

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 20/07/2021.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JULIO DE MESQUITA FILHO”

INSTITUTO DE QUÍMICA

CAMPUS DE ARARAQUARA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDO  
TERMOANALÍTICO E AVALIAÇÃO DA SOLUBILIDADE  
DOS NOVOS COCRISTAIS DE NORFLOXACINO**

**PATRICIA OSORIO FERREIRA**

**ARARAQUARA**

**2020**

**PATRICIA OSORIO FERREIRA**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDO TERMOANALÍTICO E AVALIAÇÃO  
DA SOLUBILIDADE DOS NOVOS COCRISTAIS DE NORFLOXACINO**

Dissertação apresentada ao Instituto de Química,  
Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Junior Caires

Coorientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Ana Carolina Kogawa

**ARARAQUARA**

**2020**

FICHA CATALOGRÁFICA

F383s Ferreira, Patricia Osorio  
Síntese, caracterização, estudo termoanalítico e avaliação da solubilidade dos novos cocristais de norfloxacino / Patricia Osorio Ferreira. – Araraquara : [s.n.], 2020  
116 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química

Orientador: Flavio Junior Caires

Coorientador: Ana Carolina Kogawa

1. Química supramolecular. 2. Norfloxacino. 3. Química do estado sólido. 4. Análise térmica. 5. Solubilidade. I. Título.

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Síntese, caracterização, estudo termoanalítico e avaliação da solubilidade dos novos cocristais de norfloxacino"

**AUTORA: PATRÍCIA OSORIO FERREIRA**

**ORIENTADOR: FLAVIO JUNIOR CAIRES**

**COORIENTADORA: ANA CAROLINA KOGAWA**

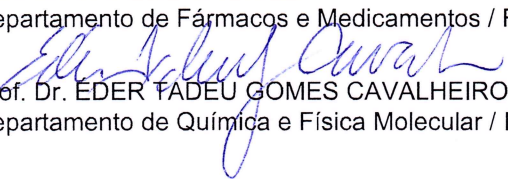
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:

  
Prof. Dr. FLAVIO JUNIOR CAIRES

Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP - Bauru

  
Prof. Dr. MARLUS CHORILLI

Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara

  
Prof. Dr. EDER TADEU GOMES CAVALHEIRO

Departamento de Química e Física Molecular / Instituto de Química - USP - São Carlos

Araraquara, 21 de fevereiro de 2020

## **DADOS CURRICULARES**

### **PATRICIA OSÓRIO FERREIRA**

**NOME EM CITAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS:** FERREIRA, P. O.; OSÓRIO, P.;  
FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO

#### **ENDEREÇO PROFISSIONAL:**

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP, Faculdade de Ciências,  
Campus de Bauru.

Avenida Engenheiro Luiz Edmundo Carrijo Coube

Núcleo Residencial Presidente Geisel

17033360 - Bauru, SP - Brasil

Telefone: (14) 3103-6422

#### **FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO:**

**2013 – 2017** Graduação em Química. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho,  
UNESP, São Paulo, Brasil.

**2010 – 2012** Ensino Profissional de nível técnico em Aprendizagem Industrial - Mecânica de  
Usinagem. SENAI - Departamento Regional de São Paulo, SENAI/DR/SP, São Paulo, Brasil

#### **FORMAÇÃO COMPLEMENTAR:**

**2019 – 2019** Curso de curta duração em Novos sistemas de liberação de fármacos: da  
caracterização físico-química à atividade farmacológica. (Carga horária: 3h). Congresso  
Farmacêutico e Jornada Farmacêutica da UNESP, CFU e JEBB, Brasil

**2019 – 2019** Curso de curta duração em Nutracêuticos e alimentos funcionais. (Carga horária:  
2h). Congresso Farmacêutico e Jornada Farmacêutica da UNESP, CFU e JEBB, Brasil

**2019 – 2019** Curso de curta duração em Tecnologias sustentáveis: aplicações da química verde  
na síntese de fármacos. (Carga horária: 2h). Congresso Farmacêutico e Jornada Farmacêutica  
da UNESP, CFU e JEBB, Brasil

**2019 – 2019** Curso de curta duração em Princípios de Análise Térmica (TG, DTA e DSC).  
(Carga horária: 3h). Simpósio de Análise Térmica, SIAT, Brasil

**2018 – 2018** Curso de curta duração em Desenvolvimento de Medicamentos Inovadores. (Carga  
horária: 2h). Congresso Farmacêutico e Jornada Farmacêutica da UNESP, CFU e JEBB, Brasil

**2017 – 2017** Curso de curta duração em Novas perspectivas da Análise Térmica. (Carga horária:  
2h). Simpósio de Análise Térmica, SIAT, Brasil

**2016 – 2016** Curso de curta duração em Curso Básico de Análise Térmica: PRINCÍPIOS  
BÁSICOS E APLICAÇÕES. (Carga horária: 5h). Associação Brasileira de Análise Térmica e  
Calorimetria, ABRATEC, Brasil

**2016 – 2016** Curso de curta duração em COMPETÊNCIA TRANSVERSAL -  
EMPREENDEDORISMO. (Carga horária: 14h). SENAI - Departamento Regional de São  
Paulo, SENAI/DR/SP, São Paulo, Brasil

**2016 – 2016** Curso de curta duração em Química Forense. (Carga horária: 8h). Universidade  
Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil

**2016 – 2016** Curso de curta duração em Workshop - Análise Térmica e suas diversas aplicações.  
(Carga horária: 4h). Mettler - Toledo

**2016 – 2016** Curso de curta duração em COMPETÊNCIA TRANSVERSAL - FINANÇAS  
PESSOAIS. (Carga horária: 14h). SENAI - Departamento Regional de São Paulo,  
SENAI/DR/SP, São Paulo, Brasil

**2015 – 2015** Curso de curta duração em Humor no Ensino de Ciências. (Carga horária: 2h). Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil

**2015 – 2015** Curso de curta duração em Show de Química. (Carga horária: 4h). Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil

**2015 – 2015** Curso de curta duração em A Evolução das Técnicas e Processos Sintéticos Aplicados ao Desenvolvimento de Fármacos. (Carga horária: 6h). Sociedade Brasileira de Química, SBQ, São Paulo, Brasil

**2015 – 2015** Artes Visuais - Disciplina - Ateliê - Lab. de Expressão Tridimensional. (Carga horária: 60h). Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil

**2015 – 2015** Curso de curta duração em Workshop "Prospecção de novos fármacos abordagens teórica e experimental". (Carga horária: 4h). Sociedade Brasileira de Química, SBQ, São Paulo, Brasil

**2015 – 2015** Curso de curta duração em Minicurso de Análise Térmica. (Carga horária: 8h). Simpósio de Análise Térmica, SIAT, Brasil

**2015 – 2015** Curso de curta duração em Workshop "Prospecção de novos fármacos abordagens teórica e experimental". (Carga horária: 4h). Sociedade Brasileira de Química, SBQ, São Paulo, Brasil

**2015 – 2015** Curso de curta duração em Produção de Álcool Gel. (Carga horária: 2h). Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São Paulo, Brasil

**2012 – 2012** Curso de curta duração em Competência Transversal em Educação Ambiental. (Carga horária: 14h). SENAI - Departamento Regional de São Paulo, SENAI/DR/SP, São Paulo, Brasil

**2012 – 2012** Palestra - METROHN - Metrologia na Paisagem. (Carga horária: 3h). SENAI - Departamento Regional de São Paulo, SENAI/DR/SP, São Paulo, Brasil

**2012 – 2012** Mega Inglês I. (Carga horária: 90h). Mega Byte, MB, Brasil

**2011 – 2011** Curso de curta duração em Competência Transversal em Tecnologias da Informação e Comunicação. (Carga horária: 14h). SENAI - Departamento Regional de São Paulo, SENAI/DR/SP, São Paulo, Brasil

**2011 – 2011** Curso de curta duração em Treinamento de Operação de Máquina Strutz e Qualidade. (Carga horária: 6h). Owens Illinois, O-I, Brasil

**2011 – 2011** Curso de curta duração em Competência Transversal em Legislação Trabalhista. (Carga horária: 14h). SENAI - Departamento Regional de São Paulo, SENAI/DR/SP, São Paulo, Brasil

**2011 – 2011** Curso de curta duração em Competência Transversal em Propriedade Intelectual. (Carga horária: 14h). SENAI - Departamento Regional de São Paulo, SENAI/DR/SP, São Paulo, Brasil

**2011 – 2011** Curso de curta duração em Competência Transversal em Segurança do Trabalho. (Carga horária: 14h). SENAI - Departamento Regional de São Paulo, SENAI/DR/SP, São Paulo, Brasil

**2011 – 2011** Curso de curta duração em Treinamento do Programa 5S. (Carga horária: 1h). Owens Illinois, O-I, Brasil

**2008 – 2008** Mega Múltiplo Profissional (Windows + Word + PowerPoint + Access + Internet + Hardware). (Carga horária: 100h). Mega Byte, MB, Brasil

## **PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA:**

### **Artigos completos publicados em periódicos**

**1.** DE ALMEIDA, AMANDA COSMO; TORQUETTI, CAROLINA; FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO; FERNANDES, RICHARD PEROSA; DOS SANTOS, EVERTON CARVALHO; KOGAWA, ANA CAROLINA; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. Cocrystals of

ciprofloxacin with nicotinic and isonicotinic acids: mechanochemical synthesis, characterization, thermal and solubility study. THERMOCHIMICA ACTA, p.178346, 2019.

2. ALMEIDA, A. C.; **FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO**; TORQUETTI, C.; EKAWA, B.; CARVALHO, A. C. S.; DOS SANTOS, EVERTON CARVALHO; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. Mechanochemical synthesis, characterization and thermal study of new cocrystals of ciprofloxacin with pyrazinoic acid and p-aminobenzoic acid. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry (Online), v.1, p.1, 2019.

3. Mônica Regina Vieira Leite; José Ribeiro Leite; **FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO**. ENSINAR E APRENDER PELO PENSAMENTO COMPLEXO: UMA ILUSTRAÇÃO CINEMATOGRAFICA. PERSPECTIVAS EM DIÁLOGO: REVISTA DE EDUCAÇÃO E SOCIEDADE, v.5, p.124 - 143, 2018.

4. MOURA, A.; GAGLIERI, C.; ALARCON, R. T.; **FERREIRA, P. O.**; MAGDALENA, A. G.; BANNACH, G. Non-isothermal kinetic study of andiroba and babassu oils. BRAZILIAN JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS, v.6, p.p. online, 2017. Palavras-chave: Andiroba oil, Babassu oil, non-isothermal kinetic studies, thermogravimetry, vegetable oil kinetic.

5. MACHADO, RAFAEL DE GODOI; **FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO**; GAGLIERI, CAROLINE; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. Synthesis, Characterization and Thermoanalytical Studies of Neodymium Norfloxacin. BRAZILIAN JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS, v.6, p. Artigo 19, 2017.

#### **Artigos aceitos para publicação**

1. **FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO**; TORQUETTI, C.; DE ALMEIDA, AMANDA COSMO; DOS SANTOS, EVERTON CARVALHO; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. Thermoanalytical study of a new norfloxacin solvate. BRAZILIAN JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS, 2019.

#### **Trabalhos publicados em anais de eventos (completo)**

1. **FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO**; DE ALMEIDA, AMANDA COSMO; TORQUETTI, CAROLINA; KOGAWA, ANA CAROLINA; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. THERMOANALYTIC STUDY OF A NORFLOXACIN SOLVATE In: IX SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2019, Goiânia. IX SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2019.

#### **Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)**

1. ALMEIDA, A. C.; **FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO**; KOGAWA, ANA CAROLINA; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. Aumento da solubilidade do antibiótico ciprofloxacino através da abordagem de cocristalização com ácido nicotínico In: IX Congresso de Farmacêutico da UNESP e V Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2019, Araraquara. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences, 2019. v.40.

2. **FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO**; ALMEIDA, A. C.; KOGAWA, A. C.; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. Estudo da solubilidade de um cocristal de Norfloxacin-Sacarina sintetizado pelo método mecanoquímico In: IX Congresso de Farmacêutico da UNESP e V Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2019, Araraquara. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences, 2019. v.40.

3. ALMEIDA, A. C.; **FERREIRA, P. O.**; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. A supramolecular association of ciprofloxacin and pyrazinecarboxylic acid: Cocrystal synthesis and characterization In: IX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry | VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry | VII Brazilian Meeting on Rare Earths, 2018, Fortaleza. IX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry | VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry | VII Brazilian Meeting on Rare Earths. Fortaleza: BMIC - ABIC, 2018.



4. SILVA, M. V. T.; **FERREIRA, P. O.**; ALMEIDA, A. C.; CAIRES, F. J. Síntese mecanoquímica e caracterização de um cocrystal nutracêutico de ácido fólico com ácido isonicotínico In: VIII Congresso Farmacêutico da UNESP e IV Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2018, Araraquara. Congresso Farmacêutico da UNESP. Araraquara: Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada, 2018. v.39.
5. **FERREIRA, P. O.**; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; GAGLIERI, C.; CAIRES, F. J. Mechanochemical synthesis and characterization of the NorfloxacinSaccharine cocrystal In: 46th World Chemistry Congress, 40a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, and IUPAC 49th General Assembly, 2017, São Paulo. 46th World Chemistry Congress, 40a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química and IUPAC 49th General Assembly, 2017.
6. **FERREIRA, P. O.**; TORQUETTI, C.; GAGLIERI, C.; ALMEIDA, A. C.; CAIRES, F. J. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA DE NORFLOXACINO-CAFEÍNA In: 1ª Fase XXIX Congresso de Iniciação Científica da Unesp, 2017, Bauru. XXIX Congresso de Iniciação Científica, 2017.
7. **FERREIRA, P. O.**; TORQUETTI, C.; GAGLIERI, C.; ALMEIDA, A. C.; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA DE NORFLOXACINO-CAFEÍNA In: 2ª Fase XXIX Congresso de Iniciação Científica, 2017, Bauru. XXIX Congresso de Iniciação Científica, 2017.
8. TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; **FERREIRA, P. O.**; NUNES, W. D. G.; CAIRES, F. J. Synthesis, Characterization and Thermoanalytical Studies of Ciprofloxacin-Caffeic Acid Cocrystal In: 46th World Chemistry Congress, 40a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, and IUPAC 49th General Assembly, 2017, São Paulo. 46th World Chemistry Congress, 40a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química and IUPAC 49th General Assembly, 2017.
9. TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; **FERREIRA, P. O.**; CAIRES, F. J. SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, E ESTUDOS TERMOANALÍTICOS DO COCRISTAL DE CIPROFLOXACINO COM O COFORMADOR ÁCIDO NICOTINICO In: 24º SIICUSP - Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da Universidade de São Paulo, 2016, São Carlos. 24º SIICUSP - Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da Universidade de São Paulo, 2016.
10. TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; **FERREIRA, P. O.**; CAIRES, F. J. Síntese, caracterização e estudos termoanalíticos do cocrystal de ciprofloxacino com o coformador ácido nicotínico In: X SEMANA DA QUÍMICA “A QUÍMICA A SERVIÇO DA SUSTENTABILIDADE”, 2016, Bauru. X SEMANA DA QUÍMICA “A QUÍMICA A SERVIÇO DA SUSTENTABILIDADE”, 2016.
11. **FERREIRA, P. O.**; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; TEIXEIRA, J. A.; CAIRES, F. J. SÍNTESE E ESTUDO TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO DO COCRISTAL DE NORFLOXACINO-SACARINA In: 24º SIICUSP - Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da Universidade de São Paulo, 2016, São Carlos. 24º SIICUSP - Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da Universidade de São Paulo, 2016.
12. **FERREIRA, P. O.**; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; TEIXEIRA, J. A.; CAIRES, F. J. SÍNTESE E ESTUDO TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO DO COCRISTAL DE NORFLOXACINO-SACARINA In: XXVIII Congresso de Iniciação Científica, 2016, Bauru. XXVIII Congresso de Iniciação Científica, 2016.
13. **FERREIRA, P. O.**; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; TEIXEIRA, J. A.; CAIRES, F. J. Síntese e Estudo Termoanalítico e Espectroscópico do Cocrystal de Norfloxacino-Sacarina In: X SEMANA DA QUÍMICA “A QUÍMICA A SERVIÇO DA SUSTENTABILIDADE”, 2016. X SEMANA DA QUÍMICA “A QUÍMICA A SERVIÇO DA SUSTENTABILIDADE”, 2016.

14. **FERREIRA, P. O.**; ALMEIDA, A. C.; TORQUETTI, C.; FERREIRA, L. T.; BANNACH, G.; IONASSHIRO, M.; CAIRES, F. J. Synthesis, thermoanalytical and spectroscopic study of norfloxacin- caffeine cocrystal In: 39<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2016, Goiânia. 39<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2016.
15. **FERREIRA, P. O.**; FERREIRA, L. T.; Legendre, A.O. Síntese e caracterização espectroscópica e termogravimétrica do complexo [Cu(NCS)<sub>2</sub>(3-OHpy)]<sub>n</sub> In: 38<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2015, Águas de Lindoia. 38<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2015.
16. **FERREIRA, P. O.**; FERREIRA, L. T.; Legendre, A.O. Síntese e caracterização espectroscópica e termogravimétrica do complexo [Cu(NCS)<sub>2</sub>(3-OHpy)]<sub>n</sub> In: XXVII Congresso de Iniciação Científica, 2015, Bauru. XXVII Congresso de Iniciação Científica, 2015.

#### **Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo expandido)**

1. **FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO**; ALMEIDA, A. C.; TORQUETTI, CAROLINA; CARVALHO, A. C. S.; COSTA, G. P.; KOGAWA, ANA CAROLINA; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. A NORFLOXACIN – NICOTINIC ACID COCRYSTAL: MECHANOCHEMICAL SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND SOLUBILITY STUDIES In: IX SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2019, Goiânia. IX SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2019.
2. **FERREIRA, P. O.**; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; GAGLIERI, C.; CAIRES, F. J. CARACTERIZAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA DE NORFLOXACINO-CAFEÍNA In: VIII Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa. VIII Simpósio de Análise Térmica, 2017.
3. ALMEIDA, A. C.; MACARIO, G. M.; **FERREIRA, P. O.**; GAGLIERI, C.; TORQUETTI, C.; CAIRES, F. J. COCRISTAIS DE CIPROFLOXACINO COM ÁCIDOS NICOTÍNICO E ISONICOTÍNICO: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E CONSTRUÇÃO DOS DIAGRAMAS DE FASE BINÁRIOS In: VIII Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa. VIII Simpósio de Análise Térmica, 2017.
4. GAGLIERI, C.; ALARCON, R. T.; MACHADO, R. G.; **OSÓRIO, P.**; CAIRES, F. J. SELENATO DE CÁLCIO E NÍQUEL: UM SAL DUPLO OU UMA MISTURA FÍSICA In: VIII Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa. VIII Simpósio de Análise Térmica, 2017.
5. TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; **FERREIRA, P. O.**; NUNES, W. D. G.; CAIRES, F. J. SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS TERMOANALÍTICOS DO COCRISTAL DE CIPROFLOXACINO-ÁCIDO PICOLÍNICO In: VIII Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa. VIII Simpósio de Análise Térmica, 2017.
6. **FERREIRA, P. O.**; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; GAGLIERI, C.; CAIRES, F. J. SÍNTESE MECANOQUÍMICA E CARACTERIZAÇÃO DO COCRISTAL DE NORFLOXACINO-SACARINA In: VIII Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa. VIII Simpósio de Análise Térmica, 2017.
7. ALMEIDA, A. C.; TORQUETTI, C.; **FERREIRA, P. O.**; GAGLIERI, C.; NUNES, W. D. G.; CAIRES, F. J. SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS TERMOANALÍTICOS DO COCRISTAL CIPROFLOXACINO-ÁCIDO ISONICOTÍNICO In: 56<sup>o</sup> CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA, 2016, Belém. 56<sup>o</sup> CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA, 2016.
8. TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; **FERREIRA, P. O.**; FERREIRA, L. T.; BANNACH, G.; IONASSHIRO, M.; CAIRES, F. J. Síntese, caracterização e estudos termoanalíticos do cocrystal de ciprofloxacino com o coformador ácido nicotínico In: X Congresso Brasileiro / IV Congresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2016,

São Paulo. X Congresso Brasileiro / IV Congresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2016.

**9. FERREIRA, P. O.; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; FERREIRA, L. T.; BANNACH, G.; IONASSHIRO, M.; CAIRES, F. J. SÍNTESE E ESTUDO TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO DO COCRISTAL DE NORFLOXACINO-SACARINA** In: X Congresso Brasileiro / IV Congresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2016, São Paulo. X Congresso Brasileiro / IV Congresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2016.

**10. FERREIRA, P. O.; FERREIRA, L. T.; Legendre, A.O. Síntese e caracterização espectroscópica e termogravimétrica do complexo [Cu(NCS)<sub>2</sub>(3-OHpy)]<sub>n</sub>** In: IX Semana da Química, 2015, Bauru. IX Semana da Química, 2015.

#### **Apresentação de trabalho e palestra**

**1. FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO; ALMEIDA, A. C.; TORQUETTI, C.; CARVALHO, A. C. S.; COSTA, G. P.; KOGAWA, A. C.; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. A NORFLOXACIN – NICOTINIC ACID COCRYSTAL: MECHANOCHEMICAL SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND SOLUBILITY STUDIES, 2019.** (Simpósio, Apresentação de Trabalho). Local: Goiânia - GO; Cidade: Goiânia; Evento: IX SiAT - Simpósio de Análise Térmica

**2. ALMEIDA, A. C.; FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO; KOGAWA, ANA CAROLINA; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. Aumento da solubilidade do antibiótico ciprofloxacino através da abordagem de cocristalização com ácido nicotínico, 2019.** (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: Araraquara - SP; Cidade: Araraquara; Evento: IX Congresso de Farmacêutico da UNESP e V Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia

**3. FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO; ALMEIDA, A. C.; KOGAWA, A. C.; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. Estudo da solubilidade de um cocristal de Norfloxacin-Sacarina sintetizado pelo método mecanoquímico, 2019.** (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: Araraquara - SP; Cidade: Araraquara; Evento: IX Congresso de Farmacêutico da UNESP e V Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia; Inst.promotora/financiadora: Jornada Farmacêutica da UNESP

**4. FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO; ALMEIDA, A. C.; TORQUETTI, C.; KOGAWA, A. C.; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. THERMOANALITIC STUDY OF A NORFLOXACIN SOLVATE, 2019.** (Simpósio, Apresentação de Trabalho). Local: Goiânia - GO; Cidade: Goiânia; Evento: IX SiAT - Simpósio de Análise Térmica

**5. DE ALMEIDA, AMANDA COSMO; FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO; KOGAWA, ANA CAROLINA; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. Validation of an UV method for the determination of ciprofloxacin in cocrystals, 2019.** (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: Israel; Cidade: Tel-Aviv; Evento: 30th International symposium on Pharmaceutical & Biomedical Analysis; Inst.promotora/financiadora: PBA

**6. ALMEIDA, A. C.; FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO; CAIRES, F. J. A supramolecular association of ciprofloxacin and pyrazinecarboxylic acid: Cocrystal synthesis and characterization, 2018.** (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: Fortaleza; Cidade: Fortaleza; Evento: XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry | VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry | VII Brazilian Meeting on Rare Earths; Inst.promotora/financiadora: XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry | VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry | VII Brazilian Meeting on Rare Earths

**7. SILVA, M. V. T.; FERREIRA, P. O.; ALMEIDA, A. C.; CAIRES, F. J. Síntese mecanoquímica e caracterização de um cocristal nutracêutico de ácido fólico com ácido isonicotínico, 2018.** (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: Faculdade de Ciências

Farmacêuticas; Cidade: Araraquara; Evento: VIII Congresso Farmacêutico da UNESP e IV Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia; Inst.promotora/financiadora: Jornada Farmacêutica da UNESP

**8. FERREIRA, PATRÍCIA OSÓRIO; ALMEIDA, A. C.; TORQUETTI, C.; KOGAWA, A. C.; CAIRES, F. J.** Síntese mecanoquímica e caracterização do cocristal de Norfloxacino – Ácido Isonicotínico, 2018. (Simpósio, Apresentação de Trabalho). Local: Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, IBILCE-UNESP; Cidade: São José do Rio Preto; Evento: III Simpósio de Química Medicinal – “Desafios na Pesquisa e Inovação de Antibióticos”; Inst.promotora/financiadora: Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, IBILCE-UNESP

**9. FERREIRA, P. O.; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; GAGLIERI, C.; CAIRES, F. J.** CARACTERIZAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA DE NORFLOXACINO-CAFEÍNA, 2017. (Simpósio, Apresentação de Trabalho). Local: Av. Visc. de Mauá, 1166 - Oficinas, Ponta Grossa - PR, 84045-100, Brasil; Cidade: Ponta Grossa; Evento: VIII Simpósio de Análise Térmica; Inst.promotora/financiadora: VIII SiAT

**10. ALMEIDA, A. C.; MACARIO, G. M.; FERREIRA, P. O.; GAGLIERI, C.; TORQUETTI, C.; CAIRES, F. J.** COCRISTAIS DE CIPROFLOXACINO COM ÁCIDOS NICOTÍNICO E ISONICOTÍNICO: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E CONSTRUÇÃO DOS DIAGRAMAS DE FASE BINÁRIOS, 2017. (Simpósio, Apresentação de Trabalho). Local: Av. Visc. de Mauá, 1166 - Oficinas, Ponta Grossa - PR, 84045-100, Brasil; Cidade: Ponta Grossa; Evento: VIII Simpósio de Análise Térmica; Inst.promotora/financiadora: Simpósio de Análise Térmica

**11. FERREIRA, P. O.; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; GAGLIERI, C.; CAIRES, F. J.** Mechanochemical synthesis and characterization of the NorfloxacinSaccharine cocrystal, 2017. (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: WTC Events Center Av. Nações Unidas, 12551 - Cidade Monções São Paulo - Brazil; Cidade: São Paulo; Evento: 46th World Chemistry Congress, 40a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, and IUPAC 49th General Assembly; Inst.promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Química e International Union of Pure and Applied Chemistry

**12. GAGLIERI, C.; ALARCON, R. T.; MACHADO, R. G.; OSÓRIO, P.; CAIRES, F. J.** SELENATO DE CÁLCIO E NÍQUEL: UM SAL DUPLO OU UMA MISTURA FÍSICA, 2017. (Simpósio, Apresentação de Trabalho). Local: Av. Visc. de Mauá, 1166 - Oficinas, Ponta Grossa - PR, 84045-100, Brasil; Cidade: Ponta Grossa; Evento: VIII Simpósio de Análise Térmica; Inst.promotora/financiadora: VIII SiAT

**13. TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; FERREIRA, P. O.; NUNES, W. D. G.; CAIRES, F. J.** SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS TERMOANALÍTICOS DO COCRISTAL DE CIPROFLOXACINO-ÁCIDO PICOLÍNICO, 2017. (Simpósio, Apresentação de Trabalho). Local: Av. Visc. de Mauá, 1166 - Oficinas, Ponta Grossa - PR, 84045-100, Brasil; Cidade: Ponta Grossa; Evento: VIII Simpósio de Análise Térmica; Inst.promotora/financiadora: VIII SiAT

**14. FERREIRA, P. O.; TORQUETTI, C.; GAGLIERI, C.; ALMEIDA, A. C.; CAIRES, F. J.** SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA DE NORFLOXACINO-CAFEÍNA, 2017. (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: Obeid Plaza Hotel; Cidade: Bauru; Evento: 2ª Fase XXIX Congresso de Iniciação Científica; Inst.promotora/financiadora: UNESP

**15. FERREIRA, P. O.; TORQUETTI, C.; GAGLIERI, C.; ALMEIDA, A. C.; CAIRES, F. J.** SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA DE NORFLOXACINO-CAFEÍNA, 2017. (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: Av. Eng. Luís Edmundo Carrijo Coube, 2085 - Nucleo Res. Pres. Geisel, Bauru - SP, 17033-360; Cidade: Bauru; Evento:

1ª Fase XXIX Congresso de Iniciação Científica da Unesp; Inst.promotora/financiadora: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

**16. FERREIRA, P. O.; TORQUETTI, C.; GAGLIERI, CAROLINE; ALMEIDA, A. C.; CAIRES, FLÁVIO JUNIOR. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA DE NORFLOXACINO-CAFEÍNA, 2017. (Outra, Apresentação de Trabalho). Local: Faculdade de Ciências; Cidade: Bauru; Evento: XI Semana da Química da Faculdade de Ciências; Inst.promotora/financiadora: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”**

**17. FERREIRA, P. O.; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; GAGLIERI, C.; CAIRES, F. J. SÍNTESE MECANOQUÍMICA E CARACTERIZAÇÃO DO COCRISTAL DE NORFLOXACINO-SACARINA, 2017. (Simpósio, Apresentação de Trabalho). Local: Av. Visc. de Mauá, 1166 - Oficinas, Ponta Grossa - PR, 84045-100, Brasil; Cidade: Ponta Grossa; Evento: VIII Simpósio de Análise Térmica; Inst.promotora/financiadora: Simpósio de Análise Térmica**

**18. TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; FERREIRA, P. O.; NUNES, W. D. G.; CAIRES, F. J. Synthesis, Characterization and Thermoanalytical Studies of Ciprofloxacin-Caffeic Acid Cocrystal, 2017. (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: WTC Events Center Av. Nações Unidas, 12551 - Cidade Monções São Paulo - Brazil; Cidade: São Paulo; Evento: 46th World Chemistry Congress, 40a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, and IUPAC 49th General Assembly; Inst.promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Química e International Union of Pure and Applied Chemistry**

**19. ALMEIDA, A. C.; TORQUETTI, C.; FERREIRA, P. O.; GAGLIERI, C.; NUNES, W. D. G.; CAIRES, F. J. Síntese, caracterização e estudos termoanalíticos do cocrystal ciprofloxacino-ácido isonicotínico, 2016. (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: Hangar Centro de Convenções da Amazonia, Belém, Pará; Cidade: Belém; Evento: 56º Congresso Brasileiro de Química; Inst.promotora/financiadora: Associação Brasileira de Química**

**20. TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; FERREIRA, P. O.; CAIRES, F. J. SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, E ESTUDOS TERMOANALÍTICOS DO COCRISTAL DE CIPROFLOXACINO COM O COFORMADOR ÁCIDO NICOTÍNICO, 2016. (Simpósio, Apresentação de Trabalho). Local: Universidade de São Paulo - Campus São Carlos; Cidade: São Carlos; Evento: 24º SIICUSP - Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da Universidade de São Paulo; Inst.promotora/financiadora: Universidade de São Paulo**

**21. TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; FERREIRA, P. O.; FERREIRA, L. T.; BANNACH, G.; IONASSHIRO, M.; CAIRES, F. J. SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS TERMOANALÍTICOS DO COCRISTAL DE CIPROFLOXACINO COM O COFORMADOR ÁCIDO NICOTÍNICO, 2016. (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: Rua Martins Fontes, 330 – Consolação; Cidade: São Paulo; Evento: X Congresso Brasileiro / IV Congresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria; Inst.promotora/financiadora: ABRATEC**

**22. TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; FERREIRA, P. O.; CAIRES, F. J. Síntese, caracterização e estudos termoanalíticos do cocrystal de ciprofloxacino com o coformador ácido nicotínico, 2016. (Outra, Apresentação de Trabalho). Local: Unesp - Faculdade de Ciências - Campus Bauru; Cidade: Bauru; Evento: X SEMANA DA QUÍMICA “A QUÍMICA A SERVIÇO DA SUSTENTABILIDADE”; Inst.promotora/financiadora: X Semana da Química da Faculdade de Ciências**

**23. FERREIRA, P. O.; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; CAIRES, F. J. SÍNTESE E ESTUDO TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO DO COCRISTAL DE NORFLOXACINO-SACARINA, 2016. (Simpósio, Apresentação de Trabalho). Local:**

Universidade de São Paulo - Campus São Carlos; Cidade: São Carlos; Evento: 24º SIICUSP - Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da Universidade de São Paulo; Inst.promotora/financiadora: Universidade de São Paulo

**24. FERREIRA, P. O.; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; TEIXEIRA, J. A.; CAIRES, F. J. SÍNTESE E ESTUDO TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO DO COCRISTAL DE NORFLOXACINO-SACARINA, 2016. (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: Av. Eng. Luiz Edmundo Carrijo Coube, 14-01 Bairro: Vargem Limpa 17033-360 - Bauru, SP; Cidade: Bauru; Evento: XXVIII Congresso de Iniciação Científica; Inst.promotora/financiadora: UNESP**

**25. FERREIRA, P. O.; TORQUETTI, C.; FERREIRA, L. T.; ALMEIDA, A. C.; CAIRES, F. J.; BANNACH, G.; IONASSHIRO, M. SÍNTESE E ESTUDO TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO DO COCRISTAL DE NORFLOXACINO-SACARINA, 2016. (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: Rua Martins Fontes, 330 – Consolação; Cidade: São Paulo; Evento: X Congresso Brasileiro / IV Congresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria; Inst.promotora/financiadora: ABRATEC**

**26. FERREIRA, P. O.; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; TEIXEIRA, J. A.; CAIRES, F. J. Síntese e Estudo Termoanalítico e Espectroscópico do Cocrystal Norfloxacin-Sacarina, 2016. (Outra, Apresentação de Trabalho). Local: Unesp - Faculdade de Ciências - Campus Bauru; Cidade: Bauru; Evento: X SEMANA DA QUÍMICA “A QUÍMICA A SERVIÇO DA SUSTENTABILIDADE”; Inst.promotora/financiadora: X Semana da Química da Faculdade de Ciências,**

**27. FERREIRA, P. O.; TORQUETTI, C.; ALMEIDA, A. C.; FERREIRA, L. T.; BANNACH, G.; IONASSHIRO, M.; CAIRES, F. J. Synthesis, thermoanalytical and spectroscopic study of norfloxacin-caffeine cocrystal, 2016. (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: R. Quatro, 1400 - Quadra 73 - Centro; Cidade: Goiânia; Evento: 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; Inst.promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Química**

**28. FERREIRA, P. O.; Legendre, A.O.; FERREIRA, L. T. Síntese e caracterização espectroscópica e termogravimétrica do complexo  $[Cu(NCS)_2(3-OHpy)]_n$ , 2015. (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: Águas de Lindoia; Cidade: Águas de Lindoia; Evento: 38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; Inst.promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Química**

**29. FERREIRA, P. O.; FERREIRA, L. T.; Legendre, A.O. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA E TERMOGRAVIMÉTRICA DO COMPLEXO  $[Cu(\mu-NCS)_2(3-OHpy)]_n$ , 2015. (Congresso, Apresentação de Trabalho). Local: Av. Eng. Luís Edmundo Carrijo Coube, 2085 - Nucleo Res. Pres. Geisel, Bauru - SP, 17033-360; Cidade: Bauru; Evento: XXVII Congresso de Iniciação Científica; Inst.promotora/financiadora: UNESP**

**30. FERREIRA, P. O.; Legendre, A.O.; FERREIRA, L. T. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA E TERMOGRAVIMÉTRICA DO COMPLEXO  $[Cu(\mu-NCS)_2(3-OHpy)]_n$ , 2015. (Outra, Apresentação de Trabalho). Local: Av. Eng. Luís Edmundo Carrijo Coube, 2085 - Nucleo Res. Pres. Geisel, Bauru - SP, 17033-360; Cidade: Bauru; Evento: IX Semana da Química; Inst.promotora/financiadora: Universidade Estadual Paulista**

#### **Demais produções técnicas**

**1. FERREIRA, P. O.; CAIRES, F. J. Síntese, caracterização e estudos termoanalíticos dos cocristais sólidos de norfloxacin com alguns coformadores, 2017. (Relatório de pesquisa).**

**2. FERREIRA, P. O.; CAIRES, F. J. Síntese, caracterização e estudos termoanalíticos dos cocristais sólidos de norfloxacin com alguns coformadores, 2016. (Relatório de pesquisa).**

3. **FERREIRA, P. O.**; Legendre, A.O. Síntese e caracterização espectroscópica e termogravimétrica do complexo  $[\text{Cu}(\mu\text{-NCS})_2(3\text{-OHpy})]_n$ , 2015. (Relatório de pesquisa).

### **PARTICIPAÇÃO EM BANCA DE TRABALHOS DE CONCLUSÃO**

1. **FERNANDES, J. R.**; **FERREIRA, P. O.**; **ARRUDA, R. F.** Participação em banca de Bárbara Leticia Tomaz Pedroso. RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA: Laboratório de Águas Residuárias - DAE Bauru, 2019. (Química Tecnológica) Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.
2. **CAIRES, FLÁVIO JUNIOR**; **OSÓRIO, P.**; **MOURA, A.** Participação em banca de Juliana Sayuri Omai. RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA: SANTISA LABORATÓRIO FARMACÊUTICO, 2018. (Química Ambiental Tecnológica) Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

### **PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS**

1. Análise Térmica na Caracterização de Fármacos, e Estudo de polimorfismo na produção de medicamentos por difração de raios X, 2019. (Seminário).
2. Apresentação de Poster / Paineis no(a) IX Congresso de Farmacêutico da UNESP e V Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2019. (Congresso). Estudo da solubilidade de um cocristal de Norfloxacin-Sacarina sintetizado pelo método mecanoquímico.
3. Apresentação de Poster / Paineis no(a) IX SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2019. (Simpósio). A NORFLOXACIN – NICOTINIC ACID COCRYSTAL: MECHANOCHEMICAL SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND SOLUBILITY STUDIES.
4. Apresentação de Poster / Paineis no(a) III Simpósio de Química Medicinal – “Desafios na Pesquisa e Inovação de Antibióticos”, 2018. (Simpósio). Síntese mecanoquímica e caracterização do cocristal de Norfloxacin – Ácido Isonicotínico.
5. Apresentação Oral no(a) VIII Congresso Farmacêutico da UNESP e IV Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2018. (Congresso). Síntese mecanoquímica e caracterização de um cocristal nutracêutico de ácido fólico com ácido isonicotínico.
6. Apresentação de Poster / Paineis no(a) 1ª Fase XXIX Congresso de Iniciação Científica da Unesp, 2017. (Congresso). SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA DE NORFLOXACINO-CAFEÍNA.
7. Apresentação de Poster / Paineis no(a) 2ª Fase XXIX Congresso de Iniciação Científica, 2017. (Congresso). SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA DE NORFLOXACINO-CAFEÍNA.
8. Apresentação de Poster / Paineis no(a) 46th World Chemistry Congress, 40ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, and IUPAC 49th General Assembly, 2017. (Congresso). Mechanochemical synthesis and characterization of the NorfloxacinSaccharine cocystal.
9. Apresentação de Poster / Paineis no(a) VIII Simpósio de Análise Térmica, 2017. (Simpósio). CARACTERIZAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA DE NORFLOXACINO-CAFEÍNA.
10. Apresentação de Poster / Paineis no(a) 24º SIICUSP - Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da Universidade de São Paulo, 2016. (Simpósio). SÍNTESE E ESTUDO TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO DO COCRISTAL DE NORFLOXACINO-SACARINA.
11. Apresentação de Poster / Paineis no(a) X Congresso Brasileiro / IV Congresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2016. (Congresso). SÍNTESE E ESTUDO

**TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO DO COCRISTAL DE NORFLOXACINO-SACARINA.**

**12.** Apresentação de Poster / Painel no(a) X SEMANA DA QUÍMICA “A QUÍMICA A SERVIÇO DA SUSTENTABILIDADE”, 2016. (Outra). Síntese e Estudo Termoanalítico e Espectroscópico do Cocrystal Norfloxacino-Sacarina.

**13.** Apresentação de Poster / Painel no(a) XXVIII Congresso de Iniciação Científica, 2016. (Congresso). Síntese e Estudo Termoanalítico e Espectroscópico do Cocrystal de Norfloxacino-Sacarina.

**14.** Apresentação de Poster / Painel no(a) 38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2015. (Congresso). Síntese e caracterização espectroscópica e termogravimétrica do complexo  $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(3\text{-OHpy})]_n$ .

**15.** Apresentação de Poster / Painel no(a) IX Semana da Química, 2015. (Outra). SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA E TERMOGRAVIMÉTRICA DO COMPLEXO  $[\text{Cu}(\mu\text{-NCS})_2(3\text{-OHpy})]_n$ .

**16.** VII SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2015. (Simpósio).

**17.** Apresentação de Poster / Painel no(a) XXVII Congresso de Iniciação Científica, 2015. (Congresso). SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA E TERMOGRAVIMÉTRICA DO COMPLEXO  $[\text{Cu}(\mu\text{-NCS})_2(3\text{-OHpy})]_n$ .



Dedico este trabalho a todos que me ajudaram em minha jornada até aqui, em especial Amanda C. de Almeida, Carolina Torquetti e Ana Carina S. Carvalho. Aos meus pais Vitorio O. Ferreira e Francina O. N. Ferreira e meu irmão José Rubens O. Ferreira.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter permitido mais essa jornada. E aos meus pais, Vitorio e França, por todo o suporte e carinho, eu não seria nada sem vocês. Agradeço ao meu irmão, José Rubens, por sempre me ajudar quando eu preciso. E a toda minha família pelo apoio. Agradeço também a minha família postiça, tia Mana (Ana A. F. V. Marques), e tio Antônio (Antônio F. Marques), que me receberam em Bauru a alguns anos atrás e permitiram que eu realizasse meu sonho de estudar, a eles, sempre, meu mais sincero obrigada.

Amizades são um grande suporte em momentos de dificuldade, por isso agradeço a minha amiga (tecnicamente irmã) Bianca. Também a Milena (SENAI), Juliane (SENAI), Milena C., Mônica, Miguel, Otavio, Thiago e Rafael F. E as minhas queridas vizinhas / amigas Debora F. e Debora C, muito obrigada meninas pelas tardes de descontração.

Minha mais profunda gratidão a todos que me ajudaram direta ou indiretamente no desenrolar desse projeto, meus queridos companheiros de laboratório, Giovanna, Larissa, Ana B., Everton, Rafael G., Rafael A. e Bruno B. Em especial Amanda, Carol T., Carol G. e Aniele, que sempre me suportam seja com assuntos relacionados a academia ou não, meu mais profundo obrigada meninas.

Ao pessoal de Araraquara, Bruno E., Richard, Geórgia, André e Laura, sou muito grata por tudo, principalmente a Aninha, que não só me acolheu no laboratório, mas também em sua própria casa, sem dúvidas sem você grande parte das análises desse projeto não seriam feitas, muito obrigada.

Agradeço às meninas do laboratório de controle de qualidade da faculdade de ciências farmacêuticas, Patricia A., Jessica e Clara, por toda ajuda e conhecimentos passados, vocês foram essenciais para o desenvolvimento desse projeto.

Agradeço aos professores Gilbert, Massao, Fenelon, Luiz, Daniel e seus alunos pela ajuda e por permitirem a utilização de seus equipamentos.

Agradeço imensamente ao meu orientador Flávio e a minha coorientadora Ana Carolina Kogawa, pela paciência, todo conhecimento passado, enfim por toda ajuda no meu crescimento não só inerente ao projeto, mas também pessoal.

Agradeço a todos aqueles que eu conheço, mas não mencionei, pois se não, a lista iria ficar muito grande.

Finalmente, agradeço as agências de fomento, CAPES (proc. 001), pela bolsa de mestrado, e CNPq e FAPESP, por todo apoio financeiro ao longo do desenvolvimento desse projeto e ao Instituto de Química e a UNESP de modo geral por todo suporte.

*“Aqui, no entanto, nós não olhamos pra  
trás por muito tempo.*

*Nós continuamos seguindo em frente,  
abrindo novas portas e fazendo coisas  
novas, porque somos curiosos...*

*E a curiosidade continua nos  
conduzindo por novos caminhos.*

*Siga em frente”*

***Walt Disney***

## RESUMO

A baixa solubilidade em água faz com que grande parte das novas moléculas descobertas com grande potencial farmacológico pouquíssimas cheguem a fase de comercialização. Uma forma de melhorá-la assim como outras propriedades (estabilidade física e química, velocidade de dissolução e biodisponibilidade oral), é por meio da obtenção de cocristais farmacêuticos, que são definidos como cristais que se constroem a partir de dois componentes ou mais, estando no estado sólido em condições ambiente, sendo um fármaco e um coformador, que é uma substância não prejudicial à saúde, podendo ser, inclusive outro fármaco. As publicações sobre cocrystalização têm crescido nos últimos anos devido a melhora das propriedades dos fármacos e a possibilidade de obtenção de patentes. O fármaco escolhido para este trabalho é o norfloxacino, que possui baixa solubilidade aquosa e permeabilidade, o que o torna de interesse para esse estudo. O método de síntese escolhido foi o mecanoquímico, que vem ganhando bastante destaque por conta da reprodutibilidade e por ser um método verde. Foram obtidos cocristais utilizando os coformadores propostos, ácido isonicotínico, ácido nicotínico, ácido picolínico e sacarina, os quais foram caracterizados por análise térmica, espectrometria vibracional de absorção na região do infravermelho e difratometria de raios X do pó e suas estequiometrias confirmadas pelo diagrama de fases binário. Também foram realizados os ensaios de solubilidade aquosa e em tampões pH 3,0; 6,1 e 8,5. Obtendo-se aumento na solubilidade aquosa para todos os cocristais obtidos, não observando aumento significativo para pH 3,0 com exceção do sistema com ácido picolínico que aumentou 3 vezes, um aumento em pH 6,1, com exceção do sistema com ácido picolínico que não houve mudança significativa e uma diminuição da solubilidade em pH 8,5 para todos os cocristais obtidos. Além da avaliação microbiológica para aferição da potência dos cocristais com ácido isonicotínico e sacarina, frente ao micro-organismo *Staphylococcus epidermidis*, mostrando que a atividade do norfloxacino não foi afetada pela cocrystalização.

**Palavras-chave:** Cocristais. Análise Térmica. Norfloxacino.

## ABSTRACT

The low solubility in water causes most of the new molecules discovered with great pharmacological potential, very few reach the commercialization stage. One way to improve it, as well as other properties (physical and chemical stability, speed of dissolution and oral bioavailability), is by obtaining pharmaceutical cocrystals, which are defined as crystals that are built from two or more components, being in the solid-state under ambient conditions, being a drug and a coformer, which is a substance that is not harmful to health, and may even be another drug. Publications on cocrystallization have grown in recent years due to improved properties of drugs and the possibility of obtaining patents. The drug chosen for this work is norfloxacin, which has low aqueous solubility and permeability, which makes it of interest for this study. The method of synthesis chosen was mechanochemical, which has been gaining prominence due to its reproducibility and because it is a green method. Cocrystals were obtained using the proposed coformers, isonicotinic acid, nicotinic acid, picolinic acid, and saccharin, which were characterized by thermal analysis, vibrational absorption spectrometry in the infrared region and powder X-ray diffractometry and their stoichiometries confirmed by the phase diagram binary. The aqueous solubility tests and pH 3.0 buffers were also performed; 6.1 and 8.5. Obtaining an increase in aqueous solubility for all crystals obtained, not observing a significant increase for pH 3.0, except for the system with picolinic acid which increased 3 times, an increase in pH 6.1, except for the system with picolinic acid, which there was no significant change and a decrease in solubility at pH 8.5 for all cocrystals obtained. In addition to the microbiological evaluation to measure the potency of the cocrystals with isonicotinic acid and saccharin, against the microorganism *Staphylococcus epidermidis*, showing that the activity of norfloxacin was not affected by cocrystallization.

**Keywords:** Cocrystals. Thermal analysis. Norfloxacin.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Evolução do número de publicações sobre cocristais nos últimos 15 anos. \_\_\_\_ 26
- Figura 2** - Representação esquemática de um Cocristal. \_\_\_\_\_ 27
- Figura 3** - Alguns sintons supramoleculares: Homosintons – a) ácido-amida; b) ácido-ácido dímero e c) ácido-ácido catemer e Heterosintons – d) ácido-amida e e) ácido-piridina. \_\_\_\_ 28
- Figura 4** - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS). \_\_\_\_\_ 29
- Figura 5** - Fórmula estrutural plana do norfloxacino. \_\_\_\_\_ 30
- Figura 6** - Fórmulas estruturais planas dos coformadores ácido isonicotínico, ácido nicotínico, ácido picolínico e sacarina. \_\_\_\_\_ 31
- Figura 7** - Representação esquemática de formas sólidas. \_\_\_\_\_ 32
- Figura 8** - Diagramas de fase binários característicos de a) uma mistura eutética e b) um cocristal. \_\_\_\_\_ 34
- Figura 9** - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 10** - Difrátogramas de raios X do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 11** - Difrátogramas de raios X do a) NOR e b) NOR MOIDO aquecidos até 70 °C e 120 °C. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 12** - Difrátogramas de raios X do NOR, NOR/EtOH, NOR/EtOH 180 °C e NOR/EtOH 215 °C. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 13** - Espectros IV do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 14** - Espectros do NOR, NOR/EtOH, NOR/EtOH 180 °C e NOR/EtOH 215 °C. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 15** - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do INCA, INCA MOIDO e INCA/EtOH. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 16** - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NCA, NCA MOIDO e NCA/EtOH. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 17** - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do PCA, PCA MOIDO e PCA/EtOH. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 18** - Curvas a) TG-DTA e b) DSC da SAC, SAC MOIDO e SAC/EtOH. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 19** - Difrátogramas de raios X do INCA, INCA MOIDO e INCA/EtOH. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 20** - Difrátogramas de raios X do NCA, NCA MOIDO e NCA/EtOH. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 21** - Difrátogramas de raios X do PCA, PCA MOIDO e PCA/EtOH. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 22** - Difrátogramas de raios X da SAC, SAC MOIDO e SAC/EtOH. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 23** - Espectros IV do INCA, INCA MOIDO, INCA/EtOH. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 24** - Espectros IV do NCA, NCA MOIDO, NCA/EtOH. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 25** - Espectros IV do PCA, PCA MOIDO, PCA/EtOH. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 26** - Espectros IV da SAC, SAC MOIDO, SAC/EtOH. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 27** - a) Diagrama de fase binário do sistema INCA e b) Curvas DSC das diferentes proporções do sistema INCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 28** - a) TG-DTA e b) DSC do NOR, INCA e do sistema NOR-INCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 29** - Difrátogramas de raios X do NOR, INCA e do sistema NOR-INCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 30** - Espectros IV do NOR, INCA e do sistema NOR-INCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 31** - Seletividade sistema NOR-INCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 32** - Solubilidade cocrystal NOR-INCA, a) em água e b) em meio tamponado. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 33** - Avaliação da potência microbiológica do NOR-INCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 34** - a) Diagrama de fase binário do sistema NCA e b) Curvas DSC das diferentes proporções do sistema NCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 35** - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NOR, NCA e do sistema NOR-NCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 36** - Difrátogramas de raios X do NOR, NCA e do sistema NOR-NCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 37** - Espectros IV do NOR, NCA e do sistema NOR-NCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 38** - Seletividade sistema NOR-NCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 39** - Solubilidade cocrystal NOR-NCA, a) em água e b) em meio tamponado. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 40** - a) Diagrama de fase binário do sistema PCA e b) Curvas DSC das diferentes proporções do sistema PCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 41** - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NOR, PCA e do sistema NOR-PCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 42** - DSC do sistema NOR-PCA variando a frequência de moagem de 5 a 30 Hz. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 43** - Curva DSC realizada com ciclos de aquecimento/ resfriamento do NOR-PCA 30 Hz. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 44** - Difrátogramas de raios X dos sistemas NOR-PCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 45** - Difrátogramas DRXP do sistema NOR-PCA variando a frequência de moagem de 5 a 30 Hz. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 46** - Difrátogramas de DRXP das amostras 15 Hz e 30 Hz aquecidas. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 47** - Espectros IV do NOR, PCA e do sistema NOR-PCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 48** - Espectro IV do sistema NOR-PCA variando a frequência de moagem de 5 a 30 Hz. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 49** - Espectros IV das amostras 15 Hz e 30 Hz aquecidas. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 50** - Seletividade sistema NOR-PCA \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 51** - Solubilidade cocristal NOR-PCA em água e em meio tamponado. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 52** - a) Diagrama de fase binário e b) Curvas DSC das diferentes proporções do sistema NOR-SAC. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 53** - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NOR, SAC e do sistema NOR-SAC. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 54** - Curva DSC realizada com ciclos de aquecimento/ resfriamento do NOR-SAC (RM). \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 55** - DSC em dias alternados do NOR-SAC (RM). \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 56** - DSC-fotovisual do sistema NOR-SAC a) recém moído e b) após 16 dias. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 57** - Difrátogramas de raios X do NOR, SAC e do sistema NOR-SAC. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 58** - Difrátogramas de raios X do sistema NOR-SAC recém moído, aquecido até 140 °C, até 165 °C e após 16 dias da síntese. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 59** - Comparação com os difrátogramas de raios X do sal e do cocristal de norfloxacino e sacarina encontrados na literatura (padrões de difração gerados pelo Mercury). \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 60** - Espectros IV do NOR, SAC e do sistema NOR-SAC. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 61** - Seletividade sistema NOR-SAC. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 62** - Solubilidade cocristal NOR-SAC em água e em meio tamponado. **Erro! Indicador não definido.**

**Figura 63** - Avaliação da potência microbiológica do NOR-SAC. \_\_\_\_\_ 35

## APÊNDICE A

**Figura A1** - Curva analítica, equação da reta e coeficiente de correlação \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**



## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Principais reagentes, procedência e pureza. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela 2** - Dados termoanalíticos do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH. **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela 3** - Posições  $2\theta$  dos padrões de raios X do NOR, NOR MOIDO, NOR/EtOH, das formas polimórficas reportadas do norfloxacino e a forma II do NOR sesquidrato (BARBAS et al., 2006; BARBAS; PROHENS; PUIGJANER, 2007; CHATTAH et al., 2013). \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela 4** - Dados termoanalíticos do NOR, INCA e sistema NOR-INCA. **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela 5** - Valores das concentrações do NOR e do cocristal NOR-INCA em diferentes meios, desvios padrões relativos e razão da solubilidade. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela 6** - Dados termoanalíticos do NOR, NCA e sistema NOR-NCA. \_ **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela 7** - Valores das concentrações do NOR e do cocristal NOR-NCA em diferentes meios, desvios padrões relativos e razão da solubilidade. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela 8** - Dados termoanalíticos do NOR, PCA e sistema NOR-PCA. \_ **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela 9** - Valores das concentrações do NOR e do cocristal NOR-PCA em diferentes meios, desvios padrões relativos e razão da solubilidade. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela 10** - Dados termoanalíticos do NOR, SAC e sistema NOR-SAC. \_ **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela 11** - Valores das concentrações do NOR e do cocristal NOR-SAC em diferentes meios, desvios padrões relativos e razão da solubilidade. \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

## APÊNDICE A

**Tabela A1** - Valores de absorvância para a curva analítica \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela A2** - Teste do diluente \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

## APÊNDICE B

**Tabela B1** - Frações molares e temperaturas para o diagrama de fase NOR-INCA \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela B2** - Frações molares e temperaturas para o diagrama de fase NOR-NCA \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela B3** - Frações molares e temperaturas para o diagrama de fase NOR-PCA \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**

**Tabela B4** - Frações molares e temperaturas para o diagrama de fase NOR-SAC \_\_\_\_\_ **Erro! Indicador não definido.**



## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Abs	Absorbância
API	Princípio ativo farmacêutico, do inglês " <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> "
ATCC	Do inglês " <i>American Type Culture Collection</i> "
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica, do inglês " <i>Biopharmaceutics Classification System</i> "
BHI	Infusão coração e cérebro, do inglês " <i>Brain Heart Infusion</i> "
Cps	Contagens por segundo
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
DRXP	Difratometria de raios X do pó
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial, do inglês " <i>Differential Scanning Calorimetry</i> "
DTA	Análise Térmica Diferencial, do inglês " <i>Differential Thermal Analysis</i> "
EtOH	Etanol
FDA	do inglês " <i>Food and Drug Administration</i> "
GRAS	Substâncias geralmente reconhecidas como seguras para consumo, do inglês " <i>Generally Regarded as Safe</i> "
IAL	Instituto Adolfo Lutz
INCA	Ácido isonicotínico
IV	Infravermelho
MF	Mistura Física
NCA	Ácido nicotínico
NOR	Norfloxacino
PCA	Ácido Picolínico
R <sup>2</sup>	Coefficiente de correlação
RM	Recém moído
SAC	Sacarina
T <sub>fus</sub>	Temperatura de fusão
TG	Termogravimetria, do inglês " <i>Thermogravimetry</i> "
TG-DTA	Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial simultânea
T <sub>onset</sub>	Temperatura onset
T <sub>p</sub>	Temperatura de pico
X	Fração molar de um componente na mistura
Δm	Variação de massa
ΔT	Variação de Temperatura
η	parâmetro empírico (do alfabeto grego <i>eta</i> )

$\lambda$	Comprimento de onda (do alfabeto grego <i>lambda</i> )
$\nu$	Estiramento (do alfabeto grego <i>nu</i> )
$\nu_s$	Estiramento simétrico
$\nu_{As}$	Estiramento Assimétrico

## SUMÁRIO

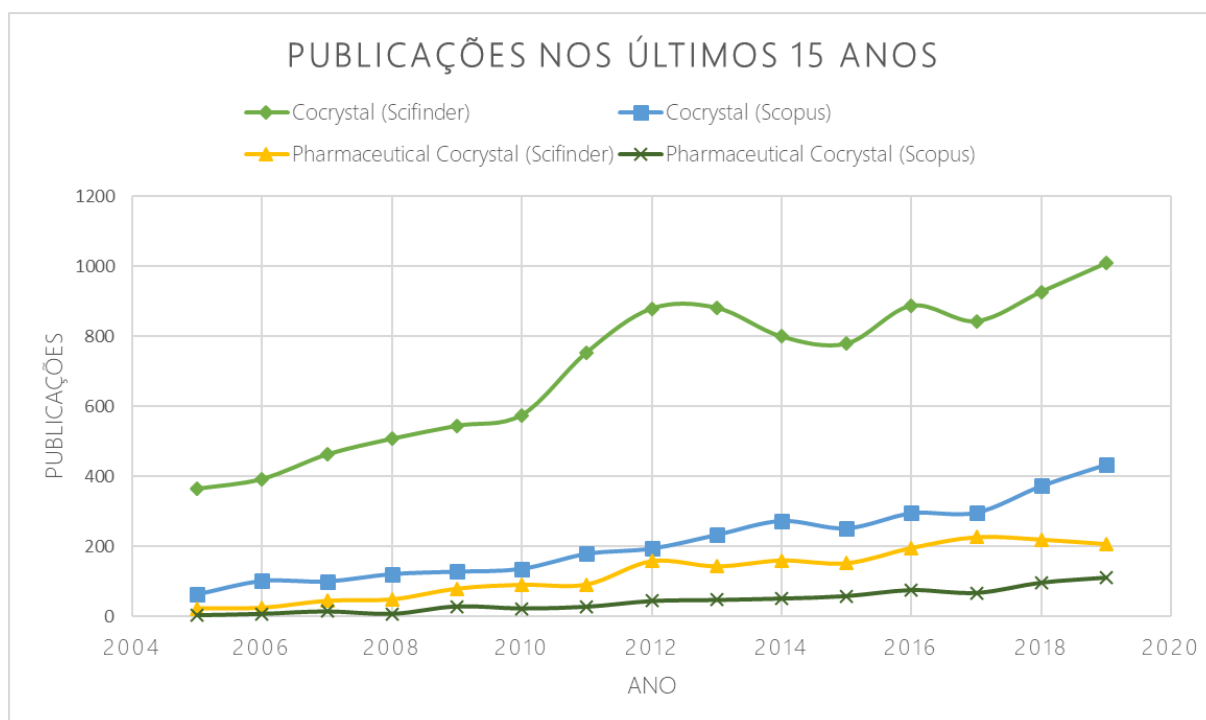
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>26</b>
1.1. COCRISTAIS	26
1.2. SINTONS SUPRAMOLECULARES	27
1.3. BSC - SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA	28
1.4. API - NORFLOXACINO (NOR)	29
1.5. COFORMADORES	30
1.6. FORMAS SÓLIDAS	31
1.7. MÉTODOS DE SÍNTESE	32
1.8. CARACTERIZAÇÃO DE COCRISTAIS	33
1.8.1. ANÁLISE TÉRMICA	33
1.8.1.1. TERMOGRAVIMETRIA E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL SIMULTÂNEAS (TG-DTA)	33
1.8.1.2. CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) COM SISTEMA DE MICROSCÓPIO	33
1.8.1.2.1. DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO	33
1.8.2. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	34
1.8.3. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	34
<b>2. OBJETIVOS</b>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
2.1. OBJETIVOS GERAIS	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.1. REAGENTES	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.2. SÍNTESE	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3. CARACTERIZAÇÃO	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.1. ANÁLISE TÉRMICA	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.1.1. TERMOGRAVIMETRIA E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL SIMULTÂNEAS (TG-DTA)	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.1.2. CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) COM SISTEMA DE MICROSCÓPIO	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.1.2.1. DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.2. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.3. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.4. DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.4.1. CONSTRUÇÃO DA CURVA ANALÍTICA	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.4.2. ENSAIO DE SOLUBILIDADE	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.5. ENSAIO MICROBIOLÓGICO TURBIDIMÉTRICO	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.5.1. PREPARO DAS SOLUÇÕES	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.5.2. PREPARO DO MICRO-ORGANISMO E INÓCULO	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.5.3. ENSAIO TURBIDIMÉTRICO	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>

4.1.	NORFLOXACINO	Erro! Indicador não definido.
4.1.1.	ANÁLISE TÉRMICA	Erro! Indicador não definido.
4.1.2.	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	Erro! Indicador não definido.
4.1.3.	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	Erro! Indicador não definido.
4.2.	COFORMADORES	Erro! Indicador não definido.
4.2.1.	ANÁLISE TÉRMICA	Erro! Indicador não definido.
4.2.2.	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	Erro! Indicador não definido.
4.2.3.	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	Erro! Indicador não definido.
4.3.	COCRISTAIS	Erro! Indicador não definido.
4.3.1.	NORFLOXACINO – ÁCIDO ISONICOTÍNICO	Erro! Indicador não definido.
4.3.1.1.	ANÁLISE TÉRMICA	Erro! Indicador não definido.
4.3.1.1.1.	DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO	Erro! Indicador não definido.
4.3.1.1.2.	TG-DTA E DSC	Erro! Indicador não definido.
4.3.1.2.	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	Erro! Indicador não definido.
4.3.1.3.	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	Erro! Indicador não definido.
4.3.1.4.	DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE	Erro! Indicador não definido.
4.3.1.5.	ENSAIO MICROBIOLÓGICO	Erro! Indicador não definido.
4.3.2.	NORFLOXACINO – ÁCIDO NICOTÍNICO	Erro! Indicador não definido.
4.3.2.1.	ANÁLISE TÉRMICA	Erro! Indicador não definido.
4.3.2.1.1.	DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO	Erro! Indicador não definido.
4.3.2.1.2.	TG-DTA E DSC	Erro! Indicador não definido.
4.3.2.2.	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	Erro! Indicador não definido.
4.3.2.3.	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	Erro! Indicador não definido.
4.3.2.4.	DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE	Erro! Indicador não definido.
4.3.3.	NORFLOXACINO – ÁCIDO PICOLÍNICO	Erro! Indicador não definido.
4.3.3.1.	ANÁLISE TÉRMICA	Erro! Indicador não definido.
4.3.3.1.1.	DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO	Erro! Indicador não definido.
4.3.3.1.2.	TG-DTA E DSC	Erro! Indicador não definido.
4.3.3.2.	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	Erro! Indicador não definido.
4.3.3.3.	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	Erro! Indicador não definido.
4.3.3.4.	DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE	Erro! Indicador não definido.
4.3.4.	NORFLOXACINO – SACARINA	Erro! Indicador não definido.
4.3.4.1.	ANÁLISE TÉRMICA	Erro! Indicador não definido.
4.3.4.1.1.	DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO	Erro! Indicador não definido.
4.3.4.1.2.	TG-DTA E DSC	Erro! Indicador não definido.
4.3.4.2.	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	Erro! Indicador não definido.
4.3.4.3.	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	Erro! Indicador não definido.
4.3.4.4.	DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE	Erro! Indicador não definido.
4.3.4.5.	ENSAIO MICROBIOLÓGICO	Erro! Indicador não definido.
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
	APÊNDICE A - CURVA ANALÍTICA	Erro! Indicador não definido.
	APÊNDICE B - VALORES PARA A CONSTRUÇÃO DOS DIAGRAMAS DE FASE BINÁRIOS	Erro! Indicador não definido.

# 1. INTRODUÇÃO

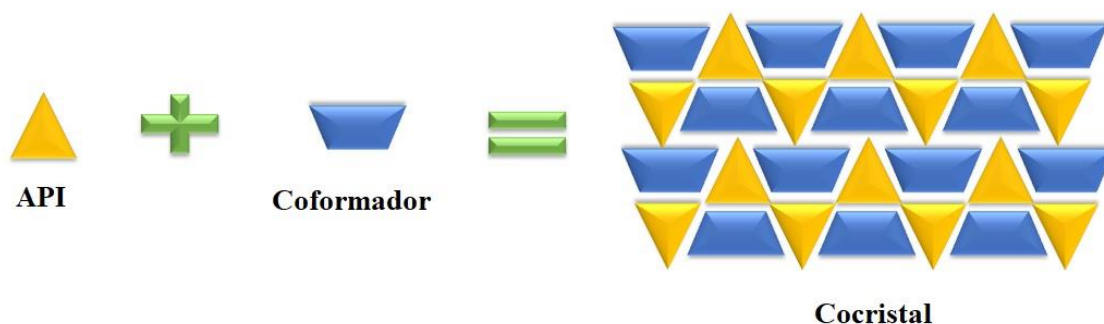
## 1.1. COCRISTAIS

Pelo menos 40% dos fármacos aprovados e 90% em fase de desenvolvimento possuem baixa solubilidade aquosa, sendo um dos maiores problemas que a indústria farmacêutica enfrenta no lançamento de novos fármacos (PINDELSKA; SOKAL; KOLODZIEJSKI, 2017). Devido a isso estudar estratégias de melhorá-la, é de extrema importância. Uma maneira de modificar a solubilidade assim como outras propriedades físico-químicas (estabilidade física e química, velocidade de dissolução e biodisponibilidade oral), bem como gerar uma diminuição da toxicidade e aumento da eficiência terapêutica, é por meio da formação de cocristais farmacêuticos (CHAUDHARI et al., 2019; KAVANAGH et al., 2018; ROCHA et al., 2016). Abordagem que vem ganhando destaque nos últimos anos, como visto na Figura 1, ao pesquisar em bases de dados, Scopus e Scifinder, os termos “Cocrystal” e “Pharmaceutical Cocrystal”, observa-se um crescimento pronunciado das publicações sobre o tema. Além das melhorias que costuma agregar aos APIs (do inglês: *Active Pharmaceutical Ingredient* – Ingrediente Farmacêutico Ativo), cocristais podem atender requisitos de patenteabilidade (HOFFMAN; LINDEMAN, 2012; THIPPARABOINA et al., 2016) o que os faz comercialmente interessantes.



**Figura 1** – Evolução do número de publicações sobre cocristais nos últimos 15 anos.

Cocristais farmacêuticos podem ser definidos como cristais que se formam a partir de dois ou mais componentes orgânicos sólidos em condições ambientes em proporções estequiométricas, Figura 2, sendo um API, e um formador de cocrystal (coformador), interagindo não-covalentemente, principalmente por ligações de hidrogênio (DOUROUMIS; ROSS; NOKHODCHI, 2017; KAVANAGH et al., 2018; ROCHA et al., 2016).



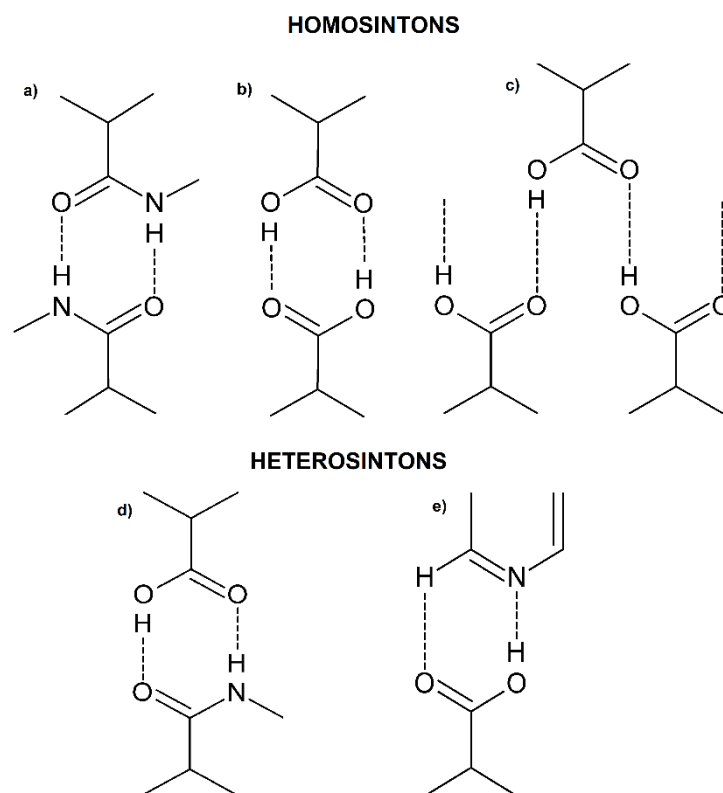
**Figura 2** - Representação esquemática de um Cocrystal.

## 1.2. SINTONS SUPRAMOLECULARES

Interações intermoleculares orientam a formação de cocristais. As interações mais comuns que ocorrem entre APIs e coformadores costumam ser ligações de hidrogênio, entretanto, interações de Van der Waals, empilhamento  $\pi - \pi$  e ligações de halogênio (CX---X) (BLAGDEN et al., 2007; CINČIĆ; FRIŠČIĆ; JONES, 2008; METRANGOLO et al., 2008; SAHA; NANGIA; JASKÓLSKI, 2005) também tem se demonstrado significativas para a formação de sintons supramoleculares (ROCHA et al., 2016).

Um conceito de engenharia de cristais muito utilizado no entendimento da estrutura de cocristais é a formação de sintons supramoleculares, que são definidos como arranjos espaciais de interações intermoleculares que incorporam as características de reconhecimento geométrico e químico das moléculas. Nos cocristais pode-se observar a formação de homosintons e heterosintons, sendo o primeiro formado por grupos funcionais iguais e o segundo por diferentes (NAJAR; AZIM, 2014; ROCHA et al., 2016), como ilustrado na Figura 3.

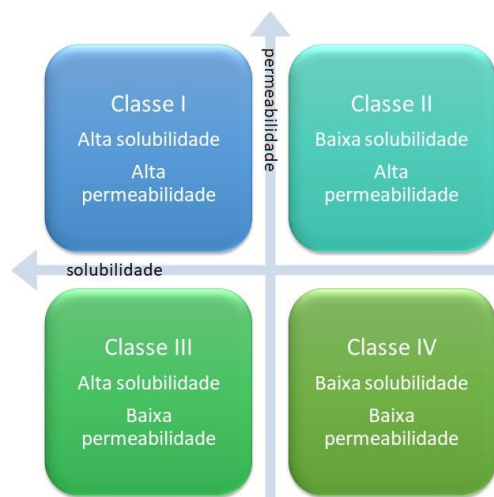




**Figura 3** - Alguns sintons supramoleculares: Homosintons – a) ácido-amida; b) ácido-ácido dímero e c) ácido-ácido catemer e Heterosintons – d) ácido-amida e e) ácido-piridina.

### 1.3. BSC - SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

O BCS (do inglês: *Biopharmaceutics Classification System*), é uma ferramenta do FDA (do inglês: *Food and Drug Administration*) criada a partir dos estudos de Amidon (AMIDON et al., 1995; BENET, 2013), que categoriza os fármacos em 4 classes de acordo com a sua solubilidade aquosa e permeabilidade, capacidade de atravessar biomembranas (SATHISARAN; DALVI, 2018), como apresentado na Figura 4. Atualmente estima-se que, dos novos APIs relatados, entre 60-70% são de classe II e IV, ou seja, apresentam baixa solubilidade (CHAUDHARI et al., 2019).

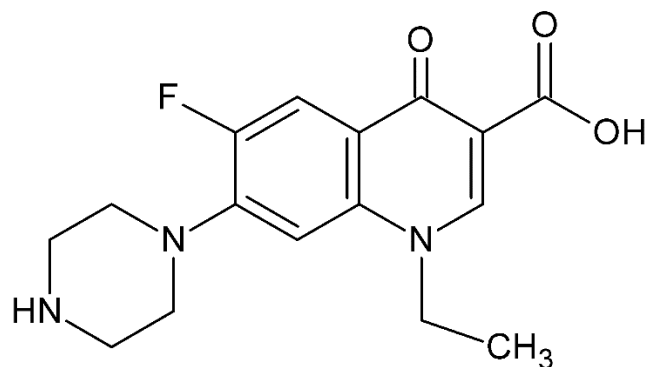


**Figura 4** - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS).

Essa baixa solubilidade aquosa de fármacos podem provocar problemas nos processos de desenvolvimento de novas formulações, assim como baixa absorção e biodisponibilidade (CHAUDHARI et al., 2019; SATHISARAN; DALVI, 2018). O que torna tão importante a busca por novas abordagens capazes de melhorá-la.

#### 1.4. API - NORFLOXACINO (NOR)

O norfloxacin (NOR), Figura 5, é classificado como classe IV do BCS, significando que apresenta baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade (BREDA et al., 2009), o que o torna interessante para esse tipo de estudo. NOR é um antibiótico de amplo espectro e fluoroquinolona de 2ª geração, que inibe a atividade da DNA-girase, impedindo a replicação bacteriana do DNA, sendo eficaz contra bactérias aeróbicas Gram-positivas e Gram-negativas, muito utilizado principalmente no tratamento de infecções do trato urinário, mas também de doenças sexualmente transmissíveis, prostatite, infecções da pele e dos tecidos moles (BEARDEN; DANZIGER, 2001; DE SOUZA, 2005; HOLMES; BROGDEN; RICHARDS, 1985; VILA, 2005). No entanto, principalmente devido à sua baixa solubilidade e dificuldade de atravessar biomembranas, o NOR precisa ser administrado em altas doses, o que aumenta a possibilidade de os pacientes sofrerem com seus efeitos adversos, como ruptura de tendão e problemas hepáticos (BEARDEN; DANZIGER, 2001; CORRADO et al., 1987; HOLMES; BROGDEN; RICHARDS, 1985; NORRBY, 1991). Dessa forma, melhorando as propriedades físico-químicas do NOR, além de aperfeiçoar suas aplicações farmacológicas, ainda poderá reduzir seus efeitos adversos.



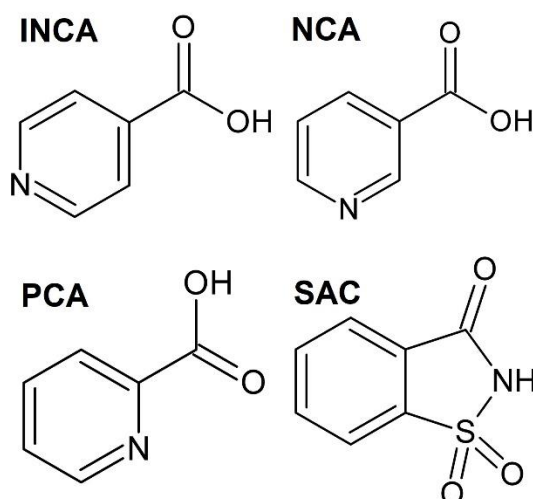
**Figura 5** - Fórmula estrutural plana do norfloxacino.

Na literatura não há muitos trabalhos com cocristais de NOR. Dos encontrados, pode se destacar o cocrystal/solvato reportado por Basavoju e colaboradores (2006) com Isonicotinamida e clorofórmio, obtido por evaporação de solvente, que teve uma solubilidade 3 vezes maior que o API isolado. Velaga e colaboradores (2008) sintetizaram um cocrystal de um sal de sacarina (Norfloxacin saccharinate-saccharin dihydrate), o qual também foi obtido por evaporação de solvente, obtendo-se um monocristal, embora segundo os autores, a obtenção não pode ser reproduzida. Recentemente Ferreira e colaboradores (2018), reportaram um cocrystal com Riboflavina, obtido pelo método mecanoquímico.

## 1.5. COFORMADORES

Formadores de cocristais ou coformadores devem ser substâncias não prejudiciais à saúde, sendo escolhidos de acordo com a presença de grupos funcionais capazes de interagir com o API, podendo ser selecionados na lista do GRAS (do inglês: *Generally Recognized as Safe* – Geralmente Reconhecido como Seguro) do FDA, que contém substâncias bem estudadas, inclusive aditivos alimentares, que podem ser utilizadas de forma segura. Além disso, outros APIs também podem ser utilizados como coformadores (KORANNE et al., 2019; ROCHA et al., 2016).

Para este trabalho, além de atentar para substâncias não prejudiciais à saúde e de preferência pertencentes a lista do GRAS, segundo Huang e colaboradores<sup>(2013)</sup>, o norfloxacino tende a interagir com ácidos aromáticos obtendo um aumento da solubilidade. Sabendo-se disso, os coformadores escolhidos para esse trabalho foram os isômeros ácidos isonicotínico (INCA), nicotínico (NCA) e picolínico (PCA), e a sacarina (SAC), fórmulas estruturais apresentadas na Figura 6, todos bem comuns na literatura para cocrystalização (BRITTAIN, 2011; FELLOWS; PRIOR, 2017; GANDURI et al., 2017; ROCHA et al., 2016).



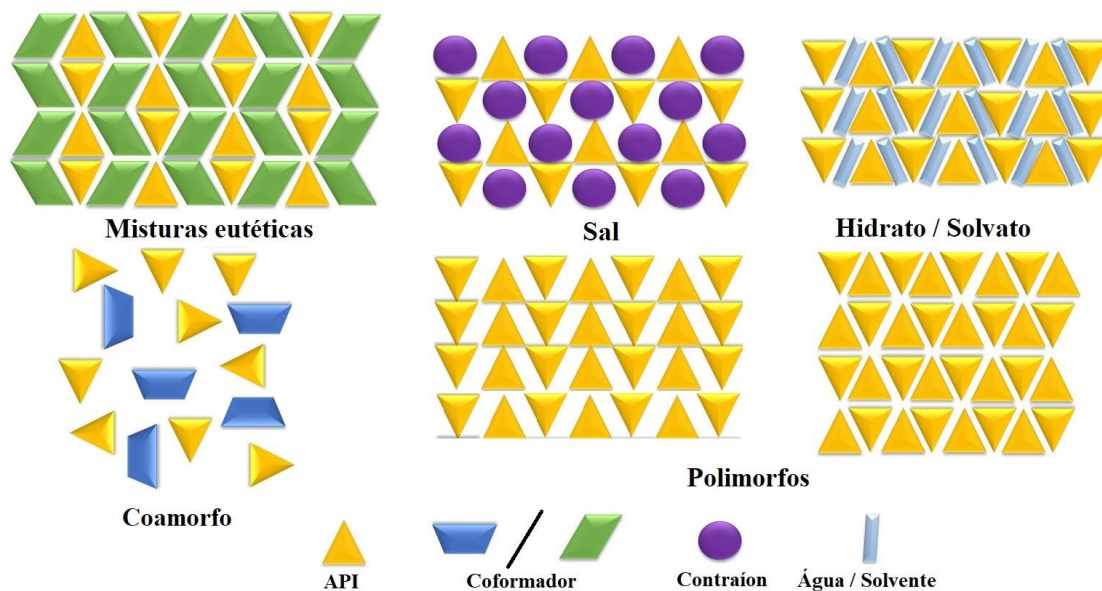
**Figura 6** - Fórmulas estruturais planas dos coformadores ácido isonicotínico, ácido nicotínico, ácido picolínico e sacarina.

Derivados de INCA são amplamente utilizados na área farmacêutica, como as hidrazinas de ácido isonicotínico que são usadas no desenvolvimento de fármacos antituberculosos e na inibição do mosquito transmissor da malária (BHATIA et al., 2019; SOMPHON; HALLER, 2013). O NCA, também conhecido como niacina, é uma vitamina do complexo B (B<sub>3</sub>), que possui propriedades modificadoras de lipídios, contra aterosclerose e reduz significativamente riscos cardiovasculares, além de ser convertido em nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), um intermediário na transferência de elétrons (produção de energia - metabolismo) (GOYAL; RANI; CHADHA, 2018; VARGOVÁ et al., 2004). O NCA e o PCA, são compostos benéficos para o corpo humano, participando de vários processos bioquímicos essenciais, sendo formados como produtos de degradação do triptofano (SOMPHON; HALLER, 2013; VARGOVÁ et al., 2004). E a SAC é um adoçante artificial não calórico, descoberto acidentalmente por um estudante em 1879 (OSER, 1985).

## 1.6. FORMAS SÓLIDAS

Além dos cocristais existem outros tipos de formas sólidas, que possibilitam mudanças nas propriedades de um API, Figura 7, como coamorfos, que se diferem de cocristais apenas pelo arranjo cristalino (WU et al., 2019); misturas eutéticas, que podem ser definidos como soluções sólidas possuindo o ponto de fusão inferior do que os componentes isolados e que não tem estrutura cristalina contínua (CHERUKUVADA; NANGIA, 2014); sais que são formados por compostos sólidos iônicos ou eletrovalentes (SHAIKH et al., 2018); polimorfos que são

uma fase cristalina de um composto que possui pelo menos dois arranjos diferentes das moléculas desse composto no estado sólido (BROG et al., 2013; SAIFEE et al., 2009; SHAIKH et al., 2018) e solvatos/hidratos que são compostos sólidos que possuem moléculas de solvente em sua estrutura cristalina (BROG et al., 2013; HEALY et al., 2017a).



**Figura 7** - Representação esquemática de formas sólidas.

## 1.7. MÉTODOS DE SÍNTESE

Existem várias técnicas de obtenção de cocrystalis, como cocrystalização por ultrassom, conversão *slurry*, transformação mediada por solvente, geração de cocrystalis por humidade, entre outras (AHER et al., 2010; FUCKE et al., 2012; SATHISARAN; DALVI, 2018). Duas muito utilizadas e muito eficientes são o método mecanoquímico e a cristalização por evaporação de solvente. A evaporação lenta de solvente, visa a obtenção de crystalis, preparados a partir de uma solução supersaturada evaporando lentamente em condições ambientais (SATHISARAN; DALVI, 2018). O método de escolhido para este trabalho, foi o mecanoquímico, que consiste na moagem, da mistura dos reagentes em fase sólida, usando um moinho vibratório de bolas. Esse método vem ganhando considerável destaque, devido ao fato de possibilitar a utilização de pouco ou nenhum solvente, o que vai ao encontro dos princípios da química analítica verde (ACHAR; BOSE; MAL, 2017), bem como permitir usar pequenas quantidades de reagentes.

## **1.8. CARACTERIZAÇÃO DE COCRISTAIS**

### **1.8.1. ANÁLISE TÉRMICA**

A análise térmica é amplamente utilizada na caracterização de fármacos sendo possível acompanhar mudanças físicas e/ou químicas das amostras bem como o estudo de polimorfismos (BROG et al., 2013; CAIRA, 2008; GIRON, 1998; QIU et al., 2017). Neste trabalho foram utilizadas a termogravimetria e análise térmica diferencial simultâneas (TG-DTA) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC), com sistema de microscópio acoplado.

#### **1.8.1.1. TERMOGRAVIMETRIA E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL SIMULTÂNEAS (TG-DTA)**

As curvas TG-DTA, foram obtidas com o intuito de analisar e comparar a estabilidade térmica, dos cocristais obtidos e de seus precursores, assim como determinar o comportamento térmico, como por exemplo perdas de massa, perfil de decomposição, teor de solventes residuais, entre outros. A Termogravimetria é muito utilizada em conjunto com as curvas DTA e DSC, para um melhor entendimento dos eventos observados.

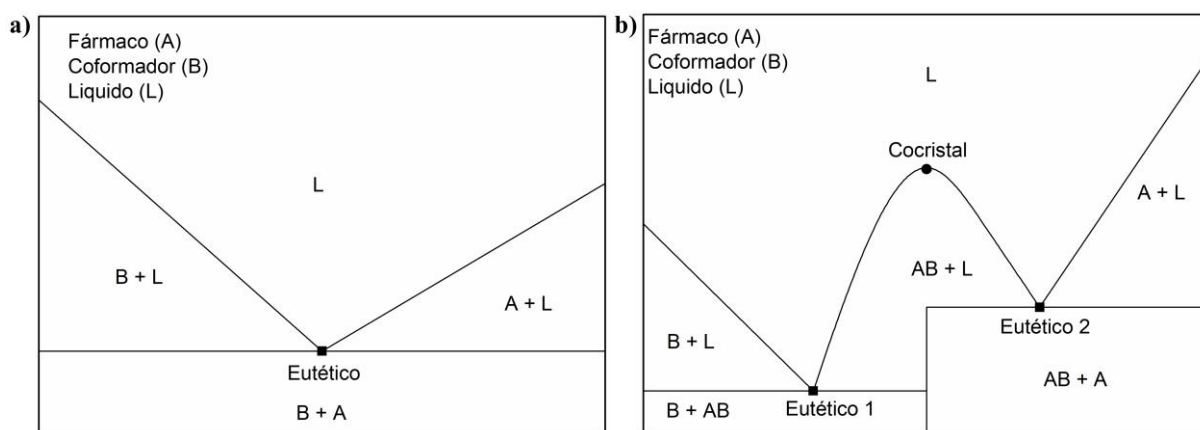
#### **1.8.1.2. CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) COM SISTEMA DE MICROSCÓPIO**

A análise de DSC pode ser realizada com o objetivo de observar se houve interação entre API e coformador, para tanto é observado o ponto de fusão do possível cocristal formado, no caso de haver deslocamento em relação aos compostos isolados. Além da possibilidade da construção de diagramas de fase binários utilizando os valores de ponto de fusão. Também sendo possível observar outros eventos endo e exotérmicos, como cristalizações e transições de fase que os reagentes e os cocristais formados podem apresentar. As imagens de DSC-microscopia obtidas com o sistema de microscópio podem permitir observar eventos visíveis apresentados pela curva DSC, possibilitando relacionar eventos endo e exotérmicos às imagens.

##### **1.8.1.2.1. DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO**

Diagramas de fases binários podem ser utilizados para confirmar a obtenção e a estequiometria de cocristais e de eutéticos, a partir das diferenças em seus pontos de fusão (CHERUKUVADA; GURU ROW, 2014). São construídos a partir das temperaturas *Solidus* e *Liquidus* de várias frações molares de dois compostos. A temperatura *Solidus* é a temperatura obtida quando começa o processo de fusão, abaixo dessa linha os compostos estão no estado

sólido, sendo determinada experimentalmente pela temperatura onset do primeiro pico de fusão na curva DSC, e a temperatura *Liquidus* é a temperatura obtida quando toda a substância está líquida, que é determinada pelo ponto máximo do último pico na curva DSC. O diagrama de fase binário de uma substância que apresenta a forma de “V” indica a formação de uma mistura eutética (Figura 8a), quando há a formação de cocrystal observa-se a formação de duas misturas eutéticas, o primeiro entre o coformador e a nova espécie formada (cocrystal) e o segundo entre o cocrystal e o fármaco, o gráfico então apresenta um formato característico de “W” (Figura 8b) (CHERUKUVADA; GURU ROW, 2014; LI et al., 2014; LORENZ; SEIDEL-MORGENSTERN, 2002).



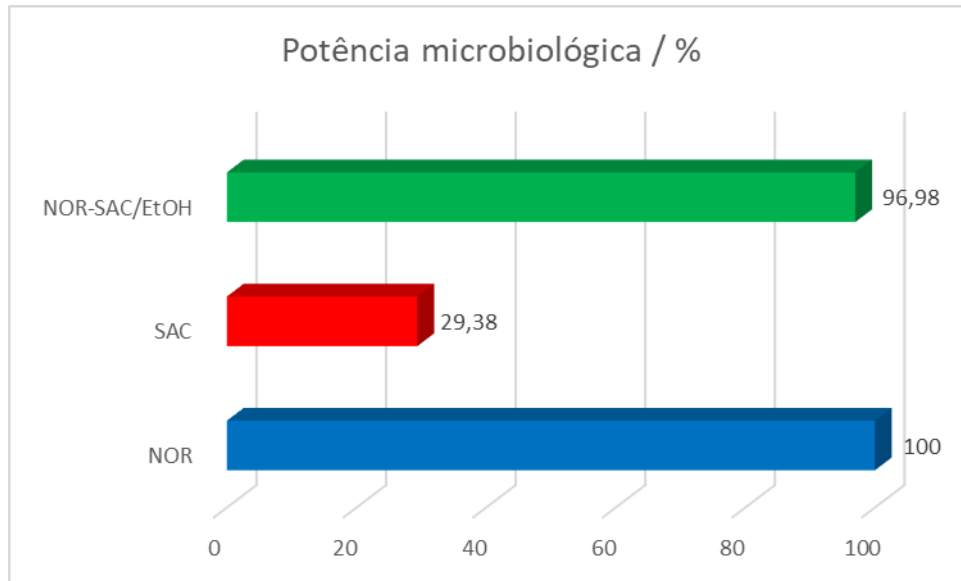
**Figura 8** - Diagramas de fase binários característicos de a) uma mistura eutética e b) um cocrystal.

### 1.8.2. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)

Nesse trabalho foi utilizada a espectroscopia vibracional na região do Infravermelho (IV), que fornece informações estruturais de uma molécula, permitindo identificar grupos funcionais e, no caso dos cocrystal, analisar quais grupos estão envolvidos nas interações entre fármaco e coformador.

### 1.8.3. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)

A difratometria de raios X tem sido utilizada para determinar estruturas cristalinas e, na indústria farmacêutica, é muito comum utilizar a difratometria de raios X do pó, uma técnica não-destrutiva e que costuma ser usada para avaliar a cristalinidade, caracterizar polimorfos e solvatos, e no estudo de transições de fases cristalina. Nos cocrystal é possível observar o surgimento de novos e/ou desaparecimento de picos, em comparação aos difratogramas do API e do coformador isolados, sendo uma técnica de grande importância para a identificação e caracterização de cocrystal.



**Figura 9** - Avaliação da potência microbiológica do NOR-SAC.



## 1. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os dados apresentados conclui-se a formação de um hidrato de norfloxacino, com estrutura do sesquidrato já reportado na literatura. Além de um novo solvato com etanol, que ao perder o solvente gera o polimorfo C do NOR, e sofre uma transição sólido-sólido, ainda não reportada, para a forma A, confirmando a relação enantiotrópica entre os polimorfos C e A do NOR.

Foi realizado o estudo dos coformadores escolhidos e constatou-se que o processo de moagem não gera polimorfismos nem solvatos.

A síntese mecanoquímica se mostrou eficiente para a obtenção dos cocristais NOR-INCA, NOR-NCA, NOR-PCA e NOR-SAC.

A síntese com solvente se mostrou mais efetiva, em especial para os sistemas NOR-PCA e NOR-SAC.

A análise térmica foi fundamental na determinação da estequiometria dos cocristais obtidos, pela construção dos diagramas de fase binários.

As curvas DSC dos sistemas NOR-PCA e NOR-SAC sem solvente, apresentam eventos exotérmicos que se mostraram ser relacionados a um processo de cocristalização, ou seja, o cocristal é formado com tratamento térmico.

As análises das misturas físicas ajudaram a entender o processo de cocristalização dos sistemas.

A cocristalização aumentou a solubilidade aquosa em todos os casos, com destaque para os sistemas NOR-INCA e NOR-NCA, que obtiveram uma melhora de mais de 70 vezes, mostrando que a formação de cocristais aumenta a solubilidade de fármacos.

A solubilidade em pH 6,1 aumentou nos sistemas NOR-INCA, NOR-NCA e NOR-SAC. Todos os casos obtiveram uma diminuição em pH 8,5. E o sistema NOR-PCA não apresentou mudança significativa em pH 3,0.

A potência do fármaco não foi comprometida para os sistemas estudados, NOR-INCA e NOR-SAC, o que comprova que a formação de cocristais melhora a solubilidade aquosa sem interferir na atividade microbiológica do fármaco.

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAKERÖY, C. B.; SALMON, D. J.; SMITH, M. M.; DESPER, J. Cyanophenylloximes: Reliable and Versatile Tools for Hydrogen-Bond Directed Supramolecular Synthesis of Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 1033–1042, 2006.

ACHAR, T. K.; BOSE, A.; MAL, P. Mechanochemical synthesis of small organic molecules. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 13, p. 1907–1931, 2017.

AHER, S.; DHUMAL, R.; MAHADIK, K.; PARADKAR, A.; YORK, P. Ultrasound assisted cocrystallization from solution (USSC) containing a non-congruently soluble cocrystal component pair: Caffeine/maleic acid. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 597–602, 2010.

ALLAN, J. R.; BAIRD, N. D.; KASSYK, A. L. Some first row transition metal complexes of nicotinamide and nicotinic acid. **Journal of Thermal Analysis**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 79–90, 1979.

ALLAN, J. R.; GEDDES, W. C.; HINDLE, C. S.; ORR, A. E. Thermal analysis studies on pyridine carboxylic acid complexes of zinc(II). **Thermochimica Acta**, [s. l.], v. 153, p. 249–256, 1989.

AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical research**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 413–20, 1995.

ANVISA, A. N. D. V. S. **Farmacopeia Brasileira**. 6<sup>o</sup> ed. Brasilia. v. 1

BARBAS, R.; MARTÍ, F.; PROHENS, R.; PUIGJANER, C. Polymorphism of Norfloxacin: Evidence of the Enantiotropic Relationship between Polymorphs A and B. **Crystal Growth & Design**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 1463–1467, 2006.

BARBAS, R.; PROHENS, R.; PUIGJANER, C. A new polymorph of Norfloxacin. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 687–692, 2007.

BASAVOJU, S.; BOSTRÖM, D.; VELAGA, S. P. Pharmaceutical cocrystal and salts of norfloxacin. **Crystal Growth and Design**, [s. l.], v. 6, n. 12, p. 2699–2708, 2006. a.

BASAVOJU, S.; BOSTRÖM, D.; VELAGA, S. P. Pharmaceutical Cocrystal and Salts of Norfloxacin. **Crystal Growth & Design**, [s. l.], v. 6, n. 12, p. 2699–2708, 2006. b.

BEARDEN, D. T.; DANZIGER, L. H. Mechanism of Action of and Resistance to

Quinolones. **Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 21, n. 10 Part 2, p. 224S-232S, 2001.

BENET, L. Z. The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 102, n. 1, p. 34–42, 2013.

BERNAL, C.; COUTO, A. B.; BREVIGLIERI, S. T.; CAVALHEIRO, É. T. G. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais - DSC. **Química Nova**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 849–855, 2002.

BHATIA, D.; DATTA, D.; JOSHI, A.; GUPTA, S.; GOTE, Y. Adsorption of isonicotinic acid from aqueous solution using multi-walled carbon nanotubes/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. **Journal of Molecular Liquids**, [s. l.], v. 276, p. 163–169, 2019.

BLAGDEN, N.; DE MATAS, M.; GAVAN, P. T.; YORK, P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 59, n. 7, p. 617–630, 2007.

BREDA, S. A.; JIMENEZ-KAIRUZ, A. F.; MANZO, R. H.; OLIVERA, M. E. Solubility behavior and biopharmaceutical classification of novel high-solubility ciprofloxacin and norfloxacin pharmaceutical derivatives. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 371, n. 1–2, p. 106–113, 2009.

BRITTAIN, H. G. Cocrystal Systems of Pharmaceutical Interest: 2009. **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**, [s. l.], v. 36, p. 361–381, 2011.

BROG, J.-P.; CHANEZ, C.-L.; CROCHET, A.; FROMM, K. M. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. **RSC Advances**, [s. l.], v. 3, n. 38, p. 16905, 2013.

BUDIMAN, A.; HUSNI, P.; SHAFIRA; ALFAUZIAH, T. Q. The development of glibenclamide-saccharin cocrystal tablet formulations to increase the dissolution rate of the drug. **International Journal of Applied Pharmaceutics**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 359–364, 2019.

BURGER, A.; RAMBERGER, R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I. **Mikrochimica Acta**, [s. l.], v. 72, n. 3–4, p. 259–271, 1979. a.

BURGER, A.; RAMBERGER, R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II. **Mikrochimica Acta**, [s. l.], v. 72, n. 3–4, p. 273–316, 1979. b.

CAIRA, M. R. Polymorphism. In: **British Journal of Psychiatry**. [s.l: s.n.]. v. 111p. 597–629.

CHATTAH, A. K.; MROUE, K. H.; PFUND, L. Y.; RAMAMOORTHY, A.; LONGHI, M. R.; GARNERO, C. Insights into Novel Supramolecular Complexes of Two Solid Forms of Norfloxacin and  $\beta$ -Cyclodextrin. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 102, n. 10, p. 3717–3724, 2013.

CHAUDHARI, S.; NIKAM, S. A.; KHATRI, N.; WAKDE, S. CO-CRYSTALS: A REVIEW. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, [s. l.], v. 8, n. 6- s, p. 350–358, 2019.

CHERUKUVADA, S.; GURU ROW, T. N. Comprehending the Formation of Eutectics and Cocrystals in Terms of Design and Their Structural Interrelationships. **Crystal Growth & Design**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. 4187–4198, 2014.

CHERUKUVADA, S.; NANGIA, A. Eutectics as improved pharmaceutical materials: design, properties and characterization. **Chem. Commun.**, [s. l.], v. 50, n. 8, p. 906–923, 2014.

CHIERENTIN, L.; SALGADO, H. R. N. Performance Characteristics of UV and Visible Spectrophotometry Methods for Quantitative Determination of Norfloxacin in Tablets. **Journal of Scientific Research**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 531–541, 2014.

CHIERENTIN, L.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of a rapid turbidimetric assay to determine the potency of norfloxacin in tablets. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 629–635, 2015.

CHONGCHAROEN, W.; BYRN, S. R.; SUTANTHAVIBUL, N. Solid State Interconversion Between Anhydrous Norfloxacin and Its Hydrates. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 97, n. 1, p. 473–489, 2008.

CINČIĆ, D.; FRIŠČIĆ, T.; JONES, W. A Stepwise Mechanism for the Mechanochemical Synthesis of Halogen-Bonded Cocrystal Architectures. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 130, n. 24, p. 7524–7525, 2008.

CORRADO, M. L.; STRUBLE, W. E.; PETER, C.; HOAGLAND, V.; SABBAJ, J. Norfloxacin: Review of safety studies. **The American Journal of Medicine**, [s. l.], v. 82, n. 6, p. 22–26, 1987.

DE ALMEIDA, A. C.; TORQUETTI, C.; FERREIRA, P. O.; FERNANDES, R. P.; DOS SANTOS, E. C.; KOGAWA, A. C.; CAIRES, F. J. Cocrystals of ciprofloxacin with nicotinic and isonicotinic acids: Mechanochemical synthesis, characterization, thermal and solubility study. **Thermochimica Acta**, [s. l.], v. 685, p. 178346, 2020.

DE CARVALHO, L. C.; SEGATO, M. P.; NUNES, R. S.; NOVAK, C.; CAVALHEIRO, É. T. G. Thermoanalytical studies of some sweeteners. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, [s. l.], v. 97, n. 1, p. 359–365, 2009.

DE SOUZA, M. New Fluoroquinolones: A Class of Potent Antibiotics. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 5, n. 11, p. 1009–1017, 2005.

DESCAMPS, M.; WILLART, J. F. Perspectives on the amorphisation/milling relationship in pharmaceutical materials. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 100, p. 51–66, 2016.

DO NASCIMENTO, A. L. C. S.; CAIRES, F. J.; GOMES, D. J. C.; GIGANTE, A. C.; IONASHIRO, M. Thermal behaviour of nicotinic acid, sodium nicotinate and its compounds with some bivalent transition metal ions. **Thermochimica Acta**, [s. l.], v. 575, p. 212–218, 2014.

DO NASCIMENTO, A. L. C. S.; TEIXEIRA, J. A.; NUNES, W. D. G.; CAMPOS, F. X.; TREU-FILHO, O.; CAIRES, F. J.; IONASHIRO, M. Thermal behavior, spectroscopic study and evolved gas analysis (EGA) during pyrolysis of picolinic acid, sodium picolinate and its light trivalent lanthanide complexes in solid state. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, [s. l.], v. 119, p. 242–250, 2016.

DOUROUMIS, D.; ROSS, S. A.; NOKHODCHI, A. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 117, p. 178–195, 2017.

FELLOWS, S. M.; PRIOR, T. J. Polymorphism and Solid–Gas/Solid–Solid Reactions of Isonicotinic Acid, Isonicotinamide, and Nicotinamide Copper Chloride Compounds. **Crystal Growth & Design**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 106–116, 2017.

FERREIRA, L. T.; ALARCON, R. T.; PERPÉTUO, G. L.; BANNACH, G. Investigation and characterization by TG/DTG–DTA and DSC of the fusion of Riboflavin, and its interaction with the antibiotic norfloxacin in the screening of cocrystal. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, [s. l.], v. 7, 2018.

FRIŠČIĆ, T.; CHILDS, S. L.; RIZVI, S. A. A.; JONES, W. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. **CrystEngComm**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 418–426, 2009.

FRIŠČIĆ, T.; JONES, W. Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding. **Crystal Growth and Design**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 1621–1637, 2009.

FUCKE, K.; MYZ, S. a.; SHAKHTSHNEIDER, T. P.; BOLDYREVA, E. V.; GRIESSER, U. J. How good are the crystallisation methods for co-crystals? A comparative study of piroxicam. **New Journal of Chemistry**, [s. l.], v. 36, n. 10, p. 1969, 2012.

GANDURI, R.; CHERUKUVADA, S.; SARKAR, S.; GURU ROW, T. N. Manifestation of cocrystals and eutectics among structurally related molecules: towards understanding the factors that control their formation. **CrystEngComm**, [s. l.], v. 19, n. 7, p. 1123–1132, 2017.

GAO, Y.; ZU, H.; ZHANG, J. Enhanced dissolution and stability of adefovir dipivoxil by cocrystal formation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [s. l.], v. 63, n. 4, p. 483–490, 2011.

GIRON, D. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals - Part 2. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, [s. l.], v. 1, n. 6, p. 262–268, 1998.

GOYAL, P.; RANI, D.; CHADHA, R. Crystal Engineering: A Remedy To Tailor the Biopharmaceutical Aspects of Glibenclamide. **Crystal Growth & Design**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 105–118, 2018.

HAMAZAKI, H.; HOSOMI, H.; TAKEDA, S.; KATAOKA, H.; OHBA, S. 2-Pyridinecarboxylic Acid. **Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications**, [s. l.], v. 54, n. 10, p. IUC9800049, 1998.

HEALY, A. M.; WORKU, Z. A.; KUMAR, D.; MADI, A. M. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 117, p. 25–46, 2017. a.

HEALY, A. M.; WORKU, Z. A.; KUMAR, D.; MADI, A. M. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], 2017. b.

HOFFMAN, M.; LINDEMAN, J. A. Co-crystals: Commercial Opportunities and Patent Considerations. In: WOUTERS, J.; QUÉRÉ, L. (Eds.). **Pharmaceutical salts and co-crystals**. No. 16 ed. Cambridge: RSC Drug Discovery Series, 2012. p. 318–329.

HOLMES, B.; BROGDEN, R. N.; RICHARDS, D. M. Norfloxacin A Review of Its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use. **Drugs**, [s. l.], v. 30, n. 6, p. 482–513, 1985.

HUANG, X.-F.; ZHANG, Z.-H.; ZHANG, Q.-Q.; WANG, L.-Z.; HE, M.-Y.; CHEN, Q.; SONG, G.-Q.; WEI, L.; WANG, F.; DU, M. Norfloxacin salts with benzenedicarboxylic acids: charge-assisted hydrogen-bonding recognition and solubility regulation.

**CrystEngComm**, [s. l.], v. 15, n. 30, p. 6090, 2013.

JAYASANKAR, A.; SOMWANGTHANAROJ, A.; SHAO, Z. J.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Cocrystal Formation during Cogrinding and Storage is Mediated by Amorphous Phase. **Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 23, n. 10, p. 2381–2392, 2006.

JINGYAN, S.; JIE, L.; YUN, D.; LING, H.; XI, Y.; ZHIYONG, W.; YUWEN, L.; CUNXIN, W. Investigation of thermal behavior of nicotinic acid. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, [s. l.], v. 93, n. 2, p. 403–409, 2008.

KARIMI-JAFARI, M.; PADRELA, L.; WALKER, G. M.; CROKER, D. M. **Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications**, 2018.

KAVANAGH, O. N.; CROKER, D. M.; WALKER, G. M.; ZAWOROTKO, M. J. Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application. **Drug Discovery Today**, [s. l.], p. 21, 2018.

KOCZOŃ, P.; DOBROWOLSKI, J. C.; LEWANDOWSKI, W.; MAZUREK, A. P. Experimental and theoretical IR and Raman spectra of picolinic, nicotinic and isonicotinic acids. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 655, n. 1, p. 89–95, 2003.

KOGAWA, A. C.; CORRÊA, J. C. R.; SALGADO, H. R. N. Influence of Darunavir:  $\beta$ -Cyclodextrin Complex on the Solubility of Darunavir. **RESEARCH AND REVIEWS: JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGICAL STUDIES**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 50–55, 2014.

KOGAWA, A. C.; PELTONEN, L.; ANTONIO, S. G.; SALGADO, H. R. N. Submission of Rifaximin to Different Techniques: Characterization, Solubility Study, and Microbiological Evaluation. **AAPS PharmSciTech**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 125, 2019.

KORANNE, S.; KRZYZANIAK, J. F.; LUTHRA, S.; ARORA, K. K.; SURYANARAYANAN, R. Role of Coformer and Excipient Properties on the Solid-State Stability of Theophylline Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 868–875, 2019.

LI, H. R.; SHU, Y. J.; SONG, C.; CHEN, L.; XU, R. J.; JU, X. H. The smart precursors of

energetic-energetic cocrystals from eutectic precursors. **Chinese Chemical Letters**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 783–786, 2014.

LIEN NGUYEN, K.; FRIŠČIĆ, T.; DAY, G. M.; GLADDEN, L. F.; JONES, W. Terahertz time-domain spectroscopy and the quantitative monitoring of mechanochemical cocrystal formation. **Nature Materials**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 206–209, 2007.

LIN, S.-Y.; CHENG, W.-T.; WANG, S.-L. Thermodynamic and kinetic characterization of polymorphic transformation of famotidine during grinding. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 318, n. 1–2, p. 86–91, 2006.

LORENZ, H.; SEIDEL-MORGENSTERN, A. Binary and ternary phase diagrams of two enantiomers in solvent systems. **Thermochimica Acta**, [s. l.], v. 382, n. 1–2, p. 129–142, 2002.

MAZUEL, C. Norfloxacin. In: **Analytical profiles of drug substances**. [s.l: s.n.]. v. 20.

METRANGOLO, P.; MEYER, F.; PILATI, T.; RESNATI, G.; TERRANEO, G. Halogen Bonding in Supramolecular Chemistry. **Angewandte Chemie International Edition**, [s. l.], v. 47, n. 33, p. 6114–6127, 2008.

NAJAR, A. A.; AZIM, Y. Pharmaceutical co-crystals: A new paradigm of crystal engineering. **Journal of the Indian Institute of Science**, [s. l.], v. 94, n. 1, p. 45–67, 2014.

NORRBY, S. R. Side-effects of quinolones: Comparisons between quinolones and other antibiotics. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 378–383, 1991.

NUNES, W. D. G.; DO NASCIMENTO, A. L. C. S.; MOURA, A.; GAGLIERI, C.; VALLIM, G. B.; NASCIMENTO, L. C.; MENDES, R. A.; IONASHIRO, M.; CAIRES, F. J. Thermal, spectroscopic and antimicrobial activity characterization of some norfloxacin complexes. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, [s. l.], v. 132, n. 2, p. 1077–1088, 2018.

OSER, B. L. Highlights in the history of saccharin toxicology. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 23, n. 4–5, p. 535–542, 1985.

PARK, B.; YOON, W.; YUN, J.; BAN, E.; YUN, H.; KIM, A. Emodin-nicotinamide (1:2) cocrystal identified by thermal screening to improve emodin solubility. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 557, p. 26–35, 2019.



- PINDELSKA, E.; SOKAL, A.; KOŁODZIEJSKI, W. Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 117, p. 111–146, 2017.
- PUIGJANER, C.; BARBAS, R.; PORTELL, A.; FONT-BARDIA, M.; ALCOBÉ, X.; PROHENS, R. Revisiting the Solid State of Norfloxacin. **Crystal Growth & Design**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. 2948–2953, 2010.
- QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G.; YU, L.; MANTRI, R. V. (EDS.). **DEVELOPING SOLID ORAL DOSAGE FORMS: Pharmaceutical Theory and Practice**. 2nd. ed. London: Academic Press of Elsevier, 2017.
- ROCHA, A. B. O.; KUMINEK, G.; MACHADO, T. C.; ROSA, J.; RAUBER, G. S.; BORBA, P. A.; SIEDLER, S.; STULZER, H. K.; CUFFINI, S. L.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; CARDOSO, S. G. Cocrystals: uma estratégia promissora na área farmacêutica. **Química Nova**, [s. l.], v. 39, n. 9, p. 1112–1125, 2016.
- SAHA, B. K.; NANGIA, A.; JASKÓLSKI, M. Crystal engineering with hydrogen bonds and halogen bonds. **CrystEngComm**, [s. l.], v. 7, n. Scheme 1, p. 355–358, 2005.
- SAHOO, S.; CHAKRABORTI, C. K.; BEHERA, P. K.; MISHRA, S. C. FTIR and Raman Spectroscopic Investigations of a Norfloxacin/Carbopol934 Polymeric Suspension. **Journal of Young Pharmacists**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 138–145, 2013.
- SAIFEE, M.; INAMDAR, N.; DHAMECHA, D. L.; RATHI, A. A. Drug polymorphism: A review. **International Journal of Health Research**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 291–306, 2009.
- SATHISARAN, I.; DALVI, S. Engineering Cocrystals of Poorly Water-Soluble Drugs to Enhance Dissolution in Aqueous Medium. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 108, 2018.
- SHAIKH, R.; SINGH, R.; WALKER, G. M.; CROKER, D. M. Pharmaceutical Cocrystal Drug Products: An Outlook on Product Development. **Trends in Pharmacological Sciences**, [s. l.], v. 39, n. 12, p. 1033–1048, 2018.
- SOMPHON, W.; HALLER, K. J. Crystal growth and physical characterization of picolinic acid cocrystallized with dicarboxylic acids. In: JOURNAL OF CRYSTAL GROWTH 2013, **Anais...** : Elsevier, 2013.
- TAKUSAGAWA, F.; SHIMADA, A. Isonicotinic acid. **Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, [s. l.], v. 32, n. 6, p. 1925–1927, 1976.

THIPPARABOINA, R.; KUMAR, D.; CHAVAN, R. B.; SHASTRI, N. R. **Multidrug co-crystals: Towards the development of effective therapeutic hybrids**, 2016.

VARGOVÁ, Z.; ZELEŔÁK, V.; ČÍSAŔOVÁ, I.; GYÖRYOVÁ, K. Correlation of thermal and spectral properties of zinc(II) complexes of pyridinecarboxylic acids with their crystal structures. **Thermochimica Acta**, [s. l.], v. 423, n. 1–2, p. 149–157, 2004.

VELAGA, S. P.; BASAVOJU, S.; BOSTRÖM, D. Norfloxacin saccharinate-saccharin dihydrate cocrystal - A new pharmaceutical cocrystal with an organic counter ion. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 889, n. 1–3, p. 150–153, 2008.

VILA, J. Fluoroquinolone Resistance. In: **Frontiers in Antimicrobial Resistance**. [s.l.] : American Society of Microbiology, 2005. v. 317p. 41–52.

WILLART, J. F.; DESCAMPS, M. Solid State Amorphization of Pharmaceuticals. **Molecular Pharmaceutics**, [s. l.], v. 5, n. 6, p. 905–920, 2008.

WRIGHT, W. B.; KING, G. S. D. The crystal structure of nicotinic acid. **Acta Crystallographica**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 305–317, 1953.

WU, W.; WANG, Y.; LÖBMANN, K.; GROHGANZ, H.; RADES, T. Transformations between Co-Amorphous and Co-Crystal Systems and Their Influence on the Formation and Physical Stability of Co-Amorphous Systems. **Molecular Pharmaceutics**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 1294–1304, 2019.

YAMASHITA, H.; HIRAKURA, Y.; YUDA, M.; TERADA, K. Coformer screening using thermal analysis based on binary phase diagrams. **Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 31, n. 8, p. 1946–1957, 2014.

YAMASHITA, H.; HIRAKURA, Y.; YUDA, M.; TERAMURA, T.; TERADA, K. Detection of Cocrystal Formation Based on Binary Phase Diagrams Using Thermal Analysis. **Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 70–80, 2013.

ZHAO, D.; LIU, G.; SUN, J.; WANG, L. Enthalpy of phase transition of isonicotinic acid. **Chinese Journal of Chemical Engineering**, [s. l.], v. 25, n. 7, p. 971–975, 2017.