



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
FACULDADE DE QUÍMICA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA MCM-41 PARA APLICAÇÃO EM
PROCESSOS DE ADSORÇÃO DE FÁRMACOS**

WANDERLEY SANTOS DE MELO

**BELÉM
2016**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
FACULDADE DE QUÍMICA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA MCM-41 PARA APLICAÇÃO EM
PROCESSOS DE ADSORÇÃO DE FÁRMACOS**

WANDERLEY SANTOS DE MELO

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Faculdade de Química da Universidade Federal do Pará para obtenção do grau de Bacharel em Química Industrial.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Emmerson Ferreira da Costa

**BELÉM
2016**



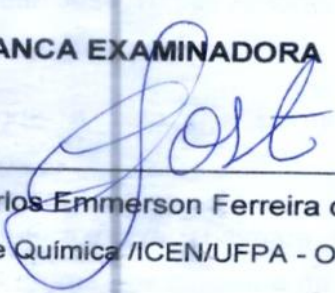
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
FACULDADE DE QUÍMICA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA MCM-41 PARA APLICAÇÃO EM
PROCESSOS DE ADSORÇÃO DE FÁRMACOS**

Data de Apresentação: 25 / 01/2016

Conceito: EXC

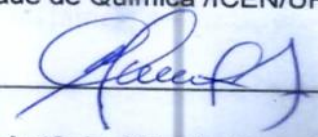
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Carlos Emmerson Ferreira da Costa
(Faculdade de Química /ICEN/UFPA - Orientador)



Prof. Dr. Miguel Braga
(Faculdade de Química /ICEN/UFPA - Membro)



Prof. Dr. Antônio Cláudio Lima Moreira Bastos
(Faculdade de Química /ICEN/UFPA - Membro)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, que sempre esteve ao meu lado me auxiliando nos momentos bons e também nos mais difíceis, me ensinando a sempre seguir em frente de forma correta e de cabeça erguida e a jamais desistir dos meus sonhos.

À minha mãe Maria dos Santos, pela dedicação e amor, e por acreditar em mim sem jamais perder as esperanças, me motivando e me ensinando a não temer o amanhã, e sempre acreditar que era possível alcançar o impossível.

Ao Prof. Dr. Carlos Emmerson Ferreira da Costa pela orientação e dedicação.

Aos colegas do Laboratório de Catálise e Oleoquímica, Ozéias Vieira, Cristiane Macedo, e todos os integrantes pelos momentos de descontração e ensinamentos.

A todos do Laboratório de Pesquisa e Análise de Combustíveis da UFPA-LAPAC pelos auxílios.

Aos grandes amigos Luciano Vieira pelos ensinamentos e auxílios durante a graduação, a Stefany Góes, pelos dias de descontração aos fins de semana, ao Luís Gazel, Cristiano Oliveira, Christian José, Rigles Antony, pela parceria, apoio e amizade durante todos esses anos.

A todos os amigos que a vida me permitiu conhecer, pela amizade, companheirismo e ensinamentos.

A minha namorada e futura noiva Thaynara Boás, pelo amor paciência e compreensão, pois mesmo nos momentos difíceis e na distância permaneceu ao meu lado torcendo e me dando apoio.

A turma de Química Indústria 2012 pelos momentos de convívio inesquecíveis, que sem sobra de dúvidas eu jamais esquecerei.

A todos os professores, colegas e funcionários que contribuíram para a realização deste trabalho.

“ Não é necessário que façamos mudanças tão bruscas e imediatas em nossas vidas, andemos calma e lentamente, um passo após o outro, pois mesmo que seja em um ritmo de passeio ainda é possível darmos o primeiro passo, o passo para futuro”

Fairy Tail.

Resumo

Atualmente a adsorção de espécies de interesse biológico e terapêutico em materiais mesoporosos como MCM-41 vem se mostrando uma estratégia promissora para adsorção de drogas. Neste trabalho foram sintetizadas duas amostras de MCM-41 uma utilizando o caulim como fonte de silício e outra utilizando o caulim com adição de uma fonte complementar de sílica comumente utilizada nas sínteses dos mesmos o tetraetilortosilicato. No decorrer do processo de adsorção do fármaco observou-se que o uso de diferentes fontes de sílica interfere diretamente nas propriedades do material, onde além de diminuir sua área superficial diâmetro e volume de poros, reduz a capacidade de retenção do fármaco em sua estrutura.

Palavras chave: MCM-41, ibuprofeno, adsorção.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Materiais mesoporosos ordenados da família M41S	13
Figura 2: Formação da MCM-41 a partir das micelas do surfactante	14
Figura 3: Difratoograma de raio X da MCM-41	16
Figura 4: Classificação das isotermas pela IUPAC	18
Figura 5: Estrutura do ibuprofeno	20
Figura 6: Determinação da pureza do ibuprofeno	24
Figura 7: Difratoogramas das amostras de Al-MCM-41 calcinadas	27
Figura 8: Difratoogramas das amostras de Al-MCM-41 adsorvidas.....	28
Figura 9: Isotermas de adsorção e desorção de N ₂ para as amostras de caulim	29
Figura 10: Isotermas de adsorção desorção de N ₂ para as amostras de Al-MCM-41	30
Figura 11: Espectros de infravermelho da MCM-41 calcinada (a) MCM-41-MC1 adsorvida (b) MCM-41-MC1-TEOS adsorvida (c) e ibuprofeno (d)	31
Figura 12: Curvas TG das Al-MCM-41 adsorvidas e calcinadas	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores de temperatura e entalpia da transição de fase registrada no aquecimento do ibuprofeno	25
Tabela 2: composição química das amostras de caulim.	26
Tabela 3 Parâmetros obtidos por difração de raio-X	28
Tabela 4: Resultados da adsorção de N ₂	29
Tabela 5: Perdas de massa das amostras de Al-MCM-41.....	33

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2.OBJETIVOS	12
2.1.OBJETIVO GERAL	12
2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
3.1 MATERIAIS MESOPOROSOS ORDENADOS	13
3.2 SINTESE E MECANISMO DE FORMAÇÃO	14
3.3 FATORES QUE INFLUENCIAM A SÍNTESE DO MCM-41	15
3.4 PRINCIPAIS CARACTERIZAÇÕES DA MCM-41	16
3.4.1 Difração de raio-x	16
3.4.1.2 Determinação da distância interplanar	16
3.4.2 Adsorção e desorção de nitrogênio	17
4. CAULIM	18
4.1 ATIVAÇÃO ÁCIDA	19
5. IBUPROFENO	20
6. ADSORÇÃO	21
7. MATERIAIS E METODOS	22
7.1 PROCESSO DE LIXIVIAÇÃO DO CAULIM	22
7.2 SÍNTESE DO AL-MCM-41	22
7.3 ADSORÇÃO DE IBUPROFENO	22
7.4 CARACTERIZAÇÃO	22
7.5.1 Espectroscopia por energia dispersiva de raios-X (EDX)	23
7.4.2 Difração de raio-x	23
7.4.3 Adsorção desorção de N₂	23
7.4.4 Análise Termogravimétrica (TG)	24
7.4.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	24
7.4.6 Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT-IR)	24
8 RESULTADOS E DISCURSÕES	24

8.1 DETERMINAÇÃO DA PUREZA DO IBUPROFENO ATRAVÉS DA CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	24
8.2 ESPECTROSCOPIA POR ENERGIA DISPERSIVA DE RAIOS-X (EDX).....	26
8.3 DIFRAÇÃO DE RAIO-X.....	27
8.4 ADSORÇÃO E DESORÇÃO DE NITROGÊNIO	29
8.5 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FT-IR).....	31
8.6 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG).....	32
8. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

Em 1992, pesquisadores da Mobil Oil Corporation anunciaram a descoberta de uma nova classe de materiais mesoporosos, denominada como família M41S (KRESGE, 1992, VARTULI, 1994, ZHAO, 1998, HUO, 1996). Estes materiais são compostos por silicato e alumino silicato e foram obtidos durante o tratamento hidrotérmico, utilizando-se surfactantes supramoleculares como agentes direcionadores. Dependendo das condições em que a síntese for realizada e do material empregado (matéria prima fonte de sílica) diferentes tipos de óxidos de sílica podem ser obtidos (BECK, 1992).

Os materiais mesoporosos resultantes da família M41S são ainda classificados de acordo com os tipos de poros, aonde os mesmos apresentam três tipos diferentes de arranjos: O arranjo hexagonal (MCM-41), o arranjo cúbico (MCM-48) e o arranjo lamelar (MCM-50) sendo este último o mais instável dos arranjos. Cada um desses materiais possui características estruturais não habituais, como por exemplo: áreas superficiais extremamente altas, diâmetro de poros bem definidos, e um ordenamento de poros de longo alcance. A partir dessa descoberta, novos sólidos mesoporosos têm sido sintetizados, expandindo significativamente seus potenciais de aplicação nos mais diversos campos (ZHAO, 1998).

Estes materiais tornaram-se alvo de grande interesse em diversas áreas do conhecimento, devido as suas propriedades estruturais. Nas últimas décadas tem-se conseguido grande progresso na síntese desses materiais empregando-se os mais diversos métodos de sínteses e com isso estes materiais mesoporosos podem ser aplicados como: catalisadores (TAGUCHI, 2005), adsorventes, e dispositivos carregadores para liberação controlada de fármacos (VALLETI-REGÍ, 2001, VALLETI-REGÍ *et al.*, 2004, RÁMILA, 2003).

Em geral, um material com potencial para ser usado como agente carregador de fármaco tem que ter a capacidade de incorporar um determinado fármaco em um local específico de sua estrutura, e então libera-lo paulatinamente com o tempo dentro de tecidos circunvizinhos, é mais vantajoso ainda se o material for biodegradável (GINEBRA *et al.*, 2006).

Uma das características pretendidas para que um material possa ser usado como agente carregador de fármaco, é que o mesmo possua propriedades tais como: uma alta área superficial e grandes volumes de poros e além disso o controle do tamanho dos poros aumenta a possibilidade de utilizar os compostos mesoestruturados para a adsorção seletiva de biomoléculas de tamanho nanométrico (IKAWA *et al.*, 2008).

Como o material mesoporoso MCM-41 apresenta todas as características exigidas, ele torna-se mais que adequado para a incorporação e liberação de moléculas com atividades terapêuticas (SOUZA *et al.*, 2006).

Apesar da MCM-41 possuir todas as vantagens antes descritas, a síntese do material possui preço elevado, o tetraetilortosilicato empregado é uma fonte de sílica muito cara e de difícil acesso, procurar fontes alternativas que possa substituir esse material é uma das principais prioridades a ser abordada. Pensando nessa problemática neste trabalho procurou-se substituir o tetraetilortosilicato pelo caulim, um material argiloso rico em caulinita, de baixo custo e de grande abundância, que beneficia a síntese da MCM-41 favorecendo sua aplicação em processos de adsorção de compostos com propriedades terapêuticas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Sintetizar a MCM-41 utilizando o caulim amazônico como fonte de sílica para aplicação em processos de adsorção de fármacos.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar e estruturalmente e morfologicamente os materiais obtidos
- Avaliar a atividade dos materiais mesoporosos em processos de adsorção de fármacos.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

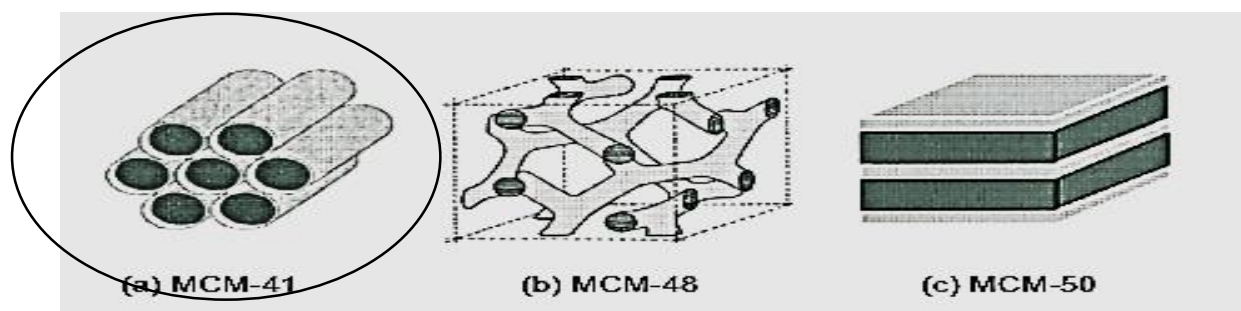
3.1 Materiais Mesoporosos Ordenados

De acordo com a classificação da IUPAC, materiais porosos são divididos em três classes, dependendo do tamanho de seus poros: microporosos (< 2 nm), mesoporosos (2-50 nm) e macroporosos (> 50 nm) (SING, 1985).

Em 1971 foi descrito em uma patente a primeira síntese de um material mesoporoso ordenado (CHIOLA *et al.*, 1971), onde o tetraetilortosilicato foi hidrolisado na presença de um surfactante catiônico o que levou a produção de uma sílica de baixa densidade. Entretanto devido a falta de análises, este produto não foi reconhecido (RENZO *et al.*, 1997). Em 1992, pesquisadores da *Mobil Oil Corporation* anunciaram a descoberta de um material similar composto basicamente por sílica. Essa descoberta abriu um imenso campo de estudos e pesquisas. Dentre a família M41S, o MCM-41, que quer dizer *Mobil Composition of Matter nº 41*, apresenta um arranjo hexagonal altamente ordenado, com uma distribuição de poros uniforme e relativamente largos quando comparados com os poros das zeolitas, chegando a variar de 20 a 100 Å (BECK *et al.*, 1992, KRESGE *et al.*, 1992).

Este grupo de materiais pertencentes à família M41S possui mesoestruturas podendo apresentar: arranjo hexagonal de poros unidimensionais (MCM-41) (VARTULI, 1994), arranjo tridimensional de poros cúbicos (MCM-48) (ALFREDSSON, 1997) e estrutura lamelar (MCM-50) (VARTULI, 1994). Na figura 1 pode-se observar a estrutura desses materiais.

Figura 1: Materiais mesoporosos ordenados da família M41S



Fonte: Adaptado ROTH, 2005

3.2 Síntese e mecanismo de formação

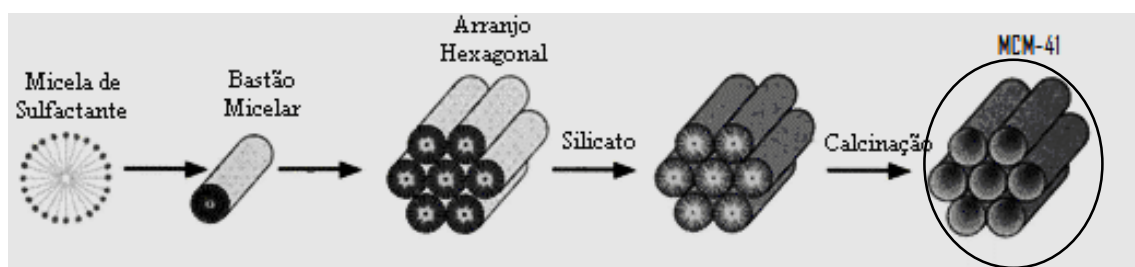
Desde o primeiro momento da descoberta da família M41S, a fase hexagonal (MCM-41) tem sido a mais estudada. Sua síntese original foi realizada em água e em meio alcalino, com um diferencial que foi a utilização de agentes direcionadores, agentes esses responsáveis pela arquitetura do material, formando um material orgânico-inorgânico ordenado (KRESGE, 1992).

Em geral esses agentes direcionadores são moléculas volumosas contendo cabeças polares e caudas apolares. Assim quando preparadas em solução formam micelas, onde no decorrer da síntese ocorre uma condensação em torno do precursor inorgânico para formação da estrutura mesoporosa ordenada, onde finalmente o direcionador é removido através da calcinação (ZHAO, 1998).

Uma das grandes vantagens dos materiais mesoporosos da família M41S é que os mesmos podem ser modificados de acordo com o surfactante empregado na síntese, e dependendo do processo quanto maior a cadeia carbônica proveniente do surfactante, maior será o diâmetro de poros do produto final (SAYARI, 1996a).

O mecanismo de formação da MCM-41, pode ser explicado da seguinte maneira. Quando sintetizado, os pesquisadores da Mobil (BECK *et al.*, 1992) propuseram que a formação da estrutura mesoporosa da MCM-41, ocorre através do mecanismo de direcionamento por cristal líquido (*“liquid cristal templating”* - LCT). De acordo com esse mecanismo, as micelas do surfactante vão se organizando em uma fase de cristal líquido dando origem a bastões que vão se estruturando numa forma hexagonal. Ânions silicato passam por uma polimerização na superfície desses canais (figura 2) e após a remoção do direcionador através da calcinação ou qualquer outro processo de extração, a MCM-41 é enfim obtida (PIRES *et al.*, 2009).

Figura 2: Formação da MCM-41 a partir das micelas do surfactante



3.3 Fatores que influenciam a síntese da MCM-41

De acordo com BLIN *et al.*, 2001 as propriedades do material tais como diâmetro de poros, de estrutura, espessura das paredes dentre outros, são amplamente afetados por parâmetros como o surfactante utilizado, o pH, a temperatura, a razão molar sílica/agente direcionador, e o uso de condições hidrotérmicas.

RYOO *et al.*, 1998, afirmou em seus trabalhos que o fator pH pode variar bastante, desde extremamente ácidos ou básicos. A alcalinidade irá controlar a espécie de silicato presente na solução. Pesquisas comprovaram que o ajuste do pH utilizando ácido acético e modificações no tratamento hidrotérmico, levaram a produção do MCM-41 com uma melhor cristalização e um maior rendimento devido a um deslocamento do equilíbrio (COSTA, 2006).

Quanto a temperatura e o tempo de síntese, CHEN *et al.*, 1997 observou que o rendimento da MCM-41, passa por um máximo com um tempo de tratamento hidrotérmico a uma temperatura de 100 °C por volta de 50 horas e que após isso, ocorre a formação de uma fase amorfa ou lamelar. Observou-se também que ao aumentar a temperatura de síntese para uma mesma composição do meio reacional, a distância interplanar da MCM-41 também aumenta. Os autores observaram também que em temperaturas mais baixas o ordenamento da estrutura é maior.

Os co-solventes dependendo de sua natureza podem ser utilizados provocando diferentes efeitos, dentre eles o mais conhecido é o TMB (trimetilbenzeno), que se dissolve dentro da parede hidrofóbica da micela, atuando como um promotor de aumento para obter materiais com células unitárias mais largas (BIZ e OCCELLI, 1998).

No mecanismo LCT, um dos aspectos mais importantes na obtenção dos materiais mesoporosos, está na capacidade de ajuste do tamanho dos poros entre 2 e 10 nm, e isso pode ser alcançado, utilizando-se surfactantes com diferentes comprimentos de cadeias. A estrutura da MCM-41 sintetizada pelo método sol-gel, também pode ser alterada mudando a razão sílica/agente direcionador, podendo dar origem a um produto que ser agrupado em quatro categorias: a fase hexagonal, a fase cubica, materiais termicamente instáveis e octaédrico cubico (BIZ e OCCELLI, 1998).

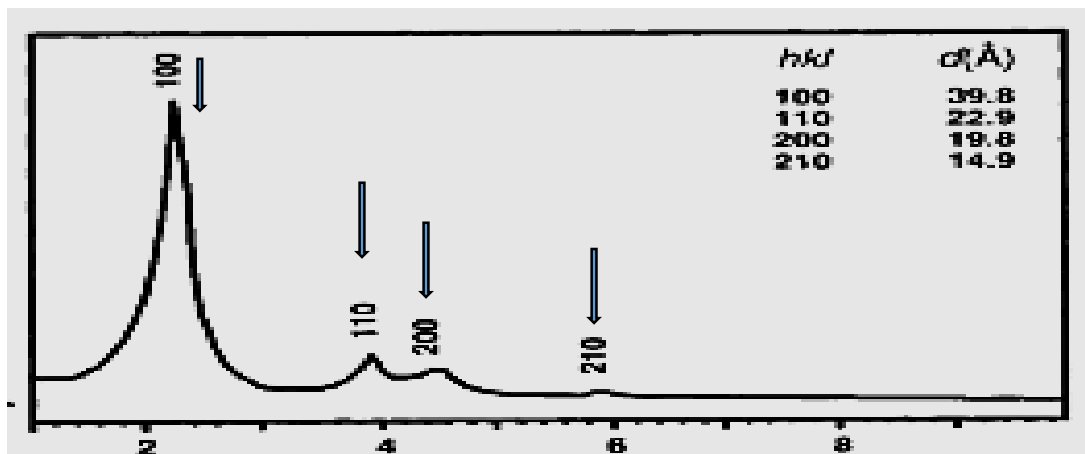
3.4. Principais caracterizações da MCM-41

3.4.1 Difração de raio-x

A técnica baseia-se no uso dessas radiações de forma controlada, para se obter informações sobre a arquitetura dos poros do material o que permitirá determinar a estrutura cristalina do material, simetria, e a pureza de fase (ÊEJKA, 2001).

A MCM-41 possui um difratograma padrão de raio-x, onde o mesmo apresenta de três a cinco picos de reflexão numa faixa entre 2° a 8°. As reflexões são devido ao arranjo hexagonal dos tubos de sílica paralelos que compõem a estrutura do material, essas reflexões são denominadas como: (100) sendo o pico mais intenso, seguido frequentemente de três picos mais fracos e ângulos maiores (110, 200, e 210). Um difratograma típico da MCM-41 é apresentado na figura 3.

Figura 3: Difratograma de raio X da MCM-41



Fonte: Adaptado KRESGE, 1992.

3.4.1.2 Determinação da distância interplanar

A equação básica da difração apresentada por SANTOS, 1998, como:

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad \text{eq. (1.0)}$$

Onde n é a ordem de reflexão, λ é o comprimento de onda, d a distância interplanar, e θ o ângulo de incidência entre os planos reticulados. A distância entre o centro dos poros ou parâmetro de cela unitária, pode ser calculado pela equação:

$$a_0 = \frac{2d_{100}}{\sqrt{3}} \quad \text{eq. (1.1)}$$

Onde d_{100} corresponde à distância interplanar com índice de Miller igual a 100.

Após o processo de calcinação, uma redução no valor do parâmetro da cela unitária é observada pelo deslocamento do pico a ângulos mais altos, o que indica uma contração da estrutura em cerca de 3 a 5Å devido à condensação de grupos silanois. Embora ocorra essa contração, o material mantém sua estrutura original (SCHMIDT, 1994).

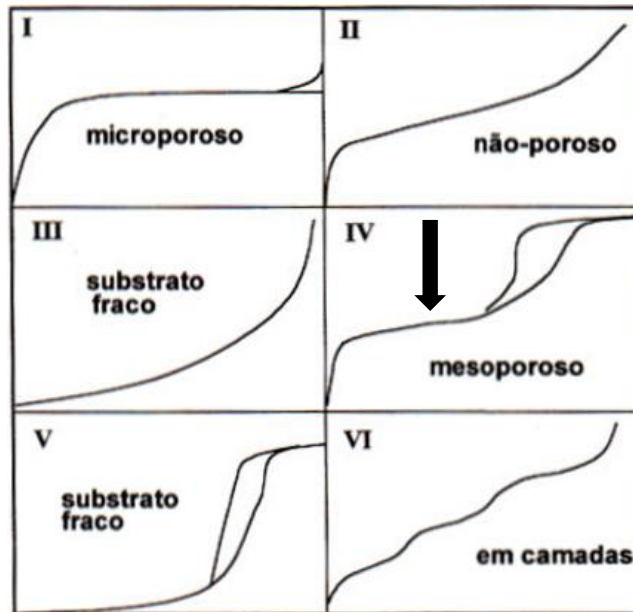
3.4.2 Adsorção e desorção de nitrogênio

A técnica de adsorção e desorção de nitrogênio, é um fenômeno que nos sólidos ocorre de forma espontânea ($\Delta G < 0$), onde as moléculas do adsorbato adsorvem-se na superfície do sólido liberando energia (processo exotérmico). Sendo assim, pelo princípio de Lê Chatelier-Van't Hoff, a quantidade do gás adsorvido diminuirá com o aumento da temperatura (CIOLA, 1981).

Segundo a IUPAC, a grande maioria dos sólidos se enquadra em seis tipos de isotermas de adsorção (figura 4), sendo quatro delas (I, II, IV e VI) comumente encontradas em adsorção de mesoporosos (EVERETT, 1998; ROQUEIROL et al., 1994).

Os materiais do tipo MCM-41, normalmente apresentam isotermas provenientes do tipo IV a uma temperatura de 77K. O fenômeno de histerese pode ocorrer principalmente em função da estrutura dos mesoporos. Isso pode ser explicado pelo fato de que a evaporação do gás condensado em poros finos não ocorre facilmente, esse fenômeno que depois de estudado por anos foi explicado por Kelvin (BOND, 1987).

Figura 4: Classificação das isotermas pela IUPAC



Fonte: SCHEER, 2002.

Através do método BET, baseado na adsorção física, é possível determinar a área superficial específica de um sólido poroso, onde cada espécie é adsorvida em monocamadas superficiais e atuam como sítio absorvente de uma segunda molécula, o que permite uma adsorção em multicamadas, ocorrendo a diversas pressões e temperaturas (BARRETT et al., 1951).

Por esse método é possível também determinar a distribuição do tamanho de poro e o volume do mesmo. Este cálculo é determinado pelo método de Barret-Joyner-Halenda (BJH) (BARRETT et al., 1951).

4 CAULIM

As reservas mundiais de caulim estão estimadas em torno de 14,2 bilhões de toneladas, onde a maior parte delas está nos Estados Unidos, Brasil, Ucrânia, Reino Unido e China, o que compõe mais de 96% do total. No Brasil, somente os estados do Amazonas, Pará e Amapá detêm cerca de 90% das reservas oficiais. Ocupando a terceira posição na produção do caulim no mercado mundial, destacam-se os estados do Pará e Amapá, com 43,6% e 40,3% do total nacional, respectivamente (MONTE et al., 2003). A produção de caulim desses estados destina-se essencialmente à indústria de papel.

O caulim é uma rocha constituída de um material argiloso rico em caulinita, com baixo teor de ferro e uma coloração branca ou quase branca (COELHO *et al.*, 2007; DA SILVA *et al.*, 2011).

Os caulins são alumino silicatos hidratados, de fórmula química $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ com composição química teórica de 39,50% de Al_2O_3 , 46,54% de SiO_2 e 13,96% de H_2O , além de outros elementos em menor quantidade como ferro, titânio, manganês, magnésio, potássio e sódio considerados como impurezas (LUZ *et al.*, 2005).

O caulim pode ser aplicado em diversos setores tais como: a fabricação de cerâmicas, comprimidos e também na indústria do papel, sendo este o setor de principal e maior aplicação devido a sua coloração branca. Dentre essas inúmeras aplicações estudos mostraram recentemente que o mesmo pode ser aplicado na produção de catalisadores (DO NASCIMENTO *et al.*, 2011a; b; c).

4.1 Ativação ácida

O processo de lixiviação ácida de argilas relatado por OKADA *et al.* 1998, tem sido amplamente estudado, pois este tratamento químico possibilita melhorias nos parâmetros físicos do material, tais como: aumento da área superficial, da porosidade e no número de sítios ativos.

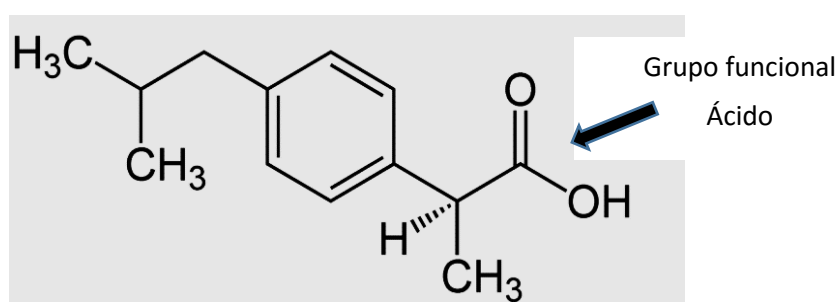
Essas argilas ativadas com ácidos são aplicadas na indústria de papel, óleo mineral, indústria de alimentos, na purificação de produtos petroquímicos e na área de materiais de limpeza (PEREIRA, 2008; TEIXEIRA-NETO e TEIXEIRA-NETO, 2009; VACCARI, 1999; 1998).

Sob ataque ácido, o metacaulim proveniente de um tratamento térmico da caulinita, sofre perda de água estrutural, sendo esse o fator que geralmente o torna o argilo-mineral vantajoso para síntese da MCM-41. Esse processo possivelmente leva a lixiviação do alumínio e outros cátions da camada octaédrica (HE *et al.*, 1995; LENARDA *et al.*, 2007), além de causar desagregação das partículas, eliminação de impurezas minerais e dissolução parcial das folhas octaédricas, alterando assim a composição química e a estrutura da argila (BELVER *et al.*, 2002; VALENZUELA DÍAZ). Uma pequena parte de Al_2O_3 octaédrico é mantida, enquanto o restante é transformada em estruturas tetra e penta coordenadas, que são mais reativas (LENARDA *et al.*, 2007).

5.0 IBUPROFENO

O Ibuprofeno é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não esteroides sendo também analgésico e antipirético, utilizado frequentemente para o alívio sintomático da dor de cabeça, dor dentária, dor muscular, febre e dor pós-cirúrgica, apresentando fórmula empírica $C_{13}H_{18}O_2$ e massa molecular de $206.27 \text{ g mol}^{-1}$. É um material cristalino com ponto de fusão que pode variar entre $75-77^\circ\text{C}$ e que age diretamente no hipotálamo, região do cérebro responsável pelo controle de temperatura (BUDAVARI, 1989). Na figura 5 é apresentado a estrutura do ibuprofeno.

Figura 5: Estrutura do ibuprofeno



Fonte: Adaptado BUDAVARI, 1989.

Além de possuir todas essas características, o ibuprofeno também possui propriedades coagulantes, e juntamente com o ácido acetilsalicílico (princípio ativo da aspirina e outros medicamentos) e o paracetamol, o ibuprofeno faz parte da lista de fármacos essenciais da organização mundial de saúde (MARQUEZ, 2005).

Tal como os outros anti-inflamatórios não esteroides, atua inibindo a produção de prostaglandinas, substâncias químicas produzidas pelo corpo que causam inflamação e contribuem para a percepção de dor pelo cérebro (MARQUEZ, 2005).

Quimicamente falando, o ibuprofeno é um pó branco com leve odor característico, praticamente insolúvel em água. Entretanto solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos e de carbonatos e também em alguns solventes orgânicos como acetona, álcool etílico e clorofórmio. Sintetizado em 1961 pela primeira vez por Stewart Adams e seus colegas John Nicholson e Colin Burrows, este é um medicamento que não necessita de prescrição médica para consumo, no entanto uma série de cuidados quanto ao uso que precisam ser seguidas (MARQUEZ, 2005).

6.0 ADSORÇÃO

O processo de adsorção sólido-líquido explora a habilidade que certos sólidos têm de concentrar em sua superfície ou no interior de seus poros substâncias específicas de soluções aquosas. Dessa forma os componentes de soluções aquosas podem ser separados por esses sólidos (TREYBAL, 1980).

As diferentes forças de interações envolvidas no fenômeno de adsorção, são capazes de distingui-las entre adsorção física (fisissorção) ou química (quimissorção) (SHAW, 1975). Adsorção física é caracterizada pelas forças de van der Waals, é um fenômeno de adsorção reversível, devido as forças intermoleculares de atração relativamente fracas entre as moléculas do sólido e da substância adsorvida.

Na adsorção química o processo é frequentemente irreversível. As forças de interação adsorvato-adsorvente são relativamente superiores, com formação de ligação química entre as moléculas do adsorvato e do adsorvente (XU, 2006).

Por isso o crescente interesse na pesquisa e desenvolvimento desses materiais para serem utilizados na adsorção de fármacos. Entre estes o material MCM-41 tem sido bastante utilizado, principalmente por suas características. Além disso, a MCM-41 apresenta grupos silanois em sua superfície que podem facilmente ser funcionalizados, servindo como matriz suporte para incorporar diversas moléculas de interesse farmacológico para uso na área biomédica, em diagnóstico e terapia (DEL HOYO, 2007).

7 MATERIAL E MÉTODOS

7.1 Processo de lixiviação do caulim

A princípio o caulim foi calcinado a uma temperatura de 750°C por um período de 5 horas para obtenção do metacaulim; em seguida pesou-se 20g do mesmo, que imediatamente foram submetidas a tratamento ácido, com uma solução de ácido sulfúrico 2,5M; a amostra denominada MC1, foi tratada a uma temperatura de 100°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) com agitação constante por um período de 1 hora. Após uma hora de tratamento o material resultante foi filtrado a vácuo, ainda quente e lavado com uma solução de ácido sulfúrico 1M, e em seguida seco em estufa a 110 °C (OKADA, 1998).

7.2 Síntese do Al-MCM-41

O Al-MCM-41 foi obtido pelo método hidrotermal, seguido de tratamento térmico. Utilizou-se na síntese caulim Amazônico.

Os reagentes utilizados para a síntese do Al-MCM-41, foram: NaOH, água deionizada, fonte de sílica (MC1, tetraetilortosilicato), e brometo de hexadeciltrimetilamônio tomando como referência a quantidade de SiO₂ presente no caulim lixiviado seguindo a equação 1mol SiO₂: 0.3 NaOH: 165 H₂O: 0.3 CTABr. Os reagentes foram misturados em um balão de fundo redondo de 250 mL, e agitados por 24h a temperatura ambiente; depois de agitada as amostras foram envelhecidas por 24h, e em seguida colocadas em uma autoclave e levadas para estufa a 110 °C; após isso o material obtido, foi filtrado, e lavado com água destilada, e logo depois o mesmo foi levado para a estufa. Tal procedimento foi feito para dois ensaios onde no primeiro ensaio a amostra de MCM-41 foi sintetizada utilizando apenas a amostra lixiviada de caulim (MC1), e o segundo ensaio foi feito utilizando dois tipos diferentes de fonte de sílica, a MC1 seguida com um acréscimo de 5mL de tetraetilortosilicato. As amostras obtidas foram calcinadas a 550°C por 6 horas sendo 2 horas em nitrogênio e 4 horas em Ar (CHENGALA, 2006). Feitos todos os procedimentos acima o material obtido foi devidamente caracterizado.

7.3 Adsorção de ibuprofeno

A adsorção do ibuprofeno foi realizada de acordo com o procedimento descrito na literatura (VALLET-REGÍ, 2001). Um grama de MCM-41 foi aquecido até 120°C por 4 h, para a desobstrução dos poros do material, em seguida os materiais a 37°C foram misturados a solução de ibuprofeno/hexano com concentração de 33mg/mL e agitada

por 24h em um copo de teflon fechado para evitar que o hexano evaporasse. Após esse processo; o material foi centrifugado e seco a temperatura ambiente e em seguida foi devidamente analisado.

7.4 Caracterização

7.4.1 Espectroscopia de energia dispersiva de raios-X (EDX)

A determinação da composição química dos materiais foi realizada em um espectrômetro Shimadzu NY Ray EDX-700 com um tubo de ródio como fonte de raios-X. A análise foi realizada sob atmosfera de nitrogênio, utilizando o método do pó, e o resultado expresso em porcentagem de óxido de silício, alumínio, enxofre e óxido de titânio.

7.4.2 Difração de raio-x

Foi usada a técnica da difração de raio-x (DRX) para obtermos informações sobre a forma cristalográfica e os parâmetros da célula unitária. Utilizou-se para tal ânodo de cobre e 2θ variando de 1,5 a 10°. As análises foram realizadas em um Difratorômetro PHILIPS modelo PW-3710. As amostras foram analisadas pelo método do pó.

7.4.3 Adsorção/ desorção de N₂

Determinações de área superficial específica foram realizadas através do método Brunauer – Emmett – Teller (BET). As medidas de volume total de poros e diâmetro de poros foram determinadas pelo método Barrett – Joyner – Halenda (BJH), a partir das isotermas de adsorção / desorção de nitrogênio líquido. Ambas as análises foram realizadas no analisador QUANTACHROME modelo NOVA 1200. Para cada análise, as amostras foram submetidas a um pré-tratamento de 2 horas a 200°C.

7.4.4 Análise Termogravimétrica (TG)

O ibuprofeno adsorvido no material foi observado pela análise térmica, para isso usou-se uma balança termogravimétrica (DTG-60H da Shimadzu), sob fluxo de ar de 50 ml min⁻¹ com cadinho de platina da temperatura ambiente até 900°C.

7.4.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A determinação da pureza do ibuprofeno foi realizado por calorimetria exploratória diferencial seguindo a norma ASTM E 928-03, sendo realizada em fluxo de hélio de 60ml/min a uma razão de aquecimento de 0.5°C/min em placas de alumínio até 150°C, para o cálculo da pureza utilizou-se o programa Thermal Analysis System TA-60WS (Purity Determination Program)

7.4.6 Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT-IR)

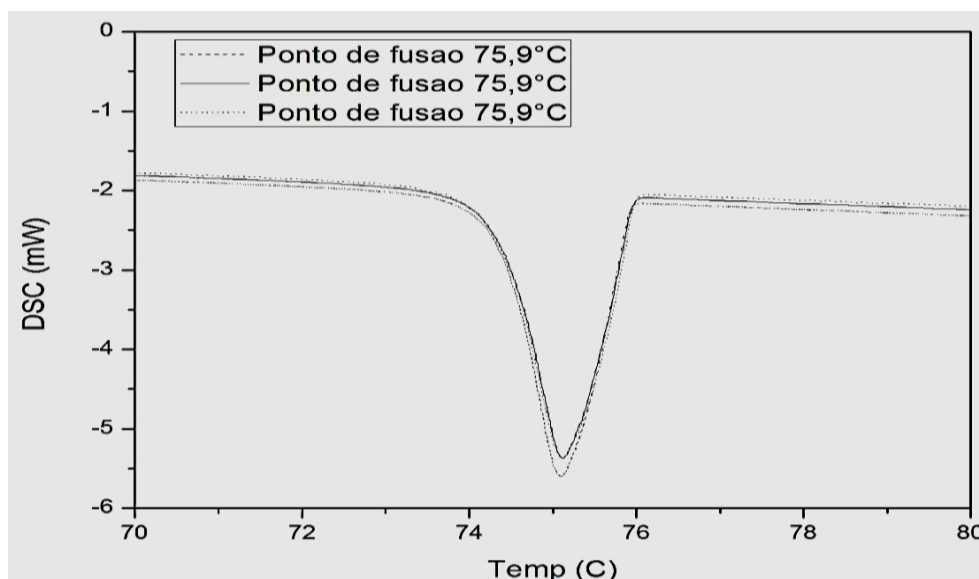
Para a obtenção dos espectros de FT-IR foi utilizado o espectrômetro Thermo, modelo IR100, com varredura na região entre 400 e 4000 cm^{-1} com scan 100 cm^{-1} e resolução 8 cm^{-1} , as pastilhas foram preparadas utilizando-se um miligrama da amostra com 150 mg de KBr.

8 RESULTADOS E DISCURSÃO

8.1 Determinação da pureza do ibuprofeno através da calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A determinação da pureza de um fármaco via DSC (figura 6), se dá através do ponto de fusão do próprio, baseando-se na lei da depreciação do ponto de fusão de Van't Hoff representado pela equação 2, em que o processo de fusão ocorre em condições de quase equilíbrio termodinâmico, no qual o material tem que ser totalmente cristalino (RAMAN, 1996).

Figura 6: Determinação da pureza do ibuprofeno.



$$T_s = T_0 - \frac{RT_0^2 X}{\Delta H F} \quad \text{Eq. (2)}$$

Onde T_s é a temperatura observada nas amostras; T_0 é a temperatura de fusão das amostras pura a (100%); X é a fração molar das impurezas; ΔH é o calor de fusão da amostra pura, e F é a fração do material fundido, que é determinada através da medida das áreas parciais do pico de fusão experimental (P&P, 2010).

Equação anterior pode ser considerada de primeiro grau assumindo a forma apresentada na equação 3.

$$Y = aX + b \quad \text{Eq. (3)}$$

Onde $X = \frac{1}{F}$, $a = -\frac{RT_0^2 X}{\Delta H}$, e $b = T_0$

Normalmente o gráfico obtido de T_s versus $1/F$ não é linear. A linearização é realizada acrescentando uma área arbitrária (c) a área total do pico, e cada área parcial conforme mostra a equação 4 (P&P, 2010).

$$F = \frac{A_{part} + C}{A_{tot} + C} \quad \text{Eq. (4)}$$

No qual A_{part} é a área parcial do pico que apresenta a fração da amostra fundida,

A_{tot} é a área total do pico de fusão e C é área adicional.

Tabela 1: Valores de temperatura e entalpia da transição de fase registrada no aquecimento do ibuprofeno

Ibuprofeno	
Temperatura (°C)	ΔH (kJ/mol)
75,98	25,7
75,92	25,6
75,95	25,8

O software faz a análise dos dados adquiridos, detecta a linha de base, a área e a altura máxima do pico de fusão. Os dados são utilizados para o cálculo dos valores e números das áreas parciais, onde o software divide automaticamente a curva experimental. Sendo que para análise do pico foram usadas 50 áreas parciais, que tem uma fração máxima permitida de 50%, sendo o valor da altura de corte da primeira

área parcial de 0,01%. O valor de c é determinado utilizando a técnica não linear de mínimos quadrados. Assim, determinado c , é feita a linearização da curva TS versus $1/F$. Após, efetua-se o cálculo do coeficiente linear e angular da reta aplicando uma regressão linear. A partir do coeficiente angular determina-se a fração molar das impurezas presentes em cada amostra (P&P, 2010).

Na tabela 1 é registrado o valor das temperaturas de fusão do ibuprofeno e suas respectivas entalpias obtidas no processo de transição. O ibuprofeno apresentou uma pureza de 99,8% e temperatura média de fusão 75,9°C e entalpia de 25,7 KJ/mol.

8.2 Espectroscopia por energia dispersiva de raios-X (EDX)

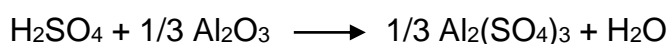
As determinações da composição química das amostras de caulim feitas por energia dispersiva de raio-X, podem ser observadas na tabela 2 a seguir. Com base nos resultados nota-se que o processo de lixiviação ácida diminui consideravelmente a concentração de alumínio presente na amostra.

Tabela 2: composição química das amostras de caulim.

A interação do ácido sulfúrico com o alumínio presente na estrutura do caulim

Amostras	SiO ₂ %	SO ₃ %	Al ₂ O ₃ %	TiO ₂ %
Caulim	48.38	0.23	49.11	0.91
Metacaulim	47.00	0.13	50.8	0.82
MC1	86.20	9.00	3.25	1.509

faz com que o alumínio desloque o hidrogênio proveniente do ácido sulfúrico, como mostra a reação química abaixo.



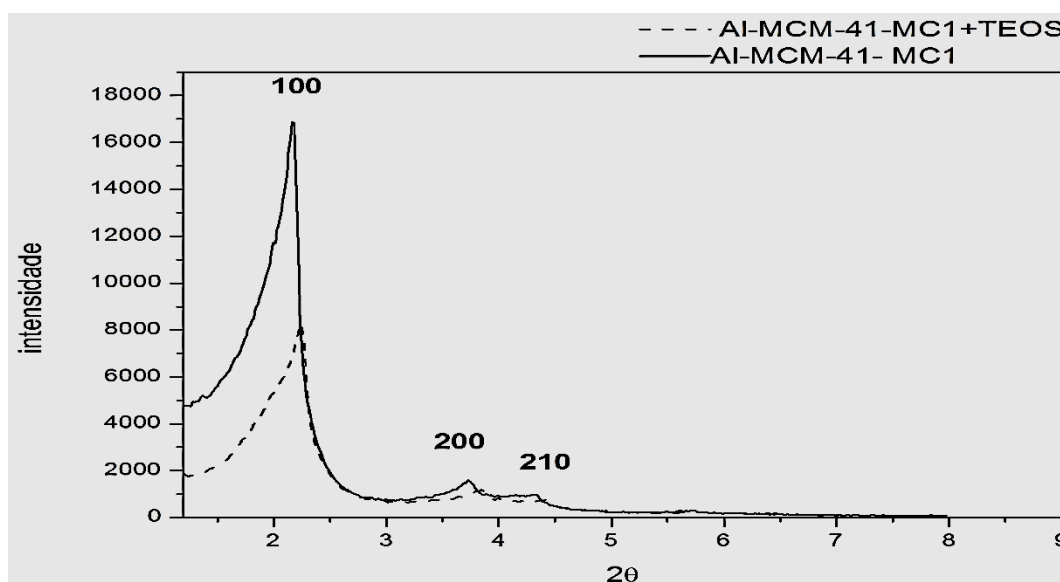
Com base na tabela 1 observa-se também que a quantidade de silício presente na amostra de caulim aumentou significativamente após o processo de lixiviação, isso deve-se justamente ao processo de lixiviação do Al³⁺, é possível notar também o repentino aumento nas concentrações de óxido de enxofre e óxido de titânio, isso ocorreu justamente pela presença do ácido sulfúrico. Já o aumento no óxido de titânio também pode ser explicado pelo processo de lixiviação dos demais compostos

presentes no caulim, onde há uma redução na concentração desses compostos, e por proporcionalidade um aumento na concentração do óxido de titânio.

8.3 Difração de raio-X

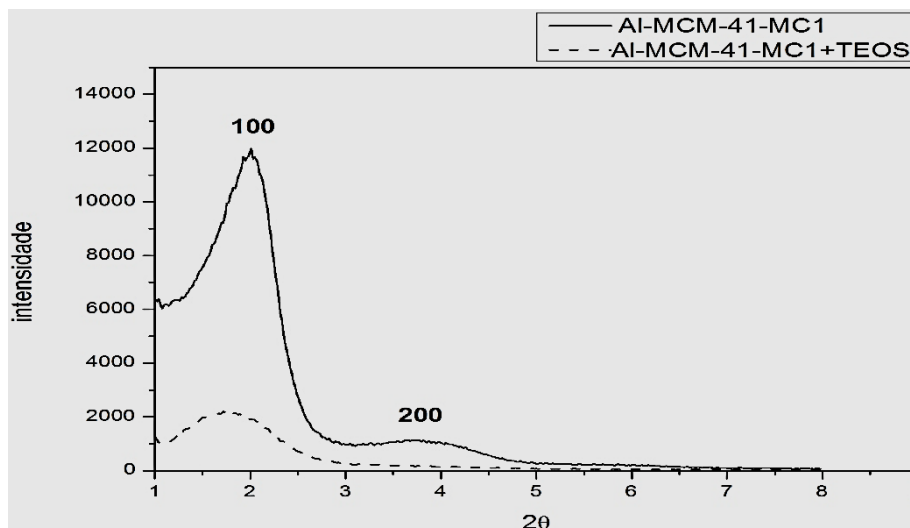
Os difratogramas obtidos pelo método do pó para as amostras calcinadas podem ser observados na figura 7. Onde os materiais apresentam claramente os três picos característicos dos materiais mesoporosos do tipo MCM-41 similar aos informados por Beck *et al.* (1992).

Figura 7: Difratogramas das amostras de Al-MCM-41 calcinadas.



A partir dos difratogramas acima, observa-se que as amostras apresentaram pico indexado ao ângulo de Bragg (100) com uma alta intensidade característico de materiais mesoporosos do tipo MCM-41, observou-se também a presença dos picos (200, 210) também com uma significativa intensidade, o que indica um bom ordenamento dos poros.

A figura 8 indica os difratogramas das amostras obtidos após o processo de adsorção do ibuprofeno, onde é possível verificar a diminuição na intensidade dos picos, o alargamento dos mesmos e o desaparecimento dos picos (210). Este fenômeno se dá pelo fato do ibuprofeno encontrar-se adsorvido na estrutura dos materiais de MCM-41 comprovando a presença do ibuprofeno nos poros do material. Este fenômeno foi descrito por HORCAJADA e seus colaboradores em 2004, no entanto para validar esta afirmativa outras análises tornam-se necessárias.

Figura 8: Difratogramas das amostras de Al-MCM-41 adsorvidas.

Na tabela 3, nota-se que há um aumento na distância interplanar (d_{100}) após o processo de adsorção e conseqüentemente no parâmetro de célula unitária (a_0). Isso ocorre justamente pelo fato de o ibuprofeno está obstruindo os poros da estrutura do Al-MCM-41 o que impede uma melhor visualização da distribuição dos poros dos mesmos.

Tabela 3. Parâmetros obtidos por difração de raio-X.

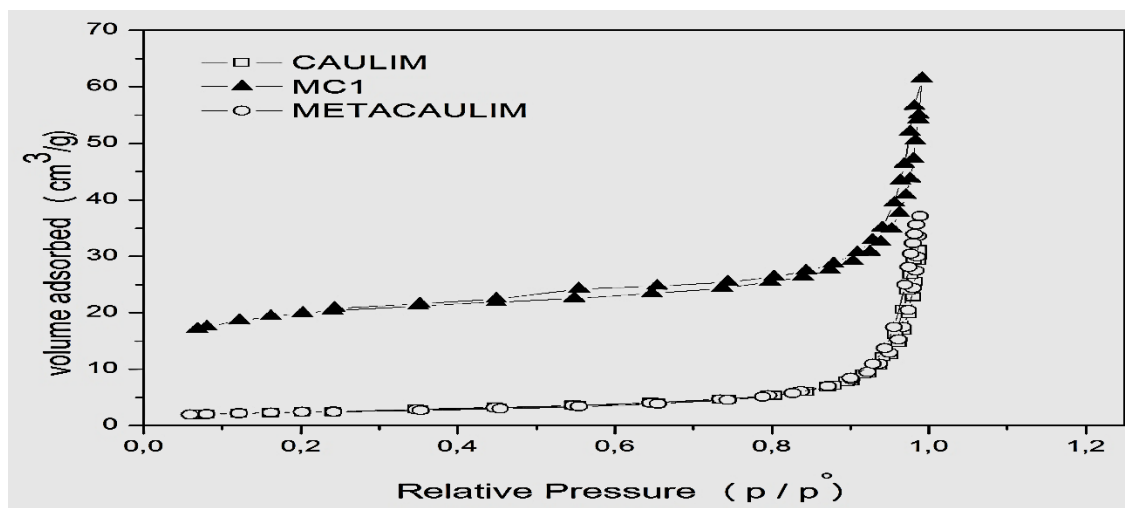
Amostras	d_{100} (Å)	a_0 (Å)
Al-MCM-MC1-Calcinado	39,3650	45,4547
Al-MCM-MC1-Adsorvido	43,5701	50,3104
Al-MCM-MC1-TEOS-Calcinado	40,3908	46,6392
Al-MCM-MC1-TEOS-Adsorvido	49,7203	57,4120
Parâmetro de comparação da Al-MCM-41 (BARBOSA, 2009).	40,5000	46,8000

Através dos parâmetros obtidos e com base na tabela acima, é possível observar também, que as amostras sintetizadas utilizando o caulim como fonte de sílica, apresentam resultados coerentes com os encontrados na literatura, pois se comparados com os parâmetros descritos por BARBOSA em 2009, onde ela sintetizou MCM-41 com tetraetilortosilicato (TEOS), podemos afirmar que é viável utilizar o caulim como fonte de sílica para a síntese da MCM-41.

8.4 Adsorção e desorção de nitrogênio.

A determinação da área superficial específica das amostras foi feita pelo método Brunauer – Emmett – Teller (BET). A figura 9, mostra as isotermas das amostras de caulim antes e depois do processo de lixiviação.

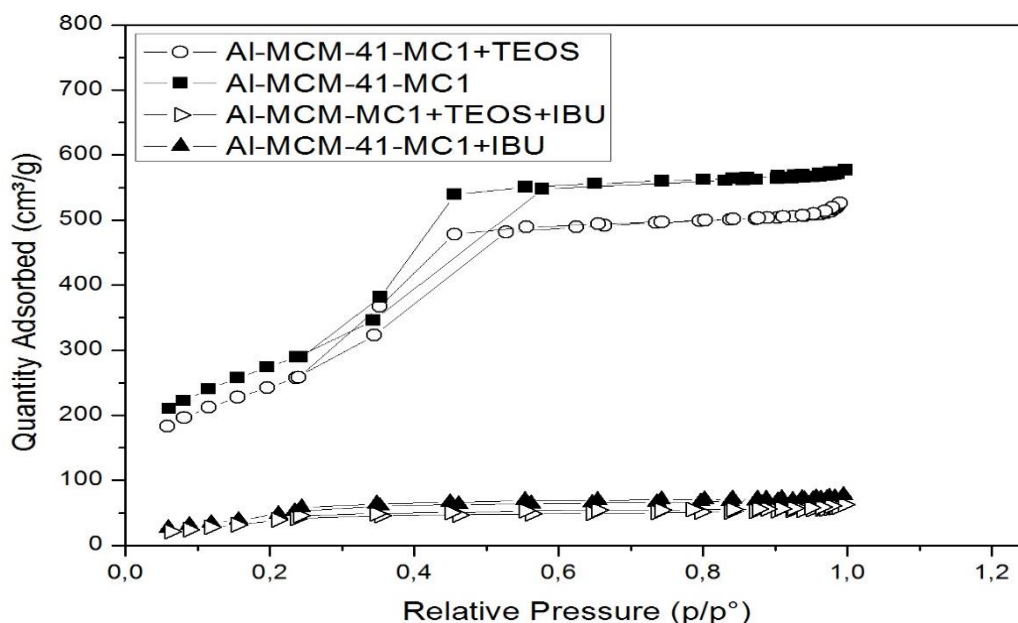
Figura 9: Isotermas de adsorção e desorção de N₂ para as amostras de caulim.



A partir da imagem acima pode se verificar que os materiais apresentaram isotermas do tipo III características de materiais porosos de fraco substrato, por definição da IUPAC, ou seja, materiais de baixa porosidade.

A figura 10, indica as isotermas dos materiais mesoporosos do tipo Al-MCM-41 antes e depois do processo de adsorção do ibuprofeno. As amostras apresentaram isotermas do tipo IV, de acordo com as primeiras amostras sintetizadas por KRESGE e seus colaboradores em outubro de 1992.

Nestas isotermas, após o degrau de adsorção devido à condensação nos mesoporos primários, observa-se que a quantidade adsorvida permanece praticamente constante, indicando ausência de mesoporosidade secundária. As amostras de Al-MCM-41 calcinadas apresentaram uma maior tendência à adsorção para pressões relativas intermediárias ($P/P_0 = 0,2-0,5$), muito pronunciadas, indicando a presença de mesoporos com diâmetro uniforme. Tal fenômeno não foi observado pelas amostras adsorvidas devido aos poros encontrarem-se ocupados pela presença do ibuprofeno diminuindo o volume/espaco disponível para a adsorção do gás.

Figura 10: Isotermas de adsorção-desorção de N₂ para as amostras de Al-MCM-41.

A tabela 4 mostra os resultados obtidos pela adsorção de N₂ pelo método BET, com base nos resultados observados na tabela nota-se a diferença nas propriedades texturais das amostras de MCM-41 em relação as argilas de caulim. É possível notar também uma drástica redução da área superficial específica após o processo de adsorção de ibuprofeno, e conseqüentemente uma redução do volume e diâmetro dos poros, o que comprova a adsorção do ibuprofeno na estrutura dos materiais utilizados, fenômeno esse já observado nos difratogramas das amostras (figura 8) após o processo de adsorção.

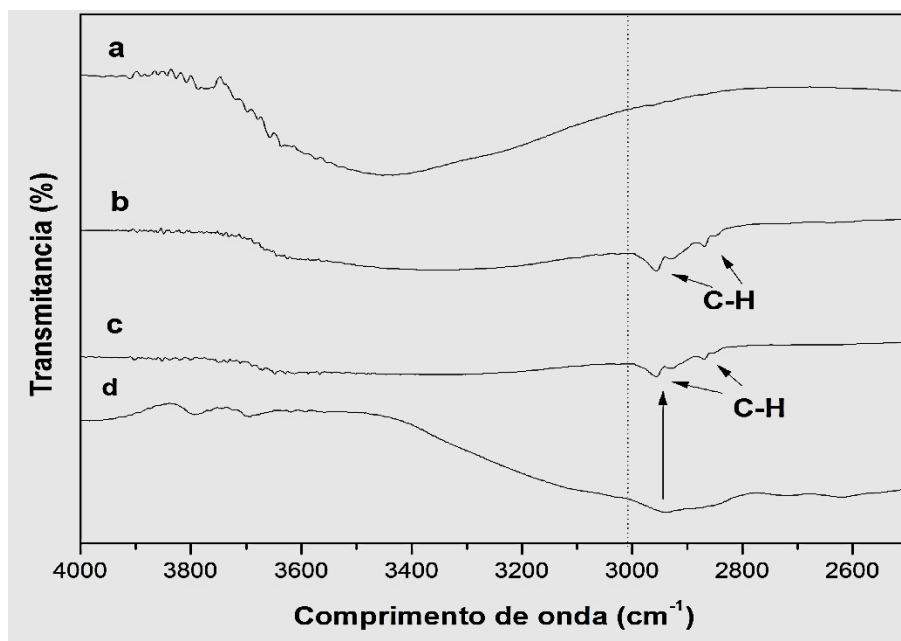
Tabela 4: Resultados da adsorção de N₂

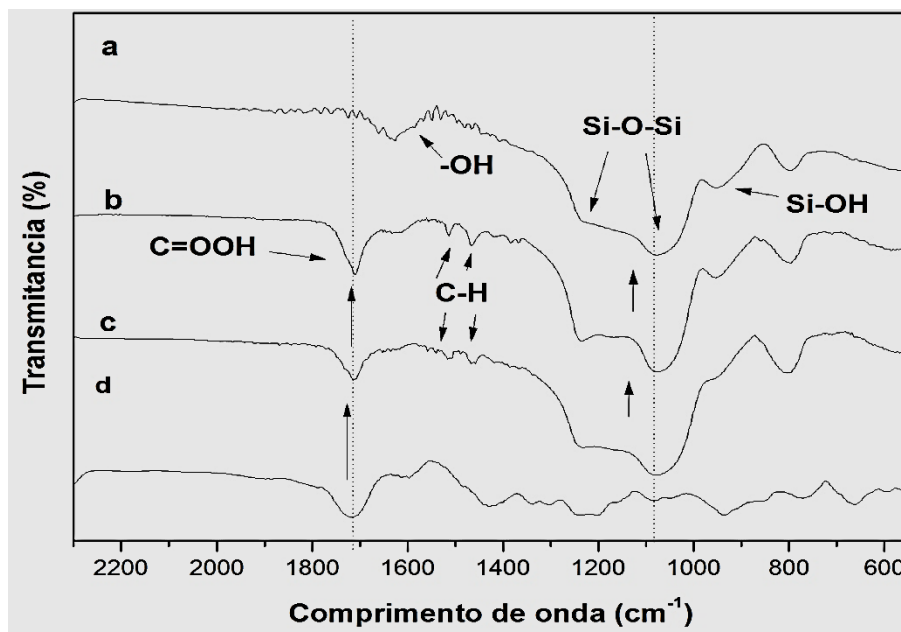
Amostras	Área BET (m ² /g)	Diâmetro de poros (Å)	Volume BJH (cm ³ /g)
CAULIM	8,32	24,40	0,047
METACAULIM	8,42	30,56	0,054
MC1	68,97	16,81	0,075
Al-MCM-41-MC1	999.7793	34.877	0.991691
Al-MCM-41-MC1 Adsorvido	193.2668	49.979	0.065100
Al-MCM-41-MC1+TEOS	889.0538	35,221	0.467102
Al-MCM-41-MC1+TEOS Adsorvido	162.3764	51.733	0.050702

8.5 Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT-IR)

O processo de interação entre o ibuprofeno e a MCM-41 não é bem conhecido, no entanto o estudo desse fármaco é de grande relevância devido sua atividade farmacêutica. A partir dos espectros de infravermelho figura 11, pode-se observar que a banda larga em torno de 3450 cm^{-1} que pode ser atribuída aos grupos silanois da superfície e a moléculas de água o que também é indicado pela presença das bandas 1623 e 1640 cm^{-1} (LANDAU *et al.*, 1999). É possível identificar também as bandas correspondente ao Si-OH a 960 cm^{-1} quase que desaparece após o processo de adsorção do fármaco, o que leva a supor que as moléculas de ibuprofeno são adsorvidas sobre da superfície do material por intermédio de pontes de hidrogênio entre os carbóxilos do ibuprofeno e os silanois da Al-MCM-41 e as bandas de carbonilas em 2950 cm^{-1} presentes na estrutura das amostras de MCM-41, essas bandas são oriundas do fármaco ibuprofeno o que indica a presença do composto na estrutura do material sintetizado.

Figura 11: Espectros de infravermelho da MCM-41 calcinada (a) MCM-41-MC1 adsorvida (b) MCM-41-MC1-TEOS adsorvida (c) e ibuprofeno (d).





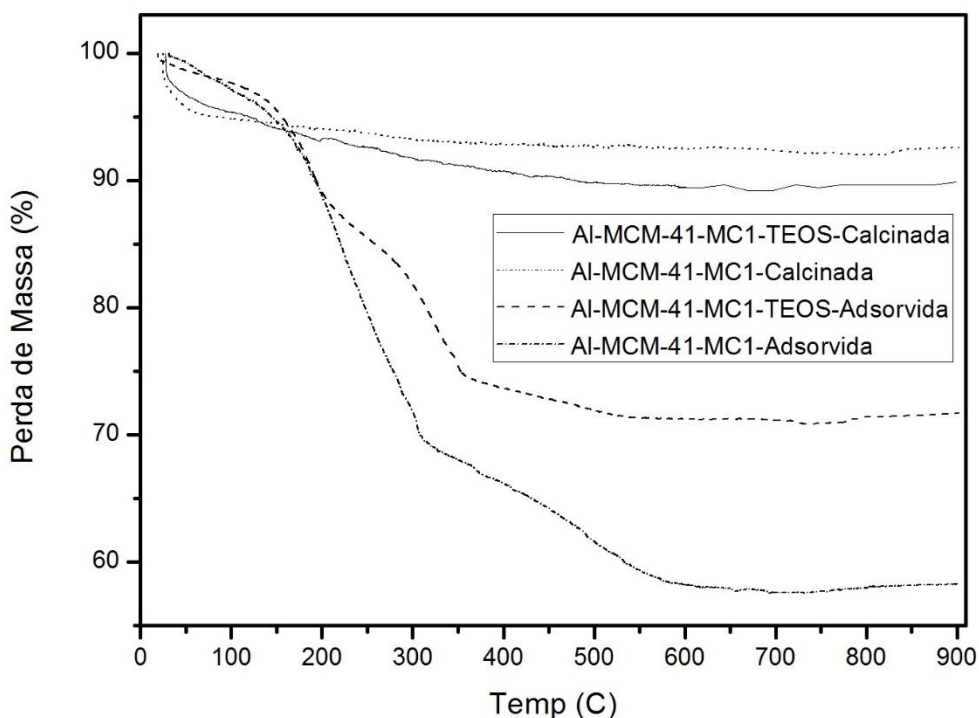
As amostras adsorvidas exibem também bandas em 1710 cm^{-1} , que correspondem aos grupos carboxílicos do ibuprofeno, dando indícios que uma grande parte do fármaco foi armazenadas nos poros do material, sem qualquer interação com a superfície dos poros, sugerindo que o processo de armazenamento do ibuprofeno se dá por adsorção física (VALLET-REGÍ, 2004; KISELER, 1992).

A análise de infravermelho mostra claramente a presença do ibuprofeno na estrutura do material, comprovando de fato o que já havia sido observado nas análises de fração de raio-x e também nas análises de adsorção/desorção de nitrogênio, o que valida a eficácia do procedimento experimental utilizado.

8.6 Análise termogravimétrica (TG)

A figura 12 apresenta um gráfico típico de uma curva TG, onde se pode observar a perda de massa das amostras de MCM-41 calcinadas e adsorvidas. Para as amostras calcinadas, observa-se somente uma região de perda de massa próximo a 100°C , que corresponde a perda de água fisissorvida na superfície do material. Como não há outra perda e o agente direcionador decompõe-se na faixa de 250 a 500°C , percebe-se que na etapa de calcinação da MCM-41, este material foi totalmente removido.

Figura 12: Curvas TG da Al-MCM-41 calcinada e adsorvidas.



As amostras adsorvidas apresentam duas perdas características: a primeira perda de massa que ocorre próximo de 100°C, e como já foi enunciado, essa perda corresponde a massa da água que se encontra na superfície da MCM-41 demonstrada através da espectroscopia na região do infravermelho. Como o ibuprofeno começa a ser removido numa temperatura de 180°C (HORCAJADA, 2006), a segunda perda de massa em temperatura mais elevada está associada a decomposição da matéria orgânica presente nos mesmos, ou seja, ao fármaco ibuprofeno adsorvido.

Na tabela 5 são apresentados os valores referentes as perdas de massa das referidas amostras.

Tabela 5: Perdas de massa das amostras de Al-MCM-41.

Amostras	Perdas de massa		Total
Al-MCM-41-MC1 Calcinada	6,9 %	-----	6,9 %
Al-MCM-41-MC1-TEOS Calcinada	10,8 %	-----	10,8 %
Al-MCM-41-MC1	5,37 %	39,35%	44,72 %
Al-MCM-41-MC1+TEOS	4,27 %	25,60 %	29,87 %

Com base nos dados ilustrados na tabela 9, se pode observar que a amostra Al-MCM-41-MC1 sintetizada apenas com caulim lixiviado apresentou um percentual de adsorção de 33,98 % de fármaco, o que implica em dizer que a mesma foi a mais eficiente em reter o fármaco em sua estrutura do que a amostra de Al-MCM-41-TEOS, que teve um percentual de adsorção de 21,33 % de fármaco. A segunda amostra contendo TEOS teve uma perda de massa menor pois seus volumes e diâmetros de poros são menores, e tais fatores interferem diretamente na quantidade de fármaco adsorvido, fenômeno esse que já havia sido observado nas análises de difração e adsorção/desorção de nitrogênio.

9. CONCLUSÃO

O Al-MCM-41 foi obtido com sucesso utilizando a caulinita como fonte de sílica e alumínio, o que permite uma possível síntese de baixo custo, tornando o material atrativo para aplicação em processos de adsorção de fármacos. O material apresentou elevada área superficial e todas as outras propriedades características dos materiais mesoporosos do tipo MCM-41. A drástica redução na intensidade nos picos dos difratogramas de raio-x das amostras após o processo de adsorção do fármaco, mostrou a eficiência do material mesoporoso e sua capacidade em reter compostos com propriedades terapêuticas. Esta capacidade de adsorção da MCM-41, foi comprovada também através das análises de adsorção/desorção de nitrogênio e pela espectroscopia na região do infravermelho, observou-se também que a amostra contendo apenas uma fonte de sílica Al-MCM-41-MC1 possui um maior rendimento em relação a amostra contendo duas fontes de sílica Al-MCM-41-MC1+TEOS onde a primeira apresentou uma capacidade de adsorção de 33,98 % de fármaco adsorvido e a segunda 21,33 % de fármaco.

REFERÊNCIAS

- ALFREDSSON, V.. **Cubosome description of the inorganic mesoporous structure MCM-48**, Chemistry of Materials, v. 9, p. 2066-2070, 1997.
- BARRETT, E.P.; Joyner, L.G.; Halenda, P.P. The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isothermas. **Journal of the American Chemical Society**, 73: 373-379, 1951.
- BECK, J S; SCHMITT, K. D.; HIGGINS, J. B.; SCHLENKERT, J. L. **New Family of Mesoporous Molecular Sieves Prepared with Liquid Crystal Templates**. J. Am. Chem. Soc. n. 14, p. 10834-10843, 1992.
- BECK, J.S., VARTULI, J.C., ROTH, W.J., LEONOWICZ, M.E., KRESGE, C.T., SCHMITT, K.D., CHU, C. T. W., OLSON, D. H., SHEPPARD, E.W., MCCULLEN, S. HIGGINS, J. B.; SCHLENKER, J. L **family of mesoporous molecular sieves prepared liquid crystal templates**, Chem. Soc., v. 114, p. 10834 – 10843, 1992.
- BELVER, C.; MUÑOZ, M. A. B.; VICENTE, M. A. Chemical Activation of a Kaolinite under Acid and Alkaline Conditions. **Chem. Mater.**, v. 14, p. 2033-2043, 2002.
- BIZ, S. and Occelli, M.L., **Synthesis and Characterization of Mesostructured Materials**, Catal. Rev. Sci. Eng, Vol 40 (3), p.329-407, 1998.
- BLIN, J. L.; LEONARD, A.; SUN, B.L. **well-ordered spherical mesoporous materials CMI-1synthesized via anassembly of decaoxylene cetyl ether and TMOS**. Chemical Material, V.13, p.3542, 2001.
- BOND, G. C. **Heterogeneous catalysis**. Principles and applications. 2nd ed. New York: Oxford Science Publications, 1987.
- BUDAVARI, The Merck Index, 11th Ed., Rahway, N.J., 1989, p. 4811.
- ČEJKA, J.; KREJČÍ A.; ŽILKOVÁ, N.; DĚDEČEK, J.; HANIKA, J., **Alkylation and disproportion of aromatic hydrocarbons over mesoporous molecular sieves**, Microporous and mesoporous materials v.44-45, p.499-507, 2001.
- CHEN, X.; HUANG, L.; LI, Q. **Hydrothermal transformation and characterization of porous silica templated by surfactants**. Journals Phys. Chem. B, v.101, p.8460-8467, 1997a.
- CHENGALA D. MADHUSOODANA, YOSHIKAZU KAMESHIMA, AKIRA N.,

- CHIOLA, V.; RITSKO, J.E.; VANDERPOOL, C.D. US Patent No. 3 556 725, 1971.
- CIOLA, R. **Fundamentos de catálise**. São Paulo: Ed. USP, 1981.
- COELHO, A. C. V.; SANTOS, P. D. S. E.; SANTOS, H. D. S. Argilas especiais: o que são, caracterização e propriedades. **Quim. Nova**, v. 30, n. 1, p. 146-152, 2007.
- COSTA, Andréa Alves. **Síntese, Caracterização e Aplicação de atalisadores Metaloporfirínicos Suportados em MCM-41**. 2006 60f. Dissertação (Mestrado em Química)- Universidade de Brasília, Brasília.
- DA SILVA, F. A. N. G.; GARRIDO, F. M. D. S.; MEDEIROS, M. E.; SAMPAIO, J. A.; LUZ, A. B. D.; MELLO, L. D. S. E.; SILVA, F. T. D. Alvejamento químico de caulins brasileiros: efeito do potencial eletroquímico da polpa e do ajuste do pH. **Quim. Nova**, v. 34, n. 2, p. 262-267, 2011.
- DO NASCIMENTO, L. A. S. Preparação e caracterização de catalisadores a partir de caulins e sua aplicação em reações de esterificação. Tese de Doutorado (Doutor em Química, área de concentração: Físico-Química) - Universidade Federal do Pará - Belém -PA - 123f., 2011.
- DO NASCIMENTO, L. A. S.; ANGÉLICA, R. S.; DA COSTA, C. E. F.; ZAMIAN, J. R.; DA ROCHA FILHO, G. N. Conversion of waste produced by the deodorization of palm oil as feedstock for the production of biodiesel using a catalyst prepared from waste material. **Bioresource Technology**, v. 102, n. 17, p. 8314-8317, 2011b.
- DO NASCIMENTO, L. A. S.; TITO, L. M. Z.; ANGÉLICA, R. S.; DA COSTA, C. E. F.; ZAMIAN, J. R.; DA ROCHA FILHO, G. N. Esterification of oleic acid over solid acid catalysts prepared from Amazon flint kaolin. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 101, n. 3-4, p. 495-503, 2011c.
- EVERETT, D. H. **Characterization of Porous Solids**. Amsterdam: Elsevier, 1988.
- GINEBRA, M.P.; TRAYKOVA, T.; PLANELL J.A.; **Calcium phosphate sementes as bone drug delivery systems: A review**, **Journal of Controlled Release**, 133 (2006), 102 – 110.
- HORCAJADA, P. et al. **Controlled release of ibuprofen from dealuminated faujasites**. *Solid State Sciences*, v. 8, n. 12, p. 1459-1465, Dec 2006.
- HUO, Q.; MARGOLESE, D. L.; STUCKY, G. D. **Surfactant control of phases in the synthesis of mesoporous silica-based materials**. *Chem. Material*, v.8, p.1147-1160, 1996.

IKAWA, N.; HORI, H.; KIMURA, T.; OUMI, Y.; SANO, T.; **Templating Route for Mesoporous Calcium Phosphates with Carboxylic Acid - and Amine-Type Surfactants**; Langmuir, v. 42, p. 13113 – 13120, 2008.

KISELER, A.V., LYGIN, V.I., **Infrared Spectra of Surface Compounds and Adsorbed Substances**. Nauka, Moscow. (in Russian) 1992.

KRESGE, C. T.; LEONOWICZ, M. E.; ROTH, W. J.; VARTULLI; BECK. J. S. **Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism**. Nature, v.359, p.710, 1992.

KRESGE, C.T., et al., **Ordered mesoporous molecular-sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism**. Nature, 1992. **359**(6397): p. 710-712.

LENARDA, M.; STORARO, L.; TALONA, A.; MORETTI, E.; RIELLO, P. Solid acid catalysts from clays: Preparation of mesoporous catalysts by chemical activation of metakaolin under acid conditions. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 311, p. 537–543, 2007.

LUZ, A. B. D.; CAMPOS, A. R. D.; CARVALHO, E. A. D.; BERTOLINO, L. C. Caulim, Comunicação Técnica elaborada para Edição do Livro Rochas & Minerais Industriais: Usos e Especificações. CETEM, Rio de Janeiro, Brasil. p. 231 a 262, 2005.

MARQUEZ, L., Departamento e Centro de Química da Universidade de Évora, **O ibuprofeno: Um fármaco com sucesso**. 2005, 265.

MONTE, M. B. D. M.; PAIVA, P. R. P. D.; TRIGUEIRO, F. E. Técnicas alternativas para a modificação do caulim. Série Rochas e Minerais Industriais. CETEM/MCT. 50p. Rio de Janeiro. Brasil. n. 8, 2003.

OKADA, SHIMAI, TAKEI T., HAYASHI S., YASUMORI A., K.J.D. **MACKZENCI**, Micropor. Mesopor. Mater. 21-289 1998.

PEREIRA, K. R. D. O. Estudo, em escala de laboratório, do uso de argilas do tipo Bofe na obtenção de argilas organofílicas e atividades. Tese de Doutorado (Doutor em Engenharia, Área de concentração: Engenharia Metalúrgica e de Materiais) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo - SP - 139p. . 2008.

PIRES L. H. O. **Síntese e caracterização de Tb-MCM-41 com morfologia esférica**. 2009, 100f. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-

Graduação em Química, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará, Belém, 2009.

Produto & Produção, **Aplicação da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para Determinação da Pureza de Fármacos**, vol. 11, n. 1, p. 22 - 29, fev. 2010

RÂMILA, A., et. al. **Mesoporous MCM-41 as drug host system. Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 26, p. 1199-1202, 2003

RENZO, F. Di; Cambon, H.; Dutartre, R. A **28-year-old synthesis of micelle-templated mesoporous sílica**. *Microporous materials* 10 (1997) 2925-2935.

ROQUEROL, J.; RODRIGUEZ-REINOSO, F.; SING K. S. W. **Characterization of porous solids III**. Amsterdam: Elsevier, 1994.

ROTH, W.J.; VARTULLI, J.C. **Studies in Surface Science and Catalysis**, v.157, p.91 2005.

RYOO, R.; HIM, J.M.; KO, C. **Improvement of structural integrity of mesoporous molecular sieves for practical applications**. *Stud. Surface Sci. Catal* p. 151-158, 1998.

SANTOS, W. N., **Effect of addition of niobium oxide on the thermal conductivity of alumina**, 18, 807, 1998.

SAYARI, A., **Catalysis by Crystalline Mesoporous Molecular Sieves**, *Chem. Mater.*, 8, 1840–1852 (1996a).

SCHMIDT, R.; AKPORYAE, D.; STOCKER, M.; ELLESTAD, B. V. **Synthesis of Al-containing MCM-41 materials: template interaction and removal, studies in surface science and catalysis Elsevier Science**, v.48, p.61-68, 1994.

SING, K. S. W.; EVERETT, D. H.; HAUL, R. A. W.; MOSCOU, L.; PIEROTTI, R.A.; ROUQUEROL, J.; SIEMIENIEWSKA, T. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. **Pure Appl. Chem.** v.57, p.603-619, 1985.

SOUSA, A. de. **Materiais mesoporosos ordenados aplicados Como sistemas para liberação controlada de drogas**. Dissertação (Mestrado) – Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Comissão Nacional de Energia Nuclear, Universidade Lusófona, 2006.

TAGUCHI, A. and F. Schuth, **Ordered mesoporous materials in catalysis**. Microporous and Mesoporous Materials, 2005. **77**(1): p. 1-45.

TEIXEIRA-NETO, É. E.; TEIXEIRA-NETO, Â. A. Modificação química de argilas: desafios científicos e tecnológicos para obtenção de novos produtos com maior valor agregado. **Quim. Nova**, v. 32, n. 3, p. 809-817, 2009.

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

VACCARI, A. Preparation and catalytic properties of cationic and anionic clays. **Catalysis Today**, v. 41, n. 1-3, p. 53-71, 1998.

VALENZUELA DÍAZ, F. R.; SOUZA SANTOS, P. D. Studies on the acid activation of Brazilian smectitic clay. **Quim. Nova**, v. 24, n. 3, p. 345-353, 2001.

VALLET-REGI M, Doadrio JC, Doadrio AL, Izquierdo-Barba I, Pérez-Pariente J. **Hexagonal ordered mesoporous material as a matrix for the controlled release of amoxicillin**, Solid State Ionics. 2004;172:435–439.

VALLET-REGI, M., et al., **A new property of MCM-41: Drug delivery system**. Chemistry of Materials, 2001. **13**(2): p. 308-311.

VARTULI, J. C.; SCHMITT, K. D.; KRESGE, C. T.; Roth, W. J, E. W. **Development of a formation mechanism for M41S**, Studies in Surface Science and Catalysis, v.84, p.53 (1994).

ZHAO, D.Y., et al., *Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant syntheses of highly ordered, hydrothermally stable, mesoporous silica structures*. Journal of the American Chemical Society, 1998. **120**(24): p. 6024-6036.