

## SÍNTESE DE ARGILAS ESMECTITAS DE ZINCO E ESTUDO DE INTERCALAÇÃO DE ÁCIDO NICOTÍNICO VISANDO APLICAÇÃO COMO SUPLEMENTO DE VITAMINA B3

**Déborah Regina de Paula Ribeiro Ananias<sup>1</sup>, Giselda Cavalcante de Lima Ferro<sup>1</sup>,  
Lincoln Carlos da Silva Oliveira<sup>2</sup>, Rafael Aparecido Amoreci Ciola<sup>3</sup>, Graciele Vieira  
Barbosa Cavaleiro<sup>1</sup>, Alberto Adriano Cavaleiro<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados de Naviraí, Naviraí-MS, Brasil. (deborah.r.ananias@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Instituto de Química, Campo Grande-MS, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Jaume I, Departamento de Físico Química e Analítica, Castellón de la Plana - Espanha.

**Resumo:** As estruturas das argilas de esmectitas já são aplicadas para diversos fins, especialmente devido à sua propriedade adsorvente, mas versões sintéticas vêm sendo cada vez mais estudadas para uso como matriz de intercalação de fármacos de posologia oral. Foram obtidas duas amostras de esmectitas com composição mimética da cumintonita e niboíta, as quais foram intercaladas com ácido nicotínico (vitamina B3), apresentando boa resiliência à desidratação e lixiviação do princípio ativo.

**Palavras-chave:** esmectita, argila sintética, zinco; vitamina B3, suplemento.

### INTRODUÇÃO

Na antiguidade, a medicina humana tradicional já usava a argila para uso tópico, especialmente com asséptico, adstringente e adsorvente, conforme relatos de Plínio, o Velho e do médico grego Galeno. Nos séculos de IX a XIII, o conceito e aplicação das argilas terapêuticas já tinha se espalhado por toda Europa, Norte da África e Oriente Médio, com várias publicações sobre este tema (Hasluck, 1909; Williams e Haydel, 2010; Macgregor, 2013).

Com o surgimento da medicina alopática no início do século XIX, o uso de argilas para fins terapêuticos foi sendo deixado de lado, mas agora suas funções terapêuticas estão sendo redescobertas, conduzidas pela melhor compreensão de suas composições, estruturas e propriedades adsorptivas, especialmente as esmectitas, devido aos resultados de testes clínicos para uso veterinário, visando o aplicação como agente desintoxicação do organismo por aflatoxinas (Lopes et al., 2009; Slamova et al., 2011; Hu et al., 2012; Alam e Deng, 2017).

As argilas sintéticas são investigadas para diversas aplicações, mas para uso em medicina tradicional, as argilas naturais não são consideradas apropriadas, pois os depósitos possuem variantes composicionais e contaminantes ambientais (Vaccari, 1999; Oliveira, et al., 2003; Nicole et al., 2014; Santos, et al., 2017; Lozano e García-Verdugo, 2024).

Versões sintéticas com alta pureza e controle composicional sem constituintes tóxicos passaram então a serem investigadas para este tipo de aplicação, apresentando resultados promissores (Ito et al., 2001; Park et al., 2008; Aguzzi et al., 2007; Ghadiri et al., 2015. Nomicisio et al., 2023).

Argilominerais do grupo esmectita possuem um espaçamento interlamelar lábil, permitindo a desidratação e reidratação e a troca iônica dos cátions hidratados, sendo muito aplicadas em processos de descontaminação ambiental de metais pesados, corantes e microrganismos (Rybicka et al., 1995; Abollino et al., 2003; Srinivasan, 2011; Islam et al., 2015; Unuabonah et al., 2018; Wang et al., 2024).

O espaço interlamelar das esmectitas vem se mostrando capaz de proteger moléculas sensíveis à oxidação e fotólise, aumentando o tempo de prateleira e evitando degradação por hidrólise ácida no estômago (Gropper e Smith, 2012; Borrego-Sánchez et al., 2022). Além disso, após dessorção no trato digestivo, a matriz argilosa tem a função de atuar como agente de desintoxicação no tramo final do intestino (Diaz et al., 2004; Müller et al., 2018).

Além de serem livres de contaminantes aleatórios, as esmectitas sintéticas possuem a vantagem de poderem ser modificadas com micronutrientes que atuam em sinergia com o princípio ativo intercalado. Alguns cátions metálicos facilmente incorporados às esmectitas são essenciais ao metabolismo de



vitaminas do complexo B (Vannucchi, 1983; Rubert et al., 2017; Vannucchi et al., 2018), como magnésio (Harder, 1972), ferro II (Petit et al., 2017), zinco (Pascua et al., 2010), manganês II (Higashi et al., 2007) e cobre II (Khaorapong et al., 2015).

No caso do metabolismo do ácido nicotínico, a principal molécula da niacina (vitamina B3), o zinco é mais importante, pois aumenta a biodisponibilidade desta vitamina no organismo (Vannucchi e Moreno, 1989; Agte et al., 1997; Mafra e Cozzolino, 2004).

Apesar de todas as vitaminas hidrossolúveis possuírem importância para uma vida saudável, a carência das vitaminas do complexo B possuem efeitos crônicos pouco perceptíveis até que um quadro clínico muito grave se instale. Isso ocorre porque muitos sintomas são comuns com distúrbios de menor gravidade, como no caso da carência de vitamina B3, cujos primeiros sintomas são dermatites por exposição ao sol, que evolui para a Pelagra, uma doença perigosa caracterizada por um rápido avanço de demência e morte (Ginnaio, 2011; Steffen, 2012; Zemleni et al., 2013; Vannucchi et al., 2018).

A Pelagra foi uma das doenças mais devastadoras da Europa nos séculos XVIII e XIX, causada por um fator antinutricional associado à mudança brusca da dieta alimentar para o consumo quase exclusivo de milho e derivados sem o preparo adequado. Somente em 1935 foi descoberta a função metabólica do fator P-P da coenzima NADP, que contém nicotinamida, a forma reduzida do ácido nicotínico, cuja suplementação foi usada para o tratamento da Pelagra (Friedrich, 1988; Lanska, 2009; Frankenburg, 2009).

O ácido nicotínico é absorvido em toda extensão do intestino delgado e circula no plasma até ser armazenado no fígado. Apesar de um pequeno excesso ser rapidamente metabolizado e excretado pela urina, a superdosagem tem efeitos sérios, devido à competição de seus metabólitos com o ácido úrico na excreção urinária, causando hiperuricemia resistência insulínica (Capuzzi et al., 2000; Guyton e Bays, 2007; Marzocco e Torres, 2007).

Devido à dependência da respiração enzimática com a niacina, quanto maior o gasto energético, maior é a demanda de niacina, nem sempre suprida pela alimentação, mesmo balanceada para este propósito. Deste modo, atividades físicas intensas podem levar a deficiência de niacina no organismo, que só pode ser corrigida com suplementação (Carpenter e Levin, 1985; Gropper e Smith, 2012; Rubert et al., 2017).

A suplementação de niacina também é crucial para outro grupo de risco, o das pessoas alcoólatras, pois níveis alcoólicos altos e prolongados dificultam absorção intestinal de niacina em níveis baixos, exigindo uma suplementação regular (Monteiro et al., 2004; Cozzolino & Cominetti, 2020).

A resposta terapêutica à suplementação de niacina via administração de ácido nicotínico via oral é capaz de diferenciar a causa dos sintomas, evidenciando se os sintomas são ou não por deficiência de vitamina B3. Mas, se um exame adicional mostrar que há deficiência de zinco no organismo, então a reposição tem que ser mais intensa, pois a carência simultânea de niacina e zinco aumenta o risco de evolução para um quadro de Pelagra (Agte, 1997; Mafra e Cozzolino, 2004; Vannucchi et al., 2018).

É neste contexto que o uso de um argilomineral esmetítico contendo zinco e com potencial para intercalar o ácido nicotínico pode contribuir com a eficácia terapêutica da suplementação de niacina para evitar a evolução do quadro clínico para sintomas característicos da Pelagra (Marzocco e Torres, 2007; Mahan et al., 2012; Cominetti e Cozzolino, 2009).

O ácido nicotínico é uma molécula com um grupo funcional de ácido carboxílico que forma facilmente ligações de hidrogênio com a superfície hidroxilada de tetraedros das esmetitas, abrindo perspectivas de que este tipo de princípio ativo possa ser facilmente intercalado neste tipo de argila devido à afinidade química com a superfície interlamelar (Hwang et al., 2001; Hamdi e Srasra, 2014).

A zincossilita possui ocupação bimodal dos cátions divalentes, onde parte ocupa o espaço interlamelar e pode ser lixiviado no trato gastrointestinal facilmente. Como parte dos sítios octaédricos fica vacante e com carga negativa, os cátions hidratados de zinco no espaço interlamelar são atraídos pelas lamelas. Isso mantém a estrutura estável e com espaço interlamelar suficiente para acomodar moléculas orgânicas (Lagaly e Weiss, 1975; Talibudeen e Goulding, 1983; Tao et al., 2023).

Grande parte dos elementos metálicos mais comuns dos argilominerais possui reagentes aquossolúveis em pH ácido, permitindo o uso de metodologias de síntese em meio aquoso, precipitando-os na forma de óxidos ou hidróxidos com elevação de pH usando solução de hidróxido de sódio. Entretanto, o reagente de silicato aquossolúvel mais comum é o metassilicato de sódio hidratado, estável somente em pH elevado, forçando uma mudança de abordagem de síntese (Christidis e Dunham, 1997; Sinko et al., 1998; Yurieva et al., 2001; Chao et al., 2004).

A precipitação de silicatos ocorre normalmente por redução de pH usando ácido nítrico ou clorídrico, com formação de uma mistura de sílica hidratada com silicatos metálicos. A homogeneidade composicional e estrutural, entretanto, pode ser melhorada pela digestão dos precipitados em temperaturas acima de 60 °C, com auxílio de agitação moderada durante algumas horas (Anseau et al., 2005; Li et al., 2024).



Entretanto, a zircossilita não pode ser precipitada quantitativamente apenas adicionando a solução de nitrato de zinco sobre a solução de metassilicato de sódio, pois o pH elevado da solução de metassilicato leva à formação de um complexo aquossolúvel de tetrahidróxido de zinco  $\text{Zn}(\text{OH})_4^-$ , exigindo redução de pH para valores entre 9 e 10 para a completa precipitação de todos os constituintes da zircossilita depois de misturadas as soluções (Keller e Matlack, 1990; Haynes et al., 2015).

As argilas sintéticas obtidas por esta metodologia apresentam uma suspensão com elevada carga iônica devido aos subprodutos solúveis da síntese. Por isso, a remoção destes subprodutos é feita por filtração e purificação através de lavagens sucessivas até que a água do filtrado apresente condutividade mínima (Barbosa et al., 2017, Trindade et al., 2021).

Com as amostras purificadas e secas, é possível controlar o teor de princípio ativo a ser intercalado, permitindo a conformação de drágeas com massa ajustada para administração de dosagens adequadas, conforme a necessidade diária (Joshi et al., 2009; Kaur e Datta, 2014).

Como o processo de desorção do ácido nicotínico e cátions de zinco do espaço interlamelar ocorrem lentamente pela ação de enzimas do intestino delgado, pois matrizes de esmectita resistem bem ao pH ácido do estômago. Assim, a liberação do ácido nicotínico ocorre onde ele é metabolizado, sem picos de concentração plasmática, que leva a metabolização e excreção, com sobrecarga dos rins e sem armazenamento no fígado (Allen et al., 2005; Choi e Kim, 2013; Abe-Matsumoto et al., 2015).

Quando as esmectitas são desfolhadas no intestino delgado, suas redes de silicatos percorrem o restante do trato gastrointestinal e atuam como agente adsorvente de toxinas, especialmente aflatoxinas e cátions de metais pesados (Fredenberg et al., 2011; Ferreira et al., 2016; Trivedi et al., 2018).

## MATERIAL E MÉTODOS

Todos os reagentes utilizados neste trabalho foram de grau analítico e os resíduos gerados foram tratados adequadamente antes da destinação final. A água destilada utilizada nos experimentos foi obtida com um destilador do tipo Pilsen.

O metassilicato de sódio hidratado  $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (Dinâmica) usado na obtenção das amostras foi padronizado previamente por gravimetria (Mendam et al., 2002), mostrando se tratar de um reagente com grau de hidratação com valor de  $n = 4,4$ . Todos os demais reagentes utilizados foram de grau analítico e grau de hidratação estável.

A utilização da forma hidratada, mesmo com hidratação não estequiométrica permite obter uma solução aquosa precursora para a precipitação da estrutura esmectítica desejada, uma vez que a forma anidra é insolúvel em água (Haynes et al., 2015).

A preparação das amostras se baseou no método da precipitação em meio aquoso em pH básico com uma etapa de digestão a 60°C durante 6 horas para recristalização dos precipitados, seguida de sedimentação em pernoite, purificação e secagem em duas etapas, com trituração em almofariz.

Foram obtidas duas composições nominais de zircossilita, mantendo todos os parâmetros de síntese inalterados, exceto a composição. Uma delas envolveu a composição mimetizada da zircossilita natural  $\{\text{Zn}\}_x[\text{Zn}_{3-x}](\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , designada ZM (Zircossilita Mimetizada), enquanto a outra amostra inclui a inserção de 10 mol% de alumínio substituído a mesma porcentagem molar de silício, de composição  $\{\text{Na}\}_{0,4}[\text{Zn}_3](\text{Si}_{3,6}\text{Al}_{0,4}\text{O}_{10})(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , designada ZA (Zircossilita com Alumínio).

O procedimento envolveu a preparação prévia de duas soluções idênticas de nitrato de zinco II hexahidratado  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Dinâmica), uma para cada amostra. Paralelamente, duas soluções diferentes de metassilicato foram preparadas, uma somente com metassilicato de sódio  $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  padronizado (para a amostra ZM), e outra com uma mistura de metassilicato de sódio  $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  padronizado e nitrato de alumínio nonahidratado  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (Dinâmica) na proporção requerida para a amostra ZA.

A solução mista de metassilicato e nitrato de alumínio apresentou turvação devido à precipitação de hidróxido de alumínio  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , ocasionado pela redução de pH causada pela acidez da solução de nitrato de alumínio. A turvação foi revertida com gotejamento de uma solução de hidróxido de sódio NaOH (Neon) concentrada (4 mol  $\text{L}^{-1}$ ), levando à formação do ânion complexo tetrahidróxido de alumínio  $[\text{Al}(\text{OH})_4]^-$ , garantindo a homogeneidade de ambos os constituintes antes da precipitação.

Como esta etapa extra, criaria uma variante experimental entre as amostras, além daquela pretendida, apenas substituição parcial do alumínio no sítio tetraédrico, a mesma quantidade de solução de hidróxido de sódio foi adicionada a solução contendo somente metassilicato de sódio da amostra ZM, sem que isso causasse alteração na solução.

A precipitação de ambas as amostras foi conduzida adicionando-se a solução de nitrato de zinco em fluxo lento sob agitação vigorosa até a formação de um precipitado gelatinoso (Fig. 1.A). Em seguida, o pH foi ajustado para 9,5 com adição de ácido nítrico (Synth), o volume ajustado com água destilada para

800 mL e foi acionado o aquecimento para 60 °C. Em seguida, a agitação foi reduzida para permitir a floculação e a suspensão permaneceu nesta condição durante 6 h para recristalização do precipitado.

Após a digestão, o aquecimento foi desligado, mantendo a agitação até resfriamento para temperatura ambiente. Os béqueres foram então tapados com filme plástico e as suspensões deixadas em repouso por 15 h (em pernoite) para sedimentação (Fig. 1.B) antes da purificação, feita com filtração e lavagem com água destilada em porções de 500 mL em funil de Buchner.

A cada ciclo de lavagem uma alíquota do filtrado foi submetida à medida multiparâmetros de pH e condutividade iônica, visando monitorar a remoção dos contra íons solúveis provenientes do processo de síntese, especificamente excesso residual de hidróxido de sódio e o sal solúvel de nitrato de sódio proveniente dos reagentes de partida (Fig. 1.C).

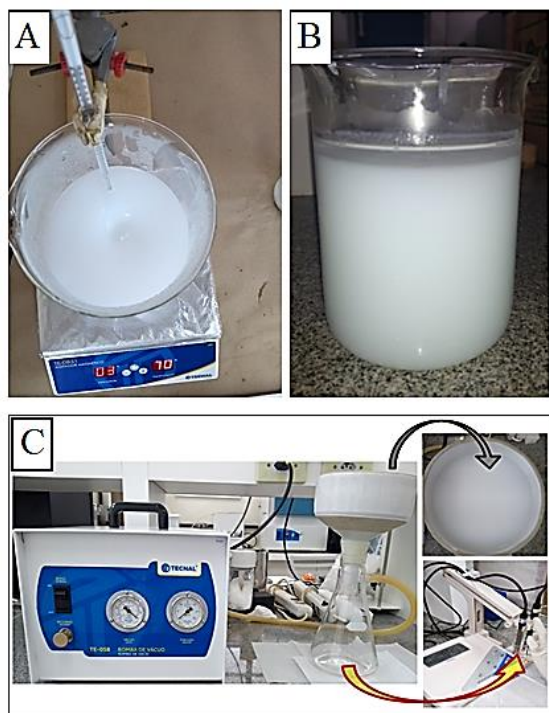


Figura 1. Imagens dos processos de obtenção e purificação das amostras: A) precipitação, B) sedimentação e C) purificação.

A purificação foi finalizada quando a condutividade iônica dos filtrados ficaram constantes, sendo os precipitados drenados no funil (Fig. 2.A) e levados para estufa a 60 °C por 24 h. Após desimpregnados do papel (Fig. 2.B) e triturados em almofariz (Fig. 2.C), as amostras foram levadas a secagem final a 100 °C por 24 h em béquer de vidro (Fig. 2.D) e finalmente armazenadas em frasco com tampa.

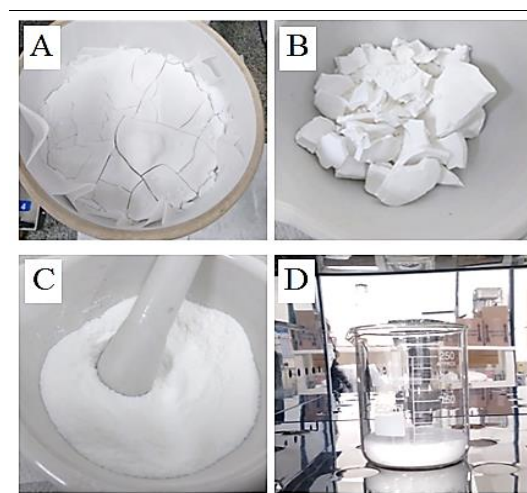


Figura 2. Imagens dos processos de secagem e trituração das amostras: A) drenagem, B) desimpregnação, C) trituração e D) secagem.

Paralelo aos testes intercalação de ácido nicotínico foi conduzido um teste de reidratação das argilas sem o princípio ativo. Neste procedimento, 0,5 g de cada amostra de zincossilita foi adicionado em um béquer de vidro contendo 25 mL de água destilada, a qual foi evaporada em estufa a 60 °C por 24 h. Os sedimentos foram pulverizados com espátula plástica e foram designados de amostras ZMH e ZAH, referentes às amostras ZM e ZA reidratadas, respectivamente.

Este procedimento visa separar o efeito da reidratação do efeito da intercalação nas amostras, que foi conduzido através de solução aquosa de ácido nicotínico em dois diferentes teores (2% e 5%). Assim, as massas de 0,04 g e 0,1 g de ácido nicotínico foram dissolvidas em 100 mL de água destilada separadamente, recebendo uma massa de 2,0 g de cada amostra de zincossilita e secando as amostras como feito no teste de reidratação.

Ao final, foram obtidas quatro amostras de argilas intercaladas de vitamina B3: duas de argila ZM, com teores de vitamina B3 de 2 % (ZM2B3) e de 5 % (ZM5B3) e duas de argila ZA, com os mesmos teores de vitamina B3, 2 % (ZA2B3) e 5 % (ZA5B3).

Os equipamentos usados nas caracterizações foram os seguintes: multiparâmetro AKSO, modelo 86505; termobalança da TA Instruments, com módulo TGA-Q50, cadinhos de platina, fluxo de ar sintético de 60 mL min<sup>-1</sup> e razão de aquecimento de 10°C min<sup>-1</sup>; difratômetro de raios X da Siemens, modelo D5005, radiação K-α de cobre filtrada com ferro, varredura de 10 a 80 °(2θ), com passo de 0,02 °(2θ) e; espectrômetro de absorção no infravermelho com transformada de Fourier da BRUKER, modelo VERTEX 70, varredura de 2,5 a 15,0 μm por 64 ciclos e resolução de 0,01 μm.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 3 mostra as curvas multiparâmetros obtidas durante a purificação das amostras, onde é possível observar que os valores de pH ficam constantes em torno de 7,7 somente no 8º ciclo (Fig. 3.A), um patamar superior ao da água destilada. Já os valores de condutividade iônica tendem a decrescer continuamente com os ciclos de lavagem (Fig. 3.B), já que a suspensão original tem elevada carga iônica.

Para ambos os parâmetros há um limite de redução nas argilas purificadas devido ao aumento da solubilização em pH mais próximo do neutro, pois seus produtos de solubilidade são em pH básico. Por isso, estender os ciclos de lavagem após a constância do pH dissolve as argilas purificadas (Brezinski, 1983; Pusch e Carlsson, 1985; Keller e Matlack, 1990; Perioli et al., 2011; Barbosa et al., 2017).

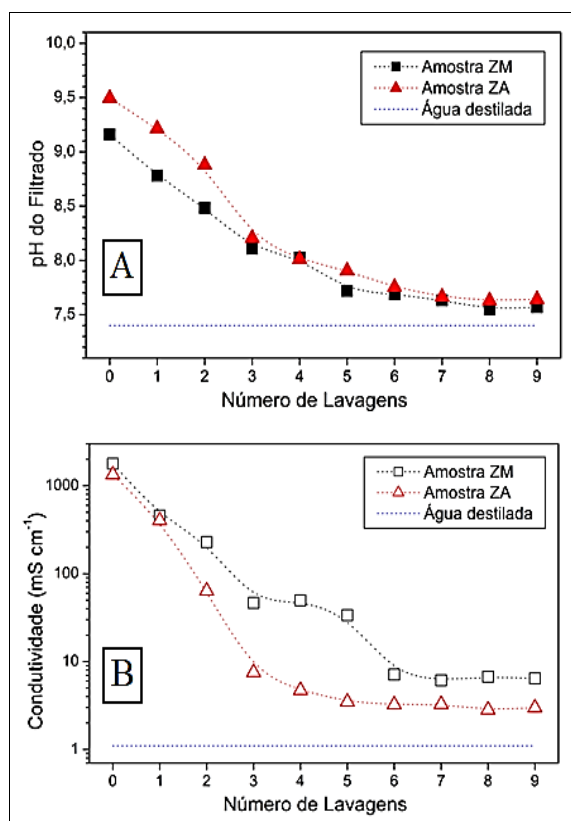


Figura 3. Controle de purificação pela medida dos valores de: A) pH e B) condutividade iônica.

É possível observar que mesmo que as duas amostras tenham pouca diferença na composição, há diferença na lixiviação dos resíduos solúveis, pois a amostra ZA tem redução mais acentuada da condutividade iônica que a amostra ZM até o 6º ciclo. Além disso, o patamar de condutividade da amostra ZA também é menor que o da amostra ZM, indicando uma solubilidade menor em água destilada.

Na Tabela 1 estão as perdas de massa e intervalos de temperatura, extraídos das curvas termogravimétricas (TG/DTG) das amostras de zircossilite depois da secagem final e trituração, como armazenadas (Figura 4). As interpretações se baseiam em padrões termogravimétricos de óxidos e hidróxidos metálicos hidratados e argilas (Denari e Cavalheiro, 2012; Barbosa et al. 2017; Wang e Wang, 2020).

Tabela 1. Perdas de massa e intervalos de temperatura para as amostras de zircossilite extraídas das curvas termogravimétricas da Figura 4.

| Evento Térmico                      | Intervalo de temperatura (°C) | Perda de massa (%) |      |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------|------|
|                                     |                               | ZM                 | ZA   |
| Secagem residual                    | Até 150                       | -5,9               | -7,7 |
| Desidratação do espaço interlamelar | De 150 a 250                  | -2,8               | -3,3 |
| Desidroxilação                      | De 250 a 450                  | -3,0               | -2,6 |
| Descarbonatação                     | De 450 a 600                  | -0,5               | -0,4 |
| Eliminação de resíduos oclusos      | Acima de 600                  | -0,1               | -0,1 |
| Resíduo a 900 °C                    | Em 900                        | 87,7               | 85,9 |

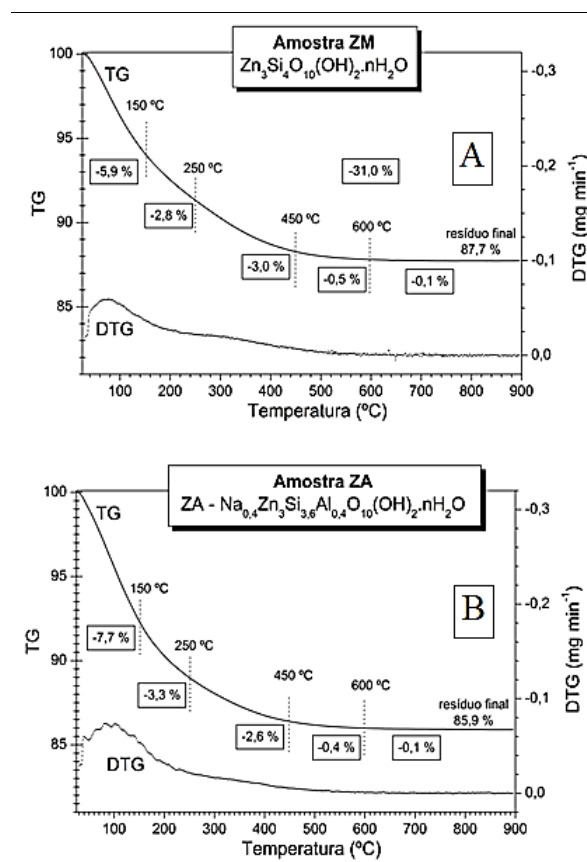


Figura 4. Análise Termogravimétrica das amostras zircossilite após secagem e trituração final.



Ambas as amostras apresentaram perdas significativas abaixo de 150 °C, o que indica que o processo de desidratação do espaço interlamelar, que normalmente ocorre somente acima desta temperatura possa já estar ocorrendo nestas amostras. Mas, a desidratação do espaço interlamelar não apresenta pico DTG, devido ao caráter cinético, pois depende da permeação de vapor d'água pelos poros.

Como a perda de água destas amostras ocorre com pico DTG abaixo de 100 °C é possível atribuir esta perda à secagem residual das amostras. Assim, foi possível subdividir a curva termogravimétrica em intervalos de temperatura de perda de massa, normalmente observados de modo mais nítido pelas curvas DTG deste tipo de material, como mostrado na Tabela 1, mesmo que esta separação não seja facilmente observada nas curvas termogravimétricas das amostras obtidas neste trabalho.

De acordo com esta consideração morfológica, a amostra de zincossilita modificada com alumínio (ZA) parece reter mais umidade residual (7,7 %) do que a amostra de zincossilita mimetizada (ZM), que não contém alumínio (5,9 %), permitindo inferir neste momento que o alumínio contribui para formação de uma morfologia argilosa mais porosa, provavelmente pela formação de uma suspensão um pouco mais gelatinosa na etapa de precipitação da amostra, um fato observado experimentalmente.

Outro aspecto sutil que permite atribuir esta diferença de comportamento ao aspecto morfológico é o ruído no pico DTG da amostra ZA, normalmente ocasionado por crepitação do material nos cadinhos das termobalanças quando há rompimento de cristais ou de poros em aglomerados durante a saída de gases ou vapor de água, criando oscilações nos valores de perda de massa na curva TG que só podem ser evidenciadas pela derivada à primeira das curvas TG, mostradas nas curvas DTG.

Já a etapa de desidratação do espaço interlamelar, que ocorre normalmente sem pico DTG, mostrou que a amostra ZA é mais hidratada, com perda de 3,3 %, se comparada à amostra ZM, com perda de 2,8 %. Isso significa que a amostra ZA apresenta um total de 11,0 % de perda de água de hidratação, somadas perdas nos dois primeiros eventos térmicos, enquanto na amostra ZM, esta perda total foi de 8,7 %, correspondendo a uma diferença de 20 % no teor de hidratação entre as amostras.

Este resultado pode estar associado a um aumento de cátions no espaço interlamelar devido à presença de cátions de sódio sem que houvesse redução na quantidade de cátions de zinco por migração para os sítios octaédrico, quando comparado à amostra ZM, mas também pode estar associado a fases secundárias, geralmente sílica hidratada, que sofre desidratação neste mesmo intervalo de temperatura.

Deste modo, ao observar as perdas de massa no intervalo de temperatura de 250 a 450 °C para ambas as amostras, que estão associadas à perda de água por condensação de hidroxilas, observa-se que a amostra sem alumínio (ZM) apresenta-se mais hidroxilada, com perda de água de 3,0 %, enquanto a amostra ZA apresenta uma perda de água de 2,6 % neste mesmo evento.

Apesar das etapas de desidroxilação ocorrerem normalmente como perdas mais significativas e localizadas de água nas argilas do tipo hidróxidos duplos lamelares, com picos DTG marcantes, nas argilas de estrutura esmectíticas esta perda é menos proeminente, às vezes, até muito sutil, como foi observada nas amostras de zincossilita obtidas neste trabalho (Fonseca et al., 2017; Barbosa et al. 2017).

Mas, mesmo sutil, é possível observar que a substituição parcial de alumínio no sítio tetraédrico, que gera diferenças de cargas lamelares que impõem a adsorção de cátions hidratados no espaço interlamelar, pode também ter causada uma redução na quantidade de hidroxilas superficiais, já que as lamelas ficam com carga parcial negativa com este tipo de substituição (Fialips et al. 2000).

No intervalo de 450 a 600 °C também é observada perda de massa nas amostras, a qual é associada à decarbonatação, normalmente em argila de hidrotalcita carbonatada com estrutura de hidróxido duplo lamelar (Barbosa et al. 2017).

Logo, esta perda não era esperada, uma vez que o carbonato não é componente nominal das argilas preparadas neste trabalho. Mas, em sistemas aquosos com pH básico com agitação prolongada ocorre absorção de dióxido de carbono do ambiente (Sahoo et al., 2014), justificando a presença deste constituinte nas argilas e as pequenas perdas de massa associada a ele.

Por fim, o material resultante, um óxido misto contendo oclusões de carbonato e hidroxila na estrutura sofre rearranjo por difusão iônica lenta acima de 600 °C, liberando as oclusões.

Ao observar os padrões de difração de raios X para as amostras de zincossilita após secagem final a 100°C e trituras, mostrados na Figura 5, é possível observar perfis de baixa cristalinidade, com uma componente amorfa apresentando um perfil alargado sobreposto aos picos de difração também alargados entre 15 e 40 °(2-teta).

De acordo com o banco de dados de difração JCPDS (2003), feita com o software Crystallographica Search-Match, Versão 2.1.1.1, nenhuma esmectita ou outro filossilicato de zinco apresentou picos de difração coincidentes com os padrões de difração destas amostras.

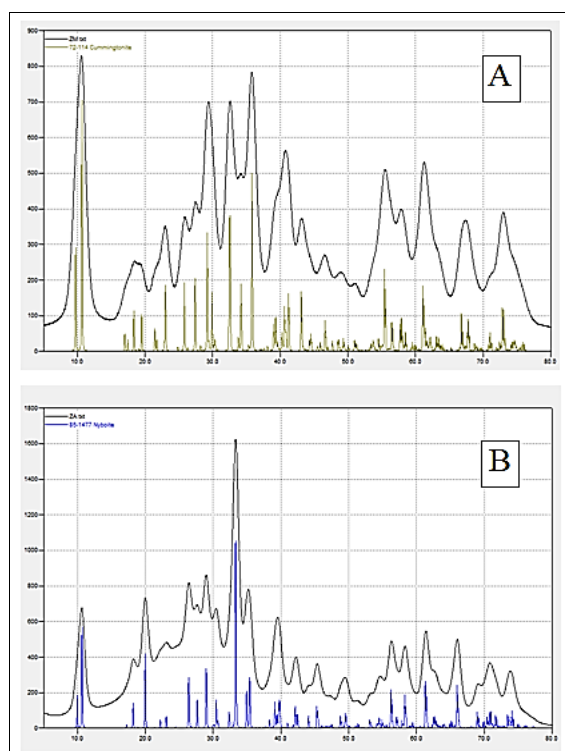


Figura 5. Identificação de fases pelo banco de dados de difração JCPDS (2003) dos padrões de difração das amostras de zincossilita: A) ZM e B) ZA.

A identificação se baseou no isomorfismo de outros minerais quando diferem somente o magnésio é substituído por zinco em estruturas de óxidos e hidróxidos. Isso ocorre porque ambos os cátions possuem estado de oxidação +2 e raios iônicos hexacoordenados idênticos (72 pm) (Shannon, 1976). Esta ocorrência é observada comparando, por exemplo, as estruturas romboédricas do argilomineral hidrotalcita de magnésio e de zinco.

A hidrotalcita de zinco  $\text{Zn}_{0,67}\text{Al}_{0,33}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0,165}$  (PDF 48-1023) é análoga a hidrotalcita de magnésio  $\text{Mg}_{0,67}\text{Al}_{0,33}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0,165}$  (PDF 89-5434), ambas de estrutura romboédrica R-3m, diferindo pouco nos parâmetros de rede ( $a = 3,072 \text{ \AA}$ ,  $c = 22,65 \text{ \AA}$ ) para a hidrotalcita de zinco e ( $a = 3,045 \text{ \AA}$ ,  $c = 22,70 \text{ \AA}$ ) para a hidrotalcita de magnésio, mas apresentam padrões de difração com picos coincidentes.

Deste modo, a identificação de fases foi feita considerando silicatos e aluminossilicatos de magnésio e óxidos e hidróxidos, anidros e hidratados, de magnésio, zinco, sódio e alumínio (no caso da amostra ZA), considerando que alguns picos possam ser de fases secundárias (Chípera e Bish, 2001). Para isso, foram aplicadas restrições apropriadas na busca pelo software Crystallographica Search-Match, retornando como resultados fases únicas, mas diferentes para cada amostra.

Para a amostra ZM (Fig. 5.A), o perfil de difração coincide com o do argilomineral esmectítico cumingtonita de simetria monoclinica C2/m, com composição  $[\text{Mg}]_7(\text{Si}_8\text{O}_{22})(\text{OH})_2$  (PDF 72-114) análoga a de zinco  $[\text{Zn}]_7(\text{Si}_8\text{O}_{22})(\text{OH})_2$ . Já na amostra ZA (Fig. 5.B), o perfil de difração é coincidente com o do argilomineral esmectítico nibóita de simetria monoclinica C2/m, com sua composição  $\{\text{Na}\}_3[\text{Mg}_3]\text{Al}_2(\text{Si}_7\text{Al})\text{O}_{22}(\text{OH})_2$  (PDF 85-1477) análoga a de zinco  $\{\text{Na}\}_3[\text{Zn}_3\text{Al}_2](\text{Si}_7\text{Al})\text{O}_{22}(\text{OH})_2$ . Em ambos os casos, as amostras de zincossilita ZM e ZA são menos cristalinas (picos de difração mais alargados), do que as fases de referência.

Se a composição da cumingtonita análoga de zinco  $[\text{Zn}]_7(\text{Si}_8\text{O}_{22})(\text{OH})_2$  for normalizada para 4 sítios tetraédricos, como mostrada na composição nominal da zincossilita de zinco  $[\text{Zn}]_3(\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{OH})_2$  da amostra ZM, isso resulta na composição  $[\text{Zn}]_{3,5}(\text{Si}_4\text{O}_{11})(\text{OH})$ . Como a quantidade de zinco é fator limitante, o excesso pode ter sido eliminado na purificação, um resultado coincidente com as curvas de condutividade iônica desta amostra, que mostrou um patamar superior ao da amostra ZA.

Fazendo a comparação da nibóita análoga de zinco  $\{\text{Na}\}_3[\text{Zn}_3\text{Al}_2](\text{Si}_7\text{Al})\text{O}_{22}(\text{OH})_2$  com a composição nominal da zincossilita da amostra ZA  $\{\text{Na}\}_{0,4}[\text{Zn}]_3\text{Si}_{3,6}\text{Al}_{0,4}\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ , obtém-se a composição  $\{\text{Na}\}_{1,5}[\text{Zn}_{1,5}\text{Al}](\text{Si}_{3,5}\text{Al}_{0,5}\text{O}_{11})(\text{OH})$ . Neste caso, o alumínio seria o fator limitante, mas ele normalmente não é lixiviado no processo de purificação, já que seu hidróxido é o menos solúvel dentre todos os componentes da argila.

Logo, apesar do isomorfismo, é provável que na estrutura de nibóita de zinco, diferente da referência de nibóita de magnésio, o alumínio não ocupe o sítio octaédrico com o zinco, já que há apenas 0,4 mol dele na composição, já suplantada pelo 0,5 mol no sítio tetraédrico. Como os cátions do espaço interlamelar não afetam a estrutura das lamelas, a composição da nibóita de zinco é provavelmente igual à composição nominal da amostra ZA.

As mesmas amostras de zincossilita também foram analisadas por espectroscopia de absorção na região do infravermelho distante. O objetivo é observar grupos funcionais típicos de compostos inorgânicos baseados em óxidos e hidróxidos metálicos hidratados e possivelmente contendo íons carbonato como impureza, além de observar como as bandas de absorção variam comparativamente entre as amostras (Lopez et al., 1997; Hossain e Ahmed *et al.*, 2023).

Estes espectros das matrizes argilosas também servirão de base de comparação para a análise destas amostras reidratadas e intercaladas de vitamina B3 e as possíveis interações entre a matriz argilosa e o princípio ativo.

Os espectros de absorção no infravermelho das amostras de zircossilica são mostrados na Figura 6 e as bandas identificadas nos espectros são mostradas na Tabela 2, de acordo com dados da literatura (Lopez et al., 1997; 2001; Padmaja et al., 2001; Vasconcelos et al., 2012; Mališová et al., 2018).

As bandas mais intensas nos espectros de absorção das duas amostras são associadas às deformações da hidroxila conjugada em óxidos metálicos com superfície hidroxilada, designadas  $\delta(M'-OH-M'')$  e ocorrendo entre 8,5 - 11,2  $\mu m$ , e da ligação M-O nos octaedros de óxidos sólidos, designadas  $\delta(MO_6)$  e ocorrendo entre 12,6 e 15,0  $\mu m$ . As demais bandas de absorção são associadas às interações entre espécies interlamelares e na superfície lamelar.

No espectro da amostra ZA, as duas bandas associadas à estrutura lamelar são mais intensas, um efeito que pode estar relacionado à maior hidroxilação de superfície desta amostra, se comparada à amostra ZM, como observado nas análises termogravimétricas. Maior número de hidroxilas superficiais também contribui para uma maior absorção de dióxido de carbono, o que é visualizada pelas maiores intensidades das bandas de estiramento assimétrico do íon carbonato em 7,3  $\mu m$ , designada  $\nu(CO_3^{-2})$ , e sua deformação fora do plano entre 11,2 e 12,3  $\mu m$ , designada  $\delta(CO_3^{-2})$ .

Como as bandas de estiramentos da interação entre carbonato e hidróxidos metálicos  $\nu(CO-HO-M)$  em 6,6 e 8,3  $\mu m$  e de estiramento assimétrico do íon carbonato com coordenação bidentada a cátions metálicos  $\nu(MCO_3)$ , em 5,8  $\mu m$  não se alterarem entre as amostras, é provável que o íon carbonato na amostra ZA esteja como espécie interlamelar associada à água de hidratação. Isso é confirmado pelas maiores intensidades das bandas de estiramento O-H da água  $\nu(OH)$  de 2,7 a 3,6  $\mu m$  e de deformação O-H tipo tesoura da água  $\delta(OH)$  em 6,1  $\mu m$ .

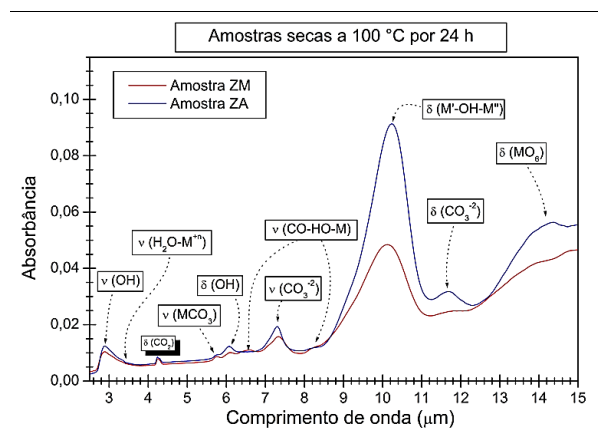


Figura 6. Espectros de absorção no infravermelho distante das amostras de zircossilica obtidas neste trabalho, após secagem final a 100 °C e trituras.

Tabela 2. Bandas de absorção na região do infravermelho distante identificadas nos espectros das amostras de zircossilica mostrados na Figura 6.

| Notação             | Tipo de interação                                                      | Posição da banda ( $\mu m$ ) |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| $\nu(OH)$           | Estiramento O-H da água                                                | 2,7 - 3,6                    |
| $\nu(H_2O-M^{+n})$  | Estiramento O-H da água coordenada a cátion metálico                   | 3,4                          |
| $\delta(CO_2)$      | Deformação axial simétrica de $CO_2$                                   | 4,3                          |
| $\nu(MCO_3)$        | Estiramento assimétrico do íon carbonato com coordenação bidentada     | 5,8                          |
| $\delta(OH)$        | Deformação O-H da água tipo tesoura                                    | 6,1                          |
| $\nu(CO-HO-M)$      | Estiramentos da interação entre o íon carbonato e hidróxidos metálicos | 6,6 e 8,3                    |
| $\nu(CO_3^{-2})$    | Estiramento assimétrico do íon carbonato                               | 7,3                          |
| $\delta(M'-OH-M'')$ | Deformações -OH- da hidroxila conjugada em óxidos metálicos            | 8,5 - 11,2                   |
| $\delta(CO_3^{-2})$ | Deformação fora do plano do íon carbonato                              | 11,2 - 12,3                  |
| $\delta(MO_6)$      | Deformação M-O dos octaedros de óxidos sólidos                         | 12,6 - 15,0                  |

Estas observações indicam que a estrutura esmectítica da niboíta de zinco presente na amostra ZA é mais resiliente a desidratação do espaço interlamelar do que a estrutura esmectítica da cumintonita de zinco, presente na amostra ZM, quando ambas são submetidas à secagem a 100 °C por 24 h, após trituração.

Esta diferença de comportamento é confirmada quando estas amostras são reidratadas (Figura 7), com a amostra ZAH se mostrando mais hidratada e carbonatada que a amostra ZMH.

Por isso, no espectro da amostra ZMH (Figura 7.a), há um pequeno aumento de intensidade nas bandas de estiramentos  $\nu(OH)$  e  $\nu(CO_3^{-2})$ , associadas a água e presença de íon carbonato hidratado, e um aumento de intensidade da banda  $\nu(CO-HO-M)$ , associada a hidroxilação de superfície das lamelas.

Isso indica que parte da água absorvida acaba por regenerar as hidroxilas superficiais, perdidas após o processo de secagem a 100 °C, levando o íon carbonato a ancorar-se diretamente nas lamelas, como mostrado pelo aumento de intensidade da banda  $\nu(MCO_3)$ .

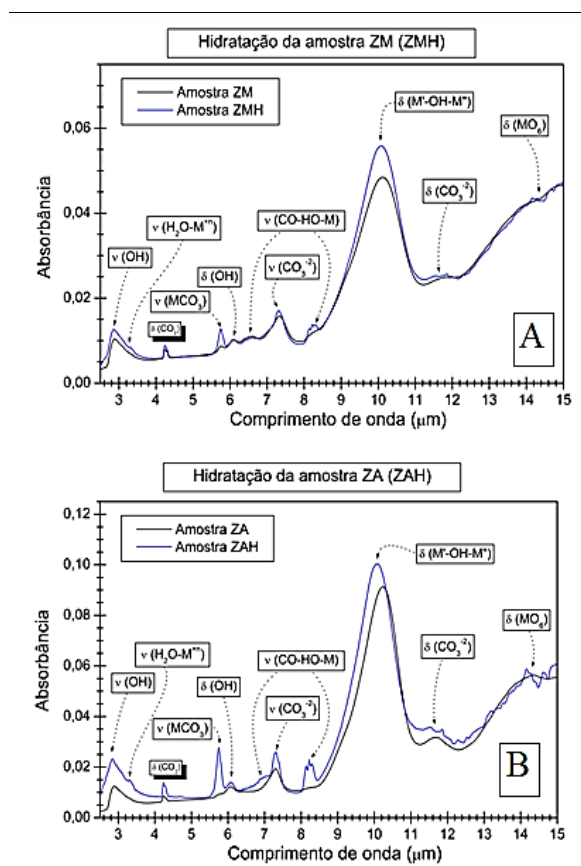


Figura 7. Espectros de absorção no infravermelho distante comparativos das amostras de zincossita antes e depois da reidratação: A) amostras ZM e ZMH e B) amostras ZA e ZAH.

Já na amostra ZAH (Figura 7.b), há aumentos de intensidade em quase todas as bandas, mas o aumento de intensidade da banda  $\delta(M'-OH-M'')$  aparece associado à um deslocamento para comprimentos de onda menores, por efeito de uma maior quantidade de carbonato ancorado nas lamelas, um efeito apenas sutil na amostra ZMH, coerente com as diferenças de intensidades da banda  $\nu(MCO_3)$  nestas amostras.

As amostras secas a 100 °C e trituradas foram intercaladas de niacina em duas proporções, com as amostras ZM e ZA intercaladas com 2% e 5 % de vitamina B3 recebendo os sufixos 2B3 e 5B3, respectivamente, sendo analisadas por espectroscopia no infravermelho.

Este espectro apenas provê informações acerca das prováveis posições das bandas associadas ao ácido nicotínico intercalado nas argilas, pois há diferenças nítidas no perfil das bandas, originadas de um sólido cristalino de referência, diferente da forma hidratada no espaço interlamelar das argilas, com alterações de posicionamento devido a efeitos da ancoragem nas lamelas.

As bandas de absorção do ácido nicotínico foram identificadas com base em dados da literatura (Socrates, 1994; Silverstein e Webster, 2000) e são mostradas na Tabela 6, já o espectro obtido da amostra sólida cristalina é mostrado na Figura 8.

É através de comparação das posições destas bandas do ácido nicotínico que as bandas do princípio ativo intercalado nas argilas foram identificadas nos espectros mostrados na Figura 9.

Tabela 3. Relação das bandas de absorção identificadas no espectro da Figura 8.

| Notação        | Tipo de interação                                   | Posição da banda (μm) |
|----------------|-----------------------------------------------------|-----------------------|
| $\nu(OH)$      | Estiramento O-H de hidroxilas                       | 3,0                   |
| $\nu(CH)$      | Estiramentos C-H                                    | 3,3; 3,6 e 4,1        |
| $\nu(C-O)$     | Estiramento C-O no grupo C-OH                       | 4,9 - 5,5             |
| $\nu(Py)$      | Estiramentos C-C, C=C, C-N e C=N no anel piridínico | 5,8 e 6,2             |
| $\delta(C-H)$  | Deformações C-H fora do plano                       | 6,7 e 7,1             |
| $\tau(C-H)$    | Deformações angulares C-H do tipo torção            | 7,6 e 7,7             |
| $\delta(C-OH)$ | Deformação angular C-O do grupo C-O-H               | 8,1 e 8,5             |
| $\delta(CO-H)$ | Deformação angular O-H do grupo C-O-H               | 8,8; 9,0 e 9,2        |
| $\delta(COO)$  | Deformação angular O=C-O do grupo carboxila         | 9,6 e 10,5            |
| $\nu(C-C)$     | Estiramento C-C                                     | 12,1 e 12,4           |
| $\tau(O-H)$    | Deformação O-H tipo torção                          | 13,3                  |
| $\nu(C-C)_c$   | Estiramento C-C em cadeia cíclica                   | 14,4 e 14,7           |

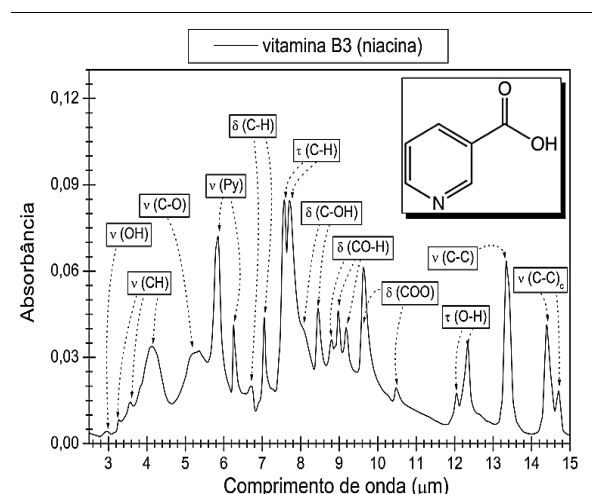


Figura 8. Espectros de absorção no infravermelho distante do princípio ativo ácido nicotínico (niacina) adquirida da fabricante Êxodo.

Os espectros das amostras ZM intercaladas de vitamina B3 em dois teores diferentes (Fig. 9.A) são comparados com o da amostra ZMH, para poder considerar também os efeitos da hidratação associada à intercalação do princípio ativo, pois há muitas bandas da argila hidratada presentes nas amostras intercaladas. Mas, há também bandas do ácido nicotínico isolado, apesar de mais alargadas e sobrepostas, indicando ancoragem da molécula na superfície lamelar hidroxilada.

É interessante notar que as bandas associadas aos grupos de ácido carboxílico do ácido nicotínico, entre 8,0 e 9,2  $\mu\text{m}$ , praticamente desaparecem nas amostras intercaladas, indicando que o ácido nicotínico foi desprotonado na intercalação.

Por outro lado, todas as bandas associadas à cadeia carbônica permanecem evidentes nas amostras intercaladas e guardam uma relação de intensidade com a diferença na proporção do princípio ativo intercalado, especialmente as bandas associadas às ligações C-H em 4,1  $\mu\text{m}$  e em 7,6 e 7,7  $\mu\text{m}$ , que estão sobrepostas e a banda C-C, entre 12,1 e 12,4  $\mu\text{m}$ .

Os espectros de absorção para as amostras ZA intercaladas com dois diferentes teores de vitamina B3 (Fig. 9.B) também são comparados com o espectro da amostra ZAH. É possível observar os mesmos efeitos discutidos nas amostras ZM, com todas as bandas C-H e C-C da cadeia carbônica do princípio cristalino aparecendo na amostra intercalada, enquanto as bandas de ácido carboxílico do ácido nicotínico, entre 8,0 e 9,2  $\mu\text{m}$ , desaparecem.

No entanto, as bandas associadas ao princípio ativo intercalado aparecem com mais ganho de intensidade do que nas amostras ZM, nas mesmas proporções de princípio ativo intercalado. Isso pode ter relação com a posição de intercalação, já que quando os princípios ativos se localizam predominantemente no espaço interlamelar, as suas bandas de absorção não são evidenciadas no espectro das amostras intercaladas.

De qualquer modo, isso pode estar relacionado à saturação do espaço interlamelar nas proporções intercalados, sendo possível que estas estruturas comportem apenas uma menor quantidade de niacina no espaço interlamelar e grande parte seja absorvida nos poros abertos das argilas ainda solubilizado em água de pH básico devido ao produto de solubilidade das argilas hidroxiladas (Elhalil et al., 2018; Borrego-Sánchez, et al., 2002).

## CONCLUSÃO

As estruturas esmectíticas formadas utilizando o método de precipitação com variação de pH e recristalização baseadas na composição de zincossilita e sua modificação com alumínio não resultaram nas estruturas pretendidas, provavelmente por que a zincossilita natural requer parâmetros diferenciados para ser formada na natureza.

Apesar das composições nominais de zincossilita das amostras ZM e ZA terem se cristalizado como fases cumingtonita e niboíta, respectivamente, as argilas apresentaram boa capacidade de hidratação do espaço interlamelar e de intercalação de ácido nicotínico, abrindo novas perspectivas para o uso destas argilas como matrizes para intercalação desta vitamina ou de outras hidrossolúveis, com as demais vitaminas do complexo B e até a vitamina C e até outros fármacos que apresentem características similares, do ponto de vista químico e físico-químico.

Foi possível observar por análise termogravimétrica que ambas as amostras são resilientes à desidratação do espaço interlamelar e à desidroxilação, pois a ausência de picos definidos nas curvas DTG indica um processo lento de liberação de água do espaço interlamelar, especialmente a fase niboíta da amostra ZA, como confirmado pelas caracterizações por espectroscopia de absorção no infravermelho.

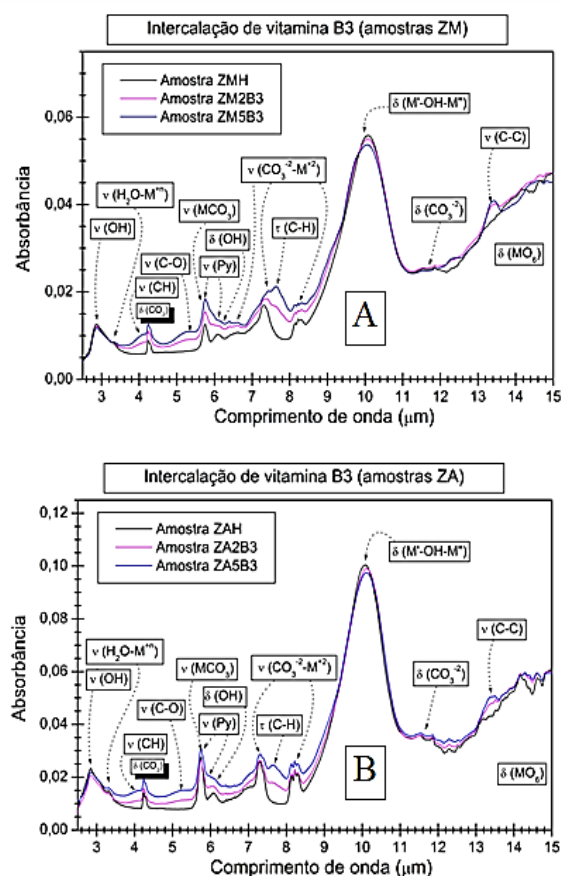


Figura 9. Espectros de absorção no infravermelho distante comparativos das amostras de zincossilita hidratadas e intercaladas de ácido nicotínico em duas proporções (2 e 5 %): A) amostras ZMH, ZM2B3 e ZM5B3 e B) amostras ZAH, ZA2B3 e ZA5B3.



## AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e também com o apoio da UEMS, através de cotas de bolsa PIBAP-UEMS.

Os autores também agradecem à Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia de MS (Fundect-MS) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelos auxílios financeiros concedidos em projetos anteriores para aquisição de materiais de consumo e permanentes.

## REFERÊNCIAS

Abe-Matsumoto, L. T.; Sampaio, G. R.; Bastos, D. H. M. Suplementos vitamínicos e/ou minerais: regulamentação, consumo e implicações à saúde. **ENSAIO. Caderno de Saúde Pública (Rio de Janeiro)**. V. 31, n. 7, p. 1371-1380, 2015.

Abollino, O.; Aceto, M.; Malandrino, M.; Sarzanini, C.; Mentasti, E. Adsorption of heavy metals on Na-montmorillonite. Effect pH Organ Substances. **Water Research**. V. 37, p. 1619-1627, 2003.

Agte, V. V.; Paknikar, K. M.; Chiplonkar, S. A. Effect of nicotinic acid on zinc and iron metabolism. **Biometals**. V. 10, n. 4, p. 271-276, 1997.

Aguzzi, C. Cerezo, P.; Viseras, C.; Caramella, C. Use of clays as drug delivery systems: possibilities and limitations. **Applied Clay Science**. V. 36, n. 1-3, p. 22-36, 2007.

Alam, S. S.; Deng, Y. Protein interference on aflatoxin B1 adsorption by smectites in corn fermentation solution. **Applied Clay Science**. V. 144, p. 36-44, 2017.

Allen, L. V.; Popovich, N. G.; Ansel, H. C. **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 9ª edição, Editora Lippincott Williams & Wilkins, 738p, 2005.

Anseau, M. R.; Leung, J. P.; Sahai, N.; Swaddle, T. W. Interactions of Silicate Ions with Zinc(II) and Aluminum(III) in Alkaline Aqueous Solution. **Inorganic Chemistry**. V. 44, n. 22, p. 8023-8032, 2005.

Barbosa, G. V.; Zaghe, M. A.; Amoresi, R. A. C.; Silva, M. S.; Cavaleiro, A. A.; Silva, R. C. L. Structural analysis of magnesium-aluminium hydrotalcites modified with iron III obtained by hydroxide precipitation method. **Materials Sciences and Applications**. V. 8, n. 11, p. 784-797, 2017.

Borrego-Sánchez, A.; Debnath, J.; Parrinello, M. Kinetics of Drug Release from Clay Using Enhanced

Sampling Methods. **Pharmaceutics**. V. 14, n. 12, art. 2586, 2022.

Brezinski, D. P. Influence of colloidal charge on response of pH and reference electrodes: the suspension effect. **Talanta**. V. 30, n. 5, p. 347-354, 1983.

Capuzzi, D. M.; Morgan J. M.; Brusco O. A. Jr.; Intenzo C. M. Niacin dosing: relationship to benefits and adverse effects. **Current Atherosclerosis Reports**. V. 2, p. 64-70, 2000.

Carpenter, K. J.; Levin, W. J. A re-examination of the composition of diets associated with Pellagra. **The Journal of Nutrition**. V. 115, p. 543-555, 1985.

Chao, M. C.; Lin, H. P.; Mou, C. Y.; Cheng, B. W.; Cheng, C. F. Synthesis of nano-sized mesoporous silicas with metal incorporation. **Catalysis Today**. V. 97, p. 81-87, 2004.

Chipera, S. J.; Bish, D. L. Baseline Studies Of The Clay Minerals Society Source Clays: Powder X-Ray Diffraction Analyses. **Clays and Clay Minerals**. V. 49, n. 5, p. 398-409, 2001.

Choi, S.-J.; Kim, Y.-R. Bioinspired Layered Nanoclays for Nutraceutical Delivery System. In: **ACS Symposium Series. Advances in Applied Nanotechnology for Agriculture**. V. 1143, Cap.12, p 207-220, 2013.

Christidis, G. E. Dunham, A. C. Compositional variations in smectites: Part II. Alteration of acidic precursors. A case study from Milos Island, Greece. **Clay Minerals**. V. 32, p. 253-270, 1997.

Cominetti, C.; Cozzolino, S. M. F. **Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes: Zinco**. Volume 7. 2ª edição, Série de Publicações ILSI Brasil, 2009.

Cozzolino, S. M. F.; Cominetti, C. **Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença**. 1416p. Editora Manole, Barueri, SP, 2ª edição, 2020.

Denari, G. B.; Cavaleiro, E. T. G. **Princípios e Aplicações de Análise Térmica**. São Carlos: IQSC, 2012.

Diaz, D. E.; Hagler, W. M.; Blackwelder, J. T.; Eve, J. A.; HOPKINS, B. A.; Anderson, K. L.; Jones, F. T.; Whitlow, L. W. Aflatoxin binders II: Reduction of aflatoxin M1 in milk by sequestering agents of cows consuming aflatoxin in feed. **Mycopathologia**. V. 157, p. 233-241, 2004.

Elhalil, A.; Farnane, M.; Machrouhi, A.; Mahjoubi, F. Z.; Elmoubarki, R.; Tounsadi, H.; Abdennouri, M.; Barka, N. Effects of molar ratio and calcination temperature on the adsorption performance of Zn/Al layered double hydroxide nanoparticles in the



- removal of pharmaceutical pollutants. **Journal of Science: Advanced Materials and Devices**. V. 3, n. 2, p. 188-195, 2018.
- Ferreira, A. D. B. L.; Nóvoa, P. R. O.; Marques, A. T. Multifunctional material systems: a state-of-the-art review. **Composite Structures**. V. 151, p. 3–35, 2016.
- Fialips, C.-I.; Petit, S.; Decarreau, A.; Beaufort, D. Influence of Synthesis pH on Kaolinite 'Crystallinity' and Surface Properties. **Clays and Clay Minerals**. V. 48, n. 2, p. 173-184, 2000.
- Fonseca, C. G.; Vaiss, V. S.; Wypych, F.; Diniz; Leitão, A. A. Structural and thermodynamic investigation of the hydration-dehydration process of Na<sup>+</sup>-Montmorillonite using DFT calculations. **Applied Clay Science**. V. 143, p. 212-219, 2017.
- Frankenburg, F. R. Vitamin **Discoveries and Disasters: History, Science, and Controversies**. ABC-CLIO, LLC, Santa Barbara, California. p. 33-55, 2009.
- Fredenberg, S.; Wahlgren, M.; Reslow, M.; Axelsson, A. The mechanisms of drug release in poly(lactic-coglycolic acid)-based drug delivery systems - A review. **International Journal of Pharmaceutics**. V. 415, n. 1, p. 34-52, 2011.
- Friedrich, W. **Vitamins**. Walter de Gruyter. p. 475-542, 1988.
- Ghadiri, M.; Chrzanowski, W.; Rohanizadeh, R. Biomedical applications of cationic clay minerals. **RSC Advances**. V. 5, n. 37, p. 29467- 29481, 2015.
- Ginnaio, M. Pellagra in Late Nineteenth Century Italy: Effects of a Deficiency Disease. **Population-E**. V. 66, n. 3-4, p. 583-610, 2011.
- Gropper, S. S.; Smith, J. L. **Advanced Nutrition and Human Metabolism**. 6a ed. USA: Wadsworth, 586 p., 2012.
- Guyton, J. R.; Bays, H. E. Safety considerations with niacin therapy. **The American journal of cardiology**. V. 99, n. 6A, p. 22C-31C, PMID: 17368274, 2007.
- Hamdi, N.; Srasra, E. Acid-base properties of organosmectite in aqueous suspension. **Applied Clay Science**. V. 99, p. 1-6, 2014.
- Harder, H. The role of magnesium in the formation of smectite minerals. **Chemical Geology**. V. 10, n. 1, p. 31-39, 1972.
- Hasluck, F. W. Terra Lemnia. **The Annual of the British School at Athens**. V. 16, p. 220-231, 1909.
- Haynes, W. N.; Lide, D. R.; Bruno, T. J. **Handbook of Chemistry and Physics**. 95 th ed. Boca Raton, FL. United States of America, CRC Press, 2015.
- Higashi, S.; Miki, H.; Komarneni, S. Mn-smectites: Hydrothermal synthesis and characterization. **Applied Clay Science**. V. 38, n. 1-2, p. 104-112, 2007.
- Hossain, M. S.; Ahmed, S. FTIR spectrum analysis to predict the crystalline and amorphous phases of hydroxyapatite: a comparison of vibrational motion to reflection. **RSC Advances**. V. 13, n. 21, p. 14625-14630, 2023.
- Hu, C. H.; Gu, L. Y.; Luan, Z. S.; Song, J.; Zhu, K. Effects of montmorillonite-zinc oxide hybrid on performance, diarrhea, intestinal permeability and morphology of weanling pigs. **Animal Feed Science and Technology**. V. 177, n. 1-2, p. 108-115, 2012.
- Hwang, S. H.; Han, Y. S.; Choy, J. H. Intercalation of functional organic molecules with pharmaceutical, cosmeceutical and nutraceutical functions into layered double hydroxides and zinc basic salts. **Bulletin of the Korean Chemical Society**. V. 22, n. 9, p. 1019-1022, 2001.
- Islam, M. S.; Ahmed, M. K.; Raknuzzaman, M.; Habibullah, A.; Mamun, M.; Islam, M. K. Heavy metal pollution in surface water and sediment: A preliminary assessment of an urban river in a developing country. **Ecological Indicators**. V. 48, p. 282-291, 2015.
- Ito, T., Sugafuji, T.; Maruyama, M.; Ohwa, Y.; Takahashi, T. Skin penetration by indomethacin is enhanced by use of an indomethacin/smectite complex. **Journal of Supramolecular Chemistry**. V. 1, n. 4-6, p. 217-219, 2001.
- JCPDS - **Joint Committee on Powder Diffraction Standards/International Center for Diffraction Data**. Pennsylvania, Powder Diffraction File 2003.
- Joshi, G. V.; Patel, H. A.; Kevadiya, B. D.; Bajaj, H. C. Montmorillonite intercalated with vitamin B1 as drug carrier. **Applied Clay Science**. V. 45, n. 4, p. 248-253, 2009.
- Kaur, M.; Datta, M. Diclofenac sodium adsorption onto montmorillonite: adsorption equilibrium studies and drug release kinetics. **Adsorption Science & Technology**. V. 32, n. 5, p. 365-387, 2014.
- Keller, W. D.; Matlack, K. The pH of clay suspensions in the field and laboratory, and methods of measurement of their pH. **Applied Clay Science**. V. 5, n. 2, p. 123-133, 1990.
- Khaorapong, N.; Khumchoo, N.; Ogawa, M. Preparation of copper oxide in smectites. **Applied Clay Science**. V. 104, p. 238-244, 2015.
- Lagaly, G.; Weiss, A. **The layer charge of smectite layer silicates**. S.W. Bale, Editor, In: Proceedings of International Clay Conference, Mexico. Applied Publishing Ltd., Wilmette, Illinois, p. 157-172, 1975.



- Lanska, D. J. Historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: the water-soluble B vitamins. **History of Neurology**. In: Handbook of Clinical Neurology V. 95 (3rd series), Finger S, Boller F, Tyler KL, editors, Elsevier B.V., p. 445-479, 2009.
- Li, B.; Li, C.; Gui, Y.; Zhan, H.; Gu, Y.; Yu, M.; Kerry Rowe, R. Understanding structural anisotropy and mechanical properties of Na-montmorillonite with crystalline swelling and uniaxial deformation under different hydration degrees. **Computers and Geotechnics**. V. 169, art. n. 106200, 2024.
- Lopes, P. R. S.; Pouey, J. L. O. F.; Enke, D. B. S.; Mallmann, C. A.; Kich, H. A.; Soquetta, M. B. utilização de adsorvente em rações contendo aflatoxina para alevinos de jundiá. **Revista Brasileira de Zootecnia**. V. 38, n. 4, p. 589-595, 2009.
- Lopez, T.; Bosch, P.; Asomoza, M.; Gomez, R.; Ramos, E. DTA-TGA and FTIR Spectroscopies of Sol-Gel Hydrotalcites: Aluminum Source Effect on Physicochemical. **Materials Letters**. V. 31, n. 3-6, p. 311-316, 1997.
- Lozano, P.; García-Verdugo, E. Sustainable catalysis for circular chemistry: A preface. **Catalysis Today**. V. 442, n. 114918, 2024.
- Macgregor, A. Medicinal terra sigillata: A historical, geographical and typological review. **Geological Society of London Special Publications**. V. 375, p. 113-136, 2013.
- Mafra, D.; Cozzolino, S. M. F. Importância do zinco na nutrição humana. **Revista de Nutrição**. V. 17 n. 1, p. 79-87, 2004.
- Mahan, L. K; Stump-Escott, S. Raymond, J. L. Krause: **Alimentos, nutrição e dietoterapia**. Rio de Janeiro, 13ª edição, 2012.
- Mališová, M.; Horňáček, M.; Mikulec, J.; Hudec, P.; Jorík, V. FTIR study of hydrotalcite, **Acta Chimica Slovaca**. V. 11, n. 2, p. 147-156, 2018.
- Marzzoco, A.; Torres, B. B. **Bioquímica Básica**. 3a. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2007.
- Mendam, J; Denney, R. C; Barnes, J. D; Thomas, M. **Vogel Análise Química Quantitativa**. 6ª edição. LTC – Livros Técnicos e Científicos. Editora S.A. Travessa do Ouvidor, 11. Rio de Janeiro - RJ, 2002.
- Monteiro, J. P.; da Cunha, D. F.; Filho, D. C.; Silva-Vergara, M. L.; dos Santos, V. M.; Costa, J. C. Jr. Niacin metabolite excretion in alcoholic pellagra and AIDS patients with and without diarrhea. **Nutrition**. V. 20, n. 9, p. 778-782, 2004.
- Müller, H.-J.; Dobler, D.; Schmidts, T.; Rusch, V. Smectite for Medical Use and Their Toxin Binding Capacity. **Journal of Food, Nutrition and Population Health**. V. 3, n.1. 16p., 2018.
- Nicole, L.; Laberty-Robert, C.; Rozes, L.; Sanchez, C. Hybrid materials science: a promised land for the integrative design of multifunctional materials. **Nanoscale**. V. 6, n. 12, p. 6267-6292, 2014.
- Nomicisio, C.; Ruggeri, M.; Bianchi, E.; Vigani, B.; Valentino, C.; Aguzzi, C.; Viseras, C.; Rossi, S.; Sandri, G. Natural and Synthetic Clay Minerals in the **Pharmaceutical and Biomedical Fields**. **Pharmaceutics**. V 15, n. 1368, 2023.
- Oliveira, L. C. A.; rios, V. R. A.; fabris, J. D.; sapag, K.; garg, V. K.; lago, R. M. Clay-iron oxide magnetic composites for the adsorption of contaminants in water. **Applied Clay Science**. V. 22, n. 4, p. 169-177, 2003.
- Padmaja, P.; Anilkumar, G. M.; Mukundan, P.; Aruldas, G.; Warriar, K. G. K. Characterisation of stoichiometric sol-gel mullite by fourier transform infrared spectroscopy. **International Journal of Inorganic Materials**. V. 3, n.7, p. 693-698, 2001.
- Park, J. K.; Choy, Y. B.; OH, J.-M.; Kima, J. Y.; Hwanga, S.-J.; Choy, J. H. Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays. **International Journal of Pharmaceutics**. V. 359, p. 198-204, 2008.
- Pascua, C. S.; Ohnuma, M.; Matsushita, Y.; Tamura, K.; Yamada, H.; Cuadros, J.; Ye, J. Synthesis of monodisperse Zn-smectite. **Applied Clay Science**. V. 48, n. 1-2, p. 55-59, 2010.
- Perioli, L.; Posati, T.; Nocchetti, M.; Bellezza, F.; Costantino, U.; Cipiciani, A. Intercalation and release of antiinflammatory drug diclofenac into nanosized ZnAl hydrotalcite-like compound. **Applied Clay Science**. V. 53, n. 3, p. 374-378, 2011.
- Petit, S., Baron, F.; Decarreau.; A. Synthesis of Nontronite and Other Fe-Rich Smectites: A Critical Review. **Clay Minerals**. V. 52, n. 4, p. 469-83, 2017.
- Pusch, R.; Carlsson, T. The physical state of pore water of an smectite used as barrier componente. **Engineering Geology**. V. 21, n. 3-4, p. 257-265, 1985.
- Rubert, A; Engel, B; Rohlfes, A. L. B; Marquardt, L; Baccar, N. M. Vitaminas do complexo B: uma breve revisão. **Revista Jovens Pesquisadores**. V. 7, n. 1, p. 30-45, 2017.
- Rybacka, E. H.; Calmano, W.; Breeger, A. Heavy metals sorption/desorption on competing clay minerals; an experimental study. **Applied Clay Science**. V. 9, n. 5, p. 369-381, 1995.



Sahoo, P.; Ishihara, S.; Yamada, K.; Deguchi, K.; Ohki, S.; Tansho, M.; Shimizu, T.; Eisaku, N.; Sasai, R.; Labuta, J.; Ishikawa, D.; Hill, J. P.; Ariga, K.; Bastakoti, B. P.; Yamauchi, U.; IYI, N. Rapid exchange between atmospheric CO<sub>2</sub> and carbonate anion intercalated within magnesium rich layered double hydroxide. **Applied Materials & Interfaces**. V. 6, n. 20, p. 18352-18359, 2014.

Santos, H. S.; Carvalho, J. M.; Viinikanoja, A.; Hyppänen, I.; Laihininen, T.; Romani, E. C.; Larrudé, D. G.; Tuominen, M.; Laukkanen, P.; Swart, H. C.; Brito, H. F.; Hölsä, J.; Lastusaari, M. Glowing synthetic chlorohectorite: The luminescent features of a trioctahedral clay mineral. **Journal of Luminescence**. V. 192, p. 567-573, 2017.

Shannon, R. D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. **Acta Crystallographica Section A**. V. 32, n. 5, p. 751-767, 1976.

Silverstein, R. M.; Webster, F. X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 6ª ed. Rio de Janeiro: LTC, 2000.

Sinko, K.; Mezei, R. Preparation effects on sol-gel aluminosilicate gels **Journal of Non-Crystalline Solids**. V. 231, p. 1-9, 1998.

Slamova, R.; Trckova, M.; Vondruskova, H.; Zraly, Z.; Pavlik, I. Clay minerals in animal nutrition. **Applied Clay Science**. V. 51, n. 4, p. 395-398, 2011.

Socrates, G. **Infrared characteristic group frequencies: tables and charts**. 2<sup>nd</sup> ed. Chichester: John Wiley & Sons, 1994.

Srinivasan, R. Advances in Application of Natural Clay and Its Composites in Removal of Biological, Organic, and Inorganic Contaminants from Drinking Water. **Advances in Materials Science and Engineering**. n. 872531, 2011.

Steffen, C. Pellagra. **Skinmed**. V. 10, n. 3, p. 174-179, 2012.

Talibudeen, O.; Goulding, K. W. T. Charge heterogeneity in smectites. **Clays and Clay Minerals**. V. 31: p. 37-42, 1983.

Tao, Q.; Xing, C.; Lee, S.; Yang, L.; Zeng, Q.; Li, S.; Zhang, T.; Lv, G.; He, H.; Komarneni, S. Local structure determination of Zn-smectite. **American Mineralogist**. V. 108, n. 7, p. 1357-1367, 2023.

Trindade, K. P. S.; Barbosa, G. V.; Cavalheiro, A. A. Estudo de Obtenção de Montmorilonita por Precipitação Sequencial para Uso como Adsorvente para Sistemas de Fluxo Contínuo. In: **O Ensino e a Pesquisa em Química 2**. 1ª ed., Ponta Grossa-PR, Atena, v.1, p. 84-96, 2021.

Trivedi, V.; Nandi, U.; Maniruzzaman, M.; Coleman, N. J. Intercalated theophylline-smectite hybrid for pH-mediated delivery. **Drug delivery and translational research**. V. 8, n. 6, p. 1781-89, 2018.

Unuabonah, E. I.; Ugwuja, C. G.; Omorogie, M. O.; Adewuyi, A.; Oladoja, N. A. Clays for Efficient Disinfection of Bacteria in Water. **Applied Clay Science**. V. 151, p. 211-223, 2018.

Vaccari, A. Clays and catalysis: a promising future. **Applied Clay Science**. V. 14, n. 4, p. 161-198, 1999.

Vannucchi, H. The therapeutic use of vitamins. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**. V. 4. P. 45-53, PMID: 6414980, 1983.

Vannucchi, H.; Cunha, S. F. C.; Takeuchi, P. L. **Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes: Vitaminas do Complexo B**. Volume 9. 2ª edição, Série Publicações ILSI Brasil, 2018.

Vannucchi, H.; Moreno, F. S. Interaction of niacin and zinc metabolism in patients with alcoholic pellagra. **The American journal of clinical nutrition**. V. 50, n. 2, p. 364-369, 1989.

Vasconcelos, D. C. L.; Nunes, E. H. M.; Vasconcelos, W. L. AES and FTIR characterization of sol-gel alumina films. **Journal of Non-Crystalline Solids**. V. 358, n. 11, p. 1374-1379, 2012.

Wang, P.; Shen, X.; Qiu, S.; Zhang, L.; Ma, Y.; Liang, J. Clay-Based Materials for Heavy Metals Adsorption: Mechanisms, Advancements, and Future Prospects in Environmental Remediation. **Crystals**. V. 14, n. 1046, 2024.

Wang, X.; Li, Y.; Wang, H. Structural Characterization of Octahedral Sheet in Dioctahedral Smectites by Thermal Analysis. **Minerals**. V. 10, n. 347, 13p., 2020.

Williams, L. B.; Haydel, S. E. Evaluation of the medicinal use of clay minerals as antibacterial agents. **International Geology Review**. V. 52, n. 7/8, p. 745-770, 2010.

Yurieva, T. M.; Kustova, G. N.; Minyukova, T. P.; Poels, E. K.; Bliet, A.; Demeshkina, M. P.; Plyasova, L. M.; Krieger, T. A.; Zaikovskii, V. I. Non-hydrothermal synthesis of copper-, zinc- and copper-zinc hydrosilicates. **Materials Research Innovations**. V. 5, n. 1, p. 3-11, 2001.

Zempleni, J.; Suttie, J. W.; Gregory III, J. F.; Stover, P. J. (Eds.). **Handbook of vitamins**. CRC, 2013.