

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 01/09/2020.

AMANDA COSMO DE ALMEIDA

**ALGUNS COCRISTAIS DE CIPROFLOXACINO: SÍNTESE
MECANOQUÍMICA, CARACTERIZAÇÃO E ENSAIO DE SOLUBILIDADE**

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

ARARAQUARA

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

A447a Almeida, Amanda Cosmo de
Alguns cocristais de ciprofloxacino: síntese
mecanoquímica, caracterização e ensaio de solubilidade /
Amanda Cosmo de Almeida. – Araraquara : [s.n.], 2019
104 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Química
Orientador: Flávio Junior Caires

1. Ciprofloxacina. 2. Análise térmica. 3. Espectroscopia
de infravermelho. 4. Estudos de validação. 5. Solubilidade.
I. Título.

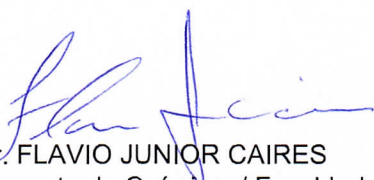
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Alguns cocristais de ciprofloxacino: síntese mecanoquímica, caracterização e ensaio de solubilidade"

AUTORA: AMANDA COSMO DE ALMEIDA

ORIENTADOR: FLAVIO JUNIOR CAIRES

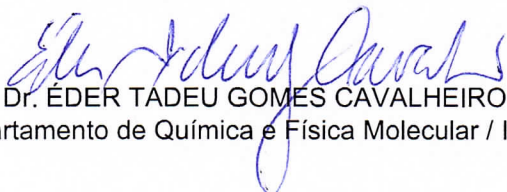
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. FLAVIO JUNIOR CAIRES
Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP - Bauru



Prof. Dr. ALEXANDRE DE OLIVEIRA LEGENDRE
Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP - Bauru



Prof. Dr. ÉDER TADEU GOMES CAVALHEIRO
Departamento de Química e Física Molecular / Instituto de Química - USP - São Carlos

Araraquara, 01 de março de 2019

DADOS CURRICULARES

AMANDA COSMO DE ALMEIDA

Data de nascimento: 23/08/1992

Nacionalidade: Brasileira

Naturalidade: Bauru – SP

Estado civil: Solteira

Filiação: Pedro Wanderley de Almeida

Rosângela Maria Cosmo de Almeida

Endereço: Rua Wenceslau Braz, 5-15, Vila Souto, Bauru – SP

Telefone: (14) 99691-5921

E-mail: amandaacosmo@gmail.com / amanda.cosmo@unesp.br

Nome em citações bibliográficas: Almeida, Amanda Cosmo; Almeida, A. C.; de Almeida, Amanda Cosmo, de Almeida, A. C.; Amanda Cosmo de Almeida.

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) 3103-6426

FORMAÇÃO ACADÊMICA:

Licenciada em Química pela Faculdade de Ciências – Unesp, Campus de Bauru.

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR:

2017 – 2017 Novas perspectivas da Análise Térmica. (Carga horária: 2h). VIII Simpósio de Análise Térmica, SIAT, Brasil.

2016 – 2016 Cristalografia e difração de raios X - Refinamento pelo Método de Rietveld. (Carga horária: 9h). Associação Brasileira de Química, ABQ, Brasil.

2016 – 2016 Workshop - Análise Térmica e suas diversas aplicações. (Carga horária: 4h). Mettler Toledo, MT, Brasil.

2016 – 2016 Formação e crescimento de cristais. (Carga horária: 8h). Associação Brasileira de Química, ABQ, Brasil.

2015 – 2015 Cosméticos. (Carga horária: 4h). Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.

2015 – 2015 Energia do futuro. (Carga horária: 8h). Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.

2015 – 2015 Cosmetologia. (Carga horária: 8h). Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil.

2015 – 2015 A origem dos elementos químicos e a história do universo. (Carga horária: 4h). Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.

2012 – 2012 Processos de fermentação. (Carga horária: 8h). Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil.

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA:

Trabalhos publicados em anais de eventos científicos:

1. Almeida, A. C.; Ferreira, P. O.; Caires, F. J. A supramolecular association of ciprofloxacin and pyrazinecarboxylic acid: Cocrystal synthesis and characterization. In: XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry | VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry | VII Brazilian Meeting on Rare Earths, 2018, Fortaleza. XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry | VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry | VII Brazilian Meeting on Rare Earths, 2018.
2. Almeida, A. C.; Ferreira, P. O.; Caires, F. J. Síntese mecanoquímica e caracterização do cocrystal de ciprofloxacino e ácido pirazinóico. In: VIII Congresso Farmacêutico da Unesp e IV Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2018, Araraquara. VIII Congresso Farmacêutico da Unesp e IV Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2018.
3. Silva, M. V. T.; Ferreira, P. O.; Almeida, A. C.; Caires, F. J. Síntese mecanoquímica e caracterização de um cocrystal nutracêutico de ácido fólico e ácido isonicotínico. In: VIII Congresso Farmacêutico da Unesp e IV Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2018, Araraquara. VIII Congresso Farmacêutico da Unesp e IV Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2018.
4. Almeida, A. C.; Macário, G. M.; Ferreira, P. O.; Gaglieri, C.; Torquetti, C.; Caires, F. J. Cocrystal de ciprofloxacino com ácidos nicotínico e isonicotínico: Síntese, caracterização e construção dos diagramas de fase binários. In: VIII Simpósio de Análise Térmica - SiAT, 2017, Ponta Grossa - PR. Livro de Resumos, 2017.
5. Macário, G. M.; Almeida, A. C.; Ferreira, P. O.; Gaglieri, C.; Torquetti, C.; Caires, F. J. Síntese mecanoquímica, caracterização e estudos termoanalíticos do cocrystal de ciprofloxacino e ácido para-aminobenzóico. In: VIII Simpósio de Análise Térmica - SiAT, 2017, Ponta Grossa - PR. Livro de Resumos, 2017.
6. 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 - SiAT, 2017, Ponta Grossa - PR. Livro de Resumos, 2017.
7. Ferreira, P. O.; Torquetti, C.; Almeida, A. C.; Gaglieri, C.; Caires, F. J. Síntese mecanoquímica e caracterização do cocrystal de norfloxacino-sacarina. In: VIII Simpósio de Análise Térmica - SiAT, 2017, Ponta Grossa - PR. Livro de Resumos, 2017.
8. Torquetti, C.; Almeida, A. C.; Ferreira, P. O.; Nunes, W. D. G.; Caires, F. J. Síntese, caracterização e estudos termoanalíticos do cocrystal de

ciprofloxacino-ácido picolínico. In: VIII Simpósio de Análise Térmica - SiAT, 2017, Ponta Grossa - PR. Livro de Resumos, 2017.

9. 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/ 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.

10. Ferreira, P. O.; Torquetti, C.; Almeida, A. C.; Gaglieri, C.; Caires, F. J. Mechanochemical synthesis and characterization of the norfloxacin-saccharine cocrystal. In: 46th World Chemistry Congress/ 40a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química/ IUPAC 49th General Assembly, 2017, São Paulo. 46th World Chemistry Congress/ 40a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química/ IUPAC 49th General Assembly, 2017.

11. 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. In: 56º Congresso Brasileiro de Química, 2016, Belém. CD ROM do 56º CBQ, 2016.

12. Torquetti, C.; Almeida, A. C.; Ferreira, P. O.; Ferreira, L. T.; Bannach, G.; Ionashiro, M.; Caires, F. J. Síntese, caracterização e estudos termoanalíticos do co-cristal de ciprofloxacino com o co-formador ácido nicotínico. In: X Congresso Brasileiro / IV Congresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2016, São Paulo - SP - Brasil. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2016.

13. Ferreira, P. O.; Torquetti, C.; Almeida, A. C.; Ferreira, L. T.; Bannach, G.; Ionashiro, M.; Caires, F. J. Síntese e estudo termoanalítico e espectroscópico do co-cristal de norfloxacin-sacarina. In: X Congresso Brasileiro / IV Congresso Pan-Americano de Análise Térmica e Calorimetria, 2016, São Paulo - SP - Brasil. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2016.

14. Almeida, A. C.; Torquetti, C.; Ferreira, P. O.; Gaglieri, C.; Caires, F. J. Síntese, caracterização e estudos termoanalíticos do cocrystal ciprofloxacino-ácido isonicotínico. In: XXVIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp, 2016, Bauru. Trabalhos apresentados na 1ª Fase do XXVIII CIC, 2016.

15. Torquetti, C.; Almeida, A. C.; Ferreira, P. O.; Nunes, W. D. G.; 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. Livro de resumos, 2016.

16. Ferreira, P. O.; Torquetti, C.; Almeida, A. C.; Teixeira, J. A.; Caires, F. J. Síntese e Estudo Termonalítico e Espectroscópico do Cocrystal Norfloxacin-Sacarina. In: X Semana da Química - A Química a serviço da sustentabilidade, 2016, Bauru. Livro de resumos, 2016.

17. Ferreira, P. O.; Torquetti, C.; Almeida, A. C.; Caires, F. J. Síntese e estudos termoanalíticos e espectroscópicos do cocrystal de norfloxacin-sacarina. In: 24º SIICUSP - Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da Universidade de São Paulo, 2016, São Carlos. 24º SIICUSP, 2016.

18. 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: 24º SIICUSP - Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da Universidade de São Paulo, 2016, São Carlos. 24º SIICUSP, 2016.

19. Ferreira, P. O.; Torquetti, C.; Almeida, A. C.; Ferreira, L. T.; Bannach, G.; Ionashiro, M.; Caires, F. J. Synthesis, thermoanalytical and spectroscopic study of norfloxacin-caffeine cocrystal. In: 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química., 2016, Goiânia. 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química., 2016.

Apresentação de trabalhos e /ou palestras:

1. Almeida, A. C.; Ferreira, P. O.; Caires, F. J. A supramolecular association of ciprofloxacin and pyrazinecarboxylic acid: Cocrystal synthesis and characterization. In: XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry | VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry | VII Brazilian Meeting on Rare Earths, 2018, Fortaleza. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

2. Almeida, A. C.; Ferreira, P. O.; Caires, F. J. Síntese mecanoquímica e caracterização do cocrystal de ciprofloxacino e ácido pirazinóico. In: VIII Congresso Farmacêutico da Unesp e IV Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2018, Araraquara. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

3. Almeida, A. C.; Macário, G. M.; Ferreira, P. O.; Gaglieri, C.; Torquetti, C.; Caires, F. J. Cocrystal de ciprofloxacino com ácidos nicotínico e isonicotínico: Síntese, caracterização e construção dos diagramas de fase binários. In: VIII Simpósio de Análise Térmica - SiAT, 2017, Ponta Grossa. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).

4. Almeida, A. C.; Torquetti, C.; Ferreira, P. O.; Gaglieri, C.; Caires, F. J. Síntese, caracterização e estudos termoanalíticos do cocrystal ciprofloxacino-ácido isonicotínico. In: 56º Congresso Brasileiro de Química, 2016, Belém. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

5. 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. In: XXVIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp, 2016, Bauru. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

PARTICIPAÇÃO EM BANCAS:

1. Caires, F. J.; Almeida, A. C.; Moura, A. Participação em banca de Carolina Torquetti. Síntese mecanoquímica e caracterização dos cocrystal e misturas

eutéticas de ciprofloxacino com alguns coformadores. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

2. Caires, F. J.; Almeida, A. C.; Souza, F. Z. R. Participação em banca de Carlos Augusto Vianni. Co-cristais farmacêuticos: síntese e caracterização. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS:

1. VIII Congresso Farmacêutico da Unesp e IV Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia. Síntese mecanoquímica e caracterização do cocrystal de ciprofloxacino e ácido pirazinóico. 2018. (Congresso).

2. XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry | VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry | VII Brazilian Meeting on Rare Earths. A supramolecular association of ciprofloxacin and pyrazinecarboxylic acid: Cocrystal synthesis and characterization. 2018. (Congresso).

3. VIII Simpósio de Análise Térmica. Cocrystal de ciprofloxacino com ácidos nicotínico e isonicotínico: Síntese, caracterização e construção dos diagramas de fase binários. 2017. (Simpósio).

4. 56º Congresso Brasileiro de Química. Síntese, caracterização e estudos termoanalíticos do cocrystal ciprofloxacino-ácido isonicotínico. 2016. (Congresso).

5. XXVIII Congresso de Iniciação Científica. Síntese, caracterização e estudos termoanalíticos do cocrystal ciprofloxacino-ácido isonicotínico. 2016. (Congresso).

6. 14ª Semana de Química da Unicamp. 2015. (Feira).

7. VIII Semana da Química da UNESP. 2013. (Outra).

8. X Semana da Química do Centro Oeste Paulista. 2012. (Feira).

Dedico esta dissertação à Deus, por toda sua
imensa bondade e compaixão, por ser meu
guia, autor do meu destino.

Aos meus pais, Rosangela e Pedro, meu irmão
Guilherme, por serem amparo e exemplo, fonte
de carinho, amor, força e compreensão.

Aos grandes e verdadeiros amigos que tenho,
por tornar essa árdua caminhada mais suave,
em especial à Patrícia Osório.

Ao meu orientador, Flávio, por sempre acreditar
no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

Gratidão é uma palavra muito pequena frente a todo sentimento que sinto neste momento em que escrevo. É muito difícil agradecer apenas com palavras a todas as pessoas e entidades que me proporcionaram chegar até aqui, porém, deixo aqui meus sinceros agradecimentos.

À Deus, meu Pai Redentor, aos meus guias e protetores, por sempre me darem força, sabedoria, paciência e proteção durante esses dois anos. Obrigada Senhor por sua infinita bondade para comigo e por colocar tantas pessoas maravilhosas em meu caminho.

Agradeço aos meus pais, Rosângela e Pedro, por me proporcionarem amparo emocional e financeiro durante toda a minha vida, por serem exemplo de garra e determinação e principalmente por todo apoio. Ao meu irmão, Guilherme, por sempre acreditar em mim, e meu sobrinho Davi, por me inspirar com seu modo sonhador de ser. Quero agradecer ainda, todos os meus familiares, principalmente meus avós, Aparecida, Irene, José “Baté” (em memória) e Pedro (em memória), por depositarem em mim seus sonhos e esperança de um futuro melhor. Muito obrigada por estarem sempre comigo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Flávio Junior Caires, por toda orientação e conselhos, por acreditar no meu potencial, ser tão compreensivo e por me impulsionar sempre para fazer o meu melhor. Obrigada pela confiança que deposita em mim.

Quero agradecer também meus amigos, peças-chave para que todo o caminho percorrido seja mais leve e ameno. Muito obrigada aos amigos do laboratório Patrícia, Aniele, Carol Torquetti, Carol Gaglieri, Rafael Alarcon, Laura, Fayene, Ana Carina, Bruno, André, Richard e Geórgia, por toda ajuda em momentos difíceis, auxílio com análises e por todas as risadas e momentos de descontração. Aos amigos extra laboratório, João Henrique, Vanessa, Pamela, Murilo e Maria Carolina, por aguentarem meu mau-humor e reclamações, por me apoiarem incondicionalmente e por estarem sempre comigo, mesmo com a correria do dia a dia.

À Doutora Ana Carolina Kogawa por todos os ensinamentos, conselhos e disponibilidade para me ensinar tanto em tão pouco tempo, porém com muita dedicação e amor. Obrigada pela paciência e confiança.

Agradeço ao Prof. Dr. Gilbert Bannach (LATIG – Bauru), Prof. Dr. Massao Ionashiro (LATIG – Araraquara), Prof. Dr. Fenelon Martinho Lima Pontes (LDMFN – Bauru), Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho (LSOP – Bauru) por me concederem utilizar seus equipamentos para realizar minhas análises e aos seus alunos por estarem disponíveis e pelo auxílio com os equipamentos.

Agradeço à todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, pois só quem esteve perto sabe o quanto foi difícil, cheio de desafios e que ao mesmo tempo me fez crescer e amadurecer tanto. Realizar este trabalho e chegar até aqui, finalizando-o, é um momento muito sonhado e esperado por mim e por pessoas especiais em minha vida.

Por fim, quero agradecer aos órgãos de fomento CNPq, FAPESP e CAPES pela bolsa de mestrado e apoio financeiro durante a realização deste projeto de pesquisa.

“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito de baixo do céu: há tempo de nascer, tempo de morrer; tempo de plantar e tempo de colher. ”

(Eclesiastes 3:1-2)

RESUMO

Tendo em vista a necessidade de se melhorar as propriedades físico-químicas de fármacos por parte da indústria farmacêutica, a cocristalização atua como um novo método capaz de melhorar tais propriedades, dentre elas a solubilidade aquosa. Uma vez que o Ciprofloxacino (CIP) pertence à classe 4 do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, o que significa que o mesmo apresenta baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade em biomembranas, o presente trabalho descreve a síntese e caracterização dos cocristais deste antibiótico. Os coformadores ácido pirazinóico (APZ), ácido *p*-aminobenzóico (PABA), ácido nicotínico (ANC) e ácido isonicotínico (AINC) foram escolhidos, devido a possíveis estabelecimentos de síntons com o API. Os cocristais foram obtidos através de método mecanoquímico (moagem à seco e assistida por solvente), com o auxílio de um moinho de bolas. A caracterização dos cocristais foi realizada através das seguintes técnicas: calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria e análise térmica diferencial simultânea (TG-DTA), espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (IV) e difratometria de raios X do pó (DRXP). Através da análise térmica, espectroscópica e difratométrica foi possível verificar a formação de três cocristais e um sal, nas razões estequiométricas 1:1 (mol/mol), com e sem adição do solvente etanol. Além disso, foram construídos diagramas de fase binários, variando-se as razões molares entre API e coformador, afim de utilizar tal método para reafirmar a formação de cocristais. Um método de determinação analítica quantitativa do princípio ativo foi validado neste trabalho e um estudo da solubilidade dos cocristais formados entre o API e os ácidos nicotínico e isonicotínico foi realizado, verificando um aumento na solubilidade aquosa e em sistema tamponado de pH 6,8 para os cocristais em relação ao precursor CIP. Dessa forma, os cocristais formados foram capazes de uma melhoria nas propriedades físico-químicas do antibiótico utilizado nesse estudo.

Palavras-chave: Ciprofloxacino. Cocristal. Análise térmica.

ABSTRACT

In view of the need of improving physicochemical properties of drugs by the pharmaceutical industry, cocrystallization acts as a new method capable of improving such properties, among them the aqueous solubility. Since Ciprofloxacin (CIP) belongs to Class 4 of the Biopharmaceutics Classification System, which means that it has low aqueous solubility and low permeability in biomembranes, the present work describes the synthesis and characterization of the cocrystals of this antibiotic. The pyrazinoic (APZ), *p*-aminobenzoic (PABA), nicotinic (ANC) and isonicotinic (AINC) acids cofomers were chosen due to possible synthons establishments with the API. The cocrystals were obtained by mechanochemical method (dry milling and liquid-assisted grinding), with the aid of a ball mill. The characterization of the cocrystals was carried out using the following techniques: differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry and simultaneous differential thermal analysis (TG-DTA), infrared spectroscopy (IR) and powder X-ray diffractometry (PXRD). Through the thermal, spectroscopic and diffractometric analysis it was possible to verify the formation of three cocrystals and one salt, in the 1:1 (mol/mol) stoichiometric ratios with and without the addition of the ethanol. In addition, binary phase diagrams were constructed by varying the molar ratios between API and cofomer in order to use such a method to reaffirm the formation of cocrystal. A method of quantitative analytical determination of the drug was validated in this work and a study of the solubility of the cocrystals formed between the API and the nicotinic and isonicotinic acids was carried out, verifying an increase in the aqueous solubility and in a buffered system of pH 6.8, comparing the cocrystals with the precursor CIP. Thus, the formed cocrystals were capable of an improvement in the physicochemical properties of the antibiotic used in this study.

Keywords: Ciprofloxacin. Cocrystal. Thermal Analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO GERAL E OBJETIVOS

Figura 1.1 – Representação esquemática das estruturas das formas sólidas de APIs.	24
Figura 1.2 – Representação de algumas interações entre grupos funcionais.	26
Figura 1.3 – Número de publicações referentes à “cocrystal” nos últimos 15 anos.	27
Figura 1.4 – Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS).	28
Figura 1.5 – Quinolonas de primeira e segunda geração.	29
Figura 1.6 – Fórmula estrutural química do ciprofloxacino.	30
Figura 1.7 – Fórmulas estruturais dos coformadores utilizados neste estudo.	33

CAPÍTULO II – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COCRISTAIS DE CIPROFLOXACINO

Figura 2.1 – Curvas TG-DTA e DSC dos compostos puros e do sistema CIP-ANC.	41
Figura 2.2 – Espectros no IV dos compostos puros e do sistema CIP-ANC.	43
Figura 2.3 – Sugestão de formação de sinton supramolecular para o sistema CIP-ANC.	44
Figura 2.4 – Difrátogramas de DRXP dos compostos puros e do sistema CIP-ANC.	45
Figura 2.5 – Difrátogramas de DRXP e espectros no IV do sistema CIP-ANC (15Hz) aquecido em diferentes temperaturas.	46
Figura 2.6 – Curvas TG-DTA e DSC dos compostos puros e do sistema CIP-AINC.	47
Figura 2.7 – Espectros no IV dos compostos puros e do sistema CIP-AINC.	49
Figura 2.8 – Sugestão de formação de sinton supramolecular para o sistema CIP-AINC.	49
Figura 2.9 – Difrátogramas de DRXP dos compostos puros e do sistema CIP-AINC.	50
Figura 2.10 – Difrátogramas de DRXP e espectros no IV do sistema CIP-AINC / EtOH (15Hz) aquecido em diferentes temperaturas.	51
Figura 2.11 – Estudo da variação do tempo de moagem.	52
Figura 2.12 – Curvas TG-DTA e DSC dos compostos puros e do sistema CIP-APZ.	53
Figura 2.13 – Espectros no IV dos compostos puros e do sistema CIP-APZ.	54
Figura 2.14 – Difrátogramas de DRXP dos compostos puros e do sistema CIP-APZ.	56
Figura 2.15 – Difrátogramas de DRXP e espectros no IV do sistema CIP-APZ (30Hz) aquecido em diferentes temperaturas.	57
Figura 2.16 – Difrátogramas de DRXP e espectros no IV do sistema CIP-APZ / EtOH (30Hz) em temperatura ambiente e aquecido até 215°C.	58

Figura 2.17 – Curvas TG-DTA e DSC dos compostos puros e do sistema CIP-PABA.	58
Figura 2. 18 – Imagens registradas por DSC-fotovisual durante aquecimento da amostra de CIP-PABA (15 Hz).	60
Figura 2.19 – Espectros no IV dos compostos puros e do sistema CIP-PABA.	61
Figura 2.20 – Sugestão de formação de sal para o sistema CIP-PABA.	62
Figura 2.21 – Difratogramas de DRXP dos compostos puros e do sistema CIP-PABA.	63
Figura 2.22 – Difratogramas de DRXP e espectros no IV do sistema CIP-PABA (15Hz) aquecido em diferentes temperaturas.	64
Figura 2.23 – Diagrama de fase binário de CIP-ANC.	65
Figura 2.24 – Diagrama de fase binário de CIP-AINC.	66
Figura 2.25 – Diagrama de fase binário de CIP-PABA.	67

CAPÍTULO III – ADEQUAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO QUANTITATIVO

Figura 3.1 – Espectro de absorção no UV da solução de ciprofloxacino 4,0 µg mL ⁻¹ .	76
Figura 3.2 – Curva de Ringbom obtida pelo método espectrofotométrico.	76
Figura 3.3 – Curva analítica, equação da reta e coeficiente de correlação obtidos através do método proposto.	78
Figura 3.4 – Seletividade para o sistema CIP-AINC.	82
Figura 3.5 – Seletividade para o sistema CIP-ANC.	82
Figura 3.6 – Seletividade para o sistema CIP-APZ.	83
Figura 3.7 – Seletividade para o sistema CIP-PABA.	83

CAPÍTULO IV – ESTUDO DE SOLUBILIDADE

Figura 4.1 – Solubilidade do ciprofloxacino e seus cocristais em sistema aquoso e tampão pH 6,8 após 6, 12, 18 e 24 horas no shaker.	92
--	----

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO GERAL E OBJETIVOS

CAPÍTULO II – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COCRISTAIS DE CIPROFLOXACINO

Tabela 2.1 – Características distintivas de eutéticos e cocristais.....	37
Tabela 2.2 – Descrição da procedência e pureza dos reagentes utilizados, bem como suas respectivas siglas.....	38
Tabela 2.3 – Proporções e temperaturas utilizadas na construção do diagrama de fase binário de CIP-ANC.	65
Tabela 2.4 – Proporções e temperaturas utilizadas na construção do diagrama de fase binário de CIP-AINC.	66
Tabela 2.5 – Proporções e temperaturas utilizadas na construção do diagrama de fase de CIP-PABA.....	67

CAPÍTULO III – ADEQUAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO QUANTITATIVO

Tabela 3.1 – Parâmetros a serem considerados na validação analítica.....	71
Tabela 3.2 – Obtenção da curva de Ringbom.	72
Tabela 3.3 – Valores obtidos na construção da curva de Ringbom pelo método proposto, no comprimento de onda de 277 nm.....	77
Tabela 3.4 – Valores de absorbância determinados para a curva analítica.....	78
Tabela 3.5 – Valores obtidos para determinar a precisão do método.....	79
Tabela 3.6 – Valores obtidos para determinar a precisão entre analistas.	79
Tabela 3.7 – Valores obtidos para determinar a exatidão do método.....	79
Tabela 3.8 – Valores obtidos para a robustez na ausência de filtração.	80
Tabela 3.9 – Valores obtidos para a robustez realizando análises com o comprimento de onda máximo de 275 nm.....	80
Tabela 3.10 – Valores obtidos para a robustez utilizando uma solução de HCl 0,08 M.	80
Tabela 3.11 – Determinação do teor de ciprofloxacino nas amostras de cocrystal.....	84

CAPÍTULO IV – ESTUDO DE SOLUBILIDADE

Tabela 4.1 – Valores das absorvâncias de ciprofloxacino em diferentes solventes na concentração 4 µg mL ⁻¹	89
Tabela 4.2 – Solubilidade do ciprofloxacino após 6 horas de experimento.....	89
Tabela 4.3 – Solubilidade do ciprofloxacino após 12 horas de experimento.	89
Tabela 4.4 – Solubilidade do ciprofloxacino após 18 horas de experimento.	90
Tabela 4.5 – Solubilidade do ciprofloxacino após 24 horas de experimento.	90
Tabela 4.6 – Solubilidade do cocristal CIP-ANC após 6 horas de experimento.	90
Tabela 4.7 – Solubilidade do cocristal CIP-ANC após 12 horas de experimento.	90
Tabela 4.8 – Solubilidade do cocristal CIP-ANC após 18 horas de experimento.	90
Tabela 4.9 – Solubilidade do cocristal CIP-ANC após 24 horas de experimento.	91
Tabela 4.10 – Solubilidade do cocristal CIP-AINC após 6 horas de experimento.	91
Tabela 4.11 – Solubilidade do cocristal CIP-AINC após 12 horas de experimento.	91
Tabela 4.12 – Solubilidade do cocristal CIP-AINC após 18 horas de experimento.	91
Tabela 4.13 – Solubilidade do cocristal CIP-AINC após 24 horas de experimento.	91

ANEXO A – ATRIBUIÇÃO DE BANDAS DE INFRAVERMELHO PARA OS COMPOSTOS PUROS E SISTEMAS

Tabela A.1 – Atribuição das principais bandas para os compostos puros e o sistema CIP-ANC.	103
Tabela A.2 – Atribuição das principais bandas para os compostos puros e o sistema CIP-AINC.	103
Tabela A.3 – Atribuição das principais bandas para os compostos puros e o sistema CIP-APZ.....	103
Tabela A.4 – Atribuição das principais bandas para os compostos puros e o sistema CIP-ANC.	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°	Grau
°C	Grau Celsius
µg	Micrograma
µL	Microlitro
µm	Micrômetro
A _A	Absorbância da amostra
Abs.	Absorbância
A _{CIP}	Absorbância do ciprofloxacino
AINC	Ácido isonicotínico
ANC	Ácido nicotínico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	Princípio ativo farmacêutico, do inglês " <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> "
APZ	Ácido pirazinóico
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica, do inglês " <i>Biopharmaceutics Classification System</i> "
C _A	Concentração da amostra
C _c	Concentração de ciprofloxacino encontrado no cocrystal
C _{CIP}	Concentração de ciprofloxacino
CIP	Ciprofloxacino
cm	Centímetro
C _{Teórico}	Concentração teórica de ciprofloxacino no cocrystal
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
DRXP	Difratometria de raios X do pó
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DTA	Análise térmica diferencial
DTG	Termogravimetria derivada
EGA	Análise de gás liberado
EtOH	Etanol
FDA	do inglês " <i>Food and Drug Administration</i> "
g	Gramas
GRAS	Substâncias geralmente reconhecidas como seguras para consumo, do inglês " <i>Generally Regarded as Safe</i> "
HCl	Ácido clorídrico
Hz	Hertz
IV	Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho
J	Joule

K	Kelvin
kV	Quilovolts
L	Litro
M	Concentração molar (mol por litro)
mA	Miliampère
mg	Miligrama
min	Minutos
mL	Mililitro
mm	Milímetro
nm	Nanômetro
PABA	Ácido <i>p</i> -aminobenzóico ou ácido 4-aminobenzóico
pH	Potencial hidrogeniônico
R	Constante dos gases
R ²	Coeficiente de correlação
rpm	Rotação por minuto
T	Ponto de fusão da mistura binária
T%	Teor percentual
T ₀	Temperatura de fusão do composto puro
TG	Termogravimetria
TG-DTA	Termogravimetria e Análise térmica diferencial simultânea
TMA	Análise termomecânica
T _{onset}	Temperatura onset
T _{pico}	Temperatura de pico
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Espectrofotometria na região do ultravioleta e visível
x	Fração molar de um componente na mistura
α	do alfabeto grego <i>alpha</i>
Δ	Varição (do alfabeto grego <i>delta</i>)
ΔH_0	Calor de fusão do composto puro
θ	Ângulo de difração de raios X (do alfabeto grego <i>theta</i>)
λ	Comprimento de onda (do alfabeto grego <i>lambda</i>)
π	do alfabeto grego <i>pi</i>
$\Delta m_{\text{Calc.}}$	Varição de massa calculada teoricamente
Δm_{TG}	Varição de massa obtida experimentalmente pela curva TG

SUMÁRIO

1. CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO GERAL E OBJETIVOS	22
1.1. INTRODUÇÃO GERAL	23
1.1.1. Agências regulamentadoras	27
1.1.2. A história das quinolonas	28
1.1.3. Ciprofloxacino	30
1.1.4. Cocristais de ciprofloxacino	31
1.1.5. Coformadores	32
1.2. OBJETIVOS	34
1.2.1. Objetivos Gerais.....	34
1.2.2. Objetivos Específicos	34
2. CAPÍTULO II – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COCRISTAIS DE CIPROFLOXACINO	35
2.1. INTRODUÇÃO	36
2.2. MATERIAIS E MÉTODOS	38
2.2.1. Síntese dos cocristais.....	38
2.2.2. Caracterização dos compostos obtidos.....	39
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
2.3.1. Sistema Ciprofloxacino-Ácido nicotínico (CIP-ANC)	41
2.3.2. Sistema Ciprofloxacino-Ácido isonicotínico (CIP-AINC).....	47
2.3.3. Sistema Ciprofloxacino-Ácido pirazinóico (CIP-APZ).....	52
2.3.4. Sistema Ciprofloxacino-Ácido <i>p</i> -aminobenzóico (CIP-PABA)	58
2.3.5. Diagramas de fase binários	64
2.4. CONCLUSÃO	68
3. CAPÍTULO III – ADEQUAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO QUANTITATIVO	69
3.1. INTRODUÇÃO	70
3.2. METODOLOGIA	71
3.2.1. Método.....	71
3.2.2. Curva de Ringbom	72
3.2.3. Obtenção da curva analítica	73
3.2.4. Determinação de ciprofloxacino em cocristais farmacêuticos.....	73
3.2.5. Validação	74
3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	75
3.4. CONCLUSÃO	85

4. CAPÍTULO IV – ESTUDO DE SOLUBILIDADE	86
4.1. INTRODUÇÃO	87
4.2. METODOLOGIA	88
4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	89
4.4. CONCLUSÃO	93
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	94
REFERÊNCIAS	96
ANEXO A – ATRIBUIÇÃO DE BANDAS DE INFRAVERMELHO PARA OS COMPOSTOS PUROS E SISTEMAS	103

1. CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO GERAL E OBJETIVOS

1.1. INTRODUÇÃO GERAL

O processo de introduzir um novo fármaco na área terapêutica é bastante oneroso e longo, com duração de cerca de doze anos em média, com pequena probabilidade de sucesso. De cada cem mil novos compostos descobertos, apenas duzentos e cinquenta são submetidos aos ensaios pré-clínicos e, apenas cinco entram em ensaios clínicos. Estima-se que apenas uma molécula chegue ao mercado ao final do processo e, para isso, deve ser segura, eficaz e/ou capaz de melhorar a qualidade de vida dos pacientes (FERREIRA et al., 2009).

Mesmo após a fase de comercialização, um princípio ativo farmacêutico (API, do inglês "*Active Pharmaceutical Ingredient*") continua sendo alvo de pesquisas, cujo objetivo é a melhoria de suas propriedades físico-químicas, principalmente, a sua solubilidade e as taxas de dissolução em água, uma vez que a água atua como solvente nos sistemas biológicos. No campo farmacêutico, a melhoria de tais propriedades é um desafio. A solubilidade e a taxa de dissolução são fatores chave na determinação da biodisponibilidade do fármaco e da eficácia ou atividade do fármaco (KOTBANTAO; CHAROENCHAITRAKOOL, 2017).

Atualmente, aproximadamente 60% dos fármacos são pouco solúveis em água, resultando assim em problemas relacionados com a sua dissolução, biodisponibilidade inconsistente e conseqüente eficácia imprecisa para pacientes, principalmente quando da administração oral de tais medicamentos. Deste modo, foram desenvolvidas muitas abordagens para modificar estes fármacos preparando-se as suas formas multicomponentes, tais como sais, cocristais, polimorfos, hidratos e solvatos (BLAGDEN et al., 2007; BOLLA; SANPHUI; NANGIA, 2013; CHADHA et al., 2016; ISSA, 2011; KOTBANTAO; CHAROENCHAITRAKOOL, 2017). Essas abordagens foram obtidas com base no conhecimento de que as propriedades físico-químicas de um sólido dependem fortemente da disposição e das interações intermoleculares não covalentes entre as moléculas embutidas no cristal ou na estrutura de estado sólido amorfo (ARENAS-GARCÍA et al., 2017). Algumas dessas abordagens são apresentadas na Figura 1.1.

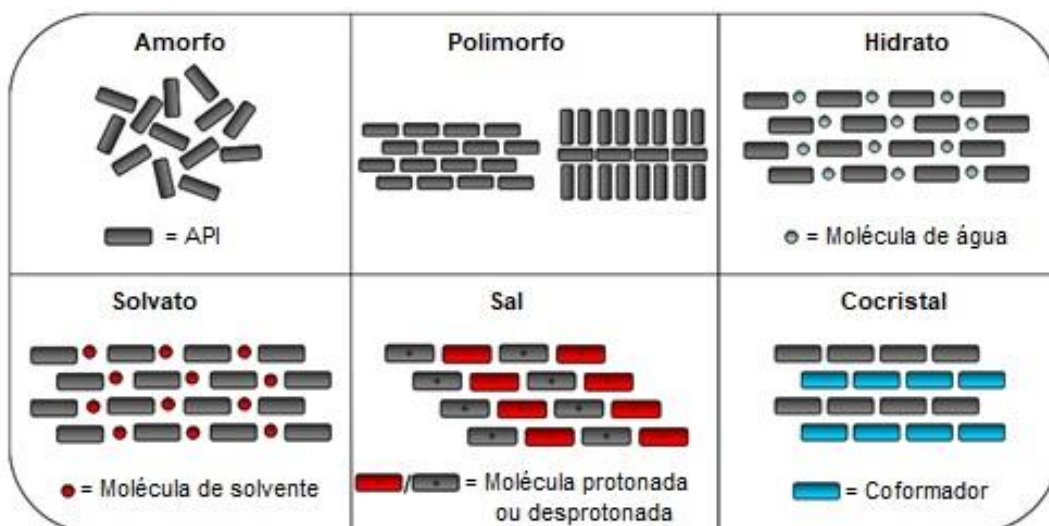


Figura 1.1 – Representação esquemática das estruturas das formas sólidas de APIs.

Fonte: Adaptado de Issa (2011, p. 18)

Recentemente, a estratégia de cocrystalização tem sido aplicada para alterar as propriedades físico-químicas do princípio ativo farmacêutico, como ponto de fusão, estabilidade, solubilidade, taxa de dissolução e biodisponibilidade, sem afetar suas propriedades farmacológicas (KOTBANTAO; CHAROENCHAITRAKOOL, 2017), além de melhorar outras propriedades essenciais para os APIs como fluidez, compressibilidade e higroscopicidade (QIAO et al., 2011). Para os pacientes, as melhorias nas propriedades físico-químicas podem trazer benefícios desde um melhor conforto durante a ingestão, quanto a diminuição de possíveis efeitos adversos (FERREIRA; PERPETUO; BANNACH, 2015).

Um cocrystal farmacêutico pode ser definido como uma estrutura cristalina multicomponente composta por API e coformador em uma razão estequiométrica definida e ligados por interações não-iônicas e não-covalentes, predominantemente por ligações de hidrogênio (KOTBANTAO; CHAROENCHAITRAKOOL, 2017). Os componentes de cocrystal são reagentes moleculares neutros que são sólidos à temperatura ambiente (QIAO et al., 2011).

No preparo de cocrystal farmacêuticos, geralmente são empregados como coformadores moléculas farmacêuticamente aceitáveis (frequentemente os membros da lista GRAS (Substâncias geralmente reconhecidas como seguras para consumo, do inglês “*Generally Regarded as Safe*”), flavonoides, nutracêuticos, conservantes, vitaminas, minerais, excipientes, aminoácidos, biomoléculas e outros APIs), os candidatos adequados são selecionados usando

os princípios de engenharia de cristais (ARENAS-GARCÍA et al., 2017; QIAO et al., 2011; THAKURIA et al., 2013).

A engenharia de cristais pode ser definida como uma aplicação dos conceitos de química supramolecular ao estado sólido. Os cocristais são construídos a partir de interações intermoleculares tais como forças de van der Waals, interações de empilhamento π - π e ligação de hidrogênio (QIAO et al., 2011).

Os sítions supramoleculares são de grande importância na engenharia de cristais porque além de serem uma representação modular do reconhecimento primário entre os grupos funcionais, também são considerados como uma força motriz para a cocrystalização, desempenhando um papel significativo ao planejar estratégias de formação de cocristais (BLAGDEN et al., 2007; STEPANOVSKY et al., 2015). Sítions são unidades estruturais que contêm toda a informação geométrica e química inerente a tal reconhecimento (MUKHERJEE et al., 2013). O termo “sítions supramoleculares” introduzido por Desiraju (DESIRAJU, 1995) é definido como “unidades estruturais dentro de supermoléculas que podem ser formadas e/ou reunidas por operações sintéticas conhecidas ou concebíveis, envolvendo interação intermolecular”. De forma resumida, os sítions supramoleculares são arranjos espaciais das interações intermoleculares. A ligação de hidrogênio formada entre dois grupos funcionais idênticos, como dois ácidos carboxílicos na Fig. 1.2 (1) ou dois grupos amida na Fig. 1.2 (3) são denominadas homossítions. Alguns heterossítions também são mostrados na Figura 1.2, tal como ácido carboxílico-piridina na Fig. 1.2 (2), ácido carboxílico-amida na Fig. 1.2 (4) e álcool-éter na Fig. 1.2 (5) (QIAO et al., 2011).

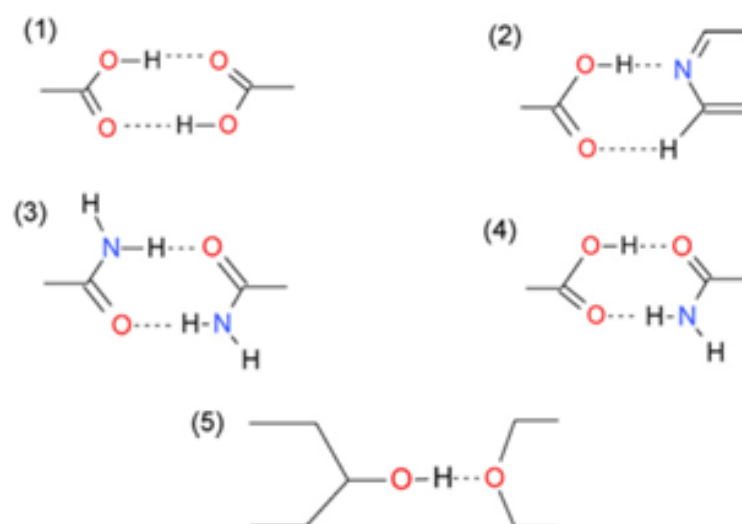


Figura 1.2 – Representação de algumas interações entre grupos funcionais.

Fonte: Adaptado de Qiao (2011, p. 2)

Análises dos tipos de interações que podem gerar os síntons, permitem correlacionar quais coformadores podem ser mais adequados para formação de um cocrystal (RAUBER, 2013).

Ao longo das duas últimas décadas, cocrystalis têm chamado a atenção significativa por parte da indústria farmacêutica, e um grande número dos chamados cocrystalis farmacêuticos têm sido preparados e estudados. Isso pode ser confirmado através da Figura 1.3, que mostra o número crescente de publicações referentes ao termo “cocrystal” nos últimos 15 anos, em uma busca realizada na base de dados SciFinder Scholar.

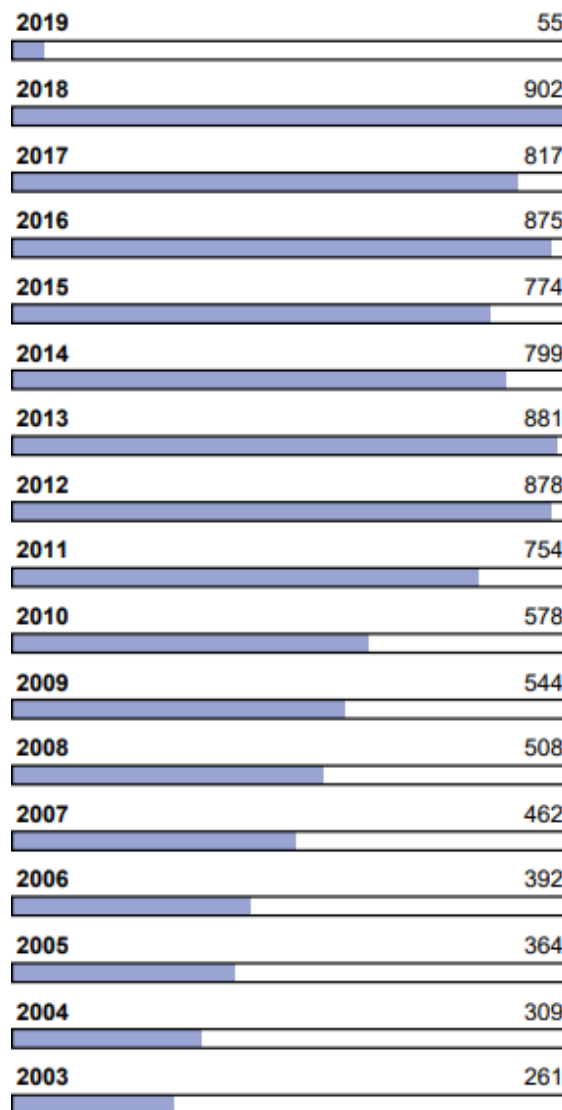


Figura 1.3 – Número de publicações referentes à “cocrystal” nos últimos 15 anos.

Fonte: Retirado da base de dados SciFinder Scholar (acesso em 07/01/2019)

1.1.1. Agências regulamentadoras

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS, do inglês “*Biopharmaceutics Classification System*”) é uma ferramenta útil para a tomada de decisões no desenvolvimento de formulações do ponto de vista biofarmacêutico. O Sistema de Classificação Biofarmacêutica e a orientação correspondente emitida pela Food and Drug Administration (FDA) classificam as substâncias medicamentosas em 4 grupos com base na solubilidade aquosa e na permeabilidade da membrana intestinal, conforme pode ser visto na Figura 1.4 (AMIDON et al., 1995; KAWABATA et al., 2011; TSUME et al., 2014).

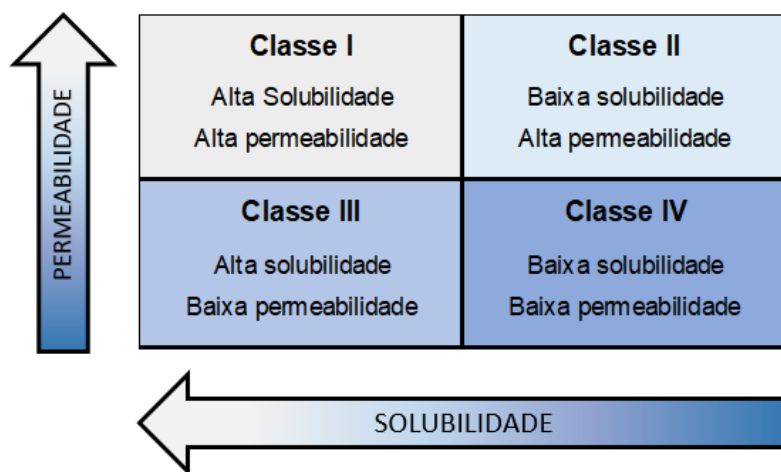


Figura 1.4 – Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS).

Fonte: Adaptado de Amidon et al (1995, p. 417)

Existem agências reguladoras que são responsáveis pelo monitoramento dos medicamentos presentes no mercado. Tais agências possuem a autoridade de introduzir e/ou retirar medicamentos do mercado, buscando qualidade, eficácia e segurança (FERREIRA et al., 2009).

A FDA que é a agência reguladora dos Estados Unidos da América e é referência em todo o mundo, faz o controle de alimentos, suplementos alimentares, cosméticos, medicamentos, materiais biológicos, equipamentos médicos e produtos derivados do sangue humano (FERREIRA et al., 2009).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criada em 1999. Sua finalidade é promover a proteção da saúde populacional por meio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, incluindo os ambientes, processos, insumos e tecnologias relacionados a eles (FERREIRA et al., 2009).

1.1.2. A história das quinolonas

Em 1962, um subproduto da síntese da cloroquina levou à síntese do ácido nalidíxico (Figura 1.5), a primeira quinolona utilizada comercialmente. O ácido nalidíxico caracteriza-se por ser um antibiótico sintético derivado da 1,8-naftiridina, com modesta atividade contra microrganismos Gram-negativos, baixa contra Gram-positivos e nula contra *Pseudomonas aeruginosa*. Devido à sua baixa absorção oral e alta concentração na urina, seu uso terapêutico foi restringido ao tratamento de infecções urinárias (BARLOW, 1963; DE SOUZA, 2005; LESHER et al., 1962).

O interesse em encontrar compostos com maior atividade levou à síntese de vários derivados, entre eles os ácidos oxolínico e pipemídico e o cinoxacino, análogos estruturais do ácido nalidíxico, e que apresentaram uma pequena vantagem terapêutica em comparação ao precursor (DE SOUZA, 2005).

Na década de 1980, após intensas pesquisas realizadas a partir das primeiras quinolonas, originaram as denominadas quinolonas de segunda geração, as fluorquinolona, que diferem das anteriores por conterem a combinação de um átomo de flúor e um grupo piperazinil. O norfloxacino se destacou por ser a primeira quinolona fluorada de uso humano e pela alta atividade contra bactérias Gram-negativas, ação contra *Pseudomonas aeruginosa* e outros organismos Gram-positivos. Foram sintetizadas muitas outras fluoroquinolonas as quais variam nas substituições feitas no núcleo central, que lhes conferem características farmacocinéticas e de atividade antimicrobiana diferenciada entre si, permitindo a sua classificação por gerações. Basicamente, as quinolonas podem ser classificadas em quatro gerações, sendo a primeira e segunda geração são apresentadas na Figura 1.5 (DE SOUZA, 2005).

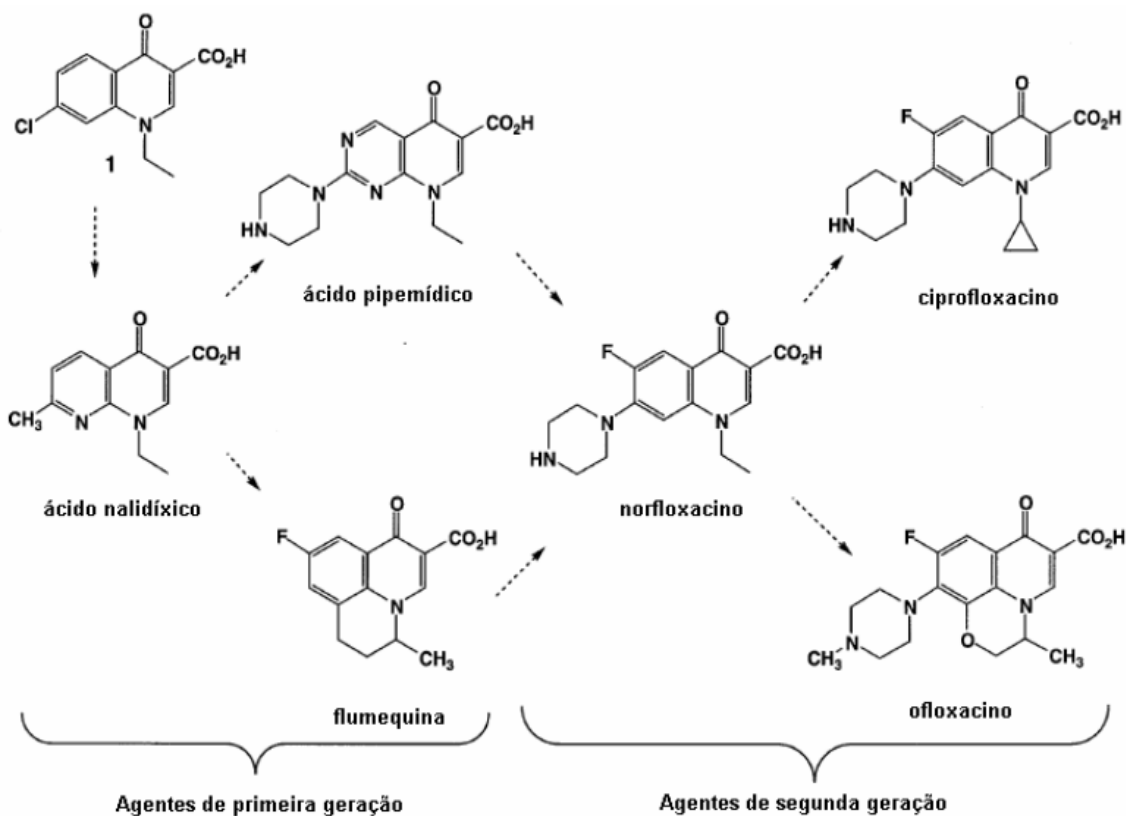


Figura 1.5 – Quinolonas de primeira e segunda geração.

Fonte: Cazedey (2009, p. 6)

1.1.3. Ciprofloxacino

O ciprofloxacino (CIP) ou ácido 1-ciclopropil-6-flúor-1,4-diidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolona carboxílico, Fig. 1.6, é uma fluorquinolona de segunda geração aprovada pela FDA em 1987, e está disponível em diversas formas farmacêuticas. Este fármaco é a fluorquinolona mais amplamente prescrita no mundo, seguida pelo ofloxacino, além de estar registrado que o consumo oral do ciprofloxacino aumentou em 30% nos últimos anos (ANDREU; BLASCO; PICÓ, 2007; DE SOUZA, 2005; YI et al., 2017).

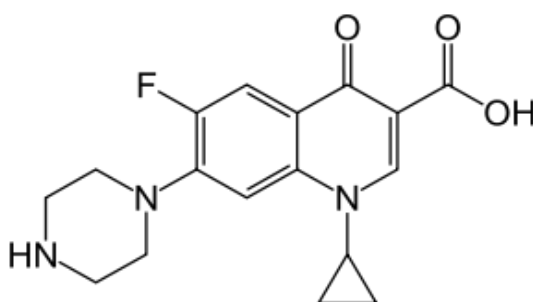


Figura 1.6 – Fórmula estrutural química do ciprofloxacino.

Fonte: Elaborado pela autora.

É considerado um antibiótico de amplo espectro, largamente utilizado na prevenção e controle de doenças em humanos e animais. É comumente utilizado no tratamento de doenças como faringite, sinusite e dores de ouvido, bem como doenças respiratórias como pneumonia e bronquite, além de infecções urinárias, gastrointestinais e na pele (VELLA et al., 2015; YI et al., 2017).

O ciprofloxacino apresenta amplo espectro de ação, com alta atividade contra espécies de bactérias Gram-negativas, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*. Mostra-se também moderadamente eficaz contra microrganismos Gram-positivos. Os anaeróbios são, em geral, menos sensíveis. Esta fluorquinolona apresenta rápida ação bactericida, pois pode afetar as enzimas DNA-girase (topoisomerase II) e topoisomerase IV, impedindo a replicação do DNA e levando a morte celular bacteriana (DE SOUZA, 2005; GALANI et al., 2014; MESALLATI; MUGHEIRBI; TAJBER, 2016; YI et al., 2017).

Embora o ciprofloxacino seja um antibiótico muito prescrito e com grande interesse comercial, é caracterizado como um composto pertencente à classe 4 do BCS, o que significa que esse API apresenta dificuldade para atravessar biomembranas e é pouco solúvel em água (BREDA et al., 2009; LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004; REDDY et al., 2011).

1.1.4. Cocristais de ciprofloxacino

Ainda são poucos os trabalhos encontrados na literatura sobre a preparação de cocristais de ciprofloxacino, entretanto esses estudos podem auxiliar na obtenção de novos cocristais deste API, visando melhorar suas propriedades físico-químicas. Abaixo descrevemos alguns trabalhos encontrados sobre a preparação de sais e cocristais desta fluorquinolona.

Reddy e colaboradores (REDDY et al., 2011) descreveram a preparação de seis novos sais dos antibióticos norfloxacino e ciprofloxacino com ácidos carboxílicos a partir da mistura estequiométrica dos APIs e os ácidos com posterior cristalização em solventes ou mistura de solventes. Cinco destes sais foram obtidos na forma de hidratos, com diferentes teores de água. Estes sais se mostraram mais solúveis e exibiram rápida dissolução em água pura e em tampão fosfato do que os fármacos puros, mas a ordem é invertida em meio ácido. Além disso, os sais se mostraram quimicamente estáveis nas condições da medida de dissolução, enquanto que o norfloxacino puro apresentou transformações de fase para o hidrato de norfloxacino no fim do experimento.

O primeiro cocrystal relatado na literatura entre duas fluoroquinolonas foi descrito por Vitorino e colaboradores (VITORINO et al., 2013). Em seu trabalho, os autores descreveram a síntese de um cocrystal entre ciprofloxacino (CIP) e norfloxacino (NOR), em quantidades estequiométricas, dando origem a um cocrystal com ponto de fusão intermediário ao de seus precursores isolados. O cocrystal apresenta uma unidade assimétrica composta por 3 formas zwitteriônicas independentes (A, B e C), unidas por ligações de hidrogênio em um arranjo de “prisma triangular”, com contribuições de CIP, NOR e moléculas de água. Segundo os autores, a presença de água em sua estrutura foi confirmada por dos dados de termogravimetria (TG). A formação do cocrystal entre estas duas fluoroquinolonas foi confirmada através dos dados experimentais coletados, uma vez que a amostra apresentou propriedades físico-químicas diferentes de seus precursores, ciprofloxacino e norfloxacino (SHEN et al., 1989).

Em seu trabalho, Martínez-Alejo e colaboradores (MARTÍNEZ-ALEJO et al., 2014) descreveram a formação dos cocristais de sais de cloridrato de ciprofloxacino e de moxifloxacino com o coformador ácido 4-hidroxibenzoico, ambos na razão estequiométrica 1:1. Segundo os autores, a nova fase sólida

pode ser formada por diferentes metodologias como moagem assistida por solvente, cristalização por evaporação de solvente, transformação de fase mediada por solução e processo de cristalização. Eles relataram que análises das estruturas cristalinas dos cocristais revelaram variações significativas nas interações supramoleculares entre os compostos iônicos nestes sólidos devido a incorporação do ácido 4-hidroxibenzóico. A cocrystalização do cloridrato de ciprofloxacino levou à formação de um sólido com solubilidade e taxa de dissolução menores do que o composto de partida. Por outro lado, o cocrystal formado pelo moxifloxacino apresentou uma tendência oposta, tendo uma melhora no desempenho biofarmacêutico quando comparado ao sal de cloridrato de moxifloxacino inicial.

1.1.5. Coformadores

Como já descrito anteriormente, os coformadores, são substâncias consideradas seguras para o consumo humano, que fazem papel importante na cocrystalização, pois são os formadores de supramoléculas com o API, exibindo grupos funcionais compatíveis com o mesmo. Sendo assim, para este trabalho, foram escolhidos como coformadores os compostos: ácido *para*-aminobenzóico (PABA), ácido pirazinóico (APZ), ácido nicotínico (ANC) e ácido isonicotínico (AINC), apresentados na Figura 1.7.

O ácido 4-aminobenzóico ou *p*-aminobenzóico (PABA), é um sólido branco-amarelado que possui fórmula e peso molecular igual à $C_7H_7NO_2$ e $137,14 \text{ g mol}^{-1}$, respectivamente. Este composto também é conhecido como vitamina B₁₀, não sintetizado pelo corpo humano e que pode ser encontrado em alimentos, além de ser amplamente utilizado como bloqueador de radiação UV. No organismo humano, é necessário para a síntese do ácido fólico (AKBEROVA, 2002; TEIXEIRA et al., 2016).

O ácido pirazinóico ou ácido 2-pirazinocarboxílico (APZ) é o produto da bioconversão da pirazinamida pela enzima pirazinamidase, o qual é considerado a forma ativa com atividade contra *Mycobacterium tuberculosis*. Com fórmula molecular $C_5H_4N_2O_2$, este ácido é comercialmente disponível, estável, solúvel em água e que exibe uma rica química de coordenação, sendo amplamente utilizado na preparação de diferentes complexos metálicos, polímeros de coordenação ou estruturas metal-orgânicas (BARSZCZ et al., 2012; ETAIW; EL-

BENDARY, 2018; FERNANDES; FELLI, 2009; KIRILLOV; SHUL'PIN, 2013; MINIYAR; MOKALE; MAKHIJA, 2017).

Também conhecido como niacina ou vitamina B₃, o ácido nicotínico (ANC) é um importante componente biológico para o corpo humano, uma vez que este é o produto de degradação do triptofano. É uma vitamina solúvel em água que participa de mais de 50 funções metabólicas, todas as quais são importantes na liberação da energia dos carboidratos. Além disso, em doses altas é capaz de diminuir os níveis de colesterol no plasma humano (CARLSON, 2005; PAUCEAN et al., 2010; SOMPHON; HALLER, 2013).

Isômero do ácido nicotínico, o ácido isonicotínico (AINC) também é utilizado na formação de cocristais. Quimicamente é o ácido piridina-4-carboxílico, amplamente utilizado como um reagente anticorrosivo e aditivo alimentar, além de ser um importante intermediário de síntese da droga isoniazida, que tem atividade antituberculosa (ABRAHAM; ACREE, 2013; SOMPHON; HALLER, 2013; ZHAO et al., 2017)

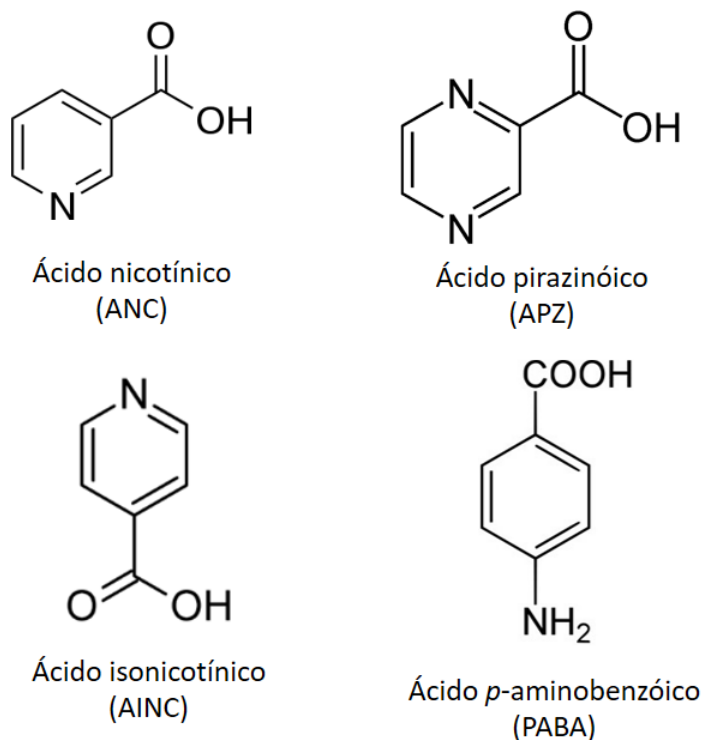


Figura 1.7 – Fórmulas estruturais dos coformadores utilizados neste estudo.

Fonte: Elaborado pela autora.

Desta forma, este trabalho visou o estudo da formação dos cocristais farmacêuticos sintetizados entre o antibiótico ciprofloxacino, devido sua baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade em membranas intestinais,

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A baixa solubilidade e taxa de dissolução aquosa por parte dos fármacos tem chamado a atenção da indústria farmacêutica, uma vez que novas abordagens de formas multicomponentes, tais como cocrystalis, sais, e solvatos, têm sido desenvolvidas. Como citado neste trabalho, os cocrystalis podem ser definidos como sendo uma estrutura cristalina multicomponente, formada entre API e coformador sob uma razão estequiométrica definida, na qual estas moléculas estão unidas por interações não-iônicas e não-covalente, principalmente por ligações de hidrogênio.

Desta forma, esta dissertação trouxe, de forma detalhada, a síntese dos cocrystalis de ciprofloxacino, um antibiótico muito utilizado no mundo, porém que apresenta baixa solubilidade aquosa e permeabilidade em membranas intestinais. Os coformadores foram escolhidos com base nos princípios de engenharia de cristais, aplicando-se os conceitos de química supramolecular ao estado sólido, visando a formação de síntons supramoleculares.

Com relação aos resultados aqui apresentados, pôde-se verificar que a síntese mecanoquímica foi efetiva na formação do sal e dos cocrystalis. A utilização do etanol, que atuou como catalisador da reação, e o estresse térmico provocado nas amostras favoreceram o processo de cocrystalização. Além disso, foi podido verificar que as análises de caracterização confirmaram a obtenção dos produtos, fornecendo informações térmicas e estruturais tanto das matérias primas quanto das misturas.

Uma vez que os produtos foram sintetizados e caracterizados, buscou-se avaliar se, conforme esperado e relatado na literatura, os cocrystalis e sal haviam provocado uma melhora na solubilidade aquosa do princípio ativo, ciprofloxacino. Assim, para determinar e quantificar o API, e posteriormente determinar sua solubilidade, foi necessário a utilização de um método analítico validado.

Conseqüentemente, conforme mencionado, foi realizada a modificação e adequação, baseada em métodos descritos na literatura, que exigiu, então, a sua validação.

A validação do método analítico quantitativo para determinação de ciprofloxacino em cocrystalis se deu de forma eficiente e adequada, seguindo-se os critérios exigidos pela ANVISA. O método proposto apresentou-se preciso,

exato, linear, robusto e seletivo. Através da seletividade e recuperação foi possível concluir que o método era ideal apenas na determinação de CIP para os sistemas contendo os coformadores ANC e AINC, em contrapartida que os produtos que continham os coformadores PABA e APZ, estes apresentaram absorção na mesma região que o API, resultando um valor falso na determinação quantitativa do analito.

Com o método analítico validado, for então realizado o ensaio de solubilidade para os cocrystal sintetizados com ANC e AINC. Através do estudo de solubilidade foi possível verificar uma melhora significativa desta propriedade físico-química, em cerca de 20 vezes em sistema aquoso para os cocrystal CIP-ANC e CIP-AINC, quando comparados com o API. As amostras em solução de tampão fosfato pH 6,8 também apresentaram um aumento na solubilidade, em torno de 1,5 e 2,5 vezes para as amostras contendo ANC e AINC, respectivamente.

Vale ressaltar ainda, que o estudo de solubilidade realizado possibilitou observar os efeitos “spring” e “parachute”, respectivamente, uma vez que a dissociação do cocrystal em solução aquosa provocou a rápida transformação do ciprofloxacino em um composto de comportamento similar à um sólido amorfo, apresentando assim um aumento significativo em sua solubilidade aquosa, além disso, ocorreu a lenta transformação do fármaco amorfo em sua fase cristalina estável, garantindo a manutenção no pico de solubilidade apresentado pelo composto.

REFERÊNCIAS

AAKERÖY, C. B. et al. Cyanophenylloximes: Reliable and versatile tools for hydrogen-bond directed supramolecular synthesis of cocrystals. **Crystal Growth and Design**, v. 6, n. 4, p. 1033–1042, 2006.

ABRAHAM, M. H.; ACREE, W. E. On the solubility of nicotinic acid and isonicotinic acid in water and organic solvents. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 61, p. 74–78, 2013.

AKBEROVA, S. I. New Biological Properties of p -Aminobenzoic Acid. **Biology Bulletin of the Russian Academy of Sciences**, v. 29, n. 4, p. 390–393, 2002.

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

AMARANTE JUNIOR, O. P. et al. VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS: uma breve revisão. **Cadernos de Pesquisa**, v. 12, n. 1/2, p. 116–131, 2001.

AMIDON, G. L. et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of in vitro Drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413–420, 1995.

ANDREU, V.; BLASCO, C.; PICÓ, Y. Analytical strategies to determine quinolone residues in food and the environment. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 26, n. 6, p. 534–556, 2007.

ANVISA. **Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 166, de 24 de Julho de 2017** Ministério da Saude, 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401>

AOAC. Association of Official Analytical Chemists. Appendix F : Guidelines for Standard Method Performance Requirements. **Official Methods of Analysis of AOAC International**, p. 1–17, 2016.

ARENAS-GARCÍA, J. I. et al. Interrelation of the dissolution behavior and solid-state features of acetazolamide cocrystals. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 299–308, 2017.

ASSALI, M. et al. Facile Synthesis of Ciprofloxacin Prodrug Analogues to Improve its Water Solubility and Antibacterial Activity. **ChemistrySelect**, v. 1, n. 6, p. 1132–1135, 2016.

BABU, N. J.; NANGIA, A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. **Crystal Growth and Design**, v. 11, n. 7, p. 2662–2679, 2011.

BARLOW, A. M. Nalidixic Acid In Infections Of Urinary Tract : Laboratory and clinical investigations. **British Medical Journal**, v. 2, n. 5368, p. 1308–1310,

1963.

BARSZCZ, B. et al. Cadmium(II) and calcium(II) complexes with N,O-bidentate ligands derived from pyrazinecarboxylic acid: Thermal data and crystal structure correlation. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 108, n. 3, p. 971–978, 2012.

BLAGDEN, N. et al. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 617–630, 2007.

BOLLA, G.; SANPHUI, P.; NANGIA, A. Solubility advantage of tenoxicam phenolic cocrystals compared to salts. **Crystal Growth and Design**, v. 13, n. 5, p. 1988–2003, 2013.

BREDA, S. A. et al. Solubility behavior and biopharmaceutical classification of novel high-solubility ciprofloxacin and norfloxacin pharmaceutical derivatives. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 371, n. 1–2, p. 106–113, 2009.

CARLSON, L. A. Nicotinic acid: The broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. **Journal of Internal Medicine**, v. 258, n. 2, p. 94–114, 2005.

CAZEDEY, E. C. L. **Análise químico-farmacêutica de cloridrato de ciprofloxacino em solução oftálmica**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2009.

CAZEDEY, E. C. L.; SALGADO, H. R. N. Spectrophotometric Determination of Ciprofloxacin Hydrochloride in Ophthalmic Solution. **Advances in Analytical Chemistry**, v. 2, n. 6, p. 74–79, 2012.

CHADHA, R. et al. Ciprofloxacin Hippurate Salt: Crystallization Tactics, Structural Aspects, and Biopharmaceutical Performance. **Crystal Growth and Design**, v. 16, n. 9, p. 4960–4967, 2016.

CHERUKUVADA, S.; NANGIA, A. Eutectics as improved pharmaceutical materials: Design, properties and characterization. **Chemical Communications**, 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**, v. 6, n. 3, p. 531–541, 2014.

CHOI, J. M. et al. Solubility and bioavailability enhancement of ciprofloxacin by induced oval-shaped mono-6-deoxy-6-aminoethylamino- β -cyclodextrin. **Carbohydrate Polymers**, v. 163, p. 118–128, 1 maio 2017.

DE SOUZA, M. V. N. New fluoroquinolones: a class of potent antibiotics. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, 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**, v. 100, p. 51–66, 2016.

DESIRAJU, G. R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering— A New Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 34, n. 21, p. 2311–2327, 1995.

DO NASCIMENTO, A. L. C. S. et al. Thermal behaviour of nicotinic acid, sodium nicotinate and its compounds with some bivalent transition metal ions. **Thermochimica Acta**, v. 575, p. 212–218, 2014.

ETAIW, S. E. DIN H.; EL-BENDARY, M. M. Crystal structure, characterization and catalytic activities of Cu(II) coordination complexes with 8-hydroxyquinoline and pyrazine-2-carboxylic acid. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 32, n. 4, p. 1–14, 2018.

FEREJA, T. H.; SEIFU, M. F.; MOLA, T. Y. UV Visible Spectrophotometric Method Development and Quantification of Ciprofloxacin in Tablets Dosage Form. **American Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 2, n. 1, p. 1–8, 2015.

FERNANDES, J. P. DOS S.; FELLI, V. M. A. Evaluation of the influence of base and alkyl bromide on synthesis of pyrazinoic acid esters through factorial design. **Química Nova**, v. 32, n. 9, p. 2464–2466, 2009.

FERREIRA, F. G. et al. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia**, p. 14–24, 2009.

FERREIRA, L. T.; PERPETUO, G. L.; BANNACH, G. Estudo do comportamento térmico do cocristal de cetoprofeno com ácido salicílico obtido pelo método mecanoquímico. **Brazilian Journal of Thermal Analysis**, v. 7, p. 19–22, 2015.

FRIŠČIĆ, T. et al. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. **CrystEngComm**, v. 11, n. 3, p. 418–426, 2009.

GALANI, A. et al. Synthesis, crystal structure and characterization of three novel copper complexes of Levofloxacin. Study of their DNA binding properties and biological activities. **Inorganica Chimica Acta**, v. 423, p. 207–218, nov. 2014.

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

GIRON, D. Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, n. 1, p. 37–60, 2001.

GOWENLOCK, C. E. et al. Copper-complexed isonicotinic acid functionalized aluminum oxide nanoparticles. **Main Group Chemistry**, v. 15, n. 1, p. 1–15, 2015.

GUMMADI, S. et al. Development and validation of UV spectroscopic methods for simultaneous estimation of ciprofloxacin and tinidazole in tablet formulation. **International Current Pharmaceutical Journal**, v. 1, n. 10, p. 317–321, 2012.

IONASHIRO, M.; CAIRES, F. J.; GOMES, D. J. C. **Giolito: fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial / calorimetria exploratória diferencial**. 2. ed. São Paulo: Giz editorial e Livraria Ltda., 2014.

ISSA, N. **Towards more Efficient Screening of Pharmaceutical Cocrystals**. [s.l.] University College London, 2011.

JOVER, J.; BOSQUE, R.; SALES, J. QSPR prediction of pKa for benzoic acids in different solvents. **QSAR and Combinatorial Science**, v. 27, n. 5, p. 563–581, 2008.

KAWABATA, Y. et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 420, n. 1, p. 1–10, 2011.

KIRILLOV, A. M.; SHUL'PIN, G. B. Pyrazinecarboxylic acid and analogs: Highly efficient co-catalysts in the metal-complex-catalyzed oxidation of organic compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 257, n. 3–4, p. 732–754, 2013.

KOCZOŃ, P. et al. Experimental and theoretical IR and Raman spectra of picolinic, nicotinic and isonicotinic acids. **Journal of Molecular Structure**, v. 655, n. 1, p. 89–95, 2003.

KOGAWA, A. C. **Análise químico-farmacêutica de hclato de doxiciclina em comprimidos e de seu complexo de inclusão**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2012.

KOGAWA, A. C.; CORRÊA, J. C. R.; SALGADO, H. R. N. Influence of Darunavir:β-Cyclodextrin complex on the solubility of Darunavir. **Research and Reviews : Journal of Pharmacology and Toxicological Studies**, v. 2, n. 4, p. 50–55, 2014.

KOTBANTAO, G.; CHAROENCHAITRAKOOL, M. Processing of ketoconazole–4-aminobenzoic acid cocrystals using dense CO₂ as an antisolvent. **Journal of CO₂ Utilization**, v. 17, p. 213–219, 2017.

LESHER, G. Y. et al. 1,8-Naphthyridine Derivates: A new clas of chemotherapic agents. **Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry**, v. 5, n. 1, p. 1063–1065, 1962.

LI, H.-R. et al. The smart precursors of energetic–energetic cocrystals from eutectic precursors. **Chinese Chemical Letters**, v. 25, n. 5, p. 783–786, maio 2014.

LI, Y. et al. Fabrication of intercalated p-aminobenzoic acid into Zn-Ti layered double hydroxide and its application as UV absorbent. **Chinese Chemical Letters**, v. 27, n. 9, p. 1495–1499, 2016.

LIN, H. L.; HUANG, Y. T.; LIN, S. Y. Spectroscopic and thermal approaches to investigate the formation mechanism of piroxicam-saccharin co-crystal induced

by liquid-assisted grinding or thermal stress. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 123, n. 3, p. 2345–2356, 2016.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, n. 2, p. 265–278, 2004.

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

MALLAH, M. A. et al. A rapid Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopic method for direct quantification of paracetamol content in solid pharmaceutical formulations. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 141, p. 64–70, 2015.

MARTÍNEZ-ALEJO, J. M. et al. A twist in cocrystals of salts: Changes in packing and chloride coordination lead to opposite trends in the biopharmaceutical performance of fluoroquinolone hydrochloride cocrystals. **Crystal Growth and Design**, v. 14, n. 6, p. 3078–3095, 2014.

MESALLATI, H.; MUGHEIRBI, N. A.; TAJBER, L. Two Faces of Ciprofloxacin: Investigation of Proton Transfer in Solid State Transformations. **Crystal Growth and Design**, v. 16, n. 11, p. 6574–6585, 2016.

MINIYAR, P. B.; MOKALE, S. N.; MAKHIJA, S. J. Design and synthesis of 5-methylpyrazine-2-carbohydrazide derivatives: A new anti-tubercular scaffold. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 41–46, 2017.

MUKHERJEE, A. et al. Synthon identification in co-crystals and polymorphs with IR spectroscopy. Primary amides as a case study. **CrystEngComm**, v. 15, n. 23, p. 4640–4654, 2013.

NIJHU, R. S.; JHANKER, Y. M.; SUTRADHAR, K. B. Development of an assay method for simultaneous determination of ciprofloxacin and naproxen by UV spectrophotometric method. **Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 1, p. 84–90, 2011.

PAUCEAN, A. et al. HPLC Analysis of Vitamin B3 and Vitamin C from A Dairy Product Containing Brewer's Yeast. **Journal of Agroalimentary Processes and Technologies**, v. 16, n. 2, p. 136–140, 2010.

POIESZ, K. B.; GRUNDNER, C. L.; REDMAN-FUREY, N. L. Monitoring hydration state conversion by TG-DTA. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 85, n. 1, p. 79–86, 2006.

QIAO, N. et al. Pharmaceutical cocrystals: An overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 419, n. 1–2, p. 1–11, 2011.

RAUBER, G. S. **Cocristsais farmacêuticos de furosemida: Obtenção,**

caracterização e estudos de estabilidade. [s.l.] Universidade Federal de Santa Catarina, 2013.

REDDY, J. S. et al. Fluoroquinolone Salts with Carboxylic Acids. **JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES**, v. 100, n. 8, p. 3160–3176, 2011.

RICARDO, R. A. et al. Naproxen cocrystals with pyridinecarboxamide isomers. **Crystal Growth and Design**, v. 11, n. 12, p. 5396–5404, 2011.

SARRAGUÇA, M. C. et al. A PAT approach for the on-line monitoring of pharmaceutical co-crystals formation with near infrared spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 471, p. 478–484, 2014.

SEKHON, B. S. Pharmaceutical co-crystals - A review. **Ars Pharmaceutica**, v. 50, n. 3, p. 99–117, 2009.

SHARMA, P. C. et al. Ciprofloxacin: Review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 4, p. 577–589, 2010.

SHEN, L. L. et al. Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials: A cooperative drug-DNA binding model. **Biochemistry**, v. 28, n. 9, p. 3886–3894, 1989.

SOMPHON, W.; HALLER, K. J. Crystal growth and physical characterization of picolinic acid cocrystallized with dicarboxylic acids. **Journal of Crystal Growth**, v. 362, n. 1, p. 252–258, 2013.

STEPANOV, D. et al. Cocrystals of Pentoxifylline: In Silico and Experimental Screening. **Crystal Growth and Design**, v. 15, n. 8, p. 3652–3660, 2015.

TANTISHAIYAKUL, V. et al. Investigation of the efficiency of gelation of melamine with the positional isomers of aminobenzoic acid. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 446, p. 118–126, 2014.

TEIXEIRA, J. A. et al. Thermal and spectroscopic study to investigate p-aminobenzoic acid, sodium p-aminobenzoate and its compounds with some lighter trivalent lanthanides. **Thermochimica Acta**, v. 624, p. 59–68, 2016.

THAKURIA, R. et al. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. **International journal of pharmaceutics**, v. 453, p. 101–125, 30 ago. 2013.

TSUME, Y. et al. The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 57, p. 152–163, 2014.

VALENTINI, S. R.; SOMMER, W. A.; MATIOLI, G. Validação de Métodos Analíticos. **Arquivos do Mudi**, v. 11, n. 2, p. 26–31, 2007.

VELLA, J. et al. A simple HPLC-UV method for the determination of ciprofloxacin in human plasma. **Journal of Chromatography B**, v. 989, p. 80–85, 2015.

VITORINO, G. P. et al. A Supramolecular Assembly Formed by Heteroassociation of Ciprofl oxacin and Nor fl oxacin in the Solid State: Co-Crystal Synthesis and Characterization. **Crystal Growth & Design**, v. 13, n. 3, p. 1050–1058, 2013.

WEYNA, D. R. et al. Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 2, p. 1106–1123, 2009.

YI, K. et al. Effect of ciprofloxacin on biological nitrogen and phosphorus removal from wastewater. **Science of The Total Environment**, v. 605–606, p. 368–375, 15 dez. 2017.

ZHAO, D. et al. Enthalpy of phase transition of isonicotinic acid. **Chinese Journal of Chemical Engineering**, v. 25, n. 7, p. 971–975, 2017.

ZHOU, Z.; JIANG, J. Q. Detection of ibuprofen and ciprofloxacin by solid-phase extraction and UV-Vis spectrometry. **Journal of Applied Spectroscopy**, v. 79, n. 3, p. 459–464, 2012.