



ESCOLA POLITÉCNICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA METALÚRGICA E DE MATERIAIS DA
ESCOLA POLITÉCNICA

Matheus Moussa Pozzatto

**Avaliação de uma Montmorilonita Modificada Visando Aplicação na Indústria
Farmacêutica**

São Paulo

2022



ESCOLA POLITÉCNICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais

MATHEUS MOUSSA POZZATTO

**Avaliação de uma Montmorilonita Modificada Visando Aplicação na Indústria
Farmacêutica**

Versão Original

Trabalho de formatura apresentado à Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo

Departamento de Engenharia Metalúrgica e de
Materiais

Orientador: Prof. Dr. Christiano Giansi Bastos
Andrade



ESCOLA POLITÉCNICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

versão final revisada pelo orientador

Christiano Giansi

Christiano Giansi Bastos Andrade

Ficha Catalográfica

Pozzatto, Matheus

Avaliação de uma Montmorilonita Modificada Visando Aplicação na Indústria Farmacêutica / M. Pozzatto -- São Paulo, 2022. 70 p.

Trabalho de Formatura - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo.
Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais.

1.Bentonita 2.Indústria farmacêutica 3.Excipientes farmacêuticos
I.Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais II.t.



AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Maria Helena e Mario Marcos, que me apoiaram durante a vida toda e, principalmente, nos períodos de dificuldade e incertezas, contribuindo para minha formação como engenheiro na Escola Politécnica da Universidade de São Paulo

Aos meus amigos, pelo suporte e incentivo durante a jornada, tornando-a mais leve.

Ao Programa CNPq/PIBIC pelo financiamento concessão da bolsa de Iniciação Científica, o qual deu origem ao presente trabalho.

Aos professores e técnicos do PMT pela ajuda e colaboração na realização das análises.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo pela disponibilização do fármaco.

Aos técnicos do PMI pela ajuda e colaboração na realização das análises e disponibilização de equipamentos, em especial aos técnicos dos laboratórios LTM e LCT.

Ao Prof. Dr. Francisco Rolando Valenzuela Diaz e ao Prof. Dr. Samuel Marcio Toffoli, por aceitarem participar da banca avaliadora do presente trabalho.

Ao Prof. Dr. Christiano Giansi Bastos Andrade, meu orientador, sempre muito presente e compreensivo frente aos percalços e desafios dos projetos de iniciação científica e de trabalho de formatura.



ESCOLA POLITÉCNICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais

“A mente que se abre a uma nova
ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”

(Albert Einstein)



RESUMO

A proposta deste trabalho é estudar as modificações microestruturais causadas pela ativação ácida e pela sodificação em uma argila nacional visando o uso na indústria farmacêutica. As argilas modificadas por ataque ácido comerciais são importadas e com elevado custo. O Brasil se destaca por possuir argilas em abundância, porém com usos mais tradicionais e de menor valor agregado. Assim, um processo de modificação ácida que module e otimize as propriedades adsorptivas e organolépticas da argila para aplicação farmacêutica como excipiente foi analisada. Por outro lado, a natureza cálcica da argila nacional limita algumas aplicações que dependem da capacidade de inchamento e propriedades tixotrópicas da argila, incluindo a incorporação de moléculas orgânicas como fármacos e a aplicação como agente desintegrante em comprimidos. Neste contexto, o presente trabalho visou comparar duas modificações na mesma bentonita nacional (ativação ácida e sodificação) através de caracterizações e da capacidade de incorporação do fármaco Carvedilol. A ativação ácida da argila foi realizada conforme processo desenvolvido pelos Prof. Dr. Bastos Andrade e Prof. Valenzuela Diaz (patente USP requerida) que é menos agressivo ao meio ambiente. As amostras de argila, em seu estado natural e após modificações foram caracterizadas por difração de raios X, fluorescência de raios X (FRX), área de superfície específica (BET), estereomicroscopia, microscopia eletrônica de varredura e espectroscopia por energia dispersiva. Os resultados de BET, FRX e demais caracterizações laboratoriais indicaram que tanto a ativação ácida como a sodificação propostas foram bem-sucedidas. As curvas de DRX para as amostras incorporadas com fármaco apresentaram indícios da intercalação da molécula do Carvedilol, sendo necessário análises e ensaios mais aprofundados para garantir e mensurar a capacidade de incorporação farmacêutica.

Palavras-chave: argila, argila modificada, ataque ácido, uso farmacêutico



ABSTRACT

The purpose of this work is to study the microstructural modifications caused by acid activation and sodic treatment in clays aiming the use in the pharmaceutical industry. Commercial acid treated clays are imported and costly. Brazil stands out for having clay in abundance, but with more traditional uses and lower added value. Thus, an acid modification process that modulates and optimizes the adsorptive and organoleptic properties of clay for pharmaceutical application as an excipient was analyzed. On the other hand, the calcic nature of the national clay limits some applications that depend on the swelling capacity and thixotropic properties of the clay, including the incorporation of organic molecules as drugs and the application as a disintegrating agent in tablets. In this context, the present work aimed to compare two modifications in the same national bentonite (acid activation and sodification) through characterizations and incorporation capacity of the drug Carvedilol. The acid activation of the clay was conducted according to the process developed by Prof. Dr. Bastos Andrade and Prof. Dr. Valenzuela Diaz (USP patent required) which is less harmful to the environment. Clay samples in their natural state and after modifications were characterized by X-ray diffraction, X-ray fluorescence, specific surface area, stereomicroscopy, scanning electron microscopy and energy-dispersive spectroscopy. BET, FRX and other laboratory characterizations indicated that both proposed modifications - acid activation and sodification - were successful. The DRX curves for the samples incorporated with drug showed evidence of intercalation of the Carvedilol molecule, requiring further analyzes and tests to guarantee and measure the pharmaceutical incorporation capacity.

Keywords: clay, modified clay, acid attack, pharmaceutical use



LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Resultado da busca com palavras-chave "montmorillonite acid modification"	15
Figura 2: Resultado da busca pelas palavras-chave "Na MMT"	16
Figura 3: Resultado da busca pelas palavras-chave "Montmorillonite Pharmaceutical"	16
Figura 4: Representação esquemática da estrutura da montmorilonita	20
Figura 5: Representação esquemática do processo de ativação ácida de uma argila do tipo 2:1 .	21
Figura 6: Representação esquemática comparativa do inchamento de bentonita sódica e cálcica	23
Figura 7: Representação esquemática da estrutura química do Carvedilol	25
Figura 8: Fluxograma com as etapas realizadas neste trabalho	28
Figura 9: Imagem dos reatores com a argila e solução ácida em estufa, antes (a) e após (b) a modificação	29
Figura 10: Imagens da filtração a vácuo (a) e do resultado da filtração (b)	29
Figura 11: Imagem da argila modificada após o processo de modificação	30
Figura 12: Imagem da sodificação da argila natural com aquecimento e agitação	31
Figura 13: Imagem da solução controle e das soluções provenientes da filtração dos resíduos sólidos dos dois sistemas (MAT/CV e NAT-Na/CV)	32
Figura 14: Imagens do teste Foster da amostra MAT (a) e do teste Foster da amostra NAT-Na (b) (Acervo do autor, 2022)	41
Figura 15: Gráfico comparativo com os resultados obtidos nos ensaios de inchamento Foster .	41
Figura 16: imagens das esferas de argila NAT (a) e esferas de argila MAT (b)	43
Figura 17: Gráfico comparativo com as médias dos limites de plasticidade das amostras de argila natural (NAT) e modificadas com sódio (NAT-Na) e tratamento ácido (MAT)	44
Figura 18: Gráfico comparativo com as médias das massas específicas aparentes das amostras de argila natural (NAT) e modificadas com sódio (NAT-Na) e tratamento ácido (MAT)	46
Figura 19: Curva de DRX, argila natural (NAT)	47
Figura 20: Curva de DRX, argila modificada com ácido (MAT)	48
Figura 21: Curva de DRX, argila sodificada (NAT-Na)	48
Figura 22: Curvas de DRX sobrepostas, amostras NAT, MAT e NAT-Na	49
Figura 23: Curvas de DRX das amostras MAT e MAT/CV	50
Figura 24: Curvas de DRX das amostras NAT-Na e NAT-Na/CV	50
Figura 25: microscopia óptica da argila natural (NAT) com aumento de 5x	53



ESCOLA POLITÉCNICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais

Figura 26: microscopia óptica da argila natural (MAT) com aumento de 5x	53
Figura 27: microscopia óptica da argila natural (NAT) com aumento de 5x	53
Figura 28: microscopia argila natural (NAT) aumento 1.000x	55
Figura 29: microscopia argila natural (NAT) aumento 10.000x	55
Figura 30: microscopia argila natural (NAT) aumento 35.000x	55
Figura 31: microscopia argila modificada (MAT) aumento 1000x.....	56
Figura 32: microscopia argila modificada (MAT) aumento 10.000x.....	56
Figura 33: microscopia argila modificada (MAT) aumento 35.000x.....	56
Figura 34: microscopia argila sodificada (NAT-Na) aumento 1000x.....	57
Figura 35: microscopia argila sodificada (NAT-Na) aumento 10.000x.....	57
Figura 36: microscopia argila sodificada (NAT-Na) aumento 35.000x.....	57
Figura 37: Espectro do EDS da argila NAT para área 1 analisada	58
Figura 38: Espectro do EDS da argila MAT para área 1 analisada.....	58
Figura 39: Espectro do EDS da argila NAT-Na para área 1 analisada	59
Figura 40: microscopia NAT-Na/CV aumento 1000x.	61
Figura 41: microscopia NAT-Na/CV aumento 10.000x.	61
Figura 42: microscopia NAT-Na/CV	61
Figura 43: microscopia MAT/CV aumento 1000x.....	62
Figura 44: microscopia MAT/CV aumento 10.000x.....	62
Figura 45: microscopia MAT/CV aumento 35000x.....	62



LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação Biofarmacêutica Internacional	25
Tabela 2: Resultado do teste inchamento Foster das amostras NAT, MAT e suas respectivas amostras submetidas à sodificação proposta (Nat-Na e Mat-Na)	41
Tabela 3: Resultado do teste de teor de umidade das amostras de argila natural e modificadas, volume de água perdido após secagem	43
Tabela 4: Resultado do teste de limite de plasticidade das amostras de argila natural (NAT) e modificadas com sódio (NAT-Na) e tratamento ácido (MAT), expresso em gramas de água. ..	44
Tabela 5: Resultado do teste de volume aparente das amostras de argila natural (NAT) e modificadas com sódio (NAT-Na) e tratamento ácido (MAT).....	45
Tabela 6: Resultado do teste de massa específica aparente das amostras de argila natural (NAT) e modificadas com sódio (NAT-Na) e tratamento ácido (MAT)	45
Tabela 7: Principais picos identificados considerando-se “d” e 2θ	46
Tabela 8: Resultados FRX para as argilas natural (NAT) e modificada (MAT), expressos em percentagem de óxidos.....	51
Tabela 9: Resultado da análise elementar semiquantitativa por EDS das amostras NAT, MAT e NAT-Na (% p/p)	59
Tabela 10: Resultado da análise de óxidos semiquantitativa por EDS das amostras NAT, MAT e NAT-Na (% p/p)	59
Tabela 11: Comparação dos valores quantitativos da presença de óxidos nas amostras NAT e MAT (% p/p).....	63



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIPEA - Associação Internacional pelo Estudo das Argilas

BET - Brunauer, Emmett and Teller

CV - Carvedilol

DRX - Difração de Raios X

EPUSP – Escola Politécnica da USP

ETD - Everhart-Thornley Detector

FRX - Fluorescência de Raios X

HCl – Ácido Clorídrico

LCT - Laboratório de Caracterização Tecnológica

LTM - Laboratório de Tratamento de Minérios e Resíduos Industriais

MAT - amostra de argila modificada

MMT - Montmorilonita

NAT - amostra de argila natural

NAT-Na - amostra de argila sodificada

PMI - Departamento de Engenharia Minas e de Petróleo

PMT - Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais

SSA – Área de superfície específica



SUMÁRIO

1 Introdução	13
2 Revisão da Literatura	15
2.1 Argilas na indústria farmacêutica	17
2.2 Argilas naturais e ativação ácida	18
2.3 Argila sodificada	21
2.4 Incorporação do Fármaco Carvedilol	24
3 Materiais e Métodos	28
3.1 Materiais	28
3.2 Métodos	28
3.2.1 Ativação ácida	29
3.2.2 Sodificação	30
3.3 Incorporação Carvedilol	32
3.4 Caracterização da argila	33
3.4.1 Inchamento Foster	33
3.4.2 Teor de Umidade	34
3.4.3 Limite de Plasticidade	34
3.4.4 Massa Específica Aparente	35
3.4.5 Difração de raios X (DRX)	35
3.4.6 Fluorescência de raios X (FRX)	36
3.4.7 Área de superfície específica (BET)	37
3.4.8 Estereomicroscopia	37
3.4.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) / Espectroscopia por energia dispersiva (EDS)	38
4 Resultados	40
4.1. Inchamento Foster	40
4.2 Teor de Umidade	43
4.3 Limite de Plasticidade	43
4.4 Massa Específica Aparente	45
4.5 Difração de Raios X	46
4.6 Fluorescência de raios X (FRX)	51
4.7 BET	52
4.8 Estereomicroscopia	53
4.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) / Espectroscopia por energia dispersiva (EDS)	54
5 Conclusões	65
6 Referências Bibliográficas	67



1 Introdução

As argilas são amplamente utilizadas para confecção de objetos cerâmicos como recipientes e componentes estruturais desde a antiguidade. Recentemente, os argilominerais têm ganhado destaque em aplicações tecnológicas devido ao seu baixo preço e abundância (TEIXEIRA-NETO, 2009).

As reservas mundiais de bentonita são tão abundantes que os países produtores apresentam dificuldade em realizar suas estimativas. No cenário nacional, as reservas foram estimadas em 35,7 milhões de toneladas, sendo do tipo cálcica ou policatiônica. O Brasil não possui reservas naturais de bentonita sódica, que apresenta propriedades de inchamento de interesse para diversos setores da indústria. Dessa maneira, tanto o beneficiamento sódico como a importação de bentonita, ocorrem no cenário nacional (DNPM, 2014).

Argilas modificadas podem ser usadas em produtos de alto valor agregado em diversos setores da indústria. Alguns estudos sugerem a aplicação na indústria farmacêutica e cosméticas, por exemplo. A ampla difusão do uso de argilas é, em parte, justificada pelas suas abundantes áreas de ocorrência na natureza e baixo custo. Além disso, o conjunto de propriedades físico-químicas como porosidade, capacidade de adsorção e alta área específica é de interesse da indústria e possibilita a aplicação das argilas em diversas áreas, inclusive na indústria farmacêutica (BASTOS ANDRADE, 2016).

A presença de argilas, além de estabilizar os fármacos química e termicamente, podem retardar a sua absorção pelo organismo. Assim, o uso de argilominerais associados a fármacos pode conseguir manter a concentração de fármaco no organismo em uma faixa terapêutica evitando intoxicações (AGUZZI, 2007).

Argilas e argilominerais apresentam alta capacidade de adsorção, propriedades coloidais e facilidade de modificação. Este conjunto de propriedades físico-química sugere um uso promissor das argilas como excipientes para fármacos. O emprego de argilas na indústria farmacêutica requer que a argila se adeque a critérios referentes a sua



toxicidade e composição, sendo necessária a sua caracterização físico-química, estrutural e mineralógica. Ademais, para que a argila se adeque ao uso farmacêutico e cosmético, é necessário que ela satisfaça os critérios referentes ao controle microbiológico do material (COELHO, 2007 a; LAGALY, 2001).

Nesse sentido, o processo de modificação de argilas utilizando um tratamento ácido em condições moderadas promove a purificação da argila além do aprimoramento de suas propriedades, apresentando pouca modificação na estrutura do argilomineral, características de interesse para este trabalho (BASTOS ANDRADE et al., 2017). Após o tratamento, a bentonita modificada passa a ter uma elevada capacidade de adsorção de óleo em virtude do aumento da área de superfície específica, tamanho e volume dos poros (BASTOS ANDRADE, 2016).

Do aspecto químico, a liberação de fármacos adsorvidos na montmorilonita exposta a diferentes faixas de pH pode sofrer diferentes fenômenos físico-químicos. A variação da carga superficial da montmorilonita devido à protonação das hidroxilas superficiais ocorre quando a montmorilonita é exposta a meio ácido. Devido ao aumento da acidez superficial, a argila apresenta uma melhor adsorção para espécies negativas (SILVA, 2018).

O presente trabalho busca investigar a influência de modificações na estrutura de uma argila bentonítica e seu potencial uso como excipiente farmacêutico, de maneira a agregar valor ao uso desta matéria prima abundante com uma aplicação nobre. Para isso, amostras da argila estudada foram caracterizadas a cada etapa das modificações propostas, isto é, purificação por ataque ácido moderado, sodificação e incorporação do fármaco escolhido. Assim, as alterações na microestrutura, composição química e as consequentes alterações em suas propriedades, bem como a capacidade de incorporação de fármacos foram estudadas e relacionadas com uma possível aplicação na indústria farmacêutica.



2 Revisão da Literatura

Neste tópico será apresentada uma breve revisão da literatura que abordará, além de conceitos fundamentais, o processo de modificação de argilas assim como seu uso como excipiente farmacêutico.

As Figuras 1 a 3 mostram os resultados obtidos nas buscas realizadas na plataforma Web of Science, com diferentes palavras-chave de modo a estreitar a busca dos artigos mais relevantes e com o maior número de citações nos últimos 10 de modo a ilustrar o estado da arte e a relevância dos tópicos abordados.

As Figuras 1 e 2 mostram o resultado da busca na plataforma utilizando as palavras-chaves “montmorillonite acid modification”, que resultou em 471 artigos e “Na MMT”, isto é, montmorilonita sódica que apresentou 674 artigos.

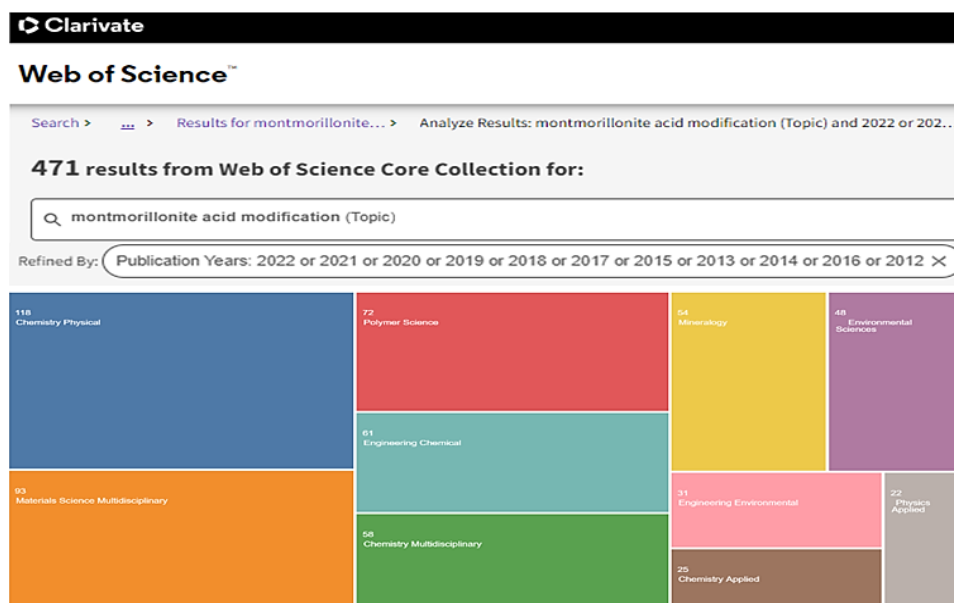


Figura 1: Resultado da busca com palavras-chave "montmorillonite acid modification" (Web of Science, 2022)

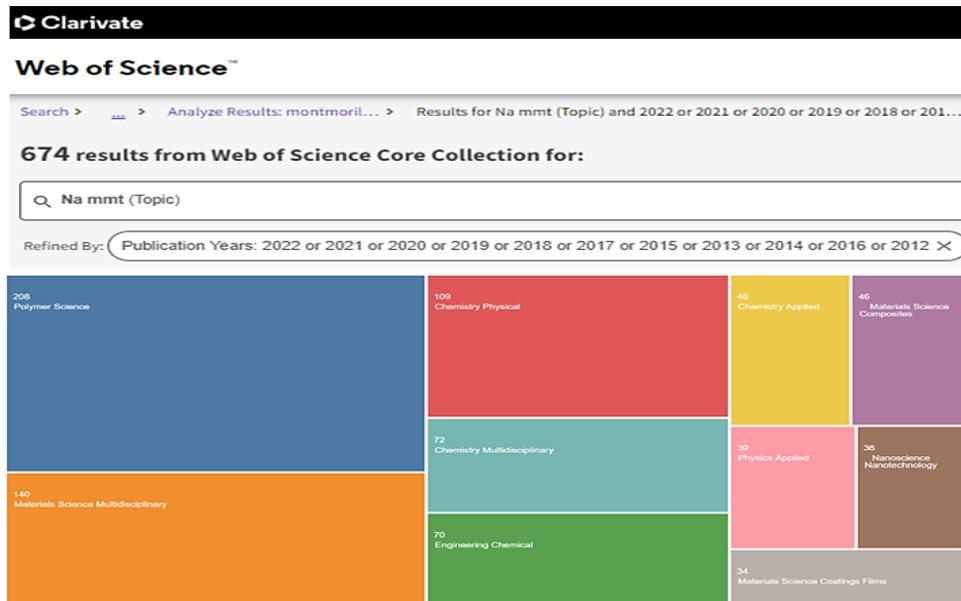


Figura 2: Resultado da busca pelas palavras-chave “Na MMT”

Por fim, na Figura 3 é mostrado o resultado da busca por artigos que abordassem o uso da montmorilonita em aplicações farmacêuticas utilizando as palavras-chave “montmorillonite pharmaceutical” que resultou em 322 artigos.

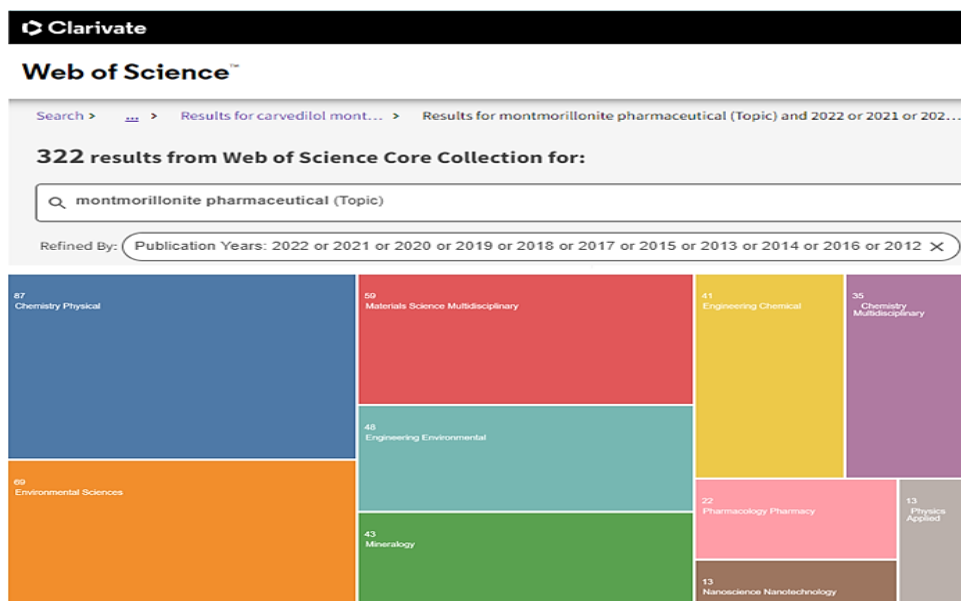


Figura 3: Resultado da busca pelas palavras-chave “Montmorillonite Pharmaceutical”



2.1 Argilas na indústria farmacêutica

No contexto da aplicação farmacêutica, a presença de argilas pode retardar ou modular a absorção de fármacos pelo organismo, além de estabilizar os fármacos química e termicamente. Assim, o uso de argilominerais associados a fármacos pode conseguir manter a concentração de fármaco no organismo em uma faixa terapêutica evitando intoxicações (AGUZZI et al. 2007).

Esta manutenção de níveis constantes de concentração de determinado fármaco na corrente sanguínea se mostra benéfica quando uma desorção controlada e lenta favorece a ação terapêutica do fármaco, como por exemplo com antibióticos e anfetaminas (TEIXEIRA-NETO, 2009).

Além da manutenção da concentração do composto ativo no organismo, um dos possíveis objetivos em se usar argilominerais como a presente bentonita avaliada (e sua composição rica em montmorilonita) como excipiente é o possível aumento da solubilidade de fármacos com solubilidade restrita e o consequente aumento na biodisponibilidade do composto ativo (DORNELAS, 2008).

O referido incremento na solubilidade está, de maneira geral, relacionado a dispersão das partículas do fármaco e sua perda de cristalinidade, garantindo uma maior molhabilidade ao fármaco. Dessa maneira, tecnologias que visam o aumento da solubilidade de fármacos em meio aquoso tem como alvo usualmente os fármacos de Classe II, que apresentam mais dificuldade de dissolução, mas não necessariamente de permeabilidade membranar, sendo adequados para sistemas que incluam a administração oral do fármaco (LIRA, 2004).

Argilas e argilominerais apresentam alta capacidade de adsorção, propriedades coloidais e facilidade de modificação. Este conjunto de propriedades físico-química sugere um uso promissor das argilas como excipientes para fármacos. Para isso, o emprego de argilas na indústria farmacêutica requer que a argila se adeque a critérios referentes a sua toxicidade e composição, sendo necessária a sua caracterização físico-química, estrutural e mineralógica. Ademais, para que a argila se adeque ao uso



farmacêutico e cosmético, é necessário que ela satisfaça os critérios referentes ao controle microbiológico do material COELHO, SOUZA SANTOS 2007a; LAGALY, 2001).

2.2 Argilas naturais e ativação ácida

De acordo com o artigo publicado na revista científica Clay Minerals a respeito da definição de argila apresentada como relatório conjunto da AIPEA (Associação Internacional pelo Estudo das Argilas), o termo “argila” refere-se ao material de ocorrência natural, composto por grãos e partículas de granulometria fina e que, geralmente, demonstra um comportamento plástico quando umedecido, endurecendo quando seco ou queimado. Argilas contém, principalmente argilominerais, mas podem conter outros materiais e matéria orgânica (GUGGENHEIM, 1995).

Os argilominerais, por sua vez, refere-se aos filossilicatos e minerais acessórios que conferem plasticidade para a argila quando umedecidos. No caso de uma Bentonita, a argila contém predominantemente argilominerais do grupo das esmectitas (GUGGENHEIM, 1995; GRIM, 1972).

As argilas são materiais de origem natural constituídas predominantemente por argilominerais que, por sua vez, são definidos como silicatos hidratados com estrutura cristalina disposta em camadas. Os argilominerais podem ser classificados segundo suas semelhanças estruturais e químicas (COELHO, SOUZA SANTOS 2007a).

Outra definição leva em conta o aspecto terroso e a granulação fina da argila que, quando umedecida, ganha plasticidade devido aos filossilicatos hidrofílicos. Geralmente, o termo “argila” refere-se às partículas de solo com diâmetro abaixo de 2 μm e que podem conter tanto os filossilicatos como quartzo, carbonatos, feldspato, óxidos metálicos e matéria orgânica (TEIXEIRA-NETO, 2009).

As argilas industriais são assim chamadas devido à sua grande utilização em diversos setores industriais. Dentre os principais tipos, encontra-se a bentonita. O termo “bentonita” é comumente utilizado para se referir ao material argiloso composto



predominantemente por montmorilonita ou por materiais ricos em esmectitas. As maiores reservas desse recurso são localizadas nos Estados Unidos, mais precisamente no estado de Wyoming. Já no Brasil, o estado da Paraíba possui as maiores reservas (COELHO, SOUZA SANTOS 2007a; TEIXEIRA-NETO 2009).

Tecnologicamente, as argilas esmectíticas são chamadas “bentonitas”. O termo “bentonita” é proveniente da descoberta do importante área de ocorrência de argilas em 1898 no Fort Benton, Wyoming, EUA. No aspecto geológico, a bentonita é uma rocha constituída principalmente pelo argilomineral esmectítico (montmorilonita) de origem ígnea, geralmente de um tufo ou cinza vulcânica. Já industrialmente, as propriedades tecnológicas atuam como critério de classificação e de uso do termo “bentonita”. Nesse caso, se a argila apresentar propriedades e características tecnológicas análogas às das bentonitas, ela pode ser denominada como bentonita sem levar em conta sua origem geológica (VALENZUELA, SOUZA SANTOS 1992; GRIM, 1968).

O grupo das esmectitas, antes denominado como grupo das montmorilonitas, designava tanto um dos tipos de argilominerais como alguns tipos de argilas. As bentonitas pertencem ao grupo das esmectitas por serem formadas principalmente por montmorilonita que, por sua vez, é constituída por camadas tetraédricas de sílica e octaédricas de alumínio na proporção 2:1, respectivamente, ligadas entre si por átomos de oxigênio compartilhados. Esta disposição lamelar somada a alta capacidade de troca catiônica permite a intercalação de diversos tipos de moléculas e compostos ativos (PARK et al. 2016).

A Figura 4 mostra a representação esquemática da estrutura de uma montmorilonita.

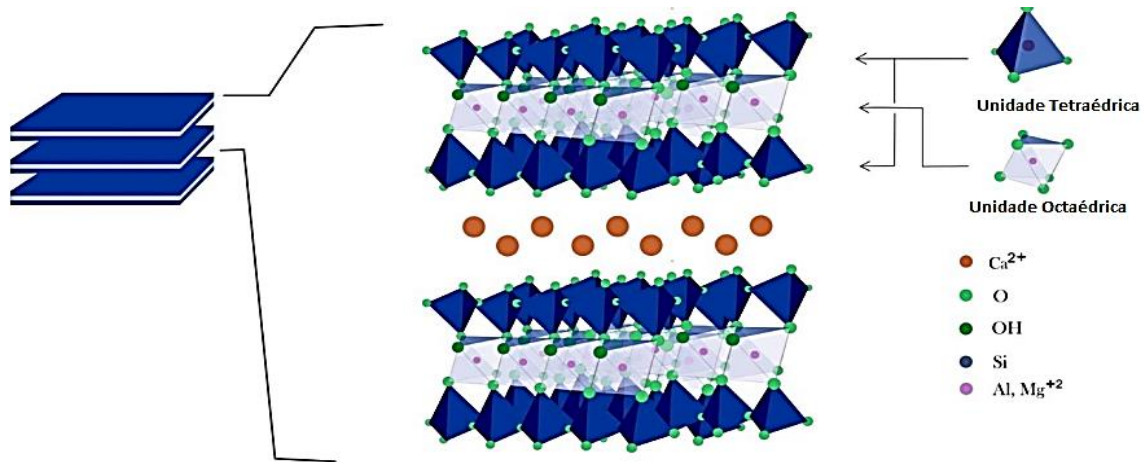


Figura 4: Representação esquemática da estrutura da montmorilonita
(Adaptado de PARK et al. 2016)

A denominação montmorilonita é herdado da região onde a argila foi identificada pela primeira vez, em 1896 em Montmorillon, França. Sua fórmula química geral é $M_x(Al_{4-x}Mg_x)Si_8O_{20}(OH)_4$ e suas partículas assumem tamanhos que oscilam de 2 μm a 0,1 μm , mas com tamanho médio de 0,5 μm . O formato das partículas é em lamelar ou em placas (PAIVA et al. 2008).

As alterações estruturais na montmorilonita causada pela ativação ácida não a descaracteriza em relação as definições apresentadas. O tratamento ácido visa dissolver impurezas da bentonita como por exemplo a calcita e a gipsita, substituir os cátions intercalados por cátions hidroxônio H_3O^+ e dissolver cátions Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} ou Fe^{2+} nas folhas octaédricas. Alterações morfológicas de interesse acontecem na estrutura cristalina da montmorilonita com a ativação ácida: o tamanho dos poros aumenta consideravelmente e área de superfície específica sofre aumento de até 5 vezes o valor original, tornando seu volume interno mais propício e acessível a gases e líquidos. (COELHO, SOUZA SANTOS 2007 b).

Na Figura 5 é mostrado uma representação esquemática do processo de ativação ácida de uma argila do tipo 2:1.

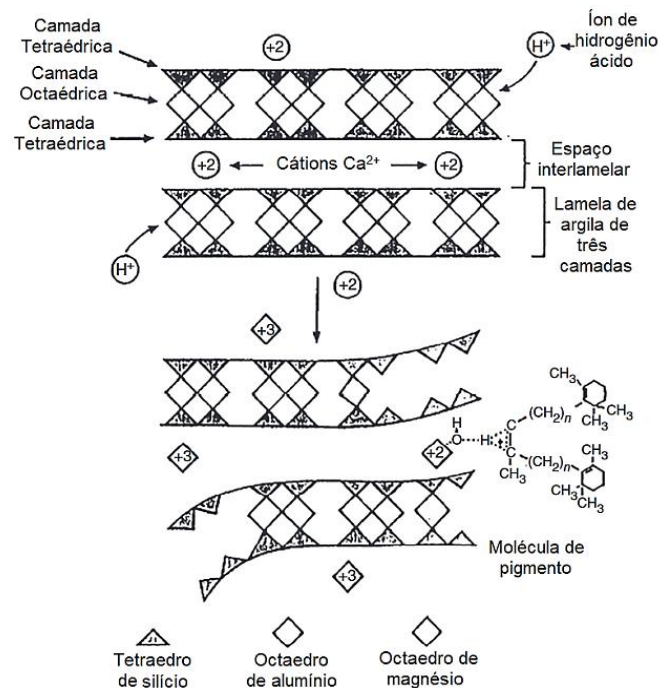


Figura 5: Representação esquemática do processo de ativação ácida de uma argila do tipo 2:1 (Adaptado de NAIK e BROOKS, 2020)

Assim, as bentonitas ativadas por ataque de ácido leve em condições moderadas adquirem características tecnológicas interessantes para a aplicações mais nobres e de maior valor agregado. O procedimento purifica argila além de aprimorar suas propriedades, como uma elevada área de superfície específica, aumento na capacidade de adsorção e obtenção de um produto mais claro (BASTOS ANDRADE et al. 2017).

2.3 Argila sodificada

O Brasil é o detentor das maiores jazidas de argilas bentoníticas ao se considerar a América do Sul. Mais precisamente, no município de Boa Vista, Paraíba, se localizam as reservas responsáveis pela grande maioria da produção nacional de argila natural, mas também já beneficiada, quando esta passa pelo processo de sodificação (AMORIM, 2002).

Muitas aplicações apenas se tornam viáveis após o beneficiamento e modificação da argila bentonítica via sodificação. Ferreira (2008) realizou um levantamento na literatura com 138 aplicações industriais para a bentonita e seu principal argilomineral, a montmorilonita. Propriedades físico-químicas, afinidade superficial com moléculas de



interesse, capacidade de troca catiônica, grau de pureza, capacidade de inchamento e gelificação abrangem a grande maioria das propriedades cruciais para tais aplicações industriais.

Como exemplo de aplicação com alto valor agregado de bentonitas sodificadas, pode-se citar a produção de argilas organofílicas. Estas são produzidas partindo-se de bentonitas sódicas através da adição e intercalação de tensoativos iônicos (que contém cadeias carbônicas longas). A bentonita sódica dispersa em solução se encontra em alto grau de separação de suas lamelas, facilitando a introdução dos compostos organofilizadores. Este processo altera a natureza altamente hidrofílica da bentonita sódica para um comportamento organofílico. Assim, a argila passa a inchar com solvente orgânicos ou a ser compatível com moléculas orgânicas de interesse (SILVA, 2012).

O grau de dispersão das lamelas característicos das bentonitas sódicas é consequência da hidratação e do inchamento da argila. O contato entre a montmorilonita e a água promove a adsorção das moléculas de água entre as camadas de sílica, provocando o inchamento do argilomineral devido a repulsão mútua entre as camadas octaédricas. Dependendo do cátion interlamelar presente no argilomineral, o grau de separação entre as folhas é maior ou menor. Assim, pode-se inferir que a intensidade do inchamento é condicionada pelo tipo de íon interlamelar (BARBIERI, 2022).

Para cátions monovalentes como o Na^+ , a separação entre as folhas é mais fácil pois há uma maior força de repulsão entre as camadas que não é tão bem compensada pelos cátions monovalentes. Em contrapartida, cátions bivalentes como o Ca^{2+} acrescem a força de atração entre as camadas. A compensação de cargas entre as folhas se torna mais forte, permitindo pouco ou nenhum inchamento, uma vez que a quantidade de água adsorvida entre as lamelas é reduzida drasticamente (SILVA, 2012). A Figura 6 mostra de forma esquemática um comparativo do inchamento observado entre duas bentonitas, uma sódica (que incha) e outra cálcica (que não incha).

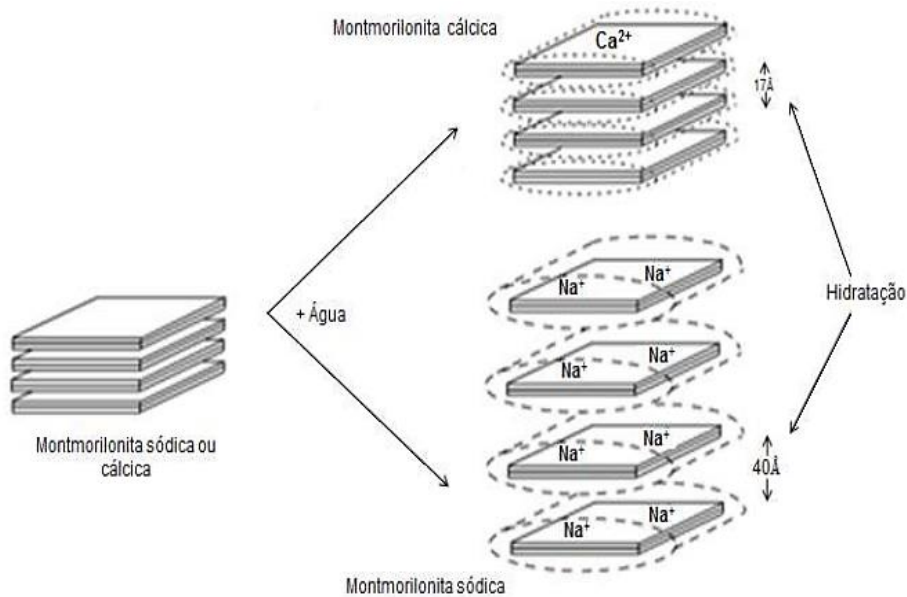


Figura 6: Representação esquemática comparativa do inchamento de bentonita sódica e cálcica (adaptado de FERREIRA, 2008)

Na literatura recente, testes de caracterização que permitem mensurar o grau de inchamento têm corroborado com esta constatação. Quando comparadas, as argilas sódicas apresentam valores maiores nestes testes do que as cálcicas (BARBIERI, 2022).

No contexto da aplicação farmacêutica, a maior capacidade de inchamento e o consequente maior acesso ao espaço interlamelar de uma argila bentonítica sódica, pode contribuir não somente para intercalação de um composto ativo e sua possível estabilização térmica e química, mas também para o aumento da solubilidade e biodisponibilidade de compostos ativos cuja classe farmacêutica indique baixa solubilidade, como já abordado (PARK et al. 2016).

O poder de intumescimento da bentonita sódica e a formação de adsorvatos superficiais de fármacos pode favorecer a entrada de água no processo de desintegração do comprimido, aumentando a interação do fármaco com o meio aquoso. Dessa maneira, a bentonita sódica se mostra promissora como excipiente não só pela interação positiva com o composto ativo, mas também por suas características mecânicas que favorecem a fabricação de comprimidos (por compressão direta ou granulação por via úmida, por



exemplo) e organolépticas, garantindo uma boa aceitação e neutralidade sensorial (DORNELAS, 2008).

No entanto, o Brasil não possui reservas de bentonitas sódicas, apenas cálcicas ou policatiônicas. Levando em conta o leque amplo de aplicações das bentonitas sódicas, se mostra de suma importância o processo de beneficiamento e ativação sódica destas argilas quando necessário. Outra opção recorrente é a importação de argilas sódicas (AMORIM, 2002).

O processo de ativação com carbonato de sódio (Na_2CO_3) foi criado e patenteado na Alemanha pela empresa Erbsloh & Co e promove a substituição dos cátions interlamelares de Ca^{2+} por Na^+ . Como já abordado, a menor valência e maior hidratação do íon Na^+ permite uma maior penetração de água interlamelar e um consequente inchamento da argila. Esta patente engloba as etapas de desintegração/moagem, adição de 2,5 a 3% em peso de carbonato de sódio, cura e secagem em temperatura ambiente (TEIXEIRA-NETO, 2009).

O presente trabalho propõe um processo de sodificação que utiliza o carbonato de sódio como agente de sodificação. Uma vez sódica, o inchamento e consequente delaminação da montmorilonita pode disponibilizar um maior espaço interlamelar e superficial para que haja a incorporação de moléculas orgânicas ou poliméricas visando a aplicação farmacêutica.

2.4 Incorporação do Fármaco Carvedilol

O Carvedilol é um medicamento cardiovascular aprovado em diversos países para o tratamento de hipertensão. Sua dosagem oral comum é de 25mg/dia com pico plasmático de concentração ocorrendo após 1 a 2 horas após a administração via oral. O tempo de meia vida de eliminação é de 6 a 10 horas (SHARMA, 2010).

A Figura 7 mostra a representação esquemática da estrutura química do Carvedilol que contém grupos funcionais, tais como a amina, o álcool e o carbazol. As particularidades estruturais do Carvedilol o fazem adquirir um comportamento



relativamente anfótero. Em meio ácido, a amina secundária alifática é ionizada em um centro catiônico enquanto, em meio básico, a amina do carbazol (entre os anéis aromáticos) forma um centro aniônico. Vale ressaltar que a ligação N-H para o grupo amina do carbazol é fraca e facilmente hidrolisada em H^+ , enquanto a amina secundária é levemente básica devido a eletronegatividade dos átomos de oxigênio ao seu redor (HAMED, 2016).

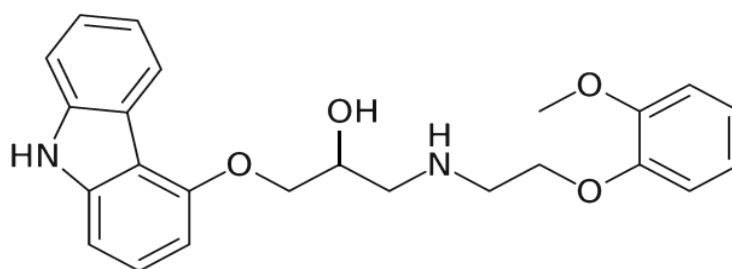


Figura 7: Representação esquemática da estrutura química do Carvedilol
(Adaptado de HAMED, 2006)

A solubilidade de um fármaco é de extrema importância para processos como a desintegração do comprimido excipiente e a conseqüente absorção do fármaco pelo organismo. A Classificação Biofarmacêutica Internacional, apresentada na Tabela 1, elenca 4 classes principais de fármacos usando como critério de classificação a solubilidade da molécula, bem como a permeabilidade membranar do fármaco. Por apresentarem baixa solubilidade, mas uma boa permeabilidade, os fármacos de classe II são o principal foco da busca de novas formulações farmacêuticas que envolvam a administração via oral de medicamentos (LIRA, 2004).

Tabela 1: Classificação Biofarmacêutica Internacional

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

A solubilidade do Carvedilol se mostra dependente do pH, dissolvendo-se mais facilmente em meio ácidos, como o estomacal, onde se apresenta em sua forma ionizada. No entanto, o Carvedilol pode precipitar em sua forma cristalina ou até mesmo amorfa



em pH básico, como o intestinal. Dessa maneira, devido a sua baixa solubilidade aquosa, apresenta uma baixa biodisponibilidade (HAMED, 2016).

A recente busca destas novas formulações farmacêuticas para fármacos como o Carvedilol, é motivada pela necessidade de desenvolvimento de novos métodos que aumentem a solubilidade de drogas pouco solúveis. Além disso, fármacos pouco solúveis podem implicar uma recorrente ingestão via oral para que a faixa terapêutica de concentração plasmática de fármaco seja mantida. Neste caso, picos de concentração podem ser atingidos a cada administração oral, e efeitos adversos indesejáveis podem ocorrer (PARK et al. 2016).

O método mais promissor para promover e incrementar a dissolução é a formação de dispersões sólidas em um transportador adequado. A incorporação de drogas em carreadores sólidos tem sido relatada como promotora de um aumento na dissolução do fármaco levando a melhora da biodisponibilidade. A técnica de dispersão sólida fornece um meio de reduzir o tamanho das partículas. Assim, o fármaco insolúvel é exposto ao meio de dissolução em partículas muito pequenas (SHARMA 2010).

Novas formulações farmacêuticas sólidas com Carvedilol e montmorilonita se mostram promissoras devido as possíveis interações entre a molécula e o argilomineral. Moléculas polares que contenham álcoois de cadeia curta, amins aromáticas podem ser adsorvidas na superfície da montmorilonita. No entanto, moléculas mais apolares tem dificuldade para serem adsorvidas, se limitando apenas à adsorção superficial e não interlamelar (PARK et al. 2016).

A superfície da folha de montmorilonita é carregada negativamente, de modo que a carga de superfície é equilibrada pelos cátions trocáveis. Desta maneira, as drogas catiônicas são adsorvidas preferencialmente por estas interações eletrostáticas. Drogas aniônicas ou orgânicas não têm forte afinidade com a montmorilonita em comparação com as drogas catiônicas, mas esses tipos de drogas podem adsorver fracamente à argila através de outras interações, incluindo ligações de hidrogênio e forças de van der Waals (AGUZZI et al. 2007).



No entanto, sendo o carvedilol um fármaco que pode apresentar um comportamento básico, este ioniza-se facilmente e meio ácido, assim os ânions da droga interagem com os cátions nas camadas intermediárias da montmorilonita. O inchamento do argilomineral resulta no aumento de espaçamento entre as camadas, que é vantajoso para a absorção do fármaco (SANTHINI, 2018).

Fármacos como o Carvedilol são cristalinos nas suas formas sólidas puras e, quando imobilizados na argila, podem assumir o estado amorfo. A formação de ligações fracas entre o fármaco, como ligações de Van der Waals pode diminuir a cristalinidade do fármaco a ponto de deixá-lo amorfo e aumentar a sua solubilidade no teste de dissolução. Em relação a desorção e disponibilização do fármaco no organismo, pode-se observar uma liberação inicial imediata referente às moléculas que foram adsorvidas superficialmente, seguida de uma liberação paulatina devido a liberação de moléculas presentes na região interlamelar (TEIXEIRA-NETO, 2009; LIRA, 2004).

Resultados recentes que abordam uma possível intercalação do Carvedilol entre as lamelas da montmorilonita, indicam o aumento do espaço basal como um indício da alocação do fármaco no espaço interlamelar (LAKSHMI, 2010).

Do ponto de vista das diferenças de propriedades entre as bentonitas cálcicas e sódicas, a capacidade de inchamento já foi considerada como uma vantagem para intercalação do Carvedilol, resultando no sucesso da incorporação e em um sistema de liberação controlada do medicamento (SANTHINI, 2018).

O presente trabalho também visou comparar as amostras de argila natural sodificada e de argila purificada via ataque ácido moderado visando a aplicação farmacêutica como excipiente, avaliando suas capacidades de carregamento do fármaco Carvedilol.



3 Materiais e Métodos

Neste item serão apresentados os materiais utilizados neste trabalho assim como a descrição da metodologia e caracterizações empregadas.

3.1 Materiais

Neste trabalho foi analisada uma argila esmectítica policatiônica proveniente da região Nordeste do Brasil. As amostras foram denominadas como: NAT (amostra de argila natural); MAT (amostra de argila tratada com ácido); NAT-Na e MAT-Na (indicando o beneficiamento sódico nas amostras de argila natural e modificada com ácido). Foi escolhido o ácido clorídrico para a produção da solução com água purificada. O carbonato de sódio (barrilha) P.A. foi da marca SYNTH e o Carvedilol P.A (fármaco) fornecido pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

3.2 Métodos

A modificação da argila ocorreu em 3 etapas distintas, por meio de modificação ácida, pelo processo de sodificação e pela incorporação do fármaco Carvedilol. A seguir, a Figura 8 apresenta o fluxograma das etapas realizadas neste trabalho. O processo de sodificação em uma amostra já purificada com ácido foi proposto com o intuito de somar as propriedades adquiridas da argila ativada com ácido com alguma capacidade de inchamento após a sodificação. No entanto, a amostra (MAT-Na) foi descontinuada após o processo de sodificação não ter ocorrido, conforme apresentado nos resultados do teste de inchamento Foster.

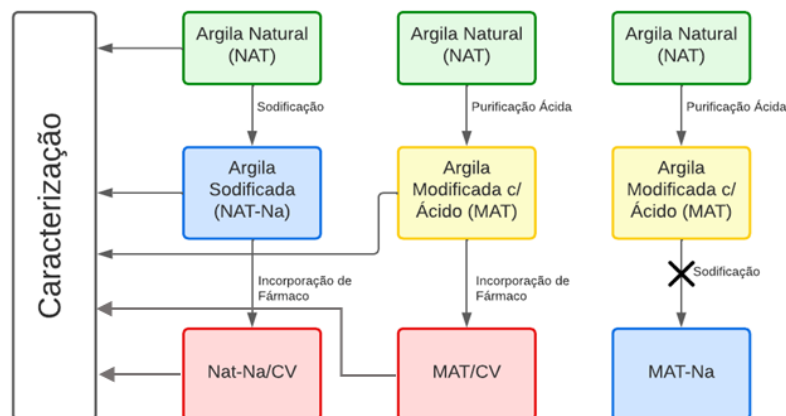


Figura 8: Fluxograma com as etapas realizadas neste trabalho



3.2.1 Ativação ácida

A argila foi ativada por ataque ácido em condições moderadas utilizando método desenvolvido pelos Prof. Dr. Bastos Andrade e Prof. Dr. Valenzuela Diaz (patente USP pendente). A argila previamente seca e em granulometria #200mesh foi colocada em um reator de vidro e misturada manualmente com bastão de vidro por aproximadamente 1 minuto à uma solução aquosa de ácido inorgânico (HCl) e então fechada com tampa de polipropileno. Para o processo de ativação, utilizaram-se reatores fechados e condições moderadas de temperatura. Os reatores foram colocados em estufa. A Figura 9 mostra as imagens dos reatores antes e após o processo de modificação.

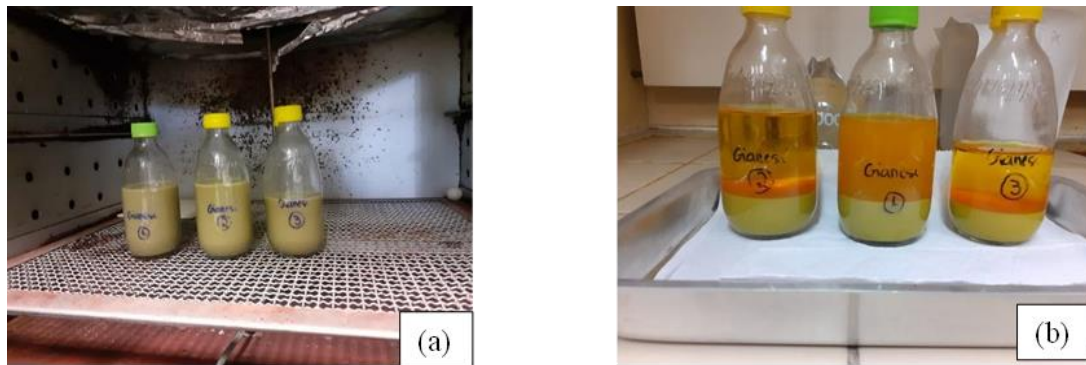


Figura 9: Imagem dos reatores com a argila e solução ácida em estufa, antes (a) e após (b) a modificação

Após a reação em estufa, a argila modificada segue para a filtração e lavagem, com o intuito de retirar o excesso de ácido da argila. A Figura 10 mostra o aparato experimental utilizado para filtração e o aspecto em detalhe da argila após o processo de filtração (b).

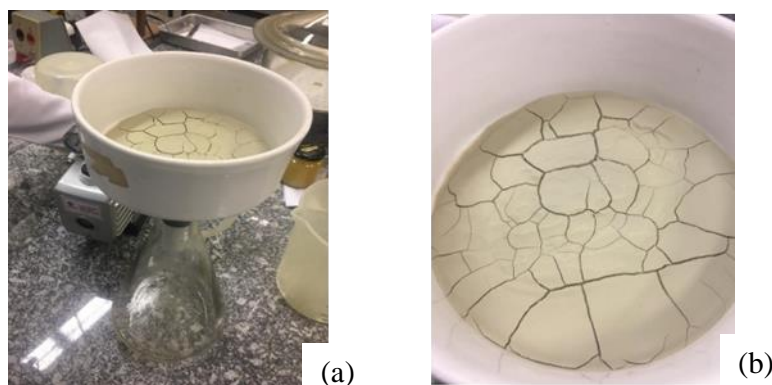


Figura 10: Imagens da filtração a vácuo (a) e do resultado da filtração (b) (Acervo do autor, 2021)



Para esta etapa utilizou-se um kitassato e bomba de vácuo. Além disso, um filtro cerâmico e papel de filtro foram utilizados no processo de filtração da argila modificada que utilizou também água purificada e destilada, garantido que não houvesse mudança na composição química da argila nem troca de íons entre água e argila.

O controle do ph foi feito através das fitas de medição do ph, garantindo que a argila modificada ficasse no intervalo 5-6 de ph. Então, a argila permaneceu por 24 horas à 60°C em estufa para secar a água residual do processo de lavagem conforme mostrado na Figura 11. Depois do processo de secagem, a argila foi triturada com auxílio de pistilo e almofariz de cerâmica técnica e então passada em peneira #200 mesh ou ABNT 0,075mm.



Figura 11: Imagem da argila modificada após o processo de modificação (Acervo do autor, 2021)

3.2.2 Sodificação

O processo de sodificação das amostras de bentonita foi realizado considerando a capacidade de troca catiônica (CTC) das bentonitas brasileiras que é da ordem de 100 mEq/100g de argila seca.

O agente de promoção da sodificação, responsável pela liberação de íons Na^+ em solução foi a barrilha (Na_2CO_3), amplamente usado na literatura para tal processo, cuja quantidade foi calculada partindo-se na necessidade de uso de 100 mEq dos íons Na^+ .

Assim, obteve-se que 100 mEq de N^+ são equivalentes a 2,30g de sódio que, por sua vez, estão presentes em 5,30g de barrilha.



Além disso, vale ressaltar que a proporção de agente sodificante excede minimamente a porcentagem em massa indicada pela patente de ativação com carbonato de sódio mencionada (2,5 a 3% em peso), sendo equivalente a 5% em peso de argila seca, aproximadamente.

Um moderado excesso de carbonato de sódio visa garantir que a quantidade de cátions Na^+ em solução não sejam subestimados e que toda a troca catiônica possível ocorra.

As argilas foram adicionadas à solução de barrilha na proporção de 5,30g de Na_2CO_3 / 100g de argila seca, moderadamente aquecidas e agitadas para completa homogeneização do sistema. Então, foram deixadas por 3 dias para que as trocas entre os cátions de cálcio e sódio fosse promovida.

Após a cura, a decantação da argila possibilita o descarte parcial do líquido sobrenadante, ajudando na separação de um possível excesso de agente sodificante, bem como no descarte de possíveis impurezas minerais.

A argila, então, foi seca por 24 horas em estufa com ar circulante a 60°C , desagregada, passada por peneira #200 mesh e então destinada aos testes de caracterização. A Figura 12 mostra o aparato experimental composto pelo agitador magnético e aquecedor, além do béquer com a suspensão de argila e agente sodificante.

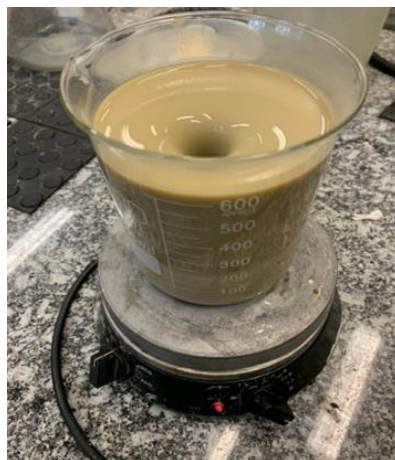


Figura 12: Imagem da sodificação da argila natural com aquecimento e agitação (Acervo do autor, 2021)



3.3 Incorporação Carvedilol

A incorporação foi realizada para as amostras MAT e NAT-Na, para comparação dos dois tipos de modificação em relação a eficiência e capacidade de incorporação do fármaco. Para a incorporação do fármaco nas amostras, 100 mg de Carvedilol foram adicionados em 100 ml de uma dispersão aquosa a 5% em massa de argila e agitadas a 70°C por 4 horas. Uma filtração à vácuo foi realizada para a separação da fase líquida e do resíduo de argila/CV para o caso da amostra MAT (que não apresenta inchamento).

Já para incorporação de NAT-Na/CV, pouca quantidade de líquido pôde ser separada do resíduo de NAT-Na/CV uma vez que a argila apresenta inchamento e formação de gel, dificultando a passagem do líquido pelo papel de filtro. Assim, se fez necessário o uso de centrífuga a 3500 rpm por 30 min. O líquido sobrenadante foi adicionado àquele obtido por meio da filtração à vácuo inicial.

As fases líquidas separadas dos resíduos sólidos das duas amostras foram armazenadas para futura análise de concentração de fármaco juntamente com uma solução de controle de concentração igual à concentração utilizada para as incorporações.

Os resíduos de Argila/CV obtido foram então moídos em pó e armazenados em um dessecador para ser destinado às demais caracterizações.

A Figura 13 mostra a imagem dos recipientes de vidro contendo a solução controle e das soluções provenientes da filtração dos resíduos sólidos dos dois sistemas (MAT/CV e NAT-Na/CV) devidamente identificados.



Figura 13: Imagem da solução controle e das soluções provenientes da filtração dos resíduos sólidos dos dois sistemas (MAT/CV e NAT-Na/CV) (Acervo do autor, 2022)



3.4 Caracterização da argila

As amostras de argila natural e purificada com ácido foram caracterizadas e comparadas para se entender a influência do tratamento ácido nas propriedades físico-químicas da bentonita estuda.

Após a purificação, a sodificação foi realizada tanto em uma amostra bentonita já purificada como em bentonita natural para que a influência da purificação proposta pudesse ser analisada frente ao beneficiamento com agente sodificante visando a aplicação na indústria farmacêutica.

As amostras de argilas natural e modicada com ácido foram caracterizadas física e quimicamente através dos seguintes testes: teor de umidade; inchamento foster; limite de plasticidade; massa específica aparente; estereomicroscopia, DRX, FRX, BET e MEV/EDS.

3.4.1 Inchamento Foster

O teste foi realizado adicionando-se, lentamente e sem agitação, 1,0g de bentonita seca à 60°C em estufa por 24 h em 50mL de água contida em uma proveta graduada de 100mL. O sistema foi deixado em repouso por 24 horas e, então, mediu-se o volume ocupado pela argila (inchamento sem agitação). Em seguida, o conteúdo da proveta foi agitado com bastão de vidro e deixado em repouso por mais 24 horas. Após o tempo de repouso, mediu-se o volume ocupado pela argila (inchamento com agitação). De acordo com a literatura (VALENZUELA,1994), podemos considerar valores de inchamento inferiores a 2 mL/g como ausência de inchamento, de 3 a 5 mL/g como inchamento "baixo", entre 6 a 8 mL/g como inchamento "médio" e acima de 8 mL/g como inchamento "alto".

O ensaio foi realizado no laboratório de Matérias Primas Particuladas e Sólidos Não-Metálicos do Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais da Escola Politécnica da USP (LPSS/PMT/EPUSP) à temperatura ambiente.



3.4.2 Teor de Umidade

O ensaio tem como objetivo de quantificar a perda de água das amostras seguindo um procedimento pré-determinado (BASTOS ANDRADE, 2016): pesou-se 1g de argila de cada amostra que, em seguida, foram colocadas em forno à temperatura de 110°C por 24 horas. O peso das amostras após o processo de secagem foi obtido e usado para o cálculo do teor de umidade, expresso por:

$$\text{Teor de umidade} = \left[\frac{(P_u - P_s)}{P_s} \right] \times 100 \text{ equação (1)}$$

Onde:

P_u - peso da amostra úmida

P_s - peso da amostra seca

O ensaio foi realizado no laboratório de Matérias Primas Particuladas e Sólidos Não-Metálicos do Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais da Escola Politécnica da USP (LPSS/PMT/EPUSP) à temperatura ambiente.

3.4.3 Limite de Plasticidade

Inicialmente, pesou-se 2g da amostra de bentonita seca à 60°C em estufa por 24h em um vidro de relógio. Adicionou-se gota a gota água destilada com auxílio de uma pipeta até que a argila atinja o ponto de plasticidade, isto é, quando a argila absorve água suficiente para a conformação de uma esfera. A água necessária para atingir o ponto de plasticidade foi medida com auxílio de béquer e balança, assim como, pesando a esfera e subtraindo os 2g seco inicial. O teste foi realizado utilizando 5 corpos de prova (esfera) e depois obteve-se a média.

O ensaio foi realizado no laboratório de Matérias Primas Particuladas e Sólidos Não-Metálicos do Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais da Escola Politécnica da USP (LPSS/PMT/EPUSP) à temperatura ambiente.



3.4.4 Massa Específica Aparente

A massa específica aparente em g/cm^3 (MEA) foi determinada pela razão entre o peso seco da amostra de bentonita seca à 60°C em estufa por 24 h (P_s) e o volume aparente (V_A) ocupado pelo corpo de prova quando disposto em um recipiente cilíndrico graduado, de acordo com Souza Santos (1975). Foram utilizados 20g de argila e uma proveta graduada de 100ml para determinação da MEA. A medição foi realizada em duplicata e obteve-se a média. Utiliza-se a equação 2 para obter-se o valor da massa específica aparente.

$$MEA = \frac{P_s}{V_A} \quad \text{equação (2)}$$

3.4.5 Difração de raios X (DRX)

Quando uma estrutura cristalina é exposta a um feixe monocromático de raios X, cada cela unitária pode produzir um efeito de difração dos raios X para os ângulos que ocorrem interferência construtiva. No entanto, o cristal não produz a imagem difratada da cela unitária cujos raios difratados interferem destrutivamente entre si. Difratogramas de raios X mostram a intensidade da difração nos planos atômicos do material da amostra em função do ângulo de incidência. Este ângulo relaciona-se à distância entre os planos seguindo a lei de Bragg:

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \cos\theta \quad \text{equação (3)}$$

Onde: λ = comprimento de onda da radiação d = distância interlamelar
 n = número de onda θ = ângulo de incidência

Na difração de raios X, conhece-se as variáveis λ , n e θ . Desta forma, d passa ser a única incógnita. As distâncias interplanares de uma substância cristalina qualquer são características próprias do material. Desta maneira, um conjunto de valores d num difratograma identifica a o material da amostra (SILVA, 2013).



Para as argilas, os difratogramas de raios X possibilita a determinação das variações da distância interlamelar das argilas causadas por modificações térmicas ou químicas. Também é possível afirmar que o material se trata efetivamente de uma argila, bem como obter informações quantitativas e qualitativas das fases cristalinas da amostra (SILVA, 2011).

O fato de os cristais funcionarem como redes de difração para os raios X possibilita que substâncias bem cristalizadas sejam identificadas por essa radiação (SILVA, 2013).

Foi utilizado em equipamento de modelo Empyrean da marca PANalytical, com radiação Cu K α , corrente de 40 mA, tensão de 400kV com varredura de 2 a 90°, passo de 0,02 e com fenda fixa. O ensaio foi efetuado no laboratório de Sistemas Integráveis do Departamento de Engenharia de Sistemas Eletrônicos da Escola Politécnica da USP (LSI/PSI/EPUSP).

3.4.6 Fluorescência de raios X (FRX)

O teste FRX pode ser descrito como uma técnica de emissão atômica, que usa como fundamento o efeito fotoelétrico. Quando a fonte de radiação incide os raios X nos átomos da amostra, elétrons são deslocados das camadas eletrônicas mais internas. Assim, quando elétrons mais externos ocupam a vacância para estabilizar a forma excitada do átomo, uma quantidade de raios X secundários (fluorescentes) é emitida (SILVA, 2013).

A fluorescência de raios X (FRX) possibilita análises tanto qualitativas como quantitativas dos elementos presentes nas amostras. Cada elemento presente pode ser identificado por apresentar níveis discretizados e característicos de energia, assim, por meio da detecção dos raios X emitidos é possível determinar os elementos presentes. Já a análise quantitativa se baseia na intensidade da fluorescência detectada. Esta intensidade é diretamente proporcional à quantidade do elemento presente na amostra (CAETANO, 2015).

Os teores dos elementos serão determinados por análise quantitativa em amostra fundida com tetraborato de lítio anidro por comparação utilizando materiais certificados



de referência na calibração Rochas TBL. A perda ao fogo (PF) será realizada à 1.050 °C por 1 h.

O ensaio será realizado em espectrômetro por fluorescência de raios X modelo Axios Advanced, marca PANalytical no Laboratório de Caracterização Tecnológica do Departamento de Engenharia de Minas e Petróleo da Escola Politécnica da USP (PMI/EPUSP), em São Paulo, SP.

3.4.7 Área de superfície específica (BET)

A aplicação farmacêutica da bentonita está diretamente ligada com a sua alta área específica, que justifica o potencial do material na adsorção de fármacos, compostos ativos e moléculas em solução.

Os argilominerais tem a capacidade de formar dispersões submicrônicas em meio aquoso, resultando em sistemas de baixo custo e biocompatíveis com grande área de superfície e alta capacidade de inclusão (AGUZZI et al. 2007).

O teste BET permite a obtenção da área superficial do material, tamanho dos poros e capacidade de adsorção e dessorção. Para tal, o método utiliza dados referentes à adsorção de um gás, usualmente nitrogênio ou hélio, além de equações referentes ao processo de adsorção.

O ensaio será realizado em equipamento analisador de partícula Micromeritics modelo Gemini no Laboratório de Processos Cerâmicos - LPC Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais da Escola Politécnica da USP (PMT/EPUSP), em São Paulo, SP.

3.4.8 Estereomicroscopia

Foram pesadas 0,2g de cada amostra em pó, passantes em peneira # 200 mesh, colocadas em placa de vidro quadrada com 30 mm de lado e submetidas à secagem em estufa por 60 °C por 24 h. As amostras secas foram fixadas no porta-amostra do equipamento e realizada a microscopia.



A análise por microscopia óptica foi realizada em um equipamento marca Zeiss no Laboratório de Caracterização Microestrutural Hubertus Colpaert do Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais da Escola Politécnica da USP (PMT/EPUSP), em São Paulo, SP.

3.4.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) / Espectroscopia por energia dispersiva (EDS)

O microscópio eletrônico de varredura (MEV) é um dos equipamentos mais difundidos na análise de características estruturais de amostras sólidas, tanto em microescalas quanto em nanoescalas. A utilização de um feixe de elétrons de alta energia possibilita a obtenção de imagens tridimensionais e com elevada resolução, revelando com detalhes a superfície da amostra. O feixe primário gera sinais diferentes ao incidir na amostra. Estes sinais são percebidos por detectores que geram a imagem. Dentre os sinais gerados, os mais utilizados para a formação de imagens são provenientes dos elétrons retroespalhados ou dos elétrons secundários.

O microscópio eletrônico de varredura consegue analisar diversos tipos de amostra, incluindo metais, polímeros, e cerâmicas e até materiais biológicos. No entanto, amostras isolantes acumulam carga elétrica do feixe incidido, podendo gerar defeitos na imagem. Para contornar este problema, é necessário a aplicação das amostras com ouro (metalização). Assim, com o aterramento das amostras as imagens geradas não sofrem com o acúmulo de carga e o nível de emissão de elétrons secundários melhora.

Os sinais de maior interesse para formação de imagem são os elétrons secundários e retroespalhados. Conforme o feixe percorre a amostra, os sinais se alteram de acordo com a variação da superfície. Os elétrons secundários são responsáveis pela revelação deste perfil topográfico da superfície da amostra com alta resolução.

A técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV), quando voltada para análises de argilas, é usada para avaliar a microestrutura do material. Aliada à técnica de MEV, pode-se realizar uma análise química quantitativa de partículas pequenas da argila observada pelo microscópio eletrônico. A técnica de energia dispersiva de raios X (EDS)



detecta a emissão de raios X específicos de cada elemento para obter a composição química da área observada e é aplicada como técnica complementar ao MEV (SILVA, 2011).

O detector utilizado foi o Everhart-Thornley Detector (ETD), utilizado para detectar elétrons secundários e de dispersão traseira em microscópios eletrônicos de varredura.

As amostras em pó, passantes em peneira # 200 mesh, foram recobertas com uma fina camada de ouro utilizando equipamento metalizador e fixadas no porta-amostra do equipamento utilizando uma fita adesiva de carbono.

O equipamento utilizado é da marca Philips, modelo XL30 EDAX no laboratório de Microscopia e Força Atômica do Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais da Escola Politécnica da USP (PMT/EPUSP), em São Paulo, SP.



4 Resultados

Os resultados obtidos nos testes realizados e que serão apresentados a seguir, possibilitaram a análise e o aprofundamento dos estudos sobre as mudanças microestruturais e químicas da argila promovidas pela modificação ácida em condições moderadas (patente USP pendente) e pela sodificação proposta. Assim, pretendeu-se verificar sua possível aplicação na indústria farmacêutica.

Os resultados serão agrupados de maneira que para cada teste ou ensaio, serão apresentados os resultados das amostras natural, modificada com ácido, sodificada e após a incorporação com fármaco. Desta maneira, a comparação das diferenças entre as amostras para o mesmo teste será realizada de maneira mais clara.

4.1. Inchamento Foster

A bentonita sódica tem caráter hidrofílico, apresentando alta eficiência em meios aquosos como agente gelificante e possuindo alta capacidade de inchamento (COELHO, SOUZA SANTOS 2007b).

As bentonitas cálcicas, por sua vez, apresentam uma maior força coesiva entre as camadas estruturais devido à presença do cálcio. Essa interação elétrica mais intensa restringe o espaçamento lamelar da argila e limita a entrada de água (FERREIRA, 2008).

Os ensaios foram realizados em triplicata e, sendo a argila em estudo uma bentonita naturalmente cálcica, em sua condição natural apresentou valor médio de inchamento na ordem de 5ml e, após a modificação ácida um valor similar, na ordem de 4,7ml. A amostra de argila sodificada apresentou o dobro de inchamento, com uma média de 10 mL e a amostra modificada com ácido e sodificada apresentou resultado similar as amostras natural e modificada com ácido.

A Figura 14 mostra as imagens ilustrando o teste de inchamento Foster para dois tipos de amostra, enquanto a tabela 2 apresenta dos resultados obtidos nos ensaios.

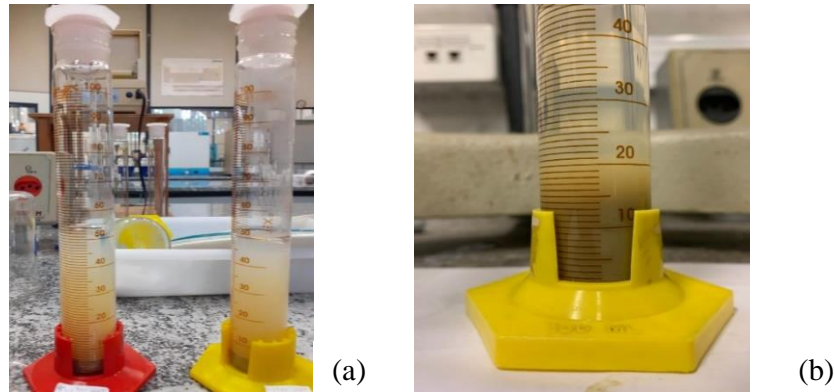


Figura 14: Imagens do teste Foster da amostra MAT (a) e do teste Foster da amostra NAT-Na (b) (Acervo do autor, 2022)

Tabela 2: Resultado do teste inchamento Foster das amostras NAT, MAT e suas respectivas amostras submetidas à sodificação proposta (Nat-Na e Mat-Na)

	Inchamento Foster							
	24 h s/ agitação (ml)				24 h c/ agitação (ml)			
	A1	A2	A3	Média	A1	A2	A3	Média
NAT	5	5	5	5	5	5,5	5	5,2
MAT	5	5	4	4,7	5	5	4	4,7
NAT-Na	10	10	10	10	10	10	10	10
MAT-Na	5	5	5	5	5	5	5	5

A seguir, na Figura 15 são apresentados na forma gráfica os resultados obtidos no ensaio, onde é possível observar um valor médio de inchamento crescente, inicialmente com argila modificada com ácido e logo após a sodificação, a argila natural e sodificada.

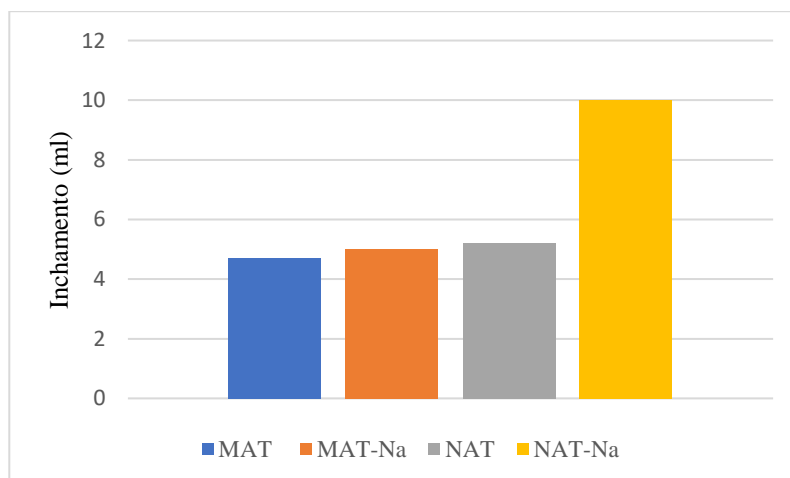


Figura 15: Gráfico comparativo com os resultados obtidos nos ensaios de inchamento Foster



Ao analisar a Figura 15, nota-se que a capacidade de inchamento da argila bentonítica cálcica é quase nula. As argilas bentoníticas cálcicas tem seu potencial de inchamento reduzido, sendo chamadas de “non-swelling clays”. Quando as propriedades de inchamento e gelificação são almejadas, recorre-se às bentonitas sódicas. Assim, de acordo com a literatura e conforme esperado, pode-se classificar o inchamento da argila como baixo (VALENZUELA, 1994; SILVA 2011).

Assim como já explanado, os resultados do teste de inchamento Foster corroboram com a capacidade de inchamento aumentada após a sodificação da argila no caso da amostra da argila natural (NAT). A capacidade de intumescimento das bentonitas sódicas é uma das principais propriedade para a indústria e pode ser observada nas amostras de argila NAT-Na, em que o inchamento mínimo foi de 10 ml/g, classificando-se como inchamento alto.

Já as amostras previamente purificadas com ácido e submetidas à sodificação proposta não obtiveram resultados satisfatórios que indicassem o sucesso na sodificação. O inchamento médio foi de 5 ml/g, sendo considerado como inchamento baixo. Tomando o teste de inchamento Foster como um dos principais indicadores da efetivação da sodificação, a caracterização das amostras MAT-Na foi interrompida.

Ainda no escopo do presente trabalho, visando a avaliação dos possíveis usos da bentonita na indústria farmacêutica, optou-se por comparar, através dos resultados das caracterizações, as amostras MAT com as amostras NAT-Na. Assim, tanto a purificação, que busca adequar a argila aos parâmetros de pureza e incrementar suas propriedades adsorptivas, como a sodificação, que busca modular a capacidade de inchamento da argila para se obter vantagens durante uma possível incorporação de fármacos, puderam ser comparadas.

Os resultados de teste de Inchamento Foster foram aderentes a literatura, que indica valores de inchamento consideravelmente maiores para bentonitas sódicas em comparação às cálcicas (BARBIERI, 2022).



4.2 Teor de Umidade

Ao analisar os resultados do ensaio de teor de umidade, realizado em triplicata, observou-se que a o valor médio de perda de água devido ao processo de secagem a 110°C por 24 horas foi maior para argila natural.

Tabela 3: Resultado do teste de teor de umidade das amostras de argila natural e modificadas, volume de água perdido após secagem

	Teor de umidade (ml)			
	A1	A2	A3	Média
NAT	0,11	0,09	0,10	0,10
MAT	0,08	0,01	0,03	0,04
NAT-Na	0,04	0,03	0,03	0,036

4.3 Limite de Plasticidade

A Figura 16 mostra o método de realização do teste de limite de plasticidade utilizando a conformação de esferas, realizado com pelo menos cinco amostras.

Além disso, uma vez atingida a forma plástica, as argilas modificadas foram conformadas com maior facilidade em esferas. Tal fato pode ser percebido na maior regularidade das esferas da argila MAT. A diferença no aspecto visual também é nítida e demonstra a alvura adquirida pela argila após o processo de modificação.



(a)



(b)

Figura 16: imagens das esferas de argila NAT (a) e esferas de argila MAT (b)

De maneira geral, as argilas modificadas demandaram uma maior quantidade de água para seu estado moldável, como mostrado na tabela 4 e na Figura 17. Já para as amostras naturais sodificadas, o aspecto visual se mostrou muito próximo da argila



natural (sem adquirir mais alvura), provavelmente pela ausência do tratamento ácido que causa a lixiviação de íons e óxidos de ferro e matéria orgânica.

A Tabela 4 apresenta o resultado teste de limite de plasticidade das amostras de argila natural e modificadas mostrado na Figura 17 na forma de histogramas.

Tabela 4: Resultado do teste de limite de plasticidade das amostras de argila natural (NAT) e modificadas com sódio (NAT-Na) e tratamento ácido (MAT), expresso em gramas de água.

Limite de Plasticidade (g _{água})						
	A1	A2	A3	A4	A5	Média
NAT	1,4	1,2	1,3	0,9	1,0	1,2
MAT	1,7	1,7	1,5	1,6	1,5	1,6
NAT-Na	1,2	1,3	1,2	1,5	1,2	1,3

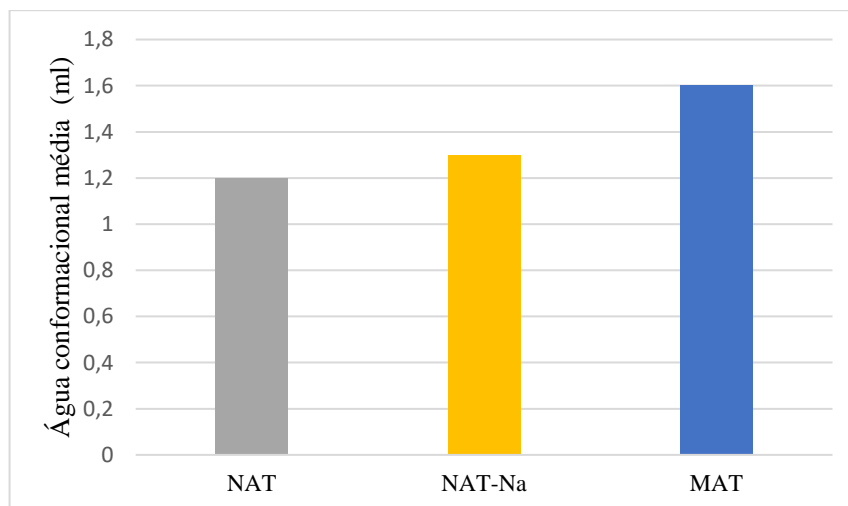


Figura 17: Gráfico comparativo com as médias dos limites de plasticidade das amostras de argila natural (NAT) e modificadas com sódio (NAT-Na) e tratamento ácido (MAT)

O resultado se mostrou aderente à literatura, que indica valores menores de limite de plasticidade para bentonitas sódicas ou policatiônicas quando comparadas a bentonitas cálcicas, que tendem a apresentar maior área específica e acesso facilitado a líquidos (COELHO, SOUZA SANTOS 2007a; BARBIERI, 2022).



4.4 Massa Específica Aparente

Apesar de levar em consideração espaços livres deixados na acomodação do pó na cavidade de medição, bem como os poros do material, a densidade aparente nos indica uma grande redução da densidade do material.

Observou-se uma redução média na massa específica aparente da argila modificada (MAT) na ordem de 25% conforme apresentado na Tabela 6 e mostrado na Figura 18.

Essa redução pode ser associada as alterações estruturais promovidas pela modificação ácida, tais como: a dissolução de cátions de Fe^+ nas camadas octaédricas, o aumento da porosidade, o aumento da área de superfície específica e a eliminação da matéria orgânica presente.

Tabela 5: Resultado do teste de volume aparente das amostras de argila natural (NAT) e modificadas com sódio (NAT-Na) e tratamento ácido (MAT)

	Volume Aparente (ml)		
	A1	A2	M
NAT	25	26	25,5
MAT	34	34	34
NAT-Na	16	17	16,5

Tabela 6: Resultado do teste de massa específica aparente das amostras de argila natural (NAT) e modificadas com sódio (NAT-Na) e tratamento ácido (MAT)

	Massa Específica Aparente (g/cm^3)		
	A1	A2	M
NAT	0,80	0,77	0,79
MAT	0,59	0,59	0,59
NAT-Na	1,25	1,18	1,34

No caso da amostra NAT-Na, a massa específica aparente se mostrou consideravelmente maior, podendo indicar um material menos poroso ou mais desagregado, em que a delaminação das lamelas durante a cura e a desagregação manual



para atingir a granulometria necessária tenha alterado a disposição da estrutura do material e contribuído para sua compactação.

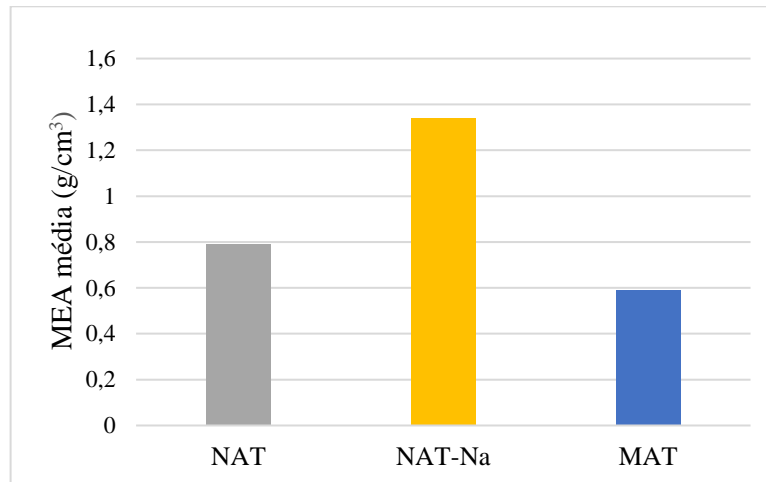


Figura 18: Gráfico comparativo com as médias das massas específicas aparentes das amostras de argila natural (NAT) e modificadas com sódio (NAT-Na) e tratamento ácido (MAT)

4.5 Difração de Raios X

Neste item serão apresentados os resultados dos ensaios DRX para a argila natural (NAT) e modificada com ácido (MAT), sodificada (NAT-Na), além da comparação das curvas, respectivamente. O espaçamento “d” para os dois picos referente ao plano (001) para a argila NAT, obteve um valor de $d_{(001)} = 15,55 \text{ \AA}$, enquanto para MAT, o espaçamento é $d_{(001)} = 14,18 \text{ \AA}$. Assim, observou-se uma pequena redução do espaço interlamelar após a ativação ácida. Já para amostra NAT-Na, o valor foi de $d_{(001)} = 10,07 \text{ \AA}$. Na Tabela 7 são apresentados os picos principais (\AA) da montmorilonita, quartzo e caulinita para todas as amostras (NAT, MAT e NAT-Na) e seus ângulos 2θ de ocorrência, estando os resultados aderentes aos reportados na literatura (VALENZUELA, 2016; BELBACHIR, 2017; COSTA, 2019).

Tabela 7: Principais picos identificados considerando-se “d” e 2θ

Amostras	NAT		MAT		NAT-Na	
	d_{001} (\AA)	2θ ($^\circ$)	d_{001} (\AA)	2θ ($^\circ$)	d_{001} (\AA)	2θ ($^\circ$)
Montmorilonita	15,55	5,73	14,18	6,22	10,07	8,76
Quartzo	3,35	26,58	3,34	26,65	3,34	26,65
Caulinita	7,24	12,21	7,22	12,24	7,20	12,27



A análise da Tabela 7 evidencia uma redução do espaço interlamelar indicado pelo $d_{(001)}$ do pico mais representativo da montmorilonita especialmente da amostra sodificada, o que pode indicar o sucesso no processo de modificação, como será discutido mais à frente. As demais fases mineralógicas presentes e identificadas nas curvas, isto é, a caulinita e o quartzo, não sofreram alterações pelas modificações propostas no que diz respeito ao deslocamento ou alargamento dos seus picos característicos.

Os padrões nas curvas de DRX estão aderentes à literatura e mostram a presença de montmorilonita para as amostras de argilas naturais e modificadas. O pico de difração mais representativo para este argilomineral ocorre em $2\theta = 5,73^\circ$ para a argila NAT, em $2\theta = 6,22^\circ$ para a argila MAT e em $2\theta = 8,76^\circ$ para a argila sodificada NAT-Na (COSTA, 2019; VALENZUELA, 2016; BELBACHIR, 2017).

A seguir, nas Figuras 19 a 21, serão apresentadas as curvas de DRX das amostras de argila NAT, MAT e NAT-Na. O eixo da intensidade dos picos é expresso em *counts* (unidade arbitrária) e o eixo x, referente ao ângulo de varredura da amostra (2θ), é expresso em graus. Alguns picos encontrados podem ser considerados como característicos de fases consideradas impurezas ou minerais acessórios. A literatura descreve a presença principalmente de quartzo e caulinita associados à montmorilonita (VALENZUELA, 2001; MARTÍN, 2021).

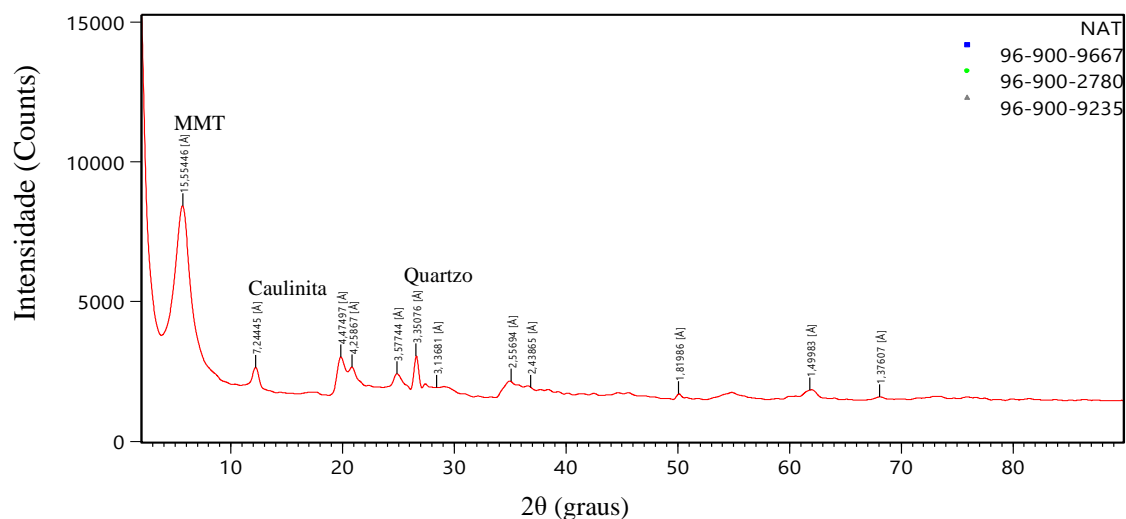


Figura 19: Curva de DRX, argila natural (NAT)

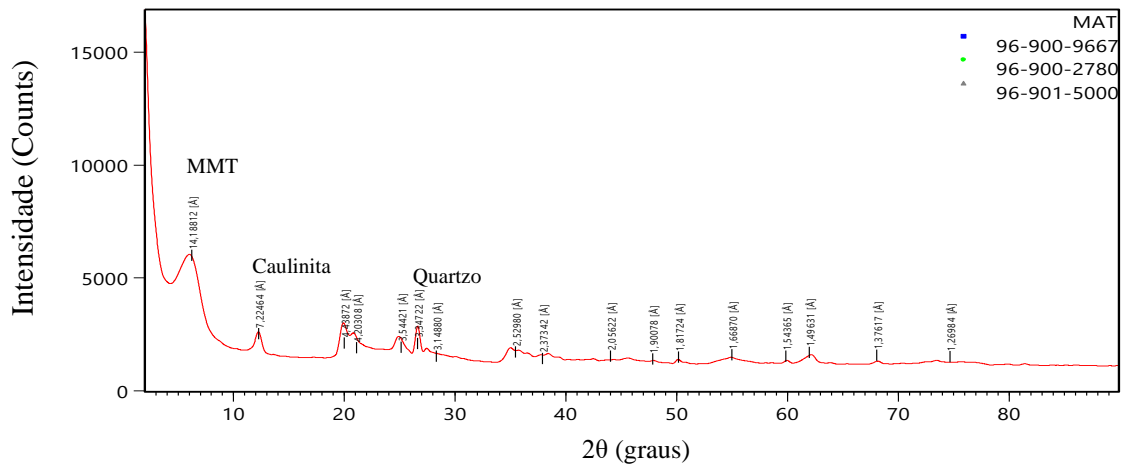


Figura 20: Curva de DRX, argila modificada com ácido (MAT)

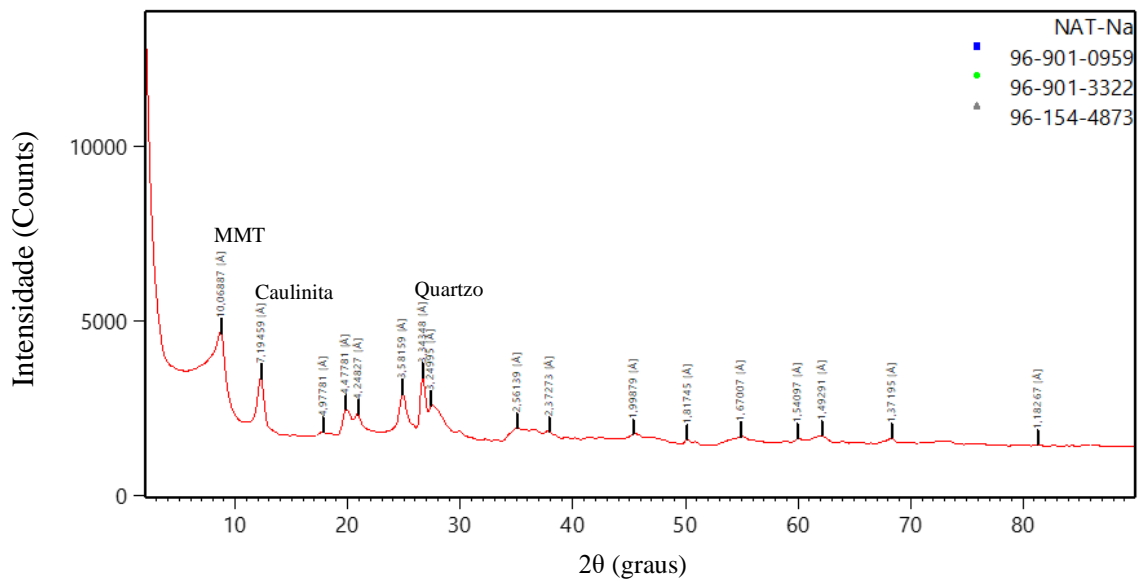


Figura 21: Curva de DRX, argila sodificada (NAT-Na)

A seguir, na Figura 22, são apresentadas as curvas de DRX das amostras de argila NAT, MAT e NAT-Na sobrepostas de modo a permitir uma melhor comparação do efeito das modificações realizadas. É possível verificar o deslocamento dos picos principais da montmorilonita para ângulos (2θ) maiores, além de uma perda de intensidade.

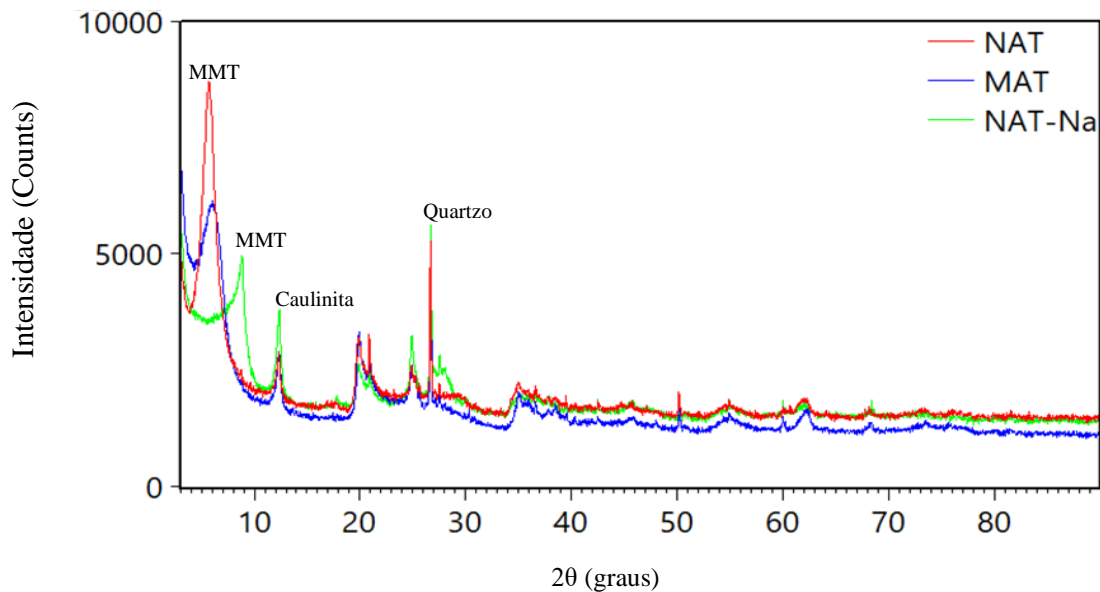


Figura 22: Curvas de DRX sobrepostas, amostras NAT, MAT e NAT-Na

Ainda analisando as curvas, é possível verificar que a modificação ácida em condições moderadas tende purificar a argila sem destruir completamente a estrutura da montmorilonita, sendo possível relacionar a destruição das folhas octaédricas e das bordas dos cristais previstas às mudanças observadas no pico de montmorilonita da amostra MAT.

No caso da sodificação, houve uma descaracterização significativa do pico característico da montmorilonita considerando aspectos como intensidade, alargamento e deslocamento do pico. O resultado pode indicar que a sodificação provocou, para além do inchamento quando hidratada, uma delaminação completa de parte da estrutura da montmorilonita causando perda de cristalinidade. Além disso, o decréscimo do espaço interlamelar da amostra NAT-Na em relação a amostra NAT pode ter sido influenciado pela troca de cátions como Ca^{2+} e Mg^{2+} por Na^+ , que apresenta menor raio atômico (BELBACHIR, 2017).

As Figuras 23 e 24 mostram as curvas de DRX referentes às amostras que passaram pela incorporação de fármaco proposta, sobrepostas às curvas das suas respectivas amostras de origem. Pode-se, assim, realizar a comparação de possíveis alterações provenientes da adição do Carvedilol. Observa-se que as curvas referentes às



amostras MAT e MAT/CV apresentam muita aderência, apenas se diferenciando na intensidade do pico principal da montmorilonita. Para a amostra MAT, o pico ocorreu em $2\theta = 6,22^\circ$ ($14,18 \text{ \AA}$) enquanto para a MAT/CV, em $2\theta = 6,19^\circ$ ($14,24 \text{ \AA}$).

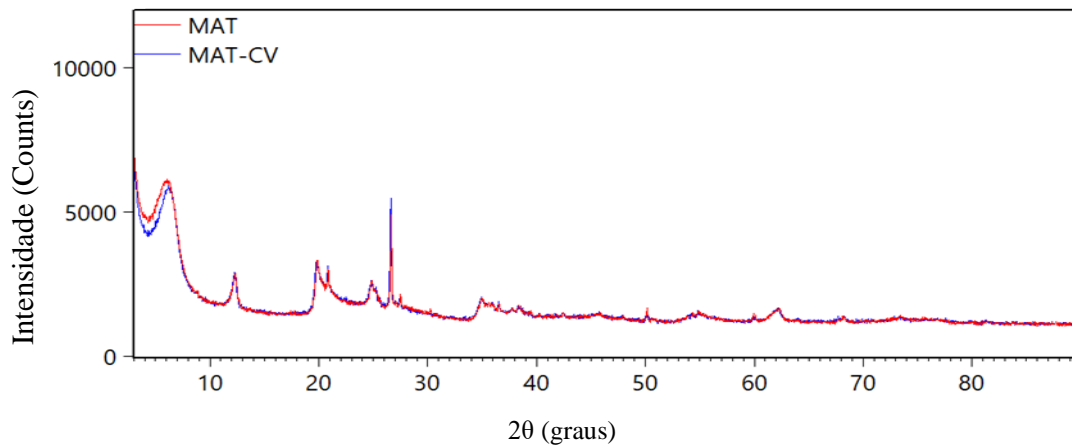


Figura 23: Curvas de DRX das amostras MAT e MAT/CV

Na Figura 24, as curvas referentes às amostras NAT-Na e NAT-Na/CV também são coincidentes, a não ser pelo deslocamento do pico principal da montmorilonita. Para a amostra NAT-Na, o pico ocorreu em $2\theta = 8,76^\circ$ ($10,07 \text{ \AA}$) enquanto para a NAT-Na/CV, em $2\theta = 7,10^\circ$ ($12,71 \text{ \AA}$). Observa-se ainda um alargamento do pico na amostra com o fármaco, que pode ser um indicativo do sucesso da incorporação do mesmo à argila.

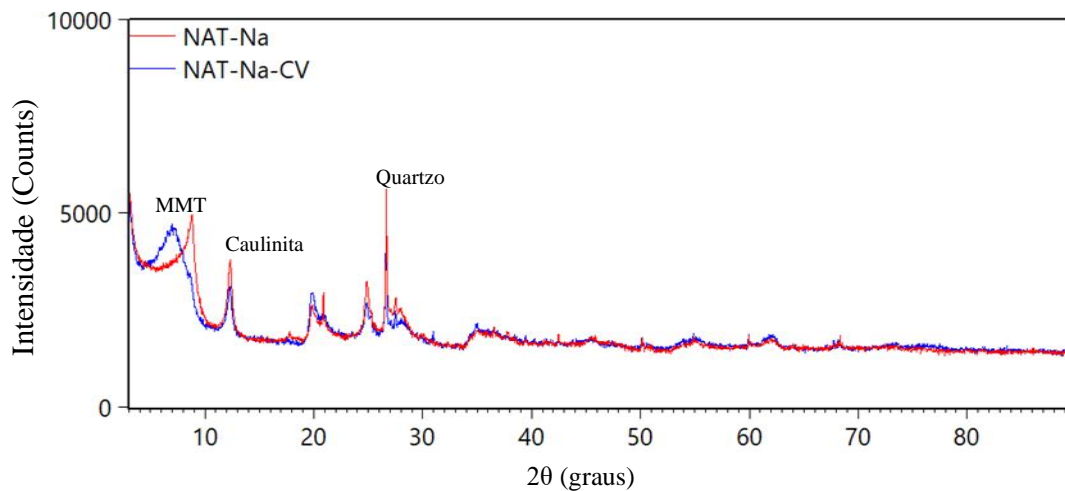


Figura 24: Curvas de DRX das amostras NAT-Na e NAT-Na/CV



As análises das curvas de DXR das amostras de argila antes e após a incorporação do fármaco (Carvedilol), mostram aumento do espaçamento basal após a incorporação farmacêutica, além do alargamento e decréscimo do pico referente à montmorilonita, podendo indicar uma intercalação desordenada do fármaco (LAKSHMI, 2010; SANTHINI, 2018). Por fim, foi possível observar as mudanças estruturais causadas pelas modificações propostas. O tratamento ácido provocou alterações principalmente no pico referente a montmorilonita como previsto, mas sem destruir a estrutura do material por completo. A sodificação promoveu uma alteração mais drástica na estrutura lamelar da montmorilonita evidenciada pelo achatamento e deslocamento o pico principal. As duas amostras modificadas (MAT e NAT-Na) apresentaram aumento do espaçamento basal após a incorporação de fármaco, indicando uma possível alocação das moléculas do Carvedilol no espaço interlamelar.

4.6 Fluorescência de raios X (FRX)

Os resultados da análise química por meio do FRX são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Resultados FRX para as argilas natural (NAT) e modificada (MAT), expressos em percentagem de óxidos

Amostras	NAT	MAT
Óxidos	(%)	(%)
SiO ₂	50,60	57,80
Al ₂ O ₃	21,40	19,90
Fe ₂ O ₃	9,68	6,56
MnO	0,08	<0,05
MgO	2,48	1,00
CaO	0,59	<0,1
K ₂ O	1,31	0,86
TiO ₂	1,25	1,44
P ₂ O ₅	0,06	<0,05
Cr ₂ O ₃	0,01	0,01
ZrO ₂	0,01	0,01
PF	12,70	13,10
TOTAL	100,00	100,00



Observa-se que as principais mudanças são notadas na alteração dos teores dos óxidos de alumínio e óxidos de sílica, além da redução do teor de óxido de ferro. Essa redução foi na ordem de 60% para o MgO, de 7% para Al₂O₃ e de 32 % para o Fe₂O₃. A redução do teor de Al₂O₃ pode estar relacionada com a lixiviação dos cátions presentes na camada octaédrica, principalmente do Al³⁺. Analogamente, a diminuição do teor de outros óxidos metálicos como o Fe₂O₃ e MgO, pode ser resultado da migração de íons da folha octaédrica e posterior remoção após a ativação ácida (MAGED, 2020).

Os resultados apresentados mostraram aderência com a literatura. A não detecção de teores de CaO após o tratamento ácido podem evidenciar um dos efeitos esperados do ataque ácido, uma vez que a troca catiônica interlamelar dos cátions Ca²⁺ por H⁺ (ou cátions hidroxônio H₃O⁺) é acarretada pela purificação ácida (TEIXEIRA-NETO, 2009).

O aumento do teor do SiO₂ pode significar a preservação das folhas tetraédricas frente ao ataque ácido somado à diminuição dos teores de outros óxidos dissolvidos e lixiviados pelo ataque ácido.

De maneira geral, os resultados obtidos estão de acordo com a literatura e evidenciam a troca de cátions promovida pela ativação ácida, bem como a redução de óxidos e metais pela dissolução e lixiviação destes. Além disso, indicam a preservação do centro do cristal.

4.7 BET

A análise BET indicou uma área superficial específica (SSA) de 77,28 m²/g para a argila natural (NAT) e 196,99 m²/g para argila modificada. Ou seja, um aumento de 155% na SSA.

O aumento da área superficial específica está de acordo com a literatura. Algumas alterações morfológicas de interesse ocorrem com a ativação ácida. A desorientação das arestas e bordas das lamelas abrem os extremos das folhas, que se tornam mais flexíveis. Há também a substituição dos cátions trocáveis originais por H⁺, principalmente. Além



disso o diâmetro de poros aumenta, tornando mais o volume interno mais propício para a adsorção de líquidos e gases (COELHO, SOUZA SANTOS 2007a).

Além disso, o alto percentual de aumento da área superficial específica pode ser consequência do aumento da quantidade de poros de menor diâmetro originados do alto teor de montmorilonita obtido pela purificação (SHAH, 2021).

4.8 Estereomicroscopia

A seguir são mostradas as imagens obtidas por microscopia óptica, com aumento de 5 vezes, nas Figuras 25 a 27.



Figura 25: microscopia óptica da argila natural (NAT) com aumento de 5x



Figura 26: microscopia óptica da argila natural (MAT) com aumento de 5x



Figura 27: microscopia óptica da argila natural (NAT) com aumento de 5x



Comparando as Figuras 25 e 26, observa-se uma alteração evidente no aspecto visual da argila, principalmente na sua coloração mais clara e na menor presença de inclusões e impurezas. A ativação ácida promove um clareamento da argila ao dissolver os cátions de ferro na folha octaédrica assim como as impurezas minerais como calcita e gipsita, estando de acordo com a literatura (COELHO, SOUZA SANTOS 2007a; BASTOS ANDRADE et al. 2014).

Observando a Figura 27 que mostra a imagem de uma amostra natural sodificada, percebe-se que, apesar de uma menor presença de inclusões do que as da Figura 24 (NAT), ainda existem partículas relativamente grandes comparadas à matriz homogênea bege relativa à argila bentonítica. O descarte da água após a decantação no processo de sodificação, pode ter ajudado na lixiviação de impurezas para que o aspecto visual tenha mudado em comparação à amostra natural, mas permanecendo com mais inclusões e coloração mais escura do que a mostra purificada com ácido.

A caracterização por microscopia ótica permitiu avaliar o impacto das modificações no aspecto visual das amostras após as modificações propostas, tendo como resultados principais uma maior alvura da amostra tratada com ácido, bem como a menor presença de inclusões e impurezas visíveis a olho nu.

4.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) / Espectroscopia por energia dispersiva (EDS)

As Figuras 28 a 30 apresentam as microscopias referentes à argila natural (NAT) com respectivos aumentos de 1.000, 10.000 e 35.000 vezes onde é possível observar a morfologia lamelar no formato com diferentes tamanhos de partículas aglomeradas.

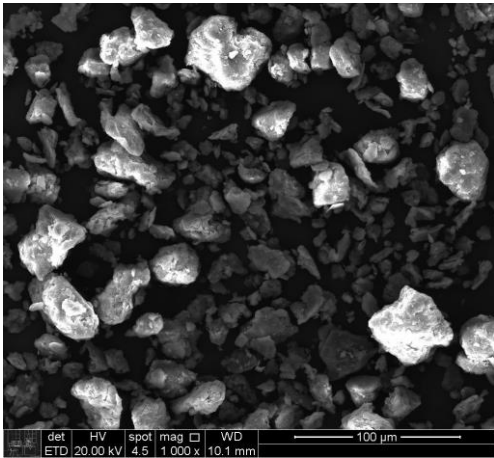


Figura 28: microscopia argila natural (NAT) aumento 1.000x

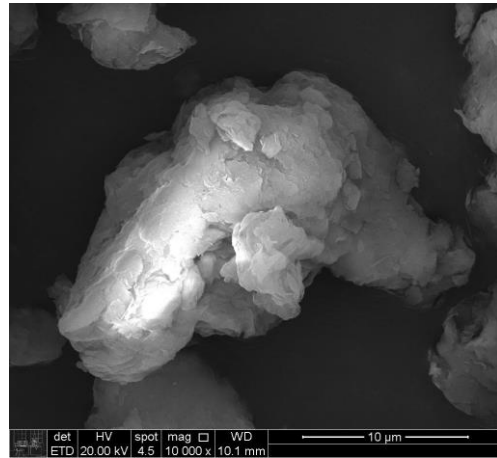


Figura 29: microscopia argila natural (NAT) aumento 10.000x

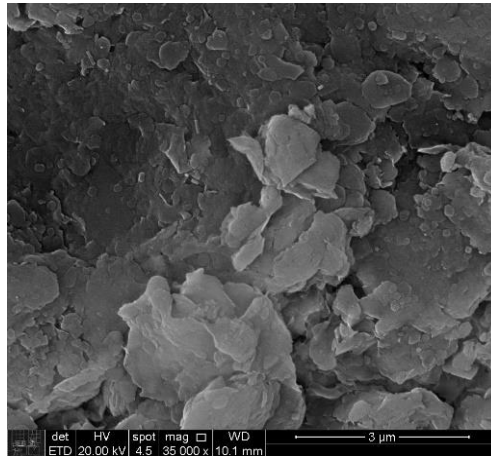


Figura 30: microscopia argila natural (NAT) aumento 35.000x

As Figuras 31 a 33 apresentam as microscopias referentes à argila modificada (MAT) são apresentadas, com respectivos aumentos de 1.000, 10.000 e 35.000 vezes. É possível observar que as micrografias das argilas modificadas apresentam poucas diferenças quando comparadas à micrografia da argila natural. De maneira mais evidente, as folhas dos planos que compõe o argilomineral podem ser observados na Figura 29.

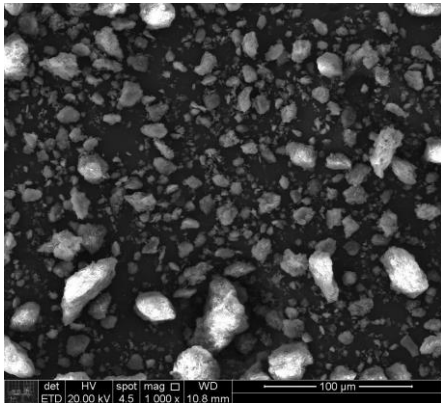


Figura 31: microscopia argila modificada (MAT) aumento 1000x

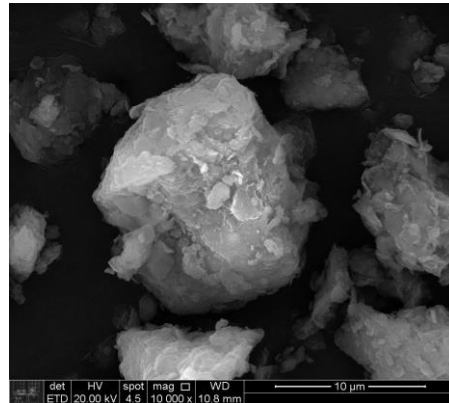


Figura 32: microscopia argila modificada (MAT) aumento 10.000x

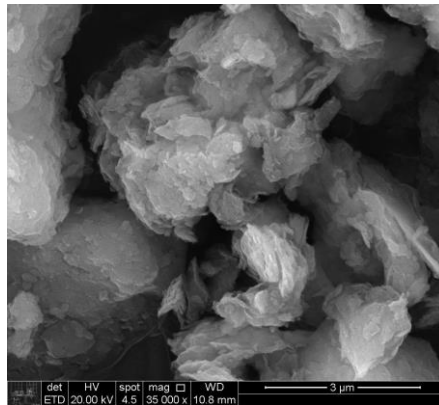


Figura 33: microscopia argila modificada (MAT) aumento 35.000x

As imagens das microscopias das argilas naturais e com os tratamentos ácidos e sódicos são aderentes com a literatura. A morfologia lamelar é possível de ser verificada em todas as amostras, sendo a argila NAT a mais aglomerada. A amostra tratada com ácido apresenta uma estrutura consideravelmente mais aberta, possivelmente devido a destruição parcial das folhas octaédricas, além de uma menor presença de partículas pequenas pela provável dissolução causada pelo ácido (BASTOS ANDRADE, 2014).

As pequenas inclusões cuja ocorrência diminuiu após o ataque ácido podem ser atribuídas a minerais acessórios ou impurezas minerais como o quartzo (BERTOLINI, 2010).



As Figuras 34 a 36 apresentam as microscopias referentes à argila sodificada (NAT-Na) são apresentadas, com respectivos aumentos de 1.000, 10.000 e 35.000 vezes.

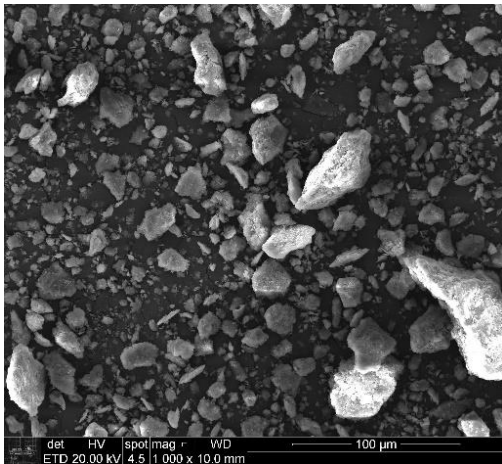


Figura 34: microscopia argila sodificada (NAT-Na) aumento 1000x.

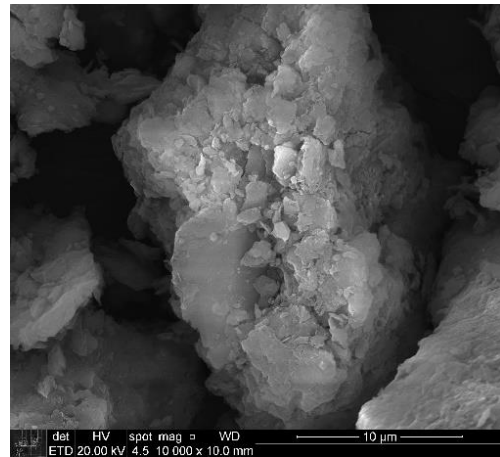


Figura 35: microscopia argila sodificada (NAT-Na) aumento 10.000x.

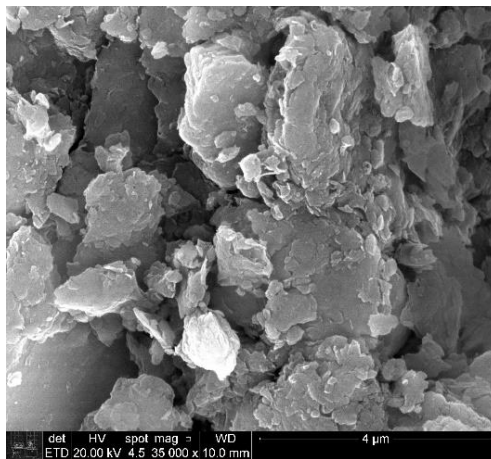


Figura 36: microscopia argila sodificada (NAT-Na) aumento 35.000x

Observe-se que amostra de argila sodificada apresenta uma presença significativa de pequenas partículas, o que pode ser explicado pela ausência do ataque ácido na amostra, além de uma estrutura mais irregular e desorganizada, provavelmente devido a delaminação parcial das folhas da montmorilonita. A delaminação observada pode ser associada ao processo de sodificação que ainda promoveu o incremento da capacidade de inchamento da argila.



A seguir são apresentados os resultados da técnica complementar de espectroscopia por energia dispersiva (EDS), em que são apresentados os espectros detectados para cada amostra (bentonita natural e bentonita modificada), assim como as tabelas com os resultados semi-quantitativos que indicam a presença de elementos químicos específicos e de óxidos metálicos.

Tanto os espectros quanto as tabelas referem-se a área selecionada indicada junto ao gráfico de cada amostra.

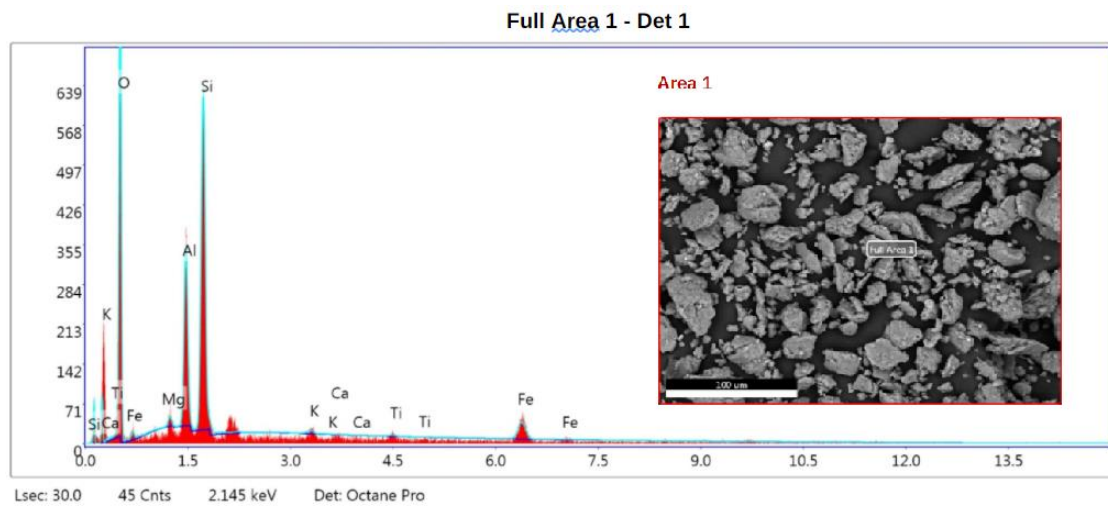


Figura 37: Espectro do EDS da argila NAT para área 1 analisada

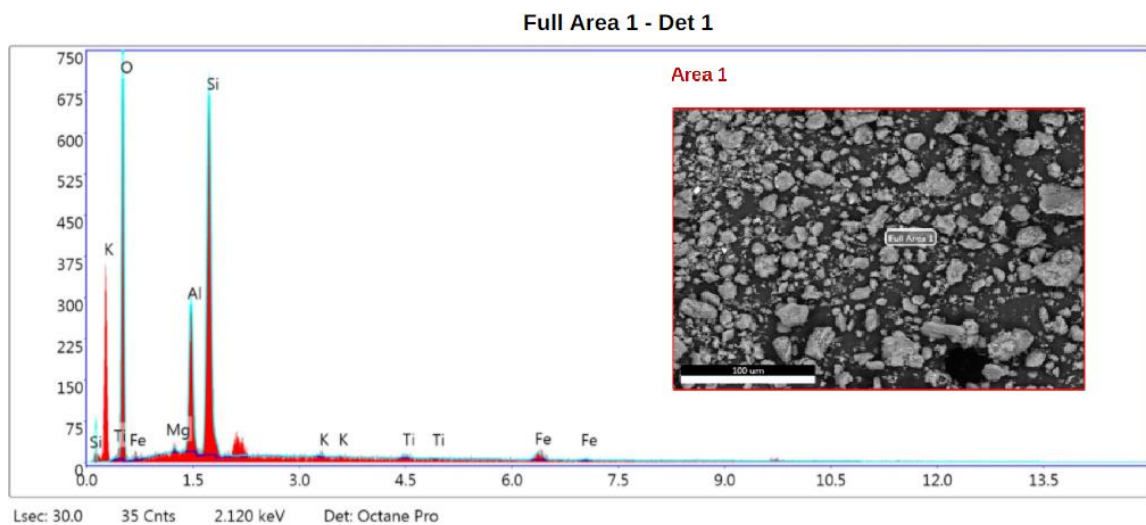


Figura 38: Espectro do EDS da argila MAT para área 1 analisada

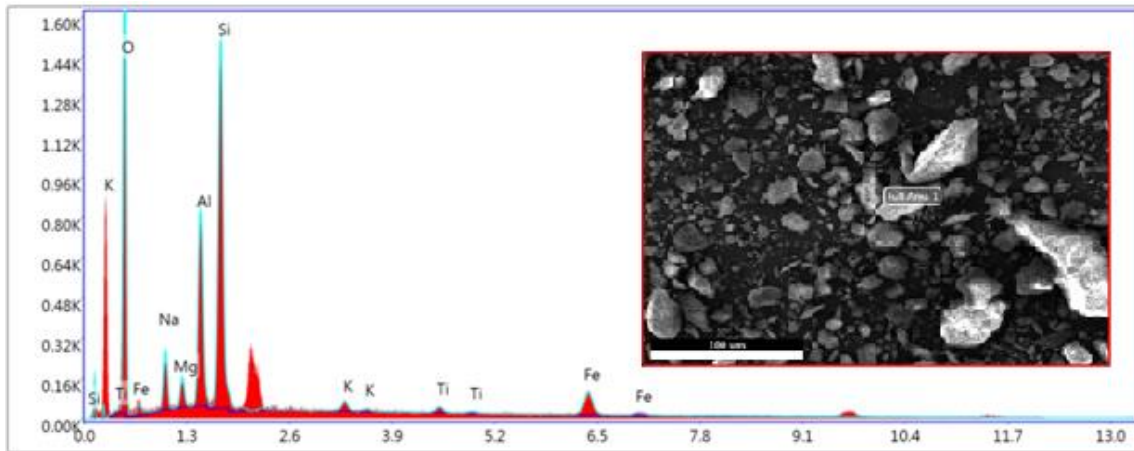


Figura 39: Espectro do EDS da argila NAT-Na para área 1 analisada

Tabela 9: Resultado da análise elementar semiquantitativa por EDS das amostras NAT, MAT e NAT-Na (% p/p)

Amostra	O	Mg	Na	Al	Si	K	Ca	Ti	Fe	Total (%)
NAT	52,49	0,94	-	12,99	25,87	0,45	0,06	0,26	6,94	100
MAT	55,49	0,51	-	11,29	28,60	0,34	-	0,71	3,07	100
Nat-Na	45,91	2,35	6,24	12,42	23,90	1	-	0,95	7,23	100

Tabela 10: Resultado da análise de óxidos semiquantitativa por EDS das amostras NAT, MAT e NAT-Na (% p/p)

Amostra	MgO	Al ₂ O ₃	SiO ₂	K ₂ O	CaO	TiO ₂	FeO	Total %
NAT	1,57	26,48	61,13	0,57	0,07	0,43	9,74	100
MAT	0,80	23,53	69,55	0,44	-	1,27	4,43	100

Analisando os resultados de EDS apresentados nas tabelas 9 e 10 das amostras NAT e MAT, observa-se uma diminuição da quantidade de ferro e de óxido de ferro. O mesmo pode ser observado para outros óxidos metálicos como o óxido de alumínio (Al₂O₃) e o óxido de magnésio (MgO). Em contrapartida, o valor referente a quantidade de SiO₂ aumenta ao compararmos o EDS da argila natural com a argila modificada. Isso



pode indicar a conservação das folhas tetraédricas de silício, pois ao sofrer perda de outros elementos, óxidos e matéria orgânica, a bentonita passa a ter uma maior porcentagem em massa do elemento Si e do SiO₂.

O referido aumento na representatividade do Si e do SiO₂ indicado pelo acréscimo em seus teores também mostra concordância com a literatura. Apesar do ataque ácido moderado poder resultar em uma leve dissolução superficial nas bordas das folhas octaédricas (evidenciada pela diminuição dos teores de Al e Al₂O₃ e de cátions possivelmente dissolvidos e lixiviados como Mg²⁺, Al³⁺, Fe³⁺ ou Fe²⁺), há preservação do centro do cristal (COELHO, SOUZA SANTOS 2007 b).

Os resultados apresentados se mostraram de acordo com a literatura. A não detecção de teores de cálcio e de CaO após o tratamento ácido podem evidenciar uma aderência aos efeitos esperados do ataque ácido, uma vez que a troca catiônica interlamelar dos cátions Ca²⁺ por H⁺ (ou cátions hidroxônio H₃O⁺) é um dos efeitos da purificação ácida (TEIXEIRA-NETO, 2009).

A detecção da presença de sódio apenas na amostra NAT-Na na tabela 9 é coerente ao tratamento de sodificação aplicado. As demais amostras comparadas na tabela 9 tanto não passaram por sodificação. Já os teores de cálcio nulos para as amostras MAT e NAT-Na evidenciam que ambas as modificações provocam a troca dos cátions interlamelares, sendo a ativação ácida responsável pela troca por íons H⁺ e a sodificação por íons de Na⁺ justificando a presença de teores de sódio na amostra NAT-Na.

Vale ressaltar que os teores de Fe apresentados pela amostra NAT-Na são comparáveis aos teores da argila natural (NAT) uma vez que ambas não passaram pela acidificação e lavagem capaz de dissolver e lixiviar cátions e óxidos ferrosos.

As amostras de argila que seguiram para incorporação com o fármaco Carvedilol também foram caracterizadas por MEV/EDS. As Figuras 40 a 42 apresentam as microscopias referentes à argila natural sodificada e incorporada com fármaco (NAT-Na/CV) com respectivos aumentos de 1.000, 10.000 e 35.000 vezes.

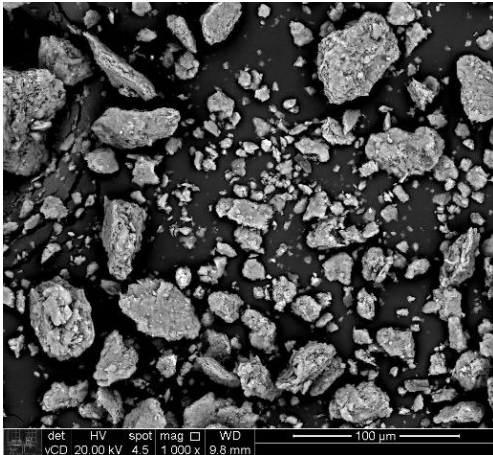


Figura 40: microscopia NAT-Na/CV
aumento 1000x.

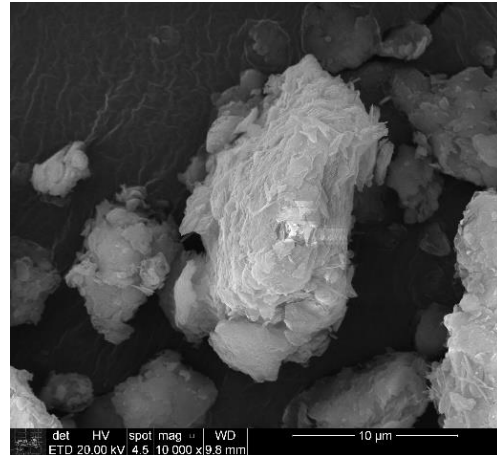


Figura 41: microscopia NAT-Na/CV
aumento 10.000x.

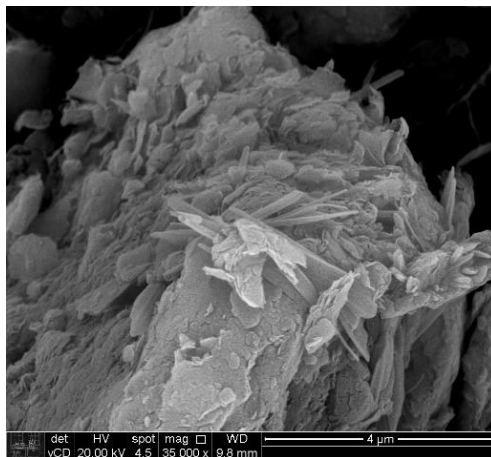


Figura 42: microscopia NAT-Na/CV
aumento 35.000x

As Figuras 43 a 45 apresentam as microscopias referentes à argila modificada incorporada com fármaco (MAT/CV) com respectivos aumentos de 1.000, 10.000 e 35.000 vezes.

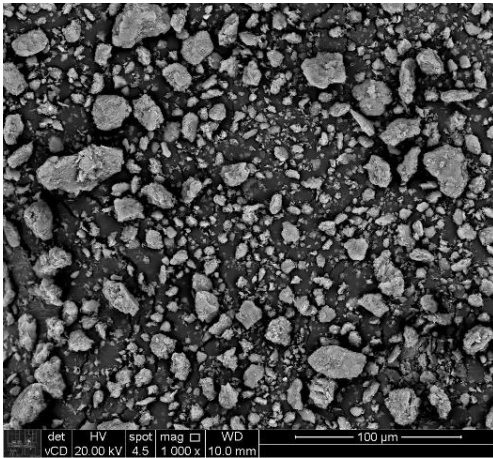


Figura 43: microscopia MAT/CV aumento 1000x.

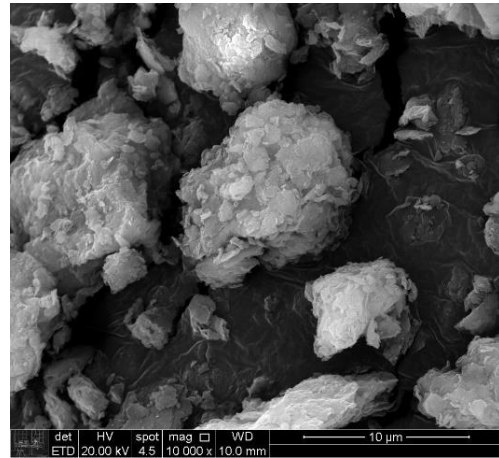


Figura 44: microscopia MAT/CV aumento 10.000x.

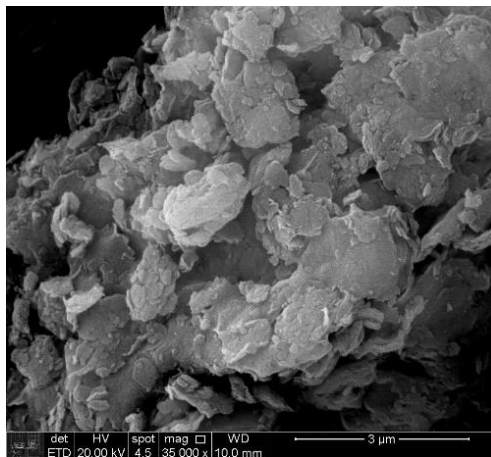


Figura 45: microscopia MAT/CV aumento 35000x

A comparação das Figuras 42 e 45 referentes às microscopias das amostras NAT-Na/CV e MAT/CV, respectivamente, possibilita uma visualização clara da característica lamelar da montmorilonita. No entanto a presença de partículas em formato de agulhas na imagem 42, destoa da morfologia de qualquer mineral acessório ou impureza esperada em argilas bentoníticas.

Levando em consideração que os cristais tubulares estão presentes em uma amostra sodificada, pode-se atribuir tais inclusões com tal morfologia aos cristais de carbonato de sódio usados para o beneficiamento sódico, ou a outros sais precipitados advindos da associação dos ânions carbonato com outros cátions presentes na suspensão de argila durante a sodificação (QUEREDA, 2011).



Outra hipótese que justifique a presença dos cristais tubulares, é a presença de atapulgita (ou paligorsquita), cuja ocorrência associada a argilominerais esmectíticos já foi reportada em bentonitas provenientes do nordeste do Brasil (COELHO, SOUZA SANTOS 2007a).

A ausência destas mesmas inclusões pontiagudas nas microscopias das demais amostras é, provavelmente, explicada pela falta de representatividade da técnica de MEV em relação a amostra como um todo.

A seguir são apresentados os resultados da técnica complementar de Espectroscopia por energia dispersiva (EDS), em que são apresentados os espectros detectados para as amostras incorporadas com fármaco (NAT-Na/CV e MAT/CV) assim como as tabelas com os resultados quantitativos que indicam a presença de elementos químicos.

Tabela 11: Comparação dos valores quantitativos da presença de óxidos nas amostras NAT e MAT (% p/p)

Amostra	O	Mg	Na	Al	Si	K	Ca	Ti	Fe	Total
Nat-Na/CV	49,91	1,30	3,89	12,42	24,67	0,72	-	-	7,09	100
MAT/CV	51,48	1,26	-	12,12	28,18	0,66	-	0,78	4,25	100

Observando a Tabela 11, é possível perceber que, assim como as amostras antes de incorporação de fármaco, as amostras NAT-Na/CV e MAT/CV apresentam teores de cálcio nulos, reforçando a ocorrência da troca dos cátions interlamelares. Vale ressaltar que a amostra NAT-Na/CV além de apresentar teor de sódio não nulo, também apresenta maior quantidade de ferro, devido à ausência de processo que purifique a argila.

Em suma, o ensaio de MEV/EDS permitiu a observação da estrutura lamelar do argilomineral em todas as amostras, bem como a possível presença de cristais de minerais acessórios ou provenientes do agente sodificante para a amostra sodificada. A análise química semiquantitativa EDS evidenciou a troca catiônica causada tanto pela sodificação como pela ativação ácida, bem como a destruição parcial da camada



octaédrica para a amostra purificada com ácido. Para todos os resultados de EDS, a proporção entre o óxido de silício e o óxido de alumínio se manteve muito próxima a 1/3, indicando a predominância da montmorilonita.



5 Conclusões

Neste trabalho foi realizada a modificação de uma bentonita nacional por dois processos distintos, avaliando-se os efeitos dessas duas modificações, isto é, a ativação ácida e a sodificação, nas propriedades da argila.

As caracterizações das amostras *in natura* e modificadas permitiram avaliar as alterações microestruturais e propriedades de interesse para utilizar a argila como excipiente farmacêutico.

Foram realizadas a incorporação do fármaco Carvedilol nas amostras estudadas e as caracterizações preliminares dos nanosistemas.

Dessa forma, as conclusões deste trabalho são:

➤ O tratamento ácido promoveu a purificação da bentonita e a clarificou. As técnicas de análise química (EDS e FRX) permitiram observar a diminuição dos teores de óxido de alumínio e de outros óxidos metálicos, principalmente do óxido de ferro, associada ao aumento dos teores de óxido de silício, indicando a preservação das folhas tetraédricas na amostra tratada com ácido que foi corroborada com os resultados de DRX e MEV.

➤ A modificação da argila pelo tratamento ácido em condições moderadas mostrou-se eficaz para o aumento da SSA da bentonita, incrementando-a em 155%. Essa é uma propriedade de interesse especialmente para a indústria farmacêutica.

➤ O teste de inchamento Foster indicou a ausência de inchamento nas amostras natural e purificadas com ácido, em oposição ao comportamento da amostra de bentonita sodificada, conforme esperado.

➤ A troca catiônica para a amostra sodificada também foi evidenciada pela detecção de teores relativos ao sódio antes nulos observados nos resultados de FRX e EDS.

➤ Os picos característicos do plano basal (001) da montmorilonita indicam uma leve retração do espaço interlamelar para a amostra tratada com ácido e um aumento no mesmo



espaço basal após a incorporação com fármaco, podendo indicar a intercalação de moléculas.

➤ Para a amostra sodificada, houve uma maior alteração do pico característico do plano basal (001) da montmorilonita, podendo indicar algum grau de delaminação das folhas. No entanto, após a incorporação com carvedilol, o espaço basal cresceu consideravelmente, podendo indicar uma intercalação mais efetiva das moléculas de fármacos.

Por fim, os resultados obtidos indicam que argila modificada pelo ataque ácido em condições moderadas pode ser uma alternativa atrativa a ser utilizada como matéria-prima para produtos de alto valor agregado, especialmente na indústria farmacêutica. Uma caracterização mais aprofundada com análises térmicas, FTIR e UV-VIS é necessária para garantir e avaliar quantitativamente a capacidade de incorporação do fármaco nas amostras.



6 Referências Bibliográficas

AGUZZI, C *et al.* Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. *Applied Clay Science*, v 36, p 22-36, 2007.

AMORIM, L.V *et al.* Comportamento reológico de dispersões de argilas bentoníticas: efeitos do tipo de ferramenta, velocidade e tempo de agitação, *Cerâmica*, v 48, pg 308-312, 2002.

BARBIERI, D *et al.* Calcium bentonite and sodium bentonite as stabilizers for roads unbound. *Cleaner Engineering and Technology*, v 6, p 100372, 2022.

BASTOS ANDRADE, C.G. Bentonitas Brasileiras Submetidas à ataques Ácidos Leves Visando Uso Industrial. Tese de Doutorado. Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, 2016.

BASTOS ANDRADE, C.G.; FERMINO, D.M.; FERNANDES, M.G.; VALENZUELA-DIAZ, F.R. Industrial use of brazilian bentonite modified by mild acid attack. In: 146th TMS, San Diego, CA, EUA, 2017.

BASTOS ANDRADE, C.G.; MATOS, C.M.; JUSTO, V.F.; VALENZUELA, M.G.S; VALENZUELA DIAZ, F.R.; VOLZONE, C. Evaluation of the effect of acid treatment on white bentonite. In: 69^o Congresso Anual da ABM, São Paulo, SP, Brasil, 2014.

BELBACHIR, I.; MAKHOUKHI, B. Adsorption of Bezathren dyes onto sodic bentonite form aqueous solutions. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, v.75, p. 105–111, 2017.

BERTOLINO, L.C.; LUZ, A.B.; TIMÓTEO, D.M.O.; TONNESEN, D.A. & PEÇANHA, E.R. Caracterização Mineralógica e Estudos de Beneficiamento da Bentonita de Pedra Lavada – PB. In: II Simpósio de Minerais Industriais do Nordeste, Campina Grande, PB, Brasil, 2010.

CAETANO, E. H. Caracterização Mineralógica de Argilas Bentoníticas. 2015. Tese de Mestrado, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2015

COELHO, A.C.V.; SANTOS, P.S.; SANTOS, H. S. Argilas Especiais: O que são, Caracterização e Propriedades. *Química Nova*, v.30 n.1, p.146-152, 2007(a).

COELHO, A.C.V.; SANTOS, P.S.; SANTOS, H. S. Argilas especiais: argilas quimicamente modificadas – uma revisão. *Química Nova*, v.30 n.5, p.1282-1294, 2007(b).

COSTA, F.N. Remoção de Corante Índigo Remanescente no Efluente Têxtil da Bioestonagem por Adsorção com Bentonita Sódica Comercial e Avaliação do Reuso da



Água. Tese (Doutorado), Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

DNPM – DEPARTAMENTO NACIONAL DE PRODUÇÃO MINERAL. Sumário Mineral, Brasília, 2014.

DORNELAS, C.B *et al.* Avaliação de bentonita sódica purificada e bentonita sódica intercalada como promotores de dissolução de Clorpropamida em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 29, n.2, p. 151-160, 2008.

FERREIRA, H. C.; SILVA, A. R. V. Argilas bentoníticas: conceitos, estruturas, propriedades, usos industriais, reservas, produção e produtores/fornecedores nacionais e internacionais. *Revista Eletrônica de Materiais e Processos*, v 3.2, pg. 26-35, 2008

GRIM, R.E. *Clay Mineralogy*, 2nd Ed., McGraw-Hill, New York, EUA, 1968.

GRIM, R.E. *Technical properties and applications of clays and clay minerals*. International Clay Conference, Madri, Espanha, 1972.

GUGGENHEIM, S.; MATIN, R.T. Definition of Clay and Clay Minerals: Joint Report Of The AIPEA And CMS Nomenclature Committees. *Clay Minerals*, V. 30, pg. 257-259, 1995.

GÜLER, C. SAKA, E.E. The effects of electrolyte concentration, ion species and pH on the zeta potential and electrokinetic charge density of montmorillonite. *Clay Minerals*, v.41, pg.853-861, 2006.

HAMED, R *et al.* pH-Dependent Solubility and Dissolution Behavior of Carvedilol - Case Example of a Weakly Basic BCS Class II Drug. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 17, No. 2, 2016.

LAGALY, G. Pesticide-clay interactions and formulations. *Applied Clay Science*, V 18, p. 205-209, 2001.

LAKSHMI, M.S *et al.* Carvedilol/montmorillonite: Processing, characterization and release studies. *Applied Clay Science*, v. 48, p. 589-593, 2010.

LIRA, L.M. Avaliação de sistemas nanoparticulados baseados em bentonita sódica purificada como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta. Tese de Mestrado – UFRJ, Rio de Janeiro, 2004.

MAGED, Ali *et al.* Characterization of activated bentonite clay mineral and the mechanisms underlying is sorption for ciprofloxacin from aqueous solution. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 27, p. 32980-32997, 2020.



MARTÍN, S.A *et al.* Hosting of the antibiotic Vancomycin by bentonite: Characterization and slow release study. *Applied Clay Science*, V 202, p. 105965, 2021.

NAIK, S. P.; BROOKS, D. D. Surface Active Sites and Textural Features of Bleaching Clays. *In: Bailey's Industrial Oil and Fat Products*. Wiley, 2020. p. 1–14.

PAIVA, L. B.; MORALES, A. R.; DIAZ, F. R. V. Argilas organofílicas: características, metodologias de preparação, compostos de intercalação e técnicas de caracterização. *Cerâmica*, V 54, pg. 213-226, 2008.

PARK, J.H *et al.* Application of montmorillonite in bentonite as a pharmaceutical excipient in drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, Dordrecht, v. 46, n. 4, p. 363-375, 2016.

PICCININI, C.A. Estudo do comportamento eletroforético e reológico de argilas em meio aquoso para processamento eletroforético de barbotinas. 2013. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2013.

QUEREDA, F *et al.* Uso de Carbonato de Sódio como Ligante em Composições de Placas Cerâmicas. *Cerâmica Industrial*, v 16, n 2, 2011.

RESENDE, D.K *et al.* Estudo do Processo de Intercalação via Solução PVP-Bentonita. A Avaliação da Influência do Tempo Reacional, da Proporção de Polímero-Argila e da Massa Molar Média. *Polímeros*, v 20, nº 4, p 275-279, 2010

SANTHINI, V.M *et al.* Carvedilol drug-organo montmorillonite nanocomposites: Preparation, characterization and drug release studies. *Advanced Materials Letters*, v. 9, n. 4, p. 258-265, 2018.

SHAH, L.A.; FAROOQ, M.; SHAH, Z.U.; DIAZ, F. R. V. Study of the Textural Changes in the Nowshera (Pakistan) Ca-Bentonite Caused by the Physical Purification Before and After NaCl Treatment. *Mining, Metallurgy & Exploration*, V38, pg. 875-884, 2021.

SHARMA, A; JAIN, C. P. Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. *Research in Pharmaceutical Sciences*, v 5, p. 49-56, 2010.

SILVA, A. A. Contribuição ao estudo das Bentonitas do Município de Boa Vista Estado da Paraíba .2011. Tese de Doutorado- Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SILVA, A. L. Caracterização Mineralógicas por Difração De Raios X e Determinação de Terras Raras Por ICP-MS De Rochas da Região Sul da Bahia.2013. Tese de Mestrado-UFMG, Belo Horizonte, 2013.

DA SILVA, C.D. Análise das Variáveis no Processo de Organofilização de uma Argila Bentonítica de Cubati. 2012. Tese de Doutorado - UFCG, Campina Grande, 2012.

SILVA, E. Avaliação do processo de intumescimento da montmorilonita na intercalação e liberação do fármaco Olazapina. 2018. Dissertação de Mestrado, UFPE, Recife. 2018.



SOUZA SANTOS, P. Tecnologia das Argilas, Aplicadas às Argilas Brasileiras. Editora da Universidade de São Paulo, Edgard Blücher, 1975.

TEIXEIRA-NETO, E; TEIXEIRA-NETO, A. Modificação Química de Argilas: Desafios Científicos e Tecnológicos para Obtenção de Novos Produtos com Maior Valor Agregado. Química Nova, v. 32, no 3, p. 809-817, 2009.

VALENZUELA, F.R.D. Preparação a nível de laboratório de algumas argilas esmectíticas organofílicas. 1994. Tese (Doutorado), Departamento de Engenharia Química da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo. 1994.

VALENZUELA, F.R.D.; SOUZA SANTOS, P.; SOUZA SANTOS, H.: A Importância das argilas industriais brasileiras. Parte I e II Química Industrial, v.42, p.33-37, v.44, p.31-37, 1992.

VALENZUELA, M.G.S; VALENZUELA, F.R.D; HUI, W.S. FTIR Spectroscopy of Some Brazilian Clays. Characterization of Minerals, Metals, and Materials 2016.

VALENZUELA, R; SANTOS, P.S. Studies on the Acid Activation of Brazilian Smectitic Clays. Química Nova, v. 24, no 3, p. 345-353, 2001.

ZHENG, H *et al.* Modified Sodium-Montmorillonite, Preparation Method and Uses Thereof. Depositante: Hailisheng Pharmaceutical. US 9095542 B2. 4 de agosto de 2015.