interlamelares mais comuns são  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ , etc., esta variação pode gerar diversas modificações nas propriedades das

---

<sup>2</sup>A capacidade de troca catiônica, geralmente, é expressa em meq/100g ou cmol(+)  $kg^{-1}$  de argilomineral e pode ser determinada por diversos métodos (BRIGATTI et al., 2013).

esmetitas, tais como capacidade de intumescimento, CTC, distância interlamelar, etc. (AIT-AKBOUR, 2015 apud WU, 2015). O Na<sup>+</sup> e Li<sup>+</sup>, por exemplo, tem maior hidratação dentro da lamela, enquanto o K<sup>+</sup> hidrata menos que os dois, ficando assim mais próximo das camadas, diminuindo a propriedade de inchamento (WU et al., 2015). Além da troca catiônica, as moléculas de água interlamelar podem ser substituídas por moléculas orgânicas neutras, trazendo a hidrofobicidade ao argilomineral (BRIGATTI et al., 2013).

Tabela 1.4: Espécies dioctaédricas e trioctaédricas pertencentes ao grupo das esmetitas com suas respectivas fórmulas idealizadas.

Série dioctaédrica	Série trioctaédrica
Montmorillonita <sup>a</sup> (MMT) ${}^{\text{IV}}(\text{Si}_4){}^{\text{VI}}(\text{Al}_{2-y}\text{Mg}_y)\text{O}_{10}(\text{OH})_2(\text{M}^{\text{n}+})_{y/n}$	Hectorita <sup>a</sup> (Ht) ${}^{\text{IV}}(\text{Si}_4){}^{\text{VI}}(\text{Mg}_{3-y}\text{Li}_y)\text{O}_{10}(\text{OH})_2(\text{M}^{\text{n}+})_{y/n}$
<sup>a</sup> Bentonita: nome comercial da argila contendo ao menos 50% de MMT (ou outra esmetita)	<sup>a</sup> Laponita e fluoro-Ht são Ht sintéticas (na fluoro-Ht, os íons OH <sup>-</sup> são trocados por F <sup>-</sup> )
Beidelita (Bd) ${}^{\text{IV}}(\text{Si}_{4-x}\text{Al}_x){}^{\text{VI}}(\text{Al}_2)\text{O}_{10}(\text{OH})_2(\text{M}^{\text{n}+})_{x/n}$	Saponita (Sap) ${}^{\text{IV}}(\text{Si}_{4-x}\text{Al}_x){}^{\text{VI}}(\text{Mg}_3)\text{O}_{10}(\text{OH})_2(\text{M}^{\text{n}+})_{x/n}$
Outras espécies com cátion octaédrico diferente de Al ou Mg	
Nontronita ${}^{\text{IV}}(\text{Si}_{4-x}\text{Al}_x){}^{\text{VI}}(\text{Fe}_2)\text{O}_{10}(\text{OH})_2(\text{M}^{\text{n}+})_{x/n}$	Stevensita ${}^{\text{IV}}(\text{Si}_4){}^{\text{VI}}(\text{Mg}_{3-y}\square_y)\text{O}_{10}(\text{OH})_2(\text{M}^{\text{n}+})_{y/n}$ (□ representa uma vacância)
Volkonskoita ${}^{\text{IV}}(\text{Si}_{4-x}\text{Al}_x){}^{\text{VI}}(\text{Cr}_2)\text{O}_{10}(\text{OH})_2(\text{M}^{\text{n}+})_{x/n}$	Sauconita ${}^{\text{IV}}(\text{Si}_{4-x}\text{Al}_x){}^{\text{VI}}(\text{Zn}_3)\text{O}_{10}(\text{OH})_2(\text{M}^{\text{n}+})_{x/n}$

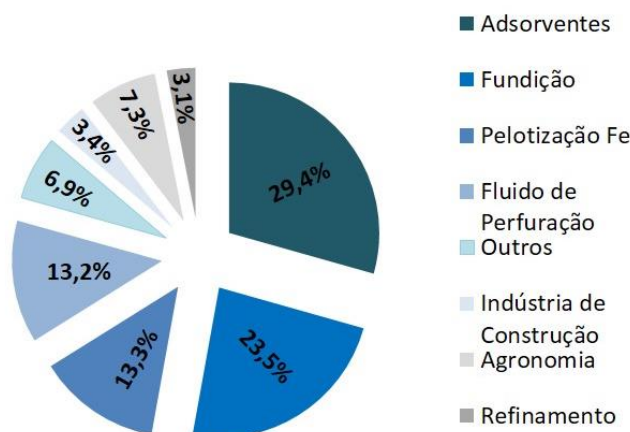
Normalmente, para esmetitas, há uma preferência para cátions inorgânicos maiores sobre os pequenos, e de cátions de valência mais elevada com os de menor. No entanto, a seletividade de um argilomineral particular para um cátion particular não é uma questão simples e depende, de fato, em várias propriedades físico-químicas dos cátions: a sua interação com a superfície da argila, a sua polarizabilidade (caráter básico e ácido/duro e mole), e assim por diante, bem como as propriedades da matriz de argila, relativamente à sua estrutura mineralógica e incluindo a distribuição heterogênea da carga, a heterogeneidade dos locais de superfície de energia, devido à inacessibilidade site de agregação, (BERGAYA, JABER, LAMBERT, 2011).

### 1.3.1 Propriedades e aplicações

As características das esmectitas são justificadas por suas propriedades, dentre elas estão: suas camadas com dimensões estruturais em nanômetros ( $\approx 1$  nm), densidade de carga negativa graças às substituições isomórficas nos sítios tetraédricos e/ou octaédricos (esmectita  $\approx 0,2-0,6$ ), a existência de diversos tipos de superfícies (interna e externa), capacidade de troca catiônica (CTC= 80-100 meq/100g), facilidade com que as superfícies podem ser modificadas (adsorção, intercalação, troca iônica), dentre outras (BERGAYA & LAGALY, 2013) (BRIGATTI et al., 2013).

Os principais usos envolvendo esmectitas se baseiam nas reações ocorrentes na região interlamelar (BRIGATTI et al., 2013.). As aplicações clássicas para estes filossilicatos são inúmeras como perfuração de poços de petróleo, clarificação de óleos, adsorvente de dejetos de animais domésticos, aplicação na indústria de tintas, na indústria farmacêutica e de cosméticos, despoluentes ambientais, dentre outros (HARVEY & LAGALY, 2013). No que refere à aplicação industrial, as principais estão detalhadas na Figura 1.6.

Figura 1.6: Principais utilizações das bentonitas



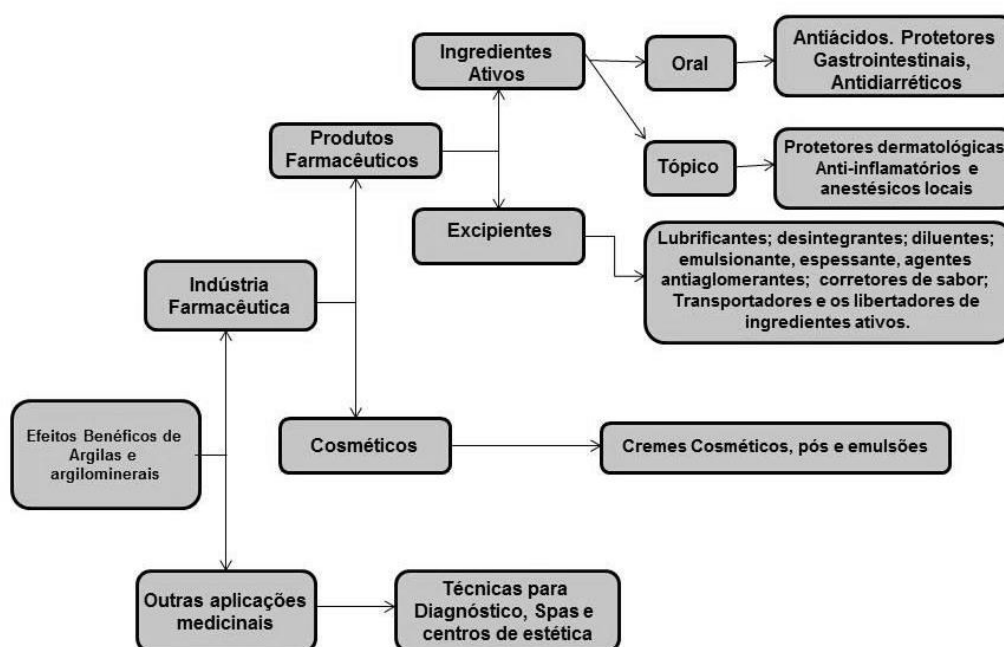
Adaptado de HARVEY & LAGALY, 2013

Na indústria farmacêutica, cerca de 30 minerais são usados, e mais alguns análogos sintéticos, uma vez que é geralmente mais econômico sintetizá-los do que extrair e purificar os minerais de ocorrência natural. Os argilominerais são uma

exceção notável, porque a sua síntese é difícil e cara (CARRETERO, GOMES, TATEO, 2013). Embora o volume de mercado de argilominerais para uso farmacêutico seja pequeno, o valor acrescentado é significativo, uma vez que o preço pode ser até 10 vezes maior do que os mesmos minerais dedicados a outros usos (LOPEZ GALINDO et al., 2007 apud CARRETERO, GOMES, TATEO, 2013).

As esmectitas são utilizadas como excipientes em produtos farmacêuticos são caulinita, talco, paligorsquita, sepiolita, e esmectitas (montmorilonita, saponita e hectorita) em que destacam-se os usos apresentados na Figura 1.7 como (i) lubrificantes para facilitar a fabricação de comprimidos; (ii) agentes desintegrantes; (iii) diluentes e aglutinantes; (iv) emulsificantes, espessantes e antiespumantes; (v) corretores de sabor; transportadores e (vi) e liberadores de ingredientes ativos que facilitam a biodisponibilidade do fármaco.

Figura 1.7: Os efeitos benéficos de argilas e minerais argilosos.



Adaptado de CARRETERO, GOMES, TATEO, 2013.

#### 1.4 Métodos de modificação química

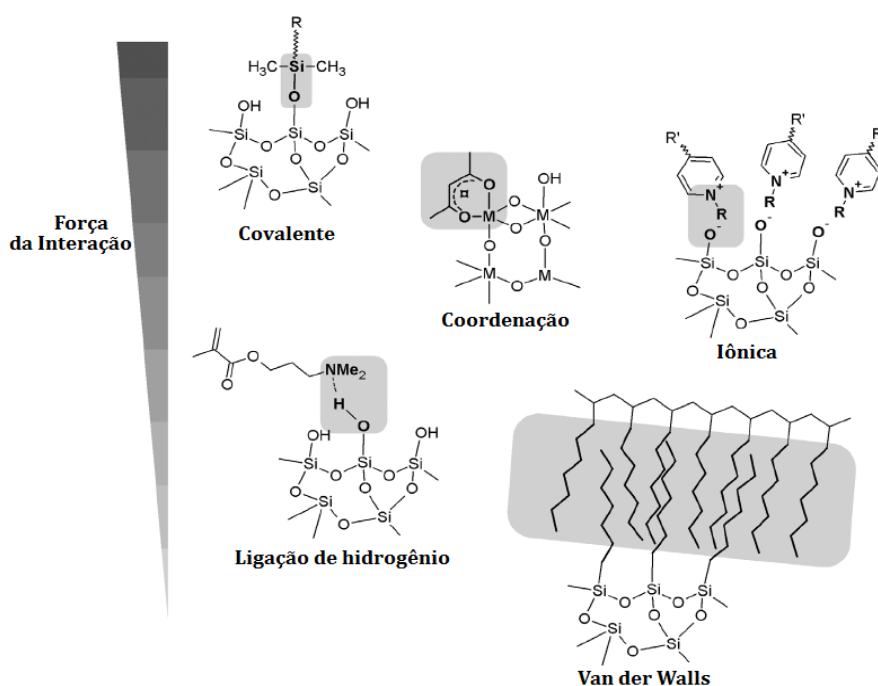
Os argilominerais, devido às suas características, apresentam comportamento físico-químico especial que determina as propriedades de suas superfícies e,



consequentemente, suas interações com substâncias orgânicas e inorgânicas (RUIZ-HITZKYET et al, 2004; RUIZ-HITZKY et al, 2005). Várias rotas podem ser empregadas para a modificação de argilominerais como adsorção, troca iônica com cátions orgânicos e inorgânicos, ligações de ânions orgânicos e inorgânicos (principalmente nas extremidades), intercalação de compostos orgânicos, reações com ácidos, pilarização, polimerização intra e interparticular, desidroxilação, delaminação e reagregação no caso das esmectitas (BERGAYA & LAGALY, 2001 apud PAIVA, 2008).

As espécies orgânicas ou inorgânicas podem interagir com a matriz sólida por diferentes formas como ligações covalentes, ligações de hidrogênio, interação íon-dipolo, transferência de carga e forças de Van der Waals, entre outras (Figura 1.8), resultando na formação de materiais híbridos, os quais apresentam características e estabilidade distintas da matriz do silicato precursora. (RUIZ-HITZKYET et al., 2004; RUIZ-HITZKY et al., 2005).

Figura 1.8: Interações de diferentes forças relativas possíveis encontradas em materiais híbridos



Adaptado de MEUNIER, 2005.

#### 1.4.1 Reações de moléculas orgânicas com bentonitas

Diversas reações podem ocorrer na região interlamelar das bentonitas como, por exemplo, moléculas orgânicas polares ou apolares podem substituir a água interlamelar. Os cátions interlamelares podem ser trocados por cátions orgânicos como, por exemplo, os sais de amônio resultando nas denominadas argilas organofílicas, com destaque para as aplicações industriais (PAIVA et al., 2008). Tendo em vista, portanto, a diversidade de reações das espécies orgânicas com bentonita, será dada ênfase aos tipos principais de processos interativos que envolvem intercalação de espécies orgânicas.

##### 1.4.1.1 Intercalação

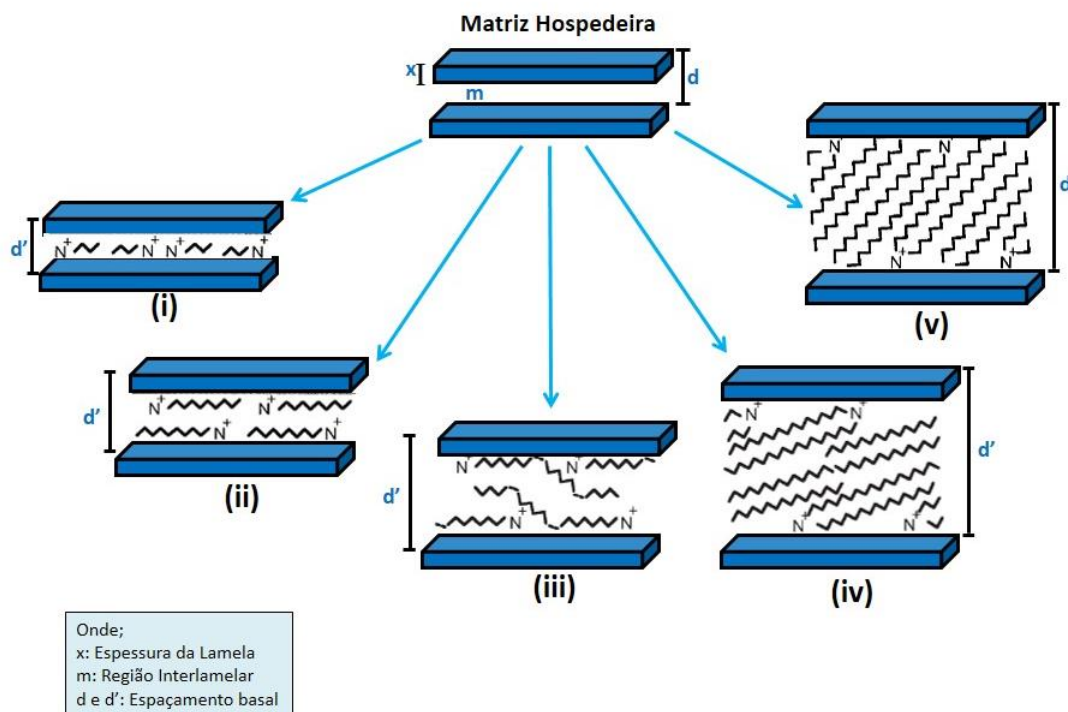
A intercalação é uma reação, em geral, reversível, que envolve a inserção de um material em uma espécie hospedeira, causando modificações na sua estrutura. A intercalação pode referir-se à inserção em estruturas com uma, duas ou três dimensões tendo os hóspedes uma distribuição pré-determinadas pela estrutura do material hospedeiro (IUPAC, 2014)<sup>3</sup>. No caso de intercalação de íons de alquilamônio em esmectitas, a espécie hóspede pode se acomodar na matriz lamelar de formas variadas em diferentes orientações, Figura 1.9.

---

<sup>3</sup> Vários materiais como argilominerais, fosfatos, grafite, hidróxidos duplos, óxidos metálicos, etc. são conhecidos como materiais hospedeiros para reações de intercalação (OGAWA & KURODA, 1995).



Figura 1.9: Proposta para a intercalação de íons alquilamônio no espaço interlamelar de esmectitas em diferentes arranjos: (i) monocamada, (ii) bicamada, (iii) pseudo-tricamada, e (iv, v) tipo parafina.



Adaptado de LAGALY, 2013.

O arranjo de organocátions intercalados depende da carga da lamela e do comprimento da cadeia, por exemplo, os íons alquilamônio de cadeia curta são dispostos em monocamadas (i), íons de cadeia mais longa em camadas duplas com os eixos da cadeia paralelos às camadas de silicato (ii). A disposição em monocamada resulta um espaçamento basal de cerca de 1,4 nm enquanto que a bicamada de 1,8 nm. Estruturas de três camadas (iii) de cadeias distorcidas são observadas em esmectitas altamente carregadas e/ou cátions longos resultando em espaçamento basal em torno de 2,2 nm. Arranjos do tipo parafina (iv) (v) no espaço interlamelar de esmectitas são formados por íons de amônio quaternários com duas ou mais cadeias longas. Se as ligações C-C estiverem em conformação trans, os íons de alquilamônio ficam em forma de V. Uma orientação quase paralela das cadeias é alcançada através da formação de conformação tipo gauche perto do grupo de alquilamônio. Esta conformação permite um empacotamento mais denso desses

surfactantes em filmes mono e bimoleculares (LAGALY et al., 2013) apresentando espaçamento basal superior a 2,2 nm (ZAWRAH et al., 2014). A disposição e orientação das moléculas intercaladas dependem não só do tipo de ligação, mas do poder de polarização, ou seja, o tamanho e carga dos cátions, das propriedades das moléculas intercaladas, mas também sobre as tendências de associação das moléculas hóspedes e das suas interações de Van der Waals com as camadas do material (LAGALY et al., 2013).

O interesse por reações de intercalação em esmectitas vem aumentando pelas diversas alterações nas propriedades associadas, tais como ópticas e eletrônicas, por exemplo, tanto do material intercalante quanto do hospedeiro. Nas esmectitas diversos estudos de intercalação já foram feitos tanto em meio aquoso, quanto pelo método mecanoquímico (OGAWA & KURODA, 1995) e tais interações vem despertando interesse devido às alterações nas propriedades físicas e químicas desses materiais após a intercalação (GHANSHYAM et al., 2009). A interação de moléculas hóspedes no interior das lamelas do sólido é facilitada quando a afinidade de ligação é maior do que a atração interlamelar (BHAMBHANI & KUMAR, 2007) e vários fatores físicos e químicos afetam esta interação, como tamanho da molécula, pKa, temperatura, pH e uso de solvente (ESPINA et al., 1998).

No que se refere à natureza dos compostos orgânicos que reagem por intercalação em bentonitas, pode-se citar moléculas polares como álcoois (SZCZERBA et al., 2014), aminas (YOSHIMOTO et al., 2005, CONTRERAS et al., 2006), aldeídos (BEALL & GOSS, 2004), corantes catiônicos (ATTA et al., 2015), polímeros (SAVAS & HANCER, 2015) e biopolímeros (FUTALAN et al., 2011), proteínas (BERGAYA, JABER, LAMBERT, 2011), agentes sililantes (SU et al., 2013), entre outros.

Os principais mecanismos envolvidos na intercalação de compostos orgânicos em argilominerais são a troca iônica com cátions dispostos em solução (FONSECA et al., 2006) ou interação do tipo íon-dipolo, na qual espécies polares como álcoois, amidas e aminas, por exemplo, se fixam aos cátions interlamelares onde as espécies negativas interagem com as cargas positivas dos cátions trocáveis em meio aquoso

ou na presença de outro solvente, coordenação do íon interlamelar com a espécie orgânica (PAIVA et al., 2008).

Dentre as interações citadas, a troca iônica é definida como o processo onde há adsorção de uma ou mais espécies iônicas envolvendo uma dessorção simultânea de uma quantidade equivalente de um ou mais íons. Um trocador de íons, por sua vez, é uma substância sólida ou líquida, inorgânico ou orgânico que possuem íons trocáveis com outros presentes em uma solução cujo trocador seja insolúvel (IUPAC, 2014)<sup>4</sup>. O processo de troca catiônica por organocátions tem sido uma rota muito utilizada na síntese de nanocompositos polímero/argilomineral (PAIVA et al., 2008). Visto que, estes cátions podem ser trocados por organocátions e cátions organometálicos em solução e no estado sólido. Reações de troca catiônica são realizadas por mistura de dispersões aquosas de argilominerais e uma solução de sais de amônio (LAGALY et al., 2013).

Outro aspecto a ser considerado é a natureza do íon interlamelar que influenciará na reatividade da matriz. Um trabalho recente estudou a troca iônica e a influência do cátion interlamelar para adsorção de cloreto de 1-hexadecil-3-metilimidazólio em montmorillonita. O estudo foi feito experimentalmente e por meio de simulação computacional afim de confrontar os dados e entender o comportamento das montmorillonitas trocadas com: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> e Fe<sup>3+</sup>. Foi observada uma variação no comportamento das interações entre o argilomineral e as espécies orgânicas graças as interações distintas entre os cátions trocáveis com a superfície da montmorillonita, a energia de hidratação desses cátions (WU, 2015).

De acordo com a simulação, os cátions interlamelares estão situados acima do octaedro de alumínio que foi substituído por magnésio. Isto indica que a camada octaédrica atrai os cátions interlamelares mais fortemente, dessa forma a atração eletrostática entre cátions interlamelares e a estrutura domina a distribuição destes cátions. As distâncias mínimas verticais de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> e Fe<sup>3+</sup> em relação as camadas são 2,03; 0,85; 2,76; 2,98 e 3,08 Å, respectivamente. Uma distância mais

---

<sup>4</sup>Os compostos lamelares apresentam facilidade em acomodar espécies entre as lamelas, podendo causar um aumento da distância interlamelar. No simples caso envolvendo a troca iônica de íons inorgânicos, este fenômeno só será possível se ocorrer difusão dos cátions no espaço entre as lamelas, para que favoreça a troca com os prótons da matriz. Este processo começa na parte externa do cristal e prossegue paulatinamente para atingir o interior das lamelas (NUNES, et al., 2001).

curta significa uma maior força eletrostática. Portanto, a força eletrostática entre o  $K^+$  e a estrutura da camada é a maior, enquanto que entre o  $Fe^{3+}$  e a estrutura da camada é a menor, essa menor atração entre os cátions interlamelares e as camadas estruturais é justificado pela razão carga/raio e também pela hidratação desses íons. (WU et al.,2015).

A intercalação do cloreto de 1-hexadecil-3-metilimidazólio nas diferentes montmorillonitas trocadas com diferentes cátions foi influenciada pela natureza do íon. Segundo o estudo de Wu (2015), numa concentração inicial de 5000 mg/L deste composto os valores de intercalação para Na-Mt, K-Mt, Mg-Mt, Ca-Mt e Fe-Mt foram 146 mg/g, 92 mg/g, 167 mg/g, 184 mg/g e 63 mg/g, respectivamente. Tal molécula tem uma maior intercalação na Ca-Mt, seguido da Mg-Mt, e a quantidade menor de intercalação para Fe-Mt. Os cátions divalentes têm maior força de intercalação que cátions monovalentes graças a maior carga e maior raio de hidratação. Entretanto, apesar da maior carga no ferro seu menor raio justifica sua menor capacidade intercalante.

Lepoitevin et al. (2014), investigou a influência do cátion interlamelar na adsorção de proteínas em montmorillonitas. As Mt foram trocadas com alguns cátions de metais alcalinos e alcalino-terrosos e posteriormente postas sob reação para adsorção de BSA (albumina do soro bovino) e lisozima. Foi observado que a expansão das Mt- $Na^+$  e Mt- $Ca^{2+}$  diferiram entre si, o que pode ser justificado pela maior capacidade de inchamento da Mt- $Na^+$ ; notou-se também que em ambas as proteínas na Mt- $Na^+$  induz a intercalação de espécies orgânicas com uma única região das camadas, enquanto que a Mt- $Ca^{2+}$  leva a compósitos. A quantidade máxima adsorvida de ambas as proteínas no argilomineral foi obtida na Mt- $Mg^{2+}$  ao longo do grupo alcalino-terrosos. Este comportamento pode ser explicado pela maior carga desses cátions em relação a Mt com cátion interlamelar monovalente, visto que não somente a superfície da Mt está disponível para a adsorção das proteínas mas a região interlamelar, o que chama a atenção para o estudo da influência dos cátions presentes nessa região.

# *Capítulo 2*

*Interação de bentonitas  
com aminas cíclicas obtidas  
por diferentes rotas de  
síntese*

## 2.1 INTRODUÇÃO

A modificação orgânica de argilominerais é um passo decisivo na síntese de diferentes tipos de materiais avançados que são direcionados para uso como adsorventes, agentes espessantes, agentes tixotrópicos, para a preparação de nanocompósitos e para criar diversos novos materiais (LAGALY et al., 2013). Dentre os compostos orgânicos que podem interagir com argilominerais estão aqueles que possuem nitrogênio como aminas, amidas, aminoácidos, entre outros. (LAGALY et al., 2013).

As aminas são derivados da amônia,  $\text{NH}_3$ , e possuem pelo menos um átomo de nitrogênio com um par de elétrons livres (IUPAC, 2014). As aminas estão presentes na regulação biológica, em neurotransmissores e na defesa contra corpos invasores, sendo então amplamente utilizadas na fabricação de drogas e medicamentos (SOUTO & DUARTE, 2006). As moléculas orgânicas polares, como aminas, podem substituir as moléculas de água, que ocupam o espaço interlamelar na montmorillonita (JONA et al., 2005 apud HOLEŠOVÁ et al., 2009) permitindo que sejam intercalados a partir do vapor, líquido e de estado sólido.

A interação de aminas alifáticas e aromáticas com argilominerais são descritas na literatura há bastante tempo desde os estudos iniciados em 1984 por Lagaly (LAGALY et al., 2013).

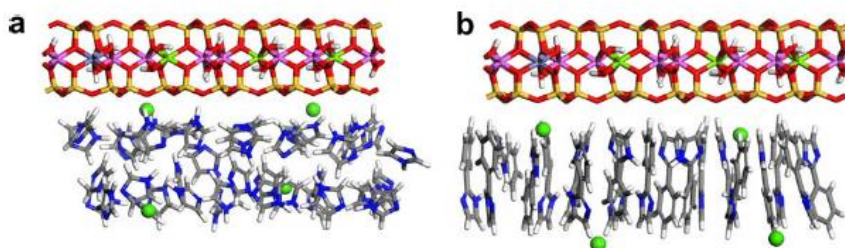
Mais recentemente tem havido um interesse nos sistemas derivados de argilominerais/aminas devido a possibilidade de preparação de novos híbridos com funções variadas ou mesmo o entendimento dos mecanismos de interação através de novas técnicas como é o caso da ressonância magnética nuclear no estado sólido ou mesmo estudos teóricos. Neste aspecto, alguns estudos passam a ser descritos.

A intercalação de 1H-imidazol (IM) e seu derivado de 2-fenilimidazol (2-PHIM) em montmorillonitas cálcica e trocada com cobre foi avaliada por Holešová et al., (2009). Neste caso houve aumento do espaçamento basal de 1,56 nm na Mt-Ca para 1,80 nm pós intercalação do IM e 1,84 nm após intercalação do 2-PHIM. Para a forma cúprica, os valores do espaçamento basal passaram de 1,36 nm para 1,80 nm



com IM e 1,93 nm após intercalação do 2-PHIM. Em seguida, complexos de cobre com as moléculas supracitadas foram preparados e intercalados na matriz Mt-Ca e o espaçamento basal diminuiu devido a desidratação da região interlamelar pós interação. Nos complexos de cobre/IM, o valor do espaçamento basal diminuiu de 1,56 nm para 1,36 nm enquanto que para o complexo com cobre/2-PHIM houve um aumento pouco significativo chegando a 1,59 nm, o que leva a crer que os compostos não intercalaram, mas sim ficaram na superfície e/ou nas arestas do silicato atraindo moléculas de água para formar complexos hidratados. Os cálculos de simulação molecular para a comparação dos dados experimentais indicaram boa concordância. Para o IM e 2-PHIM intercalados em Mt-Ca houve um desordenamento na intercalação do primeiro caso apresentando, teoricamente, um espaçamento basal de 1,81 nm enquanto do segundo houve uma certa ordem na disposição das moléculas sendo elas quase paralelas entre si e perpendiculares as camadas da Mt (Figura 2.1), apresentando um espaçamento basal entre 1,80-1,87 nm, cujo valor experimental foi de 1,84 nm, Figura 2.1

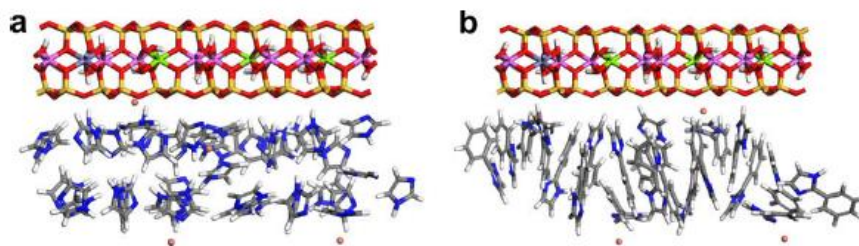
Figura 2.1: Ca-MMT intercalados com (a) 41 moléculas de IM e (b) 19 moléculas de 2-PHIM. Os cátions de  $\text{Ca}^{2+}$  são mostrados como esferas.



HOLEŠOVÁ et al., 2009.

No caso da intercalação de IM e 2-PHIM com Mt-Cu, o primeiro caso foi semelhante ao comportamento da Mt-Ca, ou seja, apresentando uma desordem e o espaçamento basal de 1,80 nm concordou com o experimental. No segundo caso houve uma diferença em relação à intercalação do 2-PHIM em Mt-Ca apresentando a Mt-Cu uma desordem também com a intercalação do 2-PHIM, justificando o maior espaçamento basal, figura 2.2 (HOLEŠOVÁ et al., 2009).

Figura 2.2: Cu-MMT intercaladas com (a) 42 moléculas de IM e (b) 20 moléculas de 2-PHIM. Os cátions de  $\text{Cu}^{2+}$  são mostrados como esferas.



HOLEŠOVÁ et al., 2009.

Outro estudo elucidou a interação de piridina com montmorillonita sódica pós-tratamento ácido através da análise de espectros de infravermelho próximo (NIR). Observou-se que após o contato com a piridina as bandas referentes a água foram diminuídas, corroborando para o entendimento de que moléculas de piridina substituíram as moléculas de água. Observou-se ainda que as amostras tratadas com ácido geraram grupos silanóis como sítios de ácidos fracos de Bronsted, estes formaram ligações de H com o átomo de nitrogênio da piridina (MADEJOVÁ et al., 2015).

As interações entre a ciprofloxacina, fármaco que possui em sua estrutura a piperazina, e montmorillonitas trocadas com sódio e cálcio foram estudadas e observou-se que neste caso as interações entre a matriz inorgânica e a ciprofloxacina protonadas se deram primordialmente por troca iônica com os cátions interlamelares e com a espécie neutra as interações se basearam basicamente na protonação do grupo piperazina. Em condições alcalinas as moléculas de água coordenadas aos cátions interlamelares foram fundamentais para a intercalação da molécula orgânica (WU et al., 2014).

Muitas das rotas utilizadas para a obtenção de híbridos inorgânicos/orgânicos envolvem reações em solução, entretanto as reações de intercalação no estado sólido envolvendo argilominerais são conhecidas e vem sendo utilizadas porque são técnicas eficazes graças à facilidade da operação e a possibilidade de melhorar e



funcionalizar o desempenho dos compostos, que não são acessíveis a partir de soluções (KHAORAPAPONG & OGAWA, 2010).

Reações de estado sólido são definidas como aquelas em que o meio reacional segue na ausência de solvente (ROTHENBERG, 2001). Interações pelo método mecanoquímico para intercalação de moléculas orgânicas em argilominerais submetem os sólidos a uma mistura mecânica sem uso de solvente, o que sugere uma forma adequada de reação para fins industriais (GANGULY et al., 2013). As reações de intercalação no estado sólido não envolvem movimento de cátions dentro da região interlamelar, mas baseia-se principalmente em interações do tipo íon-dipolo entre grupos polares de moléculas orgânicas e os cátions trocáveis (OGAWA et al., 1991). A adsorção de moléculas neutras pode ser conduzida por várias interações químicas, tais como ligação de hidrogênio, íon-dipolo, coordenação, reações ácido-base, transferência de carga, forças de Van der Waals, etc., em casos extremos ligações covalentes são formadas com grupos da superfície do material (GANGULY et al., 2013). A literatura reporta alguns trabalhos referentes a estudos de interação de algumas espécies químicas com argilominerais pelo método mecanoquímico (Tabela 2.1).

Tabela 2.1: Interações por reações de intercalação no estado sólido com argilominerais.

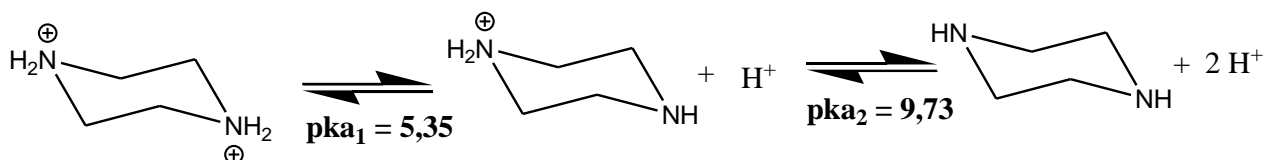
Sistema	Condições Experimentais	Referência
Intercalação de aminas com montmorillonita com diferentes cátions interlamelares,	-Troca catiônica em solução dos cloretos respectivos; - Maceração manual em almofariz de ágata durante 15-20 min; -Lavagem com Hexano; - Tratamento térmico 60°C.	KHAORAPAPONG, Nithima et al. <i>Applied Clay Science, Volume 19, 2001.</i>
Formação de Sulfetos de Manganês e Níquel na região interlamelar das argilas.	- Troca com cátions em solução dos cloretos de Manganês e Níquel (24h); - Lavagem com água deionizada até teste negativo de cloreto; -Maceração manual em almofariz de ágata 15-20min com Na <sub>2</sub> S; - Tratamento térmico 200°C/ 1h; - Descanso 4 meses.	KHAORAPAPONG, Nithima et al. <i>Applied Clay Science, Volume 43, 2009.</i>
Formação do complexo mono(8-hidroxiquinolina) Lítio em Esmectitas por reação do Estado Sólido. (Saponita e Montmorillonita)	- Troca com Lítio em solução do cloreto; - Centrifugação, lavagem com água deionizada até teste negativo para cloreto; - Maceração manual em almofariz de ágata 10-15min.	KHAORAPAPONG, Nithima & OGAWA, Makoto. <i>Journal of Physics and Chemistry of Solids, Volume 71, 2010.</i>
Preparação de Mistura de Sulfetos metálicos (MnS, ZnS, CdS) em Montmorillonita por reação do estado sólido	- Troca com ZnCl <sub>2</sub> MnCl <sub>2</sub> e CdCl <sub>2</sub> em solução do cloreto; - Centrifugada e lavada com água deionizada; - Secagem 6°C 24hrs -Troca com os Sulfetos por estado solido em almofariz de ágata 10-15min.	KABILAPHAT, Jirabhorn et al. <i>Applied Clay Science, Volume 115, 2015.</i>

Dentro dessa perspectiva o presente trabalho estudou as interações de aminas cíclicas com bentonitas por diferentes rotas de síntese. As aminas cíclicas utilizadas neste estudo foram a piperazina e a pirazina.

### (i) Piperazina

A piperazina é uma diamina alifática cuja fórmula química é  $C_4H_{10}N_2$  e apresenta massa molecular 86,14 g/mol, Reação 2.1. A temperatura ambiente é um sólido branco com aparência de escamas. É usada como intermediário em reações na indústria química, principalmente na produção de fármacos como anti-helmínticos, isto é, drogas que atuam contra infecções por vermes parasitas, podendo também ser usado como intermediário na fabricação de drogas anti-histamínicas (SUÉCIA, 2005).

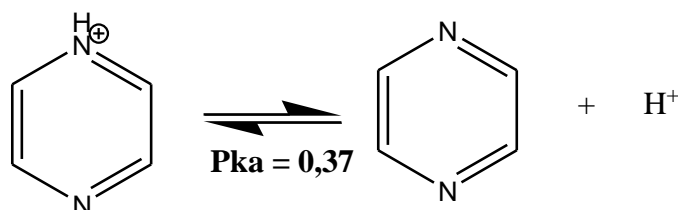
Reação 2.1: Estrutura da Piperazina



### (ii) Pirazina

A pirazina é um composto heterocíclico de seis membros, de fórmula molecular  $C_4H_4N_2$  e apresenta massa molecular de 80,09 g/mol, Reação 2.2. A temperatura ambiente é encontrada na forma de cristais. É utilizada amplamente no âmbito industrial e acadêmico, nas ciências de materiais, ciência dos alimentos e ciências farmacêuticas. Pirazinas são encontradas em alimentos fermentados e aquecidos, utilizadas pela indústria de alimentos para dar sabor, também são encontradas em insetos, vegetais e micro-organismos. É base para diversos fármacos, dentre suas funções farmacológicas, se destacam as funções antimicrobiana, cardiovascular, analgésica, antidepressivas e anticancerígenas. (MO, et al., 2015).

## Reação 2.2: Estrutura da Pirazina



## 2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

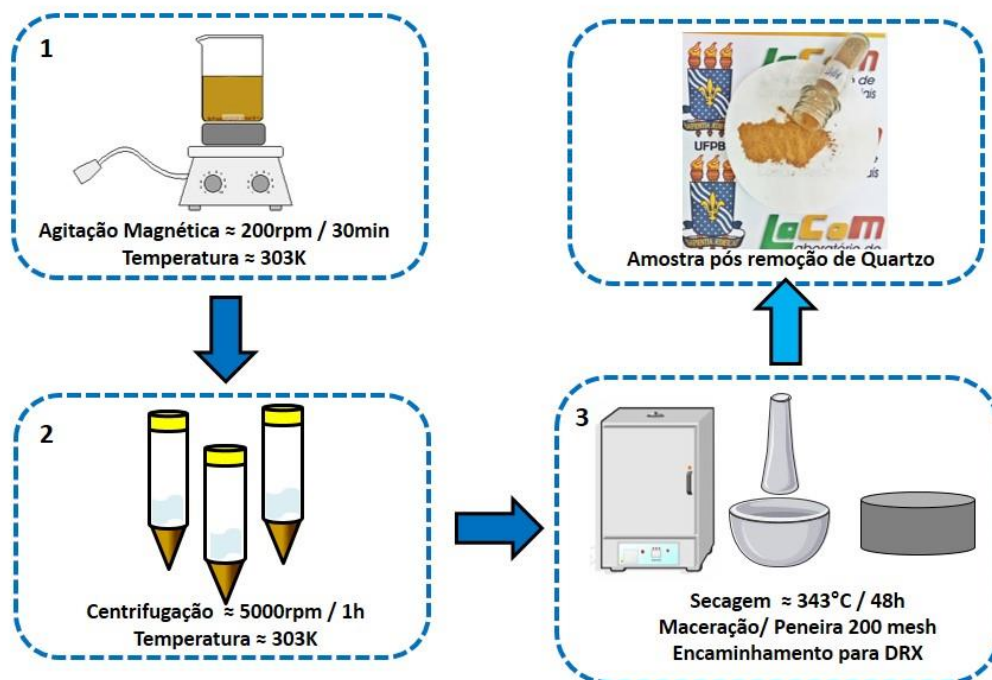
### 2.2.1 Materiais e reagentes

- Inicialmente todas as vidrarias volumétricas utilizadas, como pipetas e balões, foram calibradas visando uma diminuição na propagação de erros.
- A amostra de bentonita na forma beneficiada foi cedida pela Bentonisa do Nordeste S/A. Nas diversas preparações, água destilada foi utilizada como solvente.
- Cloreto de Sódio (Synth – P. A. 99%);
- Cloreto de Cálcio (Sigma Aldrich – P. A. 99%);
- Piperazina (Sigma Aldrich – P. A. 99%);
- Pirazina (Sigma Aldrich – P. A. 99%);
- Hidróxido de Sódio (Neon – P. A. 99%);
- Ácido Clorídrico (Vetec – P. A. 37%);
- Vermelho de Metila (Merck);
- Verde de Bromocresol (Merck).

### 2.2.2 Beneficiamento da bentonita

A remoção do quartzo foi feita pelo método de sifonamento. A porção em suspensão permaneceu em agitação a 200 rpm, num tempo de 30 min, em seguida foi centrifugada por aproximadamente 60 minutos, a 5000 rpm, a temperatura ambiente entre 298-303 K para melhor sedimentação do quartzo. A parte superior, contendo a bentonita, foi removida manualmente e a inferior rica em quartzo foi descartada. Por fim, as amostras foram secas em estufa, maceradas e peneiradas em peneira 200 mesh. Um resumo desta etapa está apresentado na Figura 2.3.

Figura 2.3: Esquema experimental para o beneficiamento do material.

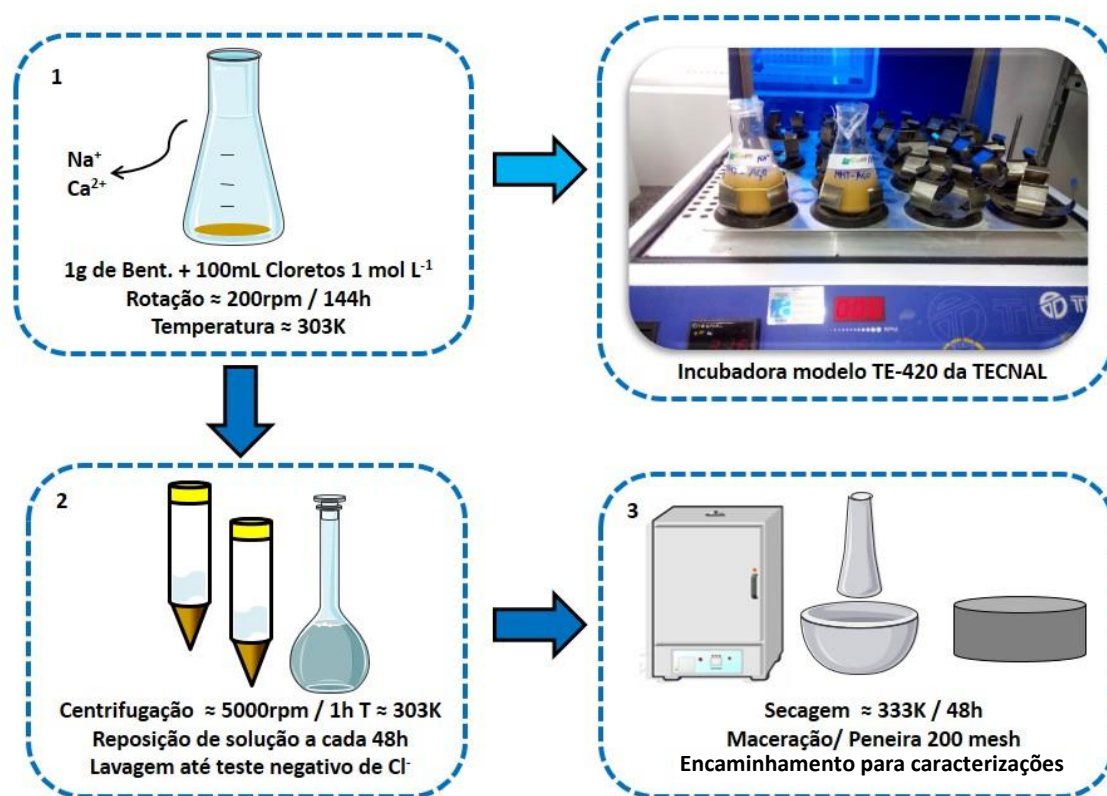


Após procedimento supracitado as amostras foram submetidas à difratometria de raios - X (DRX) para averiguação da eficiência do método. O sólido também foi submetido a fluorescência de raios - X (FRX) para determinação da composição média da bentonita estudada.

### 2.2.3 Troca iônica

Para a troca iônica sais de sódio e cálcio foram colocados em contato com a bentonita através das soluções de seus respectivos sais cloretos pelo método de batelada. As soluções foram preparadas com concentração  $1\text{ mol L}^{-1}$  e postas em contato numa proporção de 10 g do material para 100 mL de solução sob agitação de, aproximadamente, 200 rpm, a temperatura ambiente, durante seis dias com reposição da solução a cada 48 h. O resumo desta metodologia está apresentado na Figura 2.4.

Figura 2.4: Esquema experimental para a troca iônica.



Após troca iônica os sólidos foram caracterizados por difratometria de raios-X (DRX), cujos resultados foram comparados com as cartas cristalográficas ICDD (Mt-Na 00-029-1498 e Mt-Ca 00-013-0135) respectivas para averiguação da concordância dos picos das amostras com os picos de bentonitas sódicas e cálcicas, para cada caso. As amostras também foram submetidas a espectroscopia no infravermelho próximo (NIR) e médio e termogravimetria.

#### 2.2.4 Interação bentonita – amina

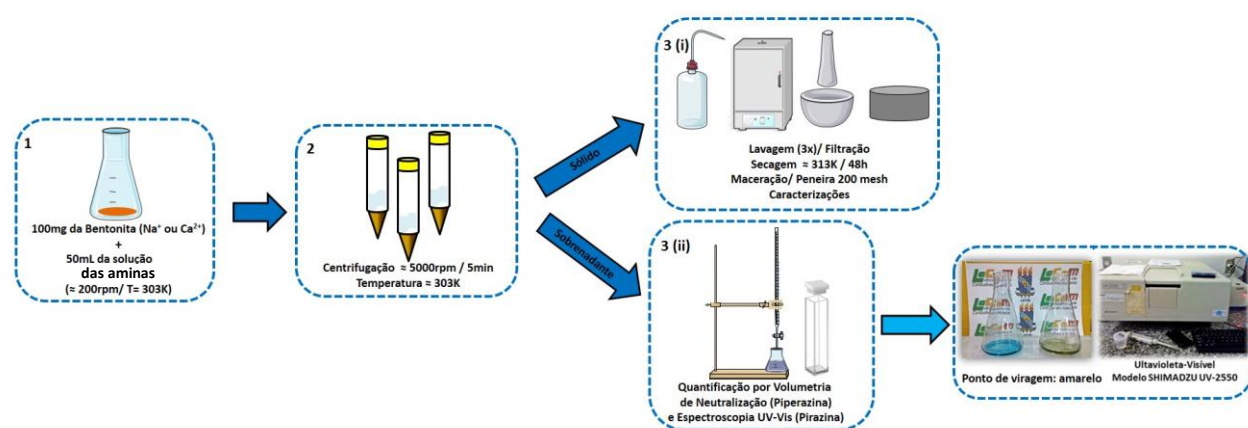
##### (i) Interação das aminas neutras com bentonitas em meio aquoso

A adsorção em meio aquoso aconteceu pelo método de batelada, em que 100 mg do material reagiu com 50 mL da solução das aminas sob rotação de 200 rpm numa temperatura entre  $298 \pm 5$  K. Inicialmente foram realizados ensaios de adsorção para a construção da isoterma de tempo, nos intervalos de 30 min a 3 h. Com o tempo definido foram obtidas isotermas de concentração ( $10^{-3}$  a  $10^{-2}$  mol L<sup>-1</sup>), com o intuito de avaliar a influência da concentração da amina na adsorção. Os

ensaios foram realizados para as amostras de bentonitas monoînicas de sódio e cálcio.

Após cada ensaio, o sólido foi separado por centrifugação, alíquotas da solução foram coletadas com micropipeta e a concentração das aminas foram determinadas por volumetria de neutralização, para a piperazina, tendo como titulante uma solução aquosa de ácido clorídrico, previamente padronizada, em meio a mistura dos indicadores verde de bromocresol e vermelho de metila numa proporção 5:1 (VOGEL, 2002) Enquanto para a pirazina a quantificação foi feita por espectrometria de absorção molecular em um espectrômetro SHIMADZU, modelo TCC-240, em 259 nm. Um resumo do processo está apresentado na Figura 2.5.

Figura 2.5: Esquema experimental para a interação das bentonitas com a piperazina e pirazina em meio aquoso a 303 K.



A quantidade de amina que interagiu foi calculada pela equação 2.1:

$$Q = \frac{(C_e - C_r) \cdot V_c}{m} \quad (\text{Equação 2.1})$$

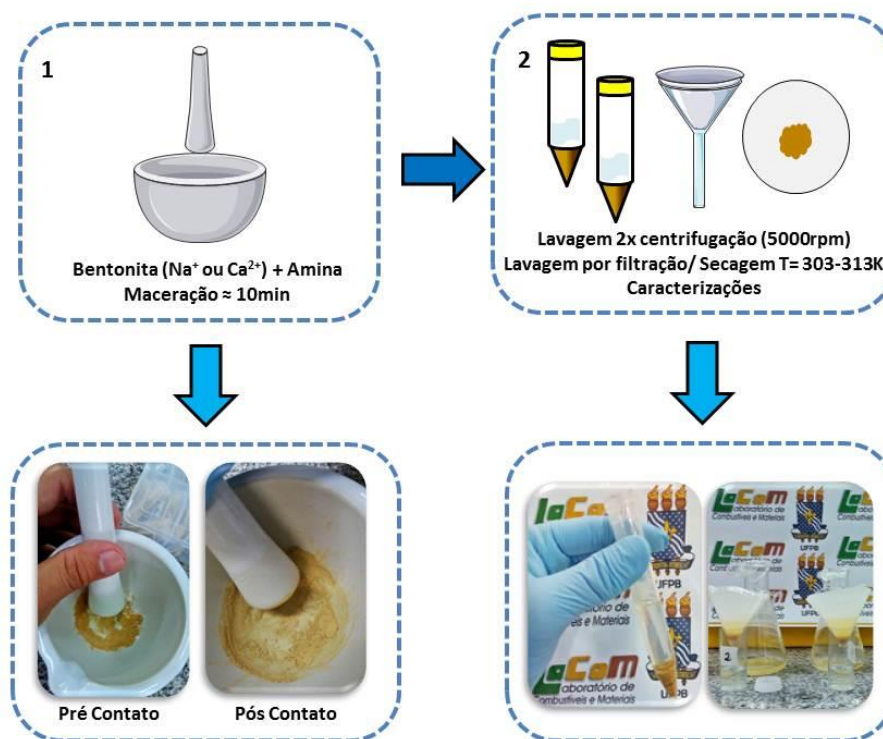
Onde  $C_e$  é a concentração da solução estoque,  $C_r$  é concentração após a interação, calculada pelo fator de diluição e concentração de leitura.  $V_c$  é o volume da solução da amina para os ensaios de interação e  $m$  a massa da bentonita.



**(ii) Interação das aminas com as bentonitas pelo método mecanoquímico**

A interação das aminas com as bentonitas, na ausência de solvente, foi realizada pelo método mecanoquímico adaptado de Ogawa et al., 1991. As bentonitas sódica e cálcica foram postas em contato com as aminas por maceração em almofariz de porcelana, por 10 minutos, seguidas de centrifugação, a 5000 rpm, lavagem com água, filtração, secagem numa temperatura de 303 – 313 K, por fim as amostras foram submetidas as caracterizações. Para cada espécie, sódica e cálcica, foram calculadas as massas proporcionais contidas nas concentrações estabelecidas na isoterma de concentração do método batelada citado anteriormente. As quantificações das aminas no sólido foram feitas por análise elementar (CHN). Um esquema desta etapa de preparação está apresentado na Figura 2.6.

Figura 2.6: Esquema experimental para a interação das bentonitas com as aminas piperazina e pirazina por estado sólido.

**(iii) Interação das aminas protonadas com bentonitas em meio aquoso**

As bentonitas reagiram com as aminas protonadas pelo método de batelada. As soluções de aminas tiveram o pH ajustado para 1 e 0 garantindo 99,9% de

protonação para piperazina e 61% de protonação para a pirazina, respectivamente. Em cada caso, o pH ideal para o feito foi calculado a partir do potencial de ionização através da Equação 2.2 (SKOOG, 2005):

$$\alpha = \frac{100}{1 + 10^{pH-pK_a}} \quad (\text{Equação 2.2})$$

Onde 'α' é a porcentagem de ionização.

O contato foi estabelecido num tempo de 24 h. A concentração de amina protonada foi estabelecida de acordo com a capacidade de troca catiônica, cujos valores foram de 50%, 100% e 200% da CTC.

Após a reação, as amostras foram centrifugadas, lavadas, secas e enviadas para caracterizações, sendo as quantificações da amina no sólido realizadas por análise elementar CHN.

## 2.2.5 Técnicas de caracterização

### (i) Difractometria de raios – X (DRX)

As amostras das bentonitas puras e modificadas foram acompanhadas por difração de raios – X. O aparelho utilizado foi um difratômetro, modelo XD3A, marca Shimadzu, operando em velocidade de varredura de  $0,03^\circ \text{ s}^{-1}$ , utilizando como fonte de radiação  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 0,15406 \text{ nm}$ ) e  $2\theta$  de  $1,5$  a  $70^\circ$ , voltagem de 2 kV, à temperatura ambiente. Dentre as várias técnicas de caracterização de argilominerais, a análise de DRX é importante para identificar a cristalinidade do material, bem como, determinar se ocorreu expansão ou contração do espaço interlamelar antes e após a intercalação, através da Lei de Bragg, Equação 2.3.

$$n\lambda = 2d\text{sen}\theta \quad (\text{Equação 2.3})$$

### (ii) Fluorescência de raios–X (FRX)

A fluorescência de raios – X foi realizada em um aparelho da marca Shimadzu, modelo EDX-7000, sob vácuo, colimador de 10 mm fazendo uma varredura do sódio ao urânio.



**(iii) Análise elementar (CHN)**

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram determinados usando um analisador micro elementar da Perkin-Elmer, modelo PE 2400. Esta análise é fundamental para a determinação da capacidade de troca catiônica (CTC), a partir da quantidade de nitrogênio obtida.

**(iv) Espectroscopia de infravermelho (IV)**

Os espectros de absorção na região do infravermelho médio foram obtidos através do espectrofotômetro de marca Bomem, modelo MB-Series, com transformada de Fourier, utilizando pastilhas de KBr na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , com resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  e 32 acumulações.

Os espectros de infravermelho próximo foram realizados em um Espectrômetro de IR por transformada de Fourier, utilizando plataforma de ATR na região de 10000 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , Perkin Elmer modelo Spectrun 400.

A análise dos espectros na região do infravermelho é uma importante técnica de caracterização, pois fornece uma avaliação qualitativa da presença de grupos funcionais próprios do argilomineral puro e intercalado com as aminas, podendo ainda apresentar a forma na qual os grupos aminas se apresentam pós contato com a bentonita.

**(v) Microscopia eletrônica de transmissão (MET)**

As observações por microscopia eletrônica de transmissão (MET) foram realizadas em um microscópio Philips CM 200, operando a 200 kV, localizado na UPMC, Paris VI. Tal análise aparece como uma técnica complementar buscando comparar os valores de espaçamento basal observados nas micrografias com os valores obtidos na difratometria de raios – X.

### 2.2.6 Estudo cinético

O estudo cinético dos processos de adsorção fornece dados quanto a eficiência de adsorção (ERRAIS et al, 2011). Para investigar o mecanismo de adsorção e o melhor modelo ajustado aos dados experimentais foram utilizados dois modelos cinéticos descritos a seguir.

O modelo cinético de pseudo primeira ordem é expresso na Equação 2.4: (LAGERGREN, 1898).

$$\log (q_e - q_t) = \log q_e - k_1 t \quad (\text{Equação 2.4})$$

Em que  $q_e$  e  $q_t$  representam a quantidade do fármaco adsorvido em adsorvente no equilíbrio e em um tempo  $t$ , respectivamente e  $k_1$  ( $\text{min}^{-1}$ ) é a constante de velocidade. Os valores de  $q_e$  e  $k_1$  podem ser obtidos pelo intercepto e inclinação do gráfico linear de  $\log (q_e - q_t)$  versus  $t$ .

O modelo cinético de pseudo segunda ordem, é definido na Equação 2.5 (HO, 1995, HO & MCKAY, 1998).

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{t}{q_t} \quad (\text{Equação 2.5})$$

Em que  $q_e$  e  $q_t$  representam a quantidade do fármaco adsorvido em adsorvente no equilíbrio e em um tempo  $t$ , respectivamente e  $k_2$  ( $\text{g/mg min}^{-1}$ ) é a constante de velocidade de pseudo segunda ordem. Os valores de  $q_e$  e  $k_2$  podem ser calculados a partir da inclinação e do intercepto do gráfico linear de  $t/q_t$  versus  $t$ .

### 2.2.7 Modelos de equilíbrio

#### (i) Modelo de Langmuir

O modelo teórico de Langmuir propõe descrever adsorção de moléculas gasosas em sólidos. Há uma suposição de que a superfície do sólido é composta por diversos sítios ativos que podem, cada um, comportar uma molécula do adsorbato, considerando, entretanto, que todos estes sítios são equivalentes e que as moléculas do adsorbato não interagem entre si. Assim sendo, a adsorção é

finalizada quando todos os sítios são preenchidos, formando então uma monocamada (EL-GEUNDI et al., 2012).

A facilidade de se trabalhar com o modelo de Langmuir é notável por fatores como o fato de assumir sítios de adsorção finitos e de mesma energia adsortiva, assumir a adsorção de uma molécula do adsorbato por sítio e a não interação destas moléculas adsorvidas, como mencionado anteriormente.

A forma linearizada da isoterma de Langmuir é mostrada na Equação 2.6:

$$\frac{C_s}{q_e} = \frac{C_s}{q_{máx}} + \frac{1}{b \cdot q_{máx}} \quad (\text{Equação 2.6})$$

Onde  $C_s$  é a concentração de adsorbato remanescente em solução no equilíbrio,  $q_e$  é a quantidade máxima adsorvida no equilíbrio,  $q_{máx}$  é a quantidade máxima por grama do adsorvente, e  $b$  é a constante de adsorção de Langmuir (KIM et al 2012; SILVA et al, 2012).

## (ii) Modelo de Freundlich

No modelo teórico de Freundlich, o sólido é considerado como heterogêneo, ou seja, com uma superfície constituída de dois ou mais tipos de sítios ativos, com energias diferentes (KIM et al 2012). As formas não linear e linear do modelo de Freundlich estão apresentadas nas Equação 2.7 e 2.8:

$$q_e = k_f C_s^{1/n} \quad (\text{Equação 2.7})$$

$$\log q_e = \frac{1}{n} \log C_s + \log k_f \quad (\text{Equação 2.8})$$

Em que  $k_f$  é uma constante associada a adsorção dos sítios e  $n$  indica o grau de heterogeneidade dos sítios energéticos,  $C_s$  corresponde à concentração de equilíbrio do adsorbato;  $q_e$  é a quantidade de adsorbato adsorvido por grama do adsorvente. Os valores do parâmetro  $n$ , sendo este maior que 1, indica uma elevada heterogeneidade em relação aos sítios (AHMED & THEYDAN, 2012).

## 2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.3.1 Composição química

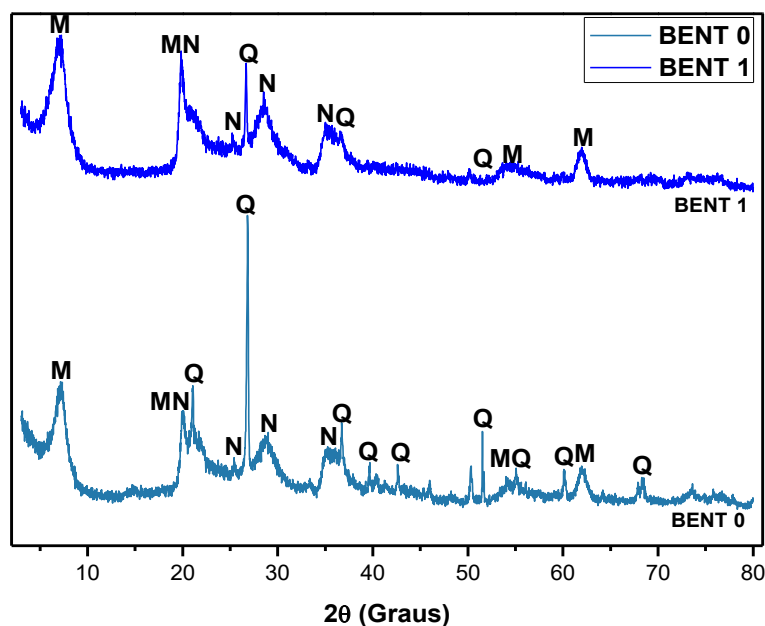
A composição química da bentonita (designada pela Bentonisa S/A, como Aço-AP) está apresentada na Tabela 2.2. Os resultados foram obtidos por fluorescência de raios – X e apresentou alto teor de ferro e alumínio na amostra, sugerindo a presença de filossilicatos como montmorillonita e fases que contem sódio e cálcio como íon interlamelar.

Tabela 2.2: Composição química da bentonita.

Constituinte	Percentual
SiO <sub>2</sub>	59,14%
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,51%
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	16,81%
MgO	3,04%
TiO <sub>2</sub>	1,03%
Na <sub>2</sub> O	4,38%
CaO	1,09%

As fases identificadas nas amostras por DRX (Figura 2.7) foram nontronita (carta ICDD: 00-029-1497), montmorillonita sódica (carta ICDD: 00-029-1498) e quartzo (carta ICDD: 01-070-8055). A presença da nontronita explica o alto teor de ferro na amostra, tendo em vista que ferro é o seu cátion octaédrico (BERGAYA, JABER & LAMBERT, 2011). O pico principal do quartzo em aproximadamente 26,9° apresentou uma redução considerável enquanto outros picos desapareceram após o procedimento de sifonamento.

Figura 2.7: Difratograma de raios-X para as amostras de bentonita antes do processo de remoção de quartzo (BENT0) e após o processo de remoção do quartzo (BENT1). M: Montmorillonita, N: Nontronita e Q: Quartzo.



### 2.3.2 Determinação da capacidade de troca catiônica

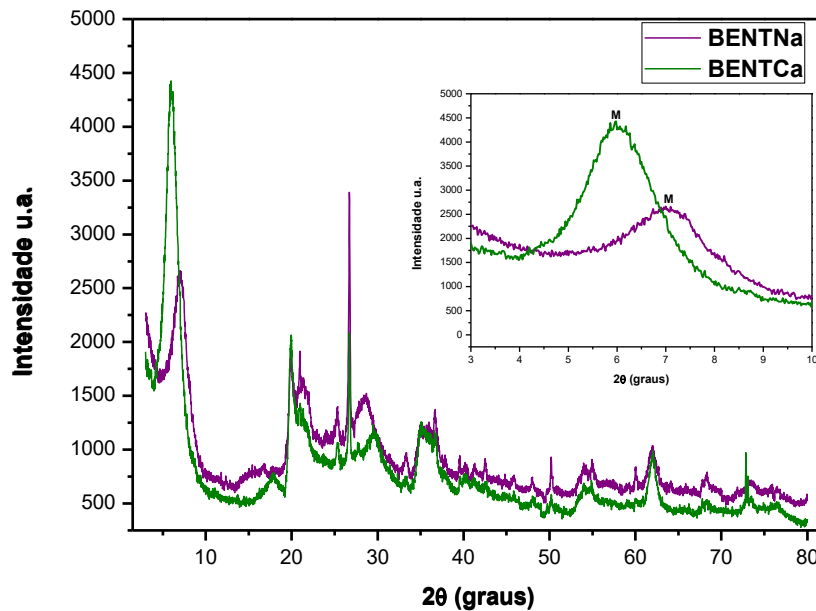
As amostras das bentonitas após troca com amônio foram submetidas à análise elementar (CHN) e a partir dos dados obteve-se a CTC, correspondendo a um valor de 99,24 cmol(+)/kg. Tal resultado condiz com a faixa de CTC observada em montmorillonitas, cujos valores estão entre 80-120 cmol(+)/kg (BERGAYA, JABER & LAMBERT, 2011).

### 2.3.3 Troca iônica com Na<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup>

Após a reação de troca iônica, houve alteração no espaçamento basal das bentonitas trocadas com sódio e cálcio, Figura 2.8, cujos valores de  $2\theta$  foram de  $7,08^\circ$  e  $6,01^\circ$  para as Mt sódica e cálcica, respectivamente. Os espaçamentos basais (calculados pela lei de Bragg equação 2.3) para as bentonitas foram de 1,24 e 1,38 nm para as formas sódica e a cálcica, respectivamente. Estes valores referentes aos planos  $d_{001}$  foram compatíveis com as cartas cristalográficas ICDD das montmorillonitas trocadas com sódio (00-029-1498) e cálcio (00-013-0135).

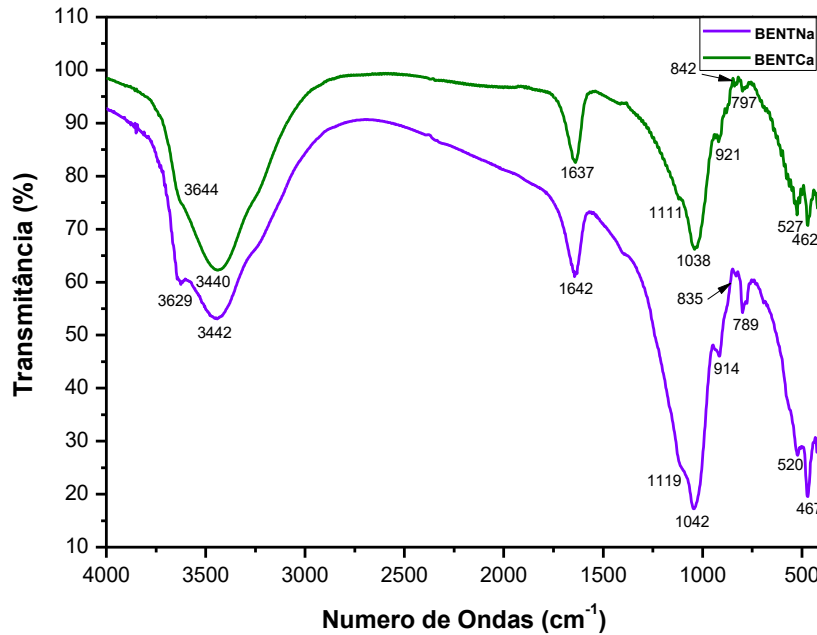
Estes resultados também foram condizentes com a literatura que apontam que uma esmectita sódica apresenta um valor de 1,2 nm em condições ambientes (BERGAYA, JABER & LAMBERT, 2014), enquanto a cálcica apresenta, aproximadamente, 1,4 nm (WU et al., 2015).

Figura 2.8: Difratomogramas de raios – X das bentonita trocadas com sódio (BENTNa) e trocada com cálcio (BENTCa).



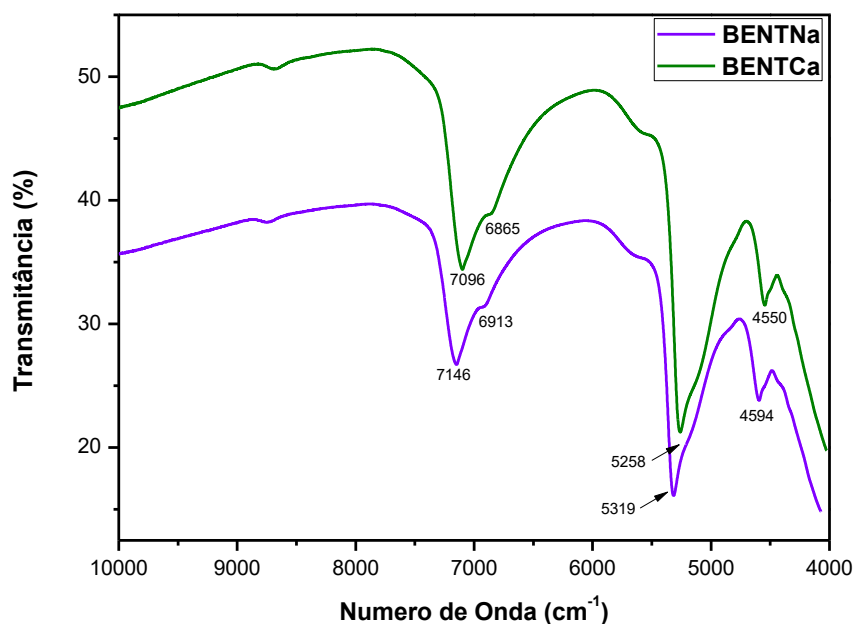
Buscando informações adicionais optou-se pela análise dos espectros vibracionais na região de infravermelho médio (Figura 2.9) e do infravermelho próximo (Figura 2.10). Além dos espectros obtidos na região do infravermelho médio, os espectros medidos na região próxima também fornecem informações úteis sobre os argilominerais, principalmente para as bandas relacionadas com as vibrações de grupos OH, que são sensivelmente afetadas pelas variações na estrutura do mineral (MADEJOVÁ et al., 2011). Com a troca do cátion interlamelar observou-se um deslocamento nas bandas no infravermelho próximo nos sólidos com os diferentes cátions.

Figura 2.9: Espectros na região do infravermelho médio das bentonitas trocadas com sódio (BENTNa) e cálcio (BENTCa).



Para a descrição dos espectros, o primeiro valor sempre será atribuído à bentonita sódica e o segundo à cálcica. Assim, os espectros na região do infravermelho médio apresentaram bandas em 3629/3644  $\text{cm}^{-1}$  associados a estiramento de OH estruturais (Al–OH e Mg–OH) e em 3442/3440  $\text{cm}^{-1}$  relacionadas a estiramento de OH da água e Si–OH (GÜNISTER et al., 2007). A deformação angular da ligação OH ocorreu em 1642/1637  $\text{cm}^{-1}$  (JOSHI et al., 2009). As bandas em 1119/1111  $\text{cm}^{-1}$  e 1042/1038 foram atribuídas às vibrações de estiramentos assimétrico e simétrico de Si–O–Si e Si–O–Al, respectivamente. As bandas em 914/921  $\text{cm}^{-1}$  e 835/842  $\text{cm}^{-1}$  referem-se ao estiramento de OH em Al<sub>2</sub>OH e AlMgOH da camada octaédrica do argilomineral, refletindo assim a substituição parcial de Al<sup>3+</sup> por Mg<sup>2+</sup> (MADEJOVÁ et al., 1998) confirmando a presença de Mt e em consonância com os dados de DRX. As vibrações em 520/527  $\text{cm}^{-1}$  e 467/462  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas à deformação de Si–O e Al–O–Si (MADEJOVÁ et al., 2011) (ZHANG et al., 2003). A banda em 789/797  $\text{cm}^{-1}$  indica à presença de quartzo.

Figura 2.10: Espectros na região do infravermelho próximo das bentonitas trocadas com sódio (BENTNa) e cálcio (BENTCa).



Nos espectros de infravermelho próximo, de acordo com Madejová (2015), as bandas em 7146/7096  $\text{cm}^{-1}$  foram associadas a estiramento de  $\text{H}_2\text{O}$  relacionadas a ligações de hidrogênio e de OH estrutural e grupos OH com diferentes ambientes octaédricos, o que confirma a substituição nos sítios octaédricos observados na composição química apresentada (item 2.3.1) e nas vibrações  $\text{AlMgOH}$  nos espectros de infravermelho médio. A presença de ligações de hidrogênio em água, foram identificadas pelas bandas em 6913/6865  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas intensas em 5319/5258  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas a vibrações ( $\nu+\delta$ ) de moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  e em 4594/4550  $\text{cm}^{-1}$  devido à combinação das vibrações de OH estrutural.

### 2.3.4 Interação da piperazina com as bentonitas

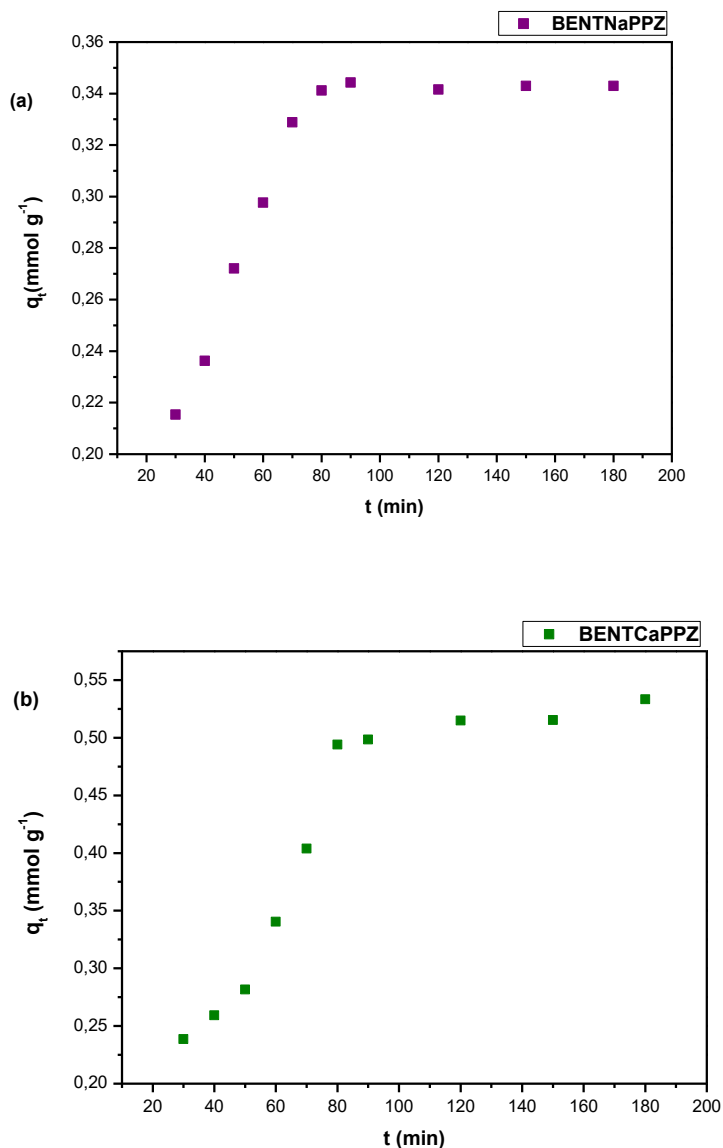
#### (i) Interação da piperazina neutra com as bentonitas em meio aquoso

As isotermas de tempo (Figuras 2.11a e 2.11b) para a intercalação da piperazina (PPZ) nas bentonitas sódica e cálcica mostraram que a saturação foi atingida em 90 min intercalando cerca de 0,34 mmol/g (29,09 mg/g) e 1,08 mmol/g (93,03 mg/g), para a



bentonita sódica e cálcica, respectivamente. Sendo assim, o tempo de 120 min foi escolhido para os ensaios de concentração.

Figura 2.11: Isotermas de tempo para a interação da piperazina com a bentonita (a) sódica e (b) cálcica a 303 K em meio aquoso.



Os dados experimentais obtidos da adsorção foram ajustados aos modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem (Figuras 2.12 e 2.13), e os parâmetros obtidos estão resumidos na Tabela 2.3. Os resultados mostraram que os dados experimentais foram mais bem ajustados ao modelo de pseudo-segunda ordem, conforme valores encontrados para o  $R^2$  e o  $q_{e(\text{teórico})}$  que se mostraram próximos do  $q_{e(\text{exp})}$ .

Figura 2.12: Ajuste dos dados experimentais do sistema bentonita sódica/piperazina em meio aquoso a 303 K aos modelos cinéticos de (a) pseudo-primeira ordem e (b) pseudo-segunda ordem.

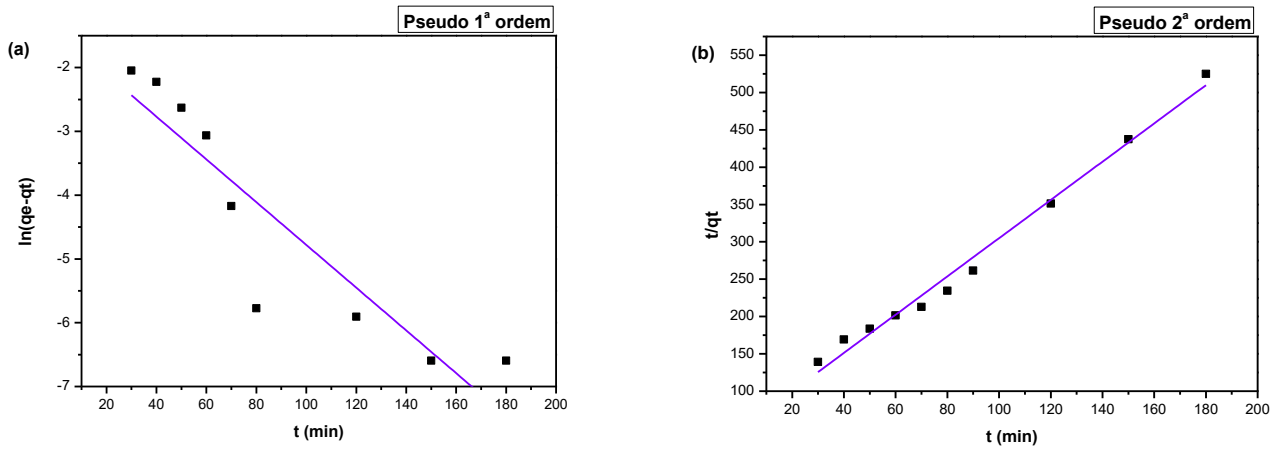


Figura 2.13: Ajuste dos dados experimentais do sistema bentonita cálcica/piperazina em meio aquoso a 303 K aos modelos cinéticos de (a) pseudo-primeira ordem e (b) pseudo-segunda ordem.

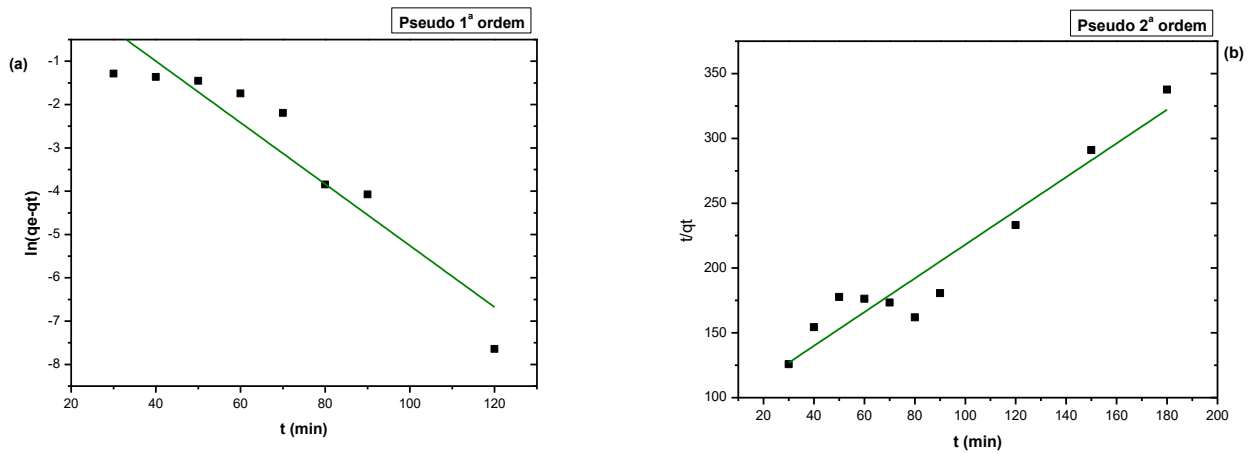


Tabela 2.3: Parâmetros obtidos a partir do ajuste dos dados experimentais dos sistemas bentonitas/piperazina aos modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem.

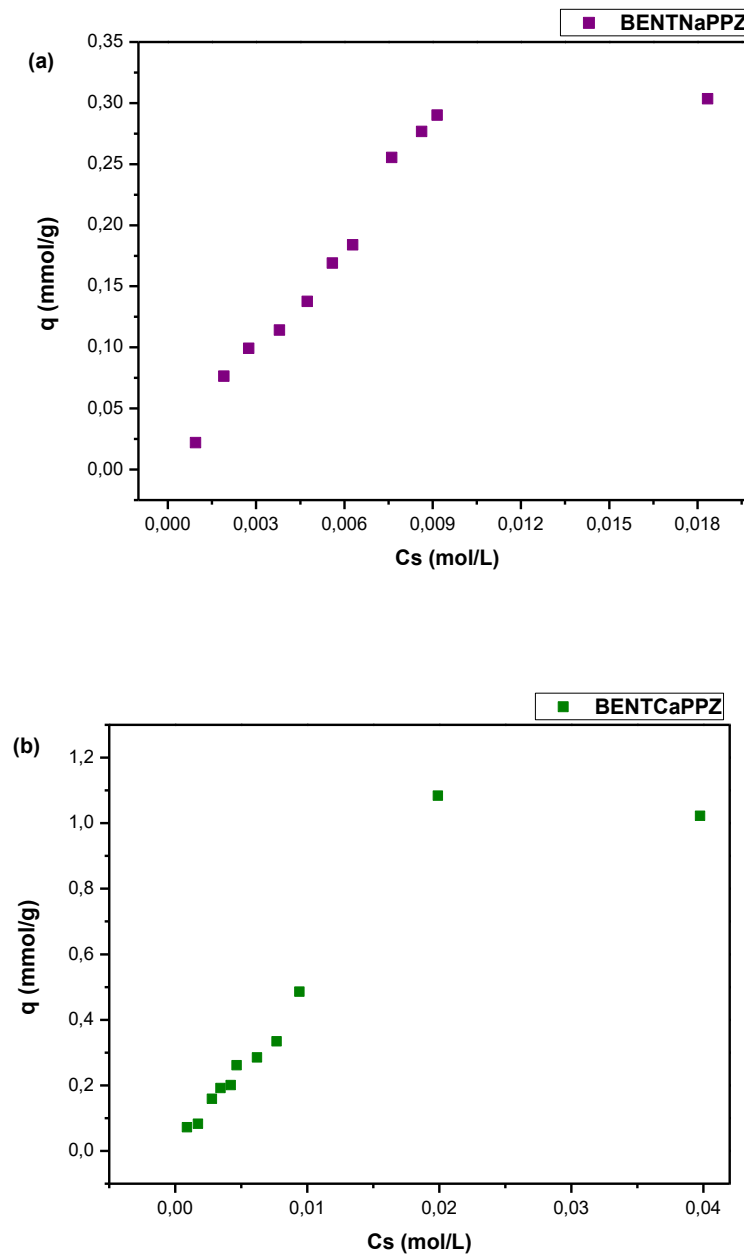
Modelo	BENTNaPPZ	BENTCaPPZ
<b>Pseudo-primeira ordem</b>		
$q_{e,teor.}$ (mmol g <sup>-1</sup> )	0,239	6,31
$k_1$ (dm <sup>3</sup> min <sup>-1</sup> )	$3,35 \times 10^{-2}$	$7,1 \times 10^{-2}$
$R^2$	0,814	0,8728
<b>Pseudo-segunda ordem</b>		
$q_{e,teor.}$ (mmol g <sup>-1</sup> )	0,39	0,768
$K_2$ (g mmol <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	$1,34 \times 10^{-1}$	$1,9278 \times 10^{-2}$
$R^2$	0,986	0,918

As isotermas de concentração de piperazina nas bentonitas atingiram o equilíbrio de saturação em concentrações de 0,01 e 0,02 mol L<sup>-1</sup>, para as formas sódica e a cálcica, respectivamente (Figuras 2.14a e 2.14b). Os resultados indicam que enquanto as formas sódica e cálcica saturaram em tempos iguais, a interação foi mais pronunciada para a forma trocada com cálcio cujo valor máximo foi de 1,1 mmol g<sup>-1</sup> enquanto que a forma sódica foi quase três vezes inferior.

Este mesmo comportamento foi observado para interação de tetraciclina com montmorillonita cálcica (CHANG et al.; 2009) e foi atribuído ao efeito de formação de complexos interlamelares entre o nitrogênio e o cálcio. De fato, assumindo que o sódio possui um potencial químico de 1,05 e o cálcio de 2,1 além do cálcio ter a disponibilidade de orbitais o que favorece a formação de complexos e justifica a maior incorporação na amostra cálcica (SHIRVER & ATKINS, 2008).

A maior intercalação na espécie cálcica era esperada, visto que esta espécie apresenta maior possibilidade de intercalação de moléculas orgânicas pelo seu menor raio e maior carga o que aumenta o teor de moléculas coordenadas em relação à sódica. O sódio, por sua vez, segue mais fortemente ligado as camadas da bentonita, provavelmente dificultando a entrada de novas espécies na região interlamelar, isso se dá graças ao maior raio iônico do sódio, justificando seu menor espaçamento basal e menor incorporação da amina (WU et al., 2015). A quantidade de piperazina incorporada em ambos os casos não foi comparada com a literatura visto que não foi reportado estudos de intercalação dessa molécula em bentonitas.

Figura 2.14: Isotermas de concentração para a interação da piperazina com a bentonita (a) sódica e (b) cálcica em meio aquoso a 303 K.



Os resultados dos ajustes aos modelos de Langmuir e de Freundlich estão nas Figuras 2.15 e 2.16 e Tabela 2.4 que mostram que os dados experimentais foram melhor ajustados ao modelo de Freundlich. Isto indica a ocorrência de adsorção em sítios heterogêneos.

Figura 2.15: Ajuste dos dados experimentais do sistema bentonita sódica/piperazina em meio aquoso a 303 K aos modelos de (a) Langmuir e (b) Freundlich.

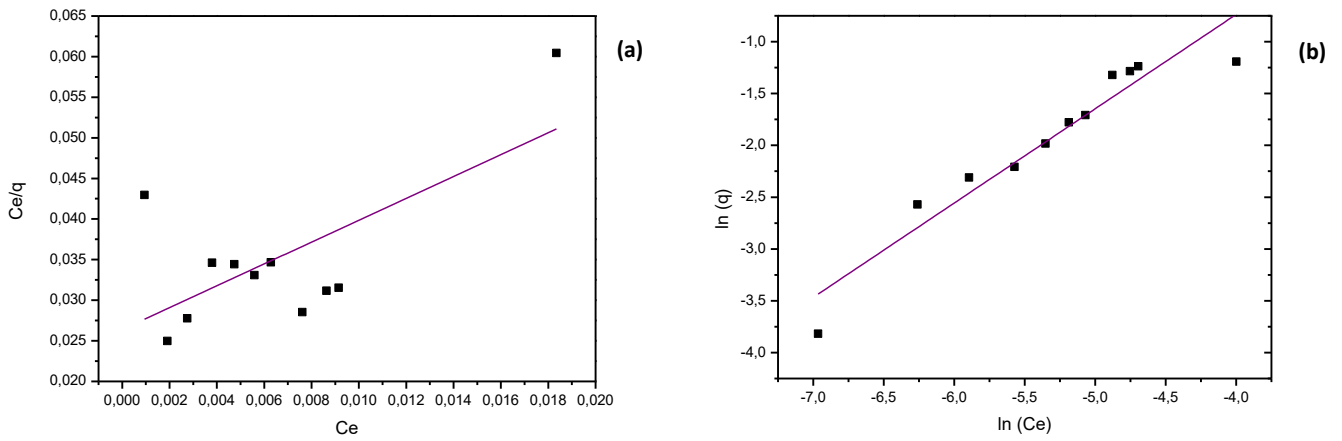


Figura 2.16: Ajuste dos dados experimentais do sistema bentonita cálcica/piperazina em meio aquoso a 303 K aos modelos de (a) Langmuir e (b) Freundlich.

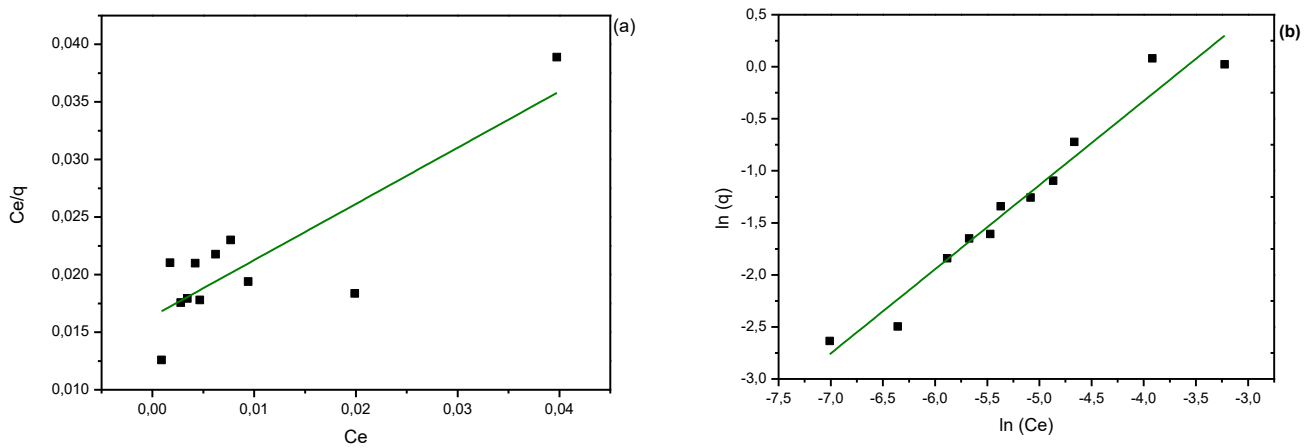


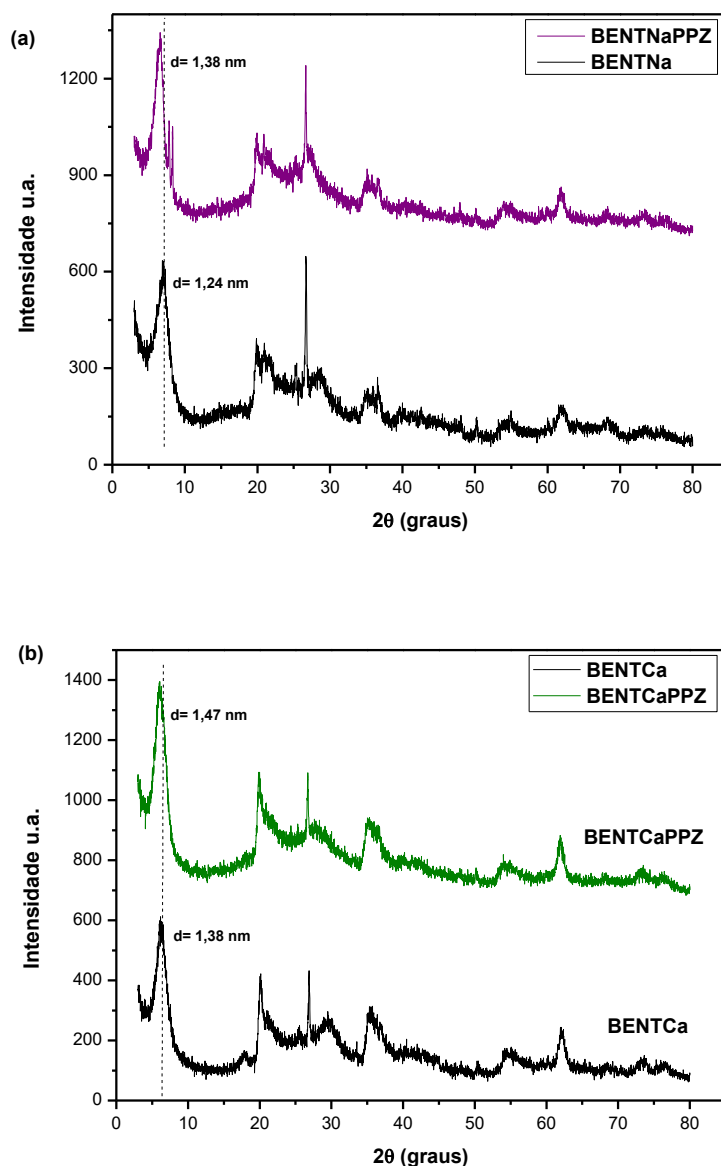
Tabela 2.4: Parâmetros para os modelos de adsorção para os sistemas bentonitas/piperazina obtidas a 303 K em meio aquoso.

<b>Modelo</b>	<b>BENTNaPPZ</b>	<b>BENTCaPPZ</b>
<b>Langmuir</b>		
$q_{\max}$ (mmol g <sup>-1</sup> )	$7,43 \times 10^{-1}$	2,05
$b$ (dm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup> )	$5,09 \times 10^1$	$4,8808 \times 10^{-1}$
$R^2$	0,8905	0,680
<b>Freündlich</b>		
$k_F$ (mmol g <sup>-1</sup> (mmol g <sup>-1</sup> ) <sup>-1/n</sup> )	18,2	18,3
$n$	1,098937	1,236415
$R^2$	0,986	0,954

Os sólidos híbridos derivados da interação da bentonita com a piperazina foram caracterizados e os difratogramas de raios - X estão apresentados na Figura 2.17. Comparando com as bentonitas precursoras, observou-se que houve deslocamento do pico principal no plano  $d_{001}$  para valores menores em  $2\theta$  de 6,38 e 6,01, conseqüentemente espaçamentos basais superiores foram obtidos. Assim os valores passaram de 1,24 para 1,38 nm na forma sódica e de 1,38 para 1,47 nm na bentonita cálcica, indicando a intercalação das moléculas orgânicas na região interlamelar da montmorillonita.

Deve-se salientar que na forma sódica, a variação de espaçamento foi de 0,14 nm enquanto na cálcica a variação foi de 0,11 nm. Isto pode estar associado à diferentes orientações da molécula orgânica na região interlamelar. De fato, comparando com as orientações sugeridas por Lagaly é provável que a molécula orgânica esteja orientada paralelamente ao plano da lamela em ambos os casos (LAGALY et al., 2013).

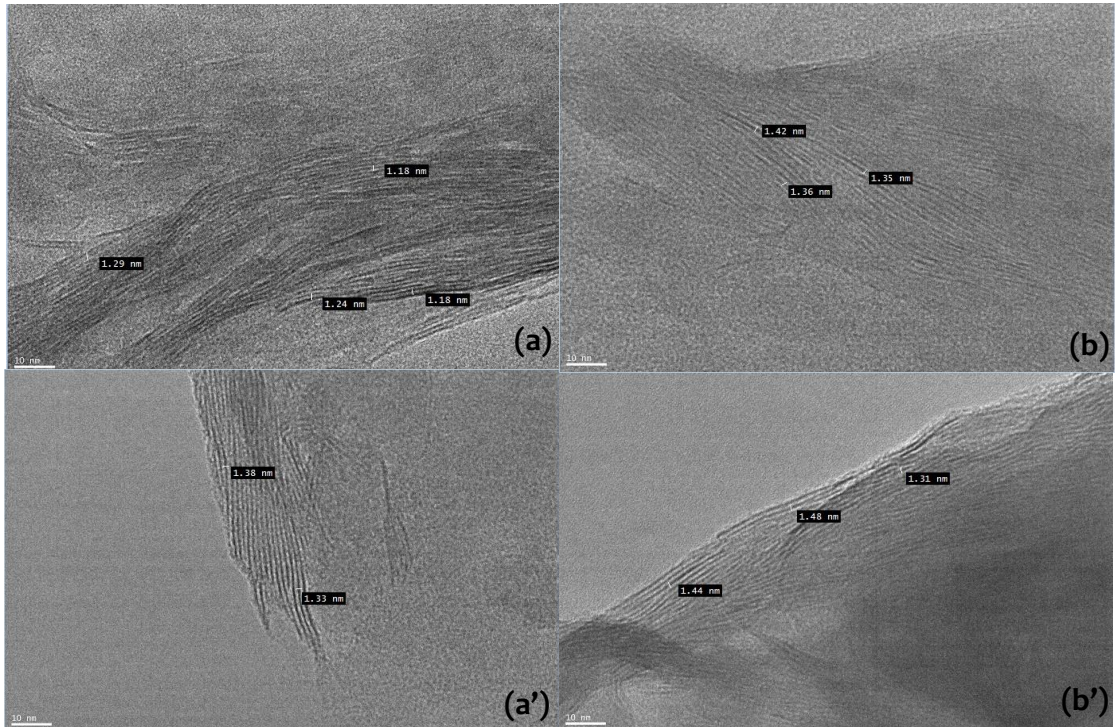
Figura 2.17: Difratogramas de raios – X para a bentonita (a) sódica (BENTNa) e (b) cálcica (BENTCa) antes e depois da interação com a piperazina (PPZ).



Os valores de espaçamento basal foram comparados aos obtidos com as análises das micrografias obtidas por microscopia eletrônica de transmissão (MET). As imagens foram analisadas e os espaçamentos basais concordantes com as análises de DRX. Para a amostra sódica os valores médios encontrados passaram de  $d = 1,2$  nm (1,24 nm no DRX) para  $d = 1,3$  nm (1,38 nm no DRX), Figura 2.18 (a) e (a'), para a bentonita sódica antes e depois da piperazina neutra em meio aquoso. Para as amostras da bentonita cálcica antes e depois da interação com a piperazina

neutra em meio aquoso os valores foram de  $d = 1,37$  nm (1,38 nm no DRX) e  $d = 1,44$  nm (1,47 nm no DRX), Figura 2.18 (b) e (b').

Figura 2.18: MET para a bentonita (a)/(a') sódica e (b)/(b') cálcica antes e depois da interação com a piperazina neutra em meio aquoso.

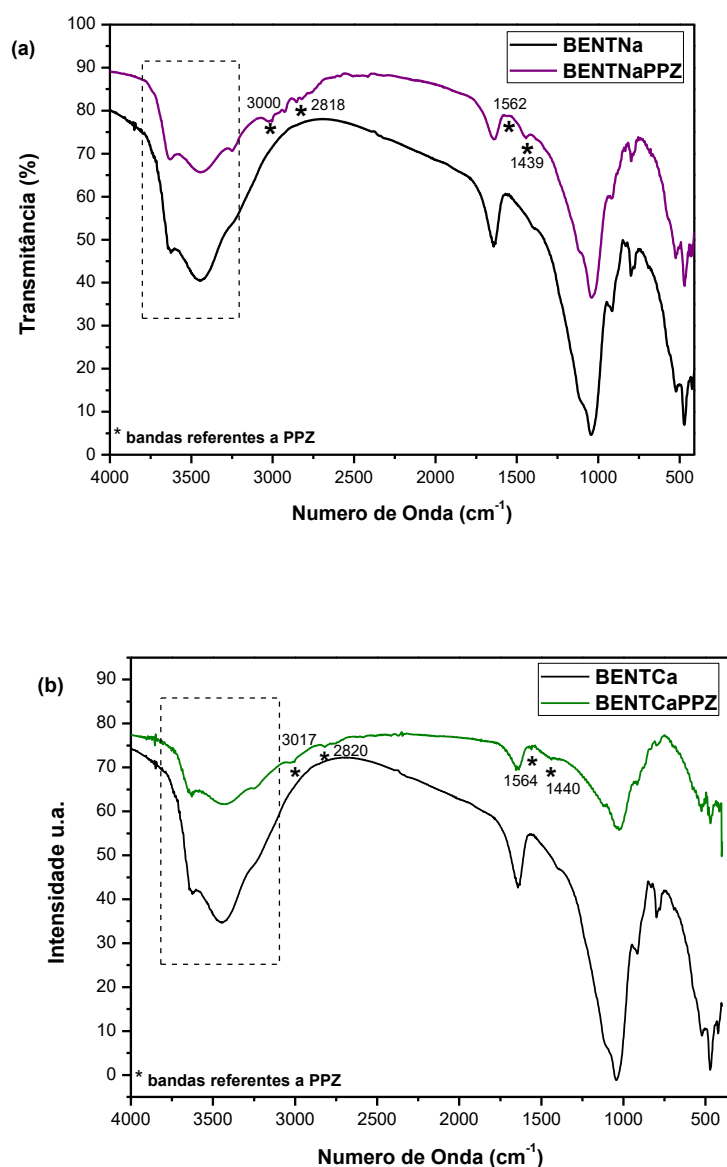


Na análise dos espectros na região do infravermelho médio (Figura 2.19), os primeiros valores de número de onda sempre serão atribuídos à bentonita sódica e o segundo à bentonita cálcica.

Baseado em Lin-Vien (1991) observou-se que nos espectros as bandas referentes ao esqueleto inorgânico foram mantidas e novas bandas que foram atribuídas aos modos vibracionais da piperazina foram detectadas em  $2818/2820$   $\text{cm}^{-1}$  devido aos estiramentos simétricos de C–H alifáticos, em  $3000/3017$   $\text{cm}^{-1}$  e  $1562/1564$   $\text{cm}^{-1}$  referentes às vibrações de estiramento e deformação de  $\text{NH}_2^+$ , apontando a protonação da amina pós-contato com as bentonitas e em  $1439/1440$   $\text{cm}^{-1}$  atribuída à deformação de  $\text{CH}_2$ . Observou-se ainda uma diminuição nas bandas referentes às vibrações de estiramento e deformação OH da água nos sólidos com piperazina sugerindo a formação de compostos organofílicos.



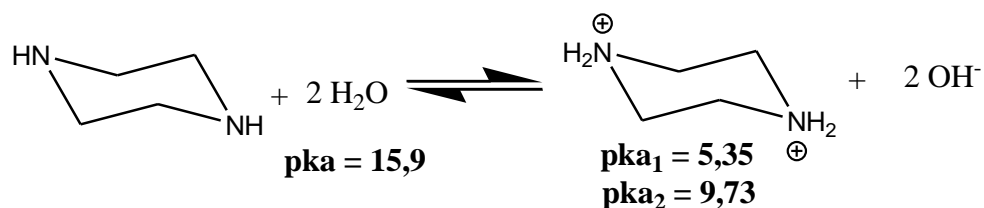
Figura 2.19: Espectros de infravermelho para a bentonita (a) sódica (BENTNa) e (b) cálcica (BENTCa) antes e depois da interação com a piperazina (PPZ).



Com base nestes resultados a forma de interação foi sugerida. A literatura reporta que os mecanismos de interação de moléculas orgânicas neutras, como as aminas, são por coordenação direta com os cátions trocáveis ou ainda por ligação às moléculas de água já coordenadas no metal. Essas moléculas podem ainda ser protonadas pela água ou (RUIZ-HITZKY et al.; 2004) pelos grupos OH estruturais. Entretanto, apesar da amina se mostrar na forma protonada nos espectros de infravermelho depois do contato com ambas as bentonitas (sódica e cálcica), o pKa da piperazina inviabiliza a sua protonação em meio aquoso, Reação 2.3, visto que o

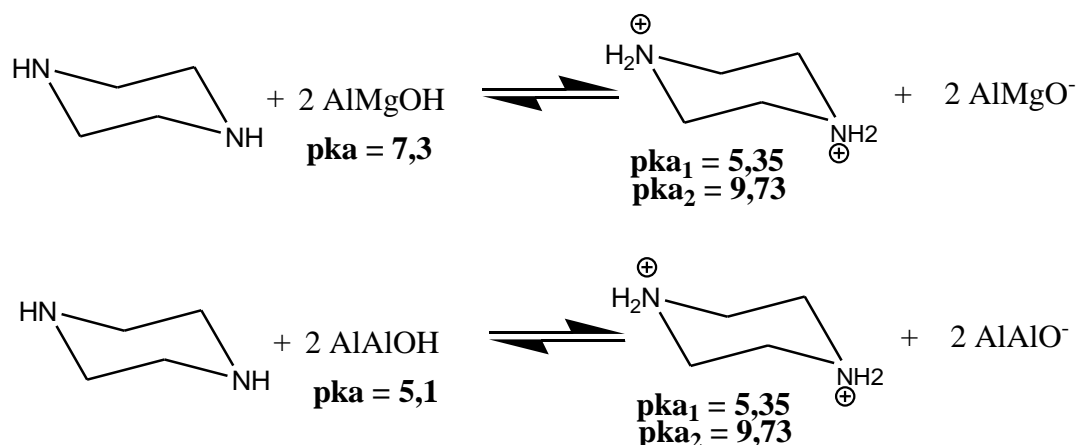
pka da água, sendo maior que o da amina, implica numa menor acidez, deslocando assim a reação para a espécie desprotonada (COSTA et al.; 2005).

Reação 2.3: Reação de protonação da piperazina em meio aquoso.



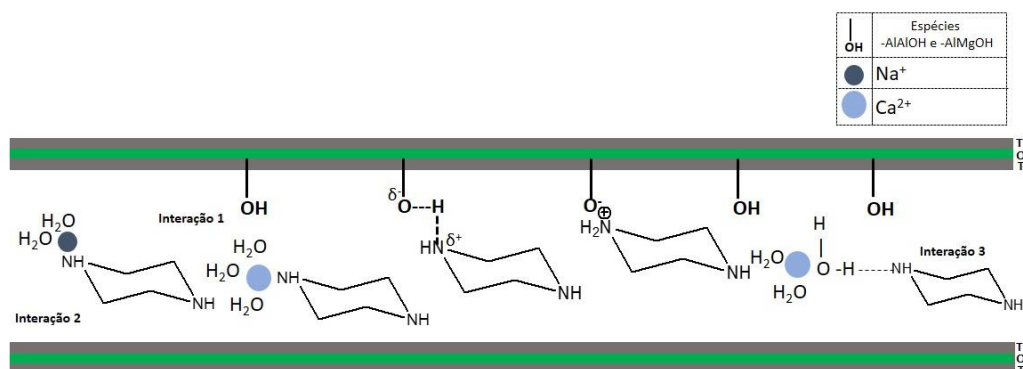
Outra possibilidade é que a piperazina pode estar sendo protonada pelos grupos  $\text{AlMgOH}$  e  $\text{AlAlOH}$  dos octaedros, visto que em relação aos pkas dessas espécies (BOURG et al.; 2009) a reação torna-se favorável, Reação 2.4.

Reação 2.4: Reação de protonação da piperazina com a superfície da bentonita.



Os mecanismos propostos, condizentes com a literatura e com os resultados experimentais obtidos estão elucidados na Figura 2.20, que mostra a amina protonada pelo grupo  $-\text{OH}$  ( $\text{AlAlOH}$  e  $\text{AlMgOH}$ ), coordenada no cátion trocável e ligada a água interlamelar. Nos estudos de Wu (2014), citado anteriormente, a intercalação da ciprofloxacina neutra em montmorillonita se deu pela protonação da piperazina, presente na estrutura do fármaco, o que reitera o mecanismo proposto neste trabalho.

Figura 2.20: Mecanismos propostos para a incorporação da piperazina com as bentonitas.



Sendo a interação 1, a reação de protonação da amina pelos sítios AlAlOH e AlMgOH, a interação 2, a coordenação com os cátions trocáveis e a interação 3, as ligações de hidrogênio com as moléculas de água já coordenadas com os cátions interlamelares.

#### (ii) Interação da piperazina neutra com as bentonitas pelo método mecanoquímico

Para a reação no estado sólido, as quantidades que reagiram foram baseadas nas isotermas de concentração do ensaio em meio aquoso discutido anteriormente no item 2.3.4(i).

O valor máximo incorporado de piperazina nas bentonitas pelo método mecanoquímico foi obtido através de análise elementar de CHN, Tabela 2.5, obtendo-se 45,7 mg/g (0,51 mmol/g) e 28,8 mg/g (0,33 mmol/g) nas bentonitas sódica (BENTNaES) e cálcica (BENTCaES), respectivamente. Os valores foram inferiores aos observados para reação em solução aquosa. Observa-se ainda que para o estado sólido, na forma sódica a incorporação foi mais favorável do que a cálcica. E esse fato pode ser explicado simplesmente pela ausência de solvente. Como o sódio possui uma menor energia de hidratação, em relação ao cálcio (SHRIVER & ATKINS, 2008), o íon certamente estará melhor disponível para a interação íon-dipolo com a molécula orgânica.

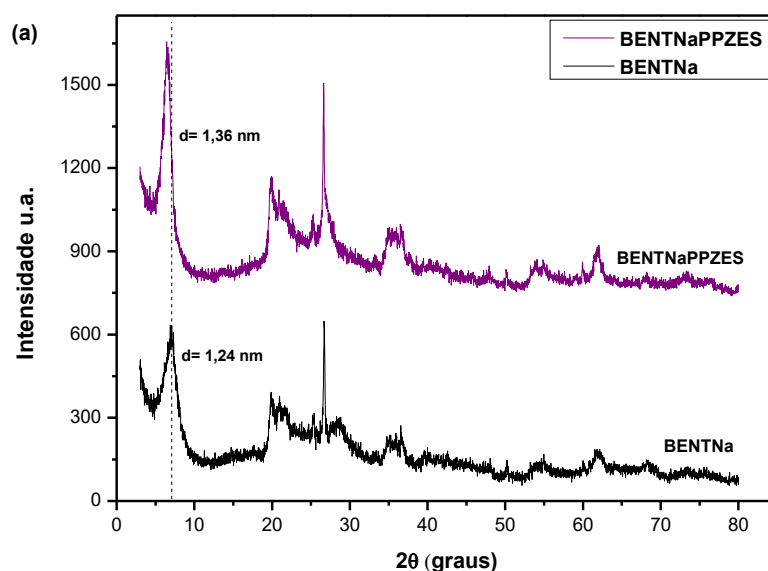
Tabela 2.5: Resultados da análise elementar de CHN para os híbridos de bentonita sódica com piperazina obtidos por estado sólido a temperatura ambiente.

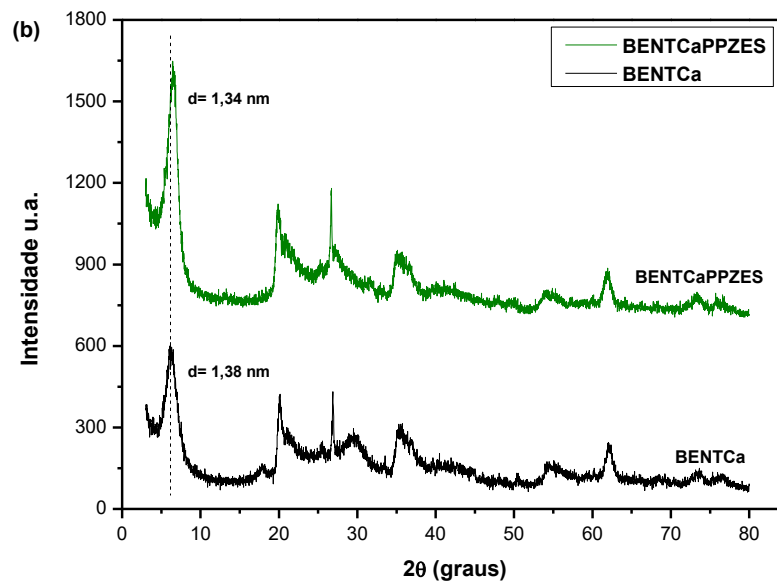
Amostra	C		N		C/N <sub>(exp)</sub>	C/N <sub>(teor)</sub>
	%	mmol g <sup>-1</sup>	%	mmol g <sup>-1</sup>		
BENTNaES	2,59	2,16	1,48	1,06	2,03	2
BENTCaES	1,81	1,50	0,94	0,66	2,25	2

Os difratogramas (Figura 2.21) apresentaram deslocamento no pico  $d_{001}$ , saindo de  $2\theta = 7,08$  para  $2\theta = 6,48$ , tendo um aumento no espaçamento basal que passou de 1,24 nm para 1,36 nm, na amostra sódica. Na cálcica praticamente não houve deslocamento, sendo os valores de  $2\theta = 6,37$  para  $2\theta = 6,55$ , permanecendo com o espaçamento basal praticamente constante de 1,38 nm para 1,34 nm.

Comparando estes resultados com aqueles em solução, observa-se que os valores de distância basal foram inferiores. Isto leva a crer que a reação ocorreu também na superfície do sólido (GANGULY et al.; 2013).

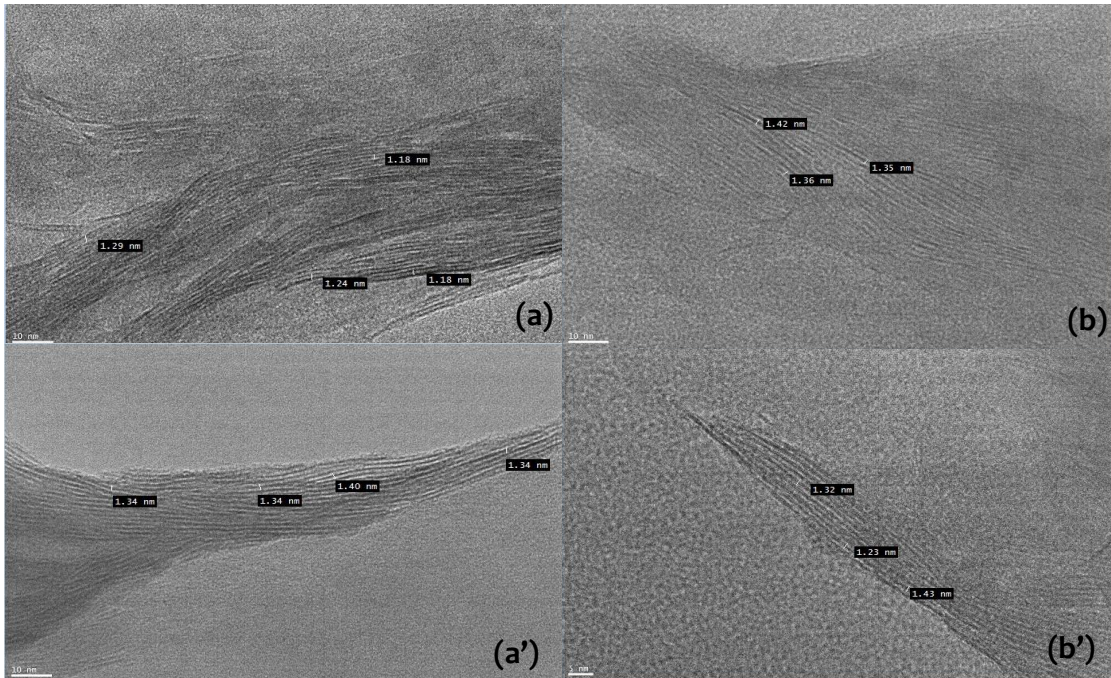
Figura 2.21: Difratogramas de raios-X para a bentonita (a) sódica e (b) cálcica após reação no estado sólido com a piperazina a temperatura ambiente.





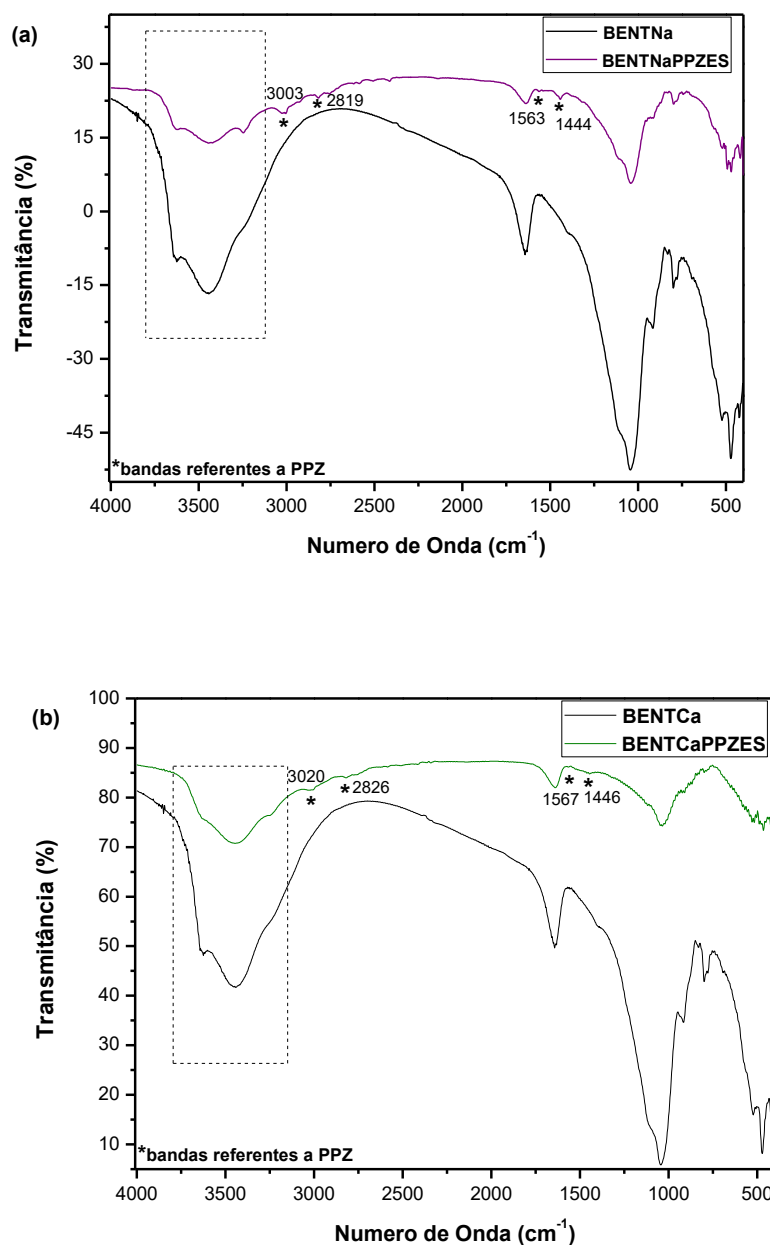
As imagens de MET foram analisadas e os espaçamentos basais concordantes com as análises de DRX. Para a amostra sódica os valores médios encontrados passaram de  $d= 1,2$  nm ( $1,24$  nm no DRX) para  $d= 1,34$  nm ( $1,36$  nm no DRX), Figura 2.22 (a) e (a'), para a bentonita sódica antes e depois da piperazina incorporada pelo método mecanoquímico. Para as amostras da bentonita cálcica antes e depois da interação com a piperazina, incorporada pelo método mecanoquímico, os valores foram de  $d= 1,37$  nm ( $1,38$  nm no DRX) e  $d= 1,34$  nm ( $1,39$  nm no DRX), Figura 2.22 (b) e (b').

Figura 2.22: MET para a bentonita (a)/(a') sódica e (b)/(b') cálcica antes e depois da interação com a piperazina pelo método mecanoquímico.



Os espectros na região do infravermelho (Figura 2.23), por sua vez, apresentaram bandas características da piperazina, discutidas a partir de Lin-Vien (1991), em  $2819/2826\text{ cm}^{-1}$  referente à estiramentos simétricos de C–H de alifáticos, em  $3003/3020\text{ cm}^{-1}$  e  $1563/1567\text{ cm}^{-1}$  atribuídas às vibrações de estiramento e deformação de  $\text{NH}_2^+$ , apontando também a protonação da amina pós-contato com as bentonitas. A banda em  $1444/1446\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída à deformação de  $\text{CH}_2$ . Observou-se, também neste caso, uma diminuição considerável nas bandas referentes às vibrações de estiramento e deformação OH da água nos sólidos com piperazina sugerindo a formação de compostos organofílicos.

Figura 2.23: Espectros de infravermelho para a bentonita (a) sódica e (b) cálcica após reação no estado sólido com a piperazina a temperatura ambiente.



O mecanismo da reação de intercalação no estado sólido não envolve movimento de cátions dentro da região interlamelar, mas baseia-se principalmente em interações do tipo íon-dipolo entre grupos polares de moléculas orgânicas e os cátions trocáveis (OGAWA et al., 1991). Como nos espectros de infravermelho apareceram as aminas protonadas, é possível que a reação ácido-base com os sítios estruturais ( $\text{AlMgOH}$  e  $\text{AlAlOH}$ ) tenha ocorrido (GANGULY, et al.; 2013).

**(iii) Interação da piperazina protonada com as bentonitas**

A reação da piperazina em meio ácido ( $\text{pH} = 1$ ) faz com que 99% da amina esteja na forma protonada favorecendo o processo de troca iônica. Os dados da quantificação por análise CHN encontram-se na Tabela 2.6.

Desta forma, os sólidos obtidos da reação com as bentonitas tiveram as quantidades máximas adsorvidas de 32,15 mg/g (0,38 mmol/g) e 30,30 mg/g (0,35 mmol/g), para a bentonita sódica (BENTNaH3) e cálcica (BENTCaH3), respectivamente. A quantificação foi feita a partir das amostras cuja razão de reação foi de 200% da CTC.

Tabela 2.6: Resultados da análise elementar de CHN para os híbridos de bentonita sódica e cálcica com piperazina protonada a 298 K.

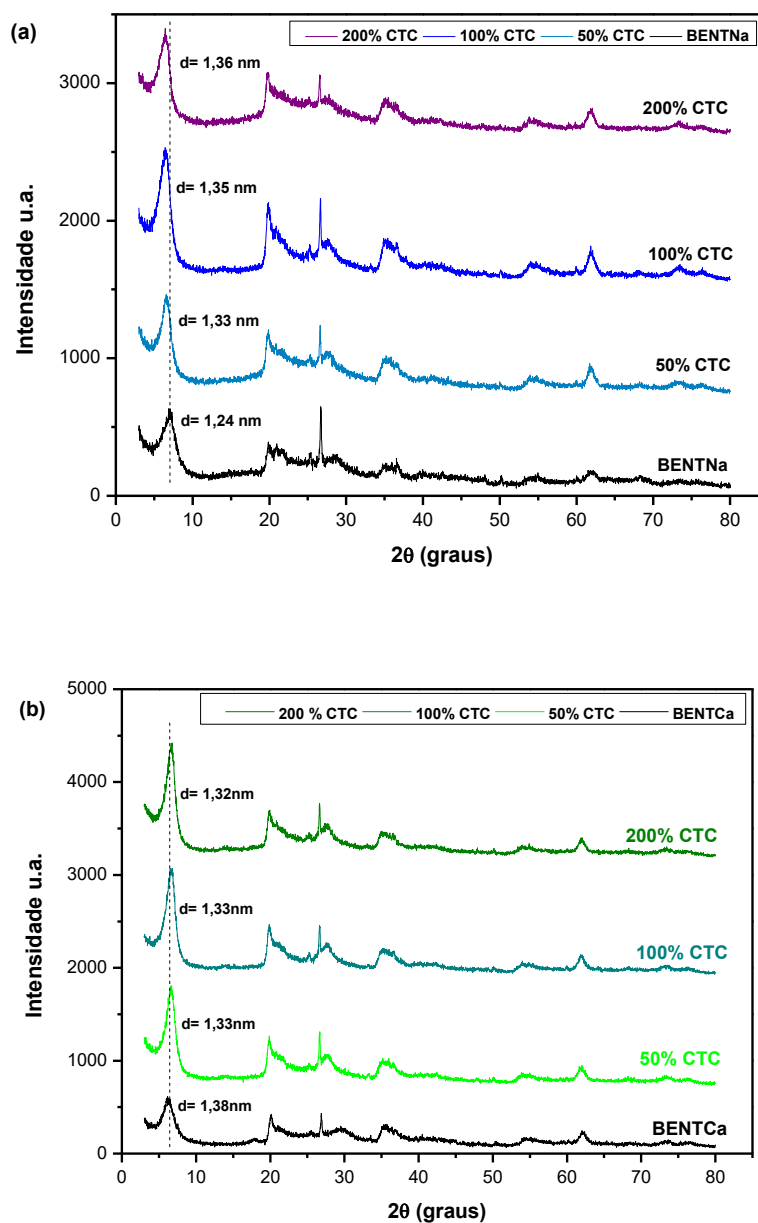
Amostra	C		N		C/N <sub>(exp)</sub>	C/N <sub>(teor)</sub>
	%	mmol g <sup>-1</sup>	%	mmol g <sup>-1</sup>		
BENTNaH3	1,80	1,50	1,04	0,75	2,00	2
BENTCaH3	1,93	1,60	0,98	0,70	2,28	2

Os difratogramas apontaram um deslocamento do pico principal em  $d_{001}$  para valores menores de  $2\theta$ , aumentando o espaçamento basal de 1,24 nm para 1,36 nm na bentonita sódica (Figura 2.24a), enquanto na cálcica não houve praticamente nenhum deslocamento do pico principal em  $d_{001}$  para valores menores de  $2\theta$ , passando o espaçamento basal de 1,38 nm para 1,32 nm (Figura 2.24b).

Não se observou alterações significativas para os vários sólidos obtidos em quantidades variáveis de CTC (50, 100 e 200%), o que sugere que nas condições de 50% da CTC todos os sítios reagem.

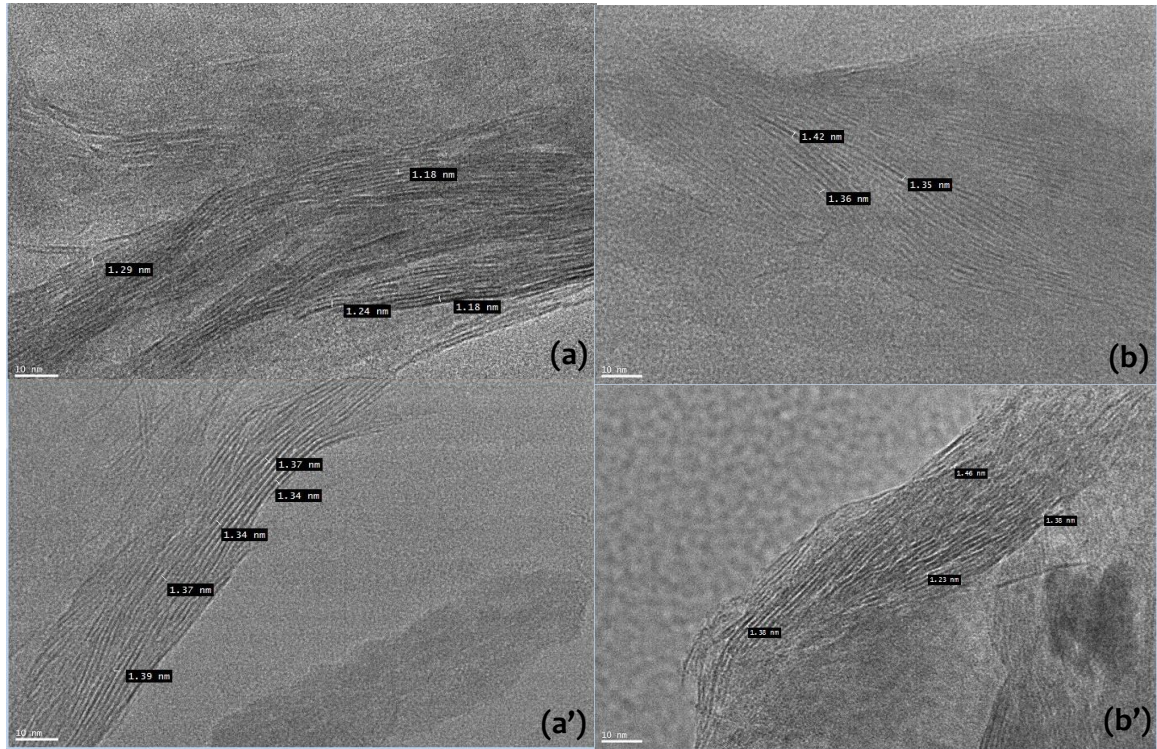


Figura 2.24: Difratogramas de raios – X para os sólidos resultantes da incorporação da piperazina protonada em bentonitas (a) sódica e (b) cálcica.



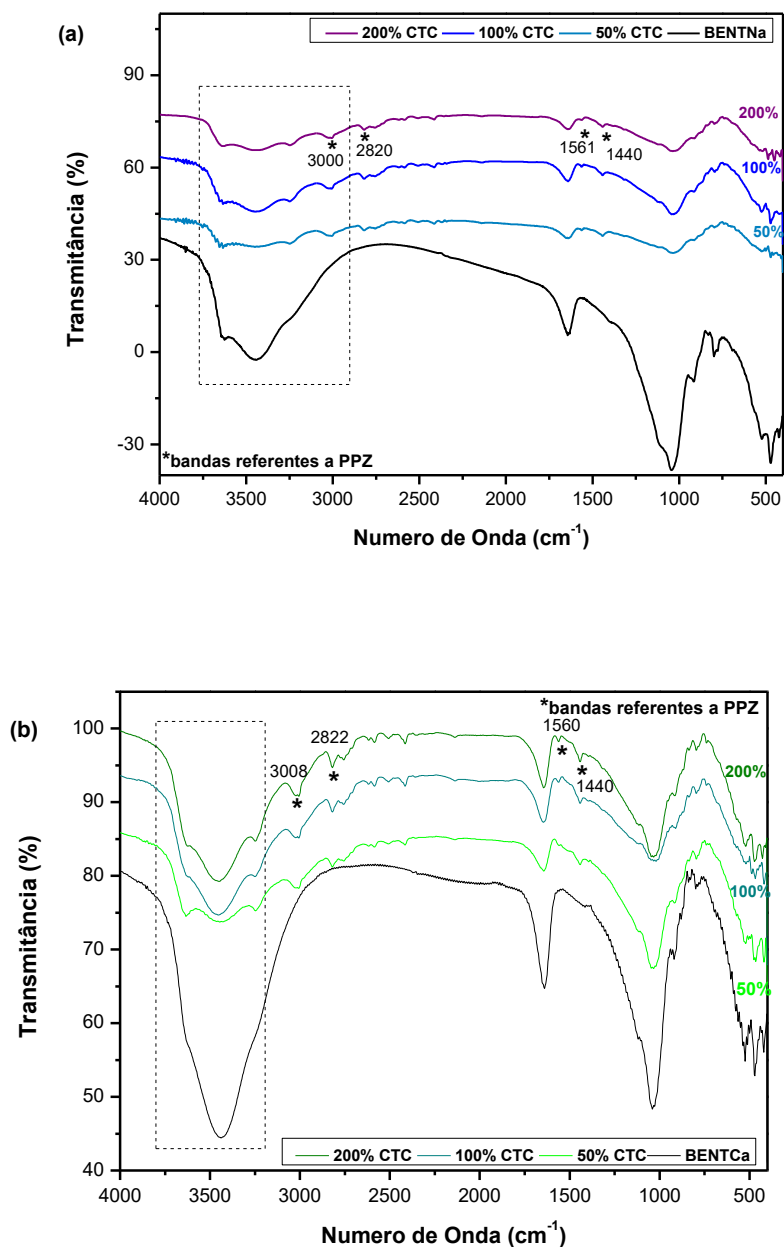
As imagens de MET foram analisadas e os espaçamentos basais concordantes com as análises de DRX. Para a amostra sódica os valores médios encontrados passaram de  $d = 1,2 \text{ nm}$  ( $1,24 \text{ nm}$  no DRX) para  $d = 1,34 \text{ nm}$  ( $1,36 \text{ nm}$  no DRX), Figura 2.25 (a) e (a'), para a bentonita sódica antes e depois da piperazina protonada. Para as amostras da bentonita cálcica antes e depois da interação com a piperazina protonada, os valores foram de  $d = 1,37 \text{ nm}$  ( $1,38 \text{ nm}$  no DRX) e  $d = 1,38 \text{ nm}$  ( $1,33 \text{ nm}$  no DRX), Figura 2.25 (b) e (b').

Figura 2.25: MET para a bentonita (a)/(a') sódica e (b)/(b') cálcica antes e depois da interação com a piperazina protonada.



Baseado em Lin-Vien (1991), foram analisados os espectros na região do infravermelho (Figura 2.26) e estes apresentaram bandas características da piperazina em  $2820/2822\text{ cm}^{-1}$  referente à estiramentos simétricos de C–H de alifáticos, em  $3000/3008\text{ cm}^{-1}$  e  $1561/1560\text{ cm}^{-1}$  atribuídas às vibrações de estiramento e deformação de  $\text{NH}_2^+$ , apontando também a protonação da amina pós-contato com as bentonitas. A banda em  $1440/1440\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída à deformação de  $\text{CH}_2$ .

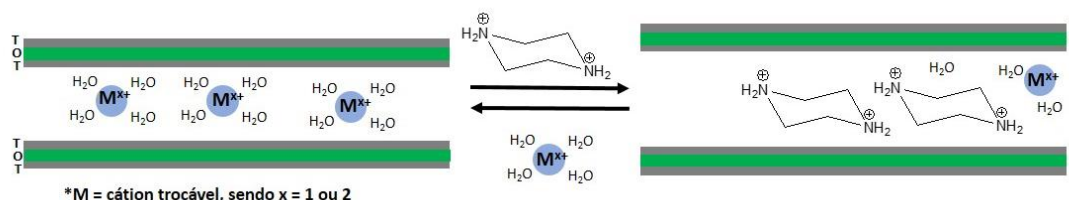
Figura 2.26: Espectros de infravermelho para os sólidos resultantes da incorporação da piperazina protonada na bentonita (a) sódica e (b) cálcica.



Entretanto, foi possível observar uma diminuição nas bandas referentes às vibrações OH e Al-O-Si, próprias da estrutura do material, que é justificada pela diminuição octaédrica devido ao ataque ácido (KOMADEL & MADEJOVÀ, 2013), considerando que a piperazina segue numa solução ácida de pH 1, para manter-se protonada.

O mecanismo de interação entre os cátions orgânicos e as camadas de argila carregadas é essencialmente eletrostática (Figura 2.27), mas outras forças não coulombicas podem contribuir para a adsorção (RUIZ-HITZKY et al.; 2004).

Figura 2.27: Interação proposta para a incorporação da piperazina protonada com as bentonitas.

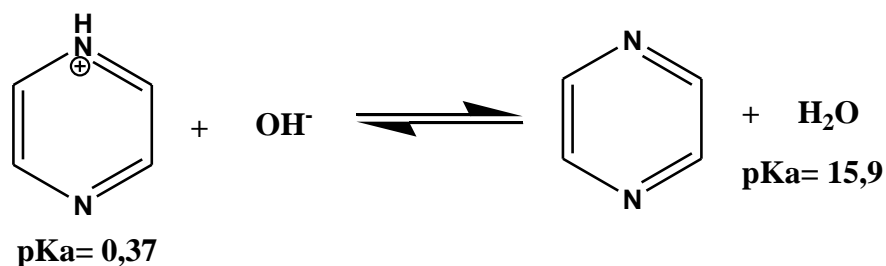


### 2.3.5 Interação da pirazina com bentonitas

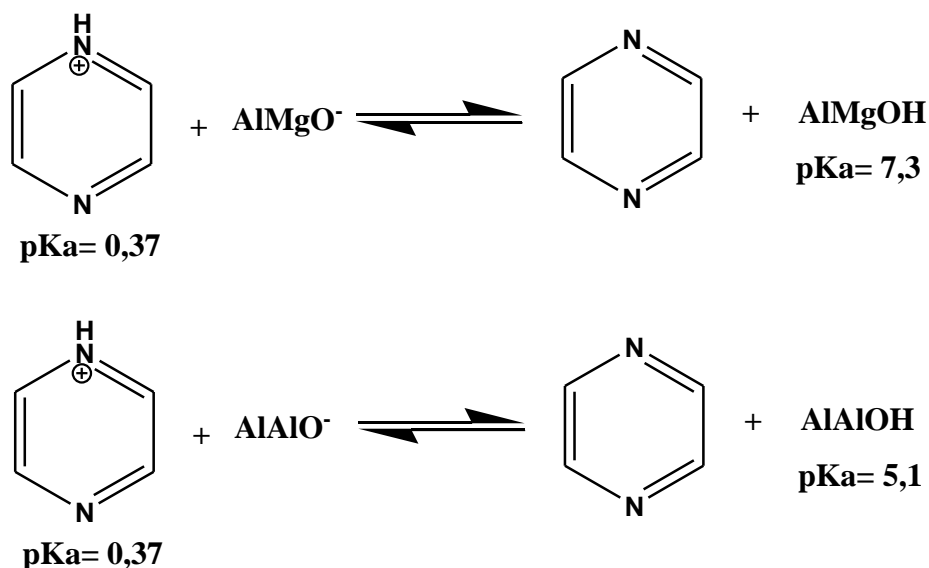
Para as reações com a pirazina neutra em solução aquosa, a incorporação não ocorreu, mesmo em condições extremas, tais como tempo de 72 h e numa concentração dez vezes maior. Por estado sólido também não foi possível a incorporação.

É justificável a não interação da pirazina com as bentonitas, considerando que a protonação dessa amina em meio aquoso é ainda menos provável do que no caso da piperazina (caso anterior), visto que o pKa da pirazina é ainda muito menor (pKa= 0,7), Reação 2.5. Outro aspecto é que a interação via protonação da amina, através de grupos AlAlOH e AlMgOH, também não é favorecida em razão do pKa, Reação 2.6.

Reação 2.5: Reação de protonação da piperazina em meio aquoso.



Reação 2.6: Reação de protonação da piperazina com a superfície da bentonita.

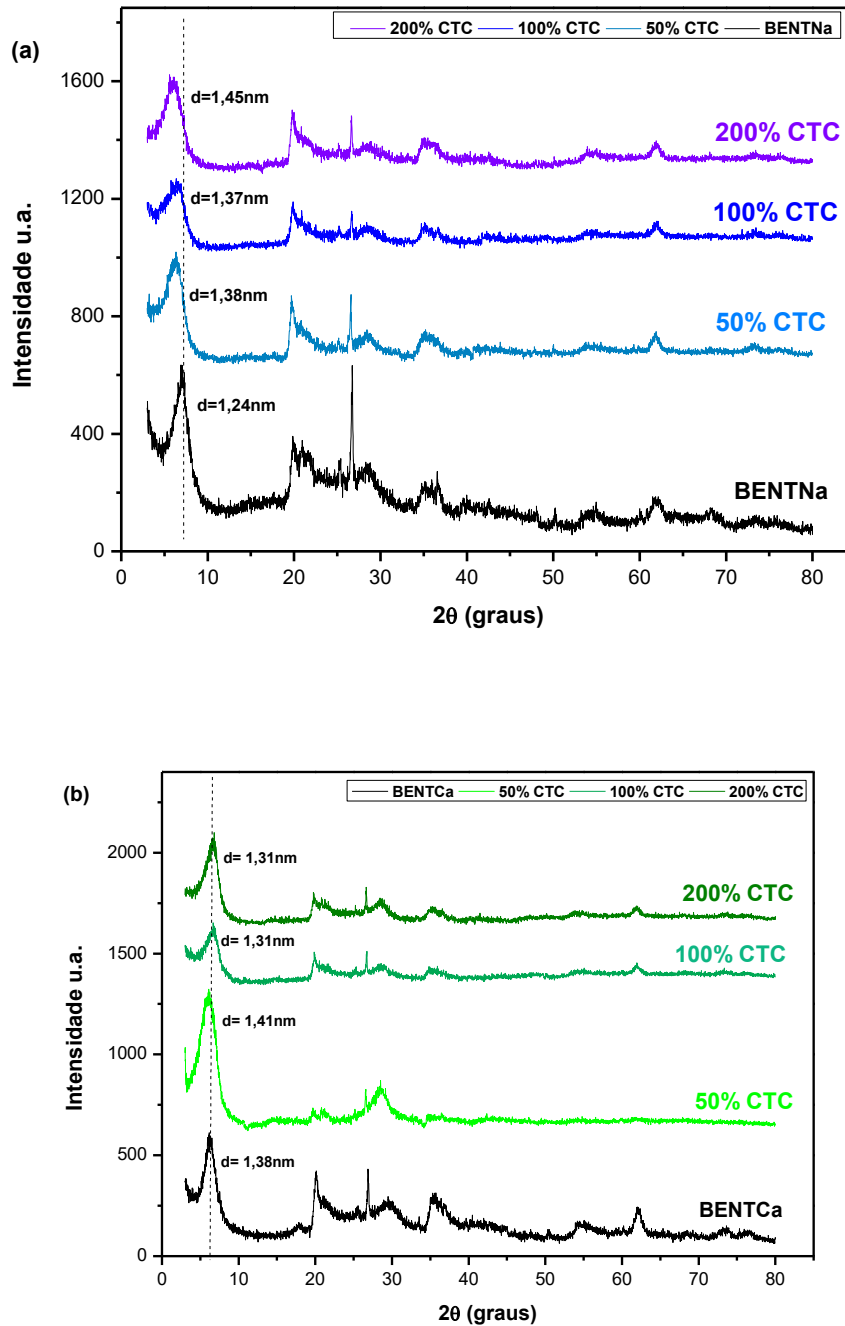


\* Valores de pKa da superfície da bentonita, (BOURG, et al.; 2009).

Entretanto, a protonação da pirazina foi favorecida em contato com um ácido forte em pH 0, em que 70% da amina está protonada. Nestas condições as quantidades de amina incorporadas foram de 17,7 mg/g e 50,8 mg/g para as bentonitas sódica e cálcica, respectivamente. A quantificação foi feita a partir das amostras cuja razão de reação foi de 200% da CTC.

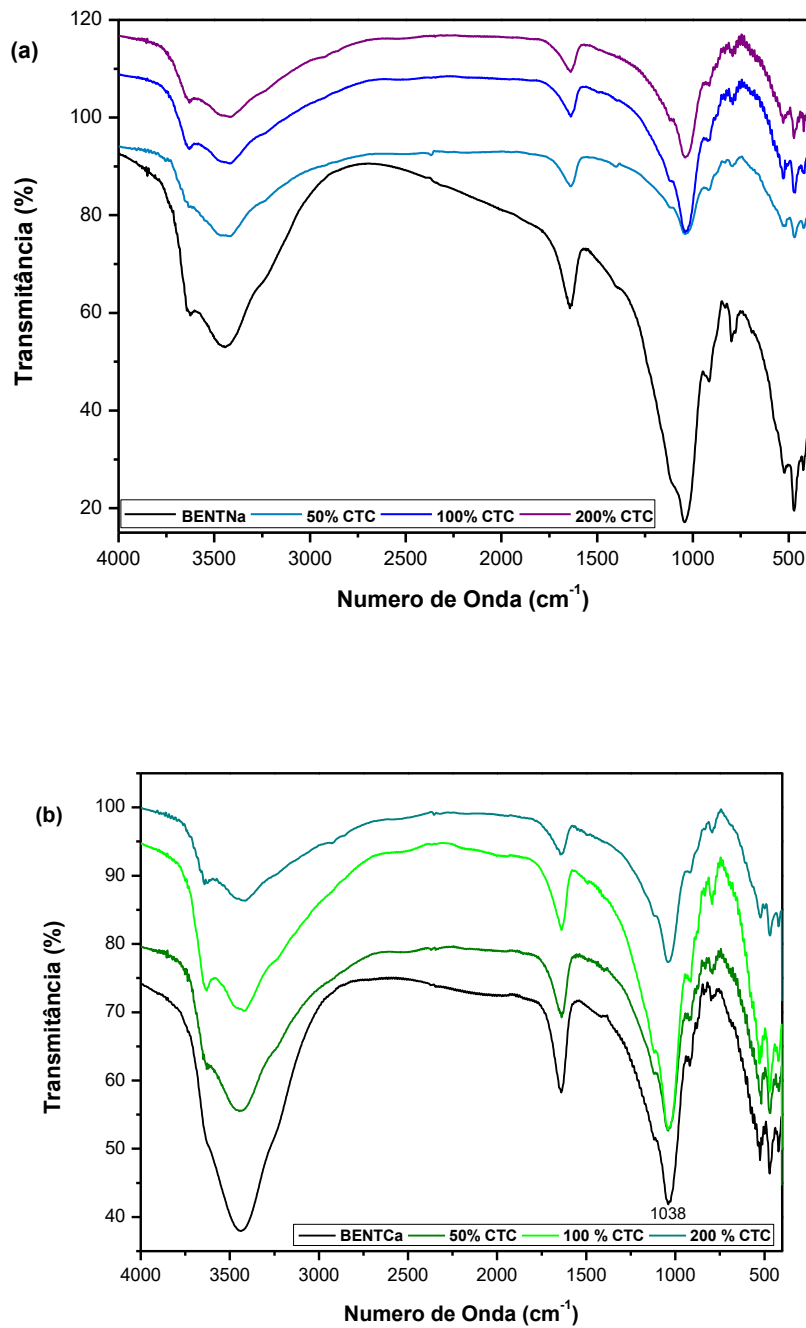
Os dados de DRX (Figura 2.28) mostraram deslocamento do pico em  $d_{001}$ , para valores menores de  $2\theta$ , implicando um aumento no espaçamento basal na bentonita sódica, saindo de 1,24 nm para 1,45 nm. Para a bentonita cálcica, o valor do espaçamento basal permaneceu praticamente constante alterando de 1,38 nm para 1,31 nm.

Figura 2.28: Difratogramas de raios – X para a interação da pirazina na bentonita (a) sódica e cálcica em pH 0 e 298 K.



Para a pirazina os espectros de infravermelho não apresentaram bandas características ou algumas bandas podem ter sido sobrepostas (LIN-VIEN, 1991), Figura 2.29.

Figura 2.29: Espectros de infravermelho para a interação da pirazina na bentonita (a) sódica e cálcica em pH 0 e 298 K.



No caso da pirazina, o mecanismo que predomina é a troca catiônica, visto que a amina é previamente protonada. Entretanto a pirazina é aromática e tem dois nitrogênios equivalentes, isso impede a protonação de ambos. É possível que além da troca haja atrações de Van der Waals o que justifica a diferença na intercalação

entre a sódica e a cálcica. Deste modo, o tipo de interação assemelha-se ao da piperazina protonada, onde a interação entre o cátion orgânico e as camadas de argila carregadas é essencialmente eletrostática.

## 2.4 CONCLUSÕES

As diversas rotas de síntese dos híbridos bentonita/amina apresentaram comportamentos bem específicos no que se refere a interação química das espécies. Para a piperazina neutra, a reação com as bentonitas em meio aquoso, a amostra cálcica apresentou uma melhor incorporação (93,03 mg/g) em relação a sódica (29,09 mg/g), isso devido a maior possibilidade de coordenação da piperazina ao cálcio interlamelar, refletida também na maior variação do espaçamento basal, da cálcica em relação a sódica. No estado sólido uma incorporação maior na sódica (45,68 mg/g) foi observada em relação a cálcica (28,76 mg/g), para este caso o mecanismo reportado pela literatura aponta interação íon-dipolo, o que justifica o dado experimental.

A reação da piperazina protonada com ambas bentonitas incorporaram praticamente as mesmas quantidades da amina, demonstrando que o processo de troca da amina quer seja por sódio ou por cálcio acontece de maneira similar.

Para a piperazina as interações da amina neutra em solução e por estado sólido não foram eficazes, entretanto com a espécie protonada (70% de protonação) a amina foi intercalada por troca iônica, tendo maior incorporação na bentonita cálcica (50,8 mg/g) em relação a sódica (17,7 mg/g), fato explicado por interações de Van der Waals mais presentes na amostra cálcica.

Os dados para as interações estão listados nas Tabelas 2.7 e 2.8.

Tabela 2.7: Valores de incorporação das aminas nas bentonitas pelas diversas rotas de síntese.

Rota de síntese	Incorporação Máxima (mg/g)	
	BENTNa	BENTCa
PPZ em meio aquoso	29,09	93,03
PPZ+ em meio aquoso	32,15	30,30
PPZ estado sólido	45,7	28,8
PRZ+ em meio aquoso	17,7	50,8



Tabela 2.8: Valores de espaçamento basal antes e depois da incorporação das aminas nas bentonitas pelas diversas rotas de síntese.

Rota de síntese	Espaçamento Basal (nm)	
	BENTNa - 1,24	BENTCa - 1,38
PPZ em meio aquoso	1,38	1,47
PPZ+ em meio aquoso	1,36	1,32
PPZ estado sólido	1,36	1,34
PRZ+ em meio aquoso	1,45	1,31

Um estudo indicou que, para haver a intercalação da piperazina na região interlamelar de fosfatos, a variação dessa região para a entrada da amina paralela as lamelas foi de 300 pm (NUNES e AIROLDI, 2000). Entretanto no caso dos filossilicatos hidratados, moléculas de água estão presentes na região interlamelar, inclusive coordenadas aos cátions trocáveis no caso das esmectitas, podendo essa água interlamelar ser substituída por moléculas orgânicas (PAIVA, 2008). Graças a essa desidratação, não se deve levar em consideração apenas a diferença entre o espaçamento basal inicial e final mas sim a diferença entre o espaçamento basal e a espessura da camada do mineral que, no caso das estruturas 2:1, apresentam um valor de 9,5 Å (BRIGATTI et al., 2013). A partir da diferença entre a espessura da camada e o sítio interlamelar obtiveram-se espaços que variaram de 3,7 à 5,2 Å (370-520 pm) para as duas aminas, diante disso, considerando 300 pm como espaço necessário para a intercalação da piperazina paralela a camada inorgânica, por exemplo, os valores obtidos foram satisfatórios. A fim de uma maior confirmação, técnicas como a termogravimetria (TG) podem apontar a desidratação das bentonitas utilizadas e para as interações acreditadas como troca iônica, fotometria de chama/ absorção atômica surgem para confirmar a presença dos cátions, neste caso sódio e cálcio, na solução sobrenadante pós contato com as bentonitas estudadas. Os valores de espaçamento basal foram menores no caso das reações de intercalação no estado sólido em relação as interações com a piperazina neutra em meio aquoso, esse fato pode ter se dado devido a conformação dessa amina quando se encontra em solução e no estado sólido. Tendo em vista que em solução a conformação mais estável é a equatorial/axial e na ausência de solvente a

estabilidade maior é para a conformação equatorial/equatorial (SENGUPTA et al., 2016), os valores de espaçamento basal maiores nas interações em solução do que na ausência de solvente reitera essa possibilidade.

# Capítulo 3

*Interação da bentonita com  
amilorida: ensaios de carregamento  
e emissão*

### 3.1 INTRODUÇÃO

Os compostos em camadas bidimensionais biocompatíveis, tais como argilominerais e hidróxidos duplos lamelares (argilas aniônicas) têm sido explorados e utilizados no sistema de liberação de fármacos, pois eles podem encapsular seguramente essas moléculas através de intercalação. Portanto, vários tipos de moléculas biofuncionais como fármacos com carga aniônica ou catiônica têm sido incorporados em veículos de liberação, resultando em nanohíbridos heteroestruturados com funções terapêuticas (YANG et al., 2016). A literatura (Tabela 3.1) reporta estudos de interação argilomineral-fármaco.

Tabela 3.1: Estudos interação/liberação argilomineral-fármaco.

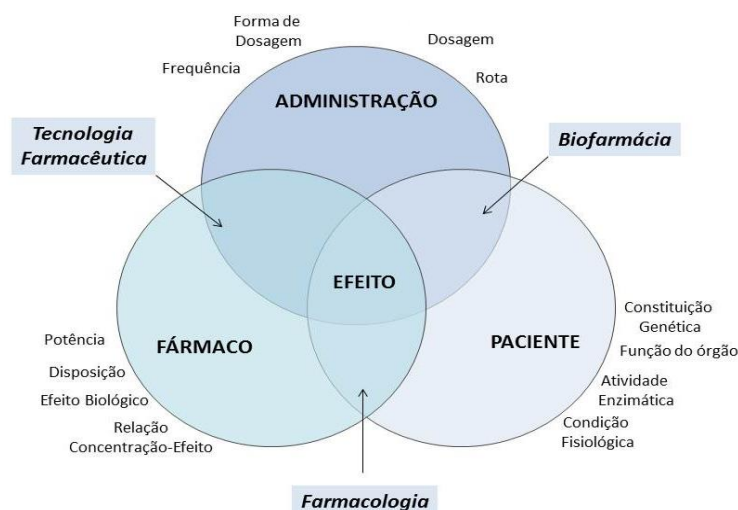
Sistema	Condições Experimentais	Referência
Liberação de donepezil intercalado em argilas bentoníticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esmectita em água durante 3h e adição do fármaco, dissolvido em etanol e cloreto de metila, gota à gota na quantidade de duas vezes o calor da CTC, sob agitação vigorosa durante 3h a temperatura ambiente;</li> <li>- Híbrido pastilhado e liberado sob agitação de 50 rpm num fluido gástrico simulado.</li> </ul>	CHOY, Jin-Ho et al. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> , Volume 359, 2008.
Intercalação e Liberação de Montmorillonita com maleato de timolol	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troca catiônica em solução com cloreto de sódio;</li> <li>- Intercalação Montmorillonita + Timolol sob agitação a 30°C em tempos de 1, 2, 3, 7 e 15h;</li> <li>- Determinação de concentração por UV-Visível;</li> <li>- Liberação feita em fluidos gástrico e intestinal por diálise a 37°C sob agitação de aprox. 100 rpm.</li> </ul>	JOSHI, Ghanshyam V. et al. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> , Volume 374, 2009.
Liberação Controlada de buspirona em argilominerais	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Montmorillonita dispersa em água sob agitação 1h, gotejamento de solução do fármaco e agitação pós contato durante 3h;</li> <li>- Liberação em bolsa de diálise em aproximadamente 37°C tirando alíquotas e determinando concentrações por UV-Visível.</li> </ul>	BAJAJ, Hari C. et al. <i>Microporous and Mesoporous Materials</i> , Volume 132, 2010.
Nanodespositivos de montmorillonita para liberação de metronidazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solução do metronidazol em HCl e em pH= 0, 2-2,5 e 5;</li> <li>- Suspensão de argila KSF preparada em solução ácida agitada por 2h antes do contato com o fármaco;</li> <li>- Os híbridos foram preparados por adição de volumes pré-definidos do fármaco num contato sob agitação de aprox. 5h posteriormente centrifugados.</li> </ul>	CALABRESE, Ilaria et al. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> , 2013.
Nanohíbridos argila-fármaco para sistemas de liberação controlada de fármacos	Research paper	YANG, Jae-Hun et al. <i>Applied Clay Science</i> , 2016.

Há uma vasta gama de possibilidades como formas de dosagem para o uso de fármacos modificados, como retardamento, liberação prolongada, direcionamento de sítio específico e receptor de direcionamento (DING et al., 2002 apud AGUZZI et al., 2007). Sistemas de liberação retardada são aqueles nos quais a liberação do

fármaco é adiada para um tempo finito, a liberação prolongada inclui qualquer sistema no qual o fármaco é colocado durante um período prolongado de tempo depois da administração (AGUZZI et al., 2007).

A fim de melhorar a liberação controlada, híbridos argila-fármaco podem ser obtidos através de troca iônica, reação de intercalação baseada em atração eletrostática, ligação de hidrogênio ou interação íon-dipolo. Os cátions interlamelares, como  $\text{Na}^+$ , podem ser trocados com outras espécies catiônicas em solução. Desta forma, montmorillonita, saponita e hectorita foram mais comumente utilizadas como materiais hospedeiros para encapsular moléculas de fármacos catiônicos esmectitas (YANG et al., 2016) A relevância de um mecanismo específico depende do argilomineral envolvido bem como dos grupos funcionais e das propriedades físico-químicas dos compostos orgânicos (AGUZZI et al., 2007). No entanto, o efeito terapêutico final de um tratamento farmacêutico dependerá de vários fatores (Figura 3.1). Um fator é a droga em si, como a potência, a disposição (distribuição e eliminação) no corpo, efeito biológico ou da relação concentração-efeito; outros fatores visam o paciente, tais como a constituição genética, a função do órgão, e assim por diante. Um terceiro grupo de fatores se refere a considerações farmacêuticas tais como formas de dosagem ideal e via de administração, frequência e dosagem, etc (VISERAS et al., 2010).

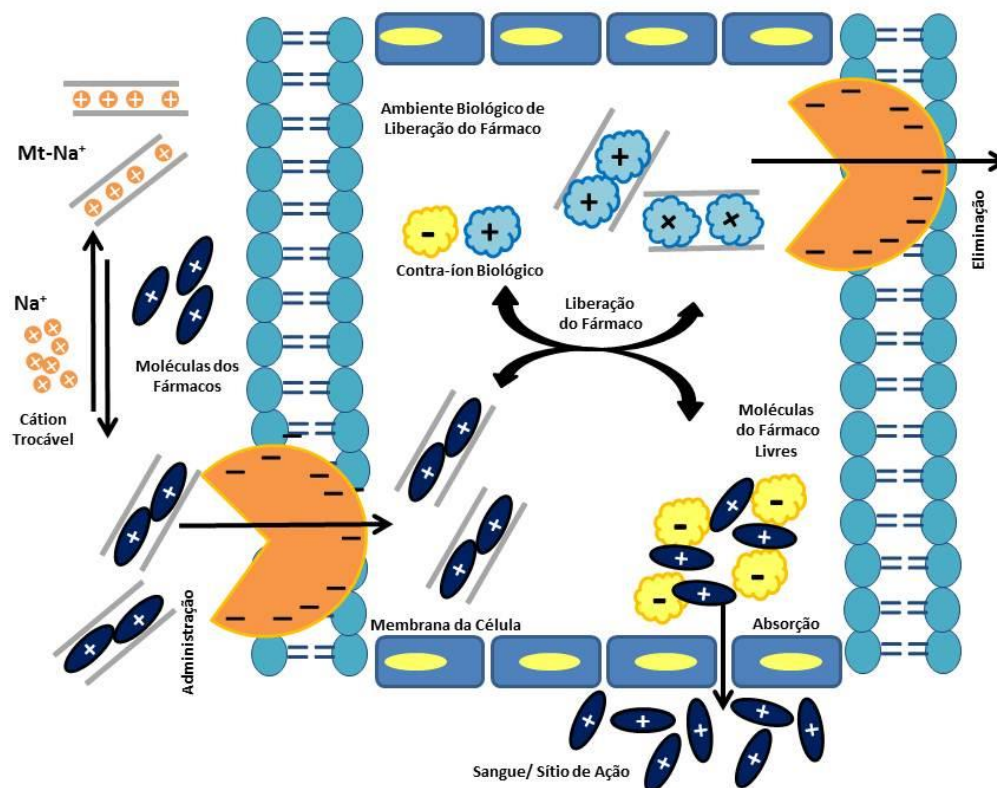
Figura 3.1: Fatores que influenciam a ação terapêutica dos sistemas de liberação de fármacos modificados.



Adaptado de VISERAS et al., 2010

Em fluidos biológicos, "contra-íons" podem deslocar o fármaco a partir do substrato e entregá-lo para dentro do corpo (Figura 3.2). Finalmente o trocador, neste caso o argilomineral, pode ser em seguida eliminado ou biodegradado.

Figura 3.2: Mecanismo de liberação controlada de fármaco em Mt e absorção no organismo.



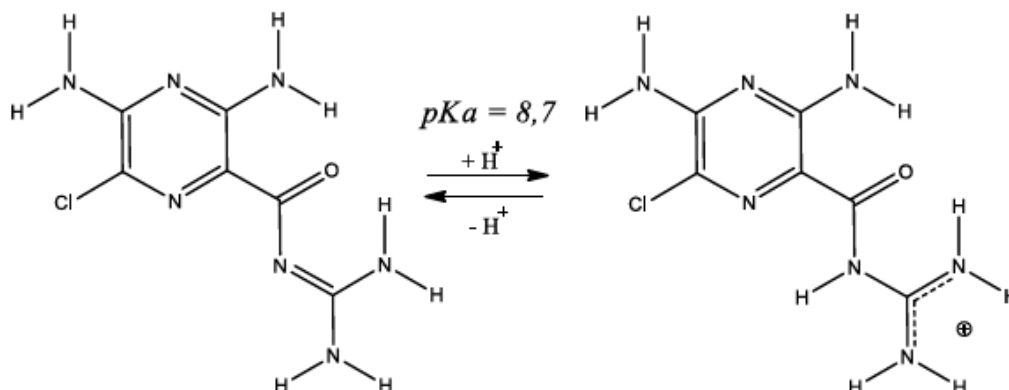
Adaptado de KEVADIYA & BAJAJ, 2013.

Alguns argilominerais são componentes de medicamentos, tanto quanto ingredientes ativos e inativos, para cumprir requisitos regulamentados. As propriedades particulares deste grau farmacêutico podem também ser exploradas no desenvolvimento de novas drogas e sistemas de liberação concebidos para fornecer níveis terapêuticos para o local de ação e mantê-las ao longo do tratamento (VISERAS et al., 2010).

Este capítulo descreve estudo da interação entre bentonitas e amilorida. A amilorida é um diurético que atua como anti-hipertensivo e interfere na reabsorção no túbulo contornado distal (THOMSEN et al., 2002). Esse fármaco possui ação direta na inibição da entrada de sódio nas células, promovendo a excreção de sódio

e água e a consequente retenção de potássio (MARTINEZ et al., 1989). Sua estrutura molecular e pKa estão apresentados na Figura 3.3.

Figura 3.3: Estrutura molecular plana da amilorida e seu respectivo pKa.



## 3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.2.1 Materiais

Todos os reagentes foram de grau de analítico e utilizados sem purificação adicional. Água destilada foi utilizado em todas as preparações que exigiram solução aquosa. Assim foram utilizados:

- Cloridrato de amilorida (FAGRON)
- Bicarbonato de sódio (VETEC – P. A. 99%)
- Cloreto de sódio (VETEC – P. A. 99%);
- Cloreto de magnésio (VETEC – P. A. 99%);
- Cloreto de cálcio (SIGMA-ALDRICH – P. A. 99%);
- Cloreto de potássio (VETEC – P. A. 99%)
- Dihidrogenofosfato de potássio (ALFA AESAR);
- Hidrogenofosfato de potássio trihidratado (SYNTH – P. A. 99%);
- Hidróxido de sódio (NEON – P. A. 99%);
- Hidrogenofosfato de sódio (SYNTH – P. A. 99%);
- Sulfato de sódio (VETEC – P. A. 99%);
- Tris (hidroximetil) aminometano (SIGMA-ALDRICH – P. A. 99%).



### 3.2.2 Síntese do híbridos bentonita/amilorida (BENTCaAMIL) e ensaios da emissão

#### (i) Estudo Cinético

A bentonita previamente beneficiada e trocada com cálcio (item: 3.2.2 e 3.2.3), reagiu com uma solução alcoólica (8% v/v) do cloridrato de amilorida numa concentração de 500 ppm, pelo método de batelada, na proporção de 100 mg de bentonita para 50 mL de solução de solução do fármaco entre 20-100 min em banho termostatizado a temperatura ambiente. Após cada ensaio, o sólido foi separado por centrifugação, alíquotas da solução foram coletadas com micropipeta e a concentração do fármaco foi determinada por espectrometria de absorção molecular em um espectrômetro SHIMADZU, modelo TCC-240, em 286 nm. Um resumo do método está apresentado na Figura 3.4.

A quantidade de fármaco que foi incorporada no sólido foi determinada pela equação 3.1.

$$Q = \frac{(C_e - C_r) \cdot V_c}{m} \quad (\text{Equação 3.1})$$

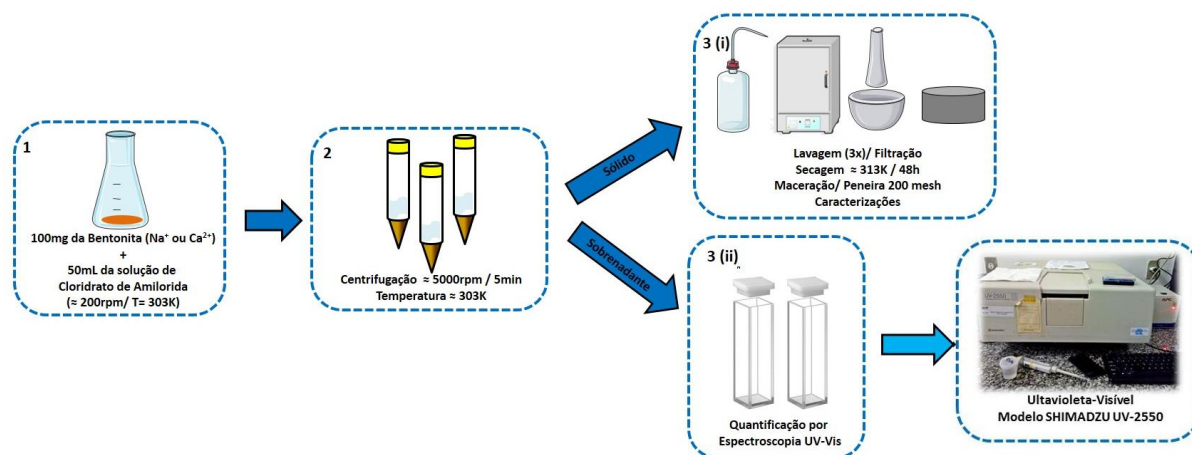
Onde  $C_e$  é a concentração da solução estoque,  $C_r$  é concentração real, calculada pelo fator de diluição e concentração de leitura.  $V_c$  é o volume utilizado para o carregamento e  $m_b$  a massa da bentonita.

Um segundo ensaio foi realizado nas mesmas condições por 72 h visando a incorporação máxima de fármaco.

O ensaio fármaco/argila foi feito somente com a bentonita cálcica pelo fato deste composto ser um medicamento anti-hipertensivo e diurético, poupador de potássio, tendo a função de inibir a reabsorção de sódio. Dessa forma, não faria sentido o estudo na bentonita sódica.



Figura 3.4: Esquema experimental para a interação/carregamento da bentonita cálcica com o cloridrato de amilorida a 298 K.



## (ii) Preparação dos Fluidos Simulados

O fluido corporal simulado (SBF), correspondente ao plasma sanguíneo humano, foi preparado pela dissolução de NaCl (7,996 g), KCl (0,224 g),  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,305 g),  $\text{NaHCO}_3$  (0,350 g),  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,278 g),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (0,071 g),  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (0,228 g) e  $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})$  (6,057 g) em 1 L de água deionizada, obtendo uma solução de pH 7,4.

O fluido intestinal simulado (SIF) foi preparado dissolvendo 1,44 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,24 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0,20 g de KCl e 8,00 g de NaCl em 1 L de água deionizada, onde o pH resultante da solução foi de 7,4.

Por sua vez, o fluido gástrico simulado (SGF) foi preparado, a partir de uma solução de HCl (pH 1,2).

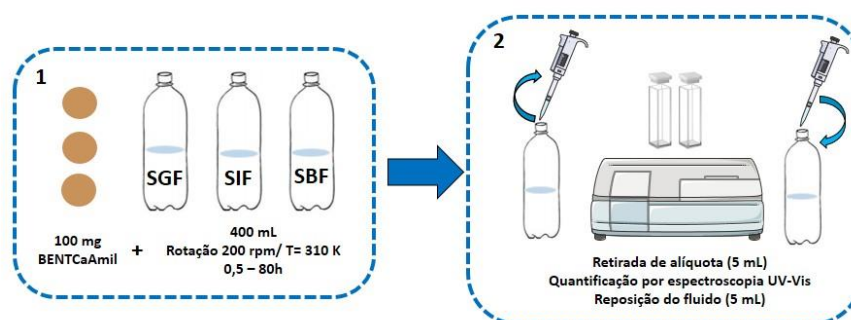
Foram preparadas curvas de calibração para a solução do fármaco nos respectivos fluidos num intervalo de 5 – 20 ppm para posterior quantificação por espectrometria UV-Vis.

## (iii) Ensaios de Emissão

Os testes de liberação dos fármacos foram realizados entre 30 min a 80 h. Assim, as amostras foram previamente prensadas em forma de discos, onde 100 mg do híbrido BENTCaAMIL foi suspenso em 400 mL de cada fluido simulado SGF, SIF e SBF a 310 K. O sistema foi mantido sob agitação mecânica, retirando-se alíquotas de 5,0 mL em intervalos de tempo predefinidos (entre 0,5 – 80 h), sendo o mesmo

volume reposto pelo respectivo fluido simulado. A concentração de fármaco liberado foi determinada por espectroscopia de absorção molecular conforme descrito anteriormente. Um resumo deste ensaio está na Figura 3.5

Figura 3.5: Esquema experimental para os ensaios de emissão da BENTCaAml.



Quando certa quantidade de fármaco foi retirada do meio liberante, esta quantidade não pode ser refletida em um ponto posterior, assim, foi usado o método de correção para calcular a quantidade real do fármaco liberado nas diferentes matrizes. O cálculo realizado emprega a seguinte Equação 3.2:

$$C_{\text{corrigida}}(t) = C_t + \frac{v}{V} \sum_0^{t-1} C_t \quad (\text{Equação 3.2})$$

Em que  $C_{\text{corrigida}}(t)$  é a concentração real de fármaco liberado no tempo  $t$ ,  $C_t$  concentração determinada por espectroscopia de UV-Vis do fluido de liberação no tempo  $t$ ,  $v$  é o volume da alíquota da amostra retirada em tempos pré-determinados e  $V$  é o volume total do meio de liberação (XU et al, 2009; ZHU et al, 2000).

### 3.2.3 Modelo cinético de Peppas e Sahlin 1989

Os sistemas de liberação controlada de fármacos, geralmente podem ser modelados de acordo com a equação clássica de difusão de Fick ou por expressões simplificadas de Higuchi (1963), frequentemente utilizada para descrever a

velocidade de liberação controlada do fármaco a partir de um sistema matricial (LOPES et al, 2005).

Higuchi foi o primeiro a obter uma equação aproximada e fundamentada na primeira lei de Fick. Esta descreve a cinética da liberação do fármaco a partir de uma matriz sólida insolúvel, assim, a liberação do fármaco ocorre em camadas. Após a camada da superfície ser toda desprendida, inicia-se a difusão da camada seguinte. A Equação de Higuchi é dada pela Equação 3.2:

$$q_t = K_H t^{1/2} \quad (\text{Equação 3.2})$$

Em que  $q_t$  é a quantidade total de fármaco liberada em função de um tempo  $t$ ;  $K_H$  é a taxa de liberação do modelo de Higuchi.

Uma equação mais simplificada para descrever a liberação de fármacos em matrizes sólidas é o modelo de Korsmeyer-Peppas. Este modelo é usado para descrever a liberação do soluto onde o mecanismo predominante é uma combinação da difusão do fármaco - transporte Fickiano, e transporte de caso II – não Fickiano, controlada pelo relaxamento/inchamento das cadeias da matriz (KORSMEYER et al, 1981; KORSMEYER et al, 1983; JOSE et al, 2013; LOPES et al, 2005, MANADAS et al, 2002).

Neste modelo, a relação entre a velocidade de liberação e o tempo é descrito na Equação 3.3:

$$\frac{Mt}{M_\infty} = K t^n \quad (\text{Equação 3.3})$$

Em que:  $Mt/M_\infty$  é a quantidade cumulativa de fármaco liberado no tempo e no infinito;  $K$  e  $n$  são constantes cinéticas, que incorpora características estruturais e geométricas do mecanismo e  $n$  é o expoente que indica o mecanismo de liberação e de acordo com o valor numérico que assume, caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco (COJOCARIU et al, 2012; JOSHI et al, 2009).

Os valores de  $n$  variam de  $0,5 < n < 1,0$  e indicam o mecanismo cinético existente, assim com  $n$  menores que 0,5 significa que o mecanismo de liberação principal do fármaco é a difusão Fickiana, ou difusão pura. Quando  $n$  assume o valor 0,89, a cinética de liberação é controlada por mecanismo de transporte de caso II, ou seja, pelo fenômeno de intumescimento/relaxamento da matriz. Outros valores de

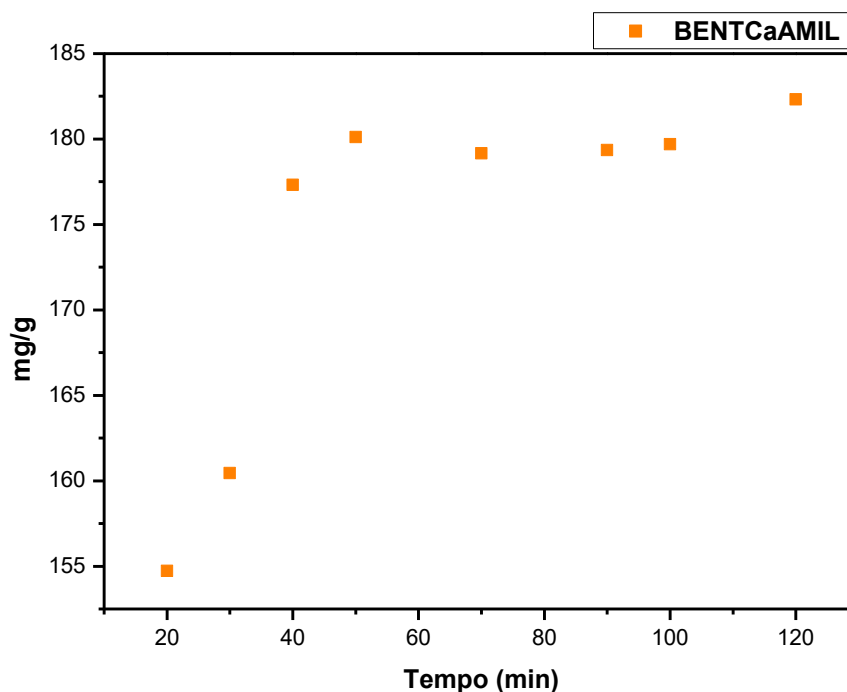
$n$  ( $0,45 < n < 0,89$ ) indicam uma combinação dos dois mecanismos de difusão e de transporte de caso II (JOSE et al, 2013; LOPES et al, 2008).

### 3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.3.1 Caracterização do sistema fármaco/bentonita cálcica

No estudo da interação fármaco/bentonita, obteve-se um tempo de saturação em 40 min (Figura 3.6) em que neste tempo houve o máximo de incorporação de 180 mg/g. Um ensaio em condições de tempo extrapoladas de 72 h mostrou que a adsorção máxima de 180 mg de cloridrato de amilorida por grama da bentonita (BENTCa).

Figura 3.6: Isoterma de tempo para a interação da bentonita cálcica com a amilorida a 298 K.



Os dados experimentais obtidos da adsorção foram ajustados aos modelos cinéticos de pseudo primeira ordem e pseudo segunda ordem (Figura 3.7), conforme descrito anteriormente no Capítulo 2, e os parâmetros obtidos estão resumidos na Tabela 3.2. O resultados mostraram que os dados experimentais foram mais bem

ajustados ao modelo de pseudo segunda ordem, conforme valores encontrados para o  $R^2$  e o  $q_{e(\text{teoric})}$  que se mostraram próximos do  $q_{e(\text{exp})}$ .

Figura 3.7: Ajuste dos dados experimentais do sistema bentonita cálcica/piperazina em meio aquoso aos modelos cinéticos (a) pseudo primeira ordem (b) pseudo segunda ordem a 298 K.

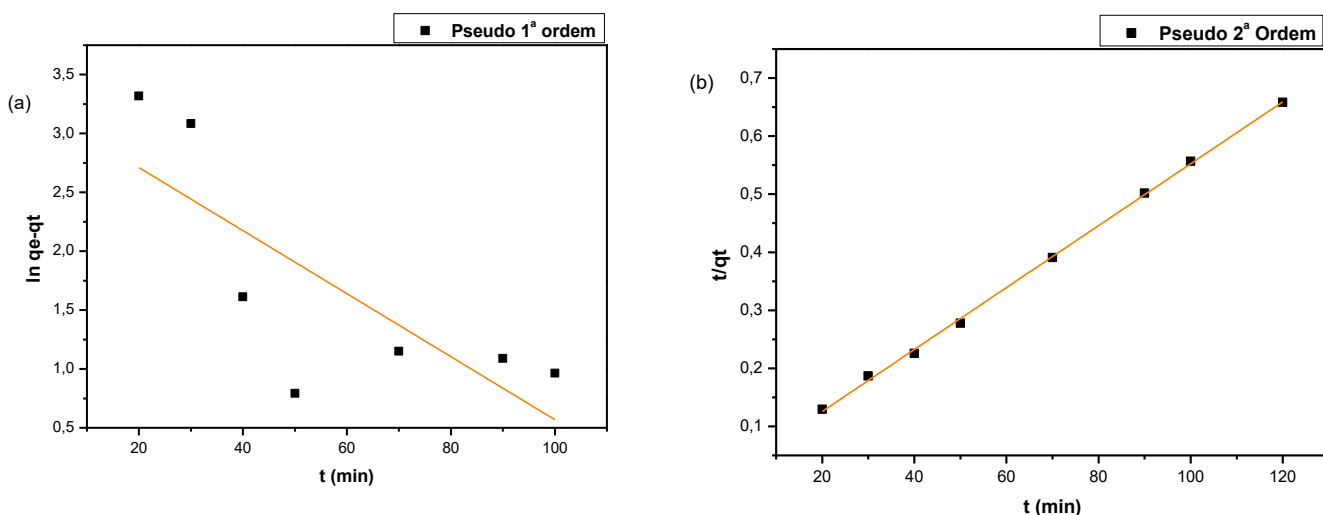
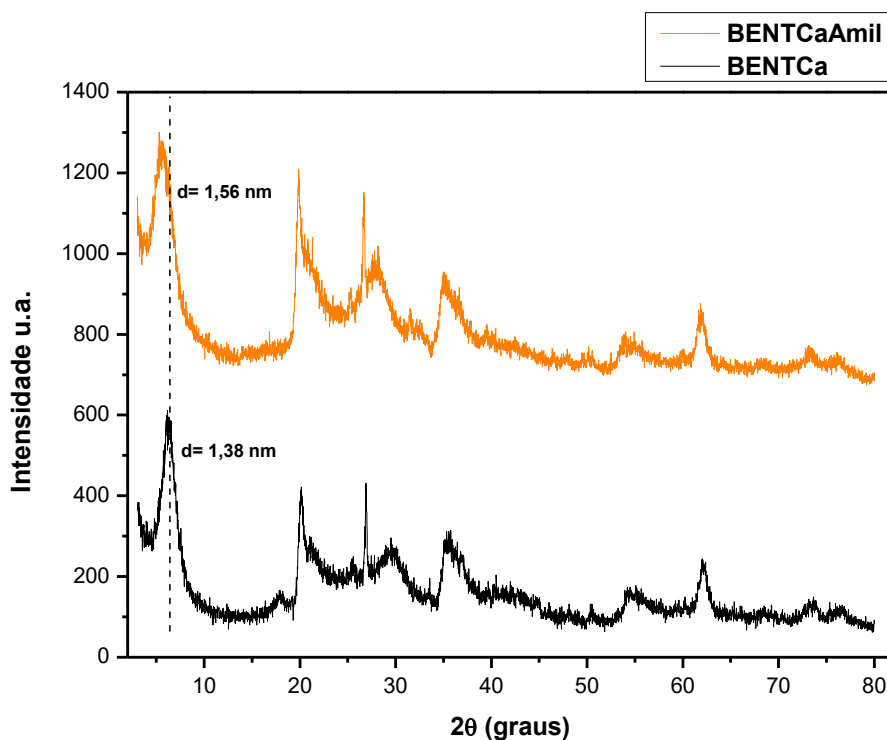


Tabela 3.2: Parâmetros para os modelos cinéticos do sistema bentonita cálcica/piperazina em meio aquoso.

Modelo	BENTCaAMIL
<b>Pseudo primeira ordem</b>	
$q_{e,\text{teor.}}$ ( $\text{mg g}^{-1}$ )	25,7
$k_1$ ( $\text{dm}^3 \text{min}^{-1}$ )	$2,68 \times 10^{-2}$
$R^2$	0,524
<b>Pseudo segunda ordem</b>	
$q_{e,\text{teor.}}$ ( $\text{mg g}^{-1}$ )	187
$K_2$ ( $\text{g mmol}^{-1} \text{min}^{-1}$ )	$1,49 \times 10^{-3}$
$R^2$	0,999

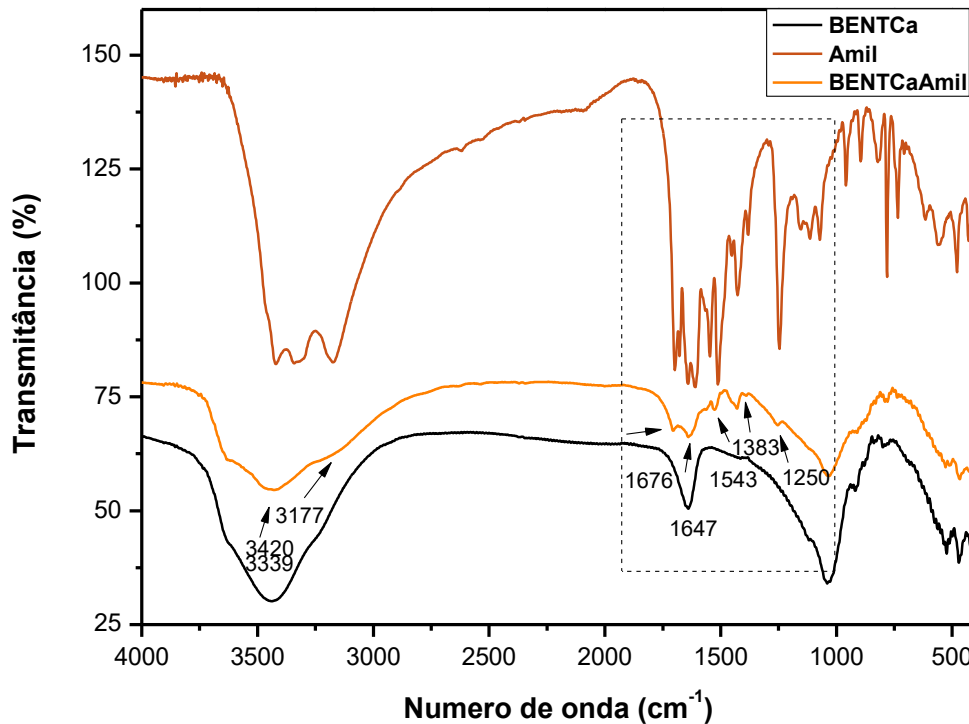
Os resultados de DRX (Figura 3.8) para a amostra de bentonita cálcica após a interação com o cloridrato de amilorida, mostraram um deslocamento de  $2\theta$  para  $5,67^\circ$ , indicando que o espaçamento basal (de acordo com a lei de Bragg, equação 2.3) aumentou de 1,38 para 1,56 nm, o que sugere que o fármaco foi intercalado.

Figura 3.8: Difratogramas de raios – X para a bentonita cálcica antes (BENTCa) e depois (BENTCaAMIL) da interação com a amilorida a 298 K.



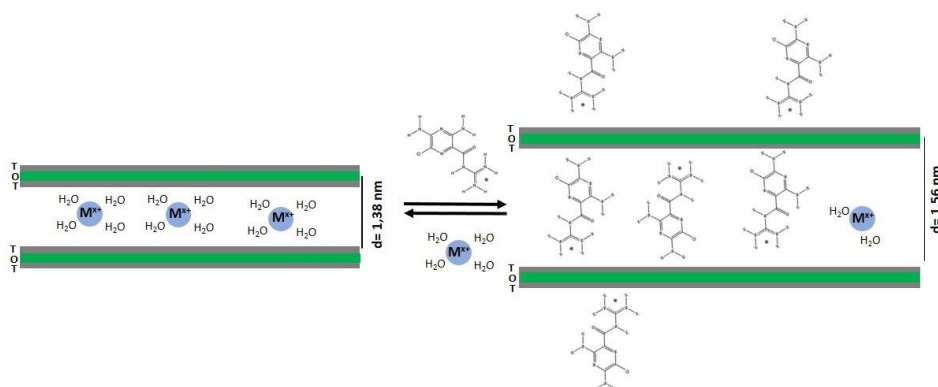
Os espectros de absorção na região do infravermelho (Figura 3.9) mostrou as bandas referentes ao fármaco no sólido intercalado. As absorções referentes ao esqueleto inorgânico do argilomineral e discutidos no Capítulo 2 foram mantidas. A banda larga e intensa em  $3420\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída ao estiramento simétrico da amina primária substituída no anel pirazina (MAZZO, 1986). Outras duas bandas largas foram observadas em  $3339$  e  $3177\text{ cm}^{-1}$ , e foram atribuídas aos estiramentos assimétricos e simétricos da ligação N-H da guanidina, respectivamente (MAZZO, 1986; LIN-VIEN, 1991; SILVERSTEIN, 2007). Outras absorções características foram observadas em  $1676\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C=O da amida dissustituída; em  $1647\text{ cm}^{-1}$ , atribuída à deformação  $\text{NH}_2$  da amina da guanidina; em  $1543\text{ cm}^{-1}$ , associado a vibrações de estiramento do anel pirazina tetrasubstituído; em  $1383\text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da ligação C-N da carboxamida; em  $1065$  e  $1250\text{ cm}^{-1}$ , atribuídas ao cloro ortosubstituído e à ligação C-N do grupo amina substituído no anel pirazina, respectivamente (MAZZO, 1986; LIN-VIEN, 1991; SILVERSTEIN, 2007; PEÇANHA et al., 2013).

Figura 3.9: Espectros de infravermelho para o fármaco e a bentonita cálcica antes (BENTCa) e depois (BENTCaAMIL) da interação com a amilorida a 298K.



Com estas informações uma sugestão de mecanismo foi proposta e está apresentada na Figura 3.10. Por estar na forma de cloridrato de amilorida, o fármaco é catiônico e o mecanismo de interação entre os cátions orgânicos e as camadas da bentonita são essencialmente eletrostática mas outras forças não coulombicas podem contribuir para a adsorção como a interação por ligação de H envolvendo os OH terminais da argila e o nitrogênio e oxigênio do fármaco (RUIZ-HITZKY et al., 2004).

Figura 3.10: Mecanismo de interação entre a bentonita e a amilorida.

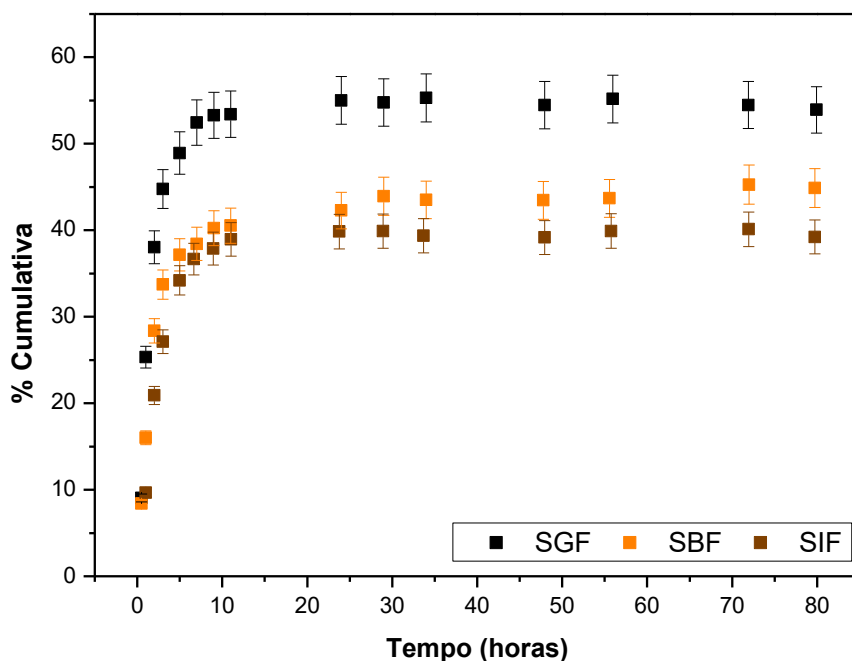


### 3.3.2 Ensaio de Emissão

Para a emissão de amilorida da bentonita cálcica (Figura 3.11), os resultados indicaram máximos de liberação de 51,48% (95,91 mg); 41,20 (72,41 mg) e 37,67% (72,85 mg), nos tempos de 9, 24 e 24 h nos fluidos SGF (pH 1,2), SBF (pH 7,4) e SIF (pH 7,4), respectivamente. Vale destacar que amilorida é comercializada em quantidade de 5 mg. Portanto, os valores liberados estão acima da dose terapêutica convencional.

O comportamento da liberação do fármaco se mostrou dependente do pH e dos íons presentes dos fluidos. Muito provavelmente, devido ao processo de equilíbrio de troca iônica nas lamelas da bentonita e a forte interação eletrostática com a superfície do argilomineral (JOSHI et al., 2009), a liberação dos fármacos não se deu de forma completa.

Figura 3.11: Curvas de emissão da amilorida em bentonita cálcica nos fluidos SGF, SBF, SIF a 310 K.

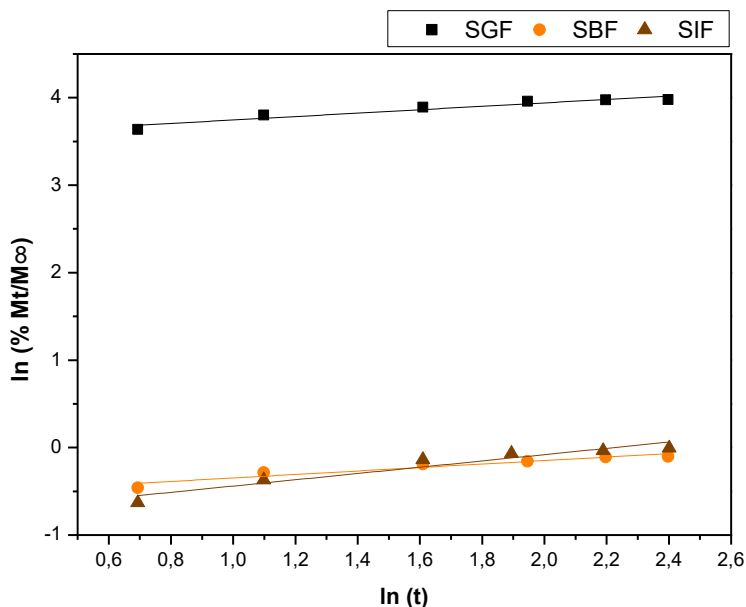


Após os ensaios de liberação, os perfis foram aplicados ao modelo de Korsmeyer Peppas, Figura 3.12, a qual apresentou melhor adequação, o que foi observado pelos valores de  $R^2$ , 0,9055 (SGF), 0,9087 (SBF), 0,9052 (SIF), isso era esperado visto que o híbrido bentonita/amilorida apresentou uma cinética de



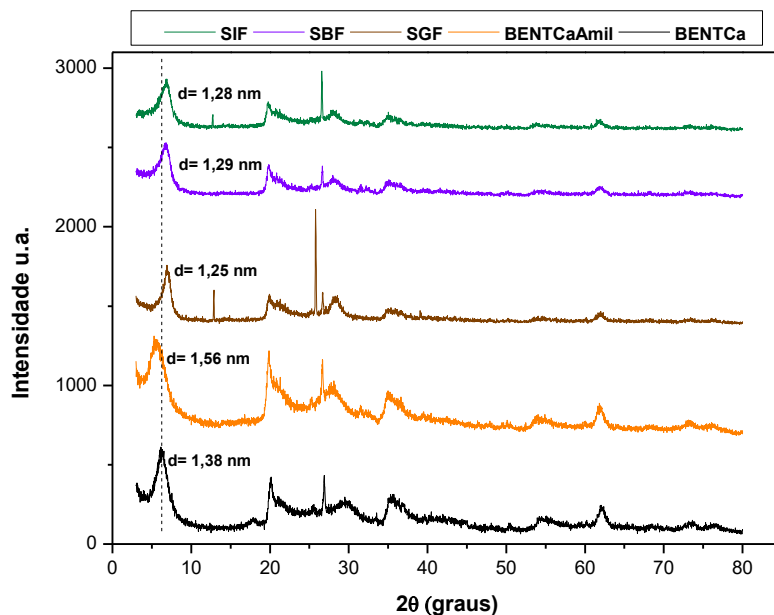
liberação rápida nas primeiras 10 horas, seguida por uma cinética lenta no tempo restante, quando atingiu o equilíbrio.

Figura 3.12: Ajuste linear do modelo de Korsmeyer Peppas nos fluidos SGF, SBF, SIF a 310 K.



Após os ensaios de emissão, os sólidos foram submetidos a difratometria de raios – X para averiguação do espaçamento basal. Observou-se que o pico principal, referente ao plano  $d_{001}$ , apresentou uma variação para maiores valores de  $2\theta$  saindo de  $5,67^\circ$  para  $7,07^\circ$ ,  $6,81^\circ$  e  $6,91^\circ$  apresentando por consequência uma contração do espaçamento basal indo de 1,56 nm para 1,25, 1,29 e 1,28 nm para os fluidos SGF, SBF e SIF, respectivamente. Os valores desses espaçamentos após a liberação do fármaco corroboram com a ideia de intercalação tendo o fármaco passado por um processo de dessorção, deixando a região interlamelar da bentonita causando essa diminuição no espaçamento basal.

Figura 3.13: DRX para os sólidos após os ensaios de emissão da amilorida nos fluidos SGF, SBF, SIF a 310 K.



### 3.4 CONCLUSÕES

A bentonita cálcica se mostrou um bom veículo para carregamento de amilorida tendo em vista que 180 mg do fármaco por grama de bentonita foi incorporado.

Nos ensaios de liberação, a maior porcentagem de liberação correspondeu ao fluido simulado SGF (correspondente ao fluido gástrico), seguido do SBF (plasma sanguíneo) e SIF (fluido intestinal). Sabendo disso os perfis de liberação para cada fluido fora, aplicados ao modelo de Korsmeyer Peppas, visto que o híbrido bentonita/amilorida apresentou uma cinética de liberação rápida nas primeiras 10 horas, seguida por uma cinética lenta no tempo restante, quando atingiu o equilíbrio. Tendo em vista que as formas farmacêuticas geralmente utilizam 5 mg de amilorida em sua composição, e ainda o perfil de liberação, pode-se concluir que o carregamento de amilorida em bentonita cálcica pode ser utilizado para sistemas de liberação controlada.

# *Capítulo 4*

*Considerações Finais e  
Perspectivas Futuras*

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Neste trabalho foram preparados materiais híbridos bentonitas/aminas e bentonita/fármaco por diversas rotas de síntese, considerando reações em meio aquoso de espécies neutras e protonadas, bem como reações por estado sólido, apresentando bons resultados para ambos os casos. Foi ainda avaliada a reatividade das bentonitas trocadas com diferentes cátions interlamelares como sódio e cálcio, o que amplia as possibilidades para estudos futuros. Diante dos resultados observados, foi possível perceber que as interações se mostraram efetivas, mas estritamente dependentes da natureza do material de partida e da molécula orgânica em solução ou estado sólido.

Para a piperazina as possibilidades de rotas de síntese sugeridas foram todas alcançadas. Em solução, protonada ou não, a piperazina foi incorporada em quantidades consideráveis. Na forma neutra, apresentou um valor superior para bentonita cálcica. Pelo método mecanoquímico, a bentonita sódica apresentou um melhor desempenho em relação a cálcica. Na forma protonada tanto a amostra da bentonita cálcica quanto a sódica tiveram adsorção praticamente igual. A pirazina, por sua vez, na forma neutra e pelo método mecanoquímico, não foi incorporada em nenhuma das bentonitas. Entretanto, na forma protonada o processo foi favorecido tendo assim, a bentonita cálcica um melhor desempenho que a sódica.

Para os ensaios com o fármaco amilorida, foi possível notar que o tempo de equilíbrio encontrado para a intercalação foi baixo e a incorporação considerável (180 mg/g), o que justificou os estudos de liberação em fluidos simulados.

A inserção dessas aminas, bases para fármacos, e da amilorida reitera a possibilidade de bentonitas para fins industriais em usos mais nobres, apontando horizontes para novas possibilidades de síntese e ensaios de emissão para diversos outros fármacos tanto de uso oral como tópico.

Vale ainda destacar que, como o material de partida é um material natural, de baixo custo e abundante, principalmente na Paraíba, torna viável o uso de bentonitas como matrizes para a síntese de híbridos inorgânico-orgânicos, visto que o uso desses argilominerais além dos interesses científico e tecnológico também agrega valor ao material de partida.

Como perspectivas para trabalhos futuros, algumas investigações podem ser realizadas como:

- Estudar a interação dessas aminas e do fármaco com bentonitas trocadas com outros cátions como magnésio;
- Obtenção de complexos metálicos a partir desses híbridos visando aplicações catalíticas;
- Estudar a emissão controlada de outros fármacos que tem em sua estrutura a presença das aminas estudadas;
- Incorporar outras aminas cíclicas neste caso a piperidina e a piridina que possuem apenas um nitrogênio na estrutura do anel de 6 átomos e referem-se às formas alifática e aromática correspondentes.

# *Capítulo 5*

*Referências*

## 5. REFERÊNCIAS

**AHMED**, M. J.; **THEYDAN**, S. K. Equilibrium isotherms, kinetics and thermodynamics studies of phenolic compounds adsorption on palm-tree fruit stones. **Ecotox. Environ. Safe.** Vol. 84, p. 39-45, 2012.

**AIROLDI**, C. A. Relevante Potencialidade dos Centros Básicos Nitrogenados Disponíveis em Polímeros Inorgânicos e Biopolímeros na remoção catiônica. **Quim. Nova**, Vol 31, p. 144-153, 2008.

**ATTA**, A. M.; **AL-LOHEDAN**, H. A.; **ALOTHMAN**, Z. A.; **ABDEL-KHALEK**, A. A.; **TAWFEEK**, A. M. Characterization of reactive amphiphilic montmorillonite nanogels and its application for removal of toxic cationic dye and heavy metals water pollutants. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, Vol. 31, p. 374-384, 2015.

**BEALL**, G.W., **GOSS**, M. Self-assembly of organic molecules on montmorillonite. **Appl. Clay Sci.** Vol. 27, p.179-186, 2004.

**BERGAYA**, Faïza; **JABER**, Maguy; **LAMBERT**, Jean-François. Rubber-Clay Nanocomposites: Science, Technology, and Applications, First Edition. John Wiley & Sons, Inc: 2011.

**BOURG**, I. C.; **SPOSITO**, G.; **BOURG**, A. C. M. Modeling the acid–base surface chemistry of montmorillonite. **J. Colloid Interf. Sci.** Vol. 312, p. 297-310, 2007.

**BRACK**, A. Clay Minerals and the Origin of Life. **Handbook of Clay Science.** Elsevier, Vol. 2, 2013.

**BRASIL.** Perfil da Bentonita. Brasília: Ministério de Minas e Energia, 2009.

**BRIGATTI**, M.F.; **GALAN**, E.; **THENG**, B. K. G. Structures and Mineralogy of Clay Minerals. **Handbook of Clay Science.** Elsevier, Vol 2, 2013.

**CARRETERO, M. I.; GOMES, C. S. F.; TATEO, F.** Clay, Drugs, and Human Health. **Handbook of Clay Science**. Elsevier, Vol. 2, 2013.

**COJOCARIU, A.; PROFIRE, L.; AFLORI, M.; VASILE, C.** In vitro drug release from chitosan/Cloisite 15A hydrogels. **Appl. Clay Sci.** Vol. 57, p. 1-9, 2012.

**CONTRERAS, V.; CAFIERO, M.; SILVA, S. da; ROSALES, C.; PERERA, R.; MATOS, M.** Characterization and tensile properties of ternary blends with PA-6 nanocomposites. **Polym. Eng. Sci.** Vol. 46, p. 1111-1120, 2006.

**EL-GEUNDI, M. S.; NASSAR, M. M. FARRAG, T. E.; AHMED, M. H.** Removal of an insecticide (methomyl) from aqueous solutions using natural clay. **Eng. J-Canada**. Vol. 51, p. 11-18, 2012.

**ESPINA, A.; JAIMEZ, E.; KHAINAKOV, S. A.; TROBAJO, C.; GARCIA, J. R.; RODRIGUEZ, J.** Synthesis of New n-Alkylamines Intercalation Compounds with r-Titanium Phosphate. Process Selectivity and Structural and Morphological Characterization. **Chem. Mat.** Vol 10 (9), p. 2490–2496, 1998.

**BERGAYA, F. B. K. G. e LAGALY, G.** General Introduction: Clays, Clay Minerals, and Clay Science. **Handbook of Clay Science**. Elsevier, Vol. 2, 2013.

**FONSECA, M. G.; AIROLDI, C.** Híbridos Inorgânico-Orgânicos derivados da reação de Filossicatos com Organossilanos. **Quim. Nova**, Vol. 26, p. 699-707, 2003.

**FONSECA, M. G.; ALMEIDA, R. K. S.; ARAKAKI, L. N. H.; ESPINOLA, J. G. P. AIROLDI, C.** Vermiculite as a useful host for guest cyclic aliphatic amineintercalation, followed by cation adsorption. **Colloid Surface A**, Vol.280, p. 39-44, 2006.

**FUTALAN, C. M.; KAN, C. C. DALIDA, M. L.; PASCUA, C.; WAN, M.** Fixed-bed column studies on the removal of copper using chitosan immobilized on bentonite. **Carbohyd. Polym.** Vol. 83, p. 697-704, 2011.



**GALÁN, E. & FERRELL, R. E.** Genesis of Clay Minerals. **Handbook of Clay Science**. Elsevier, Vol 2, 2013.

**GANGULY, S.; DANA, K.; MUKHOPADHYAY, T. K.; PARYA, T. K.; GATHAK, S.** Organophilic Nano Clay: A Comprehensive Review. Transactions of the Indian Ceramic Society, Vol 70:4, p. 189-206, 2013.

**GOMES, Celso Figueiredo.** Argilas o que São e para que Servem. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1986.

**GÜNISTER, E.; PESTRELI, D.; ÜNLÜ, C. H.; ATICI, O.; GÜNGÖR, N.** Synthesis and characterization of chitosan-MMT biocomposite systems. **Carbohydr. Polym.** Vol. 67, p. 358-365, 2007.

**HARVEY, C. C. & LAGALY, G.** Conventional Applications. **Handbook of Clay Science**. Elsevier, Vol 2, 2013.

**HAUSER, E.A.** Colloid Chemistry of Clays. Department of Chemical Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, 1945.

**HOLEŠOVA, S.; KULHÁNKOVÁ, L.; MARTYNKOVÁ, G. S.; KUKUTSCHOVÁ, J.; ČAPKOVÁ, P.** An effective route to montmorillonite intercalation with imidazole complexes: Experiment and theory. **J. Mol. Struct.** Vol. 923, p. 85-89, 2009.

**IUPAC.** Compendium of Chemical Terminology, **Gold Book**. Versão 2.3.3, 2014.

**JOSE, S.; FANGUEIRO, J. F.; SMITHA, J.; CINU, T. A.; CHACKO, A. J.; PREMALETHA, K.; SOUTO, E. B.** Predictive modeling of insulin release profile from cross-linked chitosan microspheres. **Eur. J. Med. Chem.** Vol. 60, p. 249-253, 2013.

**JOSHI, G. V.; KEVADIYA B. D.; PATEL, H. A.; BAJAJ, H. C.; JARSA R. V.** Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate. **Int. J. Pharm.** Vol. 374, p. 53-57, 2009.

**KABILAPHAT, J.; KHAORAPAPONG, N.; SAITO, K.; OGAWA, M.** Preparation of metal sulfide mixtures in montmorillonite by solid–solid reactions. **Appl. Clay Sci.** Vol. 115, p. 248-253, 2015.

**KHAORAPAPONG, N.; KURODA, K.; HASHIZUME, H.; OGAWA, M.** Solid-state intercalation of 4,4'-bipyridine and 1,2-di(4-pyridine) ethylene into the interlayer spaces of Co(II)-, Ni(II) - and Cu(II) –montmorillonites. **Appl. Clay Sci.** Vol. 19:1-6, p. 69-76, 2001.

**KHAORAPAPONG, N. e OGAWA, M.** Formation of mono(8-hydroxyquinoline) lithium(I) complex in smectites by solid–solid reactions. **J. Phys. Chem. Solids.** Vol. 71, p. 1644-1650, 2010.

**KIM, H. J.; SUMA, Y.; LEE, S. H.; KIM, J.;** Immobilization of horseradish peroxidase onto clay minerals using soil organicmatter for phenol removal. **J. Mol. Catal. B-Enzym.** Vol. 83, p. 8-15, 2012

**KOMADEL, P.; MADEJOVÁ, J.** Acid activation of clay minerals. **Handbook of Clay Science.** Elsevier, Vol. 1, 2013.

**KORSMEYER, R. W.; PEPPAS, N. A.** Macromolecular and modeling aspects of swelling-controlled systems. **Controlled release delivery systems**, 1981.

**KORSMEYER, R. W.; PEPPAS, N. A.** Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **Institute Journal Pharmaceutical**, Vol. 15:1, p. 25-35, 1983.

**LAGALY, G.; et al.** Clay Mineral Organic Interactions. **Handbook of Clay Science.** Elsevier, Vol. 1, 2013.

**LEPOITEVIN, M.; JABER, M.; GUÉGAN, R.; JANOT, J.; DEJARDIN, P.; HENN, F.; BALME, S.** BSA and lysozyme adsorption on homoionic montmorillonite: Influence of the interlayer cation. **Appl. Clay Sci.** Vol. 95, p.396-402, 2014.

**LI, Z. JIANG, W.; HONG, H.** An FTIR investigation of hexadecyltrimethylammonium intercalation into rectorite. **Spectrochim Acta A**. Vol. 71:4, p. 1525-1534, 2008.

**LIN-VIEN, D.** **The Handbook of infrared and raman characteristic frequencies of organic molecules.** Boston: Academic Press, 1991.

**LOPES C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P.** Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** Vol. 41, n. 2, 2005.

**MA, J.; ZHU, C.; LU, J.; LIU, H.; HUANG, L.; CHEN, T.; CHEN, D.** Catalytic degradation of gaseous benzene by using TiO<sub>2</sub>/goethite immobilized on palygorskite: Preparation, characterization and mechanism. **Solid. State. Sci.** Vol. 49, p. 1-9, 2015.

**MADEJOVÁ, J. BUJDACK, M. J.; KOMADEL, P.** Comparative FT-IR study of structural modifications during acid treatment of dioctahedral smectites and hectorite. **Spectrochim. Acta A**. Vol. 54:10, p. 1397-1406, 1998.

**MADEJOVÁ, J.; JANKOVIČ, L.; PENTRAK, M. KOMADEL, P.** Benefits of near-infrared spectroscopy for characterization of selected organo-montmorillonites. **Vib. Spectrosc.** Vol. 57, p. 8-14, 2011.

**MADEJOVÁ, J.; PÁLKOVÁ, H.; JANKOVIČ, L.** Near-infrared study of the interaction of pyridine with acid-treated montmorillonite. **Vib. Spectrosc.** Vol. 76, p. 22-30, 2015.

**MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F.** A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** Vol. 38, n. 4, 2002.

**MARTINEZ, J. R. BARKER, S.; CAMDEN, J.** Amiloride inhibits <sup>22</sup>Na uptake and [<sup>3</sup>H]QNB binding in rat submandibular cells. **Eur. J. Pharmacol.** Vol. 164, n. 2, p. 335, 1989.

**MAZZO**, D. J. Amiloride Hydrochloride. In: **KLAUS**, F. (Ed.). **Analytical Profiles of Drug Substances**: Academic Press, v. 15, 1986.

**MENEZES**, R. R.; **SOUTO**, P. M.; **SANTANA**, L. N. L.; **NEVES**, G. A.; **KIMINAMI**, H. G. A.; **FERREIRA**, H. C. Argilas Bentoníticas de Cubati, Paraíba, Brasil: Caracterização Física-Mineralógica. **Cerâmica** Vol. 55, p. 163-169, 2009.

**MO**, K.; **PARK**, J. H.; **KANG**, S. B.; **KIM**, Y.; **LEE**, Y. S.; **LEE**, J. W.; **KEUM**, G. Synthesis of Pyrazine via Chemoselective Reduction of  $\beta$ -Keto- $\alpha$ -Oximino Ester using Baker's Yeast. **J. Mol. Catal. B-Enzym.** Vol. 123, p. 29-34, 2015.

**NUNES**, L. M. e **AIROLDI** C. Hidrogenofosfato de titânio lamelar: síntese, troca iônica e intercalação. **Quim. Nova.** Vol. 24, p. 799-807, 2001.

**NUNES**, L. M. e **AIROLDI** C. The Intercalation of Some Heterocyclic Amines into  $\alpha$ -Titanium Hydrogenphosphate-Structural and Calorimetric Data. **J. Solid. State Chem.** Vol, 154, p. 557-563, 2000.

**OGAWA**, M. e **KURODA**, K. Photofunctions of intercalations Compounds. **Chemical Reviews** Vol. 95:2, p. 399-438, 1995.

**OGAWA**, M.; et al. Intercalation of 2,Z'-Bipyridine and Complex Formation in the Interlayer Space of Montmorillonite by Solid-Solid Reactions. **Inorganic Chemistry**, Vol 30, p. 584-585, 1991.

**PAIVA**, L B; **MORALES**, A. R.; **DIAZ**, F. R. V. Argilas organofílicas: características, metodologias de preparação, compostos de intercalação e técnicas de caracterização. **Cerâmica**, Vol. 54, n.330, 2008.

**PEÇANHA**, B. R. D. B.; **DIAS**, L. R. S.; **SPINELLI**, E.; **MURI**, E. M. F. Polímeros de impressão molecular obtidos através de polimerização por precipitação e sua aplicação na técnica de extração em fase sólida. **Polímeros**, Vol. 23, n. 4, 2013.

**RUIZ-HITZKY, E.; ARANDA, P.; SERRATOSA, J. M.** Clay–Organic Interactions: Organoclay Complexes and Polymer–Clay Nanocomposites. **Handbook layered materials**. New York : Marcel dekker, 2004.

**RUIZ-HITZKY, E.; DARDER, M.; ARANDA, P.** Functional biopolymer nanocomposites based on layered solids. **Journal Material Chemistry**. Vol. 15, p. 3650-3662, 2005.

**SANTOS, P**érsio de Souza. Ciência e Tecnologia de Argilas. Editora Edgar Blücher, Vol. 1, São Paulo, 1989.

**SAVAS, L. A. e HANCER, M.** Montmorillonite reinforced polymer nanocomposite antibacterial film. **Appl. Clay Sci**. Vol. 108, p. 40-44, 2015.

**SENGUPTA, S.; MAITI, N.; CHADHA, R.; KAPOOR, S.** Probing of different conformations of piperazine using Raman spectroscopy. **Chem. Phys**. Vol. 436-437, p. 55-62, 2014

**SHRIVER, D. F.; ATKINS P.** Química Inorgânica, 4ª Ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.

**SILVA, M. M. F.; OLIVEIRA, M. M.; AVELINO, M. C. FONSECA, M. G.; ALMEIDA, R. K. S.; FILHO, E. C. S.** Adsorption of an industrial anionic dye by modified-KSF-montmorillonite: Evaluation of the kinetic, thermodynamic and equilibrium data. **Chem. Eng. J**. Vol. 203, p. 259-268, 2012.

**SILVERSTEIN, R. M.** **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. LTC, 2007.

**SKOOG, A. D.; et al.** **Fundamentos de Química Analítica**. 1 ed. Cengage learning, 2005.

**SOUTO, Carlos Roberto Oliveira & DUARTE, Humberto Conrado.** Química da Vida, Aminas. Natal: EDUFRN, 2006.

**SU, L.; TAO, Q.; HE, H.; ZHU, J.; YUAN, P.; ZHU, R.** Silylation of montmorillonite surfaces: Dependence on solvent nature. **J. Colloid Interf. Sci.** Vol. 13, p.16-20, 2013.

**THOMSEN, K. JONASSEN, T.E.; CHRISTENSEN S.; SHIRLEY D.G.** Amiloride inhibits proximal tubular reabsorption in conscious euvoletic rats. . **Eur. J. Pharmacol.** Vol. 437, n. 1–2, p. 85-90, 2002.

**VOGEL, A.r l..** Análise química quantitativa. 6a . ed. Rio de Janeiro: LTC, c2002.

**WU, L.; LIAO, L.; GUOCHENG, L.** Influence of interlayer cations on organic intercalation of montmorillonite. **J. Colloid Interf. Sci.** Vol. 454, p. 1-7, 2015.

**WU, Q. F.; ZHANG, Z. L.; HONG, H. L.; YIN, K.; JEAN, J. S.; JIANG, W. T.** Using probing compounds to investigate adsorption mechanism of ciprofloxacin on montmorillonite. **Mater. Technol.** Vol. 29, n. B2, 2014.

**XU, W.; GAO, Q.; XU, Y.; WU, D.; SUN, Y.; SHEN, W.; DENG, F.** Controllable release of ibuprofen from size-adjustable and surface hydrophobic. **Powder Technology**, Vol. 191, p. 13-20, 2009.

**YANG, J.; LEE, J.; RYU, H.; ELZATAHRY, A. A.; ALOTHMAN, Z. A.; CHOY, J.** Drug–clay nanohybrids as sustained delivery systems. **Appl. Clay Sci.** in press, 2016.

**YOSHIMOTO, S.; OSASHI, F.; KAMEYAMA, T.** X-ray diffraction studies of intercalation compounds prepared from aniline salts and montmorillonite by mechanical processing. **Solid State Commun.** Vol. 136, p. 251-256, 2005.

**ZAWRAH, M. F.; KHATTAB, R. M.; SAAD, E. M; GADO, R. A..** Effect of surfactant types and their concentration on the structural characteristics of nanoclay. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, Vol. 122, p. 616-623, 2014.

**ZHANG**, W. A.; **CHEN**, D. Z.; **XU**, H. Y.; **SHEN**, X. F.; **FANG**, Y. E. Influence of four different types of organophilic clay on the morphology and thermal properties of polystyrene/clay nanocomposites prepared by using the  $\gamma$ -ray irradiation technique. **Eur. Polym. J.** Vol. 39, p. 2323–2328, 2003.

**ZHANG**, Y.; **FAN**, L.; **CHEN**, H.; **ZHANG**, J.; **ZHANG**, Y.; **WANG**, A. Learning from ancient Maya: Preparation of stable palygorskite/methylene blue-SiO<sub>2</sub> Maya Blue-like pigment. **Microporus and Mesoporus Materials**, Vol. 211, p. 124-133, 2015.

**ZHU**, Y.; **PROF**, J. S.; **SHEN**, W.; **DONG**, X.; **FENG**, J.; **RUAN**, M.; Li, W. Stimuli-Responsive Controlled Drug Release from a Hollow Mesoporous Silica Sphere/Polyelectrolyte Multilayer Core–Shell Structure. **Angew Chemical**, Vo. 44: 32, p. 5083–5087, 2005.