



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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SISTEMAS BENTONITAS/TIABENDAZOL- ENSAIOS
INTERATIVOS E DE EMISSÃO CONTROLADA**

Graycyellê Rodrigues da Silva Cavalcanti



João Pessoa – PB – Brasil

Fevereiro/2017



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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SISTEMAS BENTONITAS/TIABENDAZOL- ENSAIOS
INTERATIVOS E DE EMISSÃO CONTROLADA**

Graycyellê Rodrigues da Silva Cavalcanti*

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

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria Gardênnia da Fonseca

Área de Concentração: Química Inorgânica

*Bolsista CNPq

João Pessoa – PB – Brasil

Fevereiro/2017

C377s Cavalcanti, Graycyellê Rodrigues da Silva.

Sistemas bentonitas/tiabendazol - ensaios interativos e de
emissão controlada / Graycyellê Rodrigues da Silva Cavalcanti.-
João Pessoa, 2017.

102 f. : il.-

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Gardênnia da Fonseca.

Dissertação (Mestrado) – UFPB/CCEN

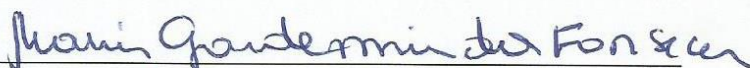
1. Bentonita. 2. Emissão Controlada - Fármaco. 3. Tiabendazol.
4. Argilominerais. I. Título.

UFPB/BC

CDU – 666.322(043)

Sistemas bentonitas/tiabendazol - ensaios interativos e de emissão controlada.

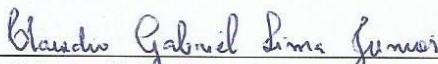
Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna Graycyelle Rodrigues da Silva Cavalcanti e aprovada pela banca examinadora em 10 de fevereiro de 2017.



Profa. Dra. Maria Gardênnia da Fonseca
Orientadora/Presidente



Prof. Dr. Eliton Souto de Medeiros
Examinador



Prof. Dr. Cláudio Gabriel Lima Júnior
Examinador

“E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria”.

1 Coríntios 13:2

Dedico este trabalho a Deus e a Mãezinha do Céu por sempre me guiarem e iluminarem meus passos durante toda minha jornada.

AGRADECIMENTOS

- ✓ *Em primeiro lugar agradecer a Deus pelo infinito amor e misericórdia em mim depositado e por permitir a realização desse trabalho estando presente em cada momento da minha vida, não me permitindo fraquejar.*
- ✓ *Aos meus pais Mauricio e Graça, pelo amor incondicional e por estarem sempre ao meu lado encorajando-me a prosseguir, ao meu irmão Gleydson pelo carinho e apoio. Em especial, a minha mãe por ser esse canal de graça em minha vida e fazer de cada dificuldade um caminho para minha aprendizagem.*
- ✓ *A Prof.^a Dr.^a. Maria Gardênia da Fonseca pela orientação, paciência, incentivo e apoio nesse trabalho e durante toda a minha vida acadêmica.*
- ✓ *Aos membros da banca de qualificação Prof. Dr. Ary da Silva Maia e Prof. Dr. Cláudio Gabriel de Lima Junior e o membro externo Prof. Dr. Eliton Souto de Medeiros pela disponibilidade e contribuições fornecidas para melhoria deste trabalho.*
- ✓ *Aos meus dois padrinhos acadêmicos e incentivadores Francisco e Kaline, que me ensinaram muito do que sei hoje, pela amizade e paciência minha eterna gratidão.*
- ✓ *A todos os professores da PPGQ que contribuíram para minha formação e me ajudaram a amadurecer academicamente neste mestrado, abrindo-me o caminho do conhecimento.*
- ✓ *Aos professores, profissionais e colaboradores do Lacom que contribuíram de alguma forma para a execução desse trabalho. Em especial a dona Jô por alegrar meus dias.*
- ✓ *Ao Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho (UFPI), pela presteza na realização das análises termogravimétricas.*
- ✓ *À Profa. Dra. Maguy Jaber (Université Pierre et Marie Curie, Paris VI), pela parceria e presteza na realização das análises de MET.*
- ✓ *A todos os amigos do Lacom, Alex, Alexandra, Aline, Ana Flávia, Ana Luísa, Ana Rita, Anderson, Arnayra, Cleibson, Daniele, Débora, Deoclecio, Gaby, Gilmário, Iara, Juliana, Katiane, Kiko, Leandro, Luís, Luzia, Maristela, Nadja, Pollyana, Rafael, Rayssa, Sol, Vanúbia e Wanderson, que fazem parte da minha rotina diária e compartilham comigo os medos, as dúvidas, as tristezas, as alegrias, as realizações, o amor pela química e as conquistas profissionais e pessoais. Que tornam um pouco mais simples todas as obrigações a serem cumpridas enchendo de cor e harmonia a minha vida. Aqueles que não sei se defino como amigas ou como irmãs Denise, Laís, Líbia, Mariana e Suelen, por toda força, parceria e encorajamento, vocês foram essenciais nesta etapa de minha vida. Obrigado por tudo.*

- ✓ *Aos meus amigos conquistados na UFPB e durante a minha graduação e mestrado, em especial à Andre, Dariston, Katharine, Patrícia e Michelle que me incentivaram e torceram por mim sempre. A Felipe por todo o auxílio e paciência nas impressões dos meus textos.*
- ✓ *Aos meus irmãos em Cristo, em especial Leopoldo, Lucélia, Samara e Willyanne por sempre me apoiarem nos momentos difíceis mesmo que à distância, por todas as orações e palavras de consolo. Aos demais amigos da PVMMP em especial as “minhas queridas amigas” por todo apoio e carinho.*
- ✓ *A todos os meus amigos conquistados fora da UFPB que me fizeram esquecer um pouco das obrigações acadêmicas e me mostraram que sempre há tempo para divertir-se, em especial Alice, Emmely, Jaciara, Kel, Lilliane, Mariana, Niedja, Rafaela, Renata, Tamara e Vanusa.*
- ✓ *Ao secretário da PPGQ e colega de trabalho Marcos Pequeno pela ajuda em todos os assuntos burocráticos e pela paciência em tirar minhas dúvidas.*
- ✓ *Ao CNPq pelo incentivo financeiro concedido.*
- ✓ *A todos os demais colegas e amigos que por minha omissão não foram citados, mas que contribuíram de alguma forma para o meu crescimento. Minha imensa gratidão!*

RESUMO

Título: Sistemas bentonitas/tiabendazol- ensaios interativos e de emissão controlada

Os sistemas baseados em argilominerais/fármacos para aplicação em liberação controlada têm sido estudados, devido às propriedades físicas e químicas dos filossilicatos como boa capacidade de troca catiônica, possibilidade de intercalação, biocompatibilidade e baixa toxicidade, além de já serem utilizados em produtos farmacêuticos como excipientes e agentes ativos. Neste trabalho uma argila bentonítica, contendo como fase principal montmorillonita, foi modificada por troca iônica com sódio (BentNa), cálcio (BentCa) e magnésio (BentMg) e os sólidos trocados aplicados para adsorção do tiabendazol (TBZ) visando aplicação em sistemas de liberação controlada. A bentonita precursor, bentonitas trocadas e híbridas foram caracterizados por difratometria de raios X (DRX), espectroscopia na região do infravermelho, UV-Vis no estado sólido, termogravimetria, análise de CHN e microscopia eletrônica de transmissão. Os parâmetros como pH, tempo de contato e concentração inicial do fármaco foram avaliados nos estudos de interação dos sólidos com o tiabendazol. As melhores condições para o carregamento do tiabendazol nos sólidos ocorreram a pH 1,4 em 45 min com o fármaco a 2000 mg L⁻¹ para a BentNa e em 105 min e 1300 mg L⁻¹ para BentCa e BentMg, cujos teores de TBZ adsorvidos foram 164,4; 152,3 e 133,3 mg g⁻¹ para BentNa, BentCa e BentMg, respectivamente. Os resultados de DRX sugeriram a formação de híbridos de intercalação com espaçamentos basais de 1,42; 1,41 e 1,39 nm para BentNa, BentCa e BentMg, respectivamente. Os perfis de liberação para os sistemas bentonitas/TBZ foram semelhantes em fluidos corpóreos simulados, cujos dados se ajustaram ao modelo cinético de Korsmeyer-Peppas.

Palavras-chave: Bentonita, Liberação controlada de fármaco, Tiabendazol.

ABSTRACT

Title: Bentonites/thiabendazole systems – interactions and controlled release

Systems based on clay minerals/drug for application as drug delivery have been studied because of their physical and chemical properties such as good ion exchange, capacity of intercalation, biocompatibility and low toxicity, furthermore their use in pharmaceutical products as excipients and active agents. Therefore in this work, a bentonite sample, which had montmorillonite as principal constituent, was modified through ion exchange with sodium (BentNa), calcium (BentCa) and magnesium (BentMg) and the obtained solids were applied for sorption of thiabendazole (TBZ) for possible use as controlled release systems. Precursor, exchanged and hybrid bentonites were characterized by X-ray diffraction, infrared spectroscopy, solid state UV-Vis spectroscopy, CHN elemental analysis, thermogravimetry and transmission electron microscopy (TEM). In the study of the The interactions between the solids with thiabendazole were investigated in function of parameters such as pH, contact time and initial concentration of drug. The better conditions in the thiabendazole loading tests were at pH 1.4 and 45 min at 2000 mg L⁻¹ thiabendazole for BentNa and 105 min and 1300 mg L⁻¹ for BentCa and BentMg, which conditions were adopted and resulted in maximum adsorbed quantities of TBZ of 164.4; 152.3 and 133.3 mg g⁻¹ for BentNa, BentCa and BentMg, respectively. The XRD patterns suggested the formation of intercalation hybrid with basal spacings of 1,42; 1,41 e 1,39 nm for BentNa, BentCa e BentMg, respectively. The obtained emission profile for the bentonite/TBZ hybrids were similar in simulated body fluids, and their data were fitted to Korsmeyer-Peppas kinetic model.

Keywords: Bentonite, Drug controlled release, Thiabendazole.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS	xv
1 Introdução	18
1.1 Objetivos	21
1.1.1 Objetivo geral	21
1.1.2 Objetivos específicos	21
2 Revisão bibliográfica.....	23
2.1 Argilas e argilominerais.....	23
2.1.1 Definição	23
2.1.2 Estrutura.....	23
2.1.3 Mecanismo de compensação de cargas.....	26
2.1.4 Classificação e propriedades	27
2.1.5 Esmeclitas.....	28
2.1.5.1 Bentonita.....	29
2.2 Reações de intercalação em argilominerais.....	31
2.3 Bentonitas como adsorventes e em sistemas de liberação controlada de fármacos	34
2.3.1 Mecanismos de interação bentonita/fármacos	37
2.3.2 Mecanismos de liberação controlada de fármacos	39
2.3.3 Tiabendazol	41
3. Metodologia experimental	43
3.1 Materiais e reagentes	43
3.2 Beneficiamento da bentonita	43
3.3 Ensaios de troca iônica	44
3.4 Ensaios de adsorção de tiabendazol.....	45

3.4.1 Efeito do pH.....	45
3.4.2 Efeito do tempo de contato	46
3.4.3 Efeito da concentração do fármaco	47
3.5 Preparação dos híbridos bentonita/fármaco	47
3.6 Preparação dos fluidos simulados	47
3.7 Ensaios de liberação do tiabendazol.....	48
3.8 Caracterizações.....	49
3.8.1 Análise química	49
3.8.1 Difração de raios X	50
3.8.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	50
3.8.3 Análise termogravimétrica	50
3.8.4 Análise elementar.....	51
3.8.5 Microscopia eletrônica de transmissão.....	51
3.8.6 Espectroscopia de absorção molecular UV-Vis no estado sólido.....	51
3.9 Tratamento de dados.....	51
3.9.1 Cinética de adsorção.....	51
3.9.2 Isotermas de adsorção	53
3.9.3 Cinética de liberação de fármacos.....	54
4. Resultados e discussão	58
4.1 Caracterização dos sólidos iniciais	58
4.1.1 Análise química	58
4.1.2 Difração de raios X	58
4.1.3 Espectroscopia na região do infravermelho	60
4.1.4 Análise termogravimétrica	63
4.2 Ensaios de adsorção do tiabendazol.....	64
4.2.1 Efeito do pH.....	64
4.2.2 Cinética de adsorção.....	67
4.2.3 Isotermas de adsorção	69

4.2.4 Caracterização dos sólidos contendo fármaco	72
4.2.4.1 Difração de raios X	72
4.2.4.2 Espectroscopia na região do infravermelho	74
4.2.4.3 Microscopia eletrônica de transmissão	75
4.3 Carregamento e liberação do tiabendazol	77
4.3.1 Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio	77
4.3.2 Curvas de liberação	78
4.3.3 Caracterização dos sólidos após liberação	83
4.3.3.1 Difração de raios X	83
4.3.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho	85
4.3.4.3 Espectroscopia de absorção molecular UV-Vis	86
5. Conclusões	89
Referências	92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação das estruturas da folha (a) tetraédrica e (b) octaédrica.....	24
Figura 2- Representação das estruturas dos filossilicatos com arranjos (a) 1:1 e (b) 2:1.....	25
Figura 3- Representação estrutural da montmorillonita	30
Figura 4- Uso industrial de argilas bentonitas no mundo.....	31
Figura 5 - Representação esquemática de íons alquilamônio dispostos no espaço interlamelar de argilominerais 2:1 em diferentes disposições: (a) monocamada, (b) bicamada, (c) pseudo-tricamada e (d) estrutura tipo parafina.....	33
Figura 6- Liberação de fármacos em função do tempo com perfis de liberação controlada em comparação ao método convencional.....	36
Figura 7- Mecanismos de interação argila/fármaco	38
Figura 8- Mecanismo de liberação controlada de fármaco em montmorillonita e absorção no organismo.....	39
Figura 9- Representação estrutural tiabendazol.....	41
Figura 10- Esquema da metodologia experimental para o beneficiamento da bentonita	44
Figura 11- Esquema da metodologia experimental para a troca da bentonita.....	45
Figura 12- Esquema da metodologia experimental para liberação do tiabendazol	49
Figura 13- Difrátogramas de raios X para (a) BentBruta, (b) BentSQ, (c) BentNa,.....	59
Figura 14 - Espectros na região do infravermelho para (a) BentBruta, (b) BentSQ, (c) BentNa, (d) BentCa e (e) BentMg.	61
Figura 15- 1) Curvas termogravimétricas e 2) suas derivadas para as amostras (a) BentNa, (b) BentCa e (c) BentMg.....	63
Figura 16- Espectros de absorção molecular na região do UV-Vis para o tiabendazol em diferentes valores de pH: (a) 1,4, (b) 2,3 e (c) 3,8.....	65
Figura 17- Efeito do pH na adsorção do tiabendazol nas amostras (a) BentNaTia, (b) BentCaTia e (c) BentMgTia.	66

Figura 18- Isotermas de tempo para adsorção de tiabendazol nas amostras (a) BentNaTia, (b) BentCaTia e (c) BentMgTia.	68
Figura 19- Ajuste dos dados da cinética de adsorção do tiabendazol ao modelo de (1) pseudo-primeira ordem e (2) pseudo-segunda ordem em (a) BentNa, (b) BentCa e (c) BentMg.....	68
Figura 20- Isotermas de concentração para adsorção de tiabendazol nas amostras (a) BentNa, (b) BentCa e (c) BentMg.....	70
Figura 21- Ajuste dos dados das isotermas de adsorção do tiabendazol ao modelo de Langmuir por (1) regressão linear e (2) não-linear para as amostras (a) BentNa (b) BentCa e (c) BentMg.....	70
Figura 22- Ajuste dos dados das isotermas de adsorção do tiabendazol ao modelo de Freündlich por (1) regressão linear e (2) não-linear para as amostras (a) BentNa (b) BentCa e (c) BentMg.....	70
Figura 23 - Difrátogramas de raios X para as amostras nas condições de equilíbrio de pH, tempo e concentração, para a BentNaTia em (1); BentCaTia em (2) e BentMgTia em (3)	72
Figura 24- Proposta de interação bentonita/tiabendazol	73
Figura 25- Espectros FTIR para as amostras nas condições de equilíbrio de pH, tempo e concentração, para a BentNaTia em (1); BentCaTia em (2) e BentMgTia em (3).....	75
Figura 26- Micrografias de transmissão para as amostras (a) BentNa, (b) BentNaTia (c) Bent Ca, (d) BentCaTia, (e) BentMg e (f) BentMgTia.	76
Figura 27- Curvas de liberação de tiabendazol para amostras (1) BentNaTia; (2) BentCaTia e (3) BentMgTia nos fluidos simulados: (a) SGF, (b) SIF e (c) SBF.	79
Figura 28- Representação da reação de equilíbrio entre as formas TBZ^{2+}/TBZ^{+} e os fluidos (a) SGF e (b) SIF e SBF	81
Figura 29- Estudo da cinética de liberação controlada de TBZ para amostras (1) BentNaTia; (2) BentCaTia e (3) BentMgTia nos fluidos simulados: (a) SGF, (b) SIF e (c) SBF, conforme o modelo Korsmeyer – Peppas.	82
Figura 30- Difrátogramas de raios X para as amostras (1) BentNaTia, (2) BentCaTia (3) BentMgTia, (a) antes e após os ensaios de liberação em (b) SGF, (c) SIF e (d) SBF.....	84

Figura 31- Espectros de FTIR para as amostras (1) BentNaTia, (2) BentCaTia (3) BentMgTia, (a) antes e após os ensaios de liberação em (b) SGF, (c) SIF e (d) SBF.....85

Figura 32- Espectros de UV-Vis de sólidos para as amostras adsorvidas com tiabendazol para (1) BentNa; (2) BentCa e (3) BentMg, onde (a) amostra inicial, (b) amostra incorporada, nos fluidos (c) SGF, (d) SIF, (e) SBF e (f) tiabendazol.....87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação de filossilicatos planares	27
Tabela 2- Mecanismos de interação entre argilas e compostos orgânicos .	32
Tabela 3- Sistemas de adsorção baseados em bentonitas	35
Tabela 4 - Sistemas montmorillonita/fármacos.....	37
Tabela 5- Principais reagentes utilizados	43
Tabela 6 - Interpretação de mecanismos de difusão.....	56
Tabela 7- Composição química da bentonita bruta	58
Tabela 8- Valores de espaçamento basal e volume do cátion hidratado para as amostras	60
Tabela 9- Atribuições das absorções observadas nos espectros de infravermelho para as amostras de bentonita.....	62
Tabela 10 - Resultados obtidos das curvas termogravimétrica das amostras BentNa, BentCa e BentMg.....	63
Tabela 11- Parâmetros cinéticos da adsorção do tiabendazol em BentNa, BentCa e BentMg de acordo com os modelos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem.	69
Tabela 12- Parâmetros do equilíbrio da adsorção do tiabendazol em BentNa, BentCa e BentMg de acordo com os modelos de Langmuir e Freundlich.....	71
Tabela 13- Valores de espaçamento basal para as amostras de bentonita nos pontos de saturação dos ensaios de adsorção.....	72
Tabela 14- Atribuições das absorções observadas nos espectros de infravermelho para o TBZ livre.	74
Tabela 15- Resultados de análise elementar de CHN para os híbridos de montmorillonita/fármaco.	78
Tabela 16- Quantidades máximas de fármaco liberadas nos fluidos simulados a partir das amostras de bentonitas sódica, magnésica e cálcica.	80
Tabela 17- Parâmetros cinéticos obtidos dos modelos de liberação controlada de TBZ nos fluidos simulados.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS

- AIPEA- Associação Internacional Para Estudos de Argilas
- BentBruta- Bentonita bruta
- BentCa- Bentonita cálcica
- BentCaTia- Bentonita cálcica com tiabendazol
- BentMg- Bentonita magnésica
- BentMgTia- Bentonita magnésica com tiabendazol
- BentNa- Bentonita sódica
- BentNaTia- Bentonita sódica com tiabendazol
- BentSQ- Bentonita após a remoção de quartzo
- C_c- Concentração cumulativa do fármaco no equilíbrio em solução
- C_r- Concentração corrigida do fármaco no equilíbrio em solução
- CHN- Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio
- CTC- Capacidade de troca catiônica
- DTG- Termogravimetria diferencial
- FTIR- Infravermelho com transformada de Fourier
- JNC- Comitê Conjunto de Nomenclatura
- MET- Microscopia eletrônica de transmissão
- O_{xa}- Oxigênio apical
- O_{xb}- Oxigênio basal
- SBF- Fluido corpóreo simulado ou "simulated body fluid"
- SGF- Fluido gástrico simulado ou "simulated gastric fluid"
- SIF- Fluido intestinal simulado ou "simulated intestinal fluid"
- TBZ- Tiabendazol

u.a.- Unidade arbitrária

UV-VIS- Radiação na região do ultravioleta-Visível

The background of the page is a light gray gradient, decorated with numerous realistic water droplets of various sizes. Some droplets are in sharp focus, showing highlights and shadows, while others are blurred in the background, creating a sense of depth. The droplets are scattered across the page, with a higher concentration around the central text.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1 Introdução

Os argilominerais constituem uma das classes de materiais naturais mais utilizados na medicina tradicional (ABRAHAMS, 2012), uma vez que seu uso biológico vem sendo relatado desde a antiguidade, bem como sua participação como componentes fundamentais na síntese pré-biótica de biomoléculas e na própria origem da vida na Terra (BERGAYA et al., 2013). As propriedades medicinais destes materiais são conhecidas por culturas indígenas de longa data, o que permitiu o seu uso na medicina tradicional principalmente em aplicações externas para curar doenças de pele e doenças gastrointestinais (GHADIRI et al., 2015).

As propriedades físico-químicas específicas destes sólidos, tais como adsorção, capacidade de troca catiônica, capacidade de inchamento, capacidade de formar soluções coloidais, ótimo comportamento reológico e dispersibilidade em água (BERGAYA et al., 2013; BRIGATTI et al., 2013), aliados ao baixo custo, abundância, biocompatibilidade e versatilidade, colocaram estes minerais em destaque nas últimas décadas para efetivação dos vários processos tecnológicos, com objetivo de desenvolver materiais com propriedades e aplicações diferenciadas (HE et al., 2013).

Consequentemente, os argilominerais são componentes presentes em diversas formulações farmacológicas, nas quais são utilizados como excipientes ou podem cumprir alguma função tecnológica. Além dos usos farmacêuticos clássicos, podem ser aplicados no desenvolvimento de novos sistemas de administração de fármacos como os sistemas de entrega de fármacos (do inglês *Drug Delivery System* - DDS) (RODRIGUES et al., 2013; VISERAS et al., 2010).

Embora que todas as formas de dosagem farmacêuticas sejam DDS, uma vez que utilizam a administração de fármacos destinados a

atingir um local de ação e manter uma certa concentração durante o período do tratamento, o efeito terapêutico final de um tratamento farmacêutico dependerá de vários fatores, que dizem respeito tanto ao fármaco como às formas de administração e dosagem (GHADIRI et al., 2015; VISERAS et al., 2010). Assim o desenvolvimento de novas tecnologias que buscam a diminuição das doses a serem administradas e que possibilitem diminuição nos níveis de toxicidade medicamentosas, tem levado ao surgimento dos sistemas de liberação controlada (SHEN et al., 2010).

Apesar das argilas serem consideradas inertes, a formação de compostos híbridos argila/fármaco, podem influenciar a biodisponibilidade do fármaco, a taxa de liberação e a estabilidade química dos sistemas (RODRIGUES et al., 2013). Quanto mais forte for a interação entre o fármaco e a argila (especificamente a bentonita), menor será a liberação e as taxas de absorção do fármaco e como consequência, a concentração plasmática do fármaco será reduzida (GHADIRI et al., 2015; RUIZ-HITZKY et al., 2015).

Tais propriedades, não são desejáveis para os fármacos tais como anti-histamínicos, que requerem concentração terapêutica imediata no sangue. No entanto, os argilominerais são altamente recomendáveis como transportadores para os fármacos que requerem propriedades de liberação lenta e prolongada, a exemplo dos antibióticos (amoxicilina, tetraciclina, cefradina, metronidazol e gentamicina), anti-hipertensivos (propranolol, nifedipina, amlodipina, etc.) e anti-psicóticos (aripiprazol, buspirona) (YANG et al., 2016). Neste trabalho foi utilizado o tiabendazol (TBZ), que é aplicado como fungicida pós-colheita para frutas e legumes e como agente anti-helmíntico na medicina humana e veterinária. A literatura reporta a existência de quatro espécies de TBZ que dependem do pH do meio e influenciam diretamente na capacidade de interação do fármaco (ROCA JALIL et al., 2013).

De fato, estudos sobre a interação de montmorillonita com tiabendazol são conhecidos (LOMBARDI et al., 2003; LOMBARDI et al., 2006; ROCA JALIL et al., 2013; ROCA JALIL et al., 2014). O primeiro sistema de adsorção tiabendazol/montmorillonita (LOMBARDI et al., 2003) descreveu o efeito dos parâmetros de experimentais em que as condições ótimas obtidas foram a temperatura ambiente após 24 h de tempo de contato, na concentração de 1000 mg L⁻¹ por grama da argila, sem controle do pH ou da força iônica. Foi observado que o tiabendazol não desorveu entre 1 a 30 dias sugerindo uma ligação forte entre a montmorillonita sódica e o tiabendazol. Este estudo tinha como objetivo mostrar a presença da molécula em solos contaminados por efluentes.

Em um estudo posterior (LOMBARDI et al., 2006), verificou que a adsorção diminuiu drasticamente quando o pH foi variado de 5 para 7, tal fato foi atribuído a diminuição da protonação da molécula de tiabendazol, concluindo-se que o processo de troca iônica foi o mecanismo preponderante para a interação.

Posteriormente a montmorillonita pilarizada com alumínio (ROCA JALIL et al., 2013), foi utilizada como adsorvente para o tiabendazol, em que o equilíbrio de adsorção foi atingido em 1 h para a argila natural e em 7 h para a fase pilarizada e a quantidade adsorvida foi melhorada utilizando o sólido pilarizado (máximo de 30 mg g⁻¹) em comparação ao sólido puro (10 mg g⁻¹). A capacidade de adsorção do tiabendazol em duas montmorillonitas pilarizadas ainda foi alvo de estudo de um trabalho posterior (ROCA JALIL et al., 2014) em que os ensaios de adsorção foram realizados à temperatura ambiente em pH 6 (pH natural da suspensão, sem controle adicional) e com diferentes concentrações de tiabendazol (2 - 100 mg L⁻¹). Neste caso, as capacidades de adsorção medidas variaram de 11,7 a 17,5 mg g⁻¹ nas amostras pilarizadas.

Nessa direção, o propósito deste trabalho foi estudar a interação entre bentonitas frente ao tiabendazol e avaliar a cinética de liberação *in vitro* dos híbridos bentonita/tiabendazol nos fluidos gástrico (SGF), corpóreo (SBF) e intestinal (SIF) simulados.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar a potencialidade de uma amostra de bentonita no processo de adsorção do tiabendazol e em sistemas de liberação controlada.

1.1.2 Objetivos específicos

- ✓ Obter a bentonita nas formas sódica, cálcica e magnésica;
- ✓ Estudar a interação do tiabendazol com as bentonitas nas formas trocadas com sódio, cálcio e magnésio em meio aquoso onde os efeitos do pH, tempo e a concentração inicial do fármaco foram avaliados;
- ✓ Ajustar os dados relativos aos processos de adsorção aos modelos cinéticos de pseudo primeira ordem e segunda ordem e isothermas de equilíbrio como Langmuir e Freundlich;
- ✓ Caracterizar os diversos sólidos antes e após os processos interativos com fármaco;
- ✓ Estudar o processo de liberação dos fármacos em fluidos simulados, tendo como ponto de partida as argilas carregadas com os fármacos.
- ✓ Calcular os parâmetros cinéticos do processo de liberação do fármaco nos diversos fluidos simulados.

The background of the slide is a light gray gradient, decorated with numerous realistic water droplets of various sizes. Some droplets are in sharp focus, showing highlights and shadows, while others are blurred in the background, creating a sense of depth. The droplets are scattered across the entire slide, with a higher concentration around the text.

CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 Revisão bibliográfica

2.1 Argilas e argilominerais

2.1.1 Definição

A diferenciação entre argilas e argilominerais é bastante discutida entre os pesquisadores que atuam neste campo não possuindo uma nomenclatura única (BERGAYA e LAGALY, 2013). Historicamente o termo argila tem sido referido às partículas inorgânicas com tamanho $< 2\mu\text{m}$ que compõem a fração do solo sem levar em consideração a composição ou a cristalinidade (CARRADO, 2004).

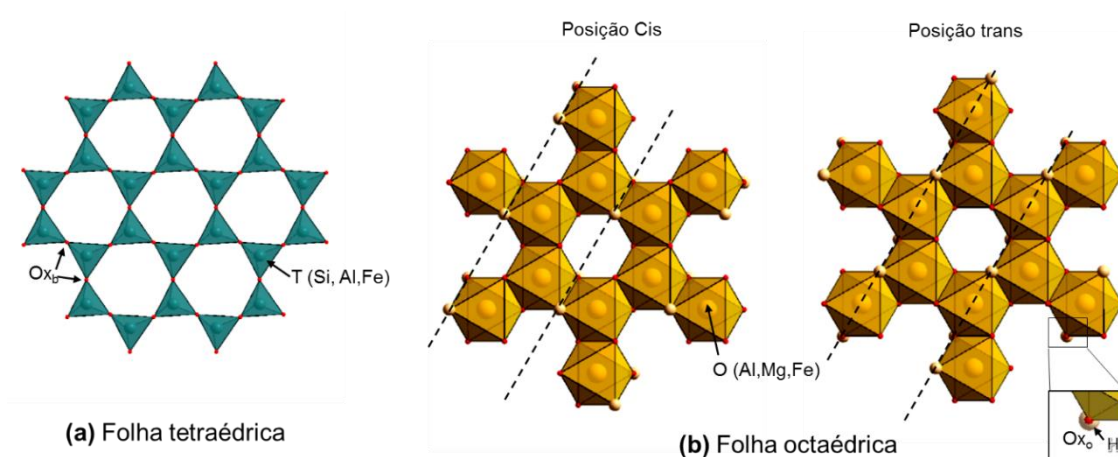
O relatório da AIPEA (Associação Internacional Para Estudos de Argilas) de 1995 define como argila, o material de ocorrência natural de grão fino que geralmente possui plasticidade e composto basicamente por filossilicatos, podendo possuir outros materiais incluindo matéria orgânica (GUGGENHEIM e MARTIN, 1995). A proposta da JNC (Comitê Conjunto de Nomenclatura) define como argilominerais os filossilicatos que conferem plasticidade a argila e que endurecem após secagem ou queima (GUGGENHEIM e MARTIN, 1995); tal definição não refere-se à origem do material, bem como ao seu tamanho de partícula, podendo estes serem naturais ou sintéticos e possuírem tamanhos diversos (BERGAYA e LAGALY, 2013).

2.1.2 Estrutura

Os argilominerais são compostos, portanto, de filossilicatos ou silicatos lamelares os quais possuem dois tipos de unidades fundamentais: a folha tetraédrica $M_{\text{tet}}\text{O}_4$ e a folha octaédrica $M_{\text{oct}}\text{O}_6$ (TOURNASSAT et al., 2015). As folhas tetraédricas contêm uma preferência contínua, onde cada tetraedro consiste em um cátion, T, coordenado a quatro oxigênios (oxigênios basais, Ox_b) e ligados aos

tetraedros adjacentes a partir do compartilhamento dos vértices, formando um arranjo hexagonal infinito, Figura 1a. Os cátions tetraédricos comuns são Si^{4+} , Al^{3+} ou Fe^{3+} . Os octaedros que compõem a folha octaédrica (O) possuem um cátion (Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} ou Fe^{2+}) coordenado a seis átomos de oxigênio e ligado ao octaedro vizinho por meio de suas arestas, em que tal modo de ligação constitui um arranjo hexagonal ou pseudo-hexagonal que dependerá da simetria em que se encontram, apresentando duas topologias diferentes dependendo da posição do OH (Ox_o) que pode encontrar-se em uma posição cis ou trans, Figura 1b. Os cátions octaédricos comuns são (BRIGATTI et al., 2013).

Figura 1- Representação das estruturas da folha (a) tetraédrica e (b) octaédrica

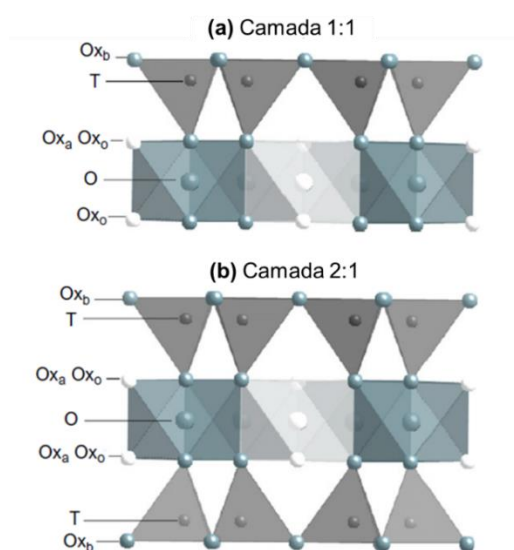


Fonte: Adaptada de TOURNASSAT et al. (2015)

As folhas tetraédricas e octaédricas podem associar-se de duas formas e este modo de associação é utilizado com principal critério na classificação dos filossilicatos. A união entre uma folha tetraédrica e uma octaédrica formam uma camada do tipo 1:1 ou camada TO; quando a estrutura formada consiste na união entre duas folhas tetraédricas combinada a uma folha octaédrica origina-se a estrutura do tipo 2:1 ou TOT (TOURNASSAT et al., 2015).

A célula unitária das estruturas do tipo 1:1 possuem seis sítios octaédricos (quatro cis e dois trans orientados) e quatro sítios tetraédricos; estruturas deste tipo possuem a superfície tetraédrica constituída integralmente por átomos de oxigênio (Ox_b), enquanto que a superfície octaédrica é composta por átomos de Ox_o (principalmente grupos OH), Figura 2a. As estruturas do tipo 2:1 caracterizam-se por possuírem células unitárias contendo seis sítios octaédricos e oito sítios tetraédricos. Quando às estruturas 2:1 possuem todos os seis sítios octaédricos ocupados são denominadas trioctaédrica, se pelo menos quatro dos seis sítios octaédricos são ocupados a estrutura é denominada dioctaédrica. A superfície das folhas tetraédricas apresenta camadas com orientações opostas e dois terços dos grupos hidroxilas substituídos por oxigênios apicais (Ox_a), os demais átomos são oxigênios basais tetraédricos (Ox_b), Figura 2b (BRIGATTI et al., 2013).

Figura 2- Representação das estruturas dos filossilicatos com arranjos (a) 1:1 e (b) 2:1



Fonte: BRIGATTI et al. (2013)

2.1.3 Mecanismo de compensação de cargas

A união entre as folhas dos argilominerais para a formação das camadas podem originar estruturas eletricamente neutras ou carregadas negativamente. Em argilominerais do tipo 2:1 as substituições isomórficas promovem a geração de uma densidade de carga negativa sobre a estrutura como, por exemplo, o Al^{3+} pode substituir o Si^{4+} na folha tetraédrica e, portanto, gerar uma carga negativa (BRIGATTI et al., 2013). Na maioria dos filossilicatos esta substituição é muito pequena, embora em micas ela possa ocorrer em cerca de 25%. As folhas octaédricas também podem apresentar substituições, em minerais dioctaédricos a substituição mais comum é do Al^{3+} por Mg^{2+} e em minerais trioctaédricos de Mg^{2+} por Li^+ , porém muitos outros cátions de metais de transição têm sido encontrados na folha octaédrica como Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Cr^{3+} e Ti^{4+} (CARRADO, 2004).

A carga negativa resultante é equilibrada principalmente pela presença de metais alcalinos e alcalinos terrosos (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+}) sobre a superfície dos argilominerais (TOURNASSAT et al., 2015). A quantidade de cátions trocáveis que um argilomineral pode adsorver em um pH específico é denominada capacidade de troca catiônica (CTC) e esta é uma medida da carga negativa total e inclui as substituições isomórficas, ligações de bordas quebradas e a dissociação de grupos hidroxila (BERGAYA et al., 2013; CARRADO, 2004).

Em argilominerais de estrutura 2:1 a carga da camada é calculada com base em sua fórmula estrutural (isto é, a quantidade de meia célula) e varia entre 0,2 em montmorillonitas e hectoritas para 2,0 em micas; enquanto que nos filossilicatos do tipo 1:1, a carga é geralmente zero.

As substituições isomórficas constituem um fator importante, que afeta tanto a hidratação como a especificidade de cátions no

espaço interlamelar de filossilicatos 2:1, tais como esmectitas e vermiculitas (BRIGATTI et al., 2013). Em outras palavras, as propriedades físicas e químicas destes materiais sofrem influência direta dependendo da sua CTC.

2.1.4 Classificação e propriedades

Os filossilicatos podem ser do tipo 1:1 e 2:1, com camadas continuas na direção b-a e empilhadas de maneira paralela no sentido perpendicular ao eixo c, conforme apresentado na Tabela 1. Tal arranjo oferece a possibilidade de deslocamento rotação ou translação entre as camadas (THENG, 2012).

Tabela 1- Classificação de filossilicatos planares

Tipo de camada	Grupo	Caráter octaédrico	Espécies
1:1	Serpentina-Caulinita	Trioctaédrica	Lizardita, bertierina, amesita, cronstedtita, nepouite, kellyita, fraipontita, brindleyita
		Dioctaédrica	Caulinita, dickita, nacrita, haloisita
		Di, trioctaédrica	Odinita
		Trioctaédrica	Talco, willemite, kerolita, Pidilita
	Talco-pirofilita	Dioctaédrica	Pirofilita, ferropirofilita
		Trioctaédrica	saponita, hectorita, sauconita, stevensita, swinefordita
	Esmectita	Dioctaédrica	Montmorillonita, beidelita, nontronita, volkonskoita
		Trioctaédrica	Vermiculita trioctaédrica
	Vermiculita	Dioctaédrica	Vermiculita dioctaédrica
		Trioctaédrica	
2:1	Mica verdadeira	Trioctaédrica	biotita, flogopita, lepidolita
		Trioctaédrica	Ilita, glauconita, bramalita
	Mica com deficiência intercamada	Dioctaédrica	Wonesita
		Trioctaédrica	Clintonita, kinoshitalita, bityita, anandita
	Mica frágil	Dioctaédrica	Margarita, chernykhita
		Trioctaédrica	hamosita, pennantita, nimita
	Clorita	Trioctaédrica	
		Dioctaédrica	Donbossita

Fonte: Adaptada de GUGGENHEIM et al. (2006)

A classificação atual leva em conta a possibilidade de lamela planar ou não planar, em que as estruturas planares estão dispostas em sete grupos de acordo com o tipo de camada, magnitude e compensação de carga; os não-planares estão dispostos de maneira mais simples e são diferenciados por suas variações estruturais e não serão apresentados aqui (GUGGENHEIM et al., 2007).

Os argilominerais do tipo 2:1 exibem características interessantes, principalmente relacionadas as suas propriedades físico-químicas (RUIZ-HITZKY et al., 2015) tendo em vista que o espaço interlamelar destes filossilicatos pode estar vazio (se $x = 0$) ou ocupado por cátions compensadores de carga (se $x > 0$). Estes cátions podem encontra-se não solvatados (como em ilitas) ou solvatados (como nas esmectitas), cuja presença de água no espaçamento interlamelar permite a esses argilominerais exibirem propriedades de inchamento (TOURNASSAT et al., 2015)

Outra propriedade importante refere-se à capacidade de intercalação de diversos tipos de moléculas e íons o que permite direcioná-los para uma grande variedade de aplicações (RUIZ-HITZKY et al., 2015).

2.1.5 Esmectitas

Dentre os filossilicatos planares 2:1, apenas o grupo do talco-pirofilita apresenta camada neutra e essa característica faz com que estruturas desse tipo não possuam cátions compensadores de carga e propriedades de inchamento, contendo uma superfície essencialmente hidrofóbica. As esmectitas também se tratam de argilominerais do mesmo grupo, entretanto apresentam carga total de camada negativa, alta dispersibilidade em água e a mais importante característica do grupo, capacidade de troca catiônica (CTC). A CTC e as propriedades de expansão ao longo do plano (001) que estes argilominerais apresentam permite a intercalação de

diversas espécies no espaçamento interlamelar o que os torna materiais interessantes para diversos estudos (BRIGATTI et al., 2013; PARK et al., 2008; THENG, 2012).

A classificação das esmectitas é feita seguindo alguns critérios, como composição química, caráter octaédrico, densidade de carga e localização da camada. Dentre as várias espécies pertencentes a esta classe, destacam-se as esmectitas dioctaédricas, em especial a montmorillonita (BRIGATTI et al., 2013).

2.1.5.1 Bentonita

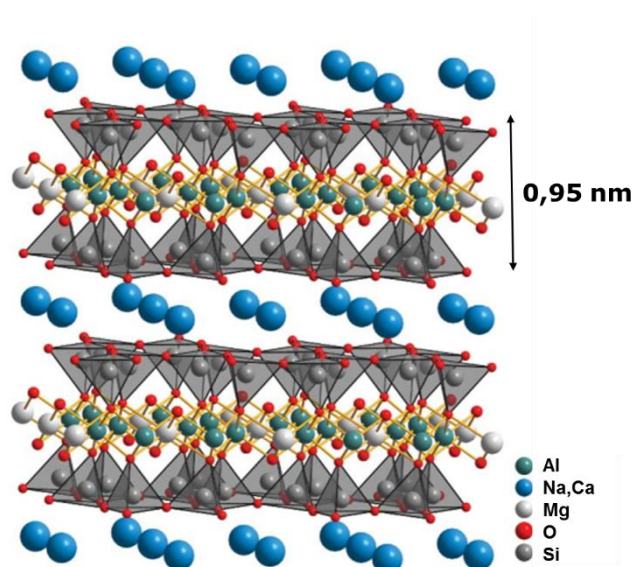
Bentonita é uma terminologia aplicada para argilas que possuem em sua composição minerais do grupo das esmectitas, sendo a montmorillonita, a fase presente em maior quantidade, podendo conter outras fases como feldspato, mica, caulinita e quartzo que dependeram do depósito em que foram formadas (DA PAZ et al., 2012; PAIVA et al., 2008). Podem apresentar uma certa variedade de cores (verde-amarelo, amarelo-branco, cinza e branco), devido a presença de traços de elementos metálicos; possuem teor de umidade variável, em particular, devido aos efeitos de intumescimento, o volume do cristal da montmorillonita pode aumentar trinta vezes depois absorção de água (KAUR e KISHORE, 2012).

A montmorillonita, Figura 3, foi identificada por Knight no ano de 1896 em Montmorillon, uma cidade na região de Poitou na França (PAIVA et al., 2008); cuja estrutura foi deduzida por Hoffman baseada na estrutura da pirofilita. No entanto, a montmorillonita possui uma quantidade moderada de substituições isomórficas no sítio octaédrico (Al^{3+} substituído por Mg^{2+}) o que leva a formação de carga em suas camadas (THENG, 2012; HOFFMAN et al., 1933), além disso possui CTC que varia de 80 a 100 $\text{cmol}(+) \text{ Kg}^{-1}$ e

empilhamento aleatório em camadas sucessivas (BRIGATTI et al., 2013).

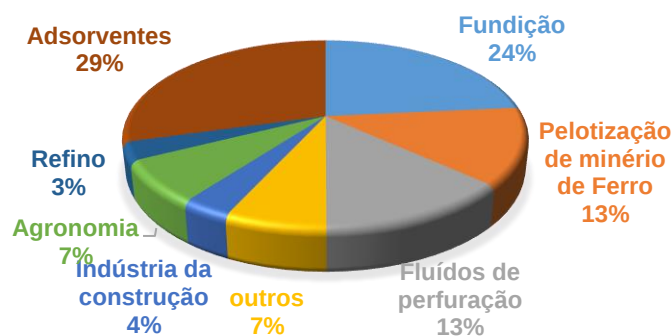
Estas características estruturais conferem a esse argilomineral propriedades físico-químicas, tais como inchamento, possibilidade de adsorção e de troca iônica (LI et al., 2016; NGOUANA e KALINICHEV, 2014).

Figura 3- Representação estrutural da montmorillonita



Fonte: adaptada KICKELBICK

A produção mundial de bentonita é estimada em 13 milhões de toneladas anuais e os principais usos são na pelotização de minério de ferro, fundição, molduras e perfuração de poços petrolíferos, Figura 4, (HARVEY e LAGALY, 2013; LI et al., 2016). Os depósitos de bentonita no Brasil são raros, o país importa cerca de 60% da quantidade que consome. Mais de 80% da bentonita brasileira provém de uma única região localizada no distrito de Boa Vista, Paraíba (DA PAZ et al., 2012).

Figura 4- Uso industrial de argilas bentonitas no mundo.

Fonte: Adaptada de HARVEY e LAGALY, (2013).

Entretanto, a utilização de bentonitas em inúmeras aplicações tecnológicas cresce incluindo adsorventes de espécies poluentes (CHINOUNE et al., 2016; GLATSTEIN et al., 2015; NONES et al., 2015); adsorventes de graxas; biosensores (CHEN et al., 2015); usos farmacêuticos e cosméticos (MODABBERI et al., 2015), entre outras aplicações.

2.2 Reações de intercalação em argilominerais

A reação de intercalação pode ser definida, em geral, como uma reação reversível que envolve a entrada de uma determinada espécie (moléculas, íons, polímeros entre outros) em um material hospedeiro sem que ocorra uma grande modificação estrutural do mesmo. A inserção pode ocorrer em materiais que apresentem estruturas com uma, duas ou três dimensões, ocupando posições predefinidas dependendo do material hospedeiro (SAWAI e ORGEL, 2014).

Os argilominerais podem reagir via mecanismo de intercalação com diferentes moléculas, em particular compostos orgânicos. Uma maior variedade de reações podem ocorrer em argilominerais do tipo 2:1, onde moléculas de água no espaço interlamelar de esmectitas, ilitas e vermiculitas podem ser deslocadas por diversas espécies

orgânicas neutras ou catiônicas (LAGALY et al., 2013). O deslocamento das moléculas de água no interior da camada depende do caráter ácido-duro e base-mole dos cátions interlamelares e dos grupos a serem intercalados. As montmorillonitas, em geral, apresentam cátions duros, tais como Na^+ , Mg^{2+} , e Ca^{2+} , podem ser deslocados por compostos que contenham em sua estrutura grupos hidroxila (-OH) ou oxigênios com ligações duplas (=O) (WU et al., 2015; LAGALY et al., 2013).

A interação com moléculas neutras só é possível quando a energia liberada no processo de adsorção supera a atração entre as camadas. No entanto, as características dos complexos formados podem variar com a natureza do argilomineral, a magnitude e a fonte de carga sobre as camadas (RUIZ-HITZKY et al., 2015; LAGALY et al., 2013). As reações que envolvem inserção de espécies carregadas ocorrem por meio da substituição dos cátions trocáveis presentes na estrutura do argilomineral pelas moléculas carregadas seguindo um mecanismo de troca iônica (BORISOVER e DAVIS, 2015; DÄHN et al., 2011). Os processos de intercalação envolvem diferentes interações químicas, como ligação de hidrogênio, interações íon-dipolo, transferência de carga, Van Der Waals entre outras, Tabela 2 (RUIZ-HITZKY et al., 2004; RUIZ-HITZKY et al., 2015).

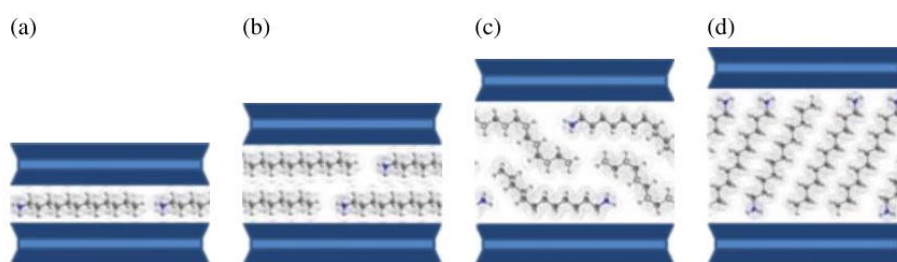
Tabela 2- Mecanismos de interação entre argilas e compostos orgânicos

Natureza da interação	Característica
Eletrostática	Troca iônica dos cátions metálicos interlamelares com cátions orgânicos
Forças de Van der Waals Ligação de hidrogênio Íon dipolo e coordenação Transferência de prótons Transferência de elétrons Ligação covalente	Adsorção de moléculas neutras por interações com a superfície externa ou interna. Reações de inserção de grupos orgânicos

Para uma melhor compreensão de que forma pode ocorrer a interação de compostos orgânicos no espaçamento interlamelar de

argilominerais 2:1, utiliza-se um modelo para intercalação sugerido a partir da interação com compostos alquilamônio em esmectitas, Figura 5, onde a disposição dos cátions de surfactantes depende da carga da camada e do comprimento da cadeia alquila (LAGALY et al., 2013).

Figura 5 - Representação esquemática de íons alquilamônio dispostos no espaço interlamelar de argilominerais 2:1 em diferentes disposições: (a) monocamada, (b) bicamada, (c) pseudo-tricamada e (d) estrutura tipo parafina.



Fonte: Adaptada de RUIZ-HITZKY et al.(2015)

A intercalação de íons alquilamônio pode ocorrer de quatro formas distintas, as espécies de cadeia curta exibem arranjo em monocamada (Figura 5a) que apresentam espaçamento basal de 1,4 nm, enquanto íons de cadeia longa são dispostos em camadas duplas (Figura 5b) com os eixos da cadeia alquila paralelos as camadas do filossilicato com espaçamento basal de 1,8 nm. A transição entre a monocamada e a bicamada é usada para medir a distribuição de carga e a carga média das estruturas. Os organocátions podem ainda formar estruturas de três camadas (Figura 5c) que resultam da distorção das cadeias, tal forma pode ser observada em esmectitas altamente carregadas e/ou cátions longos resultando em espaçamento basal em torno de 2,2 nm. Arranjos do tipo parafina (Figura 5d) no espaço interlamelar de esmectitas são formados por íons de amônio quaternários com duas ou mais cadeias longas (RUIZ-HITZKY et al., 2015; LAGALY et al., 2013).

Assim argilominerais possuem capacidade de interagir com diversas espécies, em processos que envolvem em geral reações de

intercalação, no entanto, a interação também pode ocorrer na superfície externa dos filossilicatos, não sendo a intercalação o mecanismo único de interação.

2.3 Bentonitas como adsorventes e em sistemas de liberação controlada de fármacos

Os processos de adsorção vêm sendo altamente utilizados no que diz respeito a processos que envolvam remediação ambiental, como remoção de contaminantes de águas residuais, ar e solo (ZHU et al., 2016). Materiais adsorventes baseados em argilominerais e seus derivados constituem uma classe com grande destaque nesse tipo de aplicação, em contraste com outros adsorventes como carvão ativado, zeólitas e resinas devido a sua estrutura e características adsorptivas (ZHU et al., 2015c).

As bentonitas têm representado importante papel no desenvolvimento de materiais adsorventes e vêm sendo um dos sólidos mais estudados para esse tipo de aplicação, Tabela 3, (LAGALY et al. 2013; RUIZ-HITZKY et al., 2010). Tal fato deve-se as suas propriedades, que foram mencionadas anteriormente no item 2.1.5.1, destacando ainda que em termos de utilização, a bentonita apresenta as seguintes características: baixo custo, abundância, biocompatibilidade, facilidade de manuseio, pode ser usada diretamente como adsorvente com eficiência para remoção de vários contaminantes e podendo ainda sofrer modificações físicas e químicas que melhorem ainda mais sua interação com diversas espécies (LAGALY et al., 2013; YUAN et al., 2013).

Tabela 3- Sistemas de adsorção baseados em bentonitas

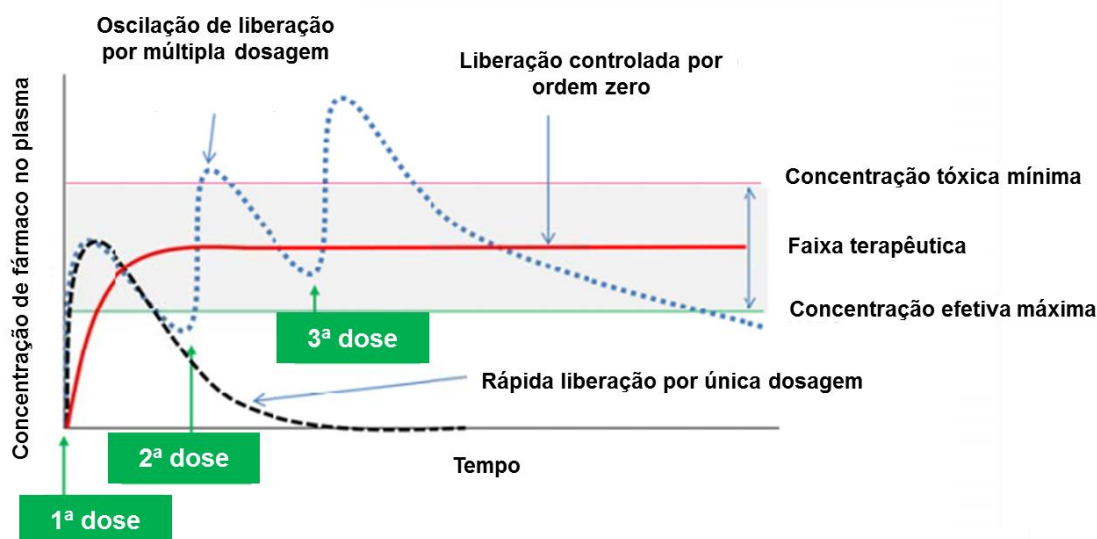
Espécie adsorvida	Referência
Soro albumina	(SCHMIDT e MARTÍNEZ, 2016)
Laranja 95	(TÜMSEK e AVCI, 2013)
Benzimidazol	(TORRES SÁNCHEZ et al., 2011)
Vitamina B1	(GOLUBEVA et al., 2015)
Remazol brilhante azul	(CHINOUNE et al., 2016)
Rodamina	(SANDIP et al., 2015)
Complexo Níquel / Tiabendazol	(ENNAJIH et al., 2012)
Cobalto/Tiabendazol	

Diante disso, os argilominerais têm desempenhado um importante papel na indústria biomédica, sendo amplamente utilizados como matéria-prima em formulações farmacêuticas (VISERAS et al., 2010). Os efeitos de interação entre argilominerais e substâncias ativas podem ser usados para alcançar benefícios tecnológicos e farmacêuticos, onde os argilominerais podem exibir atividade biológica quando interagem com substâncias ativas ou fármacos podendo ser utilizados principalmente no tratamento de doenças gastrointestinais e tópicas (LÓPEZ-GALINDO e VISERAS, 2007; CERVINI-SILVA et al., 2015).

O crescimento das taxas de utilização, bem como a alta disponibilidade de fármacos tem despertado o desenvolvimento de novas tecnologias que buscam a diminuição das doses a serem administradas. Os métodos convencionais são conhecidos por proporcionarem um aumento imediato na concentração do fármaco, com pouco ou nenhum controle, onde a taxa do medicamento deve ser mantida em uma concentração eficaz, Figura 6, para que não haja flutuações significativas nos níveis plasmáticos e na faixa terapêutica. De fato, a utilização das metodologias de administração de medicamentos convencionais possui algumas desvantagens, como a elevação na concentração do fármaco no organismo, resultando em

efeitos colaterais ou na falta dos benefícios terapêuticos ao paciente (LEE e YEO, 2015; RODRIGUES et al., 2013).

Figura 6- Liberação de fármacos em função do tempo com perfis de liberação controlada em comparação ao método convencional.



Fonte: Adaptada: LEE e YEO, (2015)

Os sistemas de liberação controlada surgem como uma alternativa para estas novas formas de administração (SHEN et al., 2010), cujo conceito de liberação controlada compreende uma forma de proporcionar níveis terapêuticos do fármaco constantes no local de ação e mantê-los durante um determinado tempo ou por todo o período do tratamento (AGUZZI et al., 2007). Tais características podem ser obtidas modificando a taxa, o tempo ou o local da liberação do fármaco em comparação com as formulações convencionais, onde esse tipo de modificação permite a redução dos efeitos tóxicos dos medicamentos (AGUZZI et al., 2007; RODRIGUES et al., 2013).

A utilização de montmorillonita pura em processos de interação com fármacos vêm sendo relatada frequentemente, Tabela 4, bem como em veículos de liberação controlada. Tal como a montmorillonita, outros argilominerais naturais, sintéticos e modificados organicamente podem ser utilizados nos processos de

interação e liberação de fármacos e provaram ser úteis melhorando a estabilidade térmica e química dos sistemas (RODRIGUES et al., 2013; RUIZ-HITZKY et al., 2010).

Tabela 4 - Sistemas montmorillonita/fármacos.

Sistema	Fármaco	Aplicação	Referência
Montmorillonita	Benzimidazol e tiabendazol	Adsorção	(LOMBARDI et al., 2006)
Montmorillonita	Ibuprofeno	Liberação controlada	(ZHENG et al., 2007)
Esmectita	Doponezil	Liberação controlada	(PARK et al., 2008)
Montmorillonita	Maleato de timolol	Liberação controlada	(JOSHI et al., 2009a)
Montmorillonita	Vitamina B1	Liberação controlada	(JOSHI et al., 2009b)
Montmorillonita	Buspirona	Liberação controlada	(JOSHI et al., 2010)
Montmorillonita	Benzimidazol	Adsorção	(TORRES SÁNCHEZ et al., 2011)
Montmorillonita	Quinolona	Adsorção	(WU et al., 2013)
Montmorillonita pilarizada	Tiabendazol	Adsorção	(ROCA JALIL et al., 2013)
Montmorillonita	Picloram	Adsorção	(MARCO-BROWN et al., 2015)
Bentonita organofílica	Vitamina B1	Adsorção	(NONES et al., 2016)
Guar gum/montmorillonita	Ibuprofeno	Liberação controlada	(DZIADKOWIEC et al., 2016)

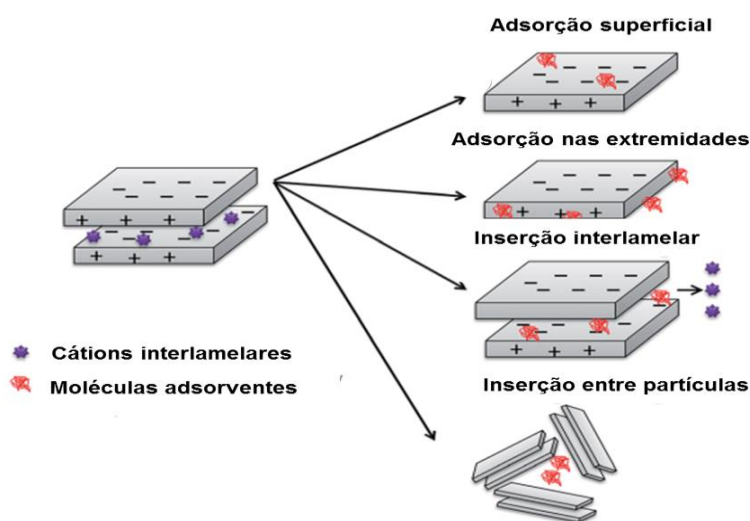
2.3.1 Mecanismos de interação bentonita/fármacos

A interação entre argilominerais e moléculas orgânicas como descrito no item 2.2.1, pode ocorrer de diferentes formas, Figura 7 (GHADIRI et al., 2015; RUIZ-HITZKY et al., 2015), onde o tipo de interação depende de uma série de fatores entre eles, a natureza dos grupos funcionais envolvidos, bem como suas propriedades físico-químicas, como tamanho e basicidade da molécula (AGUZZI et al., 2007; RODRIGUES et al., 2013).

O processo de troca iônica tem recebido considerável atenção, no que diz respeito a interação com diversas espécies e podem ocorrer em fármacos que encontram-se ionizados em solução.

(AGUZZI et al., 2007; LAGALY et al., 2013). As esmectitas, em especial a montmorillonita e a saponita, têm sido mais comumente estudadas devido à sua maior capacidade de troca catiônica em comparação com outros silicatos farmacêuticos, tais como talco, caulim e argilominerais fibrosos (JOHNSTON et al., 2012; VISERAS et al., 2010).

Figura 7- Mecanismos de interação argila/fármaco



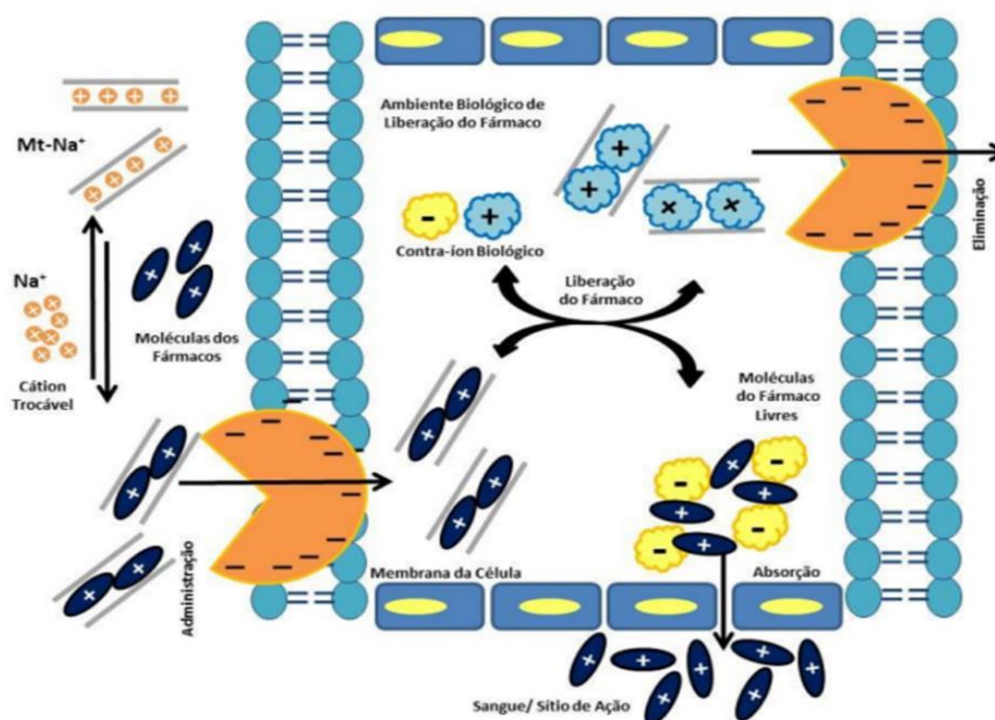
Fonte: Adaptada de GHADIRI et al. (2015).

O uso de diferentes técnicas de caracterização constitui uma ferramenta útil para verificar o tipo de interação entre o fármaco e o argilomineral, dentre elas a difração de raios X configura-se como uma técnica essencial para a verificação da intercalação e orientação do fármaco na estrutura do argilomineral (VISERAS et al., 2010). As técnicas espectroscópicas são ferramentas complementares para identificação da reação de troca, bem como são importantes para identificação dos sítios ativos, modos de ligações, variações nas características espectrais ou no equilíbrio ácido-base das moléculas do fármaco, aliadas à análises termoquímicas (AGUZZI et al., 2007).

2.3.2 Mecanismos de liberação controlada de fármacos

A natureza catiônica dos argilominerais proporciona que em fluidos biológicos ocorra o deslocamento do fármaco do substrato pelos contra-íons presentes em solução facilitando a entrega do medicamento para o organismo, Figura 8 (KEVADIYA et al., 2013; VISERAS et al., 2010).

Figura 8- Mecanismo de liberação controlada de fármaco em montmorillonita e absorção no organismo



Fonte: Adaptada de KEVADIYA et al., (2013)

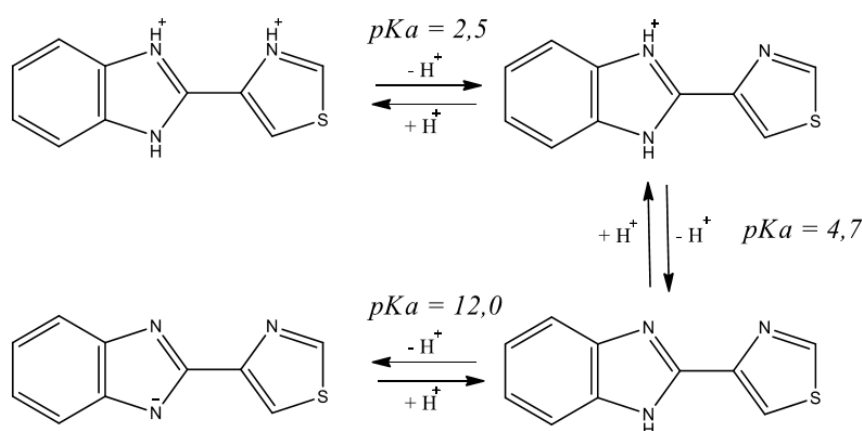
O desenvolvimento de materiais que apresentam cinética de liberação desejável para as aplicações farmacológicas exige a compreensão dos mecanismos envolvidos no transporte do fármaco para o organismo (WONG et al., 2015). A liberação de fármacos sofre influência de diversos fatores incluindo a composição, interações físico-químicas entre os componentes e os métodos de preparação, podendo assim ser classificados em quatro categorias (difusão, solvente, erosão e estímulos para liberação) que serão brevemente descritas (SIEGEL, 2012; WONG et al., 2015):

- Difusão - os processos de difusão são impulsionados pela diferença de concentração do meio em sistemas não poliméricos normalmente ocorre uma liberação inicial, seguida de uma taxa de liberação decrescente com a distância de difusão das moléculas do fármaco presentes no interior do suporte (WONG et al., 2015).
- Solvente - a liberação influenciada pelo solvente inclui os processos de osmose e intumescimento, onde mecanismos regidos por processos osmóticos resultam em um perfil de liberação de ordem zero desde que o gradiente de concentração seja mantido constante (HERRLICH et al., 2012). Os fluídos corpóreos provocam difusão da água no sistema resultando no inchamento das partículas, neste caso a taxa de liberação dependerá dos processos difusionais da água (PEPPAS et al., 2000).
- Erosão - os processos de degradação e erosão, em geral descritos para matrizes poliméricas referem-se à erosão superficial das matrizes ocorrendo mais rapidamente que a difusão de água e dependem do peso molecular, grupos terminais, composição e cristalinidade (FREDENBERG et al., 2011).
- Estímulos para liberação - outros fatores tais como temperatura, pH e força iônica podem influenciar a liberação de um determinado fármaco. No entanto, estes podem ser controlados para administração do fármaco em um alvo específico e dependeram da forma de preparação dos sistemas (WONG et al., 2015).

2.3.3 Tiabendazol

A molécula do tiabendazol (2-(4-Tiazolil)-1H-benzimidazol), Figura 9, é um anti-helmíntico e antifúngico de amplo espectro utilizado em infecções fúngicas e de vermes em animais e seres humanos. A dosagem diária máxima recomendada é de 3 g/dia para os doentes com peso de 60 kg e a dose habitual é de 50 mg/kg de peso corporal (SÉIDE et al., 2016).

Figura 9- Representação estrutural tiabendazol



Este fármaco trata-se de uma amina e encontrado como um sólido cristalino com peso molecular de $201,3 \text{ g mol}^{-1}$, ponto de fusão de 298°C , pka de 12,0 a 2,5, parcialmente solúvel em água (28 mg L^{-1}) e solúvel em ácidos inorgânicos diluídos (LOMBARDI et al., 2003; LOMBARDI et al., 2006; ROCA JALIL et al., 2013). Assim, o máximo de adsorção é esperado em pH abaixo de 8, onde a base pode sofrer protonação total ou parcial em solução e a fração protonada possui um elevado potencial de adsorção em argilominerais (ROCA JALIL et al., 2013).

The background of the slide is a light gray gradient with several realistic water droplets of various sizes scattered across it. The droplets have highlights and shadows, giving them a three-dimensional appearance.

CAPÍTULO 3

METODOLOGIA

3. Metodologia experimental

3.1 Materiais e reagentes

A amostra de bentonita de origem argentina na forma beneficiada foi gentilmente cedida pela Bentonisa do Nordeste S.A, com sede em Boa Vista, PB. Em todos os ensaios utilizou-se água destilada como solvente. Os demais reagentes utilizados estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5- Principais reagentes utilizados

Reagente	Fórmula	Fornecedor
Cloreto de cálcio	$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Sigma-Aldrich
Cloreto de magnésio	$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Nuclear
Cloreto de sódio	NaCl	Vetec
Ácido clorídrico	HCl	Neon
Hidróxido de Potássio	KOH	Sigma-Aldrich
Hidróxido de sódio	NaOH	Synth
Fosfato de potássio monobásico	KH_2PO_4	Synth
Fosfato de potássio bibásico	K_2HPO_4	Synth
Fosfato de sódio bibásico	Na_2HPO_4	Synth
Cloreto de potássio	KCl	Moderna
Bicarbonato de sódio	NaHCO_3	Vetec
Sulfato de sódio	Na_2SO_4	Synth
Tris(hidroximetil)aminometano	$\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$	Sigma-Aldrich
Tiabendazol	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$	Sigma-Aldrich

3.2 Beneficiamento da bentonita

O processo de remoção de quartzo foi realizado pelo método de sifonamento, onde a bentonita foi homogeneizada em água destilada e submetida à agitação magnética durante 30 minutos à temperatura ambiente, passado este período a mistura foi centrifugada a 5000 rpm durante 45 minutos, afim de que ocorresse a separação de fases,

assim a fase quartzo foi separada da fase argila. Um esquema deste procedimento está apresentado na Figura 10. O sólido obtido nesta etapa (BentSQ) foi submetido à Difratometria de raios-x (DRX) para verificação da eficiência do método utilizado.

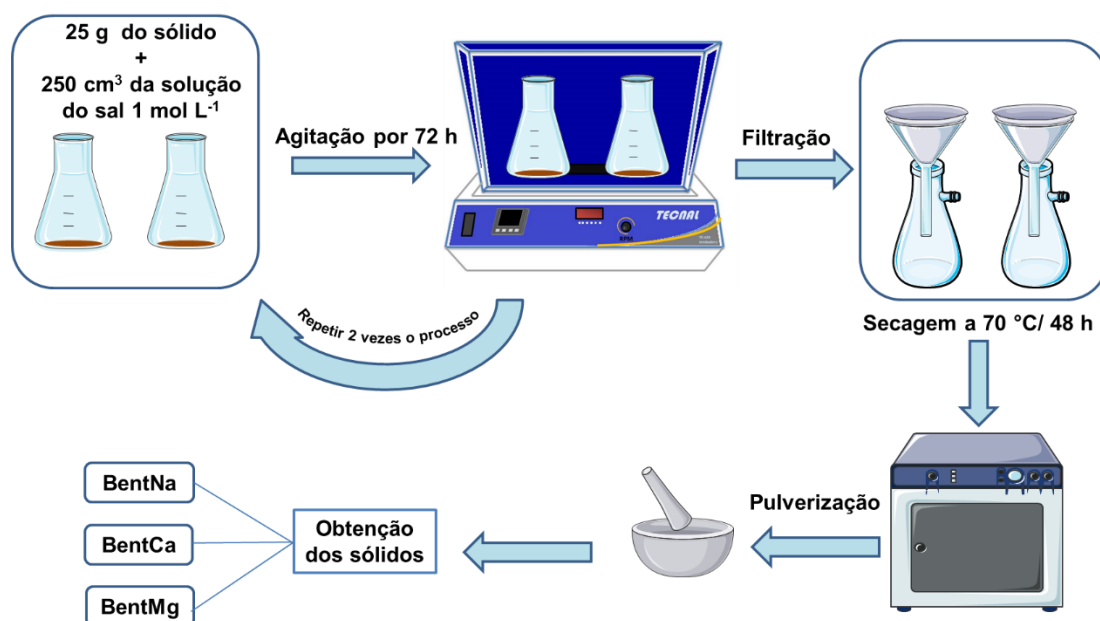
Figura 10- Esquema da metodologia experimental para o beneficiamento da bentonita



Fonte: Próprio autor.

3.3 Ensaio de troca iônica

O sólido obtido na etapa anterior, foi suspenso em soluções de NaCl, CaCl₂.2H₂O e MgCl₂.6H₂O na concentração de 1,0 mol L⁻¹ durante 72 h, sob agitação mecânica a 300 K, Figura 11. Posteriormente, o material obtido foi filtrado, lavado com água destilada e submetido ao processo de troca iônica nas respectivas soluções salinas por mais duas vezes. Em seguida foram lavados com água destilada até teste negativo de cloreto, via método de Mohr, e seco em estufa a 333 K. Os materiais obtidos foram denominados de BentNa, BentCa e BentMg e foram caracterizados, afim de determinar a eficácia da troca realizada (BERGAYA e LAGALY, 2013).

Figura 11- Esquema da metodologia experimental para a troca da bentonita

Fonte: Próprio autor

3.4 Ensaios de adsorção de tiabendazol

3.4.1 Efeito do pH

O estudo do pH do meio no processo de adsorção foi realizado utilizando-se amostras de aproximadamente 0,200 g dos sólidos trocados obtidos no item 3.3, suspensas em 50,0 cm³ de solução 500 mg L⁻¹ do tiabendazol, e em seguida o pH da solução foi ajustado para 1,4; 2,3 e 3,8, cujos valores foram definidos a partir do pKa do fármaco, conforme metodologia utilizada foi adaptada de LOMBARDI et al., 2003.

A suspensão foi, então, mantida sob agitação a 140 rpm em uma mesa agitadora Tecnal 420, a uma temperatura de 300 K, durante 24 h. Ao término da reação, os sólidos foram centrifugados a 5000 rpm durante 5 min, lavados com água destilada e secos para as devidas caracterizações. A quantidade de tiabendazol remanescente do sobrenadante foi determinada por meio de espectroscopia de

absorção molecular na região UV-Vis, em um espectrofotômetro UV-Vis 2550, da SHIMADZU, no modo transmitância, com tubos de quartzo com acessórios para líquidos comprimento de onda máximo de tiabendazol 298 nm, em uma faixa de 2 – 8 mgL⁻¹.

A partir dos dados de concentração se determinou a quantidade de fármaco adsorvida (q_e) no sólido conforme a equação (1).

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e)V}{m} \quad (1)$$

Em que C_0 e C_e (mg L⁻¹) são as concentrações de fármaco em solução antes e depois da adsorção, respectivamente, V (L) o volume de solução do fármaco e m (g) a massa da bentonita.

3.4.2 Efeito do tempo de contato

A cinética de adsorção do tiabendazol foi realizada pelo método de batelada, em que aproximadamente 0,200 g dos sólidos foram suspensos em 50,0 cm³ de solução 500 mg L⁻¹ do tiabendazol, cujo pH de equilíbrio da solução foi definido pelo o estudo realizado anteriormente. O sistema foi mantido sob agitação a 240 rpm em mesa agitadora a temperatura de 300 K, sendo que o tempo de contato foi acompanhado no intervalo de 0 a 120 minutos, de acordo com a metodologia adaptada de LOMBARDI et al., 2003.

Os sólidos foram centrifugados a 5000 rpm durante 5 minutos e a quantidade tiabendazol remanescente em solução determinada por espectroscopia de absorção molecular na região do UV-Vis, similarmente ao estudo de pH.

3.4.3 Efeito da concentração do fármaco

Após a determinação do tempo de equilíbrio do processo de adsorção do fármaco, os sólidos foram submetidos aos ensaios onde a influência da concentração inicial do tiabendazol foi avaliada, cujo procedimento adotado foi similar ao da isoterma de tempo.

Foram utilizadas 50 cm³ da solução aquosa do tiabendazol com concentrações crescentes na faixa de 30 a 3000 mg L⁻¹, no tempo e pH estabelecidos anteriormente. Posteriormente os sólidos foram centrifugados e a quantidade remanescente foi determinada da mesma forma que nos ensaios anteriores.

3.5 Preparação dos híbridos bentonita/fármaco

As condições para obtenção dos híbridos bentonita/fármaco foram determinadas pelos ensaios de adsorção. Suspendeu-se 1,0 g de cada sólido em 250 cm³ de solução aquosa do tiabendazol com concentração de 2000 mg L⁻¹ durante 45 minutos para a amostra BentNaTia e 1300 mgL⁻¹ durante 105 minutos para as amostras BentCaTia e BentMgTia e os sistemas foram mantidos em mesa de agitação a temperatura de 300 K. As quantidades de fármaco incorporadas nas amostras foram determinadas por espectroscopia UV-vis a partir da equação 1 conforme descrito no item 3.4.1.

3.6 Preparação dos fluidos simulados

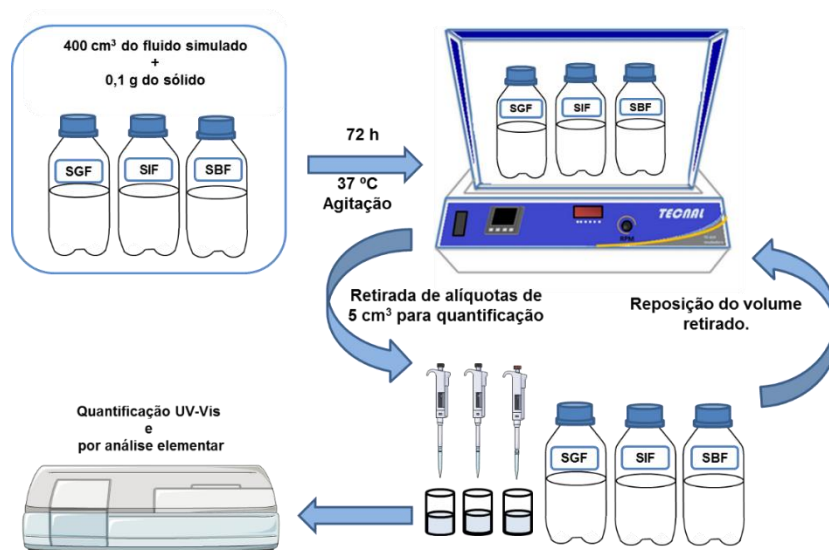
Para a realização dos ensaios de liberação foi preciso a preparação de três fluidos simulados o SGF (fluido gástrico simulado); o SIF (fluido intestinal simulado) e SBF (fluido corporal simulado) cujas preparações utilizou-se água destilada como solvente

e soluções de hidróxido de sódio ($1,0 \text{ mol.L}^{-1}$) e ácido clorídrico ($1,0 \text{ mol.L}^{-1}$) para ajuste de pH.

O 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), NaHCO_3 (0,350 g), $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,278 g), Na_2SO_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 destilada, obtendo uma solução de pH 7,4 (XU et al., 2009). O SIF, foi preparado dissolvendo 1,44 g de Na_2HPO_4 , 0,24 g KH_2PO_4 , 0,20 g de KCl e 8,00 g de NaCl em 1 L de água destilada, onde o pH resultante da solução foi de 7,4. Por sua vez, o SGF foi preparado, a partir de uma solução de HCl (pH 1,2)(JOSHI et al., 2009a).

3.7 Ensaios de liberação do tiabendazol

Os ensaios de liberação do fármaco das amostras contendo tiabendazol foram realizados em mesa agitadora a 100 rpm a temperatura foi mantida em 335 K por um período de 72 h, seguindo a metodologia adaptada de JOSHI et al., 2009a. Para este utilizou-se 0,1 g dos sólidos BentNaTia, BentCaTia e BentMgTia, previamente prensados em forma de disco e postos em contato com 400 cm^3 de cada do fluido corpóreo. O sistema permaneceu sob agitação e alíquotas de $5,0 \text{ cm}^3$ foram removidas em intervalos de tempo predefinidos, sendo o mesmo volume repostado pela solução, Figura 12.

Figura 12- Esquema da metodologia experimental para liberação do tiabendazol

Fonte: Próprio autor.

As quantidades de fármaco emitidas pelas amostras foram determinadas por espectroscopia UV-Vis e a concentração cumulativa corrigida (C_c) determinada conforme a equação (2), em que C_f (mg L^{-1}) são as concentrações de fármaco emitidas em solução, V_f e V_a (L) o volume de solução do fluido e o volume da alíquota, respectivamente.

$$C_c = C_f + \frac{(V_a * C_f)}{V_f} \quad (2)$$

3.8 Caracterizações

3.8.1 Análise química

A determinação da composição química da amostra de bentonita utilizada nesse trabalho foi realizada via análise química no Laboratório de análises químicas Puriquímica, seguindo o método de absorção atômica-FAAS. A abertura da amostra foi realizada por via úmida, onde o sólido passou por um processo de digestão em uma mistura de ácidos minerais

(HF-HCl). Os teores de silício e de alumínio foram determinados por gravimetria após fusão com sódio.

3.8.1 Difração de raios X

Os difratogramas de raios X foram obtidos utilizando um difratômetro da marca SHIMADZU, modelo Lab X/XRD-6000, com potência de 2 kVA, voltagem de 30 kV e corrente de 30 mA e utilizando a radiação K α ($\lambda = 0,15406$ nm) do cobre como fonte de radiação monocromática. As amostras BentBruta, BentSQ, BentNa, BentCa e BentMg foram analisadas em condições diferentes para melhor identificação das fases, assim a varredura foi realizada no intervalo 2θ entre 3 e 80°, com um passo de 0,02° e velocidade de 0,5° min⁻¹. Para as demais amostras a varredura foi realizada no intervalo 2θ entre 3 e 80°, com um passo de 0,02° e velocidade de 2° min⁻¹.

3.8.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

As análises das amostras foram realizadas em um equipamento IR PRESTIGE – 21, da marca SHIMADZU. O método utilizado foi o de pastilha de KBr, mantendo a proporção de 1 mg da amostra/100 mg de KBr. A varredura foi realizada no intervalo de 4000-400 cm⁻¹, com resolução de 4 cm⁻¹ e número de acumulações de 30 scans.

3.8.3 Análise termogravimétrica

As curvas termogravimétricas (TG) dos materiais foram obtidas em um analisador térmico modelo SDT Q600 V20.9 Build 20 de modo a avaliar o comportamento térmico das amostras. Foram utilizados, aproximadamente, 7 mg de cada sólido. As análises foram realizadas

em cadinhos de alumina sob fluxo de $50 \text{ cm}^3\text{min}^{-1}$ no intervalo de temperatura de 283 a 1273 K, com razão de aquecimento de 10 K min^{-1} , em atmosfera de argônio.

3.8.4 Análise elementar

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram determinados usando um analisador microelementar da Perkin-Elmer, modelo PE 2400. Esta análise foi determinante para obtenção da quantidade do fármaco presente nos sólidos.

3.8.5 Microscopia eletrônica de transmissão

As análises de microscopia eletrônica de transmissão foram obtidas em um microscópio Philips CM 200, operando a 200 kV, localizado na UPMC, Paris VI.

3.8.6 Espectroscopia de absorção molecular UV-Vis no estado sólido

As amostras sólidas foram analisadas em um espectrofotômetro UV-Vis 2550, da SHIMADZU, na faixa de 200-900 nm com acessórios para reflectância difusa. As amostras foram compactadas na porta amostra de maneira que a luz possa incidir completamente sobre a amostra, afim de evitar difração/reflexão pelo porta amostra.

3.9 Tratamento de dados

3.9.1 Cinética de adsorção

O estudo cinético de adsorção está relacionado com a velocidade dos processos químicos e contribui para entender os

fatores que influenciam a adsorção. Diversos modelos cinéticos são utilizados para descrever os mecanismos de adsorção, sendo os mais comuns o de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem (TÜMSEK e AVCI, 2013).

O modelo de pseudo-primeira ordem foi proposto por Lagergren para sistemas sólido-líquido, baseado na capacidade de adsorção do sólido e determina a velocidade de transporte do adsorbato até o adsorvente. A velocidade proposta para este modelo está apresentada nas equações (3 e 4), em que q_e e q são as capacidades de adsorção (mg g^{-1}) no equilíbrio e tempo (min), respectivamente; e k_1 (min^{-1}) a constante de velocidade de pseudo-primeira ordem (LI et al, 1999).

$$q = q_e(1 - e^{-k_1 t}) \quad (3)$$

$$\log(q_e - q)^2 = \log q_e - \frac{k_1}{2,303} t \quad \text{Equação linearizada (4)}$$

Para reações que seguem um mecanismo mais complexo, se faz necessário o uso de outros modelos (TÜMSEK e AVCI, 2013). O modelo cinético de pseudo-segunda ordem sugere que a etapa limitante no processo é a adsorção química, ocorrendo o compartilhamento de elétrons entre o adsorvente e o adsorbato. A velocidade de pseudo-segunda ordem pode ser descrita pela equações (5 e 6), em que k_2 é a constante de velocidade de adsorção de pseudo-segunda ordem, dada em $\text{g mg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (HO e MCKAY, 1999).

$$q = \frac{k_2 q_e^2 t}{1 + k_2 q_e t} \quad (5)$$

$$\frac{t}{q} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} t \quad \text{Equação linearizada (6)}$$

3.9.2 Isotermas de adsorção

As isotermas são importantes para a determinação da capacidade de adsorção, quantidade de adsorvente e para decidir a aplicação adequada do material obtido. Para a compreensão dos dados de equilíbrio é necessário à utilização de modelos de isoterma apropriados que permitam a avaliação dos parâmetros envolvidos no processo de adsorção (ROYER et al., 2010). Existem numerosos modelos de isotermas de equilíbrio de adsorção, porém os modelos de Langmuir e Freundlich são os mais utilizados.

A isoterma de Langmuir pressupõe que a adsorção ocorre em sítios de sorção que possuem energias semelhantes e que vão sendo gradualmente saturados em uma monocamada, desta forma o modelo considera que os sítios de adsorção encontram-se homogeneamente distribuídos na superfície e não ocorre interação lateral entre as espécies adsorvidas. O modelo de Langmuir é representado pela equação 7 em que C_s é a concentração de adsorbato remanescente em solução no equilíbrio, q_e é a quantidade no equilíbrio, $q_{\max}$ (mg g^{-1}) é a quantidade máxima do adsorvente, e b (L g^{-1}) é a constante de adsorção de Langmuir (LANGMUIR, 1918). A forma linearizada segue a equação 8.

$$q_e = \frac{q_m b C_e}{1 + b C_e} \quad (7)$$

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_m b} + \frac{C_e}{q_e} \quad \text{Equação linearizada (8)}$$

A isoterma de Freundlich baseia-se na adsorção em uma superfície energeticamente heterogênea e pode ser descrita pela equação 9, em que C_s corresponde à concentração de equilíbrio do adsorbato, q_e é a quantidade adsorvida e k_f ($\text{mg g}^{-1} (\text{mg g}^{-1})^{1/n}$) e n é a constante de Freundlich relacionada com a capacidade de adsorção e intensidade de adsorção, (FREUNDLICH, 1906). A forma linearizada segue a equação 10.

$$q_e = k_f C_e^{1/n} \quad (9)$$

$$\ln q_e = \ln k_f + \frac{1}{n} \ln C_e \quad \text{Equação linearizada (10)}$$

3.9.3 Cinética de liberação de fármacos

Apesar de sofrer influência de diversos fatores, alguns modelos matemáticos bem conhecidos são aplicáveis visando entender o mecanismo de liberação do fármaco. Dentre eles, os modelos de ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Korsmeyer-Peppas (MHLANGA e RAY, 2015), serão descritos a seguir.

a) Ordem zero

O modelo de ordem zero é utilizado para modelar sistemas fármaco-químicos que apresentam liberação lenta e seguem o mecanismo controlado por processos de difusão. O modelo pode ser simplificado pela relação proposta na equação 11, em que Q_t é a quantidade da droga liberada no tempo t ; Q_0 é a quantidade inicial da droga no meio de liberação e k_0 a constante cinética de liberação de ordem zero (unidades de tempo)(ZHAO et al., 2016).

$$Q_t = Q_0 + K_o t \quad (11)$$

b) Modelo Higuchi

O modelo de Higuchi foi desenvolvido em 1963 para estudar sistemas de liberação de fármacos solúveis em água e de baixa solubilidade incorporados em matrizes sólidas e semi-sólidas e pode ser simplificado como proposto na equação (12), em que q_t é a quantidade da droga liberada no tempo e k_H a constante de Higuchi (expressa em unidades de concentração em função de $t^{0,5}$). (SIEPMANN e PEPPAS, 2011).

$$q_t = K_H t^{1/2} \quad (12)$$

c) Modelo de Korsmeyer-Peppas

Este modelo foi derivado a partir de sistemas poliméricos de liberação de fármacos e pode ser descrito conforme a equação 13, em que M_t e M_∞ são as quantidades cumulativas de fármaco liberado no tempo e no infinito; k e n são constantes cinéticas do modelo.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^n \quad (13)$$

Peppas utilizou o valor de n para caracterizar vários mecanismos de liberação, Tabela 6 (MHLANGA e RAY, 2015).

Tabela 6 - Interpretação de mecanismos de difusão

Expoente (n)			Mecanismo de transporte do fármaco
<i>Filme</i>	<i>Cilindro</i>	<i>Esfera</i>	
0,5	0,45	0,43	Difusão fickiana
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anômalo
1,0	0,89	0,85	Transporte caso II: relaxamento/erosão
$n > 1,0$	$n > 0,89$	$n > 0,85$	Super caso II transporte: intumescimento/erosão

The background of the page is a light gray gradient, decorated with numerous realistic water droplets of various sizes. Some droplets are in sharp focus, showing highlights and shadows, while others are blurred in the background, creating a sense of depth. The droplets are scattered across the page, with a higher concentration around the central text.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. Resultados e discussão

4.1 Caracterização dos sólidos iniciais

4.1.1 Análise química

O resultado de análise química da bentonita bruta (BentBruta), Tabela 7, mostrou que o sólido contém altos teores de alumínio e silício sugerindo que há predominância de aluminossilicatos com presença de ferro e magnésio. A composição de íons trocáveis como cálcio, sódio e potássio, sendo que a maior quantidade de sódio deve-se ao fato da amostra ser naturalmente sódica. Os resultados estão concordantes com o previsto na literatura para amostras de bentonitas rica em montmorillonita (BRIGATTI et al., 2013; CHEN et al., 2015).

Tabela 7- Composição química da bentonita bruta

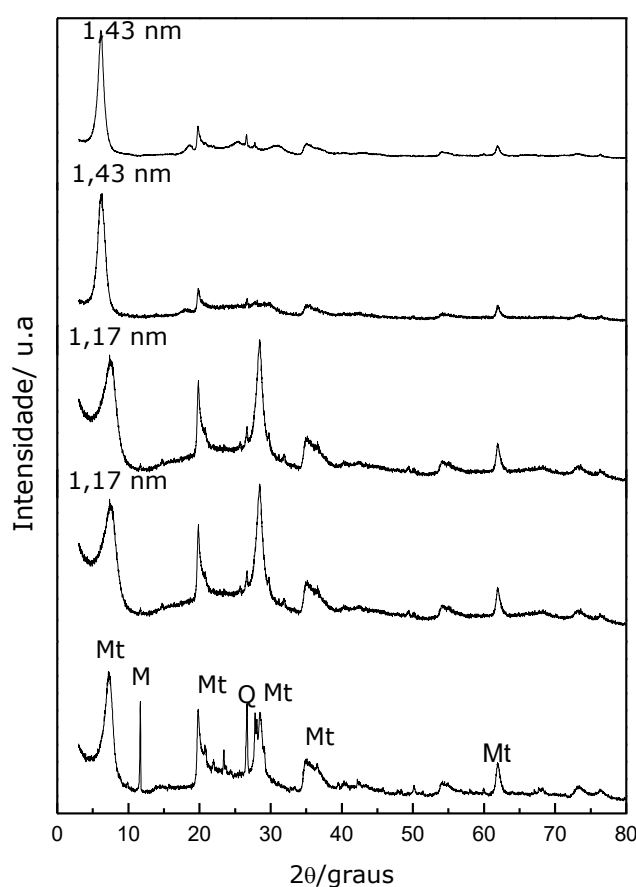
Constituinte	Quantidade (%)
Sílica (SiO ₂)	52,98
Alumínio (Al ₂ O ₃)	18,35
Ferro (Fe ₂ O ₃)	3,96
Titânio (TiO ₂)	0,18
Cálcio (CaO)	0,01
Magnésio (MgO)	2,47
Sódio (Na ₂ O)	2,56
Potássio (K ₂ O)	0,22

4.1.2 Difração de raios X

O difratograma de raios X da BentBruta, Figura 13a, apresentou o plano de reflexão característico para montmorillonita em 2θ igual a $7,24^\circ$, equivalente a uma distância basal de 1,22 nm (d_{001}), que está de acordo com o previsto na literatura (LAGALY et al, 2013). Os demais picos observados em cerca de 2θ igual a $19,8^\circ$; $28,5^\circ$; $34,9^\circ$; $61,8^\circ$ também são característicos da montmorillonita conforme a ficha ICDD:00-060-0318. Os picos em 2θ igual a $11,7^\circ$ e $26,5^\circ$ sugerem a presença de impurezas na amostra bruta sendo referente a muscovita, conforme a ficha ICDD: 00.058.2036, e ao quartzo,

conforme a ficha ICDD: 01-070-8055. Após a etapa de beneficiamento do material o pico referente à fase muscovita não é mais observado, enquanto o referente ao quartzo sofre uma diminuição considerável, indicando que o processo foi eficiente, tendo em vista que as demais fases permaneceram.

Figura 13- Difratomogramas de raios X para (a) BentBruta, (b) BentSQ, (c) BentNa, (d) BentCa e (e) BentMg.



Após troca iônica com cálcio (BentCa) e magnésio (BentMg) houve variação significativa do pico principal da montmorillonita com valores de 2θ igual a $6,19^\circ$ e $6,16^\circ$ correspondendo a espaçamentos basais de 1,43 e 1,43 nm, respectivamente. A amostra sódica (BentNa) manteve o mesmo valor do espaçamento basal da BentSQ em 2θ igual a $7,55^\circ$ equivalentes a uma distância interplanar de 1,17 nm.

A variação dos valores de espaçamento depende de alguns fatores como o estado de hidratação dos cátions, a carga da camada e a densidade dos cátions intercamadas (LAGALY et al, 2013). Os valores de espaçamentos basais observados para as BentCa e BentMg foram próximos, pois a diferenciação entre esses dois cátions foi difícil e está de acordo com outros dados para amostras de montmorillonitas naturalmente cálcicas (SUN et al., 2013) e magnésicas (PAZ et al., 2012). Os valores dos espaçamentos basais estão em concordância com os dados de volume dos cátions hidratados para o íon Na^+ em comparação com os de Ca^{2+} e Mg^{2+} (HEBREW, 2015), Tabela 8.

Tabela 8- Valores de espaçamento basal e volume do cátion hidratado para as amostras

Amostra	2θ (graus)	d (nm)	V_M (cm³ mol⁻¹)
BentNa	7,55	1,17	109,0
BentCa	6,19	1,43	156,7
BentMg	6,16	1,43	176,9

Os resultados da análise de DRX demonstraram a eficiência da reação de troca e evidenciaram que a modificação do cátion interlamelar afeta diretamente os valores de espaçamento basal, proporcionando um aumento da distância interplanar, que seguem a tendência dos valores de volume dos cátions.

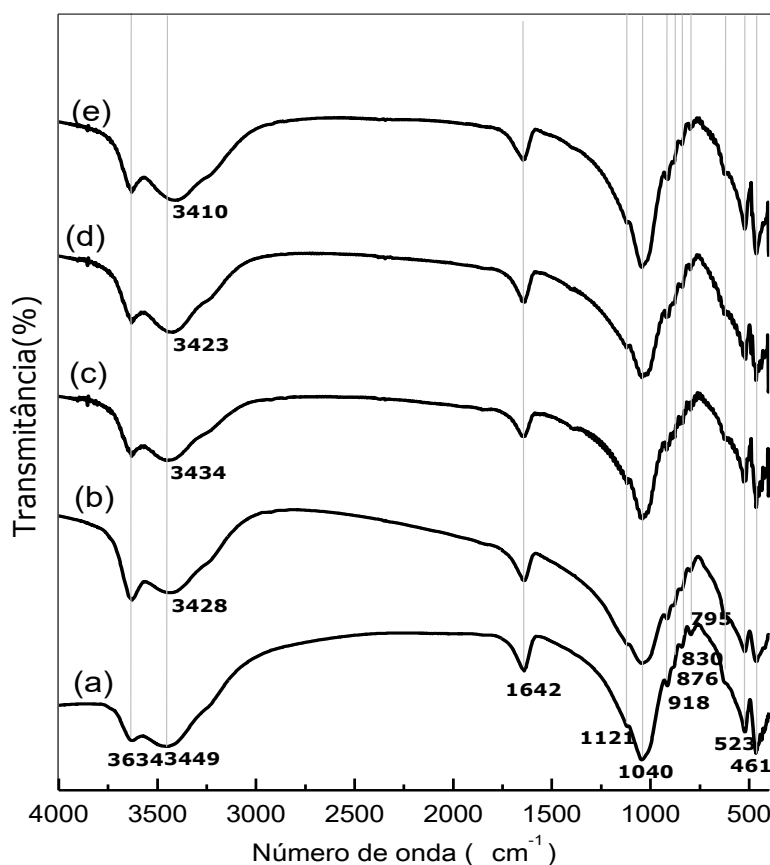
4.1.3 Espectroscopia na região do infravermelho

A espectroscopia possui fundamental importância na caracterização dos argilominerais, devido à presença dos grupos OH, utilizados como um dos critérios de diferenciação do material. Em particular os espectros de absorção molecular na região do infravermelho (FTIR) das esmectitas sofrem influência dos cátions octaédricos ligados ao grupo hidroxila, à natureza dos cátions

trocáveis, também influência em menor grau essas bandas (MADEJOVÁ, 2003; MADEJOVÁ e PETIT, 2013).

Os espectros de FTIR, Figura 14, para todas as amostras apresentaram uma absorção em 3634 cm^{-1} referente ao estiramento OH estrutural (M-OH , $\text{M} = \text{Al}^{3+}$, Mg^{2+} , Fe^{3+}), uma banda larga com máximo em 3400 cm^{-1} atribuídas às vibrações de estiramento OH da água e de silanol (Si-OH), no entanto a banda de estiramento OH da água sofreu variação entre as amostras, o que está relacionado com a hidratação do cátion interlamelar. Em 1642 cm^{-1} pode ser percebido a deformação angular de OH da água (MADEJOVÁ, 2003; TYAGI et al., 2006). Um resumo destas atribuições encontra-se apresentado na Tabela 9.

Figura 14 - Espectros na região do infravermelho para (a) BentBruta, (b) BentSQ, (c) BentNa, (d) BentCa e (e) BentMg.



As vibrações de estiramento simétrico e assimétrico da ligação Si-O da folha tetraédrica, ocorreram em 1040 e 1121 cm^{-1} ,

respectivamente, enquanto as deformações Si-O-Al e Si-O-Si foram observadas em 523 e 461 cm^{-1} , respectivamente (MADEJOVÁ e PETIT, 2013; WU et al., 2014).

As substituições isomórficas parciais de Al^{3+} por Mg^{2+} e Fe^{2+} na folha octaédrica podem ser percebidas a partir das três vibrações de deformação do grupo OH apresentadas nos espectros em 918 cm^{-1} (Al-Al-OH), 876 cm^{-1} (Al-Fe-OH) e 830 cm^{-1} (Al-Mg-OH), que são diretamente afetadas pela natureza do cátion metálico (TYAGI et al., 2006; MADEJOVÁ e PETIT, 2013; WU et al., 2014). A presença destas vibrações era esperada e está de acordo com os resultados apresentados na análise química. A banda em 795 cm^{-1} associada à estiramento Si-O foi atribuída à quartzo, em consonância com a análise de DRX.

Tabela 9- Atribuições das absorções observadas nos espectros de infravermelho para as amostras de bentonita.

Banda (cm^{-1})	Atribuição	Referência
3634	v O-H ligados ao Al^{3+}	MADEJOVÁ, 2003; TYAGI et al., 2006
3449, 3428, 3434, 3423 e 3410	v O-H, hidratação	MADEJOVÁ, 2003; MADEJOVÁ e PETIT, 2013
1642	δ O-H, hidratação	MADEJOVÁ, 2003; TYAGI et al., 2006
1121	v assimétrico Si-O	MADEJOVÁ e PETIT, 2013; WU et al., 2014
1040	v simétrico Si-O	MADEJOVÁ e PETIT, 2013; WU et al., 2014
918	δ Al-Al-OH	TYAGI et al., 2006; MADEJOVÁ e PETIT, 2013; WU et al., 2014
876	δ Al-Fe-OH	TYAGI et al., 2006; MADEJOVÁ e PETIT, 2013; WU et al., 2014
830	δ Al-Mg-OH	TYAGI et al., 2006; MADEJOVÁ e PETIT, 2013; WU et al., 2014
795	v Si-O, quartzo	MADEJOVÁ e PETIT, 2013; WU et al., 2014
523	δ Si-O-Al	MADEJOVÁ e PETIT, 2013; WU et al., 2014
461	δ Si-O-Si	MADEJOVÁ e PETIT, 2013; WU et al., 2014

4.1.4 Análise termogravimétrica

A técnica de termogravimetria (TG) em argilominerais é de grande importância, pois possibilita a identificação dos tipos de água presente no material. A análise térmica aliada a dados de energia de hidratação permite obter informações sobre os cátions interlamelares e constituem uma ferramenta útil para determinar a eficiência do processo de troca iônica (FÖLDVÁRI, 2011). Portanto, o comportamento térmico das amostras foi acompanhado através das curvas termogravimétricas, Figura 15.

Figura 15- 1) Curvas termogravimétricas e 2) suas derivadas para as amostras (a) BentNa, (b) BentCa e (c) BentMg.

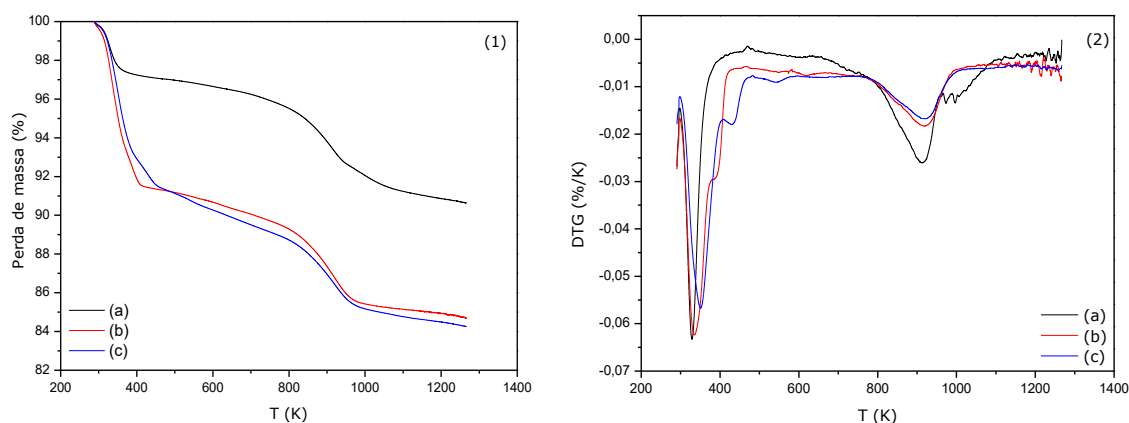


Tabela 10 - Resultados obtidos das curvas termogravimétrica das amostras BentNa, BentCa e BentMg.

Amostra	Etapas	Temperatura (K)	Perda de massa (%)
BentNa	I	298-660	3,4
	II	660-1200	5,6
BentCa	I	298-573	8,9
	II	573-754	1,2
	III	754-1200	4,8
BentMg	I	298-483	8,6
	II	483-748	2,1
	III	748-1200	4,7

Os sólidos apresentaram comportamento diferente, onde a BentNa apresentou duas etapas de perda de massa, enquanto a BentCa e BentMg apresentaram três etapas de perda de massa,

Tabela 10. A principal diferença pode ser observada no primeiro evento de perda de massa que está relacionado com a eliminação das águas fisissorvidas e as águas presente no espaçamento interlamelar. Tal fato deve-se a diferença do cátion interlamelar das amostras.

Em montmorillonitas com metais alcalinos terrosos como cátions interlamelares, apresenta maior absorção de água em relação a metais alcalinos nas mesmas condições (KHARROUBI et al., 2012), tal característica pode ser analisada a partir dos valores de ΔH_{Hid} -409, -1577 e -1921 kJ mol⁻¹ para o Na⁺, Ca²⁺ e Mg²⁺, respectivamente. Observa-se que a quantidade de água adsorvida está diretamente relacionada com o aumento dos valores absolutos das energias de hidratação dos cátions (SMITH, 1977).

A segunda e terceira etapa de perda de massa foi atribuída a desidroxilação e eliminação das águas de coordenação da estrutura do material, respectivamente. (FÖLDVÁRI, 2011, SUN et al., 2013). Embora a terceira etapa de perda de massa não tenha sido observada na BentNa, o percentual de perda de massa da segunda etapa está muito próximo do somatório dos valores da etapa dois e três para a BentCa e BentMg sugerindo que a diferença do cátion interlamelar não modifica o perfil da curva nessa faixa de temperatura.

4.2 Ensaios de adsorção do tiabendazol

4.2.1 Efeito do pH

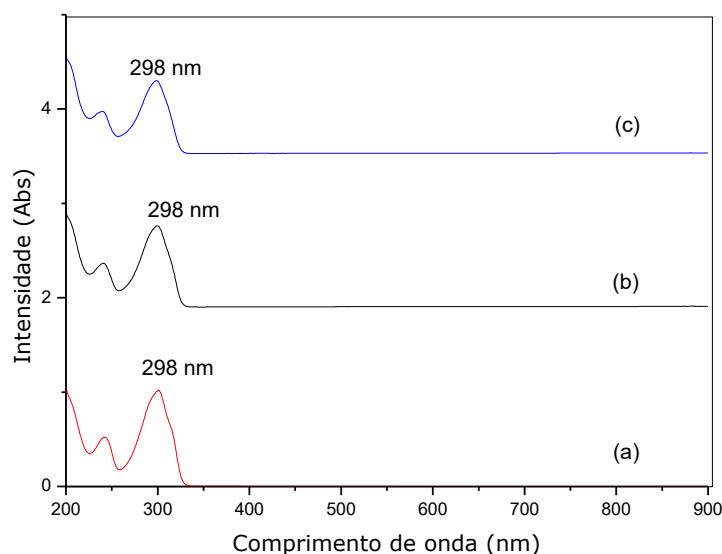
De um lado, a adsorção de uma determinada espécie sofre influência significativa do pH do meio, porque ocorre variação de cargas entre a espécie adsorvida e a superfície do adsorvente. Por outro lado, a quantificação por espectroscopia de absorção molecular na região do UV-Vis pode ser influenciada pelas propriedades do meio (GLATSTEIN e FRANCISCA, 2015; ROCA JALIL et al., 2014). Desta

forma, o comportamento do tiabendazol em função do pH do meio foi investigado, em que utilizou-se uma solução aquosa de tiabendazol (8 mg L^{-1}), cujo pH foi ajustado em 1,4; 2,3 e 3,8.

Os valores de pH foram selecionados levando em consideração o percentual de protonação do tiabendazol e calculados a partir da equação 15 correspondendo a 92 %, 61% e 47%, respectivamente para a forma TBZ^{2+} ($\text{pK}_a = 2,5$) e 99,9%, 99% e 88% para a forma TBZ^+ ($\text{pK}_a = 4,7$), respectivamente. Em seguida os espectros na região do UV-Vis para as soluções foram registrados, Figura 16.

$$\alpha = \frac{100}{1 + 10^{\text{pH} - \text{pK}_a}} \quad (15)$$

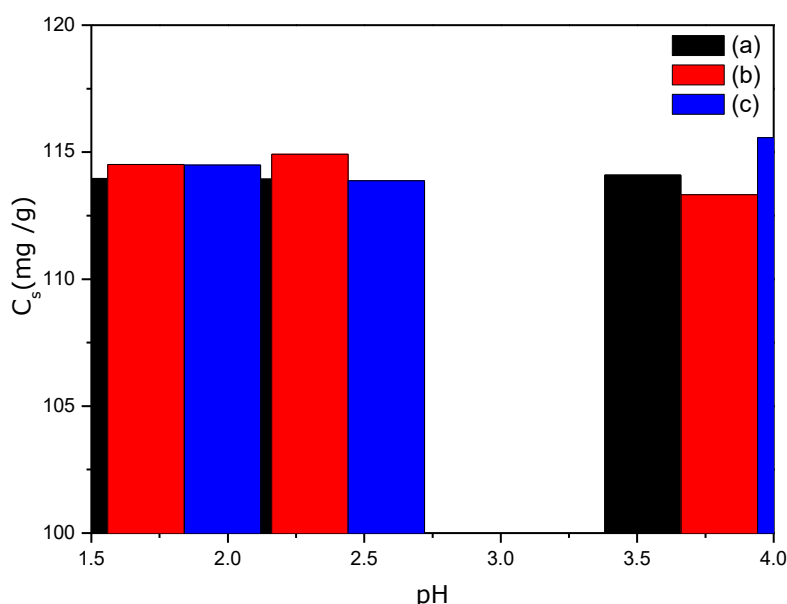
Figura 16- Espectros de absorção molecular na região do UV-Vis para o tiabendazol em diferentes valores de pH: (a) 1,4, (b) 2,3 e (c) 3,8.



Os espectros do tiabendazol nos valores de pH selecionados mostraram-se similares e apresentaram a banda característica de máxima absorção do fármaco em 298 nm (LOMBARDI et al., 2003).

Uma vez estabelecida as condições dos espectros, a influência do pH na quantidade de adsorção do tiabendazol nos sólidos BentNaTia, BentCaTia e BentMgTia também foi investigada, Figura 17, em que as quantidades de adsorção máximas das amostras foram próximas em todos os valores de pH, correspondendo a 114 mg g^{-1} , no entanto as quantidades adsorvidas no pH 2,3 e 3,8 apresentaram uma maior dispersão dos resultados. Com isso, optou-se pela utilização do pH da própria solução de tiabendazol (1,4) nos ensaios posteriores, haja vista que em todos os casos as quantidades de adsorvidas foram semelhantes.

Figura 17- Efeito do pH na adsorção do tiabendazol nas amostras (a) BentNaTia, (b) BentCaTia e (c) BentMgTia.



Em estudos anteriores por Lombardi e colaboradores (2003), utilizou como solvente o etanol e a molécula de tiabendazol em sua forma neutra ($\text{pH} = 7,3$), sendo adotados parâmetros diferentes neste trabalho de dissertação. Tais estudos propuseram que a adsorção de tiabendazol em bentonitas ocorre de acordo com o pK_a do TBZ (LOMBARDI et al., 2003), no pH selecionado para os experimentos de adsorção há predominância da espécie TBZ protonada (TBZ^+) (ROCA JALIL, 2010), sugerindo que a adsorção do TBZ na bentonita ocorre

pelo o deslocamento dos cátions interlamelares do argilomineral pelo cátion orgânico TBZ⁺ (ROCA JALIL et al., 2014).

4.2.2 Cinética de adsorção

O efeito do tempo de contato entre o adsorbato e a matriz adsorvente é um parâmetro importante para determinação da eficiência de um processo, pois determina o tempo mínimo para que o equilíbrio seja atingido (BORISOVER e DAVIS, 2015). A influência do tempo de contato frente à adsorção do tiabendazol nas amostras BentNa, BentCa e BentMg foi avaliada, Figura 18, cujo o equilíbrio ocorreu 30, 90 e 75 min com quantidades máximas de adsorção de 115,5; 111,5 e 111,6 mg g⁻¹ para os sólidos BentNa, BentCa e BentMg, respectivamente. Sendo assim os tempos de 45 min para a amostra sódica e 105 min para as amostras cálcica e magnésicas foram escolhidos para os estudos posteriores.

Os dados obtidos a partir da isoterma de tempo foram aplicados aos modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem, Figura 19.

Os resultados do ajuste, Tabela 11, demonstraram que a cinética de adsorção do tiabendazol em todas as amostras, foram ajustados ao modelo de pseudo-segunda ordem, conforme valores encontrados para o R² e o q_e (teo) que se mostraram próximos do q_e (exp). Levando em conta este aspecto, a etapa determinante desse processo de adsorção é a de quimissorção nos sítios ativos dos adsorventes, envolvendo troca de energia entre o adsorvente e o adsorbato (OH e MCKAY, 1999; TÛMSEK e AVCI, 2013).

Figura 18- Isotermas de tempo para adsorção de tiabendazol nas amostras (a) BentNaTia, (b) BentCaTia e (c) BentMgTia.

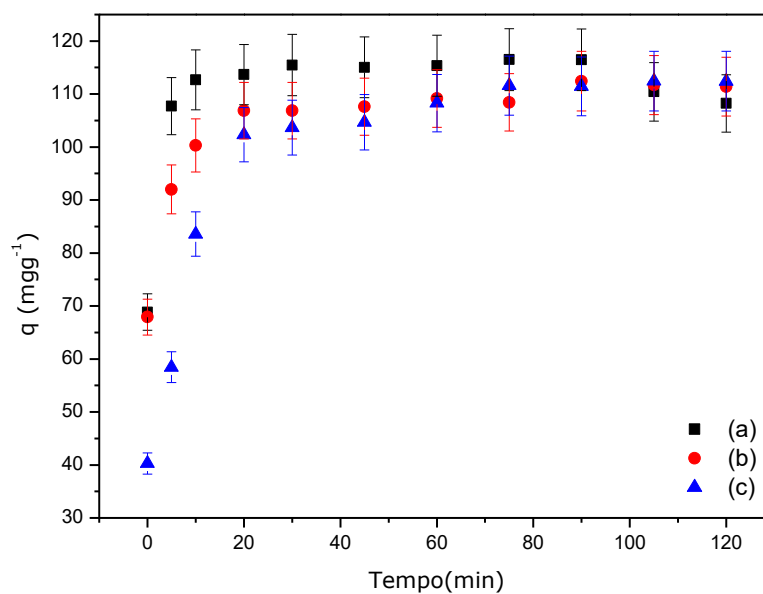


Figura 19- Ajuste dos dados da cinética de adsorção do tiabendazol ao modelo de (1) pseudo-primeira ordem e (2) pseudo-segunda ordem em (a) BentNa, (b) BentCa e (c) BentMg.

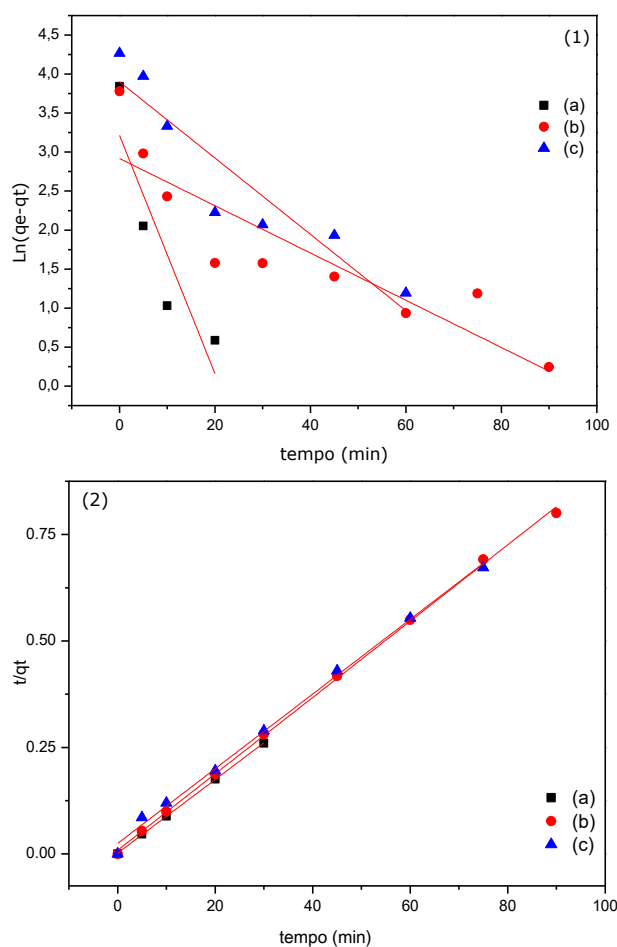


Tabela 11- Parâmetros cinéticos da adsorção do tiabendazol em BentNa, BentCa e BentMg de acordo com os modelos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem.

Modelo	BentNaTia	BentCaTia	BentMgTia
$q_e(exp) (mgL^{-1})$	115,5	111,7	111,6
Pseudo 1ª ordem			
$q_e(teo) (mgL^{-1})$	24,8	18,5	49,5
k_1	0,15	0,03	0,05
R^2	0,72	0,77	0,85
Pseudo 2ª ordem			
$q_e(teo) (mgL^{-1})$	115,7	111,6	114
k_2	0,039	0,009	0,003
R^2	0,999	0,999	0,996

4.2.3 Isotermas de adsorção

A influência da concentração inicial do tiabendazol para adsorção nos diversos sólidos também foi avaliada, Figura 20.

As concentrações da solução de tiabendazol selecionadas variaram entre 30-3000 mg L⁻¹, sendo o equilíbrio de adsorção atingido na concentração de 2000 mgL⁻¹ para a amostra BentNa e 1300 mgL⁻¹ para a BentCa e BentMg, cujas quantidades adsorvidas foram de 185, 163 e 162 mg g⁻¹ nas bentonitas sódica, cálcica e magnésica, respectivamente.

Os dados experimentais foram aplicados aos modelos de Langmuir e Freundlich, Figuras 21 e 22, respectivamente, cujo método de regressão linear foi utilizado inicialmente, porém os valores de R² obtidos para os dois modelos não foram satisfatórios. Diante disso optou-se pela utilização do método de regressão não-linear.

Os resultados dos ajustes aos dois modelos pelos dois métodos propostos encontram-se na Tabela 12.

Figura 20- Isotermas de concentração para adsorção de tiabendazol nas amostras (a) BentNa, (b) BentCa e (c) BentMg.

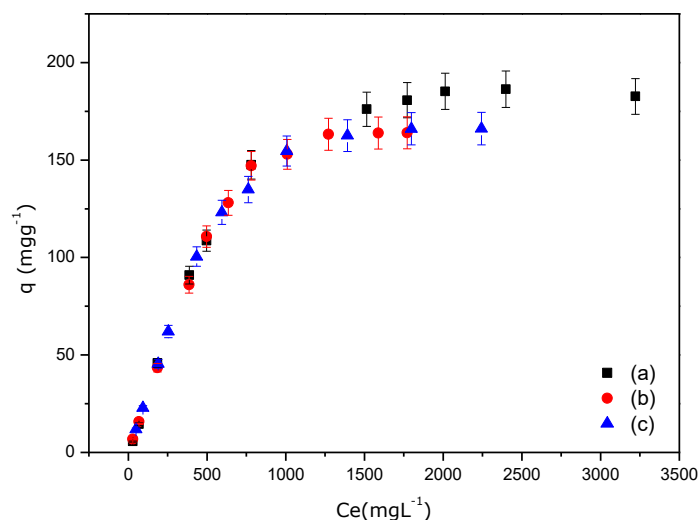


Figura 21- Ajuste dos dados das isotermas de adsorção do tiabendazol ao modelo de Langmuir por (1) regressão linear e (2) não-linear para as amostras (a) BentNa (b) BentCa e (c) BentMg.

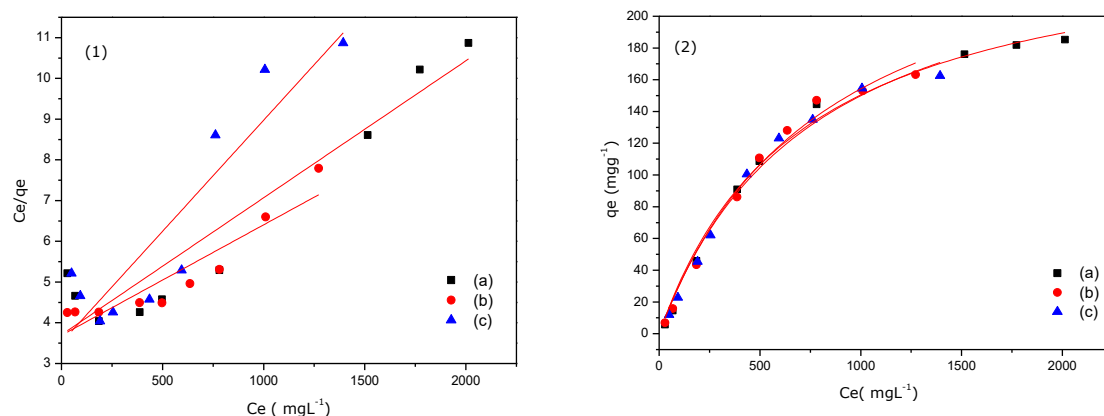
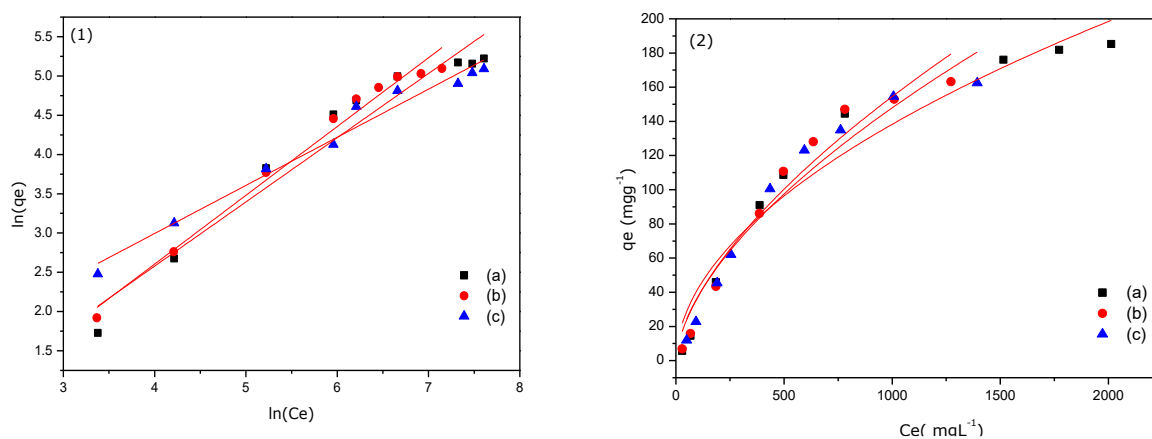


Figura 22- Ajuste dos dados das isotermas de adsorção do tiabendazol ao modelo de Freündlich por (1) regressão linear e (2) não-linear para as amostras (a) BentNa (b) BentCa e (c) BentMg.



Os dados obtidos para todas as amostras no método não-linear exibiram coeficientes de R^2 que indicam ajuste ao modelo de Langmuir e sugerindo que adsorção ocorre em sítios de sorção que possuem energias semelhantes e que vão sendo gradualmente saturados em uma monocamada. Desta forma o modelo considera que os sítios de adsorção encontram-se homogeneamente distribuídos na superfície e não ocorre interação lateral entre as espécies adsorvidas (TÜMSEK e AVCI, 2013). No entanto, observa-se que os valores de $q_{\max}$ calculados a partir do modelo estão distantes dos obtidos experimentalmente, embora estudos anteriores descrevam que a interação entre o tiabendazol em montmorillonitas naturais ocorram em monocamada, um outro modelo poderia ser usado afim de obter valores que se aproximem mais dos obtidos experimentalmente (LOMBARDI et al. 2003; LOMBARDI et al., 2006; ROCA JALIL et al., 2013).

Tabela 12- Parâmetros do equilíbrio da adsorção do tiabendazol em BentNa, BentCa e BentMg de acordo com os modelos de Langmuir e Freündlich.

Ajuste linear			
Modelo	Amostra		
	BentNa	BentCa	BentMg
$q_e(\text{exp}) (\text{mgL}^{-1})$	185	163	162
<i>Langmuir</i>			
$q_{\max} (\text{mgg}^{-1})$	192,3	168	104
$b (\text{dm}^3\text{g}^{-1})$	$1,03 \cdot 10^{-2}$	$3,37 \cdot 10^{-2}$	$1,17 \cdot 10^{-2}$
R^2	0,985	0,997	0,794
<i>Freündlich</i>			
K_f	9,10	12,2	1,72
n	2,16	2,16	1,63
R^2	0,656	0,778	0,971
Ajuste não-linear			
Modelo	Amostra		
	BentNa	BentCa	BentMg
<i>Langmuir</i>			
$q_{\max} (\text{mgg}^{-1})$	184,6	162,8	148,0
$b (\text{dm}^3\text{g}^{-1})$	$2,48 \times 10^{-2}$	$4,36 \times 10^{-2}$	$1,22 \times 10^{-1}$
R^2	0,965	0,966	0,933
<i>Freündlich</i>			
K_f	28	30,5	36,8
n	3,66	3,61	4,19
R^2	0,861	0,881	0,904

4.2.4 Caracterização dos sólidos contendo fármaco

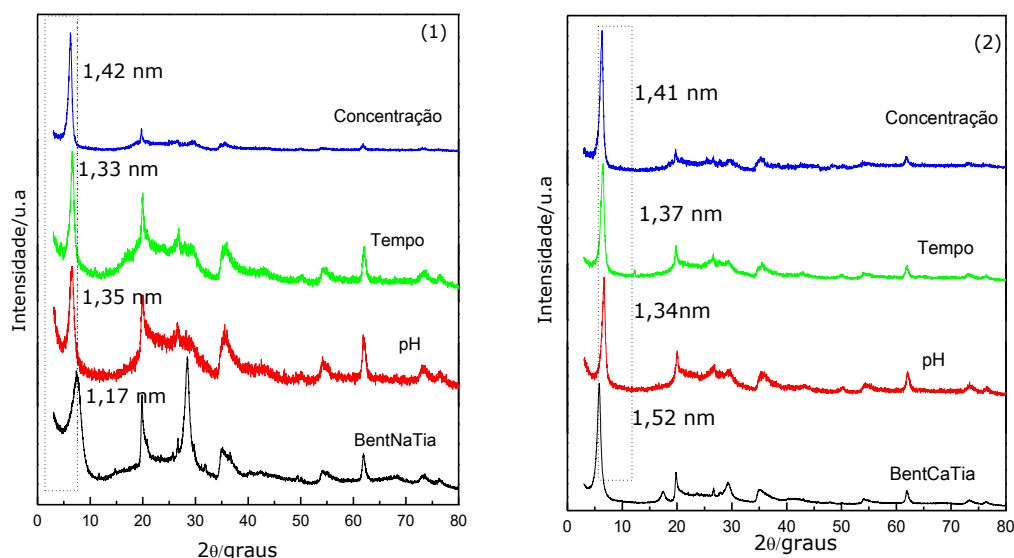
4.2.4.1 Difração de raios X

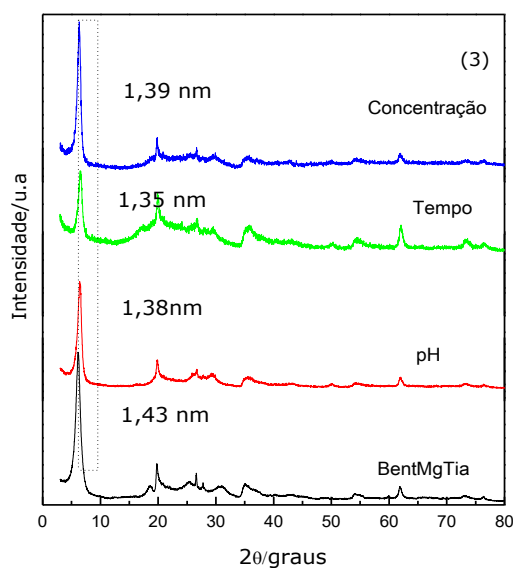
As amostras nos pontos de saturação de cada isoterma foram analisadas por DRX, Figura 23, cujos difratogramas mostraram que houve variação significativa do pico principal da montmorillonita e os valores de espaçamento basal nos pontos de saturação estão apresentados na Tabela 13. Os demais picos do argilomineral foram mantidos e encontram-se descritos no item 4.1.2.

Tabela 13- Valores de espaçamento basal para as amostras de bentonita nos pontos de saturação dos ensaios de adsorção.

Amostra	pH	Tempo	Concentração
BentNaTia	1,35 nm	1,33 nm	1,42 nm
BentCaTia	1,34 nm	1,37 nm	1,41 nm
BentMgTia	1,38 nm	1,35 nm	1,39 nm

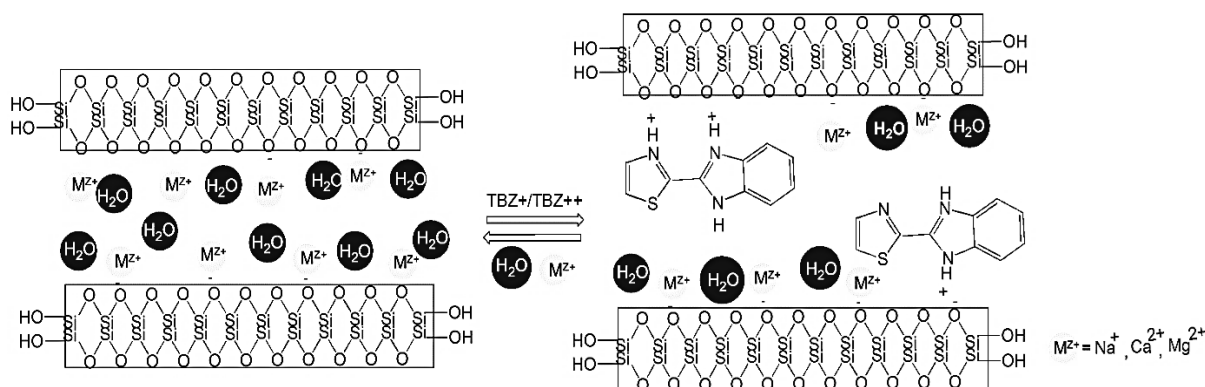
Figura 23 - Difratogramas de raios X para as amostras nas condições de equilíbrio de pH, tempo e concentração, para a BentNaTia em (1); BentCaTia em (2) e BentMgTia em (3)





O tamanho máximo da molécula foi determinado em estudos anteriores (LOMBARDI et al.,2003), como sendo de 1,15 nm de comprimento; 0,72 nm de altura e 0,34 nm de espessura. O espaço entre as camadas da montmorillonita é definido como a diferença entre os valores para a argila expandida por adsorção de água (1,35 nm) e largura da camada 2:1 (1,00 nm), indicando uma espessura de cerca de 0,35 nm (LAGALY, et al.,2013). Assim os resultados obtidos sugerem que interação entre o tiabendazol e a bentonita ocorre em monocamada, conforme proposto na Figura 24. A interação entre o tiabendazol e bentonitas apresentou foi descrita de maneira similar em estudos anteriores (LOMBARDI et al.,2003; LOMBARDI et al.,2006).

Figura 24- Proposta de interação bentonita/tiabendazol



4.2.4.2 Espectroscopia na região do infravermelho

A interação da bentonita com fármaco também foi avaliada por espectroscopia na região do infravermelho, onde foram registrados os espectros para a BentNaTia, BentCaTia e BentMgTia e foram comparados ao espectro do fármaco livre, Figura 25. Para o TBZ livre foram observadas bandas características do grupo benzimidazol atribuídas conforme apresentado na Tabela 14.

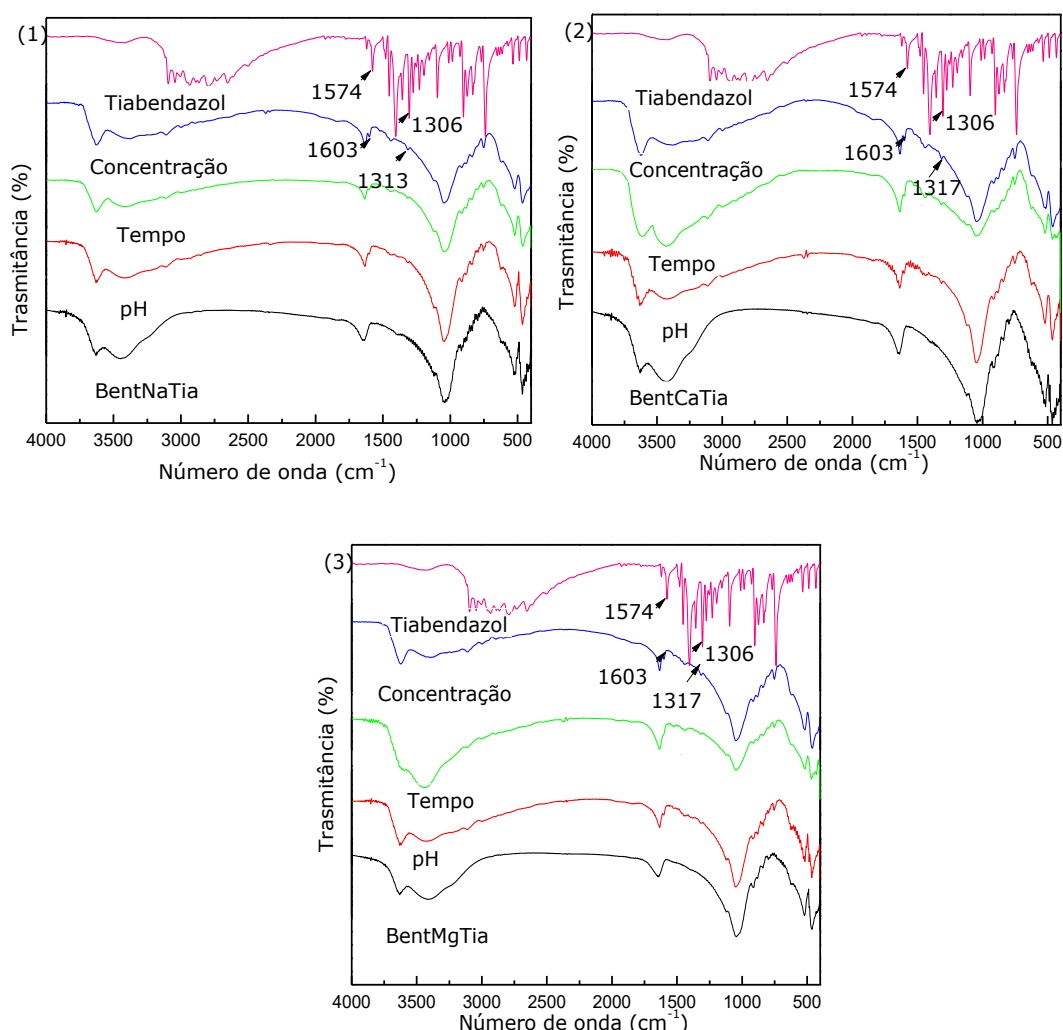
Tabela 14- Atribuições das absorções observadas nos espectros de infravermelho para o TBZ livre.

Banda (cm^{-1})	Atribuição
3091	ν C-H
1622, 1479 e 1405	ν C=C
1574	ν N-H
355	ν C=N
1193, 1154 e 1092	δ C-H no plano
1011	C-C-C no plano
922, 904, 874 e 740	δ C-H fora do plano
649 e 632	δ C-C-C fora do plano e no plano
666	δ N-H no plano

(ENNAJIH et al., 2012; LIN-VIEN, et al., 1991; LOMBARDI et al., 2006; YAN-JUA e GUANG-GANGA, 2009).

Os espectros obtidos para os híbridos bentonita/fármaco apresentaram as bandas características do argilomineral descritas anteriormente no item 4.1.3, no entanto pode-se observar diminuição da banda referente à presença de água, indicando o aumento no caráter hidrofóbico do sólido. As bandas referentes ao tiabendazol também foram observadas nos espectros das amostras. No entanto, as bandas relativas à ligação C-N e N-H sofreram deslocamento de 1306 cm^{-1} para 1313 cm^{-1} , devido à protonação do nitrogênio do grupo benzimidazol e de 1574 cm^{-1} para 1603 cm^{-1} , evidenciando que o fármaco encontra-se nas formas TBZ^+ e TBZ^{++} na superfície da bentonita (LIN-VIEN, et al., 1991; LOMBARDI et al., 2006)

Figura 25- Espectros FTIR para as amostras nas condições de equilíbrio de pH, tempo e concentração, para a BentNaTia em (1); BentCaTia em (2) e BentMgTia em (3).

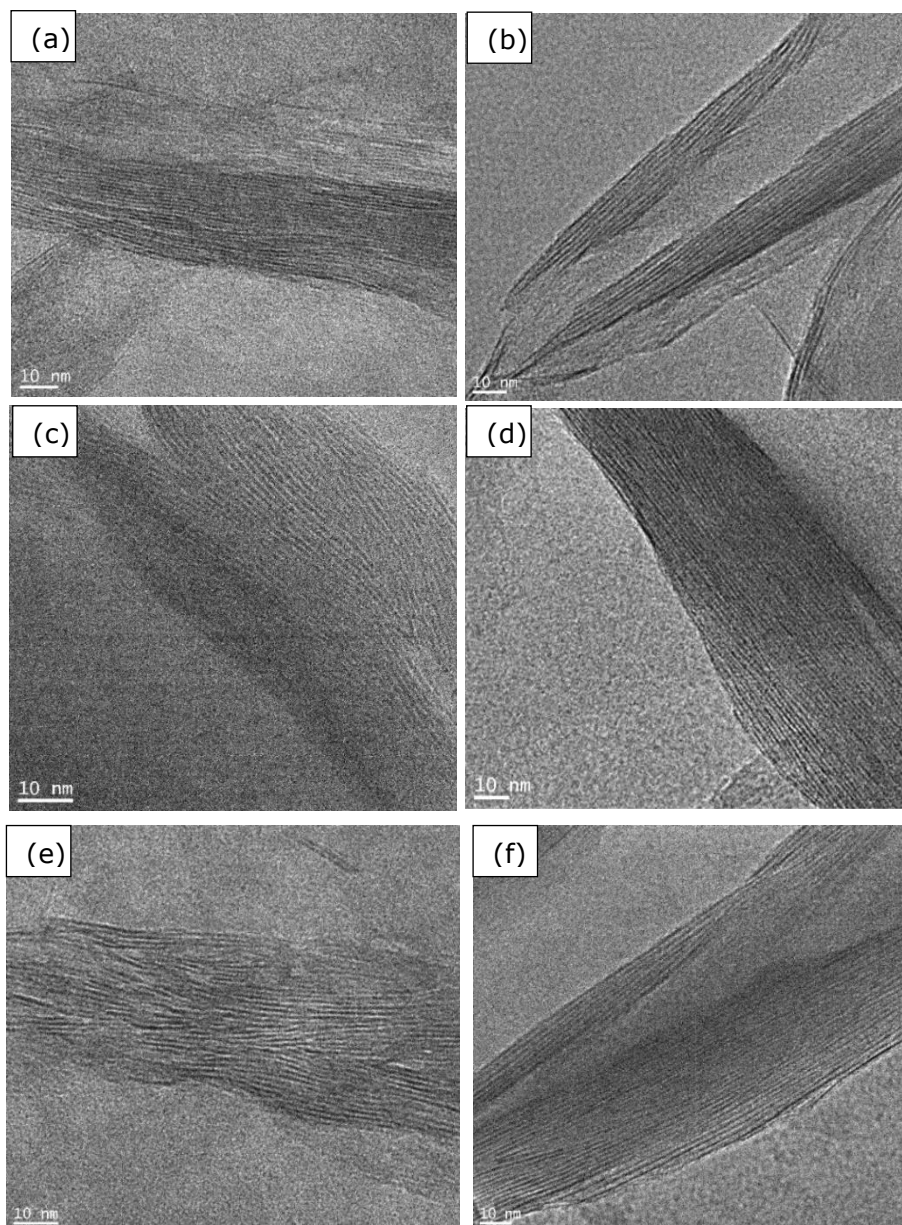


4.2.4.3 Microscopia eletrônica de transmissão

As amostras de bentonitas trocadas com sódio, cálcio e magnésio e as derivadas do ponto de saturação da isoterma de concentração foram analisadas por microscopia eletrônica de transmissão (MET), Figura 26. As micrografias obtidas indicaram que amostras de bentonita são principalmente compostas por uma estrutura em camadas com ligeira diferença na distância camada a camada, onde a maioria dos espaçamentos encontram-se na faixa de 1,15-1,23 nm para a BentNa; 1,44-1,56 nm para a BentCa e 1,41-

1,49 para a BentMg, o que está de acordo com os valores de espaçamento basal calculados na análise de DRX.

Figura 26- Micrografias de transmissão para as amostras (a) BentNa, (b) BentNaTia (c) Bent Ca, (d) BentCaTia, (e) BentMg e (f) BentMgTia.



Os sólidos saturados com tiabendazol apresentaram micrografias similares a seus precursores, o que indica que a inserção do fármaco não modifica estruturalmente o argilomineral (SUN et al.,2013; PARK et al.,2011), cujos valores de espaçamento interplanar para as amostras BentNaTia, BentCaTia e BentMgTia

encontram-se na faixa de 1,31-1,47 nm. Estes resultados também mostraram-se consistentes com os obtidos via análise de DRX.

4.3 Carregamento e liberação do tiabendazol

Os ensaios de adsorção permitiram a otimização das condições experimentais de interação do tiabendazol com as amostras de bentonita selecionadas e configuraram uma etapa importante na definição dos parâmetros reacionais para o carregamento do fármaco, bem como de reprodutibilidade dos sistemas propostos. As amostras de BentNaTia, BentCaTia e BentMgTia após os ensaios de liberação foram submetidas a diversas técnicas de caracterização, onde os resultados encontram-se discutidos a seguir.

4.3.1 Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio

A análise de carbono e nitrogênio (CHN), Tabela 15, foi realizada a fim de estimar com base nos teores de nitrogênio as quantidades de fármaco incorporadas nas amostras, cujos resultados foram 164,4; 152,3 e 133,3 mg g⁻¹ para a BentNaTia, BentCaTia e BentMgTia, respectivamente. Tais resultados foram próximos aos obtidos nos estudos de adsorção, onde o teor de tiabendazol foi determinado por espectroscopia UV-Vis. A pequena diferença entre os valores obtidos na isoterma de adsorção pode ser atribuída a teores de tiabendazol fisissorvidos na superfície externa da argila.

A quantidade de fármaco incorporada nas amostras de montmorillonita apresentou diferença significativa demonstrando que o cátion interlamelar afetou a interação do tiabendazol com a matriz, tendo em vista que o processo segue um mecanismo de troca iônica (WU et al., 2015).

Tabela 15- Resultados de análise elementar de CHN para os híbridos de montmorillonita/fármaco.

Amostra	C (%)	N (%)	Quantidade de fármaco por CHN (mg g⁻¹)	Quantidade adsorvida UV-vis (mg g⁻¹)
BentNaTia	9,82	3,34	164,4	185
BentCaTia	9,09	3,18	152,3	163
BentMgTia	7,91	2,79	133,3	162

Os dados obtidos demonstraram-se interessantes do ponto de vista da aplicação farmacêutica, pois a capacidade de incorporação das amostras foi superior aos valores de tiabendazol encontrado nas formulações farmacêuticas comuns (50 mg g⁻¹) e inferior a quantidade máxima tóxica permitida (3 g/dia)(SÉIDE et al., 2016).

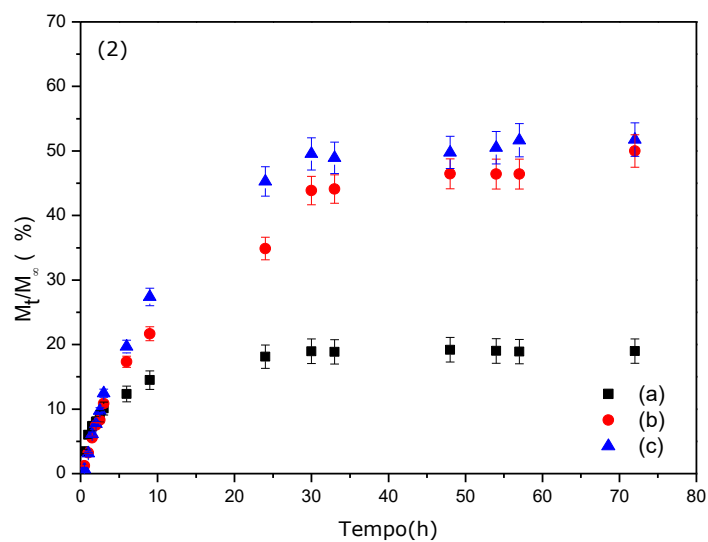
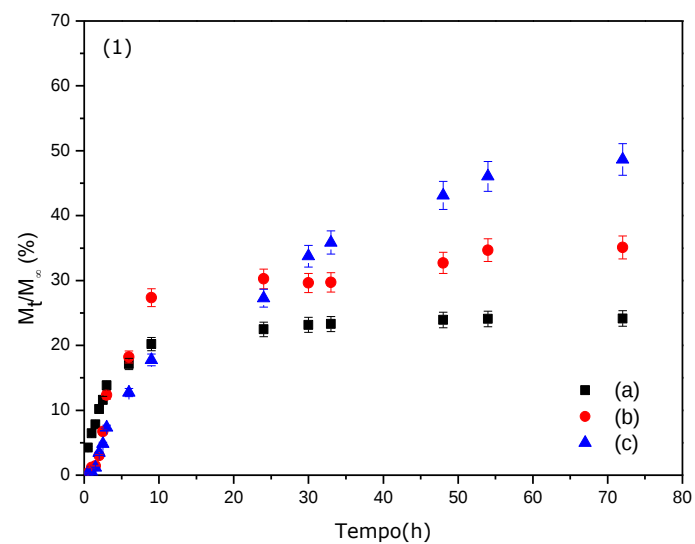
4.3.2 Curvas de liberação

Os perfis de liberação do fármaco nas três amostras intercaladas com o tiabendazol ao longo de 72 h nos fluidos simulados estão apresentados na Figura 27, onde se observa um comportamento semelhante em todos os casos, apresentando uma liberação rápida nas 9 h iniciais, sendo de 20%, 27% e 17% para a BentNaTia; 14%, 21% e 27% para a BentCaTia 18%, 34% e 32% para a BentMgTia nos fluidos simulados SGF, SIF e SBF, respectivamente. Os valores máximos de fármaco liberados estão apresentados na Tabela 16.

A liberação rápida pode ser explicada assumindo que corresponde aos cátions orgânicos que encontram-se adsorvidos fracamente na superfície externa do argilomineral (SAN ROMÁN et al., 2013). Posteriormente as moléculas de tiabendazol que encontram-se intercaladas são liberadas e o perfil de liberação torna-se mais lento até que o equilíbrio seja atingido. Tal fato

corresponderia à troca catiônica com os íons presentes em solução através do processo de difusão (CONSTANTINO et al.,2008).

Figura 27- Curvas de liberação de tiabendazol para amostras (1) BentNaTia; (2) BentCaTia e (3) BentMgTia nos fluidos simulados: (a) SGF, (b) SIF e (c) SBF.



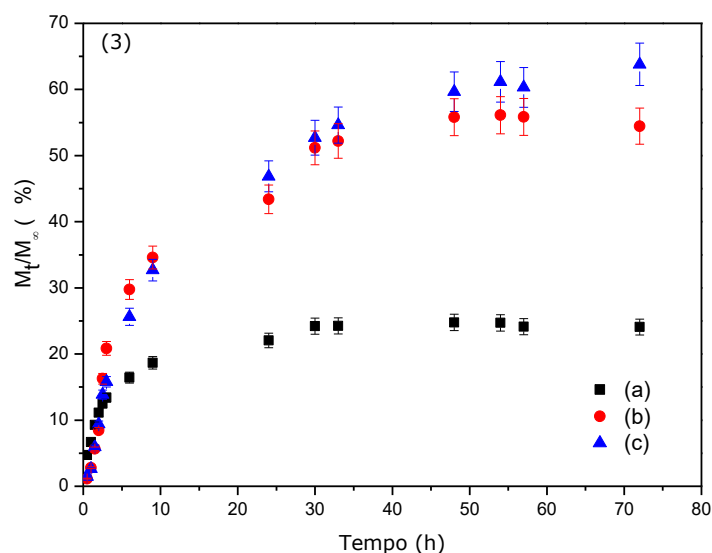


Tabela 16- Quantidades máximas de fármaco liberadas nos fluidos simulados a partir das amostras de bentonitas sódica, magnésica e cálcica.

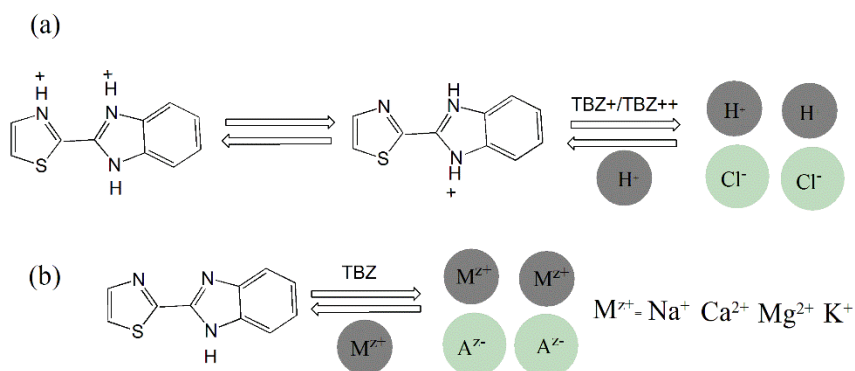
Amostra	Fluido	Percentual de liberação (%)	Quantidade liberada (mgg ⁻¹)
BentNaTia	SGF	24	39,7
	SIF	35	57,7
	SBF	48	80
	SGF	19	29
BentCaTia	SIF	50	76,5
	SBF	52	79,2
	SGF	24	32
BentMgTia	SIF	54	72,3
	SBF	63	85

Os resultados demonstram ainda, que a porcentagem de liberação de tiabendazol no equilíbrio não foi 100%, isto se deve provavelmente à característica da reação de troca iônica. Além disso, a existência de interações eletrostáticas entre os cátions protonados e as cargas da superfície aniônica da montmorillonita podem levar à liberação incompleta (NUNES et al.,2007).

Em relação à diferença de liberação entre os fluidos, pode-se observar que a cinética de liberação apresenta dependência do pH do meio, ocorrendo em maior quantidade em pHs próximos a 7,0. O menor teor de fármaco liberado no fluido SGF pode ser atribuído à

competição entre os íons H^+ presentes em solução com as formas protonada TBZ^{2+}/TBZ^+ ($\alpha = 99,9\%$), conforme o equilíbrio proposto na Figura 28a.

Figura 28- Representação da reação de equilíbrio entre as formas TBZ^{2+}/TBZ^+ e os fluidos (a) SGF e (b) SIF e SBF



Por outro lado, os sólidos submetidos aos fluidos SIF e SBF apresentaram maior percentual de liberação, uma explicação para este fato está relacionada com o equilíbrio apresentado na Figura 28b. Como os dois fluidos possuem íons de metais alcalinos e alcalinos terrosos em sua composição a reação de troca do tiabendazol com estes íons é favorecida neste caso, o deslocamento do equilíbrio ocorre, pois o fármaco encontra-se predominantemente em sua forma neutra em pH 7,4 ($\alpha = 0,03\%$), proporcionando assim uma maior saída do tiabendazol nos dois fluidos como observado nos resultados de liberação.

Os dados obtidos foram ainda aplicados ao modelo cinético descrito por Korsmeyer-Peppas, Figura 29, conforme Equação 14, descrita anteriormente no item 3.9.3, sendo aplicável para os primeiros 60% da curva de liberação e os parâmetros cinéticos foram calculados para os sistemas envolvidos, Tabela 17.

Figura 29- Estudo da cinética de liberação controlada de TBZ para amostras (1) BentNaTia; (2) BentCaTia e (3) BentMgTia nos fluidos simulados: (a) SGF, (b) SIF e (c) SBF, conforme o modelo Korsmeyer –Peppas.

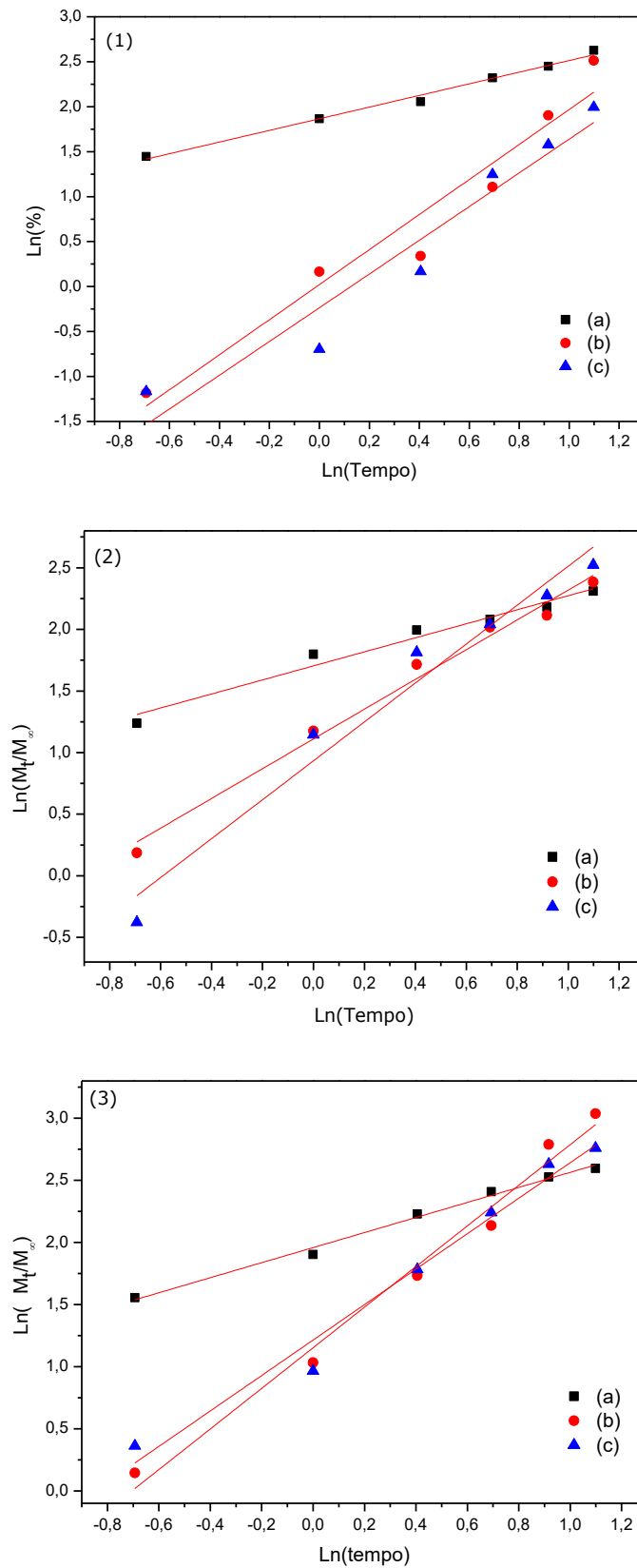


Tabela 17- Parâmetros cinéticos obtidos dos modelos de liberação controlada de TBZ nos fluidos simulados

Amostra	Fluido	pH	K	n	R²
BentNaTia	SGF	1,2	17,8	0,65	0,988
	SBF	7,4	1,01	1,88	0,920
	SIF	7,4	0,88	1,94	0,933
BentCaTia	SGF	1,2	19,9	0,57	0,966
	SBF	7,4	2,51	1,20	0,983
	SIF	7,4	1,81	1,70	0,960
BentMgTia	SGF	1,2	25,3	0,60	0,991
	SBF	7,4	2,34	1,43	0,974
	SIF	7,4	2,02	1,63	0,982

Os resultados experimentais apresentaram um bom ajuste ao modelo proposto, em que se verificou que a liberação no fluido SGF para todas as amostras apresentaram uma cinética regida pelo mecanismo de difusão e erosão ($0,45 < n < 0,89$). Deve-se salientar que apesar do ajuste indicar mecanismo de erosão, este aspecto não se aplica ao caso em estudo tendo em vista que se trata de uma matriz mineral e não polimérica como supõe o modelo.

Com relação aos mecanismos de liberação do TBZ nos fluidos simulados SIF e SBF, a cinética de reação ocorre pelo mecanismo de transporte super caso II ($n > 0,89$), onde a velocidade de difusão do solvente é muito maior que a velocidade de relaxamento e o mecanismo de liberação do fármaco pela matriz acontecem a partir do seu intumescimento e erosão (MUNDAY e COX, 2000). Pode-se ainda observar que a amostra sódica apresentou valores de n superiores aos das demais amostras, o que era previsto por tratar-se de uma argilomineral que exhibe maior capacidade de intumescimento (BRIGATTI et al., 2013).

4.3.3 Caracterização dos sólidos após liberação

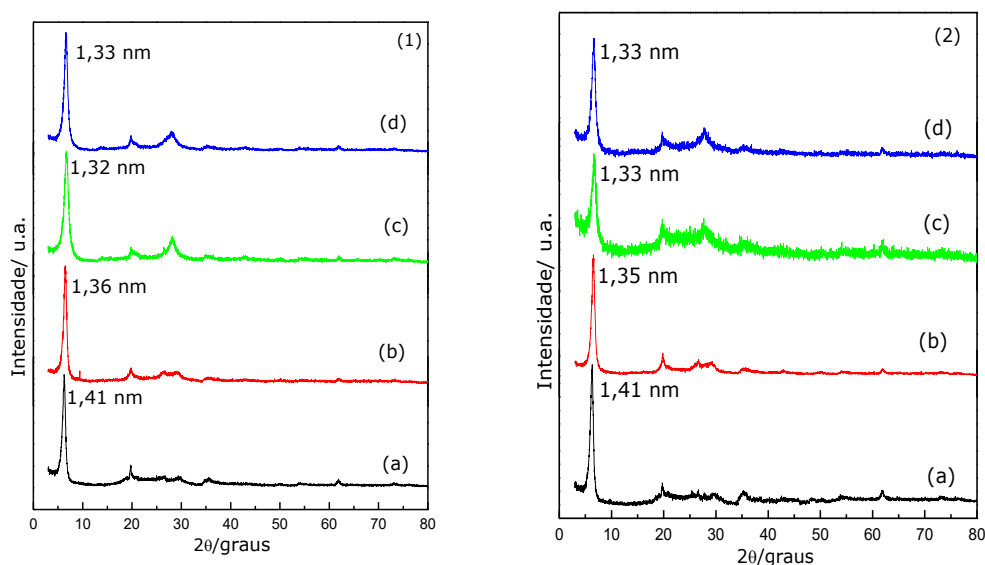
4.3.3.1 Difração de raios X

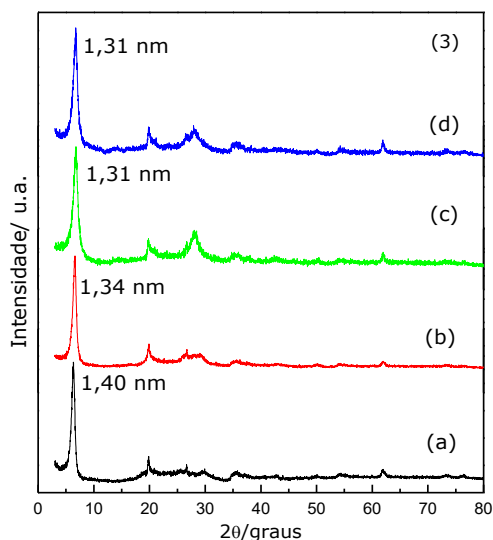
Os difratogramas de raios X, Figura 30, das matrizes carregadas concordam com os obtidos anteriormente nos pontos de

saturação da isoterma de concentração, garantindo assim a reprodutibilidade do sistema, bem como a otimização dos parâmetros de interação entre a argila e o fármaco.

As amostras após liberação mostraram valores de espaçamento basal inferiores aos das matrizes iniciais e os resultados confirmam que o fármaco encontrava-se intercalado no argilomineral. A leve diminuição do espaçamento também corrobora com a liberação parcial do tiabendazol em cada fluido simulado e com isso pode-se inferir que a reação entre o fármaco e o argilomineral ocorre por meio de uma reação de troca iônica, sendo a interação eletrostática o principal mecanismo envolvido.

Figura 30- Difratogramas de raios X para as amostras (1) BentNaTia, (2) BentCaTia (3) BentMgTia, (a) antes e após os ensaios de liberação em (b) SGF, (c) SIF e (d) SBF.

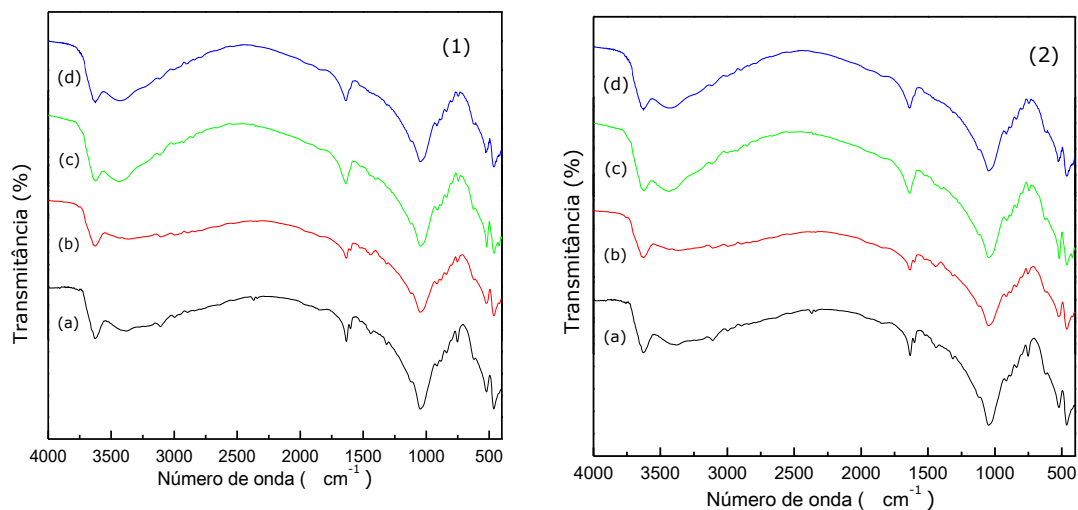


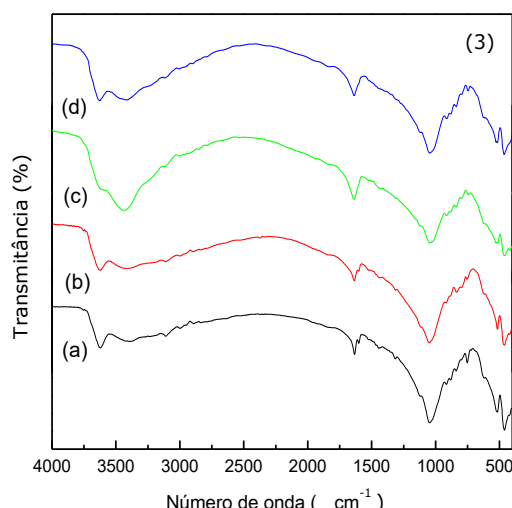


4.3.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros de FTIR, Figura 31, das matrizes carregadas também concordam com os obtidos anteriormente nos pontos de saturação da isoterma de concentração, garantindo assim a reprodutibilidade do sistema.

Figura 31- Espectros de FTIR para as amostras (1) BentNaTia, (2) BentCaTia (3) BentMgTia, (a) antes e após os ensaios de liberação em (b) SGF, (c) SIF e (d) SBF.





As amostras após o estudo de liberação mostraram perfil semelhante aos das matrizes iniciais, não apresentando mudanças significativas em relação às amostras antes do ensaio de liberação. Tal fato deve-se a análise ser apenas qualitativa, não sendo possível verificar mudanças nos teores de fármaco incorporado, haja vista que a liberação do tiabendazol nos fluido não ocorre totalmente e assim não era esperado alteração significativa nos perfis dos espectros (LOMBARDI et al., 2003)

4.3.4.3 Espectroscopia de absorção molecular UV-Vis

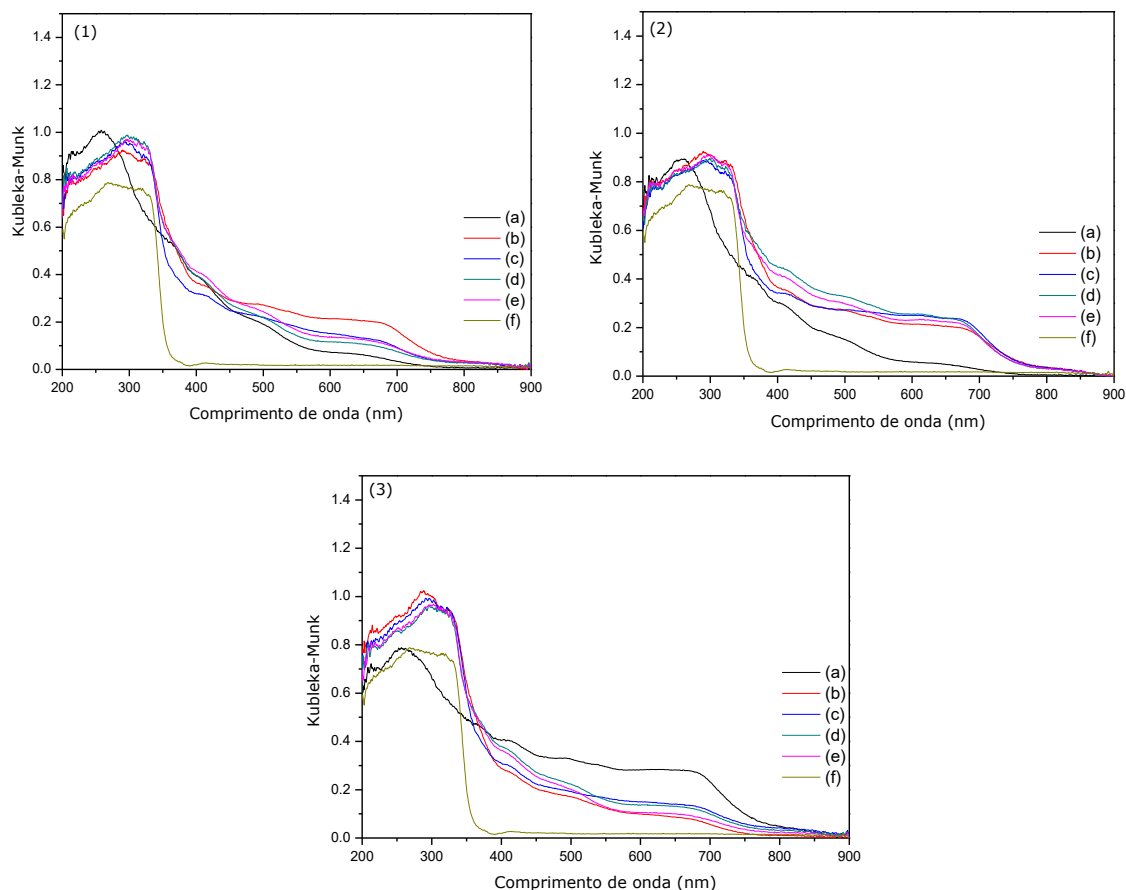
A espectroscopia de reflectância difusa UV-Vis é uma técnica importante para estudar sólidos, principalmente óxidos de metais de transição e argilominerais, onde a posição das faixas de absorção depende da coordenação e da aglomeração das espécies (KUMAR et al., 2016). Os espectros de UV-Vis no estado sólido do tiabendazol e das amostras de bentonita trocadas incorporadas com o fármaco antes e após liberação são apresentados na Figura 32.

Os espectros obtidos para as amostras de BentNa, BentCa e BentMg exibem uma faixa de absorção de 250-300 nm, que foi reportado na literatura como região de adsorção característica da

matriz inorgânica referente as ligações Si-O e O-Al (ZAKI et al. 1997).

Os espectros obtidos para as amostras incorporadas com o tiabendazol apresentam banda de absorção na mesma região do fármaco (298 nm), demonstrando a efetividade do processo de incorporação do tiabendazol. Os sólidos após liberação apresentaram perfis similares aos sólidos carregados iniciais o que confirma a liberação parcial do fármaco nos fluidos simulados de acordo com os dados obtidos na análise de FTIR.

Figura 32- Espectros de UV-Vis de sólidos para as amostras adsorvidas com tiabendazol para (1) BentNa; (2) BentCa e (3) BentMg, onde (a) amostra inicial, (b) amostra incorporada, nos fluidos (c) SGF, (d) SIF, (e) SBF e (f) tiabendazol.



The background of the page is a light gray gradient, decorated with numerous realistic water droplets of various sizes. Some droplets are in sharp focus, showing highlights and shadows, while others are blurred in the background, creating a sense of depth. The droplets are scattered across the page, with a higher concentration around the central text.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES

5. Conclusões

As amostras de bentonita nas formas sódica, cálcica e magnésica foram obtidas com sucesso, onde a efetividade do processo de troca iônica foi confirmada pela análise por diversas técnicas de caracterização como DRX, TG, IV e MET.

Os resultados da influência do pH do meio mostram que a BentNa, BentCa e BentMg apresentam quantidades de adsorção similares nos três pHs, correspondendo à uma quantidade média de 114 mg^{-1} , que devido à similaridade de adsorção optou-se pela utilização do pH da própria solução de tiabendazol (1,4).

Para o estudo da cinética de adsorção os resultados obtidos mostram que as isotermas de tempo alcançaram equilíbrio em 30, 105 e 75 min com carregamento de tiabendazol de 115,5; 111,7 e 111,6 mg g^{-1} para a BentNa, BentCa e BentMg, respectivamente cujos dados cinéticos para todas as amostras ajustaram-se bem ao modelo de pseudo-segunda ordem.

O estudo de concentração mostrou que o equilíbrio de adsorção foi atingido na concentração de 2000 mg L^{-1} para a BentNa e 1300 mg L^{-1} para a BentCa e BentMg, onde a quantidade adsorvida foi de 185, 163 e 162 mg g^{-1} para as amostras sódica, cálcica e magnésica, respectivamente.

As melhores condições de incorporação do tiabendazol foram em tempos de 45 min à concentração de 2000 mg L^{-1} para a BentNa e de 105 min à concentração de 1300 mg L^{-1} para os sólidos BentCa e BentMg, cujas condições reproduzidas nos ensaios de carregamento, onde os sólidos apresentaram teores de tiabendazol incorporados de 164,4; 152,3 e 133,3 mg g^{-1} para a BentNa, BentCa e BentMg, respectivamente.

Os sólidos incorporados foram submetidos aos ensaios de liberação *in vitro*, onde apresentaram maior percentual de liberação no fluido SBF para as três amostras, no entanto a BentMgTia, apresentou o maior percentual de liberação nos três fluidos em comparação com as demais amostras.

O perfil de liberação obtido para os híbridos bentonitas/fármacos foram semelhantes, que se ajustaram ao modelo cinético de Korsmeyer-Peppas.

A liberação parcial do fármaco foi confirmada pelas caracterizações de por DRX, FTIR e reflectância difusa no UV-Vis, e sugerem que o processo de sorção ocorre na maior parte por intercalação do fármaco.

Os diferentes ensaios realizados demonstraram que a natureza do cátion interlamelar influenciou diretamente nas propriedades de sorção da bentonita, sendo um dos fatores determinantes para a escolha da aplicação do material desenvolvido. Os sólidos incorporados mostraram-se promissores, do ponto de vista da aplicação farmacêutica, podendo serem utilizados em sistemas de liberação controlada de fármacos.

The background of the page is a light gray gradient, decorated with numerous realistic water droplets of various sizes. Some droplets are in sharp focus, showing highlights and shadows, while others are blurred in the background, creating a sense of depth. The droplets are scattered across the page, with a higher concentration around the central text.

CAPÍTULO 6

REFERÊNCIAS

Referências

- ABRAHAMS P. W..Involuntary soil ingestion and geophagia: A source and sink of mineral nutrients and potentially harmful elements to consumers of earth materials. **Applied Geochemistry**, v.27, p. 954–968, 2012.
- AGUZZI, C. et al. Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. **Applied Clay Science**, v. 36, n. 1–3, p. 22–36, 2007.
- BERGAYA, F., LAGALY, G. General introduction: Clays, clay minerals, and clay science. Em: BERGAYA, F., THENG, B. K. G., LAGALY, G., eds.; **Handbook of Clay Science**. Elsevier, Amsterdam. Developments in Clay Science, vol 5, p. 1-19, 2013.
- BORISOVER, M.; DAVIS, J. A. Adsorption of Inorganic and Organic Solutes. **Clay Minerals**. Elsevier, v. 6, 2015.
- BRIGATTI, M. F.; GALÁN, E.; THENG, B. K. G. Structure and Mineralogy of Clay Minerals. Em: BERGAYA, F., THENG, B. K. G., LAGALY, G., eds.; **Handbook of Clay Science**. Elsevier, Amsterdam. Developments in Clay Science, vol 5, p. 21-81, 2013.
- CARRADO, K. A. Introduction: Clay Structure, Surface Acidity, and Catalysis. Em: AUERBACH, S. M.; CARRADO, K. A.; DUTTA, P. K., eds. **Handbook of Layered Materials**, Marcel Deckker: Nova York, p.1-37, 2004.
- CERVINI-SILVA, J. et al. The anti-inflammatory activity of bentonites. **Applied Clay Science**, v. 118, p. 56–60, 2015.
- CHEN, C. et al. An insight into the removal of Pb(II), Cu(II), Co(II), Cd(II), Zn(II), Ag(I), Hg(I), Cr(VI) by Na(I)-montmorillonite and Ca(II)-montmorillonite. **Applied Clay Science**, v. 118, p. 239–247, 2015.
- CHINOUNE, K. et al. Adsorption of reactive dyes from aqueous solution by dirty bentonite. **Applied Clay Science**, v. 123, p. 64–75, 2016.
- COSTANTINO, U., AMBROGI, V., NOCCHETTI, M., PERIOLI, L. Hydrotalcite-like compounds: versatile layered host of molecular anions with biological activity. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 107, p.149–160, 2008.
- DA PAZ, S. P. A.; ANGÉLICA, R. S.; DE FREITAS NEVES, R. Mg-bentonite in the Parnaíba paleozoic Basin, northern Brazil. **Clays and Clay Minerals**, v. 60, n. 3, p. 265–277, 2012.
- DÄHN, R.; BAEYENS, B.; BRADBURY, M. H. Investigation of the different binding edge sites for Zn on montmorillonite using P-EXAFS

- The strong/weak site concept in the 2SPNE SC/CE sorption model. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 75, n. 18, p. 5154–5168, 2011.

DZIADKOWIEC, J. et al. Preparation, characterization and application in controlled release of Ibuprofen-loaded Guar Gum/Montmorillonite Bionanocomposites. **Applied Clay Science**, p. 1–12, 2016.

ENNAJIH, H. et al. Intercalation of nickel and cobalt thiabendazole complexes into montmorillonite. **Applied Clay Science**, v. 65–66, p. 139–142, 2012.

FÖLDVÁRI, M. Handbook of the thermogravimetric system of minerals and its use in geological practice. **Central European Geology**, v. 56, p. 1-179, 2011.

FREDENBERG, S., WAHLGREN, M., RESLOW, M., AXELSSON, A. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems—A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 415, p. 34-52, 2011.

FREUNDLICH, H.M.F. Über die adsorption in losungen. Z. **Physical Chemistry**, v. 57, p. 385, 1906.

GHADIRI, M.; CHRZANOWSKI, W.; ROHANIZADEH, R. Biomedical applications of cationic clay minerals. **Royal Society of Chemistry**, v. 5, n. 37, p. 29467–29481, 2015.

GLATSTEIN, D. A.; FRANCISCA, F. M. Influence of pH and ionic strength on Cd, Cu and Pb removal from water by adsorption in Na-bentonite. **Applied Clay Science**, v. 118, p. 61–67, 2015.

GOLUBEVA, O. Y.; PAVLOVA, S. V.; YAKOVLEV, A. V. Adsorption and in vitro release of vitamin B1 by synthetic nanoclays with montmorillonite structure. **Applied Clay Science**, v. 112–113, p. 10–16, 2015.

GUGGENHEIM, S. et al. Summary of recommendations of nomenclature committees relevant to clay mineralogy: Report of the Association International pour l'Etude des Argiles (AIPEA) Nomenclature Committee for 2006 (Clays and Clay Minerals). **Clays and Clay Mineral**, v. 55, n. 6, p. 646, 2007.

GUGGENHEIM, S., MARTIN, R.T. Definition of clay and clay mineral: joint report of the AIPEA nomenclature and CMS nomenclature committees. **Clays Clay Mineral**, v.43, 255–256, 1995.

HARVEY, C.C., LAGALY, G. Industrial applications. Em: Bergaya, F., Lagaly, G. (Eds.), **Handbook of Clay Science**. Elsevier, Amsterdam, Developments in Clay Science, vol 5 p. 451–490, 2013

HE, H. et al. Silylation of clay mineral surfaces. **Applied Clay Science**, v. 71, p. 15–20, 2013.

HEBREW, Y. M. **Ions In Solution And Their Solvation**. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey Published, 2015.

HERRLICH, S., SPIETH, S., MESSNER, S., ZENGERLE, R. Osmotic micropumps for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews** v. 64, p. 1617–1627, 2012.

HO, Y. S.; MCKAY, G. Pseudo-second order model for sorption processes. **Process Biochemistry**, v. 34, n. 5, p. 451–465, 1999.

HOFMANN, U., ENDELL, K., WILM, D. Kristallstruktur und Quellung von Montmorillonit. Zeitsch. Kristallogr. **Kristallgeomet.** Kristallphys. Kristallchem. v.86, 1933.

JOHNSTON, C. T. et al. Interaction of biological molecules with clay minerals: A combined spectroscopic and sorption study of lysozyme on saponite. **Langmuir**, v. 28, n. 1, p. 611–619, 2012.

JOSHI, G. V. et al. Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 374, n. 1–2, p. 53–57, 2009a.

JOSHI, G. V. et al. Montmorillonite intercalated with vitamin B1 as drug carrier. **Applied Clay Science**, v. 45, n. 4, p. 248–253, 2009b.

JOSHI, G. V.; KEVADIYA, B. D.; BAJAJ, H. C. Design and evaluation of controlled drug delivery system of buspirone using inorganic layered clay mineral. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 132, n. 3, p. 526–530, 2010.

KAUR, N.; KISHORE, D. Montmorillonite: An efficient, heterogeneous and green catalyst for organic synthesis. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 2, p. 991–1015, 2012.

KEVADIYA, B. D.; BAJAJ, H. C. The Layered Silicate, Montmorillonite (MMT) as a Drug Delivery Carrier. **Key Engineering Materials**, v. 571, p. 111–132, 2013.

KHARROUBI, M. et al. Interlayer cation-water thermodynamics and dynamics in homoionic alkali and alkaline-earth exchanged montmorillonites with low water loadings. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 116, n. 28, p. 14970–14978, 2012.

KUMAR, S.; MANDAL, A.; GURIA, C. Synthesis, characterization and performance studies of polysulfone and polysulfone/polymer-grafted bentonite based ultrafiltration membranes for the efficient separation of oil field oily wastewater. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 102, p. 214–228, 2016.

LAGALY, G.; OGAWA, M.; DÉKÁNY, I. Clay mineral-organic. Em: BERGAYA, F., THENG, B. K. G., LAGALY, G., eds.; **Handbook of Clay Science**. Elsevier, Amsterdam. Developments in Clay Science, vol 5, p. 435-505, 2013.

LANGMUIR, I. The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. **Journal of the American Chemical Society**, v.40 p. 1361, 1918.

LEE, J. H.; YEO, Y. Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers. **Chemical Engineering Science**, v. 125, p. 75–84, 2015.

LI, H. et al. Influence of interlayer cations on structural properties of montmorillonites: A dispersion-corrected density functional theory study. **Computational Materials Science**, v. 117, p. 33–39, 2016.

LI, P. H. Y.; BRUCE, R. L.; HOBDA, M. D. A pseudo first order rate model for the adsorption of an organic adsorbate in aqueous solution. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**, v. 74, n. 1, p. 55–59, 1999.

LIN-VIEN, DAIMAY. Et al. **The handbook of infrared and raman characteristic frequencies of organic molecules**. Academic Press. San Diego. 1991

LOMBARDI, B. M. et al. Interaction of thiabendazole and benzimidazole with montmorillonite. **Applied Clay Science**, v. 33, n. 1, p. 59–65, 2006.

LOMBARDI, B.; BASCHINI, M.; TORRES SÁNCHEZ, R. M. Optimization of parameters and adsorption mechanism of thiabendazole fungicide by a montmorillonite of North Patagonia, Argentina. **Applied Clay Science**, v. 24, n. 1–2, p. 43–50, 2003.

LÓPEEZ, G. A.; VISERAS, C. Pharmaceutical and cosmetic applications of clays. Em: LÓPEZ, G. A.; VISERAS, C.; CERESO, P. Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products. **Applied Clay Science**, v. 36, p. 51-63, 2007.

MADEJOVÁ, J. FTIR techniques in clay mineral studies. **Vibrational Spectroscopy**, v. 31, n. 1, p. 1–10, 2003.

MARCO-BROWN, J. L. et al. New insights on the structure of the picloram-montmorillonite surface complexes. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 444, p. 115–122, 2015.

MHLANGA, N.; RAY, S. S. Kinetic models for the release of the anticancer drug doxorubicin from biodegradable polylactide/metal oxide-based hybrids. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 72, p. 1301–1307, 2015.

MODABBERI, S. et al. Characterization of Iranian bentonites to be used as pharmaceutical materials. **Applied Clay Science**, v. 116–117, p. 193–201, 2015.

MUNDAY, D.L; COX, P.J. Compressed xanthan and karaya gum matrices: hydration, erosion and drug release mechanisms. **International Journal of Pharmaceutics**, v.203; 203, v.1-2, p.179-192, 2000.

NGOUANA W., B. F.; KALINICHEV, A. G. Structural arrangements of isomorphic substitutions in smectites: Molecular simulation of the swelling properties, interlayer structure, and dynamics of hydrated cs-montmorillonite revisited with new clay models. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 118, n. 24, p. 12758–12773, 2014.

NONES, J. et al. Effects of bentonite on different cell types: A brief review. **Applied Clay Science**, v. 105–106, p. 225–230, 2015.

NONES, J. et al. Organophilic treatments of bentonite increase the adsorption of aflatoxin B1 and protect stem cells against cellular damage. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 145, p. 555–561, 2016.

NUNES, C.D., VAZ, P.D., FERNANDES, A.C., FERREIRA, P., ROMAO, C.C., CALHORDA, M.J. Load- ing and delivery of sertraline using inorganic micro and mesoporous materials. **European Journal Pharmaceutics Biopharmaceutics**, v.66, p. 357–365, 2007.

PAIVA, L. B. DE; MORALES, A. R.; DÍAZ, F. R. V. Argilas organofílicas: características, metodologias de preparação, compostos de intercalação e técnicas de caracterização. **Cerâmica**, v. 54, n. 330, p. 213–226, 2008.

PARK, J. K. et al. Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 359, n. 1–2, p. 198–204, 2008.

PARK, Y.; AYOKO, G. A.; FROST, R. L. Characterisation of organoclays and adsorption of p-nitrophenol: Environmental application. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 360, n. 2, p. 440–456, 2011.

PEPPAS, N.A., BURES, P., LEOBANDUNG, W., ICHIKAWA, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal Pharm. Biopharm.**, v. 50, p.27–46, 2000.

PETIT, S.; MADEJOVA J. Fourier Transform Infrared Spectroscopy. Em: BERGAYA, F., THENG, B. K. G., LAGALY, G., eds.; **Handbook of Clay Science**. Elsevier, Amsterdam. Developments in Clay Science, vol 5, p. 213–231, 2013.

ROCA JALIL, E. Desarrollo de Arcillas Pilareadas con Al a partir de una bentonita natural de la Norpatagonia Argentina para la remoción de

tiabendazol. **MSc. Thesis, Universidad** Nacional de San Luis, San Luis, Argentina, 2010.

ROCA JALIL, M. E. et al. Effect of the Al/clay ratio on the thiabendazol removal by aluminum pillared clays. **Applied Clay Science**, v. 87, p. 245–253, 2014.

ROCA JALIL, M. E. et al. Improvement in the adsorption of thiabendazole by using aluminum pillared clays. **Applied Clay Science**, v. 71, p. 55–63, 2013.

RODRIGUES, L. A. DE S. et al. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: A review. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 103, p. 642–651, 2013.

ROYER, B. et al. A useful organofunctionalized layered silicate for textile dye removal. **Journal of Hazardous Materials**, v. 181, n. 1–3, p. 366–374, 2010.

RUIZ-HITZKY, E.; ARANDA, P.; DARDER, M. Hybrid and biohybrid materials based on layered clays. Em: BRUNET, E.; COLÓN, J. L.; CLEARFIELD A., eds. **Tailored Organic-Inorganic Materials**, Wiley, p.245-297,2015.

SAN ROMÁN, M. S. et al. Drug release from layered double hydroxides and from their polylactic acid (PLA) nanocomposites. **Applied Clay Science**, v. 71, p. 1–7, 2013.

SANDIP, Q. Efficient adsorption and photocatalytic degradation of Rhodamine B dye over Bi₂O₃-bentonite nanocomposites: A kinetic study. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, p. 1–8, 2015.

SAWAI, H.; ORGEL, L. E. IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry. **Compendium of Chemical Terminology Gold Book**, 2014.

SCHMIDT, M. P.; MARTÍNEZ, C. E. Kinetic and Conformational Insights of Protein Adsorption onto Montmorillonite Revealed Using in Situ ATR-FTIR/2D-COS. **Langmuir**, v. 32, n. 31, p. 7719–7729, 2016.

SÉIDE, M. et al. The fungicide thiabendazole causes apoptosis in rat hepatocytes. **Toxicology in Vitro**, v. 32, p. 232–239, 2016.

SHEN, J.; WANG, Y.; PING, Q.; XIAO, Y.; HUANG, X. Mucoadhesive effect of thiolated PEG stearate and its modified NLC for ocular drug delivery. **Journal of controlled release**, v.137, 217-223, 2010.

SIEGEL, R.A.A.R., M. J. Overview of controlled release mechanisms, in: J., S., R. A., Rathbone, M. J. (Ed.), *Fundamentals and applications*

of controlled release drug delivery. **Springer**, New York, p. 19-43, 2012.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 418, n. 1, p. 6-12, 2011.

SMITH, D. W. Ionic hydration enthalpies. **Journal of Chemical Education**, v. 54, n. 9, p. 540, 1977.

SUN, Z. et al. XRD, TEM, and thermal analysis of Arizona Ca-montmorillonites modified with didodecyldimethylammonium bromide. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 408, n. 1, p. 75-81, 2013.

THENG, B.K.G. The Clay Minerals. Em: THENG, B.K.G. **Formation and Properties of Clay-Polymer Complexes**. Elsevier, Amsterdam, Developments in Clay Science, v. 4, p. 3-45, 2012.

TORRES SÁNCHEZ, R. M. et al. Benzimidazole adsorption on the external and interlayer surfaces of raw and treated montmorillonite. **Applied Clay Science**, v. 53, n. 3, p. 366-373, 2011.

TOURNASSAT, C., BOURG, I. C., STEEFEL, C. I., BERGAYA, F. Surface Properties of Clay Mineral. Em: TOURNASSAT, C., BOURG, I. C., STEEFEL, C. I., BERGAYA, F. eds. **Natural and Engineered Clay Barriers**. Elsevier, Amsterdam Developments in Clay Science, v. 6, p.5 - 31, 2015.

TÜMSEK, F.; AVCI, Ö. Investigation of kinetics and isotherm models for the Acid Orange 95 adsorption from aqueous solution onto natural minerals. **Journal of Chemical and Engineering Data**, v. 58, n. 3, p. 551-559, 2013.

TYAGI, B.; CHUDASAMA, C. D.; JASRA, R. V. Determination of structural modification in acid activated montmorillonite clay by FT-IR spectroscopy. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 64, n. 2, p. 273-278, 2006.

VISERAS, C. et al. Current challenges in clay minerals for drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 48, n. 3, p. 291-295, 2010.

WONG, P. T.; CHOI, S. K. Mechanisms of Drug Release in Nanotherapeutic Delivery Systems. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 9, p. 3388-3432, 2015.

WU, L. M. et al. Fourier transform infrared spectroscopy analysis for hydrothermal transformation of microcrystalline cellulose on montmorillonite. **Applied Clay Science**, v. 95, p. 74-82, 2014.

WU, L.; LIAO, L.; LV, G. Influence of interlayer cations on organic intercalation of montmorillonite. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 454, p. 1–7, 2015.

WU, Q.; LI, Z.; HONG, H. Adsorption of the quinolone antibiotic nalidixic acid onto montmorillonite and kaolinite. **Applied Clay Science**, v. 74, p. 66–73, 2013.

XU, W. et al. Controllable release of ibuprofen from size-adjustable and surface hydrophobic mesoporous silica spheres. **Powder Technology**, v. 191, n. 1–2, p. 13–20, 2009.

YANG, J. H. et al. Drug-clay nanohybrids as sustained delivery systems. **Applied Clay Science**, v. 130, p. 20–32, 2016.

YAN-JUA, C.U., GUANG-GANGA, L.I. Crystal structure of a Cu(II) coordination polymer: [Cu(IP)(TBZH)]_{2n} (TBZH = thiabendazole, IP = isophthalic acid). **Chinese Journal of Structural Chemistry**, v. 28, p. 434–438, 2009.

YUAN, G.D. et al. Clays and clay minerals for pollution control. Em: Bergaya, F., Lagaly, G. (Eds.), **Handbook of Clay Science**, Part A, second ed. Elsevier, Amsterdam, p. 587–644, 2013.

ZAKI, M. I. et al. Ceria on silica and alumina catalysts: Dispersion and surface acid-base properties as probed by X-ray diffractometry, UV-Vis diffuse reflectance and in situ IR absorption studies. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 127, n. 1–3, p. 47–56, 1997.

ZHAO, Y.-N. et al. Zero-order release of polyphenolic drugs from dynamic, hydrogen-bonded LBL films. **Soft Matter**, v. 12, n. 4, p. 1085–1092, 2016.

ZHENG, J.P., LUAN, L., WANG, H.Y., XI, L.F., YAO, K.D. Study on ibuprofen/ montmorillonite intercalation composites as drug release system. **Applied Clay Science**, v. 36, p. 297, 2007.

ZHU, R. et al. Adsorbents based on montmorillonite for contaminant removal from water: A review. **Applied Clay Science**, v. 123, p. 239–258, 2016.

ZHU, R. et al. Organo-clays as sorbents of hydrophobic organic contaminants: sorptive characteristics and approaches to enhancing sorption capacity. **Clay and Clay Mineral**, v. 63, p. 199–221, 2015c.