



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^a 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

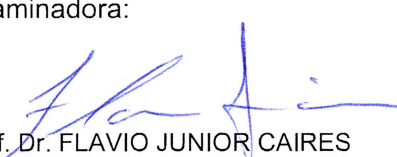
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Síntese, caracterização, estudo termoanalítico e avaliação da solubilidade dos novos cocristais de norfloxacino"

AUTORA: PATRÍCIA OSORIO FERREIRA

ORIENTADOR: FLAVIO JUNIOR CAIRES

COORDINADORA: ANA CAROLINA KOGAWA

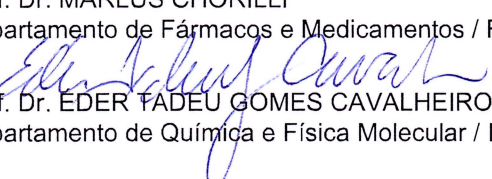
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:


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 Pesagem. (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 termooanalíticos 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 Termooanalítico 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: 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2016, Goiânia. 39ª 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 $[Cu(NCS)_2(3-OHpy)]_n$ In: 38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2015, Águas de Lindoia. 38ª 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 $[Cu(NCS)_2(3-OHpy)]_n$ 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: 56º CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA, 2016, Belém. 56º 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 $[Cu(NCS)_2(3-OHpy)]_n$ 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. THERMOANALYTIC 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 cocrystal de Norfloxacin – 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 / Painel no(a) IX Congresso de Farmacêutico da UNESP e V Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, 2019. (Congresso). Estudo da solubilidade de um cocrystal de Norfloxacin-Sacarina sintetizado pelo método mecanoquímico.
3. Apresentação de Poster / Painel 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 / Painel no(a) III Simpósio de Química Medicinal – “Desafios na Pesquisa e Inovação de Antibióticos”, 2018. (Simpósio). Síntese mecanoquímica e caracterização do cocrystal 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 cocrystal nutracêutico de ácido fólico com ácido isonicotínico.
6. Apresentação de Poster / Painel 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 / Painel no(a) 2ª Fase XXIX Congresso de Iniciação Científica, 2017. (Congresso). SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA DE NORFLOXACINO-CAFEÍNA.
8. Apresentação de Poster / Painel 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 cocrystal.
9. Apresentação de Poster / Painel no(a) VIII Simpósio de Análise Térmica, 2017. (Simpósio). CARACTERIZAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA DE NORFLOXACINO-CAFEÍNA.
10. Apresentação de Poster / Painel 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 / Painel 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 Cocrystal. _____	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 cocrystal. _____	34
Figura 9 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH. _____	40
Figura 10 - Difrátogramas de raios X do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH. _____	42
Figura 11 - Difrátogramas de raios X do a) NOR e b) NOR MOIDO aquecidos até 70 °C e 120 °C. _____	43
Figura 12 - Difrátogramas de raios X do NOR, NOR/EtOH, NOR/EtOH 180 °C e NOR/EtOH 215 °C. _____	44
Figura 13 - Espectros IV do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH. _____	47
Figura 14 - Espectros do NOR, NOR/EtOH, NOR/EtOH 180 °C e NOR/EtOH 215 °C. ____	48
Figura 15 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do INCA, INCA MOIDO e INCA/EtOH. _____	50
Figura 16 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NCA, NCA MOIDO e NCA/EtOH. _____	51
Figura 17 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do PCA, PCA MOIDO e PCA/EtOH. _____	52
Figura 18 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC da SAC, SAC MOIDO e SAC/EtOH. _____	53
Figura 19 - Difrátogramas de raios X do INCA, INCA MOIDO e INCA/EtOH. _____	54
Figura 20 - Difrátogramas de raios X do NCA, NCA MOIDO e NCA/EtOH. _____	55
Figura 21 - Difrátogramas de raios X do PCA, PCA MOIDO e PCA/EtOH. _____	56
Figura 22 - Difrátogramas de raios X da SAC, SAC MOIDO e SAC/EtOH. _____	57
Figura 23 - Espectros IV do INCA, INCA MOIDO, INCA/EtOH. _____	58
Figura 24 - Espectros IV do NCA, NCA MOIDO, NCA/EtOH. _____	59
Figura 25 - Espectros IV do PCA, PCA MOIDO, PCA/EtOH. _____	60
Figura 26 - Espectros IV da SAC, SAC MOIDO, SAC/EtOH. _____	61
Figura 27 - a) Diagrama de fase binário do sistema INCA e b) Curvas DSC das diferentes proporções do sistema INCA. _____	62
Figura 28 – a) TG-DTA e b) DSC do NOR, INCA e do sistema NOR-INCA. _____	63
Figura 29 - Difrátogramas de raios X do NOR, INCA e do sistema NOR-INCA. _____	65
Figura 30 - Espectros IV do NOR, INCA e do sistema NOR-INCA. _____	66
Figura 31 - Seletividade sistema NOR-INCA. _____	67
Figura 32 - Solubilidade cocrystal NOR-INCA, a) em água e b) em meio tamponado. ____	68
Figura 33 - Avaliação da potência microbiológica do NOR-INCA. _____	69
Figura 34 - a) Diagrama de fase binário do sistema NCA e b) Curvas DSC das diferentes proporções do sistema NCA. _____	70
Figura 35 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NOR, NCA e do sistema NOR-NCA. _____	71

Figura 36 - Difrátogramas de raios X do NOR, NCA e do sistema NOR-NCA. _____	73
Figura 37 - Espectros IV do NOR, NCA e do sistema NOR-NCA. _____	74
Figura 38 - Seletividade sistema NOR-NCA. _____	75
Figura 39 - Solubilidade cocrystal NOR-NCA, a) em água e b) em meio tamponado. _____	76
Figura 40 - a) Diagrama de fase binário do sistema PCA e b) Curvas DSC das diferentes proporções do sistema PCA. _____	77
Figura 41 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NOR, PCA e do sistema NOR-PCA. _____	78
Figura 42 - DSC do sistema NOR-PCA variando a frequência de moagem de 5 a 30 Hz. _____	80
Figura 43 - Curva DSC realizada com ciclos de aquecimento/ resfriamento do NOR-PCA 30 Hz. _____	81
Figura 44 - Difrátogramas de raios X dos sistemas NOR-PCA. _____	82
Figura 45 - Difrátogramas DRXP do sistema NOR-PCA variando a frequência de moagem de 5 a 30 Hz. _____	83
Figura 46 - Difrátogramas de DRXP das amostras 15 Hz e 30 Hz aquecidas. _____	84
Figura 47 - Espectros IV do NOR, PCA e do sistema NOR-PCA. _____	85
Figura 48 - Espectro IV do sistema NOR-PCA variando a frequência de moagem de 5 a 30 Hz. _____	86
Figura 49 - Espectros IV das amostras 15 Hz e 30 Hz aquecidas. _____	87
Figura 50 - Seletividade sistema NOR-PCA _____	88
Figura 51 - Solubilidade cocrystal NOR-PCA em água e em meio tamponado. _____	89
Figura 52 - a) Diagrama de fase binário e b) Curvas DSC das diferentes proporções do sistema NOR-SAC. _____	90
Figura 53 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NOR, SAC e do sistema NOR-SAC. _____	91
Figura 54 - Curva DSC realizada com ciclos de aquecimento/ resfriamento do NOR-SAC (RM). _____	93
Figura 55 - DSC em dias alternados do NOR-SAC (RM). _____	94
Figura 56 - DSC-fotovisual do sistema NOR-SAC a) recém moído e b) após 16 dias. _____	95
Figura 57 - Difrátogramas de raios X do NOR, SAC e do sistema NOR-SAC. _____	96
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. _____	97
Figura 59 - Comparação com os difratogramas de raios X do sal e do cocrystal de norfloxacino e sacarina encontrados na literatura (padrões de difração gerados pelo Mercury). _____	98
Figura 60 - Espectros IV do NOR, SAC e do sistema NOR-SAC. _____	99
Figura 61 - Seletividade sistema NOR-SAC. _____	100
Figura 62 - Solubilidade cocrystal NOR-SAC em água e em meio tamponado. _____	101
Figura 63 - Avaliação da potência microbiológica do NOR-SAC. _____	102

APÊNDICE A

Figura A1 - Curva analítica, equação da reta e coeficiente de correlação _____	113
---	-----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais reagentes, procedência e pureza. _____	36
Tabela 2 - Dados termoanalíticos do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH. _____	41
Tabela 3 - Posições $2\theta/^\circ$ 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). _____	46
Tabela 4 - Dados termoanalíticos do NOR, INCA e sistema NOR-INCA. _____	64
Tabela 5 - Valores das concentrações do NOR e do cocrystal NOR-INCA em diferentes meios, desvios padrões relativos e razão da solubilidade. _____	68
Tabela 6 - Dados termoanalíticos do NOR, NCA e sistema NOR-NCA. _____	72
Tabela 7 - Valores das concentrações do NOR e do cocrystal NOR-NCA em diferentes meios, desvios padrões relativos e razão da solubilidade. _____	76
Tabela 8 - Dados termoanalíticos do NOR, PCA e sistema NOR-PCA. _____	79
Tabela 9 - Valores das concentrações do NOR e do cocrystal NOR-PCA em diferentes meios, desvios padrões relativos e razão da solubilidade. _____	89
Tabela 10 - Dados termoanalíticos do NOR, SAC e sistema NOR-SAC. _____	92
Tabela 11 - Valores das concentrações do NOR e do cocrystal NOR-SAC em diferentes meios, desvios padrões relativos e razão da solubilidade. _____	101

APÊNDICE A

Tabela A1 - Valores de absorbância para a curva analítica _____	113
Tabela A2 - Teste do diluente _____	114

APÊNDICE B

Tabela B1 - Frações molares e temperaturas para o diagrama de fase NOR-INCA _____	115
Tabela B2 - Frações molares e temperaturas para o diagrama de fase NOR-NCA _____	115
Tabela B3 - Frações molares e temperaturas para o diagrama de fase NOR-PCA _____	116
Tabela B4 - Frações molares e temperaturas para o diagrama de fase NOR-SAC _____	116

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Abs	Absorância
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 ²	Coeficiente de correlação
RM	Recém moído
SAC	Sacarina
T _{fus}	Temperatura de fusão
TG	Termogravimetria, do inglês “ <i>Thermogravimetry</i> ”
TG-DTA	Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial simultânea
T _{onset}	Temperatura onset
T _p	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>)

λ	Comprimento de onda (do alfabeto grego <i>lambda</i>)
ν	Estiramento (do alfabeto grego <i>nu</i>)
ν_s	Estiramento simétrico
ν_{As}	Estiramento Assimétrico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	26
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
2. OBJETIVOS	35
2.1. OBJETIVOS GERAIS	35
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
3. MATERIAIS E MÉTODOS	36
3.1. REAGENTES	36
3.2. SÍNTESE	36
3.3. CARACTERIZAÇÃO	37
3.3.1. ANÁLISE TÉRMICA	37
3.3.1.1. TERMOGRAVIMETRIA E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL SIMULTÂNEAS (TG-DTA)	37
3.3.1.2. CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) COM SISTEMA DE MICROSCÓPIO	37
3.3.1.2.1. DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO	37
3.3.2. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	38
3.3.3. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	38
3.4. DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE	38
3.4.1. CONSTRUÇÃO DA CURVA ANALÍTICA	38
3.4.2. ENSAIO DE SOLUBILIDADE	38
3.5. ENSAIO MICROBIOLÓGICO TURBIDIMÉTRICO	39
3.5.1. PREPARO DAS SOLUÇÕES	39
3.5.2. PREPARO DO MICRO-ORGANISMO E INÓCULO	39
3.5.3. ENSAIO TURBIDIMÉTRICO	39
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40

4.1. NORFLOXACINO	40
4.1.1. ANÁLISE TÉRMICA	40
4.1.2. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	42
4.1.3. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	47
4.2. COFORMADORES	50
4.2.1. ANÁLISE TÉRMICA	50
4.2.2. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	54
4.2.3. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	58
4.3. COCRISTAIS	62
4.3.1. NORFLOXACINO – ÁCIDO ISONICOTÍNICO	62
4.3.1.1. ANÁLISE TÉRMICA	62
4.3.1.1.1. DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO	62
4.3.1.1.2. TG-DTA E DSC	63
4.3.1.2. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	65
4.3.1.3. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	66
4.3.1.4. DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE	67
4.3.1.5. ENSAIO MICROBIOLÓGICO	69
4.3.2. NORFLOXACINO – ÁCIDO NICOTÍNICO	70
4.3.2.1. ANÁLISE TÉRMICA	70
4.3.2.1.1. DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO	70
4.3.2.1.2. TG-DTA E DSC	71
4.3.2.2. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	73
4.3.2.3. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	74
4.3.2.4. DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE	75
4.3.3. NORFLOXACINO – ÁCIDO PICOLÍNICO	77
4.3.3.1. ANÁLISE TÉRMICA	77
4.3.3.1.1. DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO	77
4.3.3.1.2. TG-DTA E DSC	78
4.3.3.2. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	82
4.3.3.3. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	85
4.3.3.4. DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE	88
4.3.4. NORFLOXACINO – SACARINA	90
4.3.4.1. ANÁLISE TÉRMICA	90
4.3.4.1.1. DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO	90
4.3.4.1.2. TG-DTA E DSC	91
4.3.4.2. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)	96
4.3.4.3. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	99
4.3.4.4. DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE	100
4.3.4.5. ENSAIO MICROBIOLÓGICO	101
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	103
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
APÊNDICE A - CURVA ANALÍTICA	113
APÊNDICE B - VALORES PARA A CONSTRUÇÃO DOS DIAGRAMAS DE FASE BINÁRIOS	115

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.

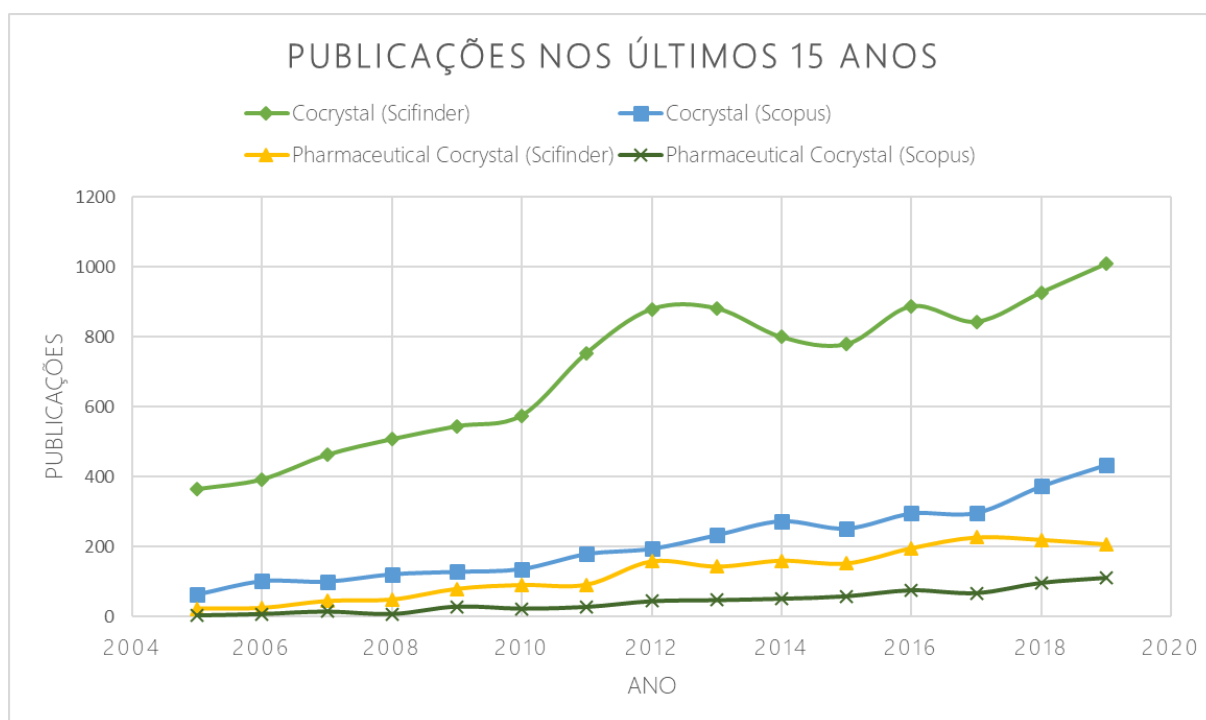


Figura 1 – Evolução do número de publicações sobre cocristais nos últimos 15 anos.

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).

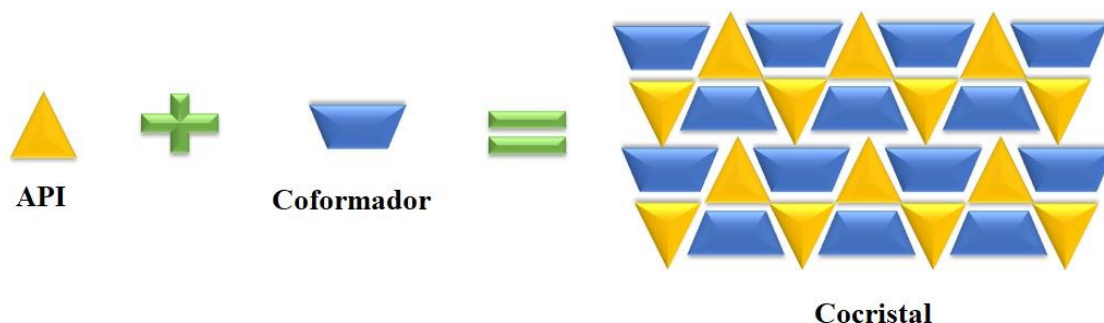


Figura 2 - Representação esquemática de um Cocrystal.

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.

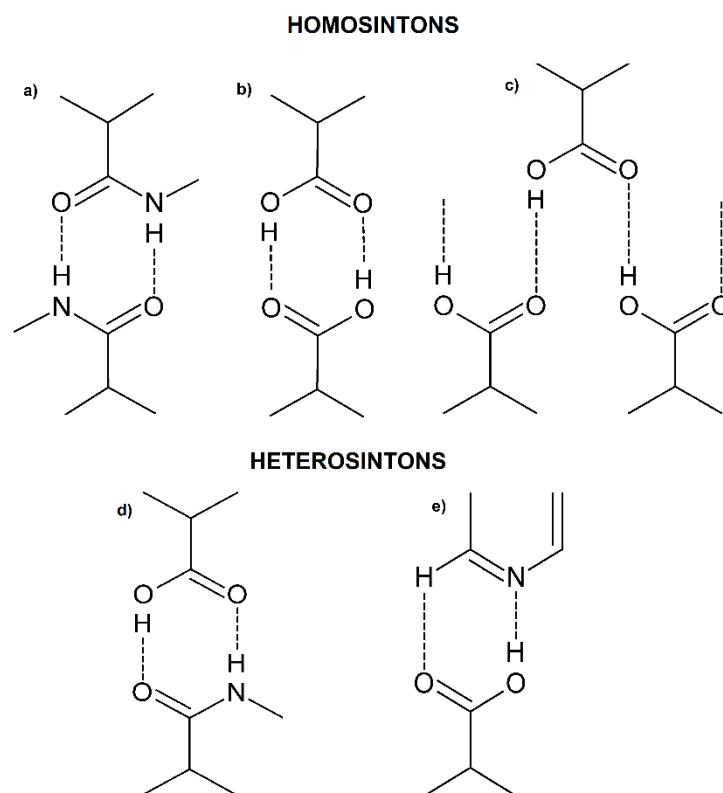


Figura 3 - Alguns sintons supramoleculares: Homosintons – a) ácido-amida; b) ácido-ácido dímero e c) ácido-ácido catemer e Heterosintons – d) ácido-amida e e) ácido-piridina.

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).

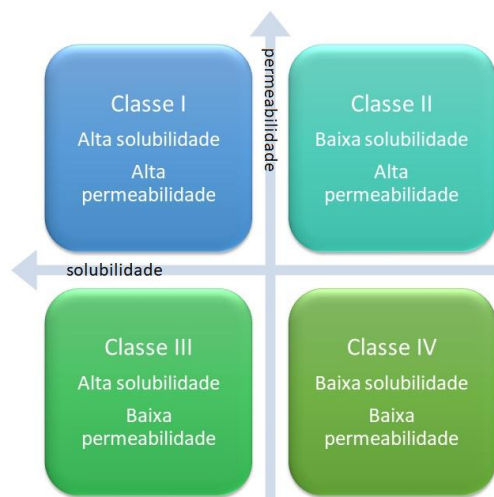


Figura 4 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS).

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.

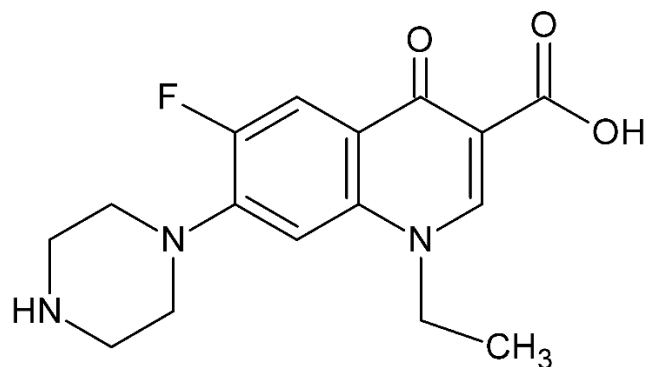


Figura 5 - Fórmula estrutural plana do norfloxacin.

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⁽²⁰¹³⁾, o norfloxacin 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 (BRITAIN, 2011; FELLOWS; PRIOR, 2017; GANDURI et al., 2017; ROCHA et al., 2016).

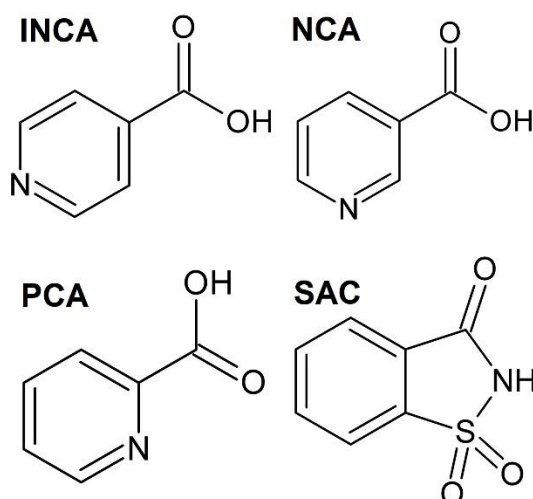


Figura 6 - Fórmulas estruturais planas dos coformadores ácido isonicotínico, ácido nicotínico, ácido picolínico e sacarina.

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 (B₃), 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 coamorfo, 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 continua (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).

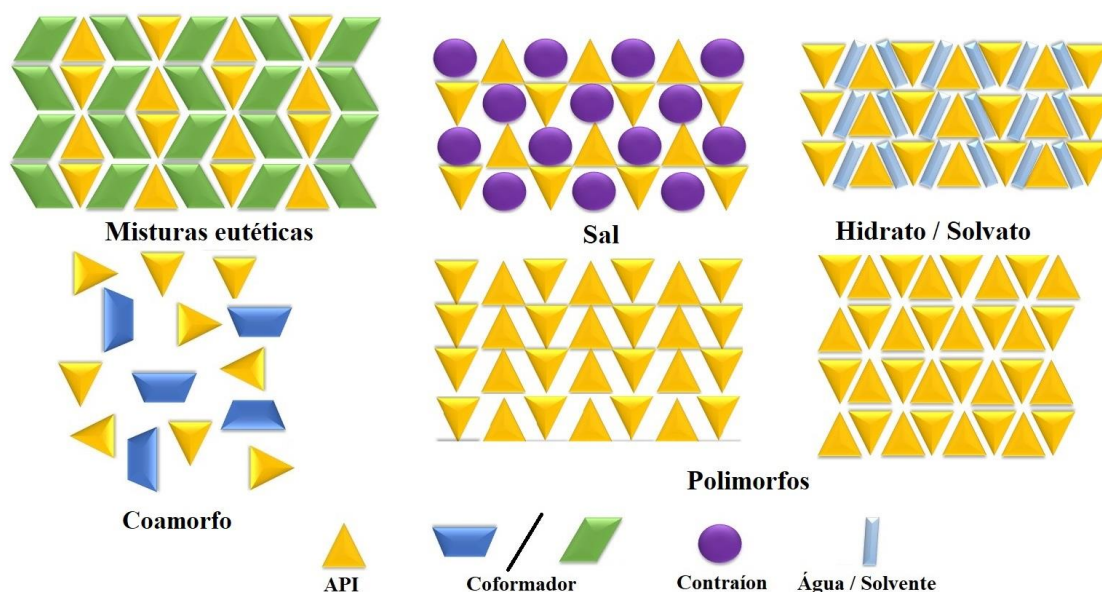


Figura 7 - Representação esquemática de formas sólidas.

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 cristais, 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 microscópico 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 cocrystal 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).

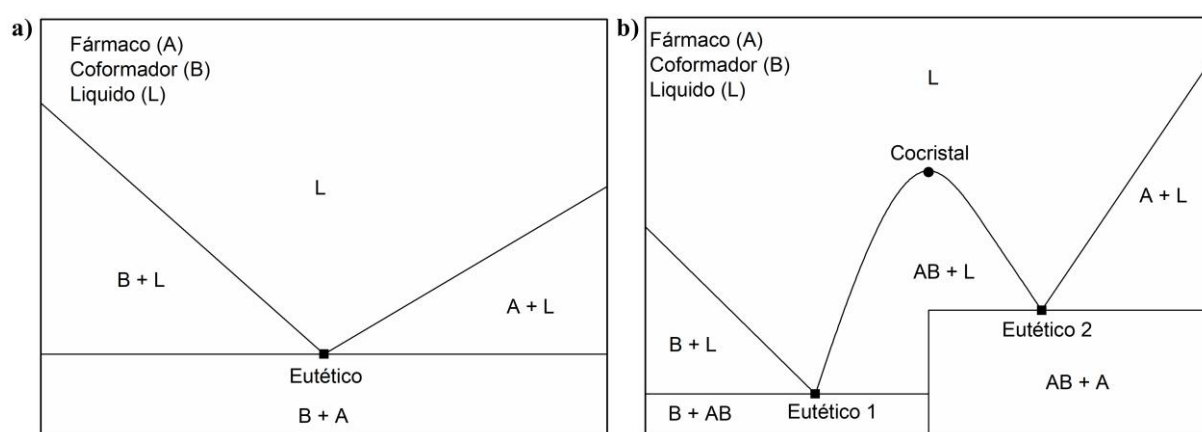


Figura 8 - Diagramas de fase binários característicos de a) uma mistura eutética e b) um cocrystal.

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.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

Esse trabalho teve como objetivo a síntese mecanoquímica, estudo termooanalítico, caracterização, estudo de solubilidade e avaliação da atividade antimicrobiana dos cocristais de Norfloxacino.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter os cocristais de norfloxacino através do método mecanoquímico;
- Caracterizar os compostos isolados e sintetizados utilizando análise térmica (TG-DTA e DSC), espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (IV) e difratometria de raios X do pó (DRXP);
- Construir os diagramas de fase binários para os sistemas entre API e coformadores;
- Estudar a solubilidade do norfloxacino e dos cocristais obtidos em água, tampão fosfato pH 3,0 e 6,1 e tampão borato 8,5;
- Avaliar a atividade antimicrobiana do norfloxacino e seus cocristais frente ao *Staphylococcus epidermides* pelo método turbidimétrico.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. REAGENTES

As informações sobre os reagentes utilizados neste trabalho se encontram na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais reagentes, procedência e pureza.

<i>Reagentes utilizados</i>	<i>Siglas</i>	<i>Procedência</i>	<i>Pureza %</i>
<i>Norfloxacino</i>	NOR	Sigma Aldrich	≥98,0
<i>Ácido Isonicotínico</i>	INCA	Sigma Aldrich	≥99,0
<i>Ácido Nicotínico</i>	NCA	Sigma Aldrich	≥99,5
<i>Ácido Picolínico</i>	PCA	Sigma Aldrich	≥99,0
<i>Sacarina</i>	SAC	Sigma Aldrich	≥99,0
<i>Etanol</i>	EtOH	Dinâmica	99,5
<i>Ácido Clorídrico</i>	HCl	Synth	36,5-38,0
<i>Ácido Fosfórico</i>	H ₃ PO ₄	Qhemis	85,0
<i>Hidróxido de Sódio</i>	NaOH	Dinâmica	97,0
<i>Fosfato Monobásico de Potássio</i>	KH ₂ PO ₄	Anadiol	98,0
<i>Fosfato Bibásico de Potássio</i>	K ₂ HPO ₄	Synth	98
<i>Ácido Bórico</i>	H ₃ BO ₃	Neon	99,5
<i>Tetraborato de Sódio</i>	Na ₂ B ₄ O ₇ ·10H ₂ O	Neon	99,0
<i>Brain Heart Infusion</i> (Infusão de Coração e Cérebro 17,5 g L ⁻¹)	BHI	Kasvi	-

3.2. SÍNTESE

As moagens foram realizadas no Moinho vibratório de bolas da RETSCH, modelo MM 400, em jarros de 10 mL e esferas de 7 mm ambos de aço inox, na razão molar API:coformador 1:1 (n/n), mas também em outras proporções para a construção dos diagramas binários de fase, sem e com o emprego de solvente (mas também em outras razões molares para construção dos diagramas de fase binários), com frequência de 15 Hz, por 30 min. Nas sínteses utilizando solvente foi empregada a razão dada pelo parâmetro empírico η , Equação 1, de 0,25 $\mu\text{L mg}^{-1}$, com base nos estudos de FRIŠČIĆ et al. (2009).

$$\eta = \frac{V}{m} \quad (1)$$

em que V é o volume de solvente a ser utilizado e m, a massa total a ser moída.

Após a moagem as amostras foram deixadas em estufa de circulação de ar forçada, a 50 °C por 24 horas, para eliminação de solvente/água residual e armazenadas em dessecador contendo cloreto de cálcio.

As misturas físicas (MF) foram preparadas e homogeneizadas em agitador de tubos vortex da Fisatom, modelo 772.

3.3. CARACTERIZAÇÃO

3.3.1. ANALISE TÉRMICA

3.3.1.1. TERMOGRAVIMETRIA E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL SIMULTÂNEAS (TG-DTA)

As medidas foram realizadas utilizando o equipamento da NETZSCH, modelo STA 449 Jupiter, utilizando cadinho de α -Al₂O₃ (70 μ L), massa de amostra de aproximadamente 6 mg, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, atmosferas de ar sintético com vazão de 50 mL min⁻¹ e intervalo de temperatura de 30-800 °C.

3.3.1.2. CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) COM SISTEMA DE MICROSCÓPIO

As curvas DSC foram obtidas utilizando-se o equipamento DSC 1 STAR^e System da METTLER TOLEDO, a partir de 25 °C até a estabilidade térmica dos compostos, determinada a partir das curvas TG, cadinhos de alumínio de 40 μ L, tampados com furo, razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, massa de amostra na ordem de 2,5 mg, atmosfera de ar sintético com vazão de 50 mL min⁻¹. As imagens do DSC-Fotovisual foram obtidas utilizando a câmera digital Olympus SC30 acoplada ao equipamento da METTLER TOLEDO, com razão de aquecimento e vazão iguais as usadas nas curvas DSC e cadinhos de α -Al₂O₃ (40 μ L) abertos. A câmera incorpora um sensor CMOS de 3,3 megapixel, subconjunto óptico mecânico Navitar 1-6232D com zoom de 6,5X.

3.3.1.2.1. DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO

Para construir os diagramas de fase binários utilizou-se as temperaturas *Solidus*, relacionada à temperatura extrapolada (T_{onset}) do primeiro evento endotérmico observado na curva DSC, e *Liquidus* relacionado à temperatura de pico (T_{fus}) do último evento endotérmico observado, tanto das substâncias isoladas e quanto das misturas NOR:coformador em várias frações molares (0; 0,10; 0,20; 0,25; 0,30; 0,33; 0,45; 0,50; 0,55; 0,66; 0,70; 0,75; 0,80; 0,90 e 1,0).

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

Os espectros no IV foram obtidos no espectrômetro da Thermo Scientific, modelo Nicolet iS10, usando a técnica de refletância total atenuada (ATR) com cristal de germânio, no intervalo de 675 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} e 32 varreduras por espectro.

3.3.3. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)

Os difratogramas de raios X do pó foram obtidos no Difratorômetro da RIGAKU, Modelo MiniFlex, utilizando-se tubo de cobre, submetido a 40 kV, corrente de 15 mA, $\text{Cu } \kappa\alpha$, $\lambda = 1,54056\text{ \AA}$, $5 \leq 2\theta \leq 50$, no modo de varredura contínuo, com velocidade de 4° min^{-1} .

3.4. DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE

3.4.1. CONSTRUÇÃO DA CURVA ANALÍTICA

Para determinação da solubilidade de um fármaco, é necessário um método de quantificação validado, com o qual pode-se determinar a concentração do fármaco.

Para a curva analítica do NOR, uma solução padrão estoque foi preparada na concentração de $500\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$ em um balão volumétrico de 25 mL e completado o volume com HCl $0,1\text{ mol L}^{-1}$. Uma alíquota adequada da solução padrão estoque foi transferida para balão volumétrico de 5,00 mL e completado o volume com água deionizada para a obtenção das seguintes soluções padrão de trabalho: 2, 3, 4, 5, 6 e $7\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$. As leituras de absorbância foram obtidas em um espectrofotômetro UV-Vis da Shimadzu, modelo UV 1800, utilizando cubetas de quartzo com caminho óptico de 10 mm e feitas em triplicatas.

A curva analítica, bem como o teste do diluente realizado para descartar a influência dos solventes utilizados no ensaio de solubilidade, encontram-se no Apêndice A.

3.4.2. ENSAIO DE SOLUBILIDADE

Para o estudo foi utilizado uma incubadora shaker da Marconi, modelo MA 420, um espectrofotômetro UV-Vis da Shimadzu, modelo UV 1800 e cubetas de quartzo com caminho óptico de 10 mm. Pelo menos 20 mg de Norfloxacino e os cocristais foram pesados em tubos de ensaio e mantidos em agitação de 60 rpm, por 24h, a 37°C , utilizando água e tampões de pH 3 (tampão fosfato); 6,1 (tampão fosfato) e 8,5 (tampão borato). Após esse período as amostras foram coletadas e filtradas em microfiltros de membrana PTFE hidrofílico de 13 mm de diâmetro e com poros de $0,2\text{ }\mu\text{m}$, diluídas e analisadas no espectrofotômetro, utilizando

metodologia devidamente validada (CHIERENTIN; SALGADO, 2014). As leituras foram realizadas em triplicata no comprimento de onda de 277 nm.

3.5. ENSAIO MICROBIOLÓGICO TURBIDIMÉTRICO

Para verificar se a potência do NOR não foi comprometida pela formação dos cocristais, foi realizado o ensaio microbiológico, usando um método turbidimétrico validado (CHIERENTIN; SALGADO, 2015).

3.5.1. PREPARO DAS SOLUÇÕES

Soluções estoque foram preparadas dissolvendo 12,5 mg de norfloxacino e de cocristais (correspondente a 12,5 mg de norfloxacino), em um balão volumétrico de 25,00 mL com 5,00 mL de NaOH 0,1 mol L⁻¹, deixando por 30 minutos em banho de ultrassom e após esse período, completado com água. Alíquotas dessas soluções foram diluídas para as concentrações de 25, 50 e 100 µg mL⁻¹, as quais foram usadas nos ensaios.

3.5.2. PREPARO DO MICRO-ORGANISMO E INÓCULO

O micro-organismo utilizado neste trabalho foi o *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 IAL 2150, cultivado em meio de cultura BHI (Do inglês: *Brain heart infusion*) da kasvi a 35 °C por 24h. O meio foi mantido por 15 min em autoclave a 121 °C para completa esterilização, conforme recomendação do fabricante.

Para o ensaio turbidimétrico, o inóculo foi padronizado a 25 ± 2% de transmitância, no comprimento de onda de 580 nm, de acordo com determinações da farmacopeia (ANVISA, 2019), utilizando espectrofotômetro da Quimis e cubetas de quartzo de caminho óptico de 10 mm. Solução não inoculada de BHI foi utilizada como branco.

3.5.3. ENSAIO TURBIDIMÉTRICO

O ensaio turbidimétrico foi realizado em triplicata, cada tubo de ensaio contendo 10 mL de BHI estéril, 0,2 mL de uma respectiva amostra (NOR e cocristais) e 0,6 mL de inóculo. Tubos foram mantidos em incubadora shaker da Marconi, modelo MA 420, por 4h, com agitação de 32 rpm e mantidos a 35 °C. Após incubação 0,5 mL de formaldeído 12% foi adicionado em cada tubo e lidos usando espectrofotômetro da Quimis, no comprimento de onda de 530 nm, seguindo metodologia descrita na farmacopeia (ANVISA, 2019). Um tubo de controle positivo (10 mL de BHI + 0,6 mL de inóculo para verificar o crescimento do micro-organismo) e de controle negativo (10 mL de BHI para ser utilizado com branco) também foram preparados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. NORFLOXACINO

4.1.1. ANÁLISE TÉRMICA

As curvas TG-DTA e DSC do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH são apresentadas na Figura 9a e b, respectivamente.

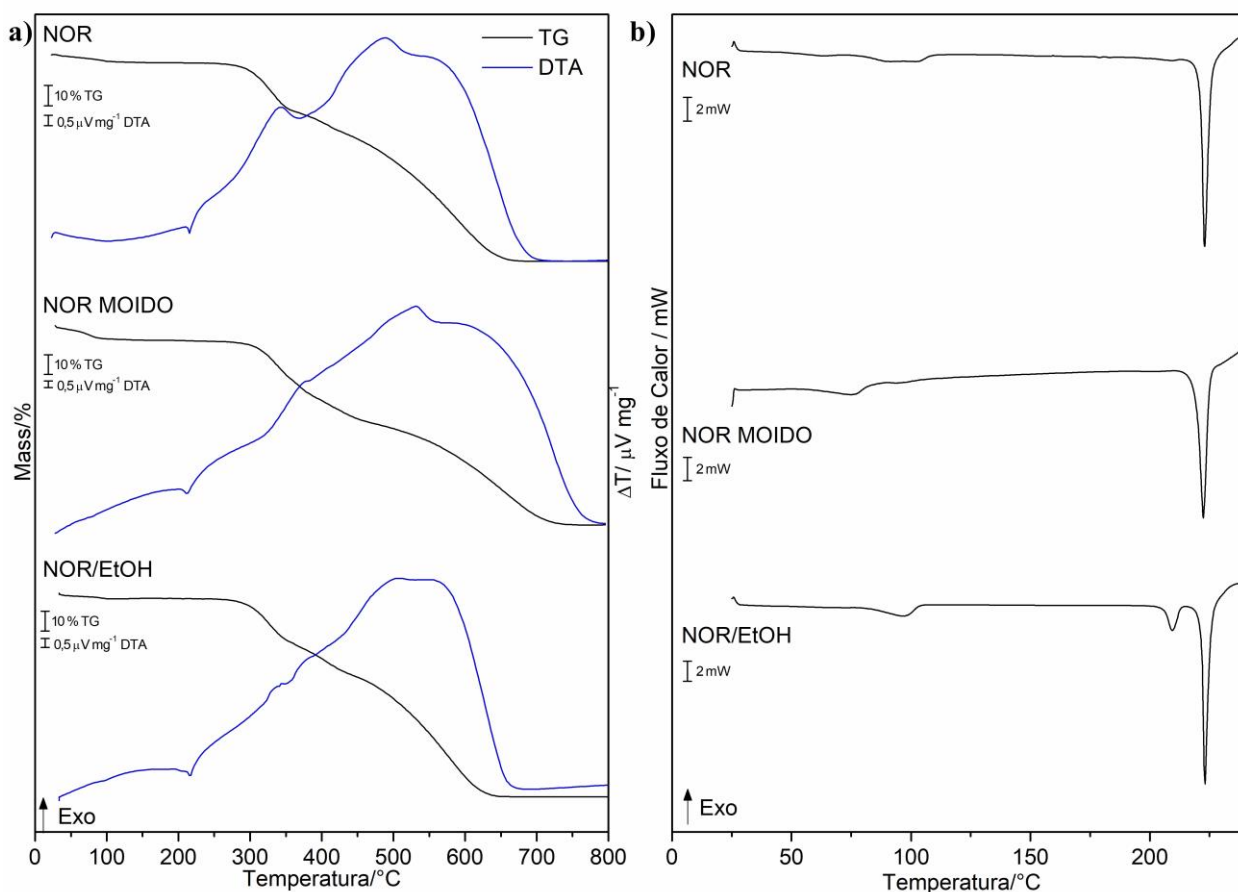


Figura 9 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH.

A curva TG-DTA do NOR apresenta estabilidade térmica em torno de 260 °C e sofre decomposição térmica em pelo menos quatro etapas de perda de massa sobrepostas. A ligeira perda de massa até aproximadamente 100 °C, sem evento térmico na curva DTA, é atribuída a eliminação de água adsorvida, como reportado pela literatura (CHONGCHAROEN; BYRN; SUTANTHAVIBUL, 2008; NUNES et al., 2018) visto que o NOR é altamente higroscópico, e/ ou solvente residual, quando adicionado na síntese mecanoquímica. As outras perdas de massa, correspondentes a eventos exotérmicos na curva DTA, são atribuídas a decomposição térmica do fármaco e a combustão do material carbonizado (NUNES et al., 2018), temperaturas e porcentagens de perda de massa podem ser vistas na Tabela 2. Na curva DTA, ainda é

observado um evento endotérmico em 215,9 °C, sem perda de massa na curva TG, atribuído à fusão do fármaco.

Tabela 2 - Dados termoanalíticos do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH.

Amostra	Fusão	1º etapa	2º etapa	3º etapa	4º etapa
NOR	θ °C	30,0-105,5	259,2-350,1	350,1-418,1	418,1-681,6
	Δm /%	3,6	22,2	14,5	59,6
	T_p /°C	215,5↓	286,1-372,3*	372,6-713,8*	
NOR MOIDO	θ °C	30,0-96,3	256,9-350,7	350,7-453,7	453,7-747,4
	Δm /%	6,5	18,8	23,0	51,7
	T_p /°C	212,6↓	322,9-384,9*	384,9-793,19*	
NOR/EtOH	θ °C	30-101,9	265,0-348,3	348,3-434,3	434,3-658,8
	Δm /%	2,8	19,4	17,4	60,4
	T_p /°C	216,1↓	321,4-394,9*	394,9-683,5*	

↓=pico endotérmico; *= exoterma;

As curvas DSC do NOR mostram eventos endotérmicos coerentes com os já observados nas curvas TG-DTA, associados a perda de solvente, em torno de 100 °C e a fusão do API, em 222 °C, em concordância com a literatura (BASAVOJU; BOSTRÖM; VELAGA, 2006a; MAZUEL, 1991). A discrepância das temperaturas está associada com as condições experimentais, precisão e a sensibilidade desta técnica em comparação com a DTA. Em relação ao NOR/EtOH, pode-se observar um pico endotérmico em 209 °C. As imagens de DSC-microscopia foram obtidas e tal evento não está associado a nenhuma mudança visual, o que descarta a fusão do composto e sugere uma transição de fase cristalina; provavelmente após a perda de solvente o composto está em uma nova forma polimórfica, a qual será estudada com o auxílio da técnica de DRXP.

4.1.2. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)

Os difratogramas de raios X do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH são apresentadas na Figura 10.

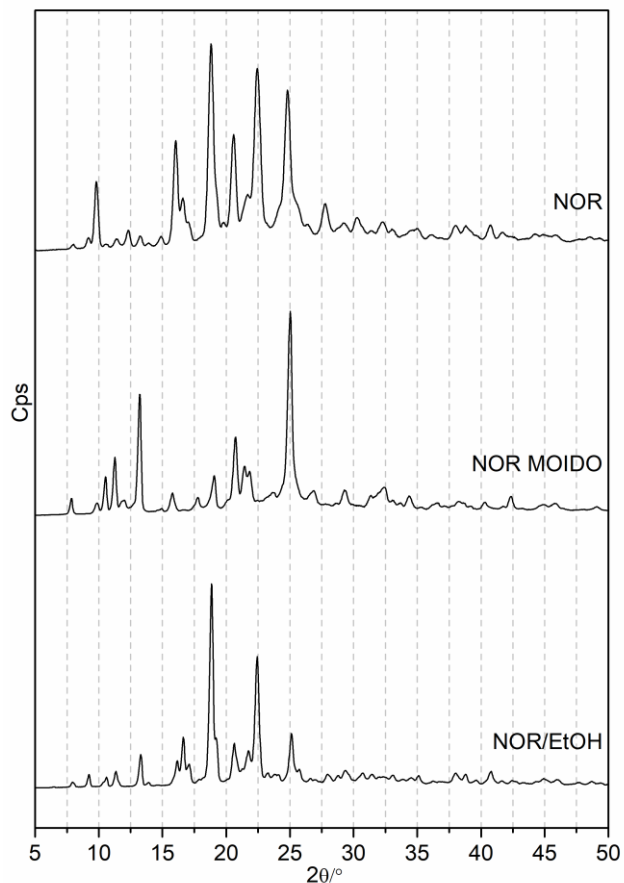


Figura 10 - Difratogramas de raios X do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH.

De acordo com o padrão de DRXP o NOR usado neste trabalho é a forma polimórfica A (ref. code DB01059), sendo a forma comercializada.

Tanto o NOR MOIDO, quanto o NOR/EtOH, possuem um padrão de difração diferente do NOR, o que indica que o processo de moagem modifica a estrutura cristalina do NOR ou que há a formação de hidrato e/ ou solvatos. Para entender melhor esse processo, todas as amostras foram aquecidas até a eliminação do solvente (120°C) e analisadas por DRXP (Figura 11).

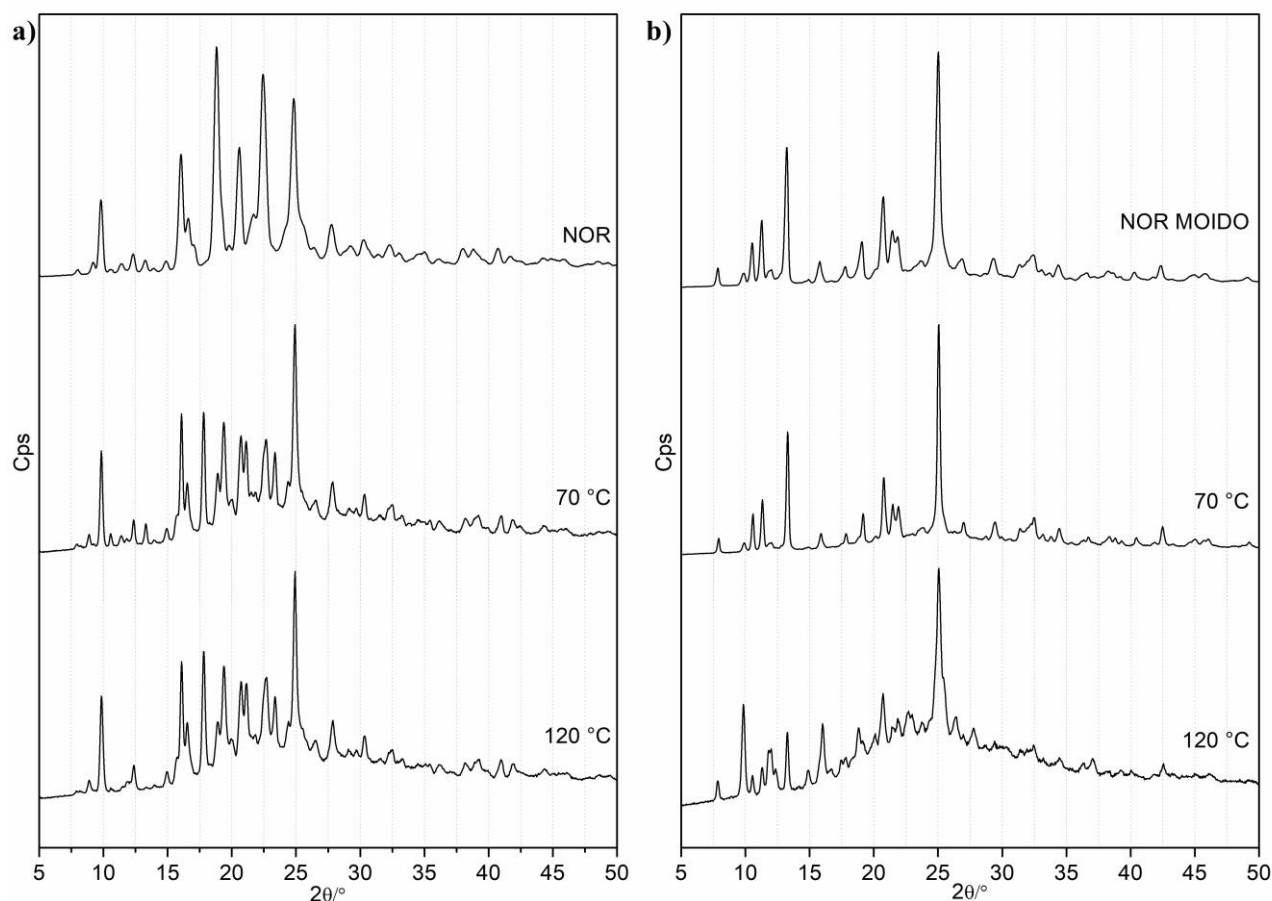


Figura 11 - Difratogramas de raios X do a) NOR e b) NOR MOIDO aquecidos até 70 °C e 120 °C.

Pode-se perceber que o difratograma do NOR apresenta uma leve mudança, relativa a perda de água, constatada na curva TG, devido à sua tendência em adsorver água do ambiente como observado por Chongchrong e colaboradores ⁽²⁰⁰⁸⁾.

Para o NOR MOIDO observa-se um novo padrão de difração após a perda de água e a presença de um halo de difração sobreposto aos picos, característico de material parcialmente amorfo, o que confirma a formação de um hidrato. Ao buscar na literatura por hidratos de NOR, o padrão de raios X do NOR MOIDO se assemelha ao do NOR Sesquidrato (1 ½ águas) (PUIGJANER et al., 2010), a maior absorção de água em comparação ao NOR sem moer é muito provavelmente causada pela diminuição do tamanho de partícula com a moagem e assim aumento do tamanho da superfície de absorção.

A Figura 12 apresenta os Difratogramas de raios X do NOR, NOR/EtOH e NOR/EtOH aquecidos até 180 °C e até após o evento observado na curva DSC (215 °C).

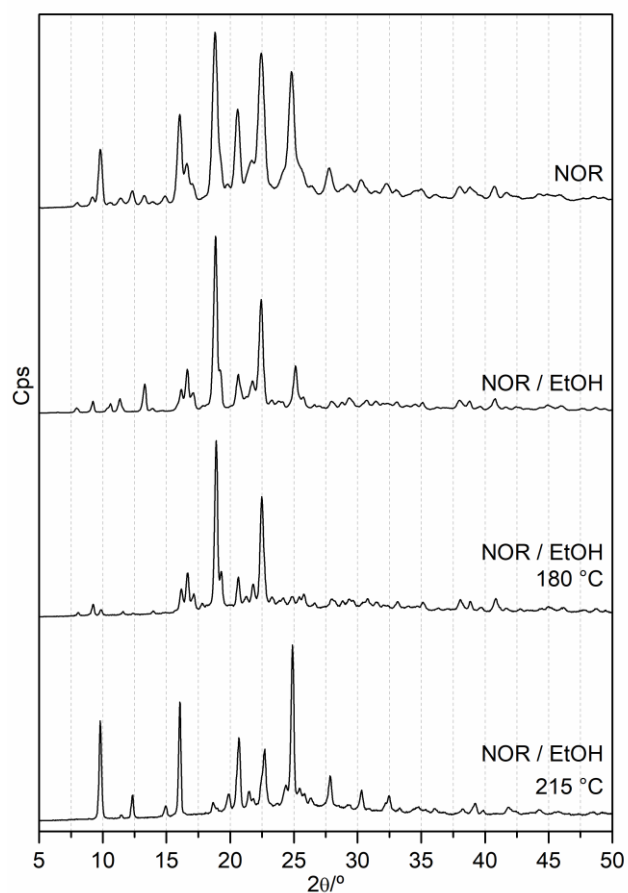


Figura 12 - Difrátogramas de raios X do NOR, NOR/EtOH, NOR/EtOH 180 °C e NOR/EtOH 215 °C.

Com relação ao NOR/EtOH, também apresentou novo padrão de difração após a perda do solvente (180 °C), o que, juntamente com os dados obtidos anteriormente, confirmam a formação de solvato com etanol, o que indica também, que com a perda de solvente e aquecimento se obtém uma outra fase polimórfica. Comparando o padrão de difração observado após a perda de solvente com a literatura, encontrou-se correspondência com o padrão da forma polimórfica C do NOR (BARBAS; PROHENS; PUIGJANER, 2007; CHATTAH et al., 2013).

Já a amostra aquecida até após o evento observado na curva DSC (215 °C), possui padrão de difração equivalente à forma polimórfica A (BARBAS et al., 2006; BARBAS; PROHENS; PUIGJANER, 2007). Indicando que o evento observado na curva DSC do NOR/ETOH, Figura 9b, em 209 °C, está relacionado a uma transição polimórfica da forma C para a forma A. Desta forma, em associação com os dados termoanalíticos, observa-se uma relação enantiotrópica entre os polimorfos A e C, em acordo com a regra de Burger, a qual postula que ao se observar um evento endotérmico em alguma temperatura, pode se assumir que há um ponto de transição abaixo dela, isto é, as duas formas estão relacionadas

enantiotropicamente, ou seja, a transição é reversível (BURGER; RAMBERGER, 1979a, 1979b; GIRON, 1998).

Barbas et. al. (2006) reportaram a relação enantiotrópica entre a forma B para a forma A e após sintetizarem a forma C (BARBAS; PROHENS; PUIGJANER, 2007), supuseram a natureza enantiotrópica entre A e C, agora comprovada por este trabalho. Entretanto, Barbas reportaram o ponto de fusão da forma C em 207 °C, o que não foi observado, sendo observada apenas a transição polimórfica, que pode ter sido causada devido a presença de gémen da forma A junto a forma C, tal como indicado pelos picos de difração característicos de A na amostra NOR/EtOH 180°C em 9,88°; 20,64°; 22,48° e 24,92°.

Os picos 2 θ das amostras NOR, NOR MOIDO, NOR/EtOH, das amostras NOR/EtOH aquecidas (180 °C e 215 °C), das formas polimórficas do NOR (A, B e C) e do NOR Sesquidrato estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Posições $2\theta^\circ$ 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).

NOR	NOR MOIDO	NOR/EtOH	NOR/EtOH 180 °C	NOR/EtOH 215 °C	Forma A	Forma B	Forma C	NOR Sesquidrato
-	7,88	7,96	8,08	-	-	8,84	-	7,92
9,80	9,88	9,24	9,24	9,80	9,84	-	9,20	-
12,32	10,52	11,36	9,88	12,36	12,35	-	-	10,56
-	11,28	13,32	-	14,96	-	-	-	11,28
	12,00	-	-	-	-	13,30	-	-
16,04	13,20	16,16	16,16	16,04	16,06	16,47	16,10	13,32
-	15,80	16,64	16,68		-	17,77	16,60	15,88
-	17,80	17,08	17,16	18,68	-	18,90	17,10	17,84
18,80	19,08	18,84	18,92	19,92	-	19,36	18,80	19,20
20,60	20,76	20,12	20,64	20,60	20,71	20,98	-	20,72
-	21,44	-	-	21,52	-	21,11	-	21,52
22,44	21,84	22,44	22,48	22,72	22,67	-	-	21,88
-	23,64	-	-	-	-	-	-	23,48
-	-	-	-	-	-	23,35	-	23,64
24,80	-	-	24,92	24,88	24,88	-	-	23,92
-	25,04	25,12	-	-	-	-	-	25,08
27,80	26,88	-	-	27,84	-	-	-	27,04
-	29,28	-	-	-	-	-	-	29,48
-	31,36	-	-	-	-	-	-	31,36
-	-	-	-	-	-	-	-	31,96
-	-	-	-	-	-	-	-	32,20
-	32,40	-	-	-	-	-	-	32,44
-	-	-	-	-	-	-	-	33,08
-	-	-	-	-	-	-	-	33,88
-	34,36	-	-	-	-	-	-	34,32
-	42,36	-	-	-	-	-	-	42,56

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

Os espectros IV do NOR, NOR MOIDO, NOR/EtOH são mostrados na Figura 13.

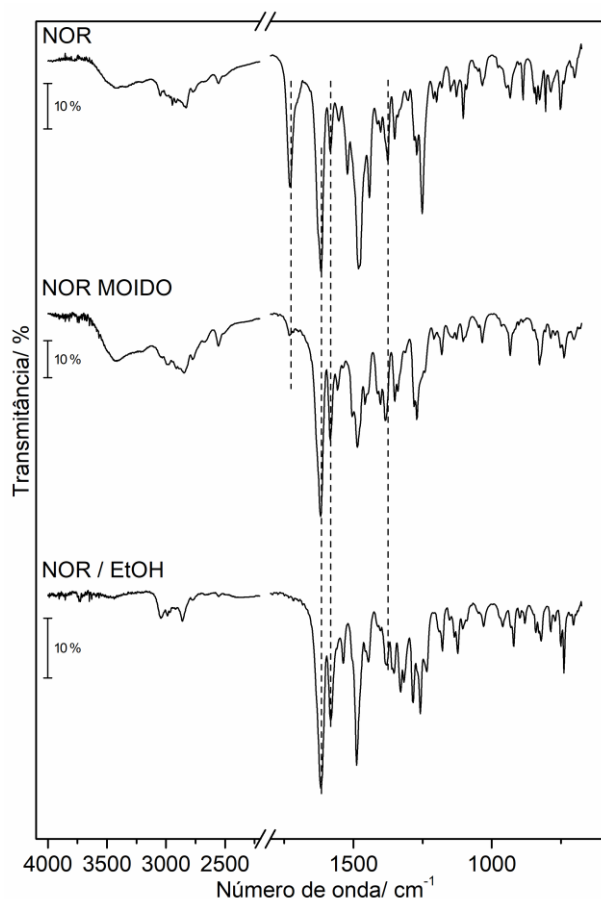


Figura 13 - Espectros de IV do NOR, NOR MOIDO e NOR/EtOH.

O espectro de IV do NOR apresenta as bandas referentes às carbonilas do grupo ácido e da cetona (ν C=O - respectivamente: 1728 cm^{-1} e 1615 cm^{-1}), a banda da amida (ν N-H - 3047 cm^{-1}) e da hidroxila do ácido (ν OH - 3338 cm^{-1}) em concordância com a literatura (MAZUEL, 1991; SAHOO et al., 2013). Entretanto ainda são observados os estiramentos simétrico e assimétrico do grupo carboxilato ($\nu_{s,as}$ COO⁻ - respectivamente 1376 cm^{-1} e 1583 cm^{-1}), o que indica que o NOR está parcialmente na forma zwitterionica, característico de NORhidratado, em concordância com os dados termoanalíticos.

Ao comparar os espectros do NOR e do NOR MOIDO percebe-se que ambos possuem espectros similares, com destaque para a diminuição da intensidade das bandas em 1729 cm^{-1} e 1731 cm^{-1} (ν C=O COOH), respectivamente, e o aumento da intensidade da banda em 3400 cm^{-1} (ν O-H), que podem ser explicadas juntamente com os dados termoanalíticos, devido ao

fato do NOR MOIDO apresentar maior quantidade de água. A formação de hidratos e polimorfos por parte do NOR é bem descrita na literatura, Chongcharoen e colaboradores (2008) reportaram que o NOR anidro tende a sofrer interconversão entre os seus hidratos até mesmo pela umidade do ar, o que resulta na diminuição da carbonila do ácido e aumento da banda referente à O-H (H_2O), justificando tanto os dados termoanalíticos quanto espectroscópicos obtidos.

Já no espectro do NOR/EtOH não se observa as bandas referentes a carbonila e da hidroxila do ácido, o que, junto aos dados termoanalíticos, fortemente indica a formação do solvato entre o NOR e etanol. Além do mais, é possível observar as bandas referentes ao estiramento do grupo carboxilato ($\nu_{\text{S,As}} \text{COO}^-$ - respectivamente 1375 cm^{-1} e 1582 cm^{-1}), bem como o estiramento do NH^+ (νNH^+ - $3043 - 2862 \text{ cm}^{-1}$), indicando que o NOR se encontra na sua forma zwitterionica e que a interação com o etanol é o responsável por essa conversão.

Os espectros do NOR, NOR/EtOH e NOR/EtOH aquecidos até 180°C e até 215°C são apresentados na Figura 14.

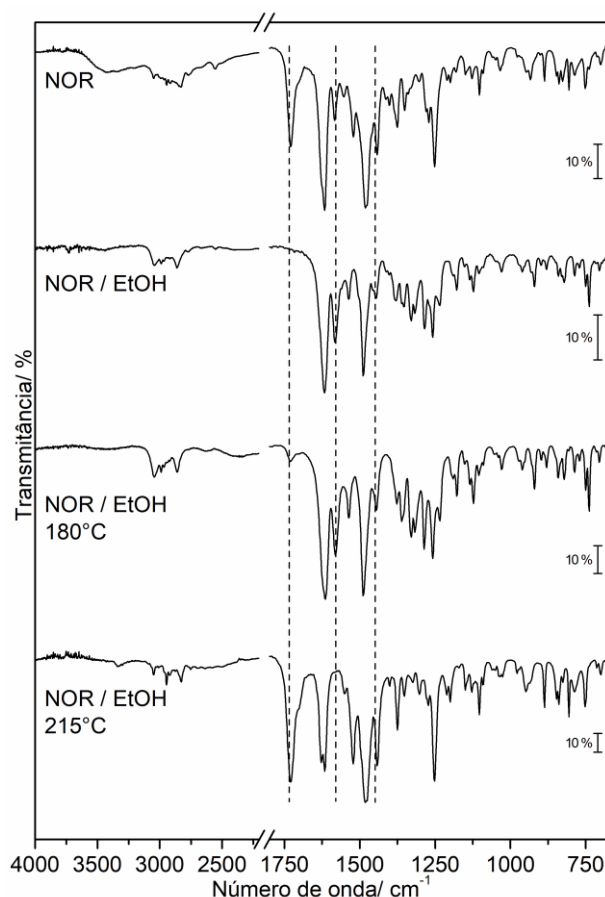


Figura 14 - Espectros do NOR, NOR/EtOH, NOR/EtOH 180°C e NOR/EtOH 215°C .

Quando o NOR/EtOH é aquecido até antes do evento observado na curva DSC (180 °C), é possível observar que a banda da carbonila do grupo ácido (ν C=O - 1730 cm^{-1}) aparece com baixa intensidade, o que indica a presença da forma A em baixa quantidade, em concordância com os dados difratométricos. Ademais, na amostra aquecida até após o evento observado na curva DSC (215 °C) a banda da carbonila (ν C=O - 1728 cm^{-1}) aparece com grande intensidade, bem como o estiramento da hidroxila (ν O-H - 3340 cm^{-1}), o que confirma que após o evento térmico (209 °C) a forma polimórfica C (constituída por moléculas na forma zwitterionica) é completamente convertida na forma polimórfica A (constituída por moléculas na forma neutra).

4.2. COFORMADORES

Devido ao fato de que a síntese mecanoquímica ser capaz de induzir polimorfismo, bem como alterar a cristalinidade e reduzir tamanho de partículas das substâncias (LIN; CHENG; WANG, 2006), se faz necessário avaliar o efeito do processo de moagem também para os coformadores isolados.

4.2.1. ANÁLISE TÉRMICA

As curvas TG-DTA e DSC do INCA, INCA MOIDO e INCA/EtOH são apresentadas na Figura 15a e 15b, respectivamente.

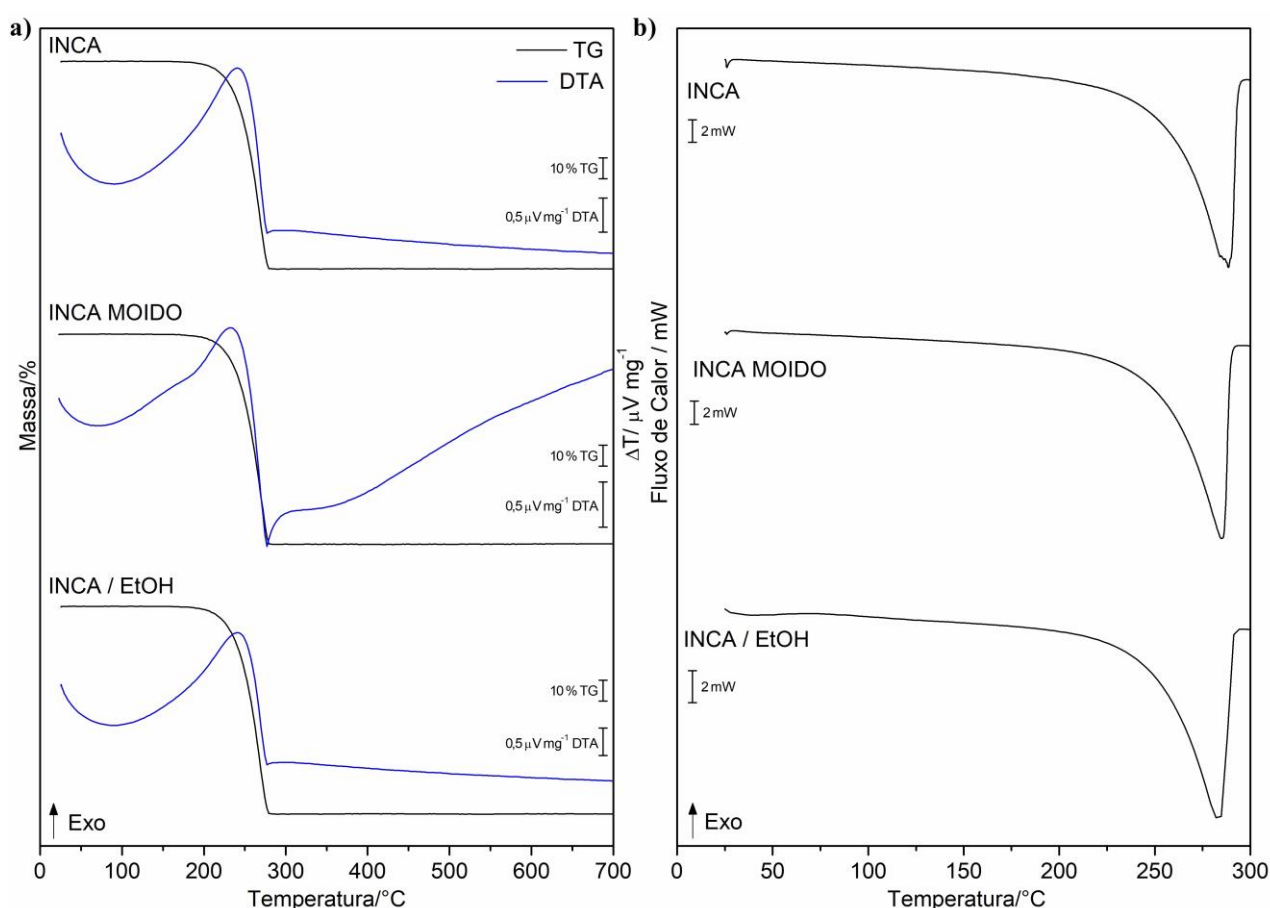


Figura 15 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do INCA, INCA MOIDO e INCA/EtOH.

Essas curvas termoanalíticas são muito semelhantes, mostram uma única etapa de perda de massa com início em 191 °C, associada a um evento com pico endotérmico na curva DTA, em 275 °C ou 289 °C na curva DSC, atribuída à sublimação do composto, em concordância com o reportado na literatura (DE ALMEIDA et al., 2020; ZHAO et al., 2017).

As curvas TG-DTA e DSC do NCA, NCA MOIDO e NCA/EtOH são apresentadas na Figura 16a e 16b, respectivamente.

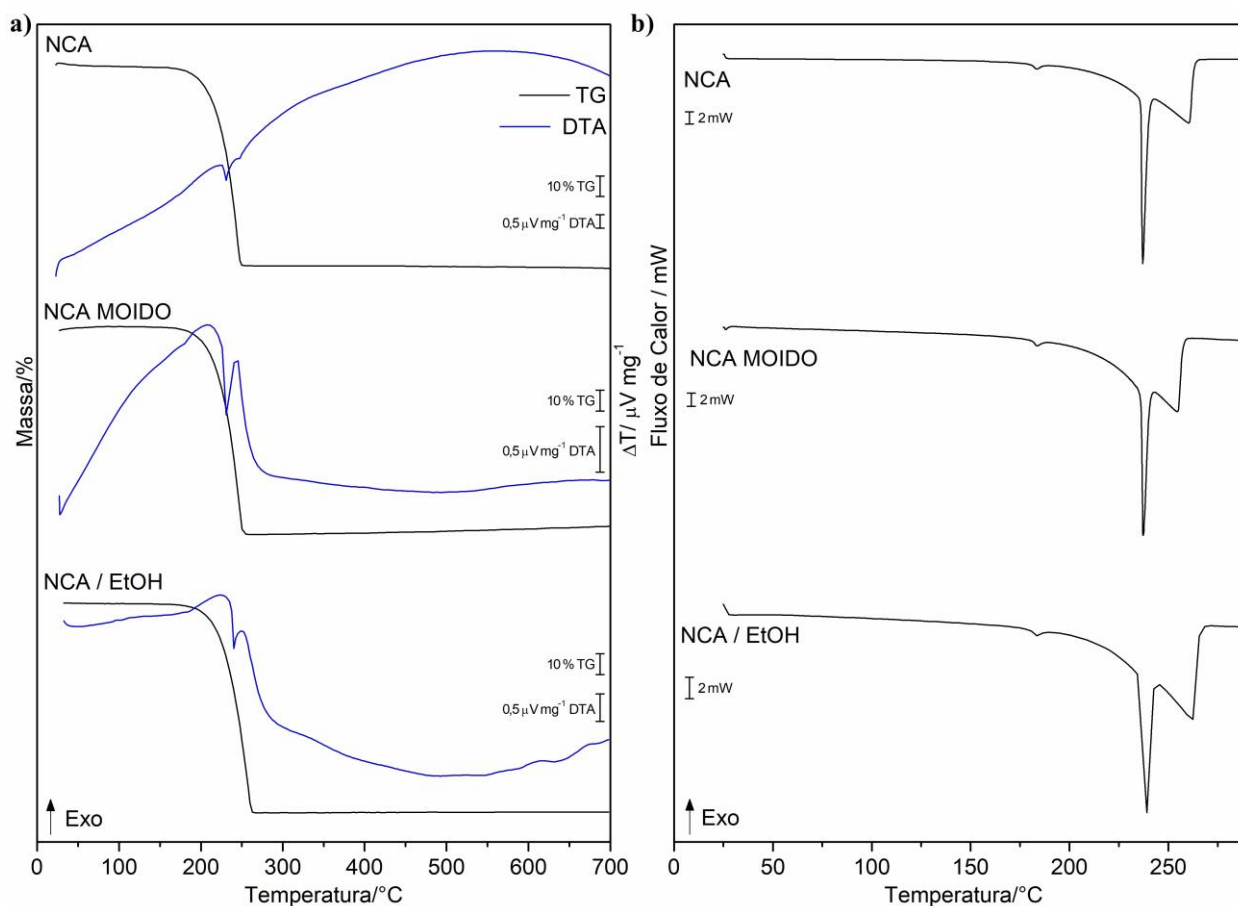


Figura 16 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NCA, NCA MOIDO e NCA/EtOH.

As curvas TG mostram uma única etapa de perda de massa com início em 180 °C, a qual está associada a sublimação parcial seguida de evaporação do composto. A fusão do composto é observada em 232 °C (DTA) ou 236 °C (DSC). Nas curvas DSC também é observado um pequeno evento endotérmico associado a transição de fase sólido-sólido em 183 °C, da forma I para a forma II do ácido nicotínico. Esses resultados estão em acordo com o reportado na literatura (DE ALMEIDA et al., 2020; DO NASCIMENTO et al., 2014; JINGYAN et al., 2008).

As curvas TG-DTA e DSC do PCA, PCA MOIDO e PCA/EtOH são apresentadas na Figura 17a e b, respectivamente.

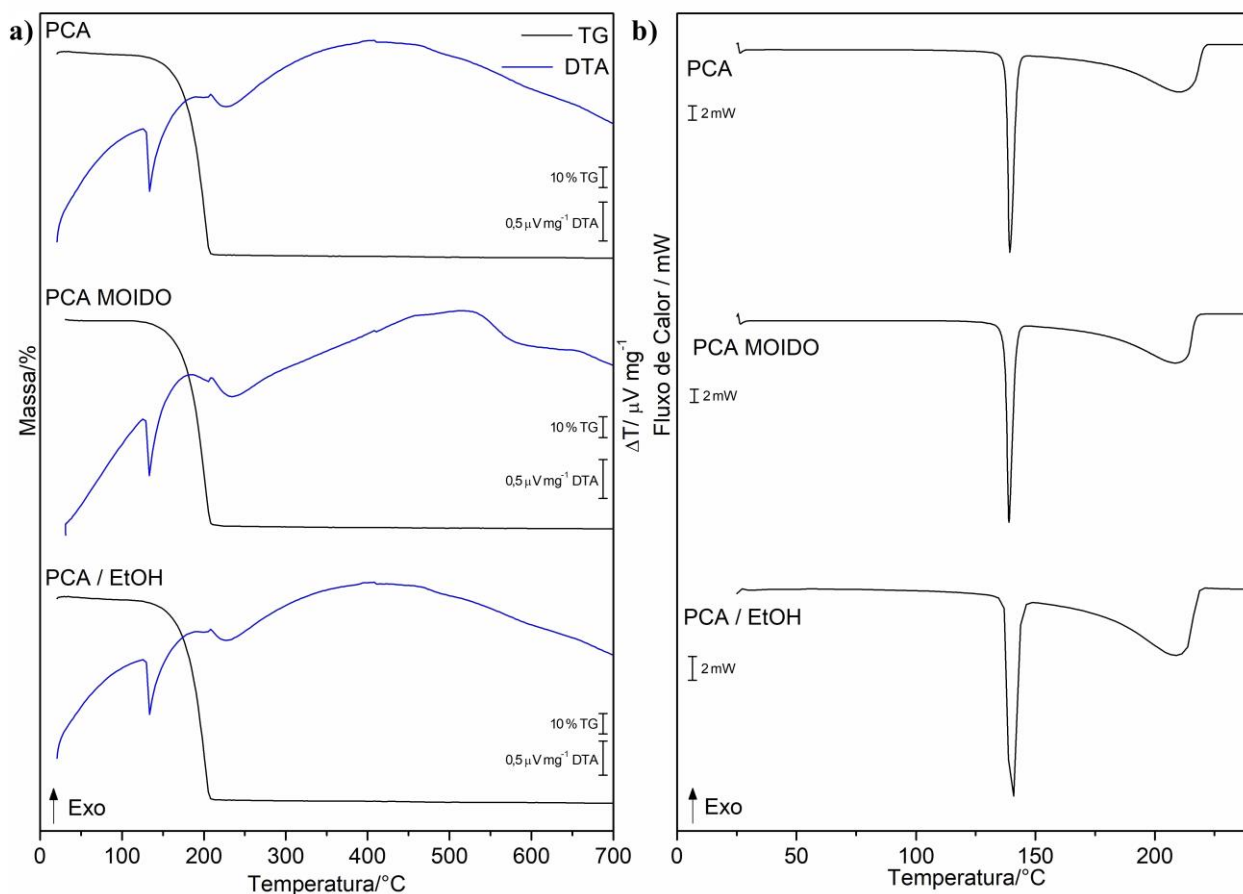


Figura 17 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do PCA, PCA MOIDO e PCA/EtOH.

As curvas TG-DTA do PCA apresentam estabilidade térmica até 115°C e uma etapa de perda de massa, associada a um evento endotérmico na curva DTA, atribuído à decomposição térmica do coformador, também observada na curva DSC a partir de 200 °C (DO NASCIMENTO et al., 2016). Na curva DTA e DSC ainda é possível observar um evento endotérmico, associado a fusão do composto em 139 °C (DSC) e 133 °C (DTA), em acordo com a literatura (ALLAN et al., 1989; DO NASCIMENTO et al., 2016).

As curvas TG-DTA e DSC da SAC, SAC MOIDO e SAC/EtOH são apresentadas na Figura 18a e b, respectivamente.

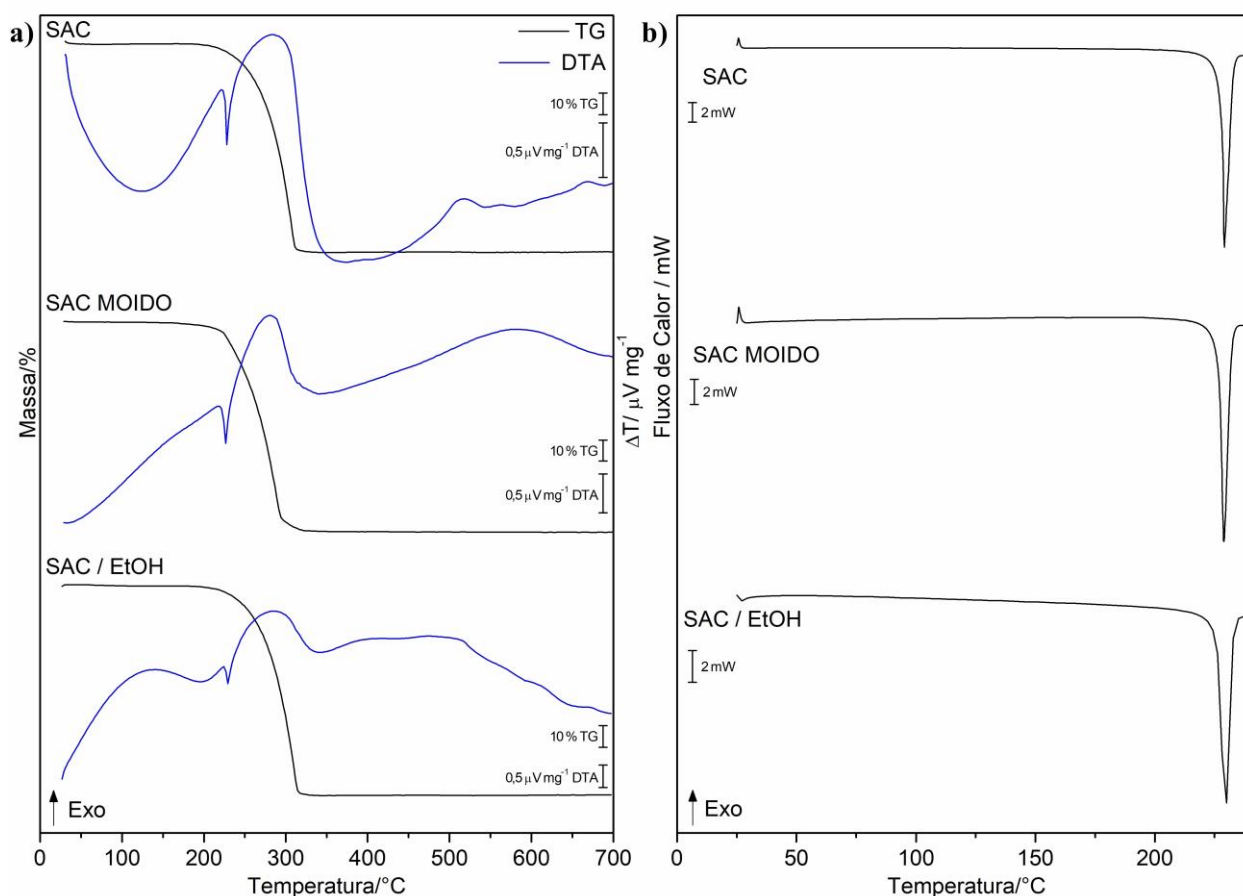


Figura 18 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC da SAC, SAC MOIDO e SAC/EtOH.

As curvas TG da SAC mostram que o composto inicia perda de massa em uma única etapa em 203 °C, atribuída à sublimação seguida da evaporação do composto (BERNAL et al., 2002; DE CARVALHO et al., 2009). Além disso, as curvas DTA e DSC mostram um evento endotérmico em 226 °C (DTA) e 228 °C (DSC), com pequena perda de massa, atribuída a fusão do composto (BERNAL et al., 2002; DE CARVALHO et al., 2009).

4.2.2. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)

Com relação aos difratogramas de raios X do INCA, INCA MOIDO e INCA/EtOH que são apresentados na Figura 19, possuem picos de intensidade máxima em 2θ igual a $14,28^\circ$; $15,44^\circ$; $16,68^\circ$; $19,80^\circ$; $21,80^\circ$; $24,56^\circ$; $26,24^\circ$; $28,04^\circ$; $28,80^\circ$; $33,72^\circ$; $37,56^\circ$; $40,44^\circ$ e $43,08^\circ$ em concordância com o padrão de raios X depositado no CCDC (TAKUSAGAWA; SHIMADA, 1976).

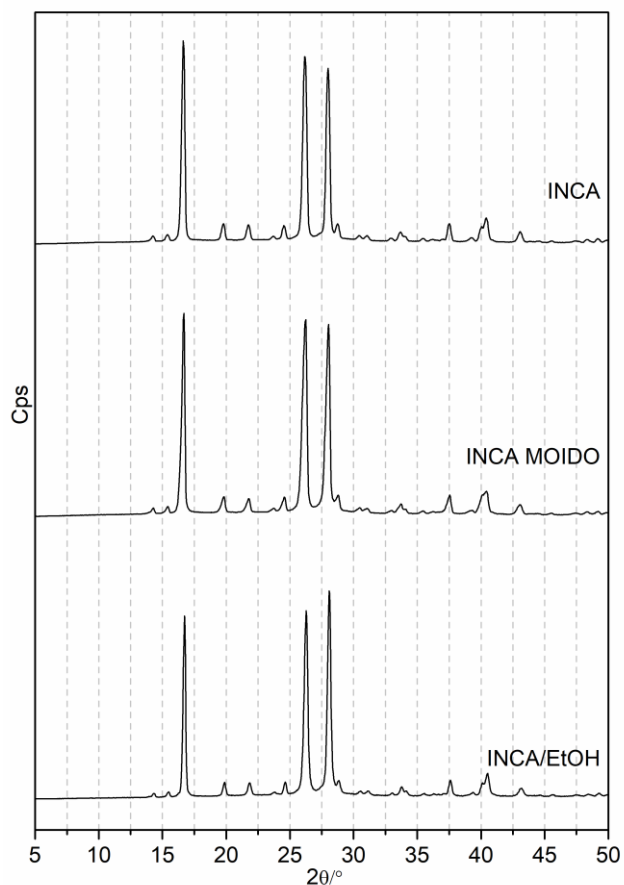


Figura 19 - Difratogramas de raios X do INCA, INCA MOIDO e INCA/EtOH.

Os difratogramas de raios X do NCA, NCA MOIDO e NCA/EtOH são apresentadas na Figura 20.

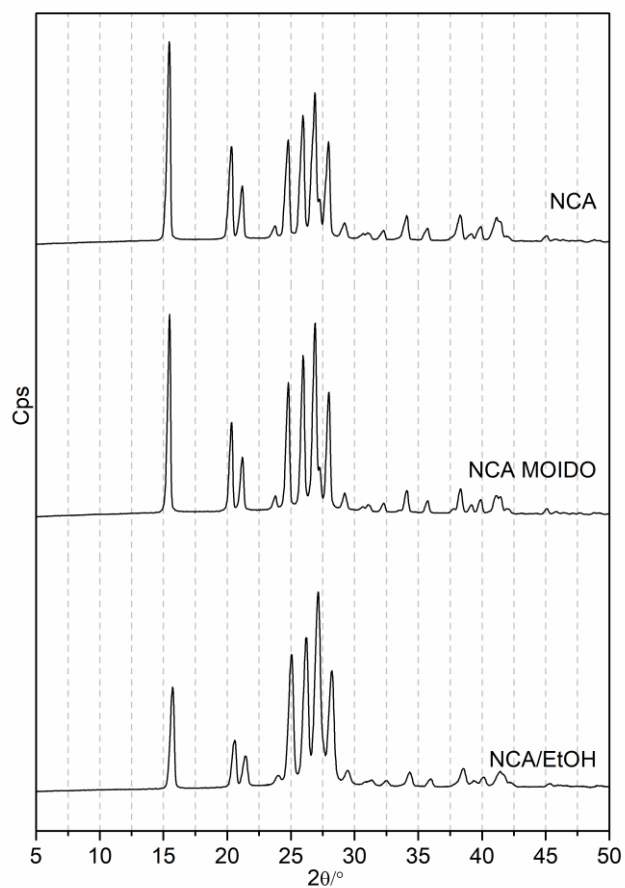


Figura 20 - Difratogramas de raios X do NCA, NCA MOIDO e NCA/EtOH.

Para o ácido nicotínico os picos 2θ correspondem a $15,44^\circ$; $20,36^\circ$; $21,20^\circ$; $23,76^\circ$; $24,80^\circ$; $25,96^\circ$; $26,88^\circ$; $27,96^\circ$; $29,20^\circ$; $30,04^\circ$; $32,28^\circ$; $34,08^\circ$; $35,72^\circ$; $38,28^\circ$; $39,16^\circ$; $39,92^\circ$ e $41,16^\circ$ em concordância com o padrão de raios X depositado no CCDC (WRIGHT; KING, 1953).

Os difratogramas de raios X do PCA, PCA MOIDO e PCA/EtOH são apresentadas na Figura 21.

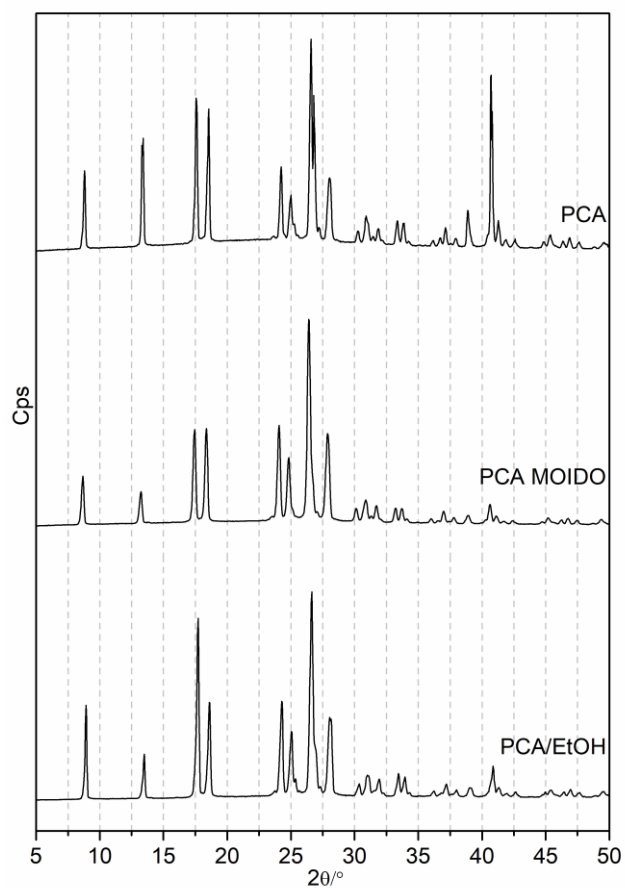


Figura 21 - Difratogramas de raios X do PCA, PCA MOIDO e PCA/EtOH.

O ácido picolínico possui picos de intensidade máxima em 2θ igual a $8,80^\circ$; $13,32^\circ$; $17,56^\circ$; $24,24^\circ$; $25,00^\circ$; $26,60^\circ$; $28,04^\circ$; $30,24^\circ$; $30,92^\circ$; $31,88^\circ$; $33,36^\circ$; $33,88^\circ$; $36,16^\circ$; $36,72^\circ$; $37,12^\circ$; $37,92^\circ$; $38,88^\circ$; $40,72^\circ$; $41,28^\circ$; $41,88^\circ$ e $42,60^\circ$ em concordância com o padrão de raios X depositado no CCDC (HAMAZAKI et al., 1998).

Os difratogramas de raios X da SAC, SAC MOIDO e SAC/EtOH são apresentadas na Figura 22.

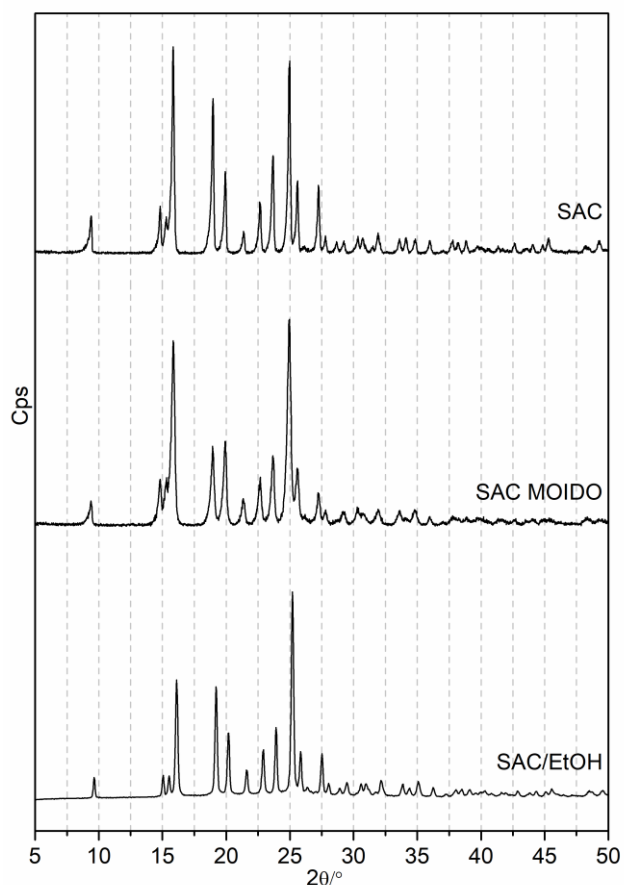


Figura 22 - Difratogramas de raios X da SAC, SAC MOIDO e SAC/EtOH.

A sacarina possui picos de intensidade máxima em 2θ igual a 9,3°; 14,82°; 15,84°; 18,96°; 19,92°; 21,36°; 22,66°; 23,68°; 24,98°; 25,60° e 27,24°, em concordância com a literatura (BUDIMAN et al., 2019; GAO; ZU; ZHANG, 2011).

Os Difratogramas de raios X dos coformadores submetidos as mesmas condições de síntese dos cocristais apresentam o mesmo padrão difratométrico dos coformadores sem moer, ou seja, neste estudo, para esses compostos escolhidos nem processo de moagem, nem a adição de solvente gerou amorfos e nem polimorfismos.

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

Os espectros de IV do INCA, INCA MOIDO, INCA/EtOH são mostrados na Figura 23.

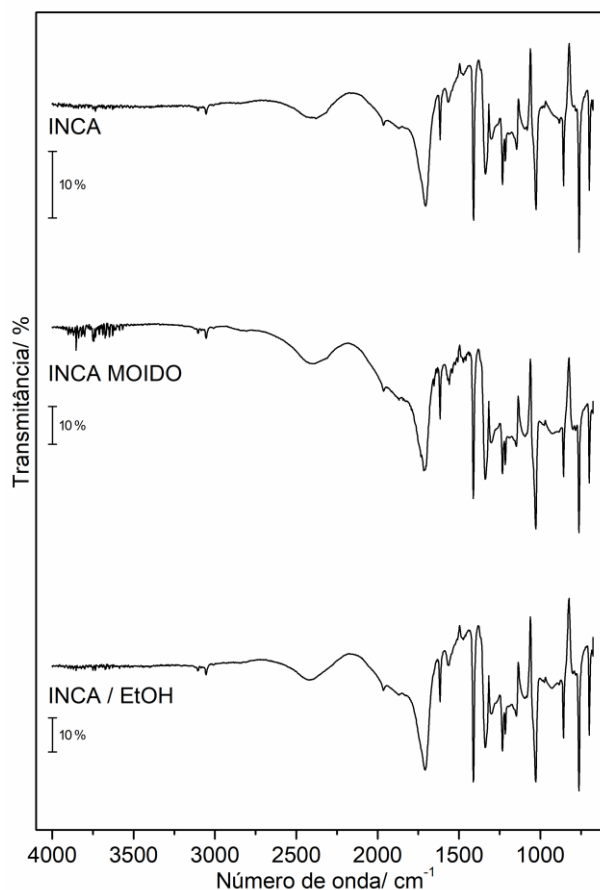


Figura 23 – Espectros de IV do INCA, INCA MOIDO, INCA/EtOH.

No espectro IV do INCA pode-se destacar o estiramento da carbonila do grupo ácido carboxílico em 1705 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$) e o estiramento referente a ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo ácido e o nitrogênio aromático com estiramentos em 2381 e 1964 cm^{-1} ($\nu\text{ C=OOH---N}_{\text{aromático}}$) (ALLAN; BAIRD; KASSYK, 1979; DE ALMEIDA et al., 2020; KOCZON' et al., 2003).

Os espectros de IV do NCA, NCA MOIDO, NCA/EtOH são mostrados na Figura 24.

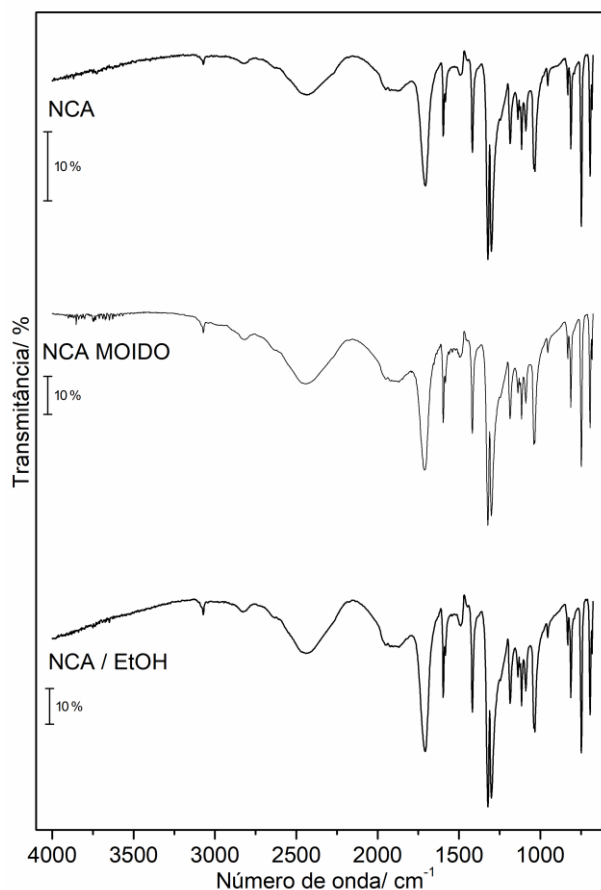


Figura 24 - Espectros de IV do NCA, NCA MOIDO, NCA/EtOH.

Do mesmo modo o espectro IV do NCA, apresenta o estiramento da carbonila do grupo ácido carboxílico em 1707 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$) e o estiramento referente a ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo ácido e o nitrogênio aromático com estiramentos em 2436 e 1875 cm^{-1} ($\nu\text{ C=OOH}\cdots\text{N}_{\text{aromático}}$) (DE ALMEIDA et al., 2020; KOCZON et al., 2003).

Os espectros de IV do PCA, PCA MOIDO, PCA/EtOH são mostrados na Figura 25.

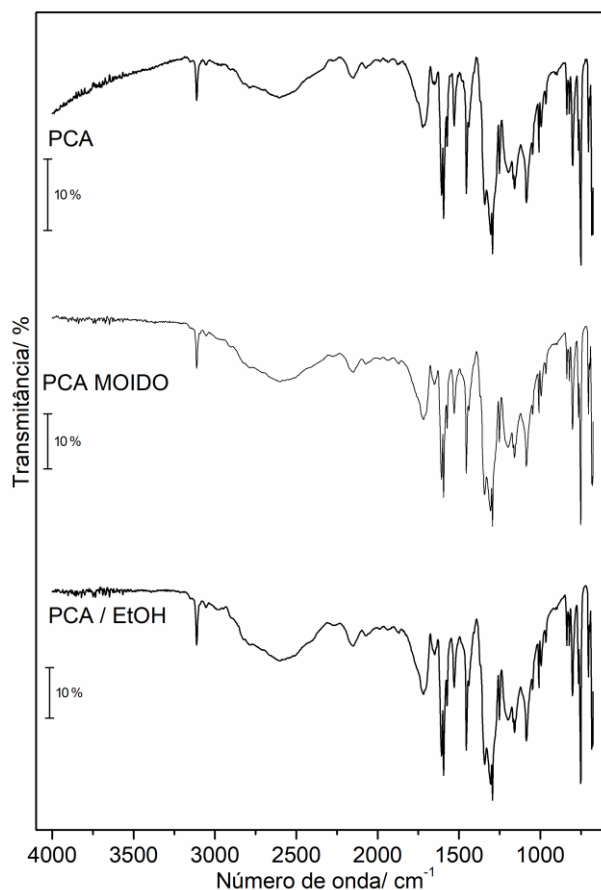


Figura 25 – Espectros de IV do PCA, PCA MOIDO, PCA/EtOH.

Igualmente, no espectro IV do PCA observa-se o estiramento da carbonila do grupo carboxila em 1722 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$) e o estiramento referente a ligação de hidrogênio intramolecular entre os grupos carboxila e o nitrogênio aromático com estiramentos em 2604 e 1874 cm^{-1} ($\nu\text{ C=OOH---N}_{\text{aromático}}$) (AAKERÖY et al., 2006; KOCZON et al., 2003).

Os espectros de IV da SAC, SAC MOIDO, SAC/EtOH são mostrados na Figura 26.

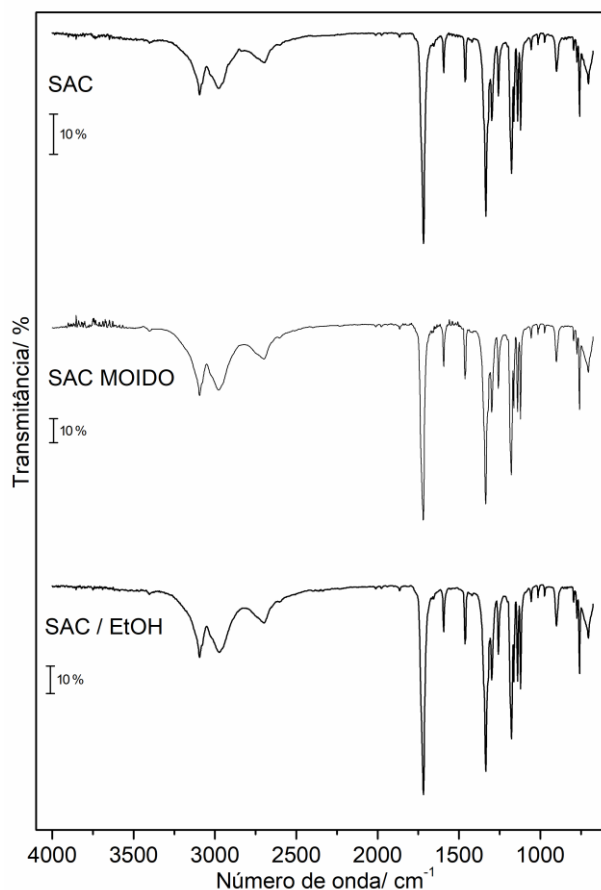


Figura 26 - Espectros IV da SAC, SAC MOIDO, SAC/EtOH.

Já o espectro IV da SAC apresentam bandas referentes aos estiramentos simétrico e assimétrico da sulfonamida em 1334 e 1177 cm^{-1} ($\nu_{\text{as e sim O=S=O}}$), a banda da carbonila em 1718 cm^{-1} ($\nu \text{ C=O}$) e a banda em 3094 cm^{-1} atribuída ao estiramento da lactama ($\nu \text{ N-H}$).

4.3. COCRISTAIS

4.3.1. NORFLOXACINO – ÁCIDO ISONICOTÍNICO

4.3.1.1. ANÁLISE TÉRMICA

4.3.1.1.1. DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO

Diagramas de fase binários são importantes para confirmar a estequiometria de cocrystal e eutéticos pela diferença em seus pontos de fusão. O diagrama de fase do sistema NOR-INCA, Figura 27a, foi construído utilizando as frações molares e temperaturas obtidas nas curvas DSC da Figura 27b (Apêndice B Tabela B1), e apresenta a forma de “W” característica de cocrystal (CHERUKUVADA; GURU ROW, 2014), indicando que a proporção 1:1 (n/n) é a estequiometria ideal para a formação do cocrystal.

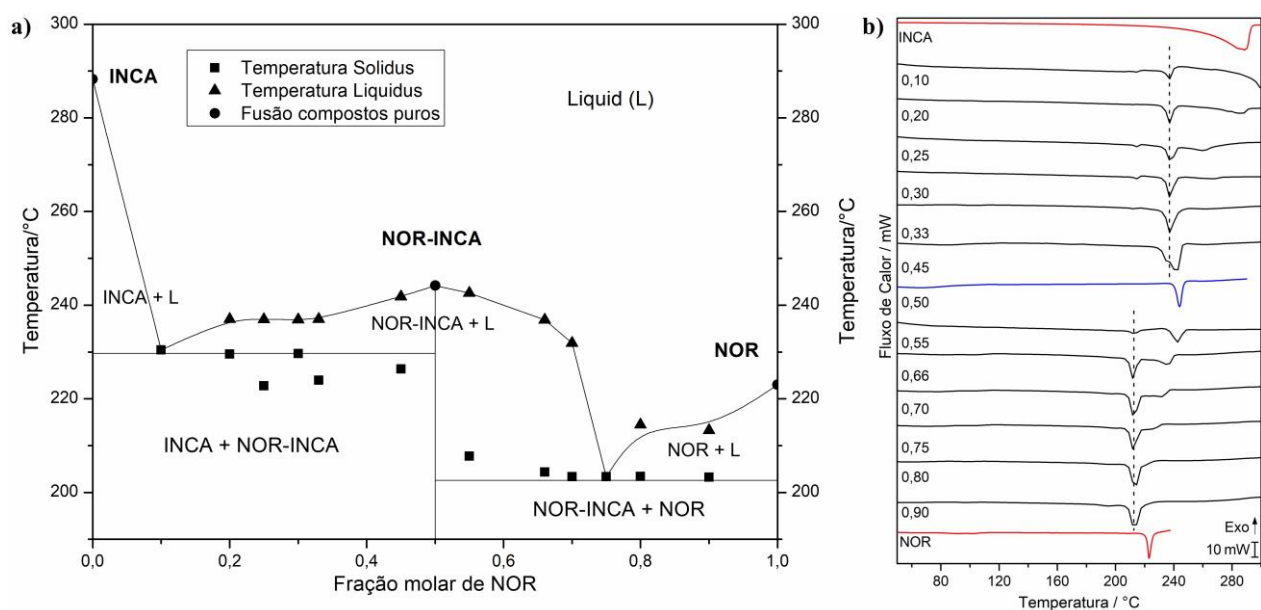


Figura 27 - a) Diagrama de fase binário do sistema INCA e b) Curvas DSC das diferentes proporções do sistema INCA.

4.3.1.1.2. TG-DTA E DSC

A Figura 28a e b, apresentam respectivamente as curvas TG-DTA e DSC do NOR, INCA, dos sistemas NOR-INCA e da sua mistura física. Os principais dados analíticos estão reunidos na Tabela 4.

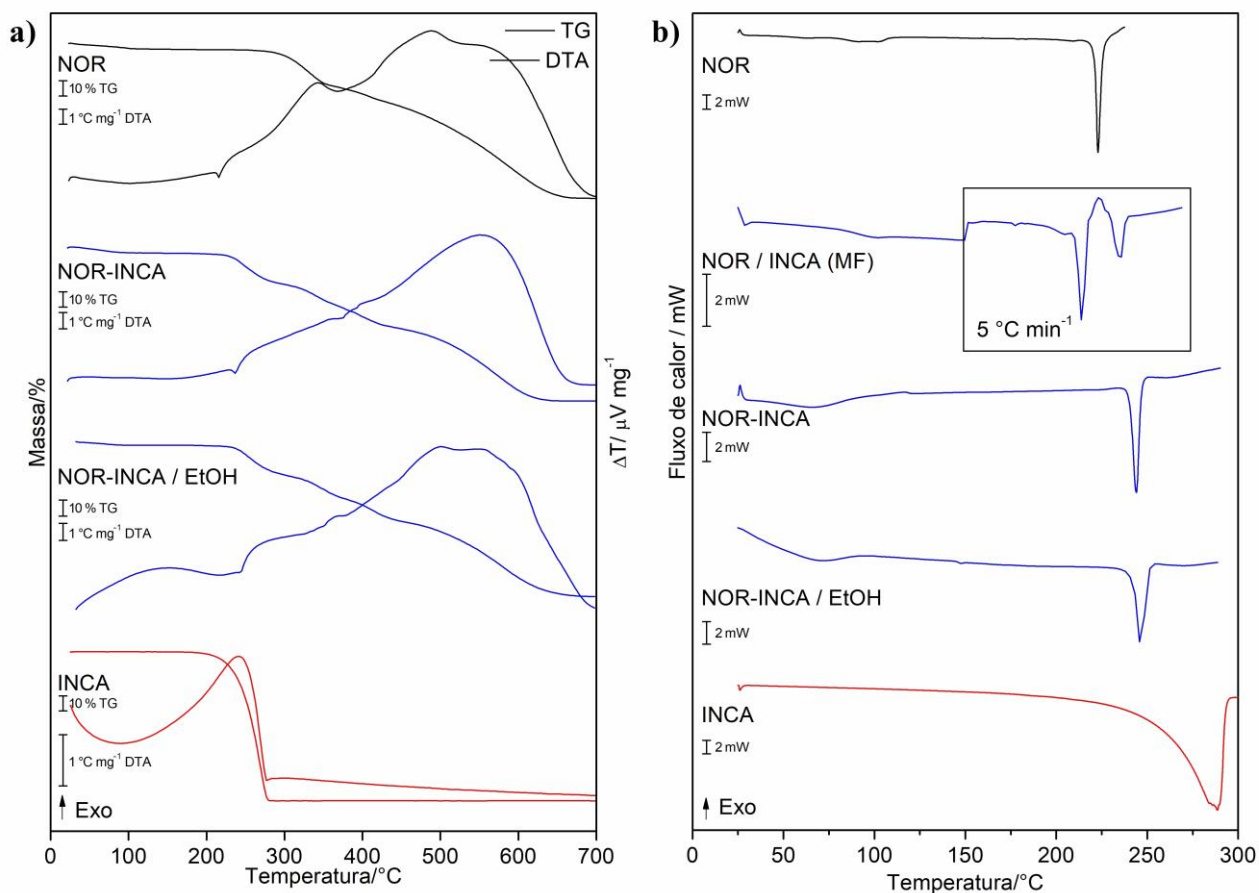


Figura 28 – a) TG-DTA e b) DSC do NOR, INCA e do sistema NOR-INCA.

As curvas TG-DTA dos sistemas NOR-INCA mostram que eles apresentam estabilidade térmica até 195 °C, que é intermediária ao API, 259,2 °C, e o coformador, 175,0 °C, com decomposição térmica em pelo menos cinco etapas de perda de massa consecutivas, sendo a primeira referente à perda de água / solvente residual. Do mesmo modo a curva DSC, apresenta ponto de fusão intermediário, 243 °C, em comparação com o API (222 °C) e coformador (289 °C) isolados, sendo um indicio de que houve interação entre as substâncias e possível formação do cocrystal. Com relação ao DSC da mistura física observa-se um evento endotérmico referente a uma fusão em 213 °C, ao comparar com os DSC obtidos para o diagrama de fases, observa-se um eutético entre o cocrystal e o NOR com fusão nessa temperatura, em seguida um evento exotérmico referente à cocrystalização entre o NOR e o INCA por estresse térmico, seguido

pela fusão do cocrystal em 236 °C, a literatura reporta como sendo uma estratégia de se encontrar sistemas que possam interagir, a observação de um evento de cristalização seguido de fusão em temperatura diferente dos compostos isolados (PARK et al., 2019; YAMASHITA et al., 2013, 2014).

Tabela 4 - Dados termoanalíticos do NOR, INCA e sistema NOR-INCA.

Amostra	Fusão	1ª Etapa	2ª Etapa	3ª Etapa	4ª Etapa	5ª Etapa
NOR	θ °C	30,0-105,5	259,2-350,1	350,1-418,1	418,1-681,6	
	$\Delta m/\%$	3,6	22,2	14,5	59,6	
	$T_p/^\circ\text{C}$	215,5↓	286,1-372,3*	372,6-713,8*		
INCA	θ °C	175,0-283,8				
	$\Delta m/\%$	100				
	$T_p/^\circ\text{C}$	278,0↓				
NOR-INCA	θ °C	30,0-89,0	194,7-278,3	278,3-377,9	377,9-423,1	423,1-651,6
	$\Delta m/\%$	3,0	18,2	19,3	10,0	49,6
	$T_p/^\circ\text{C}$	236,7↓	336,9-416,0*	416,0-687,1*		
NOR-INCA/EtOH	θ °C	30-97,3	195,7-283,2	283,2-386,1	386,1-430,4	430,4-693,1
	$\Delta m/\%$	2,7	15,6	15,1	13,9	52,7
	$T_p/^\circ\text{C}$	242,7↓	332,7-378,6*	378,6-700,0*		

↓=pico endotérmico; *= exoterma;

4.3.1.2. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)

Os Difrátogramas de raios X dos sistemas em comparação ao API e o coformador isolados, apresentam novos picos em $5,1^\circ$, $10,8^\circ$, $20,2^\circ$, e $25,9^\circ$, como indicado com sinal + na Figura 29, e desaparecimento de picos em $22,5^\circ$ referente ao NOR e $28,0^\circ$ referente ao INCA, indicados com asterisco, o que indica que houve a formação de uma nova fase cristalina e, portanto, em acordo com os dados termoanalíticos, o sistema NOR-INCA é um novo sistema multicomponente de Norfloxacino com Ácido Isonicotínico.

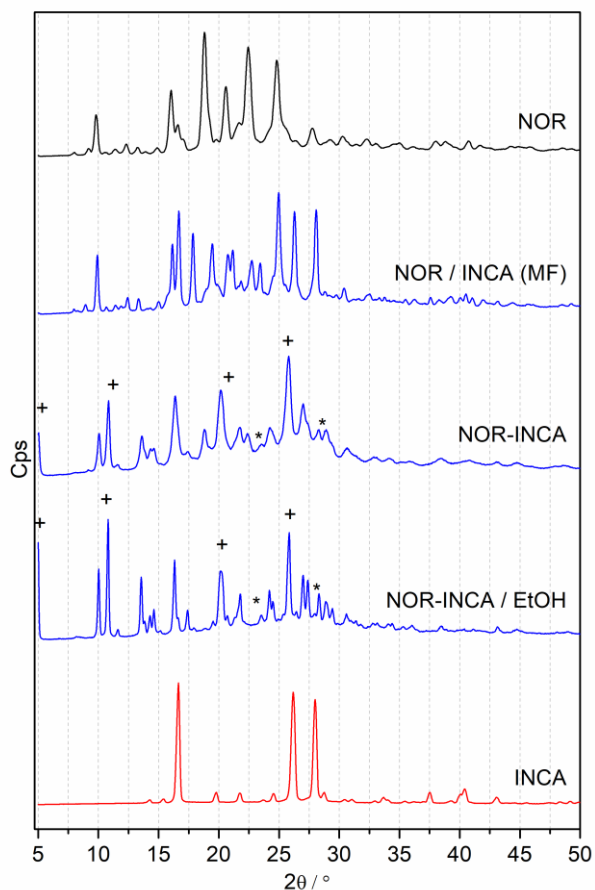


Figura 29 - Difrátogramas de raios X do NOR, INCA e do sistema NOR-INCA.

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

A Figura 30 apresenta os espectros IV do NOR, INCA e do sistema NOR-INCA.

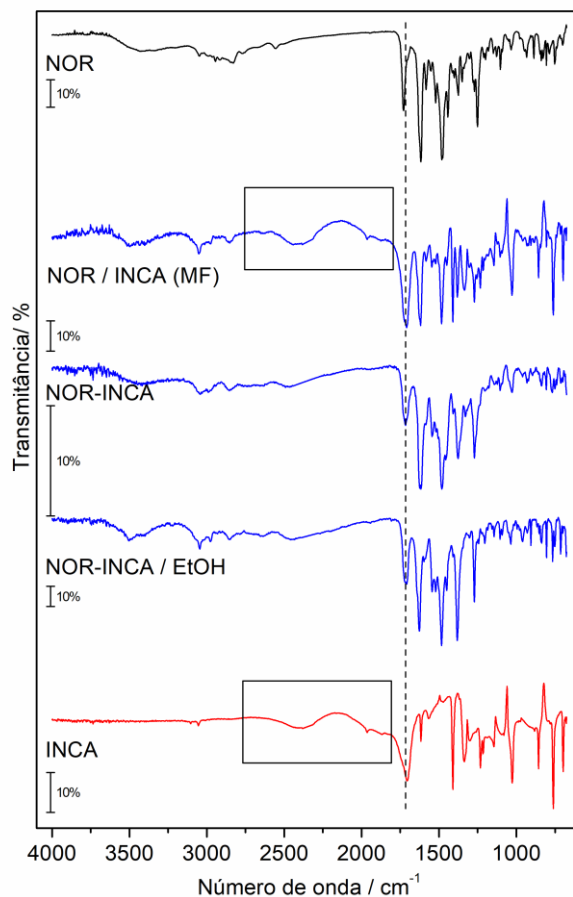


Figura 30 - Espectros de IV do NOR, INCA e do sistema NOR-INCA.

Os espectros IV dos sistemas NOR-INCA apresentaram deslocamento da banda da carbonila, (ν C=O 1716 cm^{-1}), sendo intermediária a banda da carbonila do NOR e do INCA (Respectivamente 1728 cm^{-1} e 1705 cm^{-1}). Bem como o desaparecimento das bandas referentes a interação intramolecular do INCA (ν C=OOH---N_{aromático} - 2381 e 1964 cm^{-1}), o que indica o rompimento dessas interações. Além disso, a presença de uma banda alargada entre 3565 a 2492 cm^{-1} , sugere o estabelecimento de novas interações entre o grupo ácido do NOR com o grupo ácido do INCA formando o homosinton ácido-ácido (COOH---COOH).

4.3.1.4. DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE

Para verificar se era possível quantificar o norfloxacinó na presença de ácido isonicotínico foi realizada a seletividade do método, Figura 31, onde se compara os picos máximos de absorção de todas as amostras no comprimento de onda utilizado para quantificação do NOR (277 nm) e como visto o coformador não interfere no pico máximo de absorção do norfloxacinó.

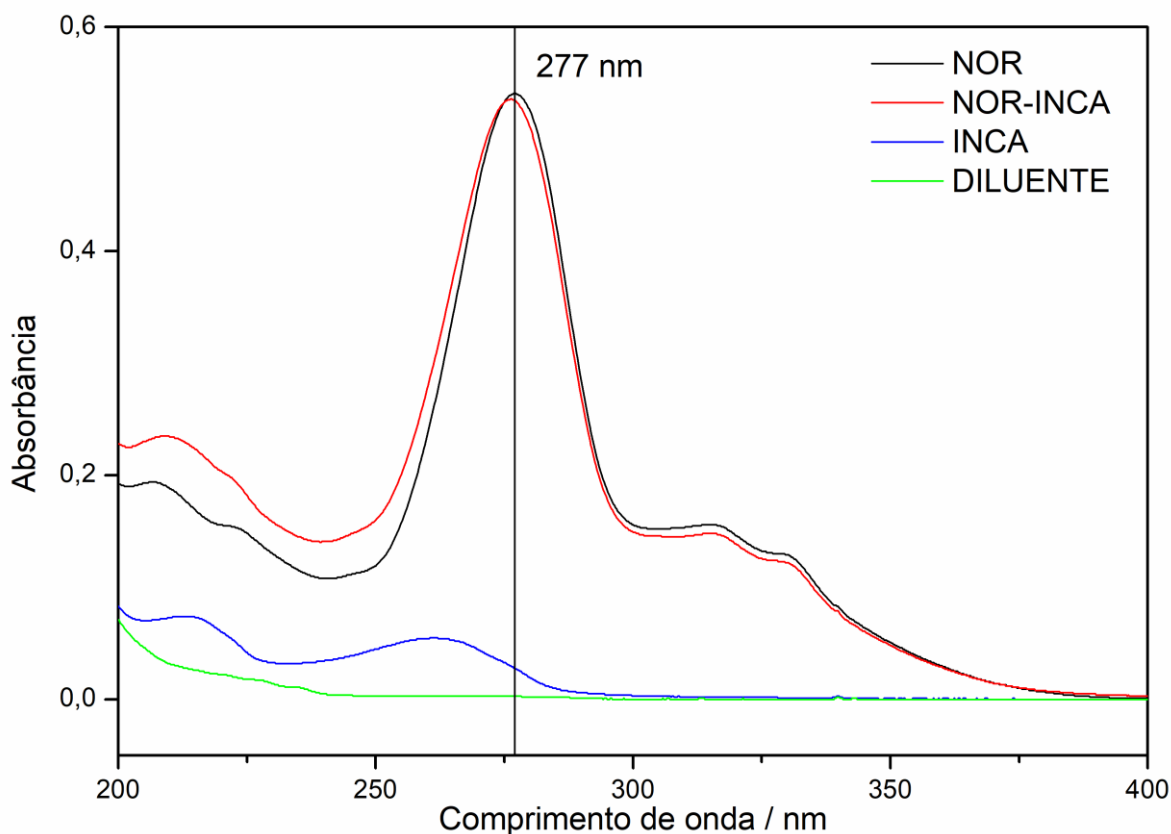


Figura 31 - Avaliação da seletividade sistema NOR-INCA.

A Figura 32a e b, apresenta a comparação das concentrações de NOR e NOR-INCA/EtOH após 24 horas em uma incubadora shaker com diferentes diluentes. Observa-se que a solubilidade aquosa do cocrystal NOR-INCA é pelo menos 75,5 vezes maior que a solubilidade do NOR isolado, visto que o experimento foi repetido com 200 mg em 5 mL de água e ainda sim observou-se a completa dissolução do precipitado, o que confirma que a cocrystalização proporcionou um aumento significativo nesse parâmetro. Em relação à solução tampão a pH 3,0 foi observado um aumento de 1,2 vezes, pH 6,1 foi observado um aumento de 2,0 vezes, já no pH 8,5 foi observada uma diminuição de 0,5 vezes da solubilidade, os valores das concentrações podem ser vistos na Tabela 5.

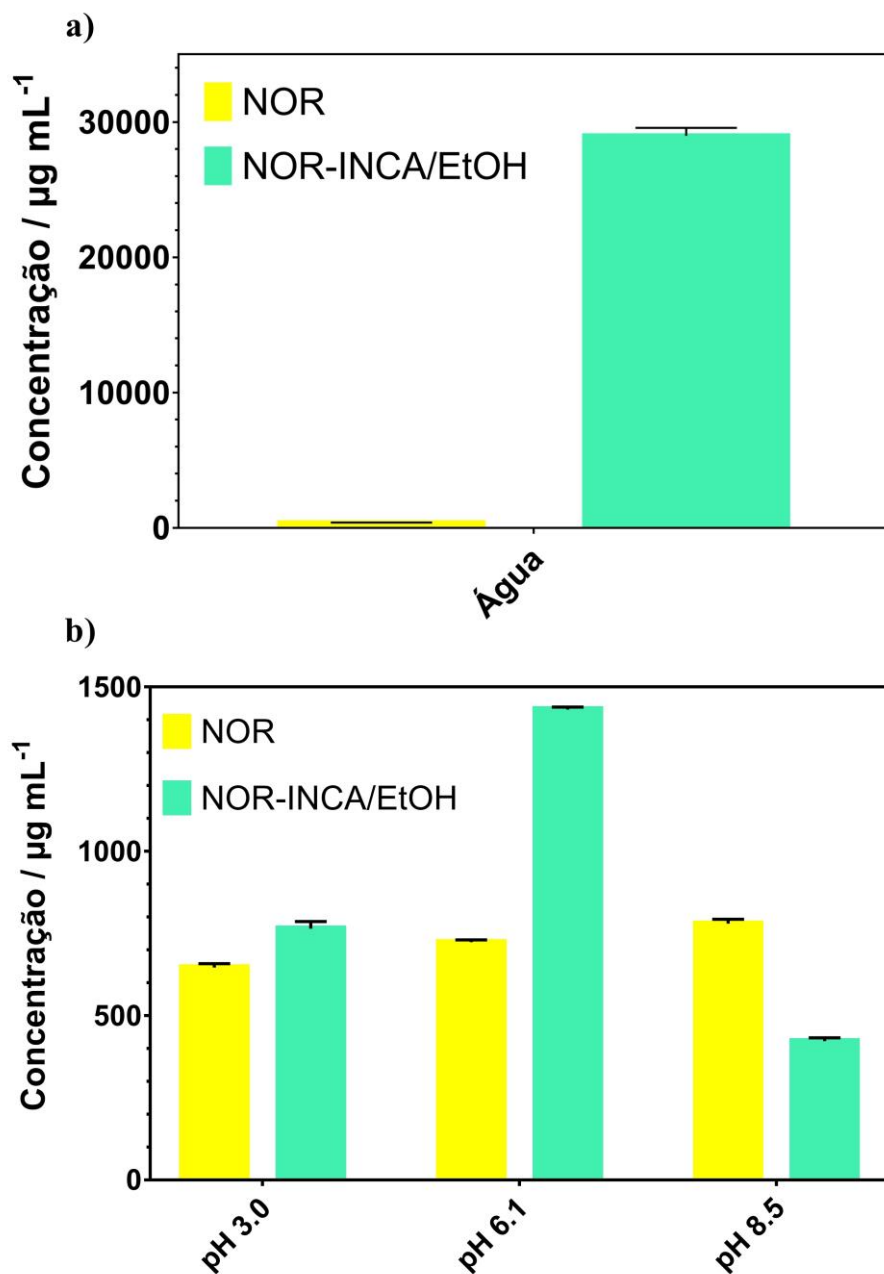


Figura 32 - Solubilidade cocrystal NOR-INCA, a) em água e b) em meio tamponado.

Tabela 5 - Valores das concentrações do NOR e do cocrystal NOR-INCA em diferentes meios, desvios padrões relativos e razão da solubilidade.

pH	NOR ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	DPR	NOR-INCA ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	DPR	RAZÃO
ÁGUA	348,80	1,36	28.984,53	2,02	~75,5
3,0	646,31	1,79	764,11	2,89	1,2
6,1	723,50	0,93	1.431,72	0,53	2,0
8,5	779,61	1,76	422,09	2,47	0,5

4.3.1.5. ENSAIO MICROBIOLÓGICO

Para garantir que a formação do cocristal não interferiu na potência do fármaco foi realizado o ensaio microbiológico, que constatou que não houve mudança significativa na atividade do NOR cocristalizado, como visto na Figura 33, também foi realizado a análise do coformador, e verificou-se que o mesmo não possui atividade significativa contra a *S. epidermidis*.

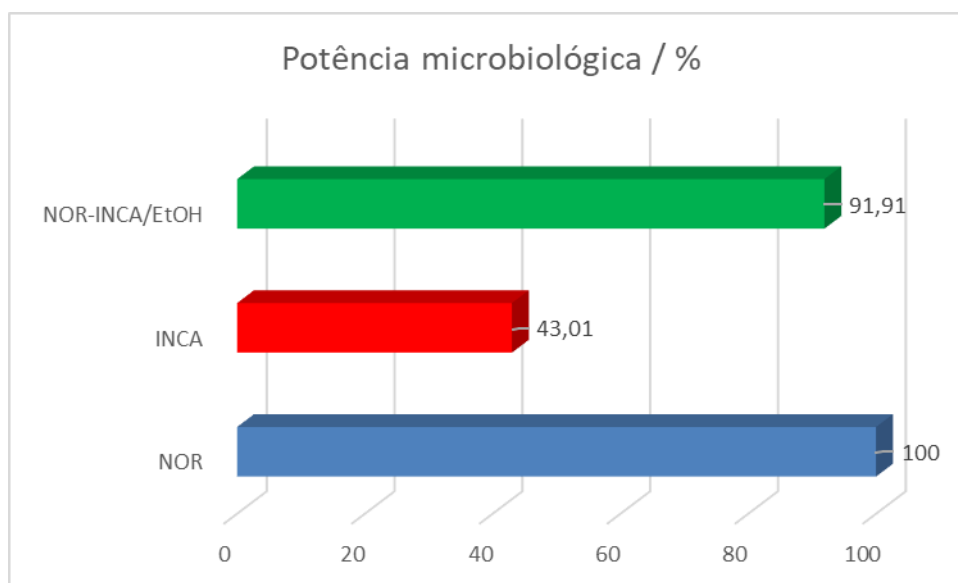


Figura 33 - Avaliação da potência microbiológica do NOR-INCA.

4.3.2. NORFLOXACINO – ÁCIDO NICOTÍNICO

4.3.2.1. ANÁLISE TÉRMICA

4.3.2.1.1. DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO

O diagrama de fase do sistema NOR-NCA, Figura 34a, foi construído utilizando as frações molares e temperaturas obtidas nas curvas DSC da Figura 34b (Apêndice B Tabela B2), e apresenta a forma de “W” característica de cocrystal (CHERUKUVADA; GURU ROW, 2014), indicando que a proporção 1:1 (n/n) é a estequiometria ideal para a formação do cocrystal.

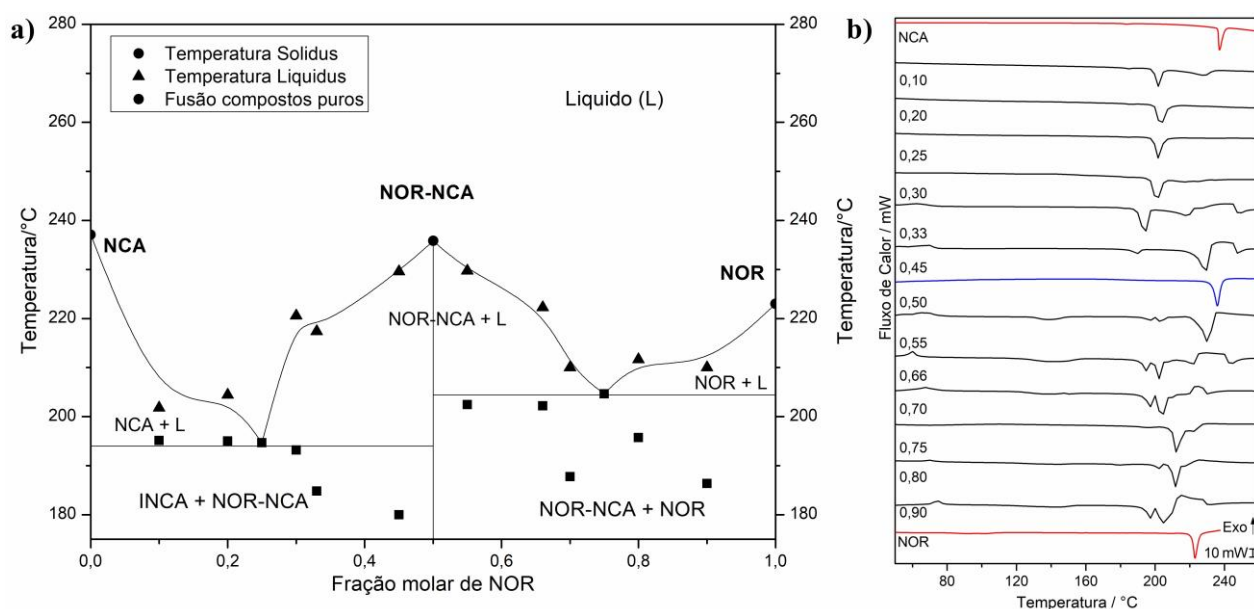


Figura 34 - a) Diagrama de fase binário do sistema NCA e b) Curvas DSC das diferentes proporções do sistema NCA.

4.3.2.1.2. TG-DTA E DSC

A Figura 35a e b, apresenta, respectivamente, as curvas TG-DTA e DSC do NOR, NCA e do sistema NOR-NCA. Os dados termoanalíticos encontram-se na

Tabela 6.

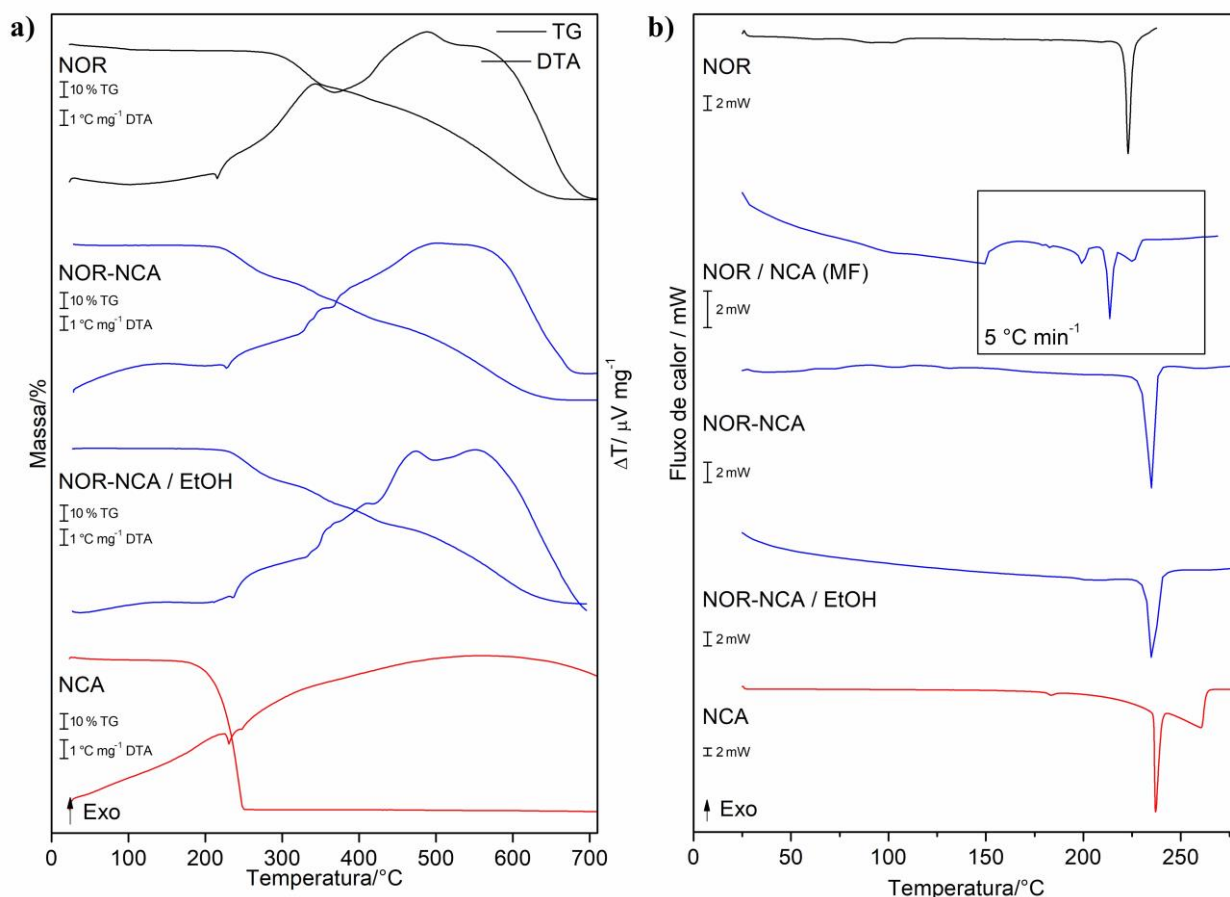


Figura 35 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NOR, NCA e do sistema NOR-NCA.

A curva TG do sistema NOR-NCA mostra que ele é termicamente estável até 190 °C, maior que a do coformador, 159,7 °C, e menor que a do API, 259,2 °C. Após essa temperatura ele sofre decomposição térmica em pelo menos quatro etapas de perda de massa, correspondendo à eventos exotérmicos na curva DTA. Nas curvas DTA e DSC observam-se ainda eventos endotérmicos, associados à fusão dos sistemas, sendo o pico de fusão do sistema em 235 °C, intermediária ao API, 222 °C, e ao coformador, 238 °C (Valores retirados das curvas DSC). Esses resultados termoanalíticos sugerem interação entre o NOR e o NCA, provavelmente devido à formação de um novo sólido multicomponente. Com relação à curva DSC da mistura física, se observa um ponto de fusão em 200 °C, ao relacionar esse evento com os DSCs obtidos para o diagrama de fase, verifica-se a presença de uma mistura eutética com fusão nessa temperatura, nessa curva ainda é possível notar um evento endotérmico em 213 °C,

referente a fusão do excesso de NOR e um evento em 232 °C que pela ausência do evento de evaporação do coformador (em torno de 260 °C), assume-se ser referente à fusão do sistema NOR-NCA, o que sugere que o mecanismo da interação entre o NOR e o NCA passa por uma mistura eutética intermediária (FRIŠČIČ; JONES, 2009; JAYASANKAR et al., 2006). A literatura reporta que a formação de cocristais envolve diversos mecanismos, que envolvem fases intermediárias, como a formação de misturas eutéticas ou fases amorfas intermediárias (FRIŠČIČ; JONES, 2009; KARIMI-JAFARI et al., 2018).

Tabela 6 - Dados termoanalíticos do NOR, NCA e sistema NOR-NCA.

Amostra	Fusão	1ª Etapa	2ª Etapa	3ª Etapa	4ª Etapa
NOR	θ °C	30,0-105,5	259,2-350,1	350,1-418,1	418,1-681,6
	Δm /%	3,6	22,2	14,5	59,6
	T_p /°C	215,5↓	286,1-372,3*	372,6-713,8*	
NCA	θ °C	159,7-257,6			
	Δm /%	100			
	T_p /°C	230,7↓			
NOR-NCA	θ °C	190,9-281,2	281,2-361,0	361,0-418,2	418,2-670,4
	Δm /%	19,9	15,1	12,5	52,4
	T_p /°C	227,3↓	325,0-407,4*	407,4-693,5*	
NOR-NCA/EtOH	θ °C	197,5-288,7	288,7-368,5	368,5-427,5	427,5-686,2
	Δm /%	19,3	15,7	11,5	53,5
	T_p /°C	235,2↓	345,1-417,3*	413,3-700,0*	

↓=pico endotérmico; *= exoterma;

4.3.2.2. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)

Os Difrátogramas de raios X dos sistemas NOR-NCA não apresentam a soma dos compostos isolados e sim um novo padrão de difração, com novos picos em $5,4^\circ$; $14,5^\circ$ e $25,4^\circ$, como indicado com sinal + na Figura 36, e desaparecimento de picos em $9,2^\circ$ e $22,5^\circ$ referentes ao NOR, indicado com asterisco, confirmando a formação de uma nova fase entre o NOR e NCA.

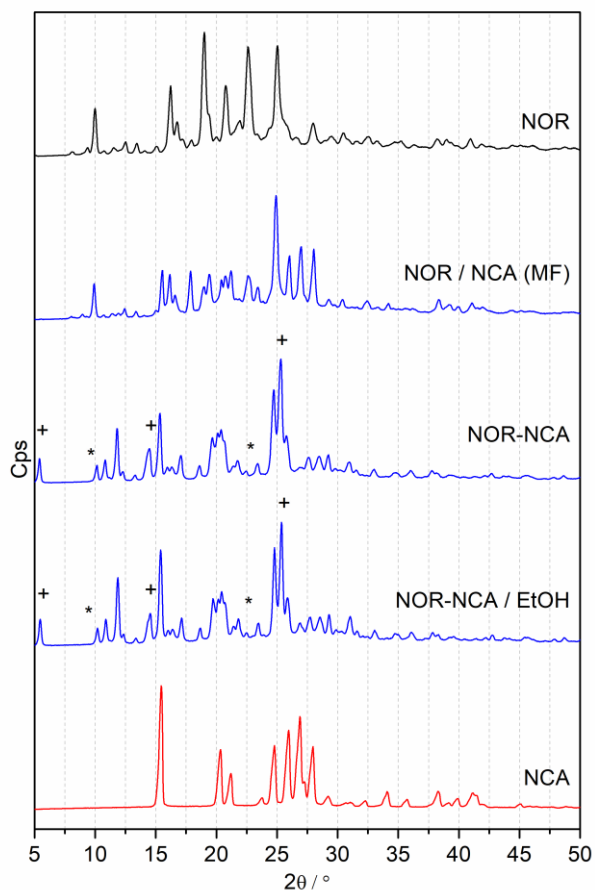


Figura 36 - Difrátogramas de raios X do NOR, NCA e do sistema NOR-NCA.

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

A Figura 37 apresenta os espectros IV do NOR, NCA e dos sistemas NOR-NCA.

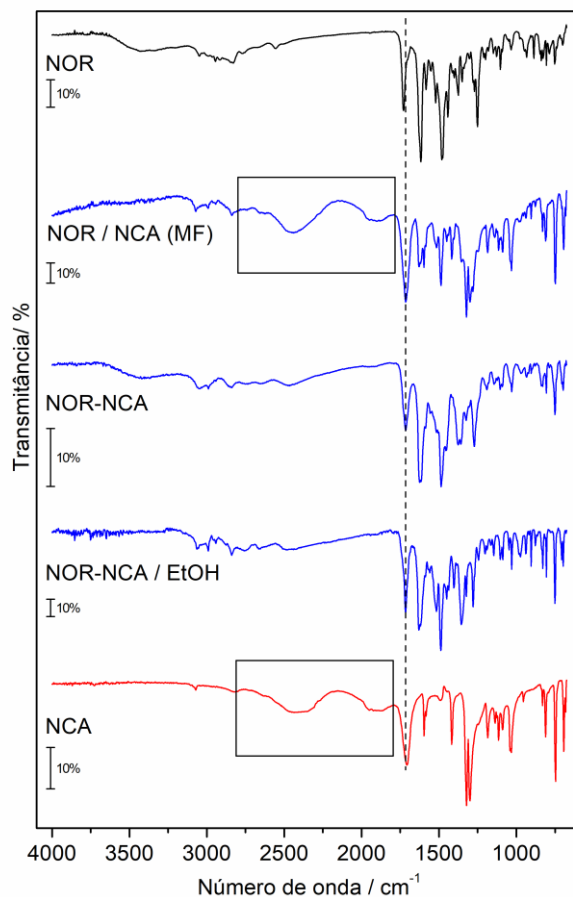


Figura 37 - Espectros de IV do NOR, NCA e do sistema NOR-NCA.

Os espectros IV dos sistemas NOR-NCA, de maneira similar aos espectros dos sistemas NOR-INCA, apresentam deslocamento da banda da carbonila, (ν C=O 1716 cm^{-1}), sendo intermediária a banda da carbonila do NOR e do NCA (Respectivamente 1728 cm^{-1} e 1707 cm^{-1}), bem como o desaparecimento das bandas referentes à interação intramolecular do NCA (ν C=OOH---N_{aromático} - 2436 e 1875 cm^{-1}), o que indica o rompimento dessas interações. Além disso, a presença de uma banda alargada entre 3565 a 2492 cm^{-1} sugere o estabelecimento de novas interações entre o grupo carboxila do NOR com o grupo carboxila do NCA formando o homosinton ácido-ácido (COOH---COOH). Para a mistura física, observa-se apenas a soma dos espectros do NOR e do NCA.

4.3.2.4. DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE

Para verificar se era possível quantificar o norfloxacino na presença de ácido nicotínico foi avaliada a seletividade do método no pico de absorção máximo do NOR (277 nm). E como visto na Figura 38, o coformador não interfere na quantificação do NOR.

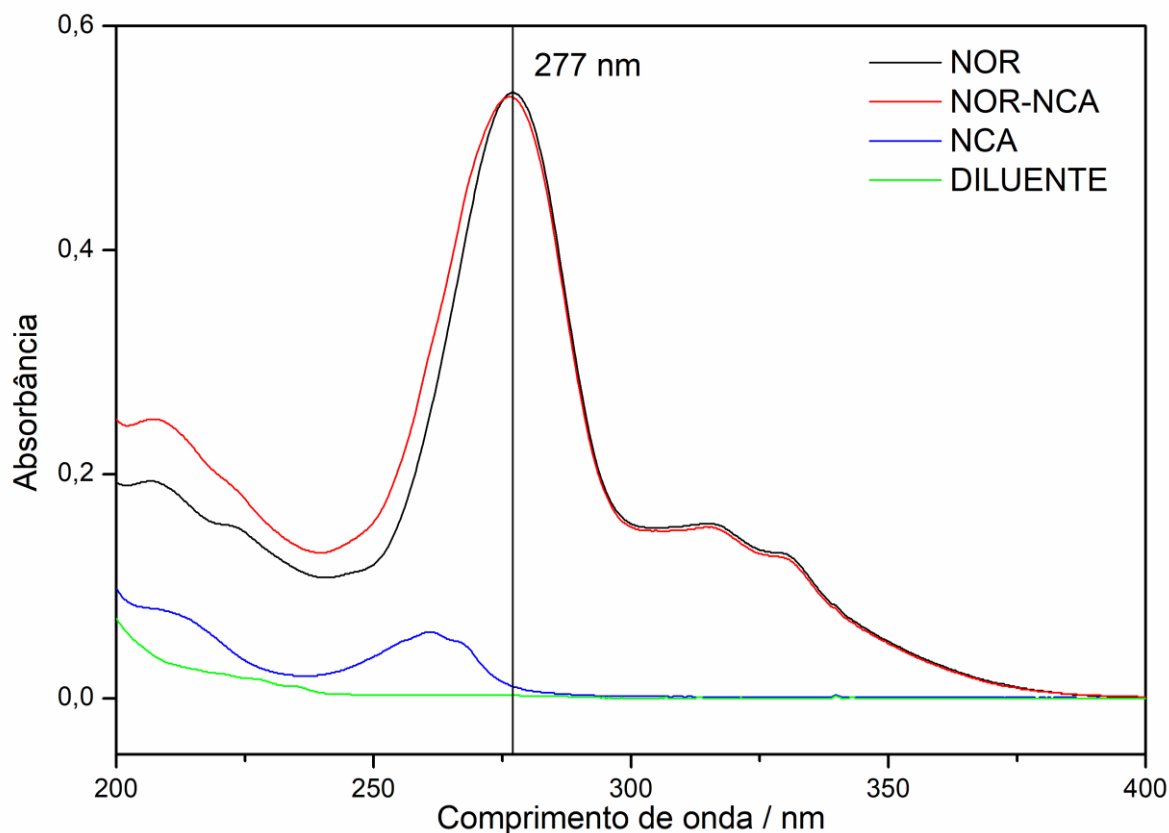


Figura 38 - Avaliação da seletividade sistema NOR-NCA.

A Figura 39 apresenta a comparação das concentrações de NOR e NOR-NCA/EtOH após 24 horas em uma incubadora shaker com diferentes diluentes. Observa-se que a solubilidade aquosa do cocrystal NOR-NCA, Figura 39a, é de pelo menos 79,9 vezes maior que a solubilidade do NOR, visto que o experimento foi repetido com 200 mg em 5 mL de água e ainda sim observou-se a completa dissolução do cocrystal, o que confirma que a cocrystalização proporcionou um aumento significativo nesse parâmetro. Em relação aos meios tamponados, Figura 39b, para a solução tampão a pH 3,0 não foi observado aumento significativo, pH 6,1 foi observado um aumento de 1,9 vezes, já no pH 8,5 foi observada uma diminuição de 0,4 vezes da solubilidade, os valores das concentrações podem ser vistos na Tabela 7.

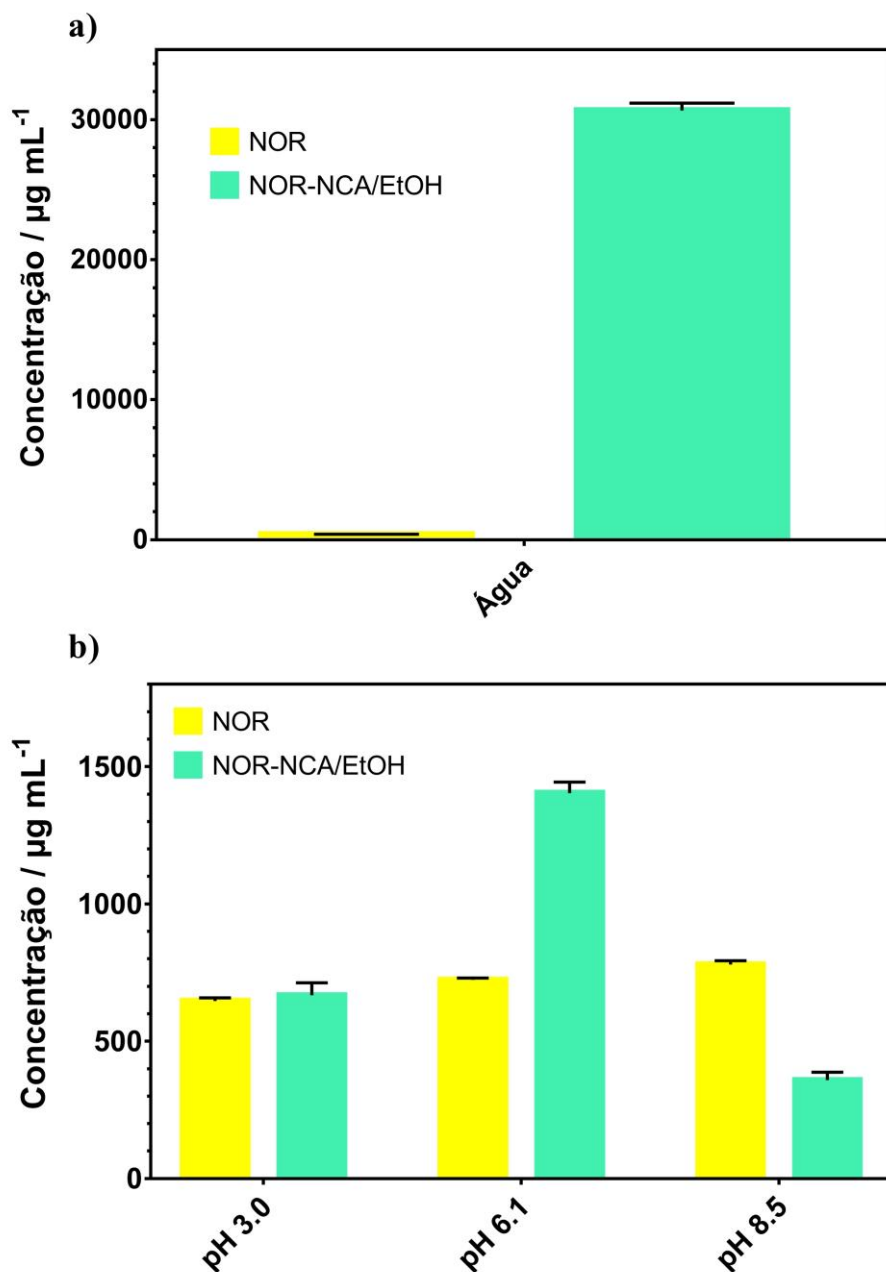


Figura 39 - Solubilidade cocrystal NOR-NCA, a) em água e b) em meio tamponado.

Tabela 7 - Valores das concentrações do NOR e do cocrystal NOR-NCA em diferentes meios, desvios padrões relativos e razão da solubilidade.

pH	NOR ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	DPR	NOR-NCA ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	DPR	RAZÃO
ÁGUA	348,80	1,36	30.654,20	1,72	~79,9
3,0	646,31	1,79	667,46	6,85	1,0
6,1	723,50	0,93	1403,84	2,89	1,9
8,5	779,61	1,76	358,65	7,90	0,4

4.3.3. NORFLOXACINO – ÁCIDO PICOLÍNICO

4.3.3.1. ANÁLISE TÉRMICA

4.3.3.1.1. DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO

O diagrama de fase do sistema NOR-PCA, Figura 40a, foi construído utilizando as frações molares e temperaturas obtidas das curvas DSC da Figura 40b (Apêndice B Tabela B3), e apresenta a forma de “W” característica de cocrystal (CHERUKUVADA; GURU ROW, 2014), sendo a proporção que se sobressai no meio do “W” a proporção 1: 1, indicando que essa proporção seria a estequiometria ideal para a formação do cocrystal.

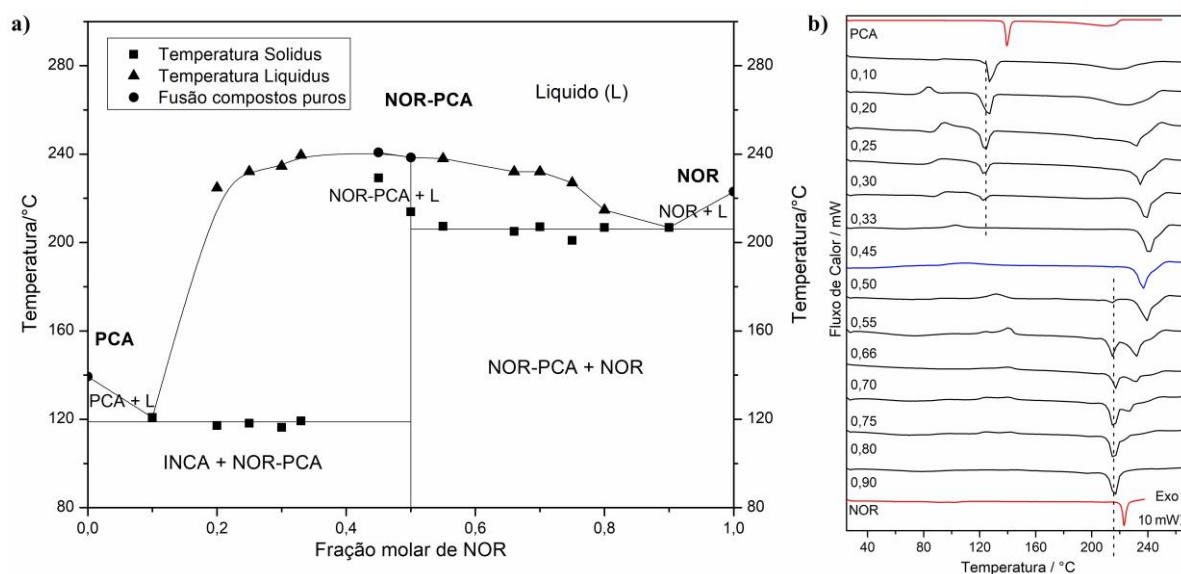


Figura 40 - a) Diagrama de fase binário do sistema PCA e b) Curvas DSC das diferentes proporções do sistema PCA.

4.3.3.1.2. TG-DTA E DSC

A Figura 41a e b, apresenta, respectivamente, as curvas TG-DTA e DSC do NOR, PCA e dos sistemas NOR-PCA.

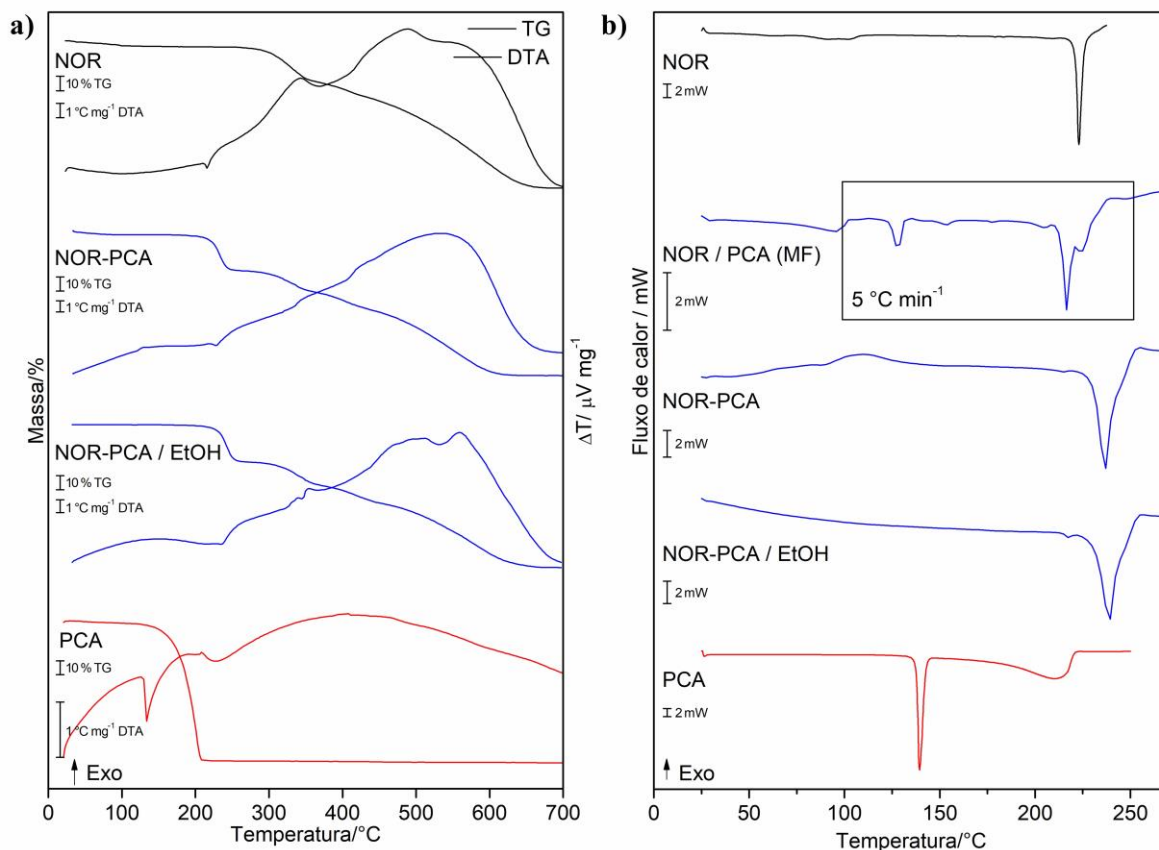


Figura 41 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NOR, PCA e do sistema NOR-PCA.

A curva TG dos sistemas NOR-PCA mostra que eles sofrem decomposição térmica em pelo menos quatro etapas de perda de massa, correspondendo a eventos endo e exotérmicos na curva DTA e apresenta estabilidade térmica até 190°C , sendo intermediária ao API e ao coformador, respectivamente $259,2^{\circ}\text{C}$ e $116,5^{\circ}\text{C}$. Os dados termoanalíticos estão reunidos na

Tabela 8. Para o NOR-PCA sem solvente, ainda se observa uma etapa de perda de massa a mais, correspondendo à perda de água absorvida. O evento endotérmico em 237°C (DTA) ou 239°C (DSC) é atribuído à fusão incongruente do sistema, visto que ocorre após o início da decomposição térmica na curva TG, sendo uma temperatura superior à observada tanto para o NOR (DTA – $215,5^{\circ}\text{C}$ e DSC – 222°C), quanto para o PCA (DTA – $134,0^{\circ}\text{C}$ e DSC – 138°C). Para o sistema sintetizado sem solvente, observa-se ainda um evento exotérmico entre 80 e 130°C , que será estudado na próxima seção. Esses resultados termoanalíticos indicam grande

interação entre o API e coformador, provavelmente devido à formação de uma nova fase multicomponente. Com relação à curva DSC da mistura física, observa-se um evento endotérmico em 128 °C, relacionado a fusão do coformador, um segundo evento endotérmico em 216 °C, correspondente a fusão do NOR e um terceiro evento endotérmico em 228 °C, indicando a fusão referente à formação de uma possível interação entre NOR e PCA com estresse térmico, o que já foi reportado na literatura, como uma abordagem de se encontrar sistemas que possam interagir (PARK et al., 2019; YAMASHITA et al., 2013, 2014).

Tabela 8 - Dados termoanalíticos do NOR, PCA e sistema NOR-PCA.

Amostra	Fusão	1ª Etapa	2ª Etapa	3ª Etapa	4ª Etapa	5ª Etapa
NOR	θ °C	30,0-105,5	259,2-350,1	350,1-418,1	418,1-681,6	
	Δm /%	3,6	22,2	14,5	59,6	
	T_p /°C	215,5↓	286,1-372,3*	372,6-713,8*		
PCA	θ °C	116,5-218,1				
	Δm /%	100				
	T_p /°C	134,0↓				
NOR-PCA	θ °C	30,0-85,8	186,9-246,5	246,5-345,1	345,1-422,4	422,4-629,3
	Δm /%	2,9	24,1	13,8	12,5	46,7
	T_p /°C	236,5↓	312,6-401,2*	401,2-691,3*		
NOR-PCA/EtOH	θ °C	191,9-261,3	261,3-350,6	350,6-449,2	449,2-676,6	
	Δm /%	25,9	13,22	16,3	44,6	
	T_p /°C	237,0↓	321,2-366,8*	366,8-700,0*		

Para entender o comportamento do sistema sem solvente, foi realizado um estudo alterando a frequência da moagem. As curvas DSC do sistema NOR-PCA sem solvente sintetizados em diversas frequências de moagem estão apresentadas na Figura 42.

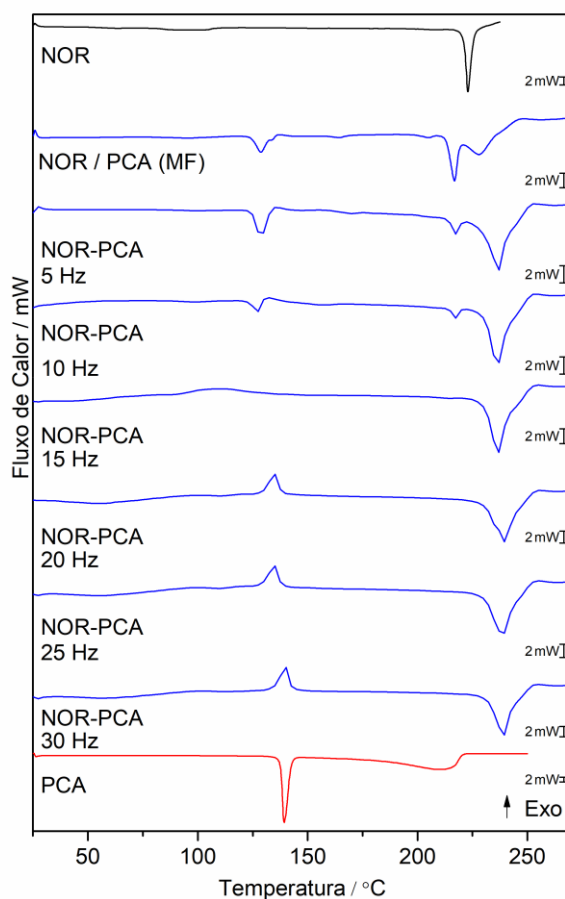


Figura 42 - DSC do sistema NOR-PCA variando a frequência de moagem de 5 a 30 Hz.

As curvas DSC mostram que os sistemas sintetizados em 5 e 10 Hz apresentam eventos referentes à fusão do API e do coformador, de maneira similar à mistura física, o que indica que o ponto de fusão em temperatura maior (239 °C), que representa a interação entre eles está sendo causado majoritariamente pelo tratamento térmico e que a síntese não foi efetiva. Para os sistemas sintetizados a partir de 15 Hz observa-se um evento exotérmico (15 Hz entre 110 e 130 °C, a partir de 20 Hz entre 130 e 150 °C), mais acentuado a partir de 20 Hz. A curva DSC obtida no modo de aquecimento/ resfriamento da amostra a 30 Hz foi realizado, Figura 43, constatando sua natureza irreversível, tal evento será investigado pela técnica de DRXP na próxima seção.

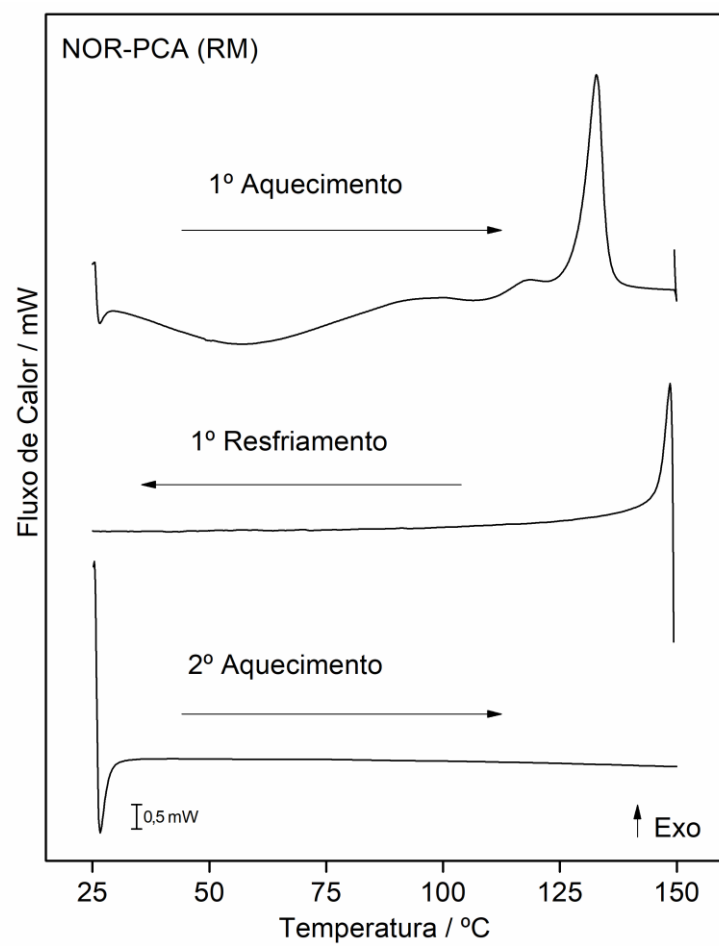


Figura 43 - Curva DSC realizada com ciclos de aquecimento/ resfriamento do NOR-PCA 30 Hz.

4.3.3.2. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)

A Figura 44 apresenta os Difratomogramas de raios X dos sistemas NOR-PCA, sua mistura física e dos compostos isolados.

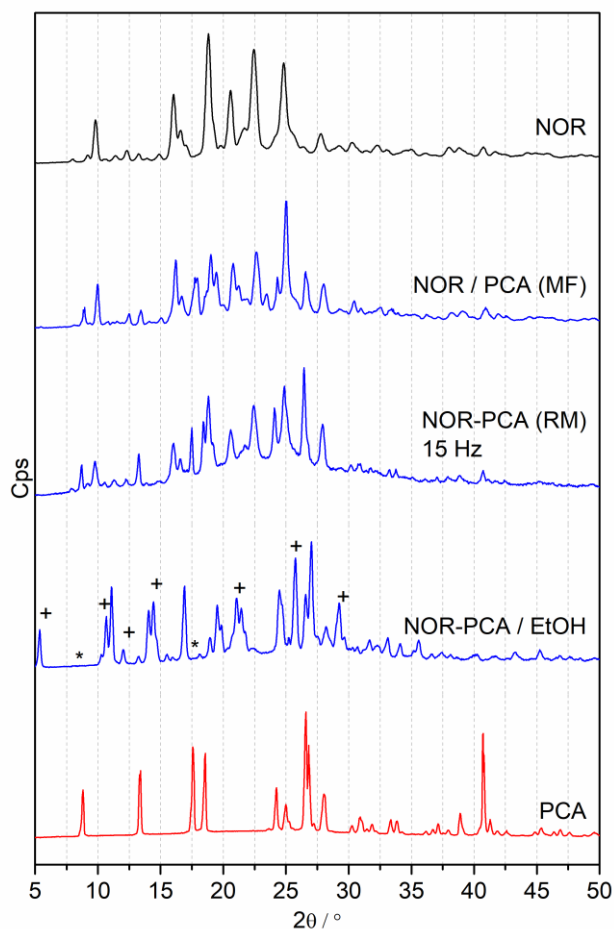


Figura 44 - Difratomogramas de raios X dos sistemas NOR-PCA.

Os difratogramas de raios X do sistema sintetizado com solvente, em comparação ao API e o coformador isolados, apresentam novos picos em 5,3°; 10,4°; 11,9°; 14,2°; 21,1°; 25,6° e 29,1°, como indicado com sinal + na Figura 44, e desaparecimento de picos em 8,8° referente ao NOR e 17,5° referente ao PCA, indicados com asterisco na Figura 44, o que confirma a formação de uma nova fase cristalina multicomponente dos sistemas NOR-PCA, quando obtido com a adição de solvente.

O difratograma do sistema NOR-PCA sem solvente recém moído, apresenta um halo de amorfização, que pode ser devido à frequência e ao tempo de moagem, como reportado no trabalho de Descamps e Willart (2016). Portanto, foi realizado um estudo alterando a frequência de moagem para observar o comportamento desse sistema. Os difratogramas de raios X se encontram na Figura 45.

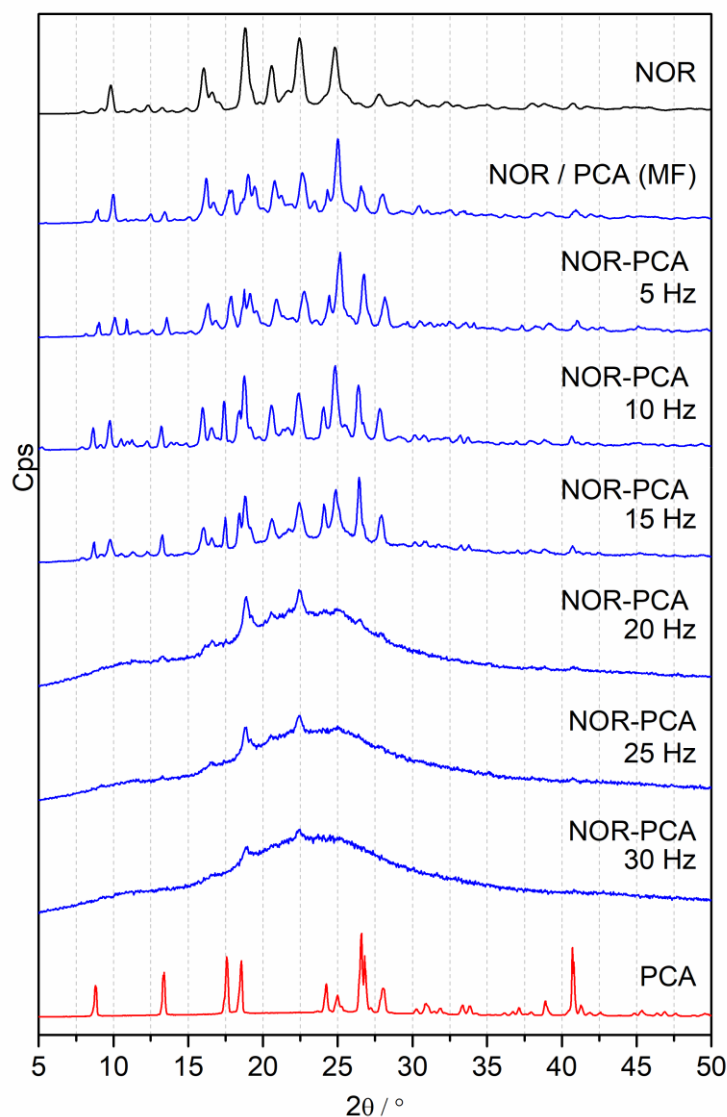


Figura 45 - Difratoqramas DRXP do sistema NOR-PCA variando a frequência de moagem de 5 a 30 Hz.

Com os Difratoqramas de raios X, observa-se que conforme se aumenta a frequência de moagem, mais amorfizadas ficam as amostras. As amostras que possuem padrão cristalino (MF, 5Hz, 10 Hz) apresentam a soma dos difratogramas do NOR e do PCA, o que indica a formação de misturas físicas, com exceção da amostra sintetizada a 15 Hz, que apresenta um leve halo de amorfização, o que corrobora com os dados termoanalíticos e confirma que apenas há a formação do cocrystal sob estresse térmico.

Para entender o que seria o evento exotérmico observado na curva DSC, os sistemas obtidos a 15 Hz e 30 Hz, como representativo de todos, foram aquecidos até antes e após o evento térmico observado e analisadas por DRXP (Figura 46).

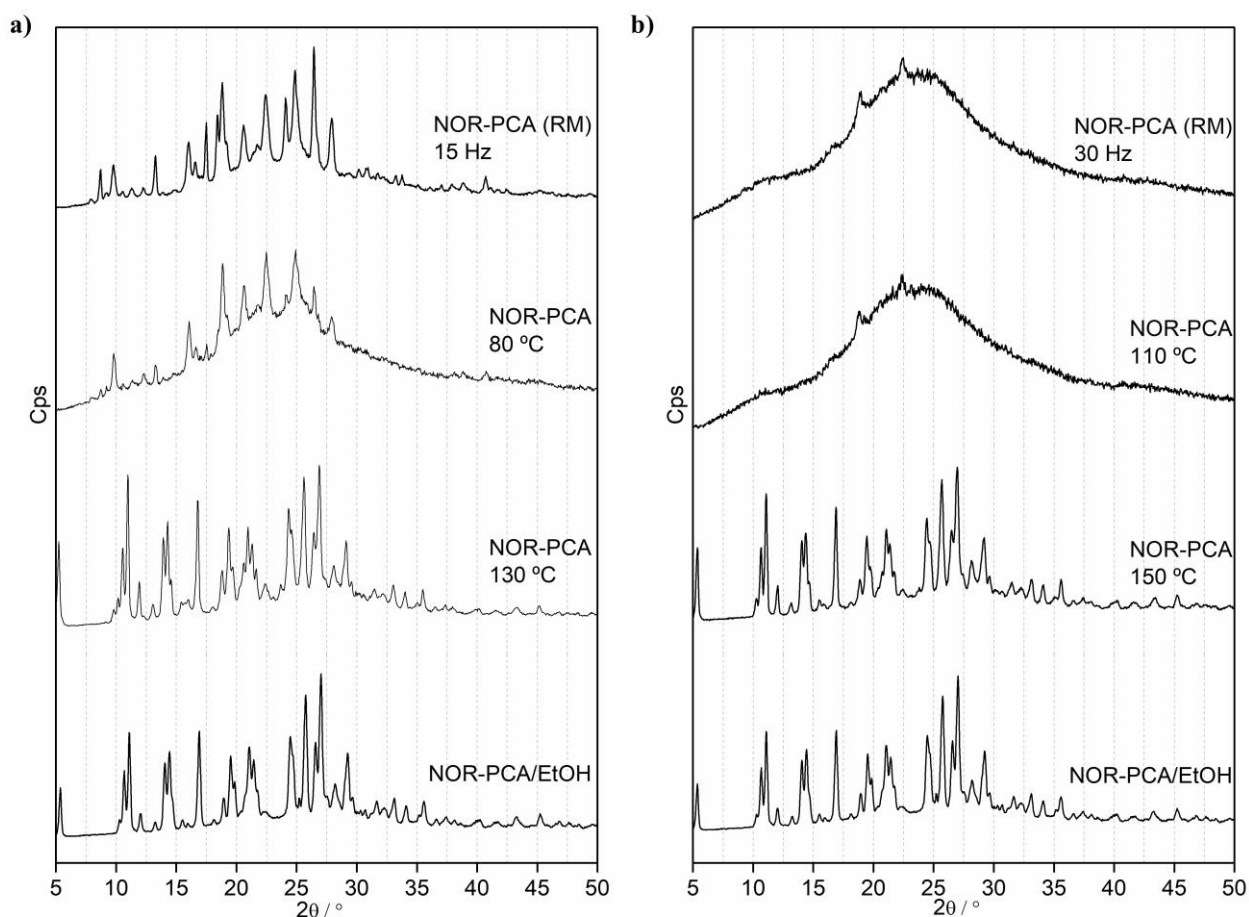


Figura 46 - Difratoigramas de DRXP das amostras 15 Hz e 30 Hz aquecidas.

O padrão de DRXP da amostra obtida a 15 Hz e aquecida até 110 °C apresenta um halo sobreposto aos picos de difração, característico de material parcialmente amorfo. Já a amostra aquecida até 130 °C apresenta um difratograma característico de material cristalino. Ao comparar com o difratograma de DRXP do sistema sintetizado com adição de solvente, observa-se que ambas apresentam o mesmo padrão de difração, o que confirma a formação do cocrystal por estresse térmico e que o evento exotérmico observado na curva DSC, Figura 41b, é referente a um processo de cocrystalização. O mesmo pode ser observado nos difratogramas de DRXP para o sistema sintetizado a 30 Hz, com a diferença significativa que ela já se encontra amorfa em temperatura ambiente, o que sugere que o mecanismo de formação desse cocrystal envolve a formação de um intermediário amorfo, como já reportado na literatura (FRISČIČ; JONES, 2009; JAYASANKAR et al., 2006; KARIMI-JAFARI et al., 2018).

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

A Figura 47 apresenta os espectros IV do NOR, PCA e do sistema NOR-PCA.

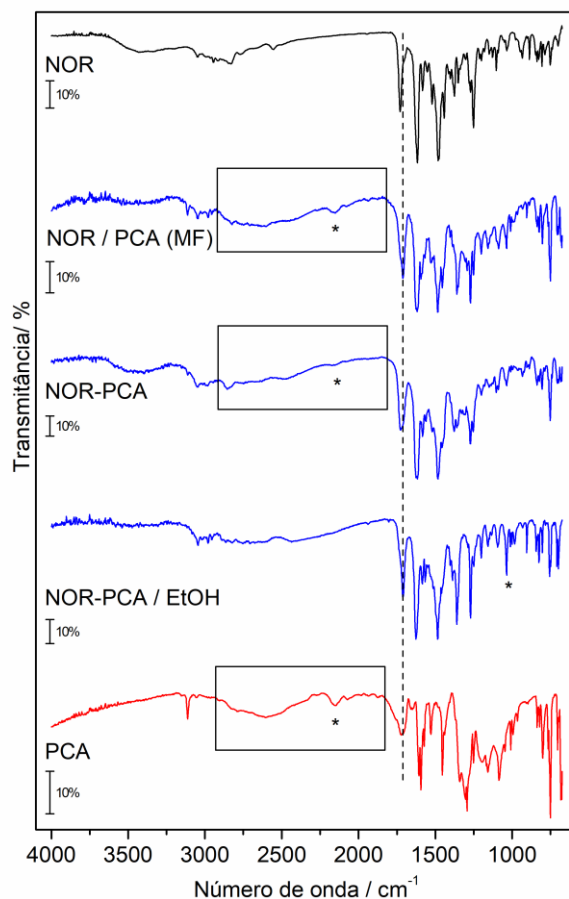


Figura 47 - Espectros IV do NOR, PCA e do sistema NOR-PCA.

Diferentemente dos seus isômeros, o espectro do sistema NOR-PCA sintetizado com solvente, apresenta deslocamento hipsocrômico da banda da carbonila, (ν C=O 1711 cm^{-1}), sendo um comprimento de onda inferior aos dos componentes isolados (ν C=O NOR 1728 cm^{-1} e PCA 1722 cm^{-1}). Bem como o desaparecimento das bandas referentes a interação intramolecular do PCA (ν C=OOH---N_{aromático} - 2604 e 1874 cm^{-1}), o que indica o rompimento dessas interações. E a presença de uma banda alargada entre 3669 a 2467 cm^{-1} sugere o estabelecimento de novas interações entre o grupo ácido do NOR com o grupo ácido do PCA formando o homosinton ácido-ácido (COOH---COOH). Com relação ao sistema sintetizado sem solvente e a mistura física apresentam espectro soma.

Os espectros das amostras obtidas variando a frequência até 15 Hz apresentam a soma do NOR e do PCA, Figura 48, já para as moagens de 20, 25 e 30 Hz, apresentam um aumento

na intensidade da banda em 1562 cm^{-1} , como indicado na Figura 48, o que confirma a formação de um coamorfo, que são compostos formados por API e coformador, apresentando interação da mesma maneira que cocristais, entretanto, sem estrutura cristalina (HEALY et al., 2017b; WU et al., 2019)

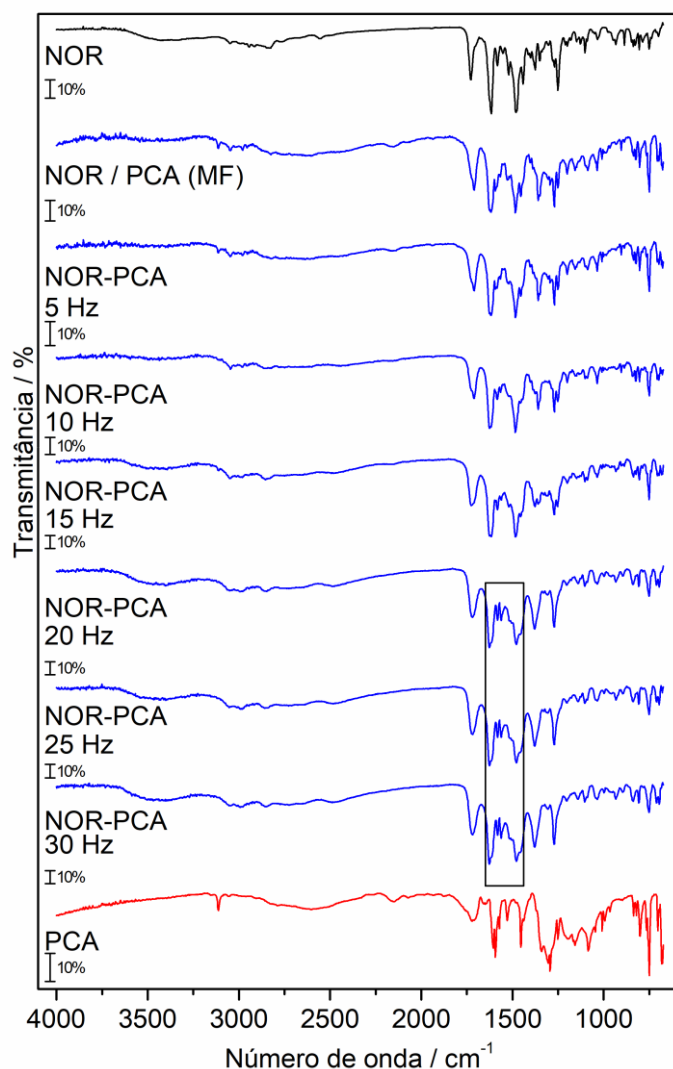


Figura 48 - Espectro IV do sistema NOR-PCA variando a frequência de moagem de 5 a 30 Hz.

Para confirmar a formação do cocrystal com o estresse térmico ou com adição de solvente na síntese, foram obtidos os espectros das amostras a 15 Hz e 30 Hz aquecidas comparando-as com o sistema com EtOH, Figura 49.

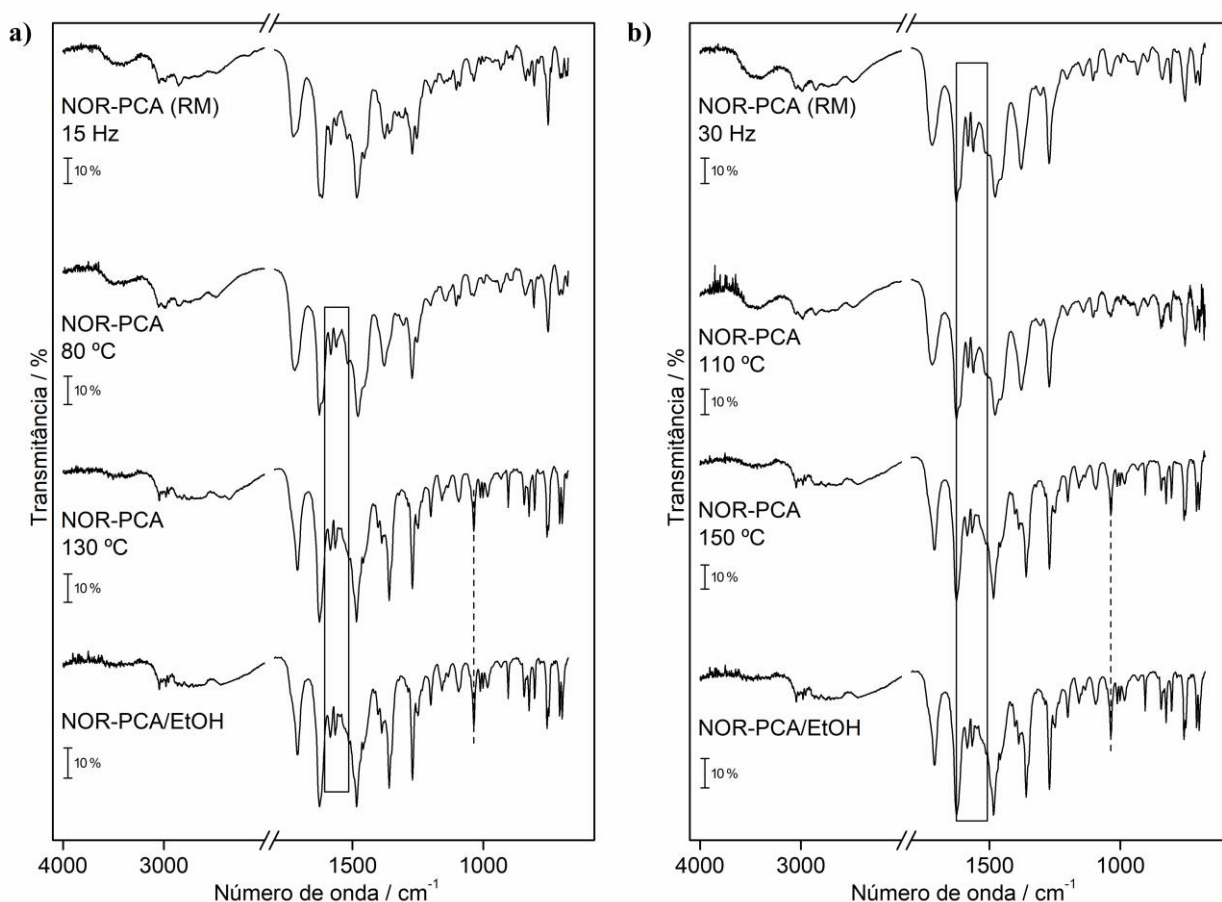


Figura 49 – Espectros de IV das amostras 15 Hz e 30 Hz aquecidas.

Nas amostras onde houve a formação do cocrystal (amostras aquecidas em temperatura superior ao evento observado no DSC e com adição de solvente), observa-se o surgimento do pico em 1036 cm^{-1} , que confirma a interação entre API e coformador e a formação do cocrystal NOR-PCA com adição de solvente e estresse térmico.

4.3.3.4. DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE

Para verificar se era possível quantificar o norfloxacino na presença de ácido picolínico foi avaliada a seletividade do método, comparando-se os picos máximos de absorção dos componentes no comprimento de onda utilizado para quantificação do NOR (277 nm). E como visto na Figura 50, o coformador não interfere na quantificação do NOR.

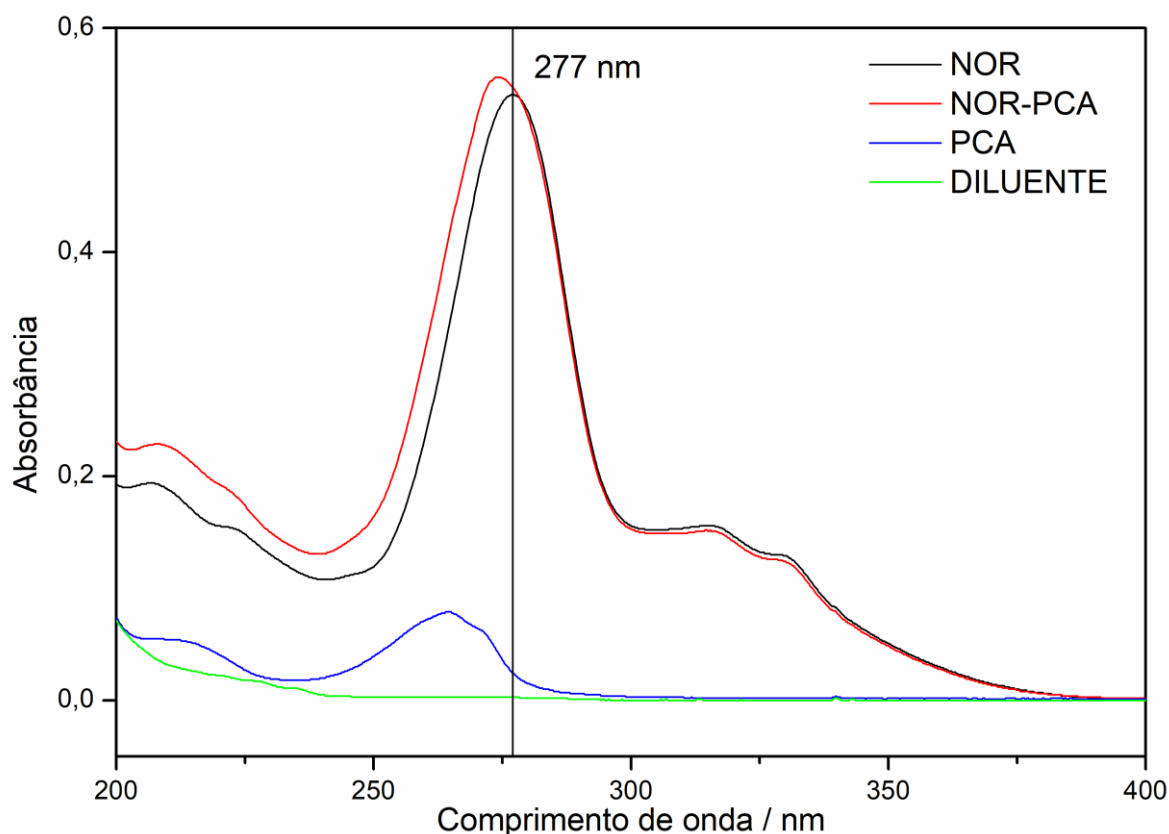


Figura 50 - Avaliação da seletividade sistema NOR-PCA

A Figura 51 apresenta a comparação das concentrações de NOR e NOR-PCA/EtOH após 24 horas em uma incubadora shaker com diferentes diluentes. Observa-se que a solubilidade aquosa do cocrystal NOR-PCA é de 7,2 vezes maior que a solubilidade do NOR, o que confirma que a cocrystalização proporcionou um aumento significativo nesse parâmetro. Em relação à solução tampão a pH 3,0 foi observado um aumento de 2,9 vezes e 6,1 não foi observada mudança significativa na solubilidade, enquanto no pH 8,5 foi observada uma diminuição de 0,6 vezes da solubilidade, os valores das concentrações podem ser vistos na Tabela 9.

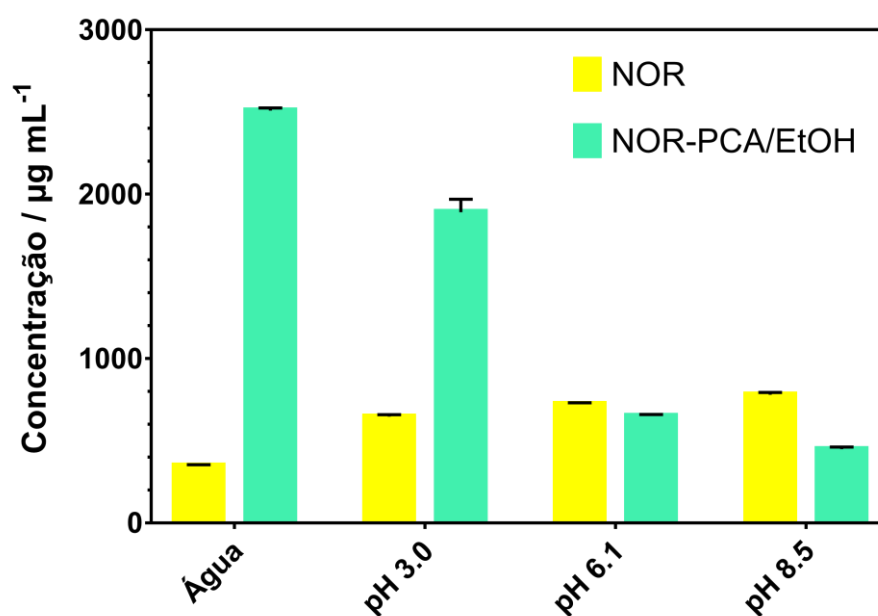


Figura 51 - Solubilidade cocristal NOR-PCA em água e em meio tamponado.

Tabela 9 - Valores das concentrações do NOR e do cocristal NOR-PCA em diferentes meios, desvios padrões relativos e razão da solubilidade.

pH	NOR ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	DPR	NOR-PCA ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	DPR	RAZÃO
ÁGUA	348,80	1,36	2.508,47	0,67	7,2
3,0	646,31	1,79	1.890,53	4,16	2,9
6,1	723,50	0,93	650,27	1,36	0,9
8,5	779,61	1,76	449,07	2,70	0,6

4.3.4. NORFLOXACINO – SACARINA

4.3.4.1. ANÁLISE TÉRMICA

4.3.4.1.1. DIAGRAMA DE FASE BINÁRIO

O diagrama de fase do sistema NOR-SAC, Figura 52a, foi construído utilizando as frações molares e temperaturas obtidas nas curvas DSC da Figura 52b (Apêndice B Tabela B4), e apresenta a forma de “W” característica de cocrystal (CHERUKUVADA; GURU ROW, 2014), indicando que a proporção 1:1 (n/n) é a estequiometria ideal para a formação do cocrystal.

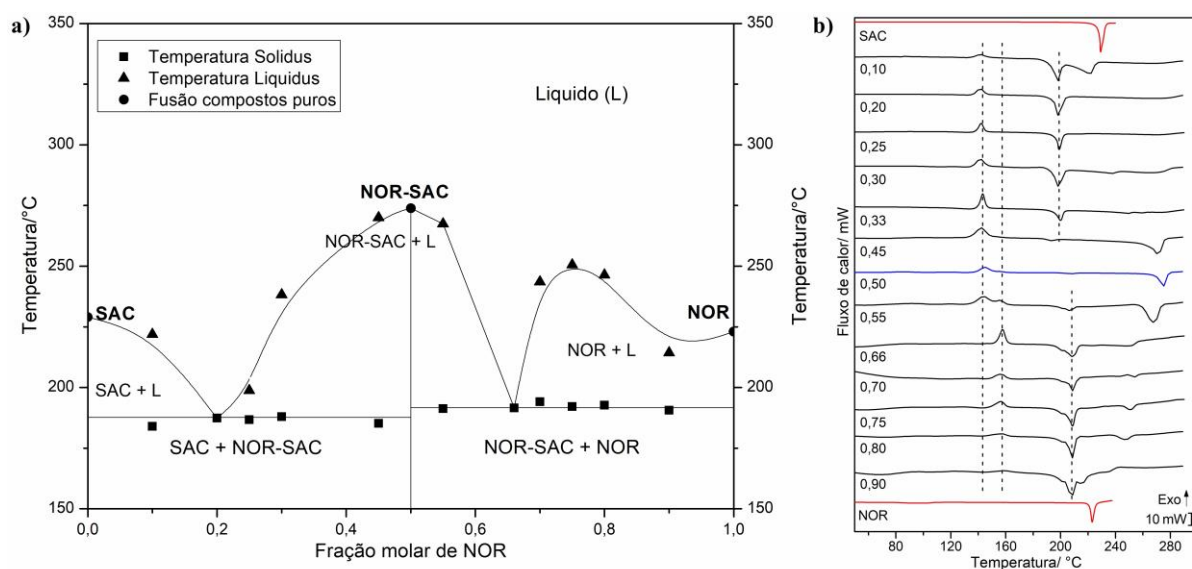


Figura 52 - a) Diagrama de fase binário e b) Curvas DSC das diferentes proporções do sistema NOR-SAC.

4.3.4.1.2. TG-DTA E DSC

A Figura 53a e b, apresenta, respectivamente, as curvas TG-DTA e DSC do NOR, SAC e dos sistemas NOR-SAC.

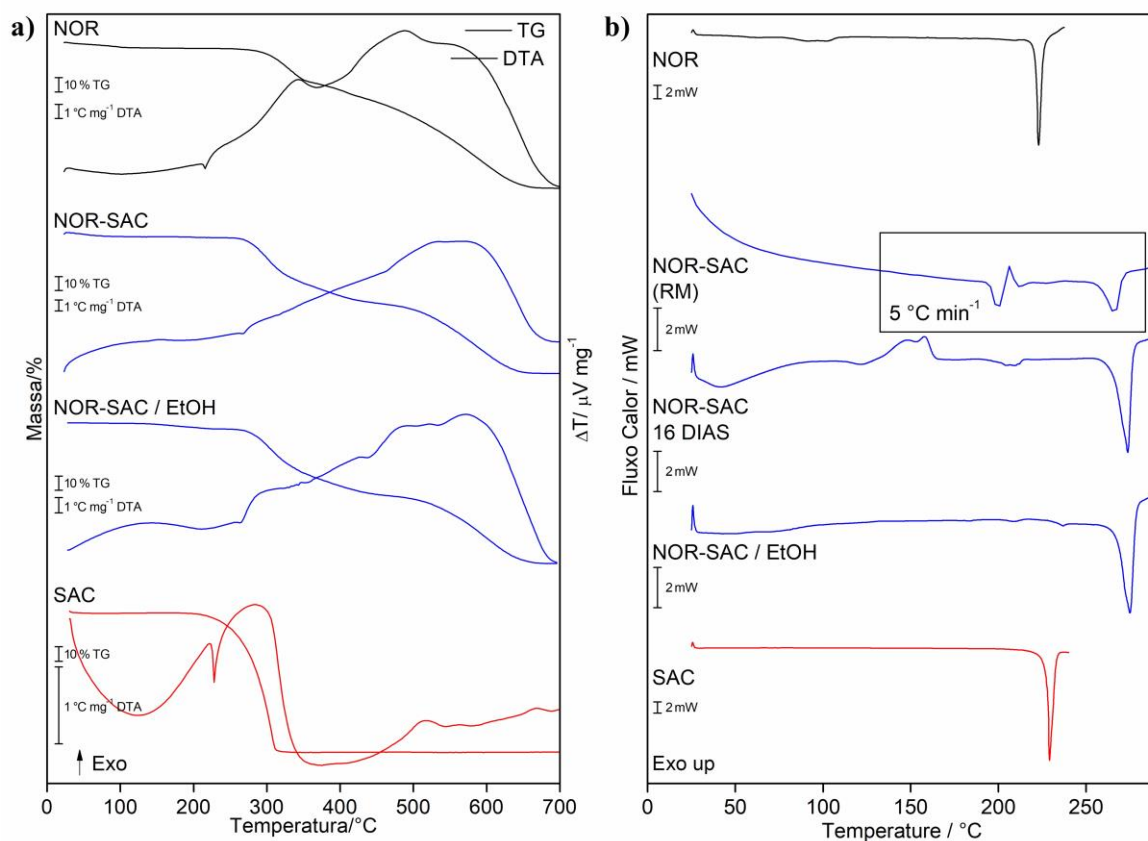


Figura 53 - Curvas a) TG-DTA e b) DSC do NOR, SAC e do sistema NOR-SAC.

As curvas TG dos sistemas NOR-SAC mostram pelo menos três etapas de perda de massa, sendo a primeira, referente a perda de água e/ ou solvente, respectivamente, e as demais a decomposição térmica, associadas a eventos exotérmicos nas curvas DTA, comportamento similar ao do NOR isolado. A Tabela 10 apresenta os dados termoanalíticos dos sistemas NOR-SAC. Em relação à estabilidade térmica, observa-se que os sistemas são estáveis até 250 °C, maior que a do coformador (203,4 °C) e menor que a do API (267,7 °C). O evento endotérmico em 267 °C (DTA) ou 275 °C (DSC), sem perda de massa na curva TG, é atribuído à fusão dos sistemas, maior que dos componentes isolados, (NOR = DTA - 215,9 °C e DSC - 222 °C e SAC = DTA - 221,1 °C e DSC - 228 °C). Esses resultados de análise térmica indicam interação entre os seus componentes, o que sugere a formação de um novo sólido multicomponente.

Tabela 10 - Dados termooanalíticos do NOR, SAC e sistema NOR-SAC.

Amostra	Fusão	1ª Etapa	2ª Etapa	3ª Etapa	4ª Etapa
NOR	θ °C	30,0-105,5	259,2-350,1	350,1-418,1	418,1-681,6
	Δm /%	3,6	22,2	14,5	59,6
	T_p /°C	215,5↓	286,1-372,3*	372,6-713,8*	
SAC	θ °C	187,5-334,0			
	Δm /%	100			
	T_p /°C	2281↓			
NOR-SAC	θ °C	30,0-104,2	246,7-331,1	331,1-426,3	426,3-673,2
	Δm /%	2,0	29,2	17,3	51,5
	T_p /°C	267,9↓	325,6-438,7*	438,7-700,0*	
NOR-SAC/EtOH	θ °C	129,3-250,8	250,8-330,8	330,8-426,2	426,2-677,9
	Δm /%	4,5	25,6	18,5	51,4
	T_p /°C	264,1↓	325,6-438,7*	438,7-700,0*	

↓=pico endotérmico; *= exoterma;

Além disso, a curva DSC do sistema NOR-SAC recém moído (RM) apresentou ainda um processo exotérmico irreversível representado pelo pico em torno de 155 °C, como visto no DSC obtido com ciclos de aquecimento/ resfriamento, Figura 54.

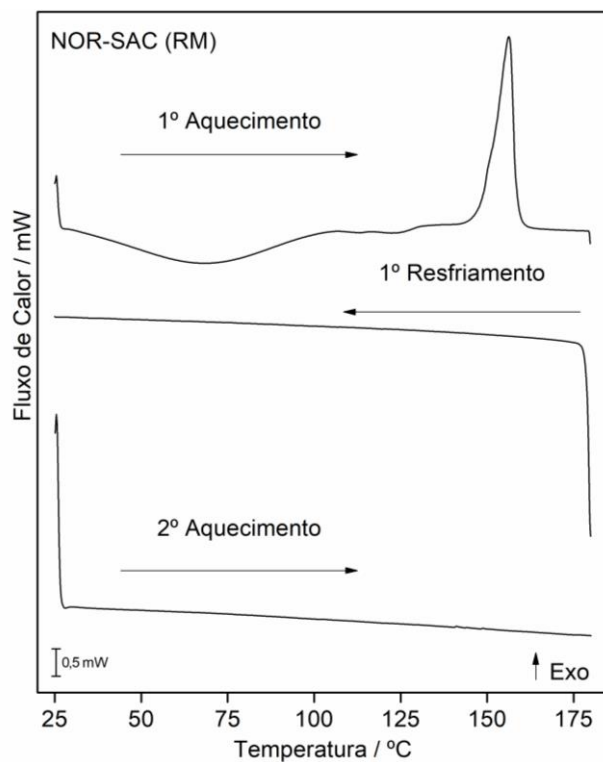


Figura 54 - Curva DSC realizada com ciclos de aquecimento/ resfriamento do NOR-SAC (RM).

Foi constatado que tal evento desaparecia com o passar do tempo, então análises de DSC de uma amostra recém preparada foram realizados em dias alternados, até que o mesmo não fosse mais perceptível, Figura 55, o que determinou que seu completo desaparecimento acontecia em um período de 16 dias, sugerindo que a amostra sofre um fenômeno físico com o passar do tempo que será investigado pela técnica de DRXP na próxima seção.

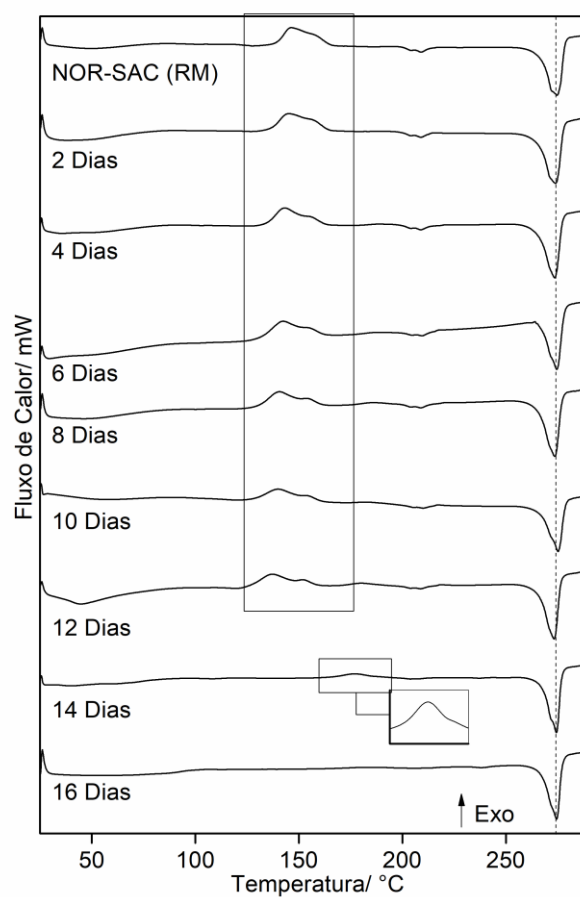


Figura 55 - DSC em dias alternados do NOR-SAC (RM).

Para visualizar o que estava ocorrendo neste evento, foi realizada também a análise de DSC-fotovisual, na faixa de temperatura de 25 a 180°C, o qual gerou as imagens que podem ser visualizadas nas Figura 56.

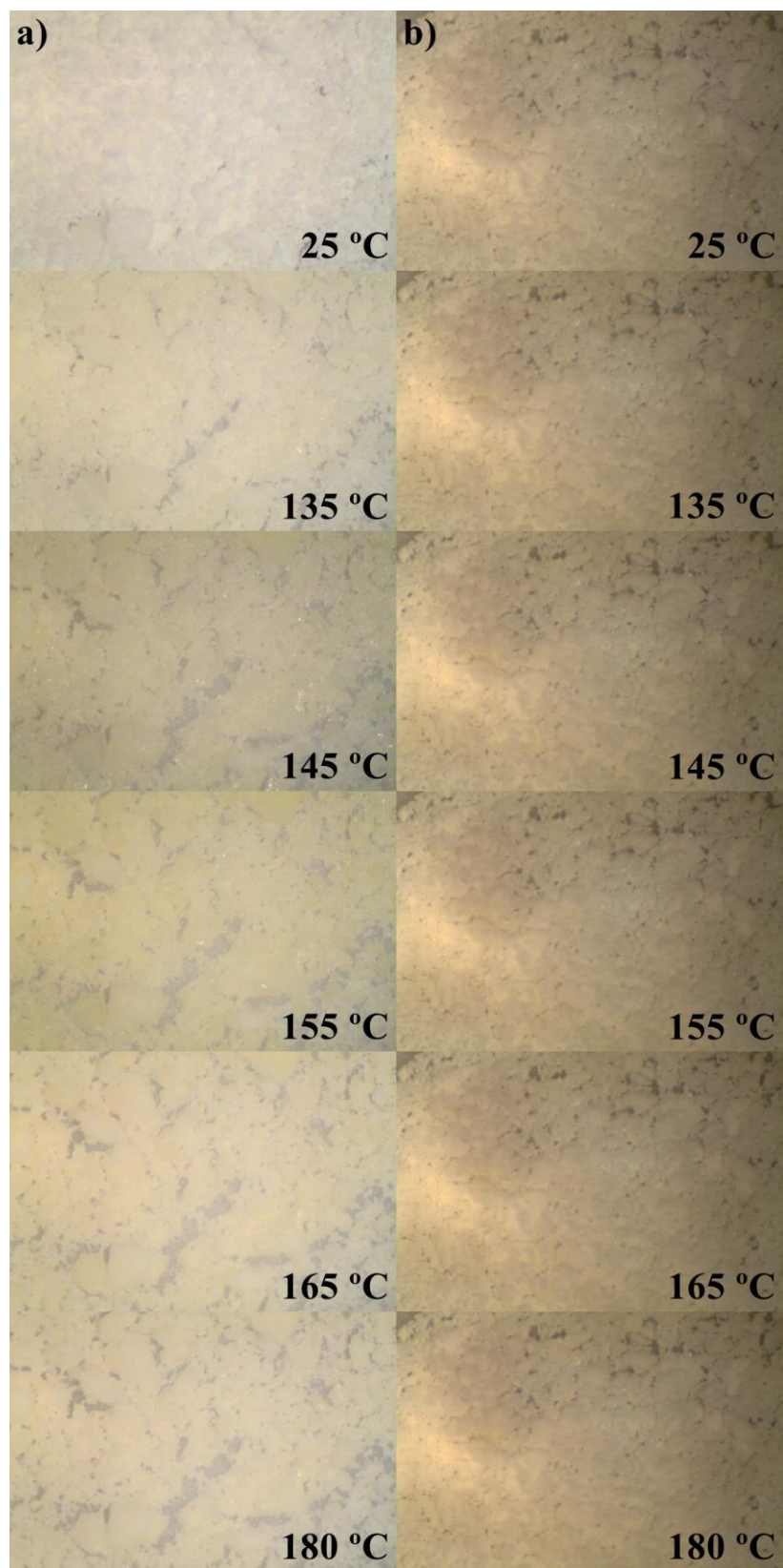


Figura 56 - Micrografias obtidas no DSC-fotovisual do sistema NOR-SAC a) recém moído e b) após 16 dias.

As imagens mostram a mudança de coloração para o sistema recém moído, atribuído a uma transformação física durante o aquecimento. Tal mudança não pode ser observada após 16 dias, confirmando visualmente que nesse período a amostra sofre uma transformação lentamente.

4.3.4.2. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X DO PÓ (DRXP)

O difratograma do sistema NOR-SAC preparado com a adição de solvente apresenta novos picos de difração em 2θ iguais a $10,4^\circ$; $13,4^\circ$; $24,6^\circ$ e $40,3^\circ$, indicados com + na Figura 57, e o desaparecimento dos picos em 2θ iguais a $9,9^\circ$ e $22,6^\circ$, referentes ao NOR, e $9,3^\circ$ e $27,2^\circ$, à SAC, indicados com *, evidenciando a obtenção de uma nova fase cristalina.

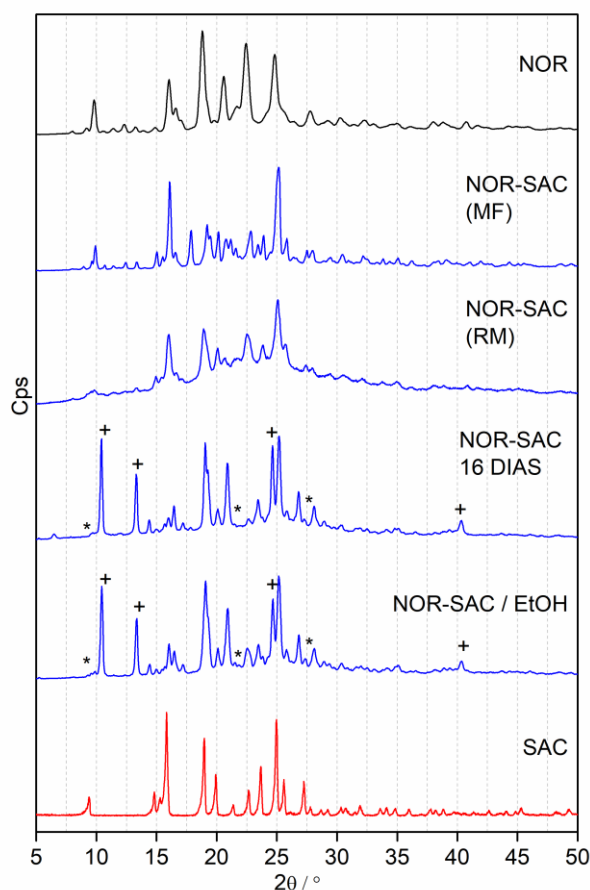


Figura 57 - Difratogramas de raios X do NOR, SAC e do sistema NOR-SAC.

Por outro lado, para o sistema preparado sem adição de solvente, o difratograma não apresenta novos picos, apenas um fundo mais elevado seguido pela diminuição das intensidades de pico, o que indica que o material apresenta uma fase amorfa considerável. Entretanto, os difratogramas de DRXP medidos após dezesseis dias da síntese mecanoquímica mostram que

o sistema passa por um processo de cristalização com a formação de uma nova fase cristalina, apresentando o mesmo padrão de difração do sistema obtido com a adição de solvente.

Para entender o comportamento da amostra recém moída, foi realizado o aquecimento até antes e após o evento observado na curva DSC, Figura 58.

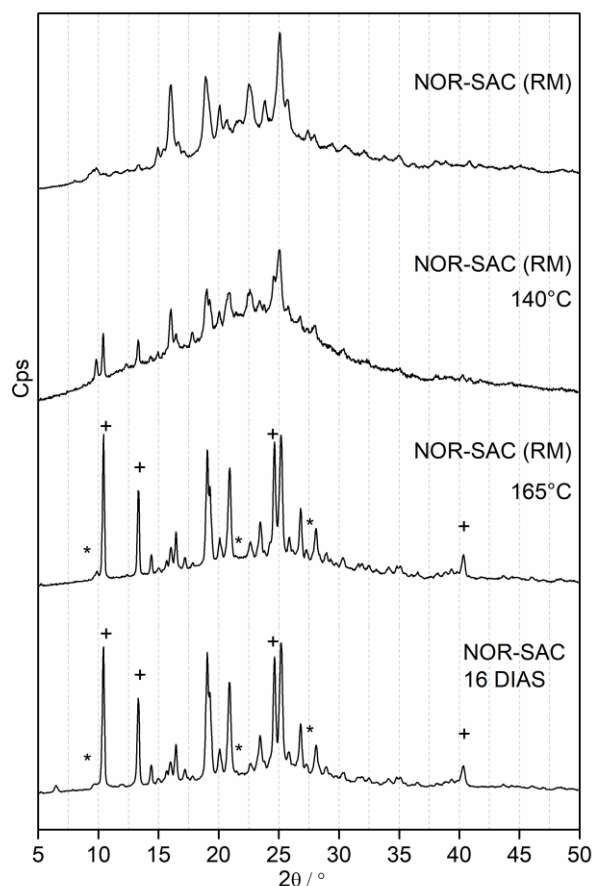


Figura 58 - Difratogramas de raios X do sistema NOR-SAC recém moído, aquecido até 140 °C, até 165 °C e após 16 dias da síntese.

O difratograma do NOR-SAC aquecido até 140 °C apresenta baixa cristalinidade, o que sugere que o mecanismo de cocrystalização passa por um estágio de amorfização, como já reportado (FRIŠČIČ; JONES, 2009; JAYASANKAR et al., 2006; KARIMI-JAFARI et al., 2018). Observando o sistema aquecido até 165 °C e após 16 dias, percebe-se que ambos apresentam o mesmo padrão de difração, sendo o mesmo observado para o sistema com solvente, o que comprova que com aquecimento (estresse térmico), envelhecimento do sistema ou adição de solvente na síntese, ocasiona a formação de uma nova estrutura cristalina e descarta a obtenção de polimorfos desse cocrystal. Confirmando também, que o sistema preparado sem adição de solvente necessita de 16 dias de envelhecimento ou tratamento térmico para a formação de cocrystal, já com solvente formam o cocrystal imediatamente após e/ou

durante a moagem, com os solventes agindo como catalizadores para a interação se formar. Esses resultados sugerem que também, na obtenção da nova fase cristalina multicomponente, o sistema passa por um intermediário amorfo e que o solvente atua como catalisador da síntese, como já observado em outros estudos (JAYASANKAR et al., 2006; KARIMI-JAFARI et al., 2018; LIEN NGUYEN et al., 2007; WILLART; DESCAMPS, 2008).

Finalmente, uma comparação dos Difratomogramas de raios X do sistema NOR-SAC com os Difratomogramas de raios X teóricos calculados a partir do sal e cocrystal NOR-SAC relatados por VELAGA et al. (2008), Figura 59, obtidos por evaporação lenta de solvente, mostra que esses cocristais têm um padrão de difração diferente, o que confirma que o método mecanoquímico gera uma nova fase polimórfica do cocrystal NOR-SAC.

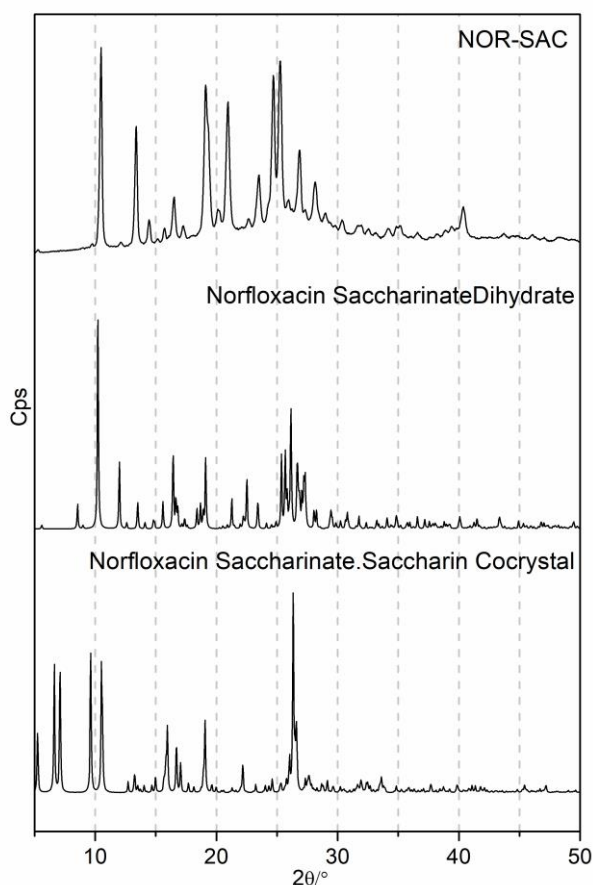


Figura 59 - Comparação com os difratogramas de raios X do sal e do cocrystal de norfloxacino e sacarina encontrados na literatura (padrões de difração gerados pelo Mercury).

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

A Figura 60 apresenta os espectros IV do NOR, SAC e do sistema NOR-SAC.

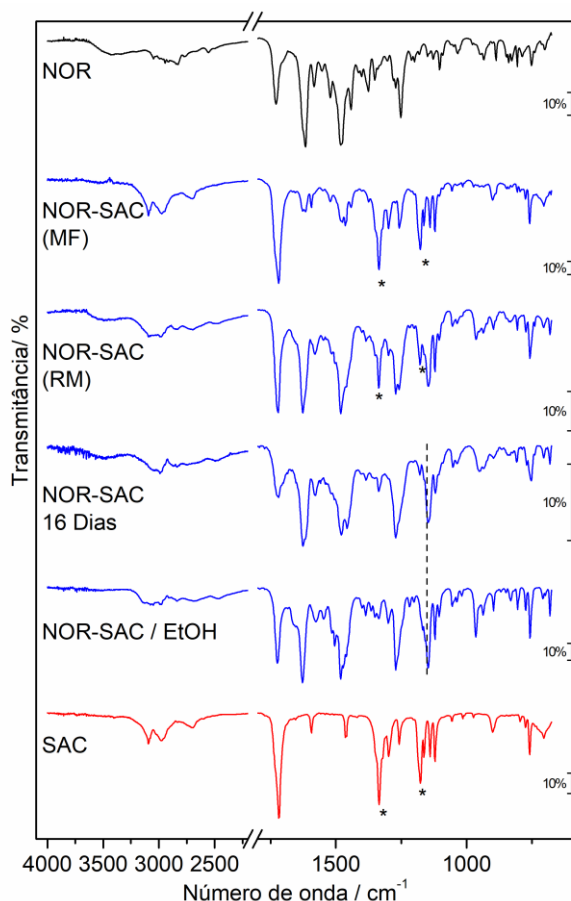


Figura 60 - Espectros de IV do NOR, SAC e do sistema NOR-SAC.

A comparação dos espectros do sistema NOR-SAC após 16 dias e NOR-SAC / EtOH com os espectros dos compostos isolados mostra o desaparecimento das bandas atribuídas ao estiramento assimétrico da sulfonamida (ν S=O 1335 cm^{-1}) e deslocamento hipsocrômico das bandas simétricas (ν S=O) de 1177 cm^{-1} para 1147 cm^{-1} . Uma menor intensidade das bandas da hidroxila do grupo carboxila do NOR, 3338 cm^{-1} , e do grupo NH da amida da SAC, 3094 cm^{-1} , também são observados. Além disso, a banda atribuídas ao ν C=O da cetona sofre deslocamento para um número de onda maior (deslocamento batocrômico) de 1616 cm^{-1} para 1627 cm^{-1} no sistema e a banda atribuída ao ν C=O do grupo carboxila desloca-se para um valor mais baixo (de 1728 cm^{-1} para 1724 cm^{-1}).

Esses resultados indicam que a interação entre NOR e SAC ocorre através do grupo sulfonamida do SAC e do grupo ácido carboxílico da NOR. Por outro lado, a banda da

sulfonamida da SAC (1178 cm^{-1}) ainda pode ser observado no sistema sem solvente recém moído. Portanto, considerando os Difractogramas de raios X, conclui-se que no sistema recém moído a interação não ocorre logo após a moagem, apenas com o passar dos 16 dias, ou com a adição de solvente.

4.3.4.4. DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE

Para verificar se era possível quantificar o norfloxacino na presença de sacarina foi avaliada a seletividade do método, onde se compara os picos máximos de absorção dos componentes no comprimento de onda utilizado para quantificação do NOR (277 nm). E como visto na Figura 61, o coformador não interfere na quantificação do NOR.

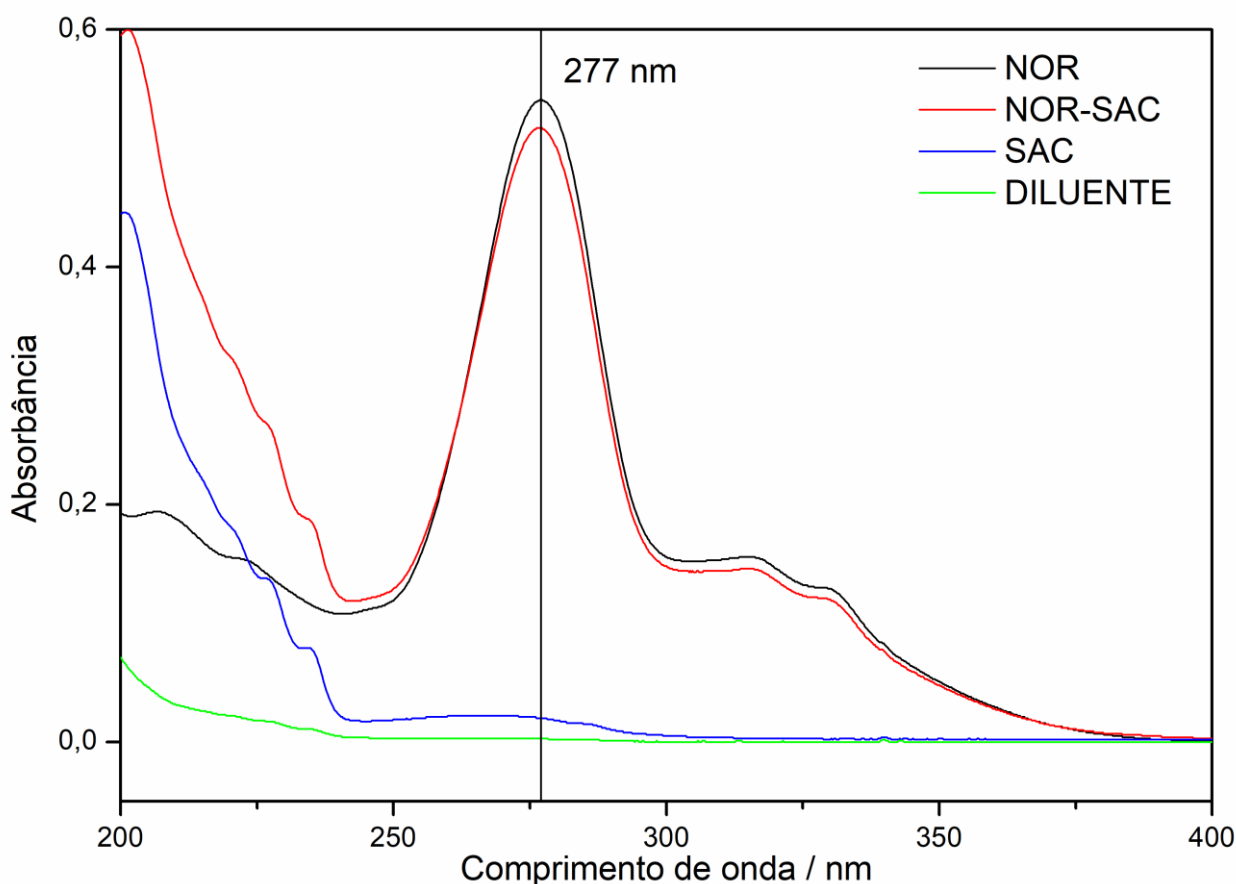


Figura 61 - Avaliação da seletividade sistema NOR-SAC.

A Figura 62 apresenta a comparação das concentrações de NOR e NOR-SAC/EtOH após 24 horas em uma incubadora shaker com diferentes diluentes. Observa-se que a solubilidade aquosa do cocristal NOR-SAC aumentou 3,4 vezes em comparação a solubilidade do NOR, o que confirma que a cocristalização proporcionou um aumento significativo nesse

parâmetro. Em relação à solução tampão a pH 3,0 e 6,1 foi observado um ligeiro aumento na solubilidade, respectivamente 1,1 e 1,9, enquanto no pH 8,5 foi observada uma diminuição de 0,7 vezes da solubilidade, os valores das concentrações podem ser vistos na Tabela 11.

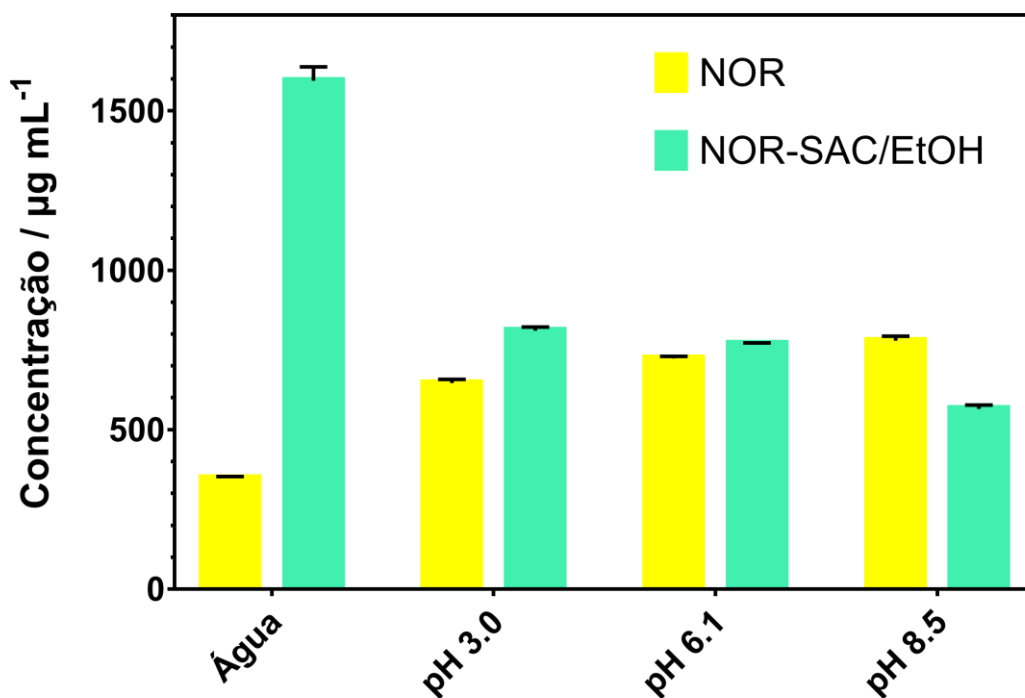


Figura 62 - Solubilidade cocristal NOR-SAC em água e em meio tamponado.

Tabela 11 - Valores das concentrações do NOR e do cocristal NOR-SAC em diferentes meios, desvios padrões relativos e razão da solubilidade.

pH	NOR ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	DPR	NOR-SAC ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	DPR	RAZÃO
ÁGUA	383,68	1,76	1284,87	9,63	3,4
3,0	860,86	2,72	967,35	4,02	1,1
6,1	542,37	8,99	1037,43	7,00	1,9
8,5	609,87	1,72	397,19	6,02	0,7

4.3.4.5. ENSAIO MICROBIOLÓGICO

Com relação a atividade do cocristal NOR-SAC, verificou-se que possui potência similar ao do NOR, ou seja, a cocristalização não interferiu na potência do fármaco, como visto na Figura 63. A análise do coformador também foi realizada, e constatou-se que o mesmo não possui atividade significativa contra a *S. epidermidis*.

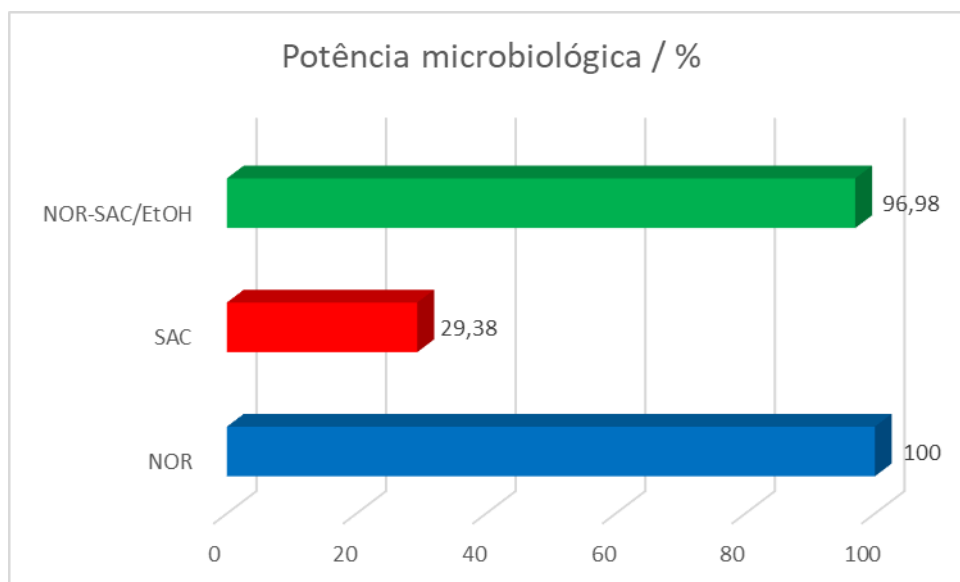


Figura 63 - Avaliação da potência microbiológica do NOR-SAC.

5. 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 cocrystalização, ou seja, o cocrystal é formado com tratamento térmico.

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

A cocrystalização 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.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAKERÖY, C. B.; SALMON, D. J.; SMITH, M. M.; DESPER, J. Cyanophenyloximes: 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^o ed. Brasília. 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/Fe₃O₄. **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 β -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: β -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. Cocristsais: 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.; ZELEŇÁK, V.; ČÍSAŘOVÁ, 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.

APÊNDICE A - CURVA ANALÍTICA

Utilizando um método espectrofotométrico validado para a determinação quantitativa de norfloxacin (CHIERENTIN; SALGADO, 2014), foi obtida a curva analítica, Figura A1, na faixa linear de 2,0 e 7,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os valores das absorções determinadas encontram-se dispostos na Tabela A2.

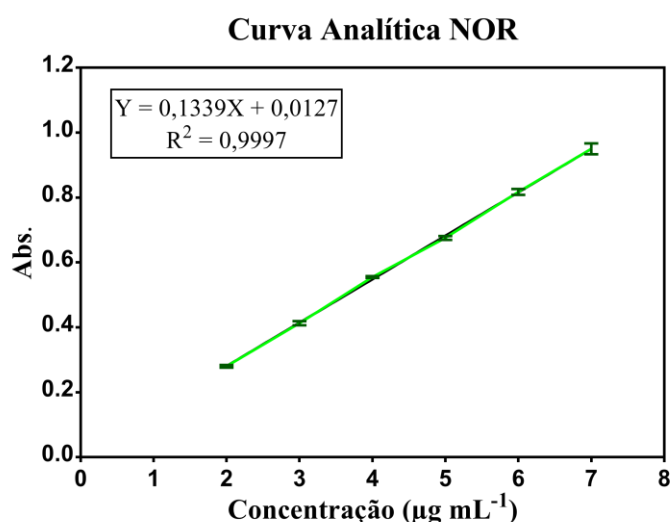


Figura A1 - Curva analítica, equação da reta e coeficiente de correlação

Tabela A1 - Valores de absorbância para a curva analítica

$\mu\text{g mL}^{-1}$	Abs.*			Média	DP	DPR (%)
2	0,278	0,285	0,277	0,280	0,005	1,69
3	0,408	0,420	0,411	0,413	0,007	1,60
4	0,557	0,557	0,552	0,555	0,003	0,56
5	0,681	0,677	0,669	0,676	0,006	0,92
6	0,807	0,825	0,821	0,818	0,010	1,19
7	0,931	0,963	0,957	0,950	0,017	1,80

*Cada valor corresponde à média de três determinações.

A equação da reta $y = 0,1339x + 0,0127$, com coeficiente de correlação (R^2) igual a 0,9997, foi utilizada para o teste do diluente, que é realizado para descartar a influência dos solventes utilizados no ensaio de solubilidade e determinar apropriadamente a concentração do NOR nos diferentes meios (KOGAWA et al., 2019; KOGAWA; CORRÊA; SALGADO, 2014). Sendo a concentração esperada de 4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e a real vista na Tabela A2.

Tabela A2 - Teste do diluente

	Média Abs.* (y)	y-0,0127	$x = \frac{(y - 0,0127)}{0,1339}$	4 µg mL⁻¹
Água	0,538	0,526	3,925566343	3,926
Tampão pH 3,0	0,546	0,534	3,985312422	3,985
Tampão pH 6,1	0,488	0,475	3,547174508	3,547
Tampão pH 9,0	0,394	0,381	2,847647498	2,848

*Cada valor corresponde à média de três determinações.

APÊNDICE B - VALORES PARA A CONSTRUÇÃO DOS DIAGRAMAS DE FASE BINÁRIOS

Tabela B1 - Frações molares e temperaturas para o diagrama de fase NOR-INCA

Razão Molar	Fração Molar (X)	Solidus (°C)	Liquidus (°C)
INCA	0	232,90	288,25
1:9	0,10	211,23	237,17
1:4	0,20	229,58	237,04
1:3	0,25	222,78	236,97
3:7	0,30	229,64	236,91
1:2	0,33	206,21	237,04
9:11	0,45	226,38	241,81
1:1	0,50	237,72	244,17
11:9	0,55	207,77	242,61
2:1	0,66	204,37	236,84
7:3	0,70	185,76	231,89
3:1	0,75	187,60	211,78
4:1	0,80	182,37	214,49
9:1	0,90	181,70	213,27
NOR	1	217,07	222,99

Tabela B2 - Frações molares e temperaturas para o diagrama de fase NOR-NCA

Razão Molar	Fração Molar (X)	Solidus (°C)	Liquidus (°C)
NCA	0	215,17	237,11
1:9	0,10	195,11	201,82
1:4	0,20	195,05	204,45
1:3	0,25	194,67	201,63
3:7	0,30	193,17	220,56
1:2	0,33	184,83	217,37
9:11	0,45	180,00	229,59
1:1	0,50	226,85	235,82
11:9	0,55	202,45	229,72
2:1	0,66	202,19	222,26
7:3	0,70	187,77	210,00
3:1	0,75	204,64	212,04
4:1	0,80	195,74	211,66
9:1	0,90	186,39	210,00
NOR	1	217,07	222,99

Tabela B3 - Frações molares e temperaturas para o diagrama de fase NOR-PCA

Razão Molar	Fração Molar (X)	Solidus (°C)	Liquidus (°C)
PCA	0	132,41	139,31
1:9	0,10	120,82	126,96
1:4	0,20	117,18	224,70
1:3	0,25	118,18	232,16
3:7	0,30	116,30	234,54
1:2	0,33	119,25	239,56
9:11	0,45	229,22	240,75
1:1	0,50	213,89	238,47
11:9	0,55	207,34	238,00
2:1	0,66	205,02	232,10
7:3	0,70	207,15	232,10
3:1	0,75	201,00	227,08
4:1	0,80	206,83	214,73
9:1	0,90	206,77	217,05
NOR	1	217,07	222,99

Tabela B4 - Frações molares e temperaturas para o diagrama de fase NOR-SAC

Razão Molar	Fração Molar (X)	Solidus (°C)	Liquidus (°C)
SAC	0	218,22	229,02
1:9	0,10	184,00	221,96
1:4	0,20	187,39	187,39
1:3	0,25	186,71	198,80
3:7	0,30	187,94	238,27
1:2	0,33	188,75	249,47
9:11	0,45	185,22	270,05
1:1	0,50	250,61	273,86
11:9	0,55	191,33	267,47
2:1	0,66	191,54	191,54
7:3	0,70	194,12	243,56
3:1	0,75	192,15	250,56
4:1	0,80	192,75	246,35
9:1	0,90	190,65	214,29
NOR	1	217,07	222,99