

ESTUDO DE INTERCALAÇÃO DE VITAMINA B6 EM MATRIZ DE SAUCONITA SINTÉTICA PARA FORMULAÇÃO DE UM SUPLEMENTO VITAMÍNICO MINERAL

Giselma Cavalcante de Lima Ferro¹, Déborah Regina de Paula Ribeiro Ananias¹, Lincoln Carlos da Silva Oliveira², Rafael Aparecido Amoreci Ciola³, Graciele Vieira Barbosa Cavalleiro¹, Alberto Adriano Cavalleiro¹.

¹Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados de Naviraí, Naviraí-MS, Brasil. (giselmaferro1986@gmail.com)

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

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

Resumo: As argilas sintéticas com estrutura esmectita são hábeis para intercalação de moléculas orgânicas de interesse para uso em fármacos de liberação controlada. Duas amostras foram obtidas por precipitação em meio aquoso, purificadas e cristalizadas com estrutura mimética de montmorilonita, apresentando grande capacidade de hidratação e intercalação de cloridrato de piridoxina (vitamina B6), se mostrando viáveis para uso como matrizes para princípios ativos de liberação controlada de posologia oral.

Palavras-chave: argila sintética; esmectita; suplemento; vitamina B6; zinco.

INTRODUÇÃO

As argilas são um recurso natural de grande utilidade para fabricação de cerâmicas comuns e também elementos filtrantes (Amin et al., 2016), isolantes elétricos (Wondemagegnehu et al., 2023), entre outras (Teixeira-Neto e Teixeira-Neto, 2009), mas algumas aplicações requerem um controle composicional mais rigoroso, requerendo versões sintéticas, como no caso de componentes catalíticos (Vaccari, 1999; Nicole et al., 2014; Lozano e García-Verdugo, 2024) ou matrizes para fármacos (Pathak e Thassu, 2009; Zhou et al., 2018).

Quanto maior a contaminação dos depósitos de argilas naturais, maior a demanda pelas versões sintéticas, requerendo mais pesquisas sobre processos de obtenção, permitindo o desenvolvimento de tecnologia para obtenção de novas e melhoradas formulações, como por exemplo, em áreas de tecnologia de ponta, como novos materiais luminescentes e magnéticos (Oliveira, et al., 2003; Santos, et al., 2017).

Mas, uma das aplicações que demanda uma argila sintética ultrapura e com rigoroso controle composicional e livre de poluentes, envolve a fabricação de matrizes de fármacos de liberação controlada, normalmente de uso tópico, mas também podendo ser aplicadas como matrizes para intercalação de suplementos de posologia oral, em especial para produção de suplementos vitamínicos (Aguzzi et al., 2007).

Um tipo especial de argila, denominada esmectita, é o mais adequado para ser usado com matrizes para fármacos de liberação controlada devido à estrutura em camadas com um espaço interlamelar de grande capacidade de adsorção, tanto que mesmo as versões naturais são usadas em processos descontaminação de metais pesados (Srinivasan, 2011) e até de bactérias patogênicas (Unuabonah et al., 2018).

A estrutura em camadas deste tipo de argila se origina de uma rede de tetraedros de silicato, geralmente contendo substituição parcial de alumínio, a qual é mantida inalterada por ligações de baixo caráter iônico. Mas, os cátions de alumínio podem ser alocados em sítios octaédricos trocáveis em meio aquoso e podem ser parcialmente substituídos por magnésio, zinco ou ferro II (Wiewióra e Weiss, 1990; Bergaya et al., 2006; Coelho e Santos, 2007; Bauman, 2008).

Substituições heterovalentes, como do silício tetravalente por alumínio trivalente na camada de tetraedros ou de alumínio trivalente por cátions divalentes, como magnésio, zinco ou ferro II, nos octaedros, levam a um desequilíbrio de cargas, provocando ordenamento das camadas carregadas negativamente intercalada de cátions metálicos hidratados, orientando as camadas em estruturas trilamelares com espaço capaz de comportar grande volume de água e uma série de moléculas orgânicas mais complexas, característica de muitos fármacos (Ghadiri et al., 2015).



Apesar de ser possível a troca de cátions octaédricos da esmectita, isso só ocorre com a lixiviação da estrutura, diferente dos cátions interlamelares, facilmente trocáveis em meio aquoso (Lagaly e Weiss, 1975; Talibudeen e Goulding, 1983; MAY et al., 1986; Christidis e Dunham, 1997).

Por este motivo, os argilominerais do grupo esmectita possuem grande variação composicional, hidratação reversível do espaço interlamelar e capacidade de troca iônica e adsorção de moléculas orgânicas hidrofílicas, levando a grande diversidade de aplicações (Dana, 1969; Deer et al., 2000).

É possível sintetizar estruturas esmectíticas mimetizadas de vários argilominerais presentes nos mais diversos tipos de argilas naturais, mas também modificar argilas naturais de filossilicatos mais comuns para convertê-las em argilominerais do grupo esmectita apesar de exigir uma abordagem química complexa, pois os silicatos possuem reduzida solubilidade em água e a recristalização só ocorre em pH elevado e aquecimento (Cao e Yu, 2010).

Deste modo, quando se propõe a obter uma versão sintética de um argilomineral a base de silicato, é necessário fazer a substituição parcial com alumínio, se necessária, durante a formação da rede de silicatos, pois após a nucleação dos grupos octaédricos em pH mais baixo, a alteração da rede de tetraedros não é mais possível (Le Forestier et al., 2010; Reinholdt et al., 2013; Haynes et al., 2015).

Existem diversos métodos síntese para os mais diversos tipos de argilas, mas a escolha depende de fatores como tipo de cátion metálico em cada camada, tipo de precursores, aquossolúveis ou não, tipos de cátions ou de espécies orgânicas a serem intercalados no espaço interlamelar, cristalinidade desejada para a argila, porosidade, morfologia, entre outras características mais específicas (Cavani et al., 1991; Linssen et al., 2003; Chao et al., 2004; Cavalheiro et al., 2019).

Os métodos de síntese via precipitação em meio aquoso com variação de pH são mais adequados para a maioria das argilas (Crepaldi e Valim, 1998; De Roy et al., 2001; Barbosa et al., 2018), exceto quando se deseja inserir constituintes não normalmente encontrados nas argilas naturais e que não possuam precursores aquossolúveis, requerendo outros métodos (Jones et al., 1995; Sinko e Mezei, 1998; Martins et al., 2015).

Esmectitas com sódio ou cálcio no espaço interlamelar dificilmente sofrem ilitização e são facilmente reidratadas quando a argila entra em contato com a água, pois são cátions muito solúveis em água e a hidratação é favorecida, apesar de ambos os processos, desidratação e reidratação serem muito

lentos. Mas, é justamente a cinética lenta que é útil para redução de estresse hídrico no solo, retendo água por mais tempo ou drenando a água em excesso do solo quando (Dellisanti et al., 2018; Li et al., 2024; Zheng et al., 2025).

As argilas esmectíticas também são usadas como adsorventes para as mais diversas finalidades, sendo capazes de reter cátions de metais pesados e até macromoléculas em seus espaços interlamelares, como corantes, clorofila e outras moléculas orgânicas (Hwang et al., 2001; Wang e Li, 2006; Islam et al., 2015; Ferreira et al., 2016).

Nas décadas recentes, as esmectitas vêm sendo estudadas com matrizes para fármacos diversos, desde vitaminas hidrossolúveis até antibióticos. Estudos mais aprofundados mostram que a cinética de liberação lenta favorece a formulação de fármacos de liberação controlada, uma demanda da medicina para reduzir a frequência de doses (Parolo et al., 2008; Joshi et al., 2009; Kaur e Datta, 2014; Trivedi et al., 2018; Totea et al., 2020).

Argilas esmectíticas possuem grande capacidade de intercalação de cátions de sais minerais essenciais ao metabolismo humano e ainda atuam em sinergia com muitos princípios ativos que também podem ser intercalados, incluindo moléculas orgânicas maiores, como fármacos de interesse para liberação controlada (Ito et al., 2001; Park et al., 2008).

Quando usadas para intercalação de moléculas orgânicas sensíveis à degradação, como muitos princípios ativos farmacêuticos, a estrutura porosa impede a degradação comum em medicamentos similares não intercalados, especialmente porque as vitaminas hidrossolúveis sofrem hidrólise ácida no estômago se administradas de forma convencional. É um comportamento similar ao das fibras vegetais dos alimentos (Choy e Son, 2004; Zhao e Mcgrath, 2009; Abe-Matsumoto et al., 2015; Rai et al., 2019; Raji et al., 2023; Román-Ochoa et al., 2024).

A rede de silicatos das esmectitas depois de lixiviada dos princípios ativos e cátions metálicos atravessa o intestino adsorvendo compostos tóxicos, uma propriedade plenamente reconhecida, devido a seu uso em rações para animais de confinamento, como na criação de peixes em tanques sem água corrente (Choi e Kim, 2013; Lopes et al., 2009).

No caso das argilas sintéticas esmectíticas como matrizes para a intercalação de princípios ativos de interesse farmacológico, o processo de dessorção gradual é importante, pois os fármacos possuem zonas terapêuticas restritas, com pequeno intervalo de concentração para serem ineficientes e não tóxicos (Allen et al., 2005; Marzzoco e Torres, 2007; Rubert, et al., 2017; Borrego-Sánchez et al., 2022).



Muitos fármacos de posologia oral são moléculas que se comportam como ácidos ou bases fracos e geralmente são pouco solúveis em água, o que dificulta a absorção pelo organismo se administrados desta forma. Por isso, estes princípios ativos são convertidos em seus sais conjugados, como sais de sódio ou potássio, no caso de comportamento de ácido fraco, ou sais de cloreto, denominados cloridratos, no caso de comportamento de base fraca (Lee, 1999; Brown et al., 2005; Haynes et al., 2015).

Por serem solúveis em água, estes tipos de sais hidrolisáveis são usados para formulação de medicamentos de posologia oral, mas apresentam picos de concentração plasmática logo depois de ingeridos, podendo apresentar reações adversas, como problemas gastrintestinais, alterações da rotina laboral e de lazer ou interrupções do sono (Allen et al., 2005; Nicolov et al., 2021).

Por isso, imobilizar um fármaco em uma matriz inerte ou com constituintes lixiviáveis no trato gastrintestinal que tenha efeitos sinérgicos com o princípio ativo intercalado pode aumentar muito a eficiência do tratamento e reduzir os efeitos adversos se a matriz puder controlar a liberação do princípio ativo através de dessorção lenta, como ocorre com o processo de dessorção nas estruturas esmetíticas (Cunha et al., 2010; Parveen et al., 2012).

Mas, para que uma mesma matriz argilosa atue desta forma no organismo, é preciso considerar as características metabólicas do princípio ativo e as potenciais interações com a superfície interlamelar da matriz, considerando seus efeitos sobre o princípio ativo, como possíveis reações redoxes, hidrólise, possíveis reações de isomerização, entre outros aspectos mais específicos (Diaz et al., 2004; Gomez-Romero e Sanchez, 2005; Fredenberg et al., 2011; Alam e Deng, 2017).

Os mecanismos de lixiviação das matrizes de esmetitas no trato gastrintestinal podem variar em função do tipo de cátion octaédrico, mas a lixiviação começa no suco gástrico, onde o pH é baixo o suficiente para provocar a protonação de toda a superfície externa das lamelas e enfraquecer as interações interlamelares, abrindo as lamelas e liberando as espécies intercaladas por troca iônica com cátions de hidrogênio (Ruiz-Hitzky et al., 2016).

No duodeno, que possui pH ligeiramente básico, já com as lamelas desfolhadas, enzimas complexantes removem os cátions metálicos dos sítios octaédricos, deixando a rede de tetraedros de silicato altamente estável quimicamente (Mokaya, 1999) livre para processos adsorptivos quando percorrer o restante do trato gastrintestinal com pH próximo da neutralidade, especialmente aflatoxinas e cátions de metais pesados (Abollino et al., 2003; Damato et al., 2022).

O uso de suplementos vitamínicos se torna necessário devido aos hábitos alimentares incorretos e de difícil correção para a maior parte da população, evitando casos de doenças associadas à hipovitaminoses, como a beribéri (carência da vitamina B1) e Pelagra, (carência das vitaminas B3 ou B6), Anemia Megaloblástica ou abortos espontâneos (carência de vitamina B9 ou escorbuto (carência da vitamina C) (Rubert et al., 2017; Vannucchi et al., 2018).

A evidência de que a vitamina B6 fosse essencial nos seres humanos ocorreu na década de 1950, levando a proposição de protocolos para suprir as necessidades nutricionais diárias desta vitamina. A vitamina B6, com a maioria das vitaminas pertencentes ao complexo B, está biodisponível nos alimentos de origem vegetal, como hortaliças, frutas, leite, ovos e carnes, variando em teores dependendo do alimento (Schuster et al., 1984; Lui et al., 1985; Shibata et al., 2013; Rubert et al., 2017; Wu et al., 2022).

A vitamina B6 é encontrada em maiores teores em leveduras e castanhas, consumidas *in natura*, mas está em altos teores no fígado bovino e outras vísceras, carne de frango, cereais integrais e soja, que requerem cozimento, reduzindo os teores do alimento consumido. Isto ocorre porque a piridoxina é sensível à oxidação e a temperatura, ocorrendo degradação de até 40 % no cozimento e uma perda adicional de até 35 % quando no congelamento. A trituração de grãos reduz em até 90 % a biodisponibilidade desta vitamina, pois potencializa a oxidação e a fotólise (Albin et al., 1987; Capuano et al., 2018).

Outro fator causador da deficiência de vitamina B6 no organismo é o consumo substâncias com atividade antivitaminica para esta vitamina, como folhas fermentadas, chás e cafés, alguns tipos de nozes e amêndoas, peixe cru e frutos do mar (Gregory III e Hiner, 1983; Mahan, 2012; Shaban et al., 2024).

Estes aspectos devem ser levados em conta quando se busca uma matriz para intercalação de princípios ativos com demanda para desenvolvimento de fármacos de liberação controlada e pode ser usado no caso da suplementação de vitamina B6 na forma de cloridrato de piridoxina (Pathak e Thassu, 2009; Borrego-Sánchez et al., 2022; Lopes et al., 2009; Ferreira et al., 2016; Alam e Deng, 2017).

É dentro deste contexto que esta proposta se insere, desenvolvendo metodologia de síntese de uma matriz de estrutura que contenha um mineral essencial em sinergia com o princípio ativo a ser intercalado. Para esmetitas intercaladas de vitamina B6, uma das argilas que atende a este propósito é a sauconita, cuja composição inclui o cátion de zinco, que apresenta sinergia com o princípio ativo da vitamina B6, a piridoxina (Mafra e Cozzolino, 2004; Cominetti e Cozzolino, 2009; Gropper e Smith, 2012).

MATERIAL E MÉTODOS

Os reagentes utilizados neste trabalho foram de grau analítico e os resíduos gerados nos procedimentos foram tratados adequadamente antes da destinação final. A água destilada utilizada nos experimentos foi obtida com um destilador do tipo Pilsen, obtendo-se valores de condutividade iônica entre 5 a 30 $\mu\text{S cm}^{-1}$.

Para controle estequiométrico das amostras, o reagente de metassilicato de sódio hidratado $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (Dinâmica) foi padronizado previamente por gravimetria para aferir o teor de metassilicato de sódio anidro Na_2SiO_3 no reagente hidratado através do cálculo do título percentual mássico, conforme a literatura (Mendam et al., 2002), mostrando se tratar de um reagente com grau de hidratação com valor de $n = 4,4$.

As amostras obtidas se basearam na forma anidra da sauconita $\text{Na}_{0,3}\text{Zn}_3(\text{Si}_{3,7}\text{Al}_{0,3})\text{O}_{10}(\text{OH})_2$, de estrutura esmectita, objetivando obter uma versão sintética desta argila natural, onde o cátion octaédrico nominal é o zinco II, sendo designada como amostra SZ.

Outra amostra proposta para substituir o cátion octaédrico de zinco II por magnésio II, mantendo as demais proporções molares inalteradas, representada por $\text{Na}_{0,3}\text{Mg}_3(\text{Si}_{3,7}\text{Al}_{0,3})\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ e designada como amostra SM também foi preparada.

Ambas as amostras foram obtidas usando o método da precipitação em meio aquoso em pH básico, ajustado com hidróxido de sódio NaOH (Neon) e mantendo todos os parâmetros inalterados entre as amostras, com exceção do tipo de cátion do sítio octaédrico (zinco II ou magnésio II), ambos inseridos na forma de nitratos metálicos hexa-hidratados.

Para cada amostra, foi preparada uma solução mista contendo os cátions dos sítios tetraédricos em quantidades correspondentes à proporção molar entre silício e alumínio de 3,7 : 0,3, visando obter uma massa final de amostra em torno de 20 g.

Cada uma destas soluções foi preparada dissolvendo previamente o metassilicato de sódio $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ padronizado em água destilada e colocada em agitação e aquecimento a 60 °C. Em seguida, adicionou-se uma solução previamente preparada de nitrato de alumínio nonahidratado $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (Dinâmica) de modo lento, revertendo o turvamento com solução 4 molar de NaOH para converter o precipitado de hidróxido de alumínio $\text{Al}(\text{OH})_3$ em complexo de tetrahidróxido de alumínio $[\text{Al}(\text{OH})_4]$.

Para a precipitação da amostra SZ, uma solução de nitrato de zinco II hexahidratado $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Dinâmica) preparada previamente é então adicionada à solução de aluminossilicato em agitação vigorosa e na temperatura de 60 °C através de escoamento lento de 2 mL min^{-1} .

Ao término da precipitação, a agitação é reduzida e o volume ajustado para 800 mL com água destilada e o pH corrigido para 9,5 gotejando ácido nítrico HNO_3 concentrado (Synth) em intervalos de 5 min para estabelecimento de equilíbrio.

Para a precipitação da amostra SM, o mesmo procedimento foi feito, mas usando uma solução de nitrato de magnésio hexahidratado $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Dinâmica), também preparada previamente. Ambas as suspensões foram mantidas nesta condição por 6 h para floculação e recristalização das estruturas e depois resfriadas ainda em agitação até alcançar temperatura ambiente (~1 h).

Por fim, a agitação foi desligada e as suspensões deixadas em repouso por 15 h (em pernoite) para sedimentação em temperatura ambiente e com o bquer tapado com filme plástico. Depois de sedimentadas, as suspensões foram vertidas em um funil de Buchner com papel filtro, filtradas e lavadas e com água destilada com auxílio de vácuo.

A lavagem foi feita com porções de 500 mL de água destilada (Fig. 1.A). A cada ciclo de lavagem o filtrado foi submetido a medidas multiparâmetros de pH e condutividade para monitoramento do processo de remoção do excesso de hidróxido de sódio e íons sódio e nitrato, provenientes dos reagentes de partida.

Ao final, as suspensões foram drenadas ainda no funil (Fig. 1.B), secas a 60 °C por 24 h (Fig. 1.C) e trituradas em almofariz para nova secagem a 100 °C por 24 h, sendo novamente trituradas (Fig. 1.D) e armazenadas em frascos de fechados e identificados.

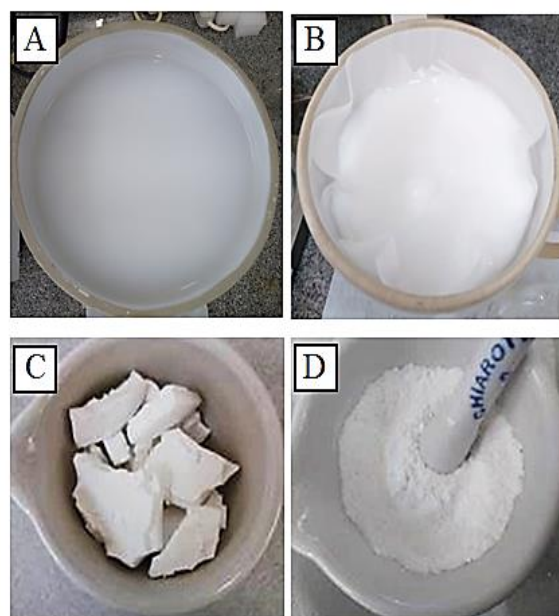


Figura 1. Imagens das etapas de secagem (A), trituração (B), secagem a 60 °C (C) e trituração em após secagem final a 100 °C (D).

Para entendimento dos efeitos de reidratação da argila durante a intercalação, alíquotas de saunonita foram reidratadas sem o princípio ativo. Para isso, adicionou-se 0,5 g de cada amostra em um pequeno béquer de vidro com 25 mL de água destilada, o qual foi levado à estufa a 60 °C por 24 h, obtendo-se sedimentos facilmente pulverizados com espátula plástica, que foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho e designados de amostras SZH e SMH, referentes às amostras SZ e SM reidratadas.

Para os testes de intercalação, 2,0 g de cada amostra foi adicionada em um béquer maior contendo solução de cloridrato de piridoxina (Êxodo) preparada *in situ* com 0,04 g de cloridrato de piridoxina em 100 mL de água destilada. As suspensões foram levadas à estufa a 60 °C por 24 h e os sedimentos foram pulverizados com espátula plástica e caracterizados por espectroscopia, sendo designados de amostras SZ2B6 e SM2B6, onde 2B6 é a proporção mássica de 2 % de vitamina B6 em relação à massa de argila.

O mesmo procedimento foi realizado com 0,10 g de cloridrato de piridoxina para as mesmas quantidades de argila e água do procedimento anterior, sendo as amostras designadas de SZ5B6 e SM5B6, com relação à proporção mássica de 5 % de vitamina B6.

Os procedimentos experimentais e as caracterizações foram amparados pelo uso dos seguintes equipamentos. Para o controle de purificação, foi usado um medidor multiparâmetros da marca AKSO, modelo 86505; para a obtenção das curvas termogravimétricas, uma termobalança da TA Instruments, com módulo TGA-Q50, usando cadinhos de platina, fluxo de ar sintético de 60 mL min⁻¹ e razão de aquecimento de 10°C min⁻¹.

Já as amostras tratadas termicamente foram caracterizadas estruturalmente usando um difratômetro de raios X da Siemens, modelo D5005, radiação K- α de cobre filtrada com ferro, varredura de 10 a 80 °(2 θ), com passo de 0,02 °(2 θ). Para obtenção dos espectros de infravermelho das argilas, princípio ativo e argilas intercaladas de cloridrato de piridoxina, foi usado um espectrômetro de absorção no infravermelho com transformada de Fourier da BRUKER, modelo VERTEX 70, varredura de 2,5 a 15,0 μ m por 64 ciclos e resolução de 0,01 μ m.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 2 mostra as curvas multiparâmetros para a purificação das amostras. Os valores de pH dos filtrados iniciais das suspensões de ambas as amostras sedimentadas (Fig. 2.A) são próximos do pH ajustado durante a etapa de digestão (pH = 9,5), não havendo indicativos de ter havido troca iônica durante o resfriamento ou período de sedimentação.

Com o início do procedimento de lavagem, observa-se uma contínua e acentuada redução nos valores de pH até o 4º ciclo, seguida de uma redução um pouco mais tênue do 4º ao 8º ciclo, atingindo patamares em torno de pH 8,0 para ambas as amostras. Isso mostra que grande parte do excesso de hidróxido de sódio é removido neste intervalo, que é o componente residual solúvel com maior efeito sobre os valores de pH dos filtrados.

As curvas de variação de condutividade iônica para os mesmos filtrados (Fig. 2.B) mostram um comportamento bimodal, com uma queda acentuada até o 3º ou 4º ciclo, considerando a escala logarítmica dos valores de condutividade. Após uma breve constância nos valores por um ou dois ciclos, ocorre uma nova redução dos valores até o 8º ciclo, apesar de menos acentuada, atingindo valores em torno de 10 mS cm⁻¹ para ambas as amostras.

A constância nos valores de condutividade iônica só ocorre entre o 12º e 13º ciclos, correspondendo ao término do processo de purificação das amostras, mesmo com leves oscilações nos valores de pH do 8º ao 13º ciclos em patamar pouco abaixo de pH 8,0. Isso ocorre devido à lixiviação de íons nitrato oclusos nos poros das argilas à medida que o sólido começa a lixiviar, um comportamento comum durante as etapas finais de purificação de argilas por lavagem com água destilada (Keller e Matlack, 1990).

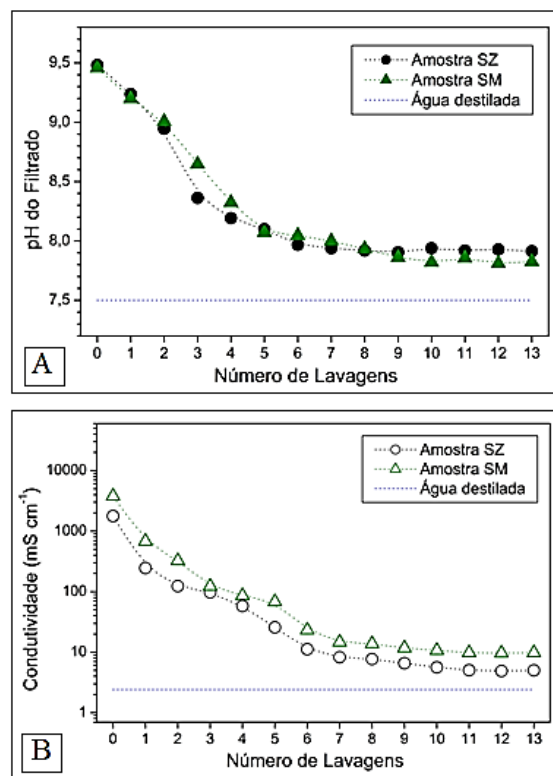


Figura 2. Variação de pH (A) e condutividade iônica (B) dos filtrados durante a purificação das amostras.

A condutividade iônica dos filtrados da amostra de sauconita de magnésio SM é maior que a da amostra de sauconita de zinco SZ em todo o processo, sendo este comportamento relacionado às diferenças nos produtos de solubilidade do hidróxido de magnésio $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ($K_{ps} = 10^{-12}$) comparado ao do hidróxido de zinco $\text{Zn}(\text{OH})_2$ ($K_{ps} = 10^{-17}$), tornando a esmectita de zinco SZ menos solúvel que a de magnésio SM, que se lixivia mais depois de purificada.

Mas, os valores de pH nos ciclos finais apresentam relação inversa, com o pH dos filtrados da amostra SZ sendo levemente superiores ao da amostra SM, fazendo com que a sílica hidratada $\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ tenha influência nos valores de pH, já que possui comportamento ácido em pH acima de 9.

Na Tabela 4 são mostradas as perdas de massa e os intervalos de temperatura destas perdas para as ambas as amostras de sauconita trituradas em almofariz e secas a 100 °C, cujos valores foram determinados pelas curvas termogravimétricas destas amostras, mostradas na Figura 3.

As perdas de massa são associadas a perdas de água, primeiro por desidratação do espaço interlamelar até 250 °C e depois por condensação de hidroxilas, de 250 °C a 600 °C e ocorrem para ambas as amostras SZ (Fig. 3.A) e SM (Fig. 3.B). Estes intervalos para composições argilosas contendo zinco e magnésio e espécies hidratadas no espaço interlamelar estão disponíveis na literatura (Nieto et al. 2008; Földvári, 2013; Barbosa et al. 2017).

Tabela 1. Perdas de massa e intervalos de temperatura determinadas por termogravimetria das amostras de sauconita secas a 100 °C e trituradas.

Evento Térmico	Intervalo de temp. (°C)	Perda de massa (%)	
		SZ	SM
Desidratação	Até 250	-11,7	-12,5
Desidroxilação de superfície	De 250 a 600	-3,7	-6,5
Eliminação de resíduos oclusos	Acima de 600	-0,1	-0,2
Resíduo Final a 900 °C	Em 900	84,5	80,8

É possível observa pelas curvas termogravimétricas que a perda de massa é lenta acima de 600 °C e não há pico DTG corresponde a nenhuma perda específica. Isso reflete a eliminação lenta de resíduos oclusos nos poros do óxido cerâmico formado, devido ao caráter cinético da sinterização de partículas e eliminação de poros, liberando moléculas de água e dióxido de carbono.

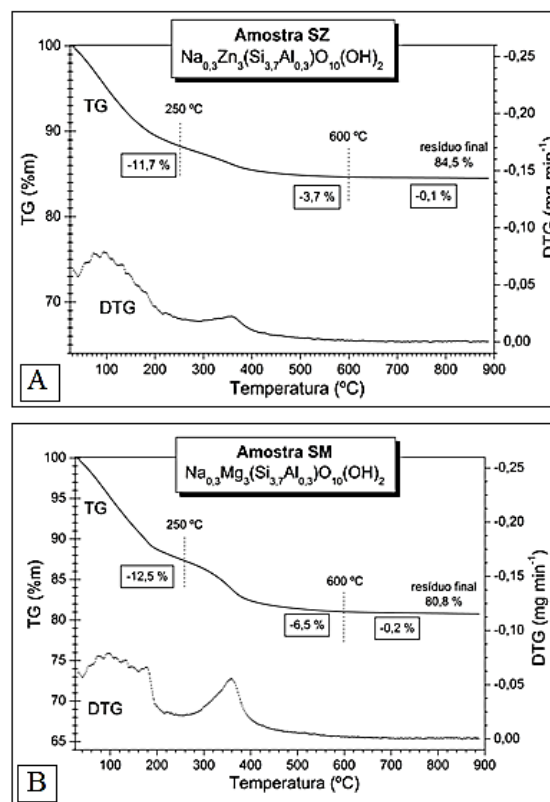


Figura 3. Análise Termogravimétrica das argilas de sauconita após trituração em almofariz e secagem final a 100°C: a) amostra SZ e b) amostra SM.

A amostra SM mostra uma perda ligeiramente maior na primeira etapa, o que significa que ela possui maior retenção de água interlamelar (12,5 %) se comparada à amostra SZ (11,7 %). Na segunda etapa de decomposição, a diferença de perda de massa é ainda maior, com a amostra SM tendo uma perda de massa bem maior (6,5 %) que a amostra SZ (3,7 %).

Como a segunda perda é associada ao processo de desidroxilação da superfície lamelar, a presença do magnésio na estrutura esmectítica parece favorecer a formação de maior quantidade de hidroxilas superficiais do que a presença de zinco. É possível observar também pelas curvas termogravimétricas que a amostra SZ sofre desidroxilação em temperaturas menores que a amostra SM. Isso pode estar relacionado à temperatura de desidroxilação do hidróxido de zinco (de 180 e 320 °C) comparado ao hidróxido de magnésio (de 350 e 400 °C).

Com isso, a desidroxilação na amostra SZ começa antes que a desidratação do espaço interlamelar termine, o que pode significar que o grau de hidratação interlamelar desta amostra seja menor do que aquele determinado através das perdas de massa nos intervalos pré-estabelecidos da literatura e (Földvári, 2013; Fonseca et al., 2017).

Por fim, o óxido misto passa a eliminar as oclusões de água e dióxido de carbono na estrutura e poros por difusão iônica lenta, cujas pequenas perdas de massas são determinadas somente após longo intervalo de temperatura, com a amostra SZ apresentando 0,1 % de oclusões e a amostra SM 0,2 %, cujo resultado pode estar associado à maior afinidade do magnésio ao ânion carbonato, que pode ter sido adsorvido durante o processo de síntese (Sahoo et al., 2014).

As amostras de sauconita SZ e SM depois da secagem final a 100 °C e trituração em almofariz, como armazenadas, foram caracterizadas por difração de raios X. Pelos padrões de difração de raios X obtidos para estas amostras (Figura 4), é possível observar que ambas possuem perfis de baixa cristalinidade, com componentes amorfas se situando majoritariamente entre 15 e 45 °(2-teta).

Os picos de difração no padrão de difração da amostra SZ (Fig. 4.A) coincidem com os picos de difração da sauconita de zinco tetrahidratada de simetria hexagonal $\text{Na}_{0,3}\text{Zn}_3(\text{Si},\text{Al})_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, identificada como sauconita-15A (PDF 29-1500) de acordo com o banco de dados de difração JCPDS (2003), onde 15A se refere ao tamanho de poros predominantes neste tipo de argila.

Esta identificação é coincidente com a composição nominal anidra preparada neste trabalho $\text{Na}_{0,3}\text{Zn}_3(\text{Si}_{3,7}\text{Al}_{0,3})\text{O}_{10}(\text{OH})_2$, mas devido a existência de fase amorfa na amostra, não é possível saber o grau de hidratação desta estrutura esmectita com base na perda de massa inicial, determinada na análise termogravimétrica desta amostra.

Já os picos de difração aparentes no padrão de difração da amostra SM (Fig. 4.B) coincidem com a estrutura esmectítica com composição diferente da nominal preparada neste trabalho, identificada como montmorilonita-22A (PDF 29-1499), de acordo com o banco de dados JCPDS (2003), de composição $\text{Na}_{0,3}(\text{Al},\text{Mg})_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ e também com simetria hexagonal, como a sauconita da amostra SZ.

A montmorilonita é a fase mais comum das esmectitas e possui uma fórmula geral dada por $\text{Na}_x(\text{Al}_{4-x}\text{Mg}_x)\text{Si}_8\text{O}_{20}(\text{OH})_4$, o que significa que não possui alumínio parcialmente substituído no sítio tetragonal, mas sim no sítio octaédrico, substituindo parcialmente o magnésio (Silva e Ferreira, 2008).

Logo, sua ocorrência na amostra SM significa que todo ou parte do alumínio previsto para ocupar o sítio tetragonal na composição nominal da sauconita de magnésio $\text{Na}_{0,3}\text{Mg}_3(\text{Si}_{3,7}\text{Al}_{0,3})\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ acabou deslocado para o sítio octaédrico, mostrando que a precipitação de uma estrutura contendo silicato em conjunto com cátions de magnésio e alumínio tende a estruturar esmectíticas do tipo montmorilonita e não de sauconita.

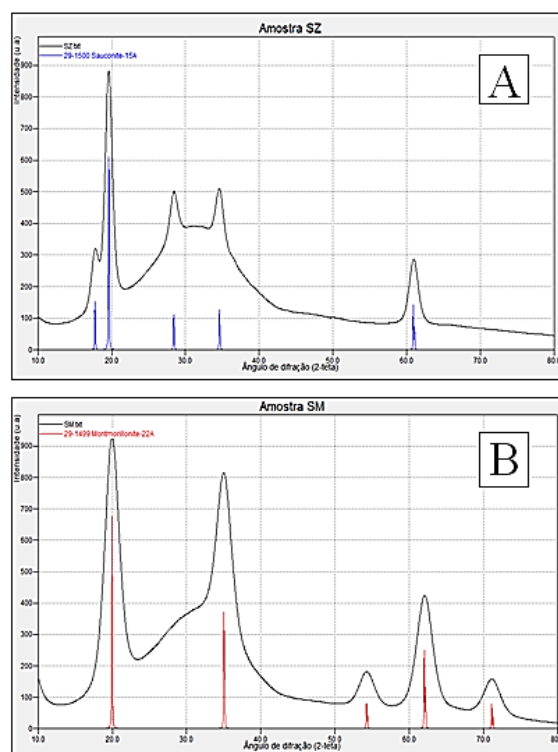


Figura 4. Identificação de fases pelo banco de dados de difração JCPDS (2003) para os padrões de difração de sauconita das amostras: a) SZ e b) SM.

Na Tabela 2 é mostrada a relação das bandas identificadas nos espectros de infravermelho da Figura 5, realizada com base em trabalhos da literatura para compostos similares (Lopez et al., 1997; Mališová, 2018).

Tabela 2. Relação das bandas observadas nos espectros das amostras de sauconita sintética.

Notação	Tipo de interação	Posição (μm)
$\nu(\text{H}_2\text{O})$	Estiramento O-H da água	2,7 a 3,6
$\nu(\text{H}_2\text{O}-\text{M}^{+n})$	Estiramento O-H da água coordenada a cátion metálico	3,3
$\delta(\text{CO}_2)$	Deformação simétrica de CO_2	4,3
$\nu(\text{MCO}_3)$	Estiramento assimétrico do carbonato bidentado	5,8
$\delta(\text{OH})$	Deformação O-H da água tipo tesoura	6,1
$\nu(\text{CO}-\text{HO}-\text{M})$	Estiramentos entre carbonato e hidróxidos metálicos	6,6 e 8,3
$\nu(\text{CO}_3^{-2})$	Estiramento assimétrico do carbonato	7,3
$\delta(\text{M}'-\text{OH}-\text{M}'')$	Deformações -OH- da hidroxila em sólidos	8,4 - 11,7
$\delta(\text{MO}_6)$	Deformação M-O de octaedros de óxidos	9,8 - 15,0
$\delta(\text{CO}_3^{-2})$	Deformação fora do plano do carbonato	11,2 - 12,3

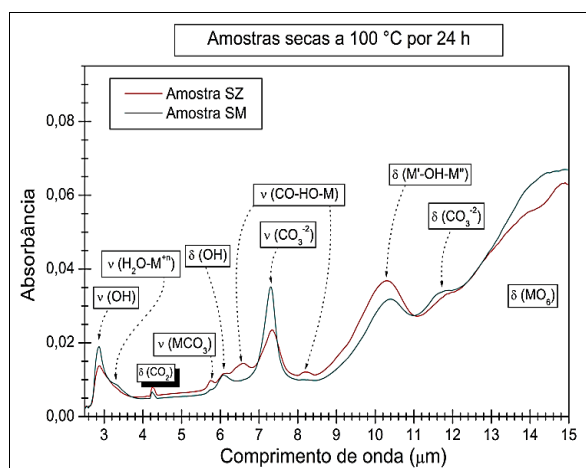


Figura 5. Espectros de absorção no infravermelho das amostras de sauconita trituradas e secas a 100 °C.

A banda de deformação de octaedros de óxidos metálicos entre 9,8 e 15,0 μm , designada $\delta(\text{MO}_6)$, é a mais intensa das amostras e se mostra bem alargada, como também ocorre para a banda de deformações da hidroxila em superfícies sólidas entre 8,4 e 11,7 μm , designada $\delta(\text{M}'\text{-OH-M}'')$, apesar de menos intensa que a banda $\delta(\text{MO}_6)$.

Isso pode estar relacionado com as componentes amorfas destas amostras, já que bandas mais estreitas para este tipo de vibração ocorrem normalmente para sólidos com maior ordenamento estrutural (Hossain e Ahmed, 2023), o que não parece ser o caso destas amostras, que apresentam padrões de difração com picos alargados, como observado na Figura 4.

Na amostra SM, a banda $\delta(\text{M}'\text{-OH-M}'')$ se mostra ligeiramente deslocada para comprimentos de onda maiores, o que pode estar associado a maior ancoragem de íons carbonatos na superfície hidroxilada, como se pode observar pelas maiores intensidades das bandas associadas ao íon carbonato, notadamente a banda de estiramento assimétrico em 7,3 μm , designada $\nu(\text{CO}_3^{2-})$.

Também há ligeiro aumento nas intensidades das bandas de estiramento O-H da água coordenada a cátion metálico, designada $\nu(\text{H}_2\text{O-M}^{+n})$, em 3,3 μm , e de deformação fora do plano, designada $\delta(\text{CO}_3^{2-})$, entre 11,2 e 12,3 μm , o que indica que a ancoragem ocorre de modo indireto, através da água de hidratação do cátion de sódio no espaço interlamelar.

Esta observação é coerente com o fato da banda de estiramento assimétrico do carbonato metálico bidentado em 5,8 μm , designada $\nu(\text{MCO}_3)$, e da banda de estiramentos da interação com hidróxidos metálicos em 6,6 e 8,3 μm , designada $\nu(\text{CO-HO-M})$, serem menos intensas na amostra SM do que na amostra SZ.

Como a banda de deformação O-H da água tipo tesoura em 6,1 μm $\delta(\text{OH})$ não sofre aumento de intensidade na amostra SM, não há moléculas de água livre, mas apenas nas esferas de hidratação dos cátions de sódio, limitando as deformações angulares tipo tesoura. Assim, na amostra SZ, o carbonato se coordena ao zinco e à superfície hidroxilada das lamelas, dada as maiores intensidades das bandas $\nu(\text{MCO}_3)$ e $\nu(\text{CO-HO-M})$, respectivamente.

Este efeito provavelmente é causado pela menor hidratação do espaço interlamelar na amostra nesta amostra, se comparado com a amostra SM, como discutido nas análises termogravimétricas. Por outro lado, na amostra SM, o íon carbonato está predominantemente hidratado e as interações com a superfície lamelar correm predominantemente através das moléculas de água de hidratação.

Para averiguar os efeitos da reidratação das argilas que ocorre em concomitância à intercalação da vitamina B6 usando o princípio ativo cloridrato de piridoxina, foram obtidos espectros de absorção das amostras reidratadas na condição da intercalação, mostrados na Figura 6, de modo comparativo com os espectros anteriores de cada amostra.

Nos espectros da amostra SZ antes e depois da reidratação, designada amostra SZH (Figura 6.A), observam-se um aumento de intensidade na banda de estiramento $\nu(\text{OH})$, mas um aumento menor nas bandas de água coordenada a cátion metálico $\nu(\text{H}_2\text{O-M}^{+n})$ e de deformação da água $\delta(\text{OH})$, mas com grande aumento na banda $\delta(\text{M}'\text{-OH-M}'')$.

Isso indica que a maior parte da água incorporada regenera as hidroxilas da superfície lamelar e o dióxido de carbono absorvido no processo acaba sendo fixado diretamente nos cátions lamelares e na superfície mais hidroxilada. Por isso, há aumento nas intensidades da banda $\nu(\text{MCO}_3)$ em 5,8 μm e em uma das bandas $\nu(\text{CO-HO-M})$ em 8,3 μm .

É provável que esta banda $\nu(\text{CO-HO-M})$ em 8,3 μm seja associada à coordenação bidentada, que predomina quando a concentração de hidroxilas superficiais é maior. Já outra banda $\nu(\text{CO-HO-M})$, em 6,6 μm , está associada à coordenação monodentada, que não se altera com a reidratação. Como as bandas $\nu(\text{CO}_3^{2-})$ e $\delta(\text{CO}_3^{2-})$ são associadas ao estiramento e a deformação do carbonato, elas aumentam pouco e proporcional à banda $\delta(\text{OH})$.

Nos espectros da amostra SM antes e depois da reidratação, designada amostra SMH (Figura 6.B), observam-se os mesmos efeitos da amostra SZH, mas como a amostra SM já é mais hidratada, a água incorporada na reidratação foi quase exclusivamente convertida em mais hidroxilas superficiais, com aumento de intensidade da banda $\delta(\text{M}'\text{-OH-M}'')$.

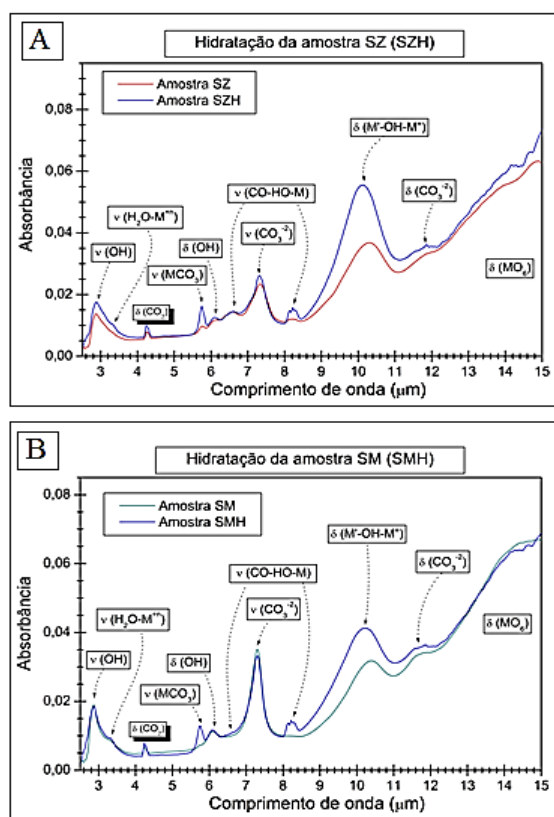


Figura 6. Espectros de absorção na região do infravermelho distante comparando as amostras de saunonita secas a 100 °C e após hidratação: a) amostras SZ e SZH e b) amostras SM e SMH.

Como consequência, o dióxido de carbono absorvido na reidratação é também ancorado na superfície lamelar, observado pelas maiores intensidades das bandas $\nu(\text{MCO}_3)$ e $\nu(\text{CO-HO-M})$ em 8,3 μm , sem aumento c nas bandas $\nu(\text{OH})$ e $\nu(\text{H}_2\text{O-M}^{\text{tn}})$.

Deste modo, mesmo a estrutura esmectítica da amostra SM não sendo de saunonita, mas sim de montmorilonita, ambas apresentam capacidade de hidratação e de intercalação de piridoxina, diferindo apenas na resiliência à desidratação quando são trituradas e submetidas à secagem final a 100 °C, que parece ser maior para a amostra SM, mas esta etapa não é executada após o processo de intercalação.

As amostras SZ e SM foram intercaladas de vitamina B6, através do cloridrato de piridoxina na proporção de 2% e 5 % em massa, sendo os nomes das amostras acrescidas dos sufixos 2B6 e 5B6, respectivamente.

Para melhor interpretação dos resultados de intercalação, foi obtido um espectro de absorção do princípio ativo sólido e as bandas foram identificadas com base na literatura apropriada (Socrates, 1994; Silverstein et al., 2000). O espectro deste princípio ativo é mostrado na Figura 7.

Tabela 3. Relação das bandas de absorção identificadas no espectro da Figura 6.

Notação	Tipo de interação	Posição da banda (μm)
$\nu(\text{OH})$	Estiramentos O-H	3,0 e 3,1
$\nu(\text{CH})$	Estiramentos C-H	3,2 e 3,6
$\nu(\text{C-O})$	Estiramentos C-O dos grupos COH	5,0; 5,2; 5,5 e 5,8
$\nu(\text{C-N})_{\text{py}}$	Estiramentos C-N e C=N em ressonância no anel piridínico	6,1 e 6,5
$\delta(\text{C-H})$	Deformações angulares C-H	6,7 e 7,1
$\tau(\text{C-H})$	Torsões angulares C-H	7,5 e 7,8
$\delta(\text{C-OH})$	Deformações angulares C-O de COH	8,2 e 9,2
$\delta(\text{CO-H})$	Deformações angulares O-H de COH	9,8; 10,1; 10,4 e 10,8
$\nu(\text{C-C})$	Estiramentos C-C	11,5 e 13,3
$\tau(\text{O-H})$	Torsão angular O-H	12,5
$\nu(\text{C-C})_c$	Estiramentos C-C em cadeia cíclica	14,4, 14,6 e 14,9

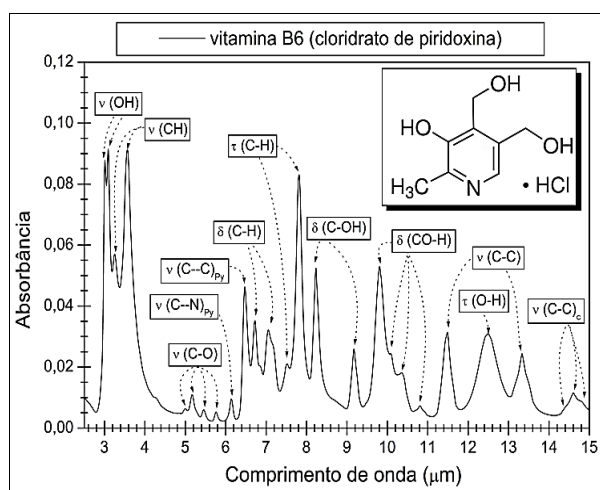


Figura 7. Espectros de absorção na região do infravermelho distante para a amostra de cloridrato de piridoxina de procedência da fabricante Êxodo.

Como o processo de intercalação ocorre em meio aquoso, os espectros de absorção no infravermelho são comparados com as respectivas amostras hidratadas (Figura 8). Os espectros da amostra SZ intercalada com duas diferentes proporções de vitamina B6 (2 e 5%), foram designadas SZ2B6 e SZ5B6, respectivamente e são comparados com o espectro da amostra SZH (Fig. 8.A).

É possível observar que todas as bandas da amostra reidratada SZH aparecem nas amostras intercaladas, mas não necessariamente da amostra SZ seca, o que comprova que a intercalação do cloridrato de piridoxina via solução aquosa leva de fato a reidratação da argila.

Diferente da reidratação, a solução de cloridrato de piridoxina é ácida (pH = 3,0), o que inibe deveria inibir a absorção de dióxido de carbono durante a intercalação.

De fato, isso até ocorre, observado pela redução da banda de carbonato bidentado $\nu(\text{MCO}_3)$ em 5,8 μm , mas não para a banda de estiramento assimétrico $\nu(\text{CO}_3^{2-})$ em 7,3 μm , apesar do aparente aumento devido à sobreposição das bandas de deformações angulares C-H do tipo torsão $\tau(\text{C-H})$ em 7,5 e 7,8 μm da piridoxina.

O mais provável é que a acidez gerada pelo cloridrato de piridoxina é facilmente neutralizada pela superfície hidroxilada da argila devido à baixa proporção deste princípio, reduzindo a carbonatação da argila hidratada.

O fato da banda $\nu(\text{MCO}_3)$ sofrer redução indica que a piridoxina é ancorada nos mesmos sítios do carbonato, deslocando-o na intercalação, que passa a se ancorar de modo monodentado na lamela, como observado pela maior intensidade da banda $\nu(\text{CO-HO-M})$ em 6,6 μm , mas não em 8,3 μm , que sofre sobreposição da banda de deformação angular C-O do grupo COH em 8,2 μm , designada $\delta(\text{C-OH})$.

O mesmo efeito parece ocorrer na amostra de sauconita de magnésio SM (Fig. 8.B), mostrando os espectros das amostras SM2B6 e SM5B6 comparados com o espectro da amostra SMH. Apesar das diferenças de composição e estrutura, observa-se um efeito similar entre os dois tipos de argila, quanto à incorporação de cloridrato de piridoxina.

Estes resultados indicam que a estrutura esmectítica tem papel crucial no processo de intercalação, independente de variações composicionais e estruturais, podendo servir de matriz de intercalação de princípios ativos com características químicas similares (Borrego-Sánchez, et al., 2002).

CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi demonstrado ser possível utilizar o método da precipitação em meio aquoso com ajuste de pH para obter estruturas esmectíticas em argilas sintéticas de filossilicatos, conduzindo cada etapa de síntese em uma sequência bem definida, incluindo o preparo das soluções separadamente, precipitação, recristalização a quente, sedimentação e purificação com controle multiparâmetros.

Os resultados das análises termogravimétricas mostraram uma pequena diferença no grau de hidratação entre as composições contendo zinco e magnésio, mas a amostra contendo magnésio apresentou maior hidroxilação de superfície, com consequente aumento de carbonatação, se comparada à amostra com zinco.

As caracterizações por difração de raios X mostraram que a substituição do zinco por magnésio leva a um rearranjo estrutural, passando de estrutura sauconita-15A para a amostra com zinco, para montmorilonita-22A, quando ocorre substituição com magnésio. Apesar de estas duas estruturas pertencerem ao grupo das esmectitas, o tamanho de poros da amostra contendo magnésio pode ser favorável para intercalação de moléculas maiores, se comparado ao tamanho de poros da amostra com zinco.

As caracterizações por espectroscopia de absorção no infravermelho mostraram que a amostra contendo zinco retém carbonato por ancoragem na superfície lamelar, enquanto a amostra com magnésio mantém o íon carbonato predominantemente hidratado no espaço interlamelar.

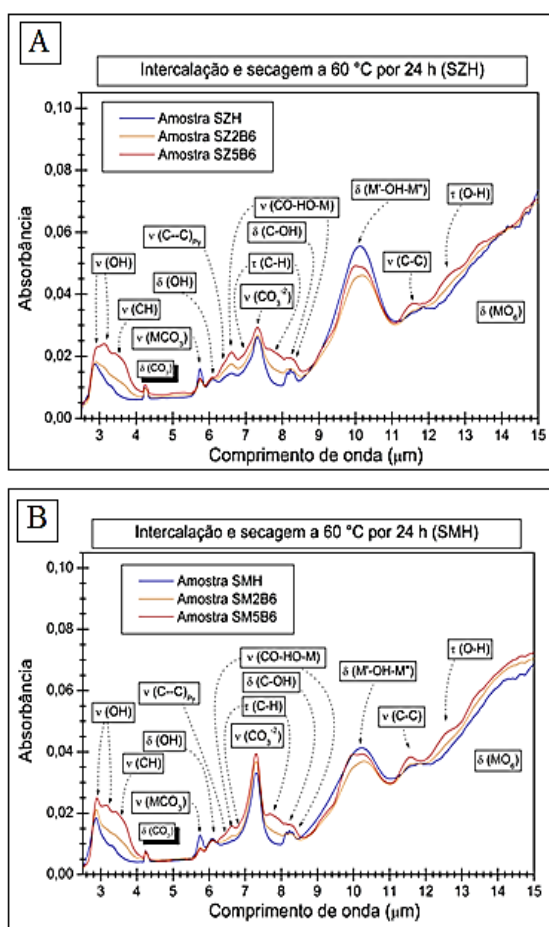


Figura 8. Espectros de absorção comparativos das amostras de sauconita hidratadas e intercaladas de cloridrato de piridoxina: A) SZ e B) SM.



Os testes de reidratação e intercalação de vitamina B6, através de soluções aquosas de cloridrato de piridoxina, mostraram que ambas as amostras são facilmente intercaladas com este princípio ativo mediante reidratação, indicando um potencial de aplicação como matriz de intercalação de princípios ativos hidrossolúveis ou outros medicamentos de interesse como fármaco de liberação controlada.

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.
- 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.
- Albin, R. L.; Albers, J. W.; Greenberg, H. S.; Townsend, J. B.; Lynn, R. B.; Burke, J. M. Jr.; Alessi, A. G. Acute sensory neuropathy-neuronopathy from pyridoxine overdose. **Neurology**. V. 37, n. 11, p. 1729-1732, 1987.
- 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.
- Amin, Sh. K.; Abdullah, H. A. M.; Roushdy, M. H.; El-Sherbiny, S. A. An overview of production and development of ceramic membranes. **International Journal of Applied Engineering Research**. V. 11, p. 7708-7721, 2016.
- Barbosa, G. V.; Meirelles, J. S.; Oliveira, L. C. S.; Amoresi, R. A. C.; Zaghete, M. A.; Cavalheiro, A. A.; Silva, R. C. L. Influence of Chromium (III) Insertion on the Thermal Stability of Carbonated Magnesium and Aluminum Hydrotalcites Synthesized by the Hydroxide Coprecipitation Method. **Orbital**. V. 10, p. 72-77, 2018.
- Barbosa, G. V.; Zaghete, M. A.; Amoresi, R. A. C.; Silva, M. S.; Cavalheiro, 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.
- Bauman, A. **Núcleo e crosta terrestres**. Tradução: Carolina Caíres Coelho. Coleção Planeta Terra. Editora Girassol, Barueri, SP. 29 p., 2008.
- Bergaya, F.; Theng, B. K. G.; Lagaly, G. **Handbook of Clay Science, Elsevier: Amsterdam**. 2006.
- 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.
- Brown, G. Crystal structures of clay minerals and related phyllosilicates. **Mathematical and Physical Sciences**. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, V. 311, p. 221-240, 1984.
- Cao, M.; Yu, Y. Synthesis and characterization of montmorillonite inorgano-intercalation compound assisted by microwave irradiation. **Journal of Wuhan University of Technology / Materials science edition: Materials science edition**. V. 25, n. 3, p. 444-448, 2010.
- Capuano, E.; Oliviero, T.; Van Boekel, M. A. Modeling food matrix effects on chemical reactivity: Challenges and perspectives. **Critical reviews in food science and nutrition**. V. 58, n. 16, p. 2814-2828, 2018.
- Cavalheiro, A. A.; Gonçalves, S. V.; Kawahara, C. K. C.; Amoresi, R. A. C.; Barbosa, G. V. Síntese e Caracterização de Hidrotalcitas Fosfatadas de Magnésio e Alumínio por Coprecipitação. Ed. Alexandre I. A. Pereira. In: **Estudos Interdisciplinares: Ciências Exatas e da Terra e Engenharias 2**. 1ª ed. Ponta Grossa/PR, Brasil: Atena Editora. V. 1, p. 214-224, 2019.



- Cavani, F.; Trifirò, F.; Vaccari, A. Hydrotalcite-type anionic clays: preparation, properties and applications. **Catalysis Today**. V. 11, n. 2, p. 173-301, 1991.
- 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.
- 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.
- Choy, J. H.; Son, Y. H. Intercalation of vitamer into LDH and their controlled release properties. **Bulletin of the Korean Chemical Society**. V. 25, n. 1, p. 122-126, 2004.
- 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.
- Coelho, A. C. V; Santos, P. S. Argilas especiais: o que são, caracterização e propriedades. **Química Nova**. V. 30, n. 1, p. 146-152, 2007.
- Cominetti, C.; Cozzolino, S. M. F. **Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes: Zinco**. Volume 7. 2ª edição, Série de Publicações ILSI Brasil, 2009.
- Damato, A.; Vianello, F.; Novelli, E.; Balzan, S.; Ganesella, M.; Giarretta, E.; Gabai, G. Comprehensive Review on the Interactions of Clay Minerals With Animal Physiology and Production. **Frontiers: Veterinary Science**. V. 10, n. 9, p. art. 88961, 22p., 2022.
- Dana, J. D. **Manual de Mineralogia**. 2. ed. Rio de Janeiro-RJ: Livro Técnico, 549 p., 1969.
- De Roy, A.; Forano, C.; Besse, J. P. Layered double hydroxides: synthesis and post-synthesis modification. In: RIVES, V. (Ed.). **Layered Double Hydroxides: Present and Future**. 1st. ed. New York: Nova Science Publishers, p. 1-39, 2001.
- Deer, W. A.; Howie, R. A.; Zussman, J. **Minerais constituintes das rochas: uma introdução**. 727p. 2 ed. Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 2000.
- Dellisanti, F.; Calafato, A.; Pini, G. A.; Moro, D.; Ulian, G.; Valdrè, G. Effects of dehydration and grinding on the mechanical shear behaviour of Ca-rich montmorillonite. **Applied Clay Science**. V. 152, p. 239-248, 2018.
- 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.
- 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.
- Földvári, M. **Handbook of thermogravimetric system of minerals and its use in geological practice**. Geological Institute of Hungary, Budapest, Hungary. V. 213, 2011.
- Fonseca, C. G.; Vaiss, V. S.; Wypych, F.; Diniz; Leitão, A. A. Structural and thermodynamic investigation of the hydration-dehydration process of Na⁺-Montmorillonite using DFT calculations. **Applied Clay Science**. V. 143, p. 212-219, 2017.
- Fredenberg, S.; Wahlgren, M.; Reslow, M.; Axelsson, A. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems - A review. **International Journal of Pharmaceutics**. V. 415, n. 1, p. 34-52, 2011.
- Ghadiri, M.; Chrzanowski, W.; Rohanizadeh, R. Biomedical applications of cationic clay minerals. **RSC Advances**. V. 5, n. 37, p. 29467- 29481, 2015.
- Gómez-Romero, P.; Sanchez, C. Hybrid materials. Functional properties. From Maya Blue to 21st century materials. **New Journal of Chemistry**. V. 29, n. 1, p. 57-58, 2005.
- Gregory III, J. F.; HINER, M. E. Thermal stability of vitamin B6 compounds in liquid model food systems. **Journal of Food Science**. V. 48, n. 4, p. 1323-1327, 1983.
- Gropper, S. S.; Smith, J. L. **Advanced Nutrition and Human Metabolism**. 6a ed. USA: Wadsworth, 586 p., 2012.
- 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.
- 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.

Jones, S. D.; Pritchard, T. N.; Lander, D. F. Physical properties of sol-gel aluminosilicates. **Microporous Materials**. V. 3, n. 4-5, p. 419-431, 1995.

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.

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.

Le Forestier, L.; Muller, F.; Villieras, F.; Pelletier, M. Textural and hydration properties of a synthetic montmorillonite compared with a natural Na-exchanged clay analogue. **Applied Clay Science**. V. 48, 18-25, 2010.

Lee, J. D. **Química Inorgânica não tão concisa**. 5ª edição. São Paulo Editora Edgard Blucher, 1999.

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.

Linssen, T.; Mees, F.; Cassiers, K.; Cool, P.; Whittaker, A.; Vansant, E. F. Characterization of the Acidic Properties of Mesoporous Aluminosilicates Synthesized from Leached Saponite with Additional Aluminum Incorporation. **The Journal of Physical Chemistry B**. V. 107, n. 33, p. 8599-8606, 2003.

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.

Lui, A.; Lumeng, L.; Aronoff, G. R.; Li, T. K. Relationship between body store of vitamin B6 and plasma pyridoxal-P clearance: metabolic balance studies in humans. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**. V. 106, n. 5, p. 491-497, 1985.

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.

Martins, M. G.; Martins, D. O. T. A.; Carvalho, B. L. C.; Mercante, L. A.; Soriano, S.; Andruh, M.; VIEIRA, M. D.; Vaza, M. G. F. Synthesis and characterization of montmorillonite clay intercalated with molecular magnetic compounds. **Journal of Solid State Chemistry**. V. 228, p. 99-104, 2015.

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.

Mokaya, R. Ultrastable Mesoporous Aluminosilicates by Grafting Routes. **Angewandte Chemie**. V. 38, p. 2930-2934, 1999.

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.

Nicolov, M.; Cocora, M.; Buda, V.; Danciu, C.; Duse, A. O.; Watz, C.; Borcan, F. Hydrosoluble and Liposoluble Vitamins: New Perspectives through ADMET Analysis. **Medicina**. V. 57, n. 11, art. 1204, 22p, 2021.

Nieto, F.; Abad, I.; Azañón, J. M. Smectite quantification in sediments and soils by thermogravimetric analyses. **Applied Clay Science**. V. 38, n. 3-4, p. 288-296, 2008.



- 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.
- 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.
- Parolo, M. E.; Savini, M. C.; Valles, J. M.; Baschini, M. T.; Avena, M. J. Tetracycline adsorption on montmorillonite: pH and ionic strength effects. **Applied Clay Science**. V. 40, n. 1-4, p. 179-186, 2008.
- Parveen, S.; Misra, R.; Sahoo, S. K. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. **Nanomedicine**. V. 8, n. 2, p. 147-166, 2012.
- Pathak, Y.; Thassu, D. **Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization**. 1a edição, CRC Press Book, 416p, 2009.
- Rai, P. K.; Lee, S. S.; Zhang, M.; Tsang, Y. F.; Kim, K.-H. Heavy metals in food crops: Health risks, fate, mechanisms, and management. **Environment International**. V. 125, p. 365-385, 2019.
- Raji, Z.; Karim, A.; Karam, A.; Khalloufi, S. A review on the heavy metal adsorption capacity of dietary fibers derived from agro-based wastes: Opportunities and challenges for practical applications in the food industry, **Trends in Food Science & Technology**. V. 137, p. 74-91, 2023.
- Reinholdt, M. X.; Brendlé, J.; Tuilier, M.-H.; Kaliaguine, S.; Ambroise, E. Hydrothermal Synthesis and Characterization of Ni-Al Montmorillonite-Like Phyllosilicates. **Nanomaterials**. V. 3, p. 48-69, 2013.
- Román-Ochoa, Y.; Cantu-Jungles, T. M.; Delgado, G. T. C.; Bulut, N.; Tejada, T. R.; Yucra, H. R.; Duran, A. E.; Hamaker, B. R. Specific dietary fibers prevent heavy metal disruption of the human gut microbiota in vitro. **Food Research International**. V. 176, n. 113858, 2024.
- 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.
- Ruiz-Hitzky, E.; Aranda, P.; Darde, M. Hybrid nanomaterials: organic-inorganic hybrid and biohybrid nanomaterials. In: Kharisov, B.; Kharissova, O.; Ortiz-Mendez, U. (Eds.). **CRC Concise Encyclopedia of Nanotechnology**. 1st. ed. Boca Raton: CRC Press, 1212 p, 2016.
- 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 CO₂ 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.; Laihinén, 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.
- Schuster, K.; Bailey, L. B.; Cerda, J. J.; Gregory, J. F. 3rd. Urinary 4-pyridoxic acid excretion in 24-hour versus random urine samples as a measurement of vitamin B6 status in humans. **The American Journal of Clinical Nutrition**. V. 39, n. 3, p. 466-70, 1984.
- Shaban, H.; Kadelka, C.; Clark, S.; Delchier, N. Diffusion and Chemical Degradation of Vitamin B6 in Chickpeas (*Cicer arietinum* L.) during Hydrothermal Treatments: A Kinetic Approach. **Foods**. V. 13, n. 12:1847, PMID 38928789, 2024.
- Shibata, K.; Sugita, C.; Sano, M.; Fukuwatari, T. Urinary excretion of B-group vitamins reflects the nutritional status of B-group vitamins in rats. **Journal of Nutritional Science**. V. 2, n. e12, PMID 25191560, 2013.
- 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.
- Socrates, G. **Infrared characteristic group frequencies: tables and charts**. 2nd 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.
- Talibudeen, O.; Goulding, K. W. T. Charge heterogeneity in smectites. **Clays and Clay Minerals**. V. 31: p. 37-42, 1983.
- Teixeira-Neto, E.; Teixeira-Neto, A. A. Modificação química de argilas: desafios científicos e tecnológicos para obtenção de novos produtos com maior valor agregado. **Química Nova**. V. 32, n. 3, p. 809-817, 2009.



Totea, A. M.; Dorin, I.; LAITY, P. R.; CONWAY, B. R.; Waters, L.; Asare-Addo, K. Use of thermodynamics in understanding drug release from xanthan gum matrices: The influence of clay-drug complexes. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**. V. 1, n. 100012, 2020.

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.; 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.

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

Wiewióra, A.; Weiss, Z. Crystallochemical classifications of phyllosilicates based on the unified system of projection of chemical composition: II. The chlorite group. **Clay Minerals**. V. 25, n. 1, p. 83-92, 1990.

Wondemagegnehu, E. B.; Addis, T.; Zereffa, E. A.; Tullu, A. M.; Brehane, B.; Tufa, L. T.; Lee, J. Potential Uses of Local Clay Materials for the Production of Porcelain Electrical Insulators, Ethiopia. **Clays and Clay Minerals**. V. 71, n. 2, p. 207-228, 2023.

Wu, L.; Liu, L.; Jin, Z.; Zhang, D. Advances and prospects in the biosynthesis of vitamin B6 and its bioengineering as a cofactor of other chemicals. **Food Bioengineering**. V. 1, p. 171-181, 2022.

Zhao, F. J.; McGrath, S. P. Biofortification and phytoremediation. **Current opinion in plant biology**. V. 12, n. 3, p. 373-380, 2009.

Zheng, X.; Liu, Q.; Lu, W.; Sun, H.; Li, D. Effect of water content and hydrostatic pressure on the shear properties of montmorillonite: A molecular dynamics study. **Materials Today Communications**. V. 45, n. 112159, 2025.

Zhou, Y.; Quan, G.; Wu, Q.; Zhang, X.; Niu, B.; Wu, B.; Huang, Y.; Pan, X.; Wua, C. Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery. **Acta Pharmaceutica Sinica B**. V. 8, n. 2, p. 165-177, 2018.