

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora o texto completo desta Dissertação será disponibilizado somente a partir de 04/10/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais

EMILY BUSQUINI DA SILVA

**ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE FORMAS
SÓLIDAS DE CIPROFLOXACINO COM COFORMADORES
CARBOXÍLICOS**

BAURU-SP

2024

EMILY BUSQUINI DA SILVA

**ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE FORMAS SÓLIDAS
DE CIPROFLOXACINO COM COFORMADORES CARBOXÍLICOS**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, área de concentração Química dos Materiais, sob a orientação do Prof. Dr. Flávio Junior Caires.

BAURU-SP

2024

S586e Silva, Emily Busquini da
Estudo e Caracterização Estrutural de Formas Sólidas
de Ciprofloxacino com Coformadores Carboxílicos. /
Emily Busquini da Silva. -- Bauru, 2024
106 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual
Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências, Bauru
Orientador: Flávio Junior Caires

1. Cocristais. 2. Sais. 3. Ciprofloxacino. 4. Análise
Térmica. 5. Solubilidade. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados
fornecidos pelo autor(a).



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Bauru



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE EMILY BUSQUINI DA SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 04 dias do mês de outubro do ano de 2024, às 09:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de EMILY BUSQUINI DA SILVA, intitulada **Estudo e Caracterização Estrutural de Formas Sólidas de Ciprofloxacino com Coformadores Carboxílicos..** A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. FLAVIO JUNIOR CAIRES (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências Unesp Bauru, Prof. Dr. JOSÉ AUGUSTO TEIXEIRA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Química / Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná - IFPR - Paranaíba, Prof. Dr. FENELON MARTINHO LIMA PONTES (Participação Virtual) do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP - Bauru. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: _ Aprovado _ _ _ _ _ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. FLAVIO JUNIOR CAIRES

Documento assinado digitalmente
gov.br FLAVIO JUNIOR CAIRES
Data: 18/11/2024 23:07:27-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Paulo e Marlene, e ao meu noivo, José Artigas, pelo amor, apoio, incentivo e compreensão ao longo de todo o processo.

Agradeço ao meu orientador, Professor Flávio Junior Caires, pela confiança em meu trabalho, pelo envolvimento ativo na minha pesquisa e pelo apoio contínuo às minhas ideias durante o mestrado. Agradeço também pela oportunidade de integrar este grupo e colaborar no desenvolvimento deste projeto.

Agradeço aos colegas e amigos dos laboratórios com quem trabalhei, especialmente à Giovanna de Paula Costa, Patrícia Osório Ferreira, Maria Vitória Porto e Giulia Tofanello, pela amizade, risadas e pelo apoio nas análises e no desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço aos professores que possibilitaram a realização das análises fundamentais para este trabalho: Professor Dr. Fenelon Martinho Lima Pontes, pelas análises de DRXP; Professor Dr. Gilbert Bannach, pelas análises de TG-DTA; Professor Valdecir Farias Ximenes, pelas análises de UV-Vis;

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (2023/06756-1) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (422893/2021-8 e 317282/2021-2) pelo apoio financeiro ao laboratório, que possibilitaram a realização deste trabalho.

Agradeço também a todas as pessoas que, de maneira direta ou indireta, desempenharam um papel fundamental no meu crescimento pessoal e profissional. Cada apoio, sorriso e palavra de incentivo foram essenciais para me motivar ao longo dessa jornada.

O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis .

- José de Alencar.

RESUMO

O presente estudo visou à obtenção de novas formas sólidas multicomponentes, com ênfase na formação de cocristais, utilizando ciprofloxacino (CIP) em combinação com os coformadores ácido 4-acetamidobenzóico (PACBA), ácido gálico (GA) e ácido malônico (MOA). As sínteses foram realizadas pelo método mecanoquímico, empregando as abordagens de moagem sem adição de solvente (NG, do inglês "*Neat Grinding*") e moagem assistida por líquido (LAG, do inglês "*Liquid-Assisted Grinding*"), bem como pelo método de *Slurry*. Os sistemas obtidos foram caracterizados por meio de técnicas termoanalíticas (TG-DTA e DSC), espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR) e difratometria de raios X do pó (DRXP). A análise dos resultados revelou a formação de três novos sistemas multicomponentes: os cocristais CIP-PACBA (1:1), CIP-GA (1:1) e o sal CIP-MOA (1:1). Os experimentos de solubilidade dos sistemas obtidos, conduzidos em tampão fosfato (pH 6,8), mostraram que, para o sistema CIP-MOA, a solubilidade aumentou aproximadamente 2,44 vezes em relação ao ciprofloxacino puro. No caso do sistema CIP-PACBA, a solubilidade foi aprimorada em cerca de 1,32 vezes, enquanto o sistema CIP-GA não apresentou melhora na solubilidade. Espera-se que os achados reportados neste estudo contribuam significativamente para a literatura sobre novas formas sólidas, ampliando o conhecimento acerca da obtenção e caracterização de cocristais e sais envolvendo o ciprofloxacino e diferentes coformadores.

Palavras-chave: Cocristais, Sais, Ciprofloxacino, Análise Térmica, Solubilidade.

ABSTRACT

This study aimed at obtaining new multicomponent solid forms, with an emphasis on the formation of cocrystals, using ciprofloxacin (CIP) in combination with the coformers 4-acetamidobenzoic acid (PACBA), gallic acid (GA), and malonic acid (MOA). The syntheses were carried out by the mechanochemical method, employing the approaches of solvent-free grinding (NG, from the English 'Neat Grinding') and liquid-assisted grinding (LAG, from the English 'Liquid-Assisted Grinding'), as well as by the Slurry method. The systems obtained were characterized by thermoanalytical techniques (TG-DTA and DSC), vibrational spectroscopy in the infrared region (FTIR), and powder X-ray diffraction (XRPD). The analysis of the results revealed the formation of three new multicomponent solids: the cocrystals CIP-PACBA (1:1), CIP-GA (1:1), and the salt CIP-MOA (1:1). The solubility experiments of the obtained systems, conducted in phosphate buffer (pH 6.8), showed that for the CIP-MOA system, the solubility increased approximately 2,44 times compared to pure ciprofloxacin. In the case of the CIP-PACBA system, the solubility was enhanced by about 1,32 times, while the CIP-GA system showed no improvement in solubility. It is expected that the findings reported in this study will significantly contribute to the literature on new solid forms, expanding knowledge regarding the preparation and characterization of cocrystals and salts involving ciprofloxacin and different coformers.

Keywords: Cocrystals, Salts, Ciprofloxacin, Thermal Analysis, Solubility.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Tendências na publicação de artigos sobre novas formas sólidas nas últimas duas décadas. -----	17
FIGURA 2. Sistema De Classificação Biofarmacêutica (BCS). -----	18
FIGURA 3. Representação esquemática das estruturas das formas sólidas de APIs -	23
FIGURA 4. Diagrama binário para um sistema eutético. -----	26
FIGURA 5. Descrição das diferenças principais entre misturas eutéticas (eu) e cocristais (cc) em um diagrama binário. -----	27
FIGURA 6. Logotipo do <i>software Mercury® free</i> – versão 4.2.0 (2023). -----	32
FIGURA 7. Estrutura molecular do ciprofloxacino. -----	33
FIGURA 8. Estrutura molecular do PACBA. -----	34
FIGURA 9. Estrutura molecular do MOA. -----	35
FIGURA 10. Estrutura Molecular do GA. -----	36
FIGURA 11. As curvas TG-DTA e DSC dos sistemas CIP, PACBA e CIP-PACBA (1:1) são apresentadas na Figura X. À esquerda, estão as curvas TG-DTA, em <i>exo-up</i> , para CIP, PACBA e o sistema CIP-PACBA (1:1), mostrando a estabilidade térmica e os perfis de decomposição dos compostos. À direita, são exibidas as curvas DSC para CIP, NG, LAG, <i>Slurry</i> EtOH, <i>Slurry</i> EtOAc, <i>Slurry</i> Ac e PACBA, ilustrando os eventos endotérmicos e exotérmicos associados a cada método de síntese. -----	44
FIGURA 12. Difrátogramas dos precursores CIP e PACBA e do sistema CIP-PACBA obtido pelos métodos NG, LAG, <i>Slurry</i> EtOH, <i>Slurry</i> EtOAc e <i>Slurry</i> Ac.-----	46
FIGURA 13. Espectros de FTIR dos sistemas CIP-PACBA, mostrando os perfis de absorção dos precursores CIP, PACBA e do sistema CIP-PACBA obtido pelos métodos NG, LAG, <i>Slurry</i> EtOH, <i>Slurry</i> EtOAc e <i>Slurry</i> Ac. -----	47
FIGURA 14. Proposta de interação para o sistema CIP-PACBA. -----	50
FIGURA 15. Diagrama De Fase Binário Para O Sistema CIP-PACBA. -----	52
FIGURA 16. Curvas TG-DTA (à esquerda) do CIP, sistema CIP-MOA e PACBA, e curvas DSC (à direita) do CIP, sistema CIP-MOA em NG, LAG, <i>Slurry</i> EtOH, <i>Slurry</i> EtOAc e <i>Slurry</i> Ac.-----	54

FIGURA 17. Difractogramas dos precursores CIP e MOA, e do sistema CIP-MOA em NG, LAG, <i>Slurry</i> EtOH, <i>Slurry</i> EtOAc e <i>Slurry</i> Ac. -----	56
FIGURA 18. Espectro de FTIR para os precursores CIP e MOA, e do sistema CIP-MOA em NG, LAG, <i>Slurry</i> EtOH, <i>Slurry</i> EtOAc e <i>Slurry</i> Ac.-----	57
FIGURA 19. Sugestão de modelo de interação proposto para o sal CIP-MOA.-----	59
FIGURA 20. Curvas de TG-DTA (exo up, à esquerda), ilustrando a decomposição térmica dos sistemas CIP-GA e seus precursores CIP e GA. À direita, as curvas de DSC representam as transições térmicas dos precursores CIP e GA, e do sistema CIP-GA em NG, LAG, <i>Slurry</i> EtOH, <i>Slurry</i> EtOAc e <i>Slurry</i> Ac.-----	62
FIGURA 21. Difractogramas dos precursores CIP e GA, e do sistema CIP-GA sintetizado por NG, LAG, <i>Slurry</i> EtOH, <i>Slurry</i> EtOAc e <i>Slurry</i> Ac. -----	64
FIGURA 22. Análise dos espectros FTIR dos precursores CIP e GA, e dos sistemas CIP-GA sintetizados em diferentes condições: NG, LAG, <i>Slurry</i> EtOH, <i>Slurry</i> EtOAc e <i>Slurry</i> Ac.-----	65
FIGURA 23. Proposta de interação no sistema CIP-GA, com formação do sinton H...O, evidenciada pelo estiramento da ligação de hidrogênio a 3530 cm^{-1} no espectro de FTIR. -----	67
FIGURA 24. Solubilidade dos sistemas em função da concentração de ciprofloxacino ($\mu\text{g/mL}$). Fonte: Autoral. -----	70
FIGURA A.1. Curva Analítica, <i>Fit</i> linear e Coeficiente De Correlação Determinados Pelo Método Aplicado. Fonte: Autoral -----	95
FIGURA A.2 Análise dos espectros de absorção do ciprofloxacino em meio tampão fosfato (ph 6,8) em diversas concentrações. Fonte: autoral -----	96
FIGURA A.3. Seletividade Para Os Sistemas CIP-PACBA. Fonte: autoral.-----	97
FIGURA A.4. Seletividade Para Os Sistemas CIP-MOA.Fonte: Autoral. -----	98
FIGURA A.5. Seletividade Para Os Sistemas CIP-GA. Fonte: autoral. -----	98
FIGURA A.6. Difractogramas com Aquecimento do Sistema CIP-GA Sintetizado via NG, LAG, <i>Slurry</i> EtOH, <i>Slurry</i> EtOAc e <i>Slurry</i> Ac. -----	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Frações Molares e Temperaturas Empregadas na Elaboração do Diagrama de Fase Binário do Sistema CIP-PACBA. -----	51
Tabela 2. Solubilidade do ciprofloxacino após 24 horas de experimento. -----	68
Tabela 3. Solubilidade do sistema CIP-PACBA após 24 horas de experimento. -----	68
Tabela 4. Solubilidade do sistema CIP-MOA após 24 horas de experimento. -----	68
Tabela 5. Solubilidade do sistema CIP-GA após 24 horas de experimento. -----	69
Tabela A.1. Valores de Absorbância Obtidos para a construção da Curva Analítica. -	94
Tabela A.2. Determinação do teor de ciprofloxacino nos sistemas obtidos. -----	100
Tabela A.3. Materiais, siglas fornecedor, peso molecular, pureza e número CAS." ---	101
Tabela A.4. Tabela De Conformadores Em Potenciais Avaliados Pelo software Mercury Free Versão 4.2.0 (2023).-----	102
Tabela A.5 Atribuição das Bandas de Infravermelho para Compostos Puros e Seus Sistemas CIP-PACBA obtidos por NG, LAG, <i>Slurry</i> EtOH, <i>Slurry</i> EtOAc e <i>Slurry</i> Ac. -----	103
Tabela A.6 Atribuição das Bandas de Infravermelho para Compostos Puros e Seus Sistemas CIP-MOA obtidos por NG, LAG, <i>Slurry</i> EtOH, <i>Slurry</i> EtOAc e <i>Slurry</i> Ac. -----	104
Tabela A.7 Atribuição das Bandas de Infravermelho para Compostos Puros e Seus Sistemas CIP-GA obtidos por NG, LAG, <i>Slurry</i> EtOH, <i>Slurry</i> EtOAc e <i>Slurry</i> Ac. -	105

LISTA DE SIGLAS

°	Grau
°C	Grau Celsius
cm	Centímetro
µg	Micrograma
µL	Microlitro
λ	Comprimento de onda.
α	do alfabeto grego <i>alpha</i>
Å	Angstrom
Δ	do alfabeto grego <i>delta</i>
ΔH ₀	Calor de fusão do composto puro
θ	do alfabeto grego <i>theta</i> , ângulo de difração de raios X
λ	do alfabeto grego <i>lambda</i> , comprimento de onda
π	do alfabeto grego <i>pi</i>
Δm _{Teo}	Variação de massa calculada teoricamente
Δm _{TG}	Variação de massa obtida experimentalmente pela curva TG
Abs.	Absorbância
Ac	Acetona
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	Princípio ativo farmacêutico, do inglês “Active Pharmaceutical Ingredient”
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
CCDC	Centro de Dados Cristalográficos de Cambridge
CIP	Ciprofloxacino
CSD	Banco de Dados Estruturais de Cambridge
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
DRXP	Difração de Raios X em pó
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura

DTA	Análise Térmica Diferencial
DTG	Termogravimetria derivada
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de Etila
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA, do inglês “ <i>Food and Drug Administration</i> ”
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
g	grama
GA	Ácido Gálico
HCl	Ácido Clorídrico
Hz	Hertz
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IV	Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho
LAG	Moagem Assistida por Líquido
MOA	Ácido Malônico
NG	Moagem a Seco
PACBA	Ácido 4-acetoamidobenzoico
PCP	Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>
pH	Potencial hidrogeniônico
PTFE	Politetrafluoretileno
R	Constante dos Gases
R ²	Coeficiente de correlação
RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear
rpm	Rotação por minuto
T _{onset}	Temperatura onset
T _{pico}	Temperatura de pico
TG	Termogravimetria
TG-DTA	Termogravimetria e Análise térmica diferencial simultânea
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Espectrofotometria na região do ultravioleta e visível
x	Fração molar de um componente na mistura

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
2.1 Formas Sólidas Multicomponentes	21
2.2 Diagramas de Fase Binários	25
2.3 Ingredientes Farmacêuticos Ativos (APIs)	28
2.4 Síntons supramoleculares	29
2.5 <i>Design</i> e Seleção de Coformadores: Critérios e Estratégias	31
2.6 Ciprofloxacino	33
2.7 Ácido acetoaminobenzoico (PACBA)	34
2.8 Ácido Malônico	35
2.9 Ácido Gálico (GA)	36
2.10 Síntese Mecanoquímica	37
3. OBJETIVOS	38
3.1 Objetivos Específicos	38
4. MATERIAIS E METODOS	39
4.1 Síntese Mecanoquímica	39
4.2 Síntese via <i>Slurry</i>	39
4.4 Diagramas de Fase Binários	40
4.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	40
4.6 Determinação da Solubilidade	40
4.8 Difração de raios X do pó (DRXP)	41
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42

5.1.Sistema CIP-PACBA	42
5.1.1 Análise Térmica (TG-DTA e DSC)	42
5.1.2 Difração de Raios-X em pó (DRXP)	45
5.1.3 Espectroscopia no Infravermelho	47
5.1.4 Diagrama de Fase binário do composto CIP-PACBA	51
5.2. Sistema CIP-MOA	53
5.2.1 Análise Térmica (TG-DTA e DSC)	53
5.2.2 Difração de Raios-X em pó (DRXP).	55
5.2.3 Espectroscopia no Infravermelho	57
5.3 Sistema CIP-GA	60
5.3.1 Análise Térmica (TG- DTA e DSC)	60
5.3.2 Difração de Raios-X em pó (DRXP)	63
5.3.3 Espectroscopia no Infravermelho	65
6. ESTUDO DA SOLUBILIDADE	68
7. CONCLUSÃO	71
8. REFERÊNCIAS	73
ANEXO A. AVALIAÇÃO DA SELETIVIDADE DO MÉTODO ANALÍTICO	94
ANEXO B. ESPECIFICAÇÕES DOS REAGENTES UTILIZADOS.	101
ANEXO C. CONFORMADORES AVALIADOS PELO MERCURY FREE.	102
ANEXO D. ATRIBUIÇÃO DE BANDAS DE INFRAVERMELHO PARA OS COMPOSTOS PUROS E SISTEMA OBTIDOS.	103
ANEXO E. DIFRATOGRAMAS DO SISTEMA CIP-GA COM AQUECIMENTO.	106

1. INTRODUÇÃO

O estudo das formas sólidas é de grande importância na química de materiais, pois a manipulação de sua estrutura pode otimizar o desempenho dos materiais, afetando diretamente propriedades como dissolução, solubilidade, estabilidade química e capacidade higroscópica. A manipulação das propriedades físico-químicas dos sólidos, especialmente por meio do desenvolvimento de sistemas multicomponentes, como solvatos, hidratos, cocristais e coamorfos, oferece novas oportunidades para aprimorar essas características^{1,2}.

No setor farmacêutico, a eficácia dos medicamentos é fortemente influenciada pelas propriedades físico-químicas do princípio ativo, incluindo o hábito cristalino, o tamanho das partículas e o polimorfismo³. Alterar essas propriedades pode melhorar a solubilidade e a taxa de dissolução, resultando em uma absorção mais eficiente e maior estabilidade do fármaco no medicamento, o que é essencial para garantir sua eficácia e segurança a longo prazo. A cocrystalização tem se destacado como uma técnica promissora para alcançar essas melhorias. Essa abordagem não apenas modifica as propriedades dos compostos, mas também atende aos critérios necessários para o registro de novas patentes: novidade, utilidade e atividade inventiva⁴.

O desenvolvimento de novos fármacos demanda longos períodos e requer investimentos financeiros significativos. Estima-se que um fármaco leve ao menos 15 anos para ser inserido no mercado⁵. A cada 10 mil substâncias testadas, apenas uma é aprovada para comercialização. Neste contexto, a otimização das propriedades físico-químicas de fármacos já existentes, por meio da obtenção de formas sólidas, tais como sais, polimorfos, amorfos, coamorfos, cocristais, solvatos e hidratos, constitui uma abordagem promissora para fornecer novas terapias com tempo e custo reduzidos⁶. A vantagem dessas abordagens reside na modificação das propriedades físico-químicas do API, sem prejuízo de sua ação farmacológica⁷.

Assim, o aumento do interesse da comunidade científica por esses sistemas é apresentado na Figura 1, que ilustra o crescimento do número de publicações sobre "cocrystal" desde o ano 2000, conforme os dados da base *Web of Science*. O aumento

de registros de patentes confirma a relevância do tema evidenciado pelo aumento expressivo no número de registros de patentes sobre estruturas cristalinas no *Cambridge Structural Database (CSD)*⁸.

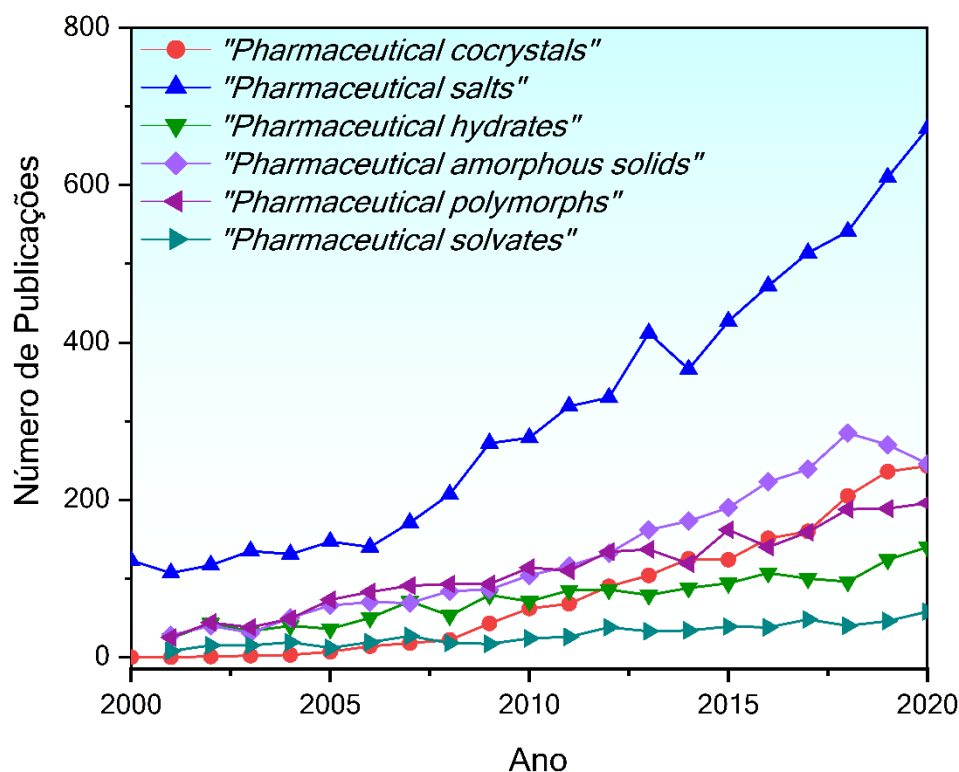


FIGURA 1. Tendências na publicação de artigos sobre novas formas sólidas nas últimas duas décadas. Fonte: *web of science*.

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS, do inglês "*Biopharmaceutics Classification System*"), criado em 1995 por Amidon *et al.*,⁹ classifica os medicamentos em quatro categorias — I, II, III e IV — com base em suas propriedades de absorção, incluindo solubilidade, permeabilidade, pH e dissolução. Esse sistema é fundamental na farmacologia, pois permite a avaliação e a previsão de como os fármacos se comportam no organismo. Recentemente, o BCS tem sido amplamente utilizado para orientar o desenvolvimento de novos medicamentos, visando melhorar suas propriedades físico-químicas e o desempenho terapêutico, especialmente em relação àqueles com baixa solubilidade em água^{10–13}. A Figura 2 apresenta o BCS.

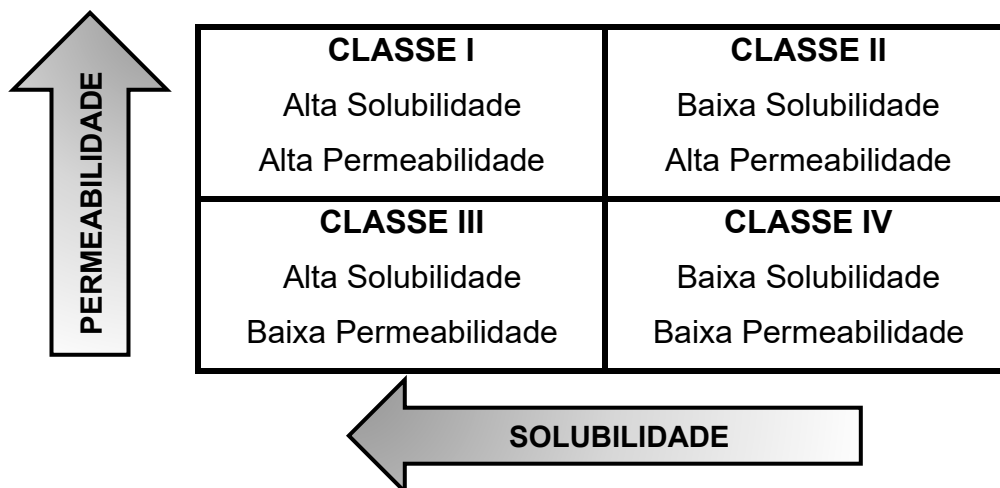


FIGURA 2. Sistema De Classificação Biofarmacêutica (BCS). Fonte: adaptado da referência⁹.

O ciprofloxacino (CIP) é um antibiótico de amplo espectro, utilizado no tratamento de diversas infecções, com ação contra bactérias gram-negativas e gram-positivas. Geralmente, é comercializado na forma de comprimidos revestidos, sob a forma do sal cloridrato de ciprofloxacino. Suas aplicações abrangem desde doenças do trato respiratório, como pneumonia, até infecções generalizadas, como septicemia. No entanto, na sua forma base, o CIP apresenta baixa solubilidade e permeabilidade, sendo classificado como Classe IV no BCS^{14–17}. Essa classificação indica que o composto possui limitações significativas para atravessar biomembranas e baixa solubilidade em água, o que pode afetar sua absorção e eficácia clínica. Assim, apesar dessas limitações, seu elevado interesse comercial e amplo uso clínico fazem dele um candidato promissor para o estudo e desenvolvimento de novas formas sólidas.

Atualmente, vários estudos têm se concentrado no desenvolvimento de novas formas sólidas que utilizam o CIP, com o objetivo de resolver os desafios relacionados à sua solubilidade. *Nugrahani et al*¹⁸ investigaram a interação entre o CIP e o coformador ácido salicílico, utilizando como método de síntese a evaporação lenta de solvente, no qual os precursores foram dissolvidos em uma solução de metanol e água. O produto resultante foi um sal hidratado de CIP, cuja estrutura cristalina é composta por duas moléculas de API e quatro moléculas de água. O estudo de solubilidade, realizado em pH 2,1 e 6,8, mostrou um aumento na solubilidade de 1,2 vezes e 1,3 vezes, respectivamente, em comparação com a API puro.

Surov *et al.*¹⁹ obtiveram e investigaram sistematicamente três novos sais hidratados de CIP com derivados selecionados do ácido benzoico: ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-aminobenzoico e ácido gálico. A síntese dos sais foi realizada pelo método de evaporação lenta, no qual quantidades equimolares do API e do coformador foram dissolvidas em uma mistura de água e metanol (1:1), sob agitação e aquecimento a 60 °C até obter uma solução translúcida. Em seguida, a solução foi lentamente resfriada em uma capela de fluxo laminar até a formação de cristais. O estudo mostrou que os sais hidratados de CIP apresentaram um aumento da solubilidade em pH 2,0 quando comparado ao precursor.

Almeida *et al.*²⁰ investigaram a formação de cocristais de CIP com os coformadores ácido nicotínico e ácido isonicotínico, utilizando o método mecanoquímico em um moinho de bolas. Os cocristais, foram caracterizados por técnicas térmicas, espectroscópicas e difratométricas. Os resultados do estudo de solubilidade mostraram um aumento significativo na solubilidade dos cocristais em comparação ao CIP. A solubilidade aquosa dos cocristais foi aproximadamente vinte vezes maior do que a do CIP isolado. Enquanto, em solução tampão, observou-se um aumento de 1,5 vezes para o cocrystal com ácido nicotínico e de 2,5 vezes para o cocrystal com ácido isonicotínico.

Torquetti *et al.*²¹ estudaram solubilidade dos cocristais de CIP com o ácido picolínico. O cocrystal foi sintetizado por moagem mecanoquímica utilizando um moinho de bolas, e caracterizados por técnicas térmicas, espectroscópicas e difratometria. O estudo da solubilidade demonstra uma melhora em comparação com o CIP. Em particular, a solubilidade aumentou 1,12 vezes para o cocrystal CIP-PCA obtido por LAG e 1,18 vezes para o cocrystal CIP-PCA obtido por NG. Em geral, a cocrystalização proporcionou uma melhoria significativa na solubilidade aquosa do API, resultando em um aumento de 27% em solução de tampão fosfato (pH 6,8) em comparação com o fármaco isolado.

A amorfização da CIP pode ser facilitada pelo uso de aminoácidos. Nesse contexto, Mesallati *et al.* (2017) analisaram a síntese de sais amorfos de CIP com os coformadores ácido aspártico, ácido glutâmico, cisteína e arginina, utilizando o método mecanoquímico. Os sistemas obtidos dos sais amorfos tiveram um aumento significativo em sua solubilidade além de uma melhora na estabilidade térmica do API²². investigaram a formação de dispersões sólidas amorfas de CIP utilizando polímeros ácidos, como

Eudragit L100, Eudragit L100-55, Carbopol, HPMCAS-LG e HPMCAS-MG. No processo, o CIP foi moído com esses polímeros em diferentes concentrações utilizando um moinho de bolas. Os resultados revelaram que as dispersões sólidas amorfas aumentaram significativamente a solubilidade do CIP, alcançando concentrações aproximadamente 7 vezes maiores em água e 19 vezes maiores em fluidos intestinais simulados em comparação ao CIP²³.

Singh e Chadha (2017) conduziram um estudo detalhado sobre um novo polimorfo do sacarinato de ciprofloxacino, avaliando suas propriedades estruturais e biofarmacêuticas. A síntese foi realizada por moagem mecanoquímica utilizando o método LAG. A caracterização estrutural foi conduzida por DRXP e Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Os estudos de solubilidade revelaram que este polimorfo apresenta maior solubilidade aquosa quando comparado ao API isolado, uma maior taxa de dissolução e biodisponibilidade oral superior, além de demonstrar atividade antibacteriana aumentada ²⁴.

Assim, o desenvolvimento de novas formas sólidas de CIP tem se mostrado eficaz na melhoria da solubilidade e da taxa de dissolução do fármaco. Os compostos desenvolvidos têm conseguido superar as limitações associadas à baixa solubilidade do API, otimizando suas propriedades físico-químicas e, conseqüentemente, maximizando o desempenho terapêutico. Esses avanços são fundamentais para a criação de formulações mais eficazes e seguras, atendendo à demanda por soluções inovadoras no mercado farmacêutico.

7. CONCLUSÃO

A baixa solubilidade e a lenta taxa de dissolução de muitos fármacos têm atraído a atenção da indústria farmacêutica, que tem explorado novas abordagens, como a formação de cocristais, sais e solvatos. O presente estudo focou na obtenção de novas formas sólidas do antibiótico CIP em combinação com os coformadores PACBA, MOA e GA. Foram obtidos com sucesso três novos sistemas: o cocrystal CIP-PACBA, o sal CIP-MOA e o cocrystal CIP-GA. Além disso, foi investigada a influência dos métodos de síntese e da adição de solventes na formação desses sistemas. A identificação dos novos compostos foi realizada por meio de análises de FTIR e DRXP, que forneceram evidências da formação de novas estruturas cristalinas distintas de seus precursores.

A influência da metodologia de síntese foi avaliada pela preparação dos sistemas estudados utilizando diferentes abordagens: métodos sem solvente (moagem a seco, NG) e métodos baseados em solvente, como LAG e *Slurry*, empregando etanol, acetato de etila e acetona. Para os sistemas CIP-PACBA e CIP-GA, o método de síntese e a variação do solvente afetaram diretamente a formação dos sistemas. A moagem na ausência de solvente levou à amorfização, enquanto o uso do método *Slurry* com diferentes solventes, como etanol (EtOH) e acetato de etila (EtOAc), resultou na obtenção de polimorfos distintos. No caso do sistema CIP-MOA, os perfis obtidos por DSC, FTIR e DRXP foram consistentes para os métodos LAG e *Slurry*. No entanto, a ausência de solvente resultou em um grau de amorfização mais elevado e um ponto de fusão inferior em comparação aos métodos que utilizaram solventes.

Os diagramas binários desempenham um papel crucial na confirmação da formação de cocristais, devido ao perfil em forma de "W" característico dessa formação. Para o sistema CIP-PACBA, a construção do diagrama binário foi bem-sucedida, confirmando a formação do cocrystal. Em contrapartida, a construção dos diagramas binários não foi viável para os sistemas CIP-MOA e CIP-GA. No caso do CIP-MOA, a dificuldade se deve à sua natureza salina, que impediu a criação do diagrama. Já o sistema CIP-GA não atendeu aos critérios estabelecidos pela Equação de Schröder-van Laar, essencial para traçar as linhas teóricas de *sólidus* e *líquidus* necessárias para a construção do diagrama.

O estudo de solubilidade realizado em pH de tampão fosfato 6,8 revelou variações significativas. Para o sistema CIP-MOA, a solubilidade aumentou aproximadamente 2,44 vezes em comparação com o ciprofloxacino puro. No caso do sistema CIP-PACBA, a solubilidade foi aprimorada em cerca de 1,32 vezes. Em contraste, o sistema CIP-GA apresentou uma redução na solubilidade, aproximadamente 1,03 vezes. A melhoria na solubilidade observada nos sistemas estudados pode ser atribuída à dissociação das ligações de hidrogênio entre o princípio ativo e o coformador em tampão fosfato com pH 6,8. Em resumo, o estudo atingiu seu objetivo principal de melhorar a solubilidade do ciprofloxacino por meio da formação de novas formas sólidas, destacando o potencial dessa abordagem para melhorar as propriedades farmacêuticas e a eficácia terapêutica dos fármacos.

8. REFERÊNCIAS

- (1) 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. *Thermochim Acta* 2020, 685, 178346. <https://doi.org/10.1016/J.TCA.2019.178346>.
- (2) Mesallati, H.; Conroy, D.; Hudson, S.; Tajber, L. Preparation and Characterization of Amorphous Ciprofloxacin-Amino Acid Salts. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2017, 121, 73–89. <https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2017.09.009>.
- (3) Panchagnula, R.; Thomas, N. S. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics in Drug Research. *Int J Pharm* 2000, 201.
- (4) Thayyil, A. R.; Juturu, T.; Nayak, S.; Kamath, S. Pharmaceutical Co-Crystallization: Regulatory Aspects, Design, Characterization, and Applications. *Adv Pharm Bull* 2020, 10 (2), 203–212. <https://doi.org/10.34172/APB.2020.024>.
- (5) Bonate, P. L.; Howard, D. R. Pharmacokinetics in Drug Development. *Pharmacokinetics in Drug Development* 2011, 3, 1–319. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7937-7/COVER>.
- (6) Nishimura, Y.; Hara, H. Editorial: Drug Repositioning: Current Advances and Future Perspectives. *Front Pharmacol* 2018, 9 (SEP), 1068. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.01068>.
- (7) Surov, A. O.; Manin, A. N.; Voronin, A. P.; Drozd, K. V.; Simagina, A. A.; Churakov, A. V.; Perlovich, G. L. Pharmaceutical Salts of Ciprofloxacin with Dicarboxylic Acids. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2015, 77, 112–121. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2015.06.004>.
- (8) Aitipamula, S.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H. Dimorphs of a 1:1 Cocrystal of Ethenzamide and Saccharin: Solid-State Grinding Methods Result in Metastable

Polymorph. *CrystEngComm* 2009, 11 (5), 889–895.
<https://doi.org/10.1039/B821373A>.

- (9) 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: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists* 1995, 12 (3), 413–420.
<https://doi.org/10.1023/A:1016212804288/METRICS>.
- (10) Takagi, T.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Yamashita, S.; Yu, L. X.; Amidon, G. L. A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Mol Pharm* 2006, 3 (6), 631–643.
https://doi.org/10.1021/MP0600182/SUPPL_FILE/MP0600182SI20060803_014152.PDF.
- (11) Wu, C. Y.; Benet, L. Z. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/ Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Pharm Res* 2005, 22 (1), 11–23. <https://doi.org/10.1007/S11095-004-9004-4/METRICS>.
- (12) Yazdanian, M.; Briggs, K.; Jankovsky, C.; Hawi, A. The “High Solubility” Definition of the Current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System May Be Too Strict for Acidic Drugs. *Pharm Res* 2004, 21 (2), 293–299.
<https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000016242.48642.71/METRICS>.
- (13) Persson, E. M.; Gustafsson, A. S.; Carlsson, A. S.; Nilsson, R. G.; Knutson, L.; Forsell, P.; Hanisch, G.; Lennernäs, H.; Abrahamsson, B. The Effects of Food on the Dissolution of Poorly Soluble Drugs in Human and in Model Small Intestinal Fluids. *Pharm Res* 2005, 22 (12), 2141–2151. <https://doi.org/10.1007/S11095-005-8192-X/METRICS>.
- (14) de Almeida, A. C. ALGUNS COCRISTAIS DE CIPROFLOXACINO: SÍNTESE MECANOQUÍMICA, CARACTERIZAÇÃO E ENSAIO DE SOLUBILIDADE. *Journal*

- of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2020, 140, 2293–2303. <https://doi.org/10.1007/S10973-019-08958-3>.
- (15) Torquetti, C.; Ferreira, P. O.; de Almeida, A. C.; Fernandes, R. P.; Caires, F. J. Thermal Study and Characterization of New Cocrystals of Ciprofloxacin with Picolinic Acid. *J Therm Anal Calorim* 2022, 147 (2), 1299–1306. <https://doi.org/10.1007/S10973-020-10479-3>.
- (16) Mesallati, H.; Mugheirbi, N. A.; Tajber, L. Two Faces of Ciprofloxacin: Investigation of Proton Transfer in Solid State Transformations. 2016. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b01283>.
- (17) Mesallati, H.; Mugheirbi, N. A.; Tajber, L. Two Faces of Ciprofloxacin: Investigation of Proton Transfer in Solid State Transformations. *Cryst Growth Des* 2016, 16 (11), 6574–6585. <https://doi.org/10.1021/ACS.CGD.6B01283>.
- (18) Nugrahani, I.; Tjengal, B.; Gusdinar, T.; Horikawa, A.; Uekusa, H. A Comprehensive Study of a New 1.75 Hydrate of Ciprofloxacin Salicylate: SCXRD Structure Determination, Solid Characterization, Water Stability, Solubility, and Dissolution Study. *Crystals* 2020, Vol. 10, Page 349 2020, 10 (5), 349. <https://doi.org/10.3390/CRYST10050349>.
- (19) Surov, A. O.; Vasilev, N. A.; Voronin, A. P.; Churakov, A. V.; Emmerling, F.; Perlovich, G. L. Ciprofloxacin Salts with Benzoic Acid Derivatives: Structural Aspects, Solid-State Properties and Solubility Performance. *CrystEngComm* 2020, 22 (25), 4238–4249. <https://doi.org/10.1039/D0CE00514B>.
- (20) 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. *Thermochim Acta* 2020, 685, 178346. <https://doi.org/10.1016/J.TCA.2019.178346>.
- (21) Torquetti, C.; Ferreira, P. O.; de Almeida, A. C.; Fernandes, R. P.; Caires, F. J. Thermal Study and Characterization of New Cocrystals of Ciprofloxacin with

- Picolinic Acid. *J Therm Anal Calorim* 2022, 147 (2), 1299–1306. <https://doi.org/10.1007/S10973-020-10479-3/METRICS>.
- (22) Mesallati, H.; Conroy, D.; Hudson, S.; Tajber, L. Preparation and Characterization of Amorphous Ciprofloxacin-Amino Acid Salts. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2017, 121, 73–89. <https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2017.09.009>.
- (23) Mesallati, H.; Umerska, A.; Paluch, K. J.; Tajber, L. Amorphous Polymeric Drug Salts as Ionic Solid Dispersion Forms of Ciprofloxacin. *Mol Pharm* 2017, 14 (7), 2209–2223. https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.7B00039/SUPPL_FILE/MP7B00039_SI_001.PDF.
- (24) Singh, P.; Chadha, R. A New Polymorph of Ciprofloxacin Saccharinate: Structural Characterization and Pharmaceutical Profile. *J Pharm Biomed Anal* 2017, 146, 7–14. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2017.07.036>.
- (25) Suga, H. Prospects of Materials Science. From Crystalline to Amorphous Solids. *J Therm Anal Calorim* 2006, 60 (3), 957–974. <https://doi.org/10.1023/A:1010124228157>.
- (26) Suga, H. Prospects of Materials Science. From Crystalline to Amorphous Solids. *J Therm Anal Calorim* 2006, 60 (3), 957–974. <https://doi.org/10.1023/A:1010124228157>.
- (27) Lan, S.; Zhu, L.; Wu, Z.; Gu, L.; Zhang, Q.; Kong, H.; Liu, J.; Song, R.; Liu, S.; Sha, G.; Wang, Y.; Liu, Q.; Liu, W.; Wang, P.; Liu, C. T.; Ren, Y.; Wang, X. L. A Medium-Range Structure Motif Linking Amorphous and Crystalline States. *Nature Materials* 2021 20:10 2021, 20 (10), 1347–1352. <https://doi.org/10.1038/s41563-021-01011-5>.
- (28) Aaltonen, J.; Allesø, M.; Mirza, S.; Koradia, V.; Gordon, K. C.; Rantanen, J. Solid Form Screening – A Review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2009, 71 (1), 23–37. <https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2008.07.014>.

- (29) Newman, A. W.; Byrn, S. R. Solid-State Analysis of the Active Pharmaceutical Ingredient in Drug Products. *Drug Discov Today* 2003, 8 (19), 898–905. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02832-0](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02832-0).
- (30) Morissette, S. L.; Almarsson, Ö.; Peterson, M. L.; Remenar, J. F.; Read, M. J.; Lemmo, A. V.; Ellis, S.; Cima, M. J.; Gardner, C. R. High-Throughput Crystallization: Polymorphs, Salts, Co-Crystals and Solvates of Pharmaceutical Solids. *Adv Drug Deliv Rev* 2004, 56 (3), 275–300. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2003.10.020>.
- (31) Black, S. N.; Collier, E. A.; Davey, R. J.; Roberts, R. J. Structure, Solubility, Screening, and Synthesis of Molecular Salts. *J Pharm Sci* 2007, 96 (5), 1053–1068. <https://doi.org/10.1002/JPS.20927>.
- (32) Singh, N.; Chakravarti, R.; Das, A.; Gupta, S.; Ghosh, D.; Datta, P. A Lipophilic Salt Form to Enhance the Lipid Solubility and Certain Biopharmaceutical Properties of Lapatinib. *Mol Pharm* 2024, 21 (8), 3921–3935. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c00283>.
- (33) Bharate, S. S. Recent Developments in Pharmaceutical Salts: FDA Approvals from 2015 to 2019. *Drug Discov Today* 2021, 26 (2), 384–398. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2020.11.016>.
- (34) Devarapalli, R.; Indukuri, A.; Bollineni, M.; Mondal, A.; Reddy, C. M.; Chennuru, R. Investigation of Poor Solubility of a Salt-Cocrystal Hydrate: A Case Study of the Common-Ion Effect in Betrixaban, an Anticoagulant Drug. *Mol Pharm* 2021, 18 (3), 1138–1149. https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.0C01045/SUPPL_FILE/MP0C01045_SI_003.CIF.
- (35) Florindo, C.; Costa, A.; Matos, C.; Nunes, S. L.; Matias, A. N.; Duarte, C. M. M.; Rebelo, L. P. N.; Branco, L. C.; Marrucho, I. M. Novel Organic Salts Based on Fluoroquinolone Drugs: Synthesis, Bioavailability and Toxicological Profiles. *Int J Pharm* 2014, 469 (1), 179–189. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2014.04.034>.

- (36) Bouanga Boudiombo, J. S.; Jacobs, A. Salts of Mefenamic Acid With Amines: Structure, Thermal Stability, Desolvation, and Solubility. *J Pharm Sci* 2018, 107 (12), 3014–3021. <https://doi.org/10.1016/J.XPHS.2018.08.003>.
- (37) *Pharmaceutical salts: a formulation trick or a clinical conundrum? - The British Journal of Cardiology*. <https://bjcardio.co.uk/2009/11/pharmaceutical-salts-a-formulation-trick-or-a-clinical-conundrum/> (accessed 2024-08-10).
- (38) CHRISTIANSEN, R. L.; SLOAN, E. D. Mechanisms and Kinetics of Hydrate Formation. *Ann N Y Acad Sci* 1994, 715 (1), 283–305. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.1994.TB38841.X>.
- (39) Nagel; Norbert. The Trouble with Hydrates - a Pharmaceutical Industry Perspective. *AcCrA* 2009, 65 (a1), s102–s102. <https://doi.org/10.1107/S0108767309098018>.
- (40) Minocha, S.; Pahwa, D. S.; Arora, D. V. SOLUBILITY ENHANCEMENT OF POORLY WATER SOLUBLE DRUGS BY VARIOUS TECHNIQUES. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research* 2019, 8 (1). <https://doi.org/10.32553/jbpr.v8i1.565>.
- (41) Nagel, N.; Nagel; Norbert. The Trouble with Hydrates - a Pharmaceutical Industry Perspective. *AcCrA* 2009, 65 (a1), s102–s102. <https://doi.org/10.1107/S0108767309098018>.
- (42) Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A. K.; Biradha, K.; Cheney, M. L.; Choudhury, A. R.; Desiraju, G. R.; Dikundwar, A. G.; Dubey, R.; Duggirala, N.; Ghogale, P. P.; Ghosh, S.; Goswami, P. K.; Goud, N. R.; Jetty, R. R. K. R.; Karpinski, P.; Kaushik, P.; Kumar, D.; Kumar, V.; Moulton, B.; Mukherjee, A.; Mukherjee, G.; Myerson, A. S.; Puri, V.; Ramanan, A.; Rajamannar, T.; Reddy, C. M.; Rodriguez-Hornedo, N.; Rogers, R. D.; Row, T. N. G.; Sanphui, P.; Shan, N.; Shete, G.; Singh, A.; Sun, C. C.; Swift, J. A.; Thaimattam, R.; Thakur, T. S.; Kumar Thaper, R.; Thomas, S. P.; Tothadi, S.; Vangala, V. R.; Variankaval, N.; Vishweshwar, P.; Weyna, D. R.; Zaworotko, M. J. Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name? *Cryst Growth Des* 2012, 12 (5), 2147–2152.

https://doi.org/10.1021/CG3002948/ASSET/IMAGES/LARGE/CG-2012-002948_0007.JPEG.

- (43) Karimi-Jafari, M.; Padrela, L.; Walker, G. M.; Croker, D. M. Creating Cocrystals: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications. *Cryst Growth Des* 2018, 18 (10), 6370–6387. https://doi.org/10.1021/ACS.CGD.8B00933/ASSET/IMAGES/LARGE/CG-2018-00933S_0005.JPEG.
- (44) Qiao, N.; Li, M.; Schlindwein, W.; Malek, N.; Davies, A.; Trappitt, G. Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *Int J Pharm* 2011, 419 (1–2), 1–11. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2011.07.037>.
- (45) Thayyil, A. R.; Juturu, T.; Nayak, S.; Kamath, S. Pharmaceutical Co-Crystallization: Regulatory Aspects, Design, Characterization, and Applications. *Adv Pharm Bull* 2020, 10 (2), 203. <https://doi.org/10.34172/APB.2020.024>.
- (46) Arhangelskis, M.; Topić, F.; Hindle, P.; Tran, R.; Morris, A. J.; Cinčić, D.; Friščić, T. Mechanochemical Reactions of Cocrystals: Comparing Theory with Experiment in the Making and Breaking of Halogen Bonds in the Solid State. *Chemical Communications* 2020, 56 (59), 8293–8296. <https://doi.org/10.1039/D0CC02935A>.
- (47) Singh, M.; Chopra, D. Diversity in Mechanical Response in Donor-Acceptor Coupled Cocrystal Stoichiomorphs Based on Pyrene and 1,8-Dinitroanthraquinone Systems. *Cryst Growth Des* 2018, 18 (11), 6670–6680. https://doi.org/10.1021/ACS.CGD.8B00918/SUPPL_FILE/CG8B00918_SI_004.MPG.
- (48) Kumar Bandaru, R.; Rout, S. R.; Kenguva, G.; Gorain, B.; Alhakamy, N. A.; Kesharwani, P.; Dandela, R. Recent Advances in Pharmaceutical Cocrystals: From Bench to Market. *Front Pharmacol* 2021, 12, 780582. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.780582/BIBTEX>.
- (49) Buddhadev, S. S.; Garala, K. C. Pharmaceutical Cocrystals—A Review. *Proceedings* 2020, Vol. 62, Page 14 2021, 62 (1), 14. <https://doi.org/10.3390/PROCEEDINGS2020062014>.

- (50) Gadade, D. D.; Pekamwar, S. S. Pharmaceutical Cococrystals: Regulatory and Strategic Aspects, Design and Development. *Adv Pharm Bull* 2016, 6 (4), 479. <https://doi.org/10.15171/APB.2016.062>.
- (51) Allen, F. H.; IUCr. The Cambridge Structural Database: A Quarter of a Million Crystal Structures and Rising. *urn:issn:0108-7681* 2002, 58 (3), 380–388. <https://doi.org/10.1107/S0108768102003890>.
- (52) Kale, D. P.; Ugale, B.; Nagaraja, C. M.; Dubey, G.; Bharatam, P. V.; Bansal, A. K. Molecular Basis of Water Sorption Behavior of Rivaroxaban-Malonic Acid Cococrystal. *Mol Pharm* 2019, 16 (7), 2980–2991. https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.9B00227/SUPPL_FILE/MP9B00227_SI_001.PDF.
- (53) Haleblan, J.; McCrone, W. Pharmaceutical Applications of Polymorphism. *J Pharm Sci* 1969, 58 (8), 911–929. <https://doi.org/10.1002/JPS.2600580802>.
- (54) Raza, K.; Kumar, P.; Ratan, S.; Malik, R.; Arora, S. Polymorphism: The Phenomenon Affecting the Performance of Drugs. 2014.
- (55) Cruz-Cabeza, A. J.; Reutzel-Edens, S. M.; Bernstein, J. Facts and Fictions about Polymorphism. *Chem Soc Rev* 2015, 44 (23), 8619–8635. <https://doi.org/10.1039/C5CS00227C>.
- (56) Khankari, R. K.; Grant, D. J. W. Pharmaceutical Hydrates. *Thermochim Acta* 1995, 248 (C), 61–79. [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(94\)01952-D](https://doi.org/10.1016/0040-6031(94)01952-D).
- (57) Jagadeesh Babu, N.; Nangia, A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cococrystals. 2011, 11, 2662–2679. <https://doi.org/10.1021/cg200492w>.
- (58) Serajuddin, A. T. M. Salt Formation to Improve Drug Solubility. *Adv Drug Deliv Rev* 2007, 59 (7), 603–616. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2007.05.010>.
- (59) Shen, J.; Liang, X.; Lei, H. Measurements, Thermodynamic Modeling, and a Hydrogen Bonding Study on the Solubilities of Metoprolol Succinate in Organic

- Solvents. *Molecules: A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry* 2018, 23 (10). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES23102469>.
- (60) Prasad, K. V. R.; Ristic, R. I.; Sheen, D. B.; Sherwood, J. N. Dissolution Kinetics of Paracetamol Single Crystals. *Int J Pharm* 2002, 238 (1–2), 29–41. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00053-4](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00053-4).
- (61) Alhadid, A.; Mokrushina, L.; Minceva, M. Design of Deep Eutectic Systems: A Simple Approach for Preselecting Eutectic Mixture Constituents. *Molecules* 2020, 25 (5). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25051077>.
- (62) Martins, M. A. R.; Pinho, S. P.; Coutinho, J. A. P. Insights into the Nature of Eutectic and Deep Eutectic Mixtures. *J Solution Chem* 2019, 48 (7), 1–21. <https://doi.org/10.1007/S10953-018-0793-1>.
- (63) Aroso, I. M.; Silva, J. C.; Mano, F.; Ferreira, A. S. D.; Dionísio, M.; Sá-Nogueira, I.; Barreiros, S.; Reis, R. L.; Paiva, A.; Duarte, A. R. C. Dissolution Enhancement of Active Pharmaceutical Ingredients by Therapeutic Deep Eutectic Systems. *Eur J Pharm Biopharm* 2016, 98, 57–66. <https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2015.11.002>.
- (64) Gala, U.; Pham, H.; Chauhan, H. Pharmaceutical Applications of Eutectic Mixtures. *J Dev Drugs* 2013, 2 (03), 1–2. <https://doi.org/10.4172/2329-6631.1000E130>.
- (65) Leuner, C.; Dressman, J. Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2000, 50 (1), 47–60. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00076-X](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00076-X).
- (66) The Characterization of Eutectic Structures. *Proceedings of the Royal Society of London. A. Mathematical and Physical Sciences* 1973, 335 (1600), 15–37. <https://doi.org/10.1098/RSPA.1973.0111>.
- (67) Ding, M. S.; Xu, K.; Jow, T. R. Phase Diagram of EC–DMC Binary System and Enthalpic Determination of Its Eutectic Composition. *J Therm Anal Calorim* 2000, 62 (1), 177–186. <https://doi.org/10.1023/A:1010175114578>.

- (68) Boussinot, G.; Hüter, C.; Spatschek, R.; Brener, E. A. Isothermal Solidification in Peritectic Systems. *Acta Mater* 2014, 75, 212–218. <https://doi.org/10.1016/J.ACTAMAT.2014.04.055>.
- (69) Vippagunta, S. R.; Wang, Z.; Hornung, S.; Krill, S. L. Factors Affecting the Formation of Eutectic Solid Dispersions and Their Dissolution Behavior. *J Pharm Sci* 2007, 96 (2), 294–304. <https://doi.org/10.1002/JPS.20754>.
- (70) Loschen, C.; Klamt, A. Cocrystal Ternary Phase Diagrams from Density Functional Theory and Solvation Thermodynamics. *Cryst Growth Des* 2018, 18 (9), 5600–5608. <https://doi.org/10.1021/ACS.CGD.8B00923>.
- (71) Lin, H. L.; Wu, T. K.; Lin, S. Y. Screening and Characterization of Cocrystal Formation of Metaxalone with Short-Chain Dicarboxylic Acids Induced by Solvent-Assisted Grinding Approach. *Thermochim Acta* 2014, 575, 313–321. <https://doi.org/10.1016/J.TCA.2013.10.029>.
- (72) Nugrahani, I.; Asyarie, S.; Soewandhi, S. N.; Ibrahim, S. The Cold Contact Method as a Simple Drug Interaction Detection System. *Research Letters in Physical Chemistry* 2008, 2008. <https://doi.org/10.1155/2008/169247>.
- (73) Rtibi, D.; Boa, D.; Hellali, D.; Zamali, H. Experimental Investigation and Calculation of the Phase Diagram of the Isobaric Binary System (KNO₃+TiNO₃). *J Alloys Compd* 2017, 721, 419–430. <https://doi.org/10.1016/J.JALLCOM.2017.05.307>.
- (74) Eysel, W. Thermoanalytical Investigations of Binary Oxide Systems. *Thermal Analysis in the Geosciences* 2005, 152–170. <https://doi.org/10.1007/BFB0010265>.
- (75) Nugrahani, I.; Asyarie, S.; Soewandhi, S. N.; Ibrahim, S. The Cold Contact Method as a Simple Drug Interaction Detection System. *Research Letters in Physical Chemistry* 2008, 2008. <https://doi.org/10.1155/2008/169247>.
- (76) Ivashchenko, A. V.; Titov, V. V.; Kovsky, E. I. Liquid Crystalline Compounds: III On Applicability of Schröder-Van Laar Equations to Liquid Crystals Mixtures. *Molecular Crystals and Liquid Crystals* 1976, 33 (3–4), 195–200. <https://doi.org/10.1080/15421407608084295>.

- (77) U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/> (accessed 2024-02-15).
- (78) Kundu, P.; Das, S.; Chattopadhyay, N. Mini Review Managing Efficacy and Toxicity of Drugs: Targeted Delivery and Excretion. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.058>.
- (79) Good, D. J.; Rodríguez-Hornedo, N. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. <https://doi.org/10.1021/cg801039j>.
- (80) Kumar Nechipadappu, S.; Trivedi, D. R. Cocrystal of Nutraceutical Sinapic Acid with Active Pharmaceutical Ingredients Ethenzamide and 2-Chloro-4-Nitrobenzoic Acid: Equilibrium Solubility and Stability Study. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.06.074>.
- (81) Conceição Apolinário, A.; Salata, G. C.; Bianco, A. F. R.; Fukumori, C.; Lopes, L. B. ABRINDO A CAIXA DE PANDORA DOS NANOMEDICAMENTOS: HÁ REALMENTE MUITO MAIS “ESPAÇO LÁ EMBAIXO.” *Quim. Nova* 2020, 43 (2), 212–225. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170481>.
- (82) Dimer, F. A.; Friedrich, R. B.; Beck, R. C. R.; Guterres, S. S.; Pohlmann, A. R. Impactos Da Nanotecnologia Na Saúde: Produção de Medicamentos. *Quim Nova* 2013, 36 (10), 1520–1526. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013001000007>.
- (83) Ferreira, I. M.; Ramos, C. NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS FUNCIONALIZADAS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.
- (84) De Oliveira, A. G.; Scarpa, M. V.; Correa, M. A.; Rodrigues Cera, L. F.; Formariz, T. P. Microemulsões: Estrutura e Aplicações Como Sistema de Liberação de Fármacos. *Quim Nova* 2004, 27 (1), 131–138. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422004000100023>.
- (85) Vertzoni, M.; Augustijns, P.; Grimm, M.; Koziolk, M.; Lemmens, G.; Parrott, N.; Pentafragka, C.; Reppas, C.; Rubbens, J.; Van Den Abeele, J.; Vanuytsel, T.; Weitschies, W.; Wilson, C. G. Impact of Regional Differences along the Gastrointestinal Tract of Healthy Adults on Oral Drug Absorption: An UNGAP

- Review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2019, 134, 153–175. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2019.04.013>.
- (86) Gibson, M. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*; 2005; Vol. 9.
- (87) Torquetti, C.; Patrícia, ·; Ferreira, O.; Cosmo De Almeida, A.; Richard, ·; Fernandes, P.; Flávio, ·; Caires, J. Thermal Study and Characterization of New Cocrystals of Ciprofloxacin with Picolinic Acid. 2022, 147, 1299–1306. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-10479-3>.
- (88) de Almeida, A. C.; Ferreira, P. O.; Torquetti, C.; Ekawa, B.; Carvalho, A. C. S.; dos Santos, E. C.; Caires, F. J. Mechanochemical Synthesis, Characterization and Thermal Study of New Cocrystals of Ciprofloxacin with Pyrazinoic Acid and p-Aminobenzoic Acid. *J Therm Anal Calorim* 2020, 140 (5), 2293–2303. <https://doi.org/10.1007/S10973-019-08958-3/FIGURES/9>.
- (89) 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. *Thermochim Acta* 2020, 685, 178346. <https://doi.org/10.1016/J.TCA.2019.178346>.
- (90) Cvetkovski, A. From Drug Discovery to Drug Development: The Role of Intermolecular Interactions in Drug Solid Forms. 2023.
- (91) Desiraju, G. R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering—A New Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English* 1995, 34 (21), 2311–2327. <https://doi.org/10.1002/ANIE.199523111>.
- (92) Chakraborty, S.; Saha, C. The Curtin-Hammett Principle: A Qualitative Understanding. *Resonance* 2016, 21 (2), 151–171. <https://doi.org/10.1007/S12045-016-0307-7/METRICS>.
- (93) Mukherjee, A. Building upon Supramolecular Synthons: Some Aspects of Crystal Engineering. *Cryst Growth Des* 2015, 15 (6), 3076–3085.

https://doi.org/10.1021/ACS.CGD.5B00242/ASSET/IMAGES/MEDIUM/CG-2015-00242F_0005.GIF.

- (94) Kitaigorodskii, A. I.; IUCr. The Principle of Close Packing and the Condition of Thermodynamic Stability of Organic Crystals. *urn:issn:0365-110X* 1965, 18 (4), 585–590. <https://doi.org/10.1107/S0365110X65001391>.
- (95) Desiraju, G. R. Crystal Engineering: A Holistic View. *Angewandte Chemie International Edition* 2007, 46 (44), 8342–8356. <https://doi.org/10.1002/ANIE.200700534>.
- (96) Lubbers, N.; Smith, J. S.; Barros, K. Hierarchical Modeling of Molecular Energies Using a Deep Neural Network. *Journal of Chemical Physics* 2018, 148 (24). <https://doi.org/10.1063/1.5011181/960039>.
- (97) Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; John Wiley & Sons, 2007.
- (98) Lara-Ochoa, F.; Espinosa-Pérez, G. Cocrystals Definitions. *Supramol Chem* 2007, 19 (8), 553–557. <https://doi.org/10.1080/10610270701501652>.
- (99) Bredikhin, A. A.; Fayzullin, R. R.; Gubaidullin, A. T.; Bredikhina, Z. A. Intermolecular Hydrogen Bonding in Alpha-Hydroxy Carboxylic Acids Crystals: Connectivity, Synthons, Supramolecular Motifs. *Crystals (Basel)* 2022, 12 (10), 1479. <https://doi.org/10.3390/CRYST12101479/S1>.
- (100) Aakeröy, C. B.; Beatty, A. M.; Helfrich, B. A. A High-Yielding Supramolecular Reaction. *J Am Chem Soc* 2002, 124 (48), 14425–14432. <https://doi.org/10.1021/JA027845Q>.
- (101) O'Malley, C.; McArdle, P.; Erxleben, A. Formation of Salts and Molecular Ionic Cocrystals of Fluoroquinolones and α,ω -Dicarboxylic Acids. *Cryst Growth Des* 2022, 22 (5), 3060–3071. https://doi.org/10.1021/ACS.CGD.1C01509/ASSET/IMAGES/LARGE/CG1C01509_0011.JPEG.

- (102) Sun, L.; Zhu, W.; Zhang, X.; Li, L.; Dong, H.; Hu, W. Creating Organic Functional Materials beyond Chemical Bond Synthesis by Organic Cocrystal Engineering. *J Am Chem Soc* 2021, 143 (46), 19243–19256. https://doi.org/10.1021/JACS.1C07678/ASSET/IMAGES/MEDIUM/JA1C07678_0011.GIF.
- (103) Childs, S. L.; Chyall, L. J.; Dunlap, J. T.; Smolenskaya, V. N.; Stahly, B. C.; Stahly, G. P. Crystal Engineering Approach to Forming Cocrystals of Amine Hydrochlorides with Organic Acids. Molecular Complexes of Fluoxetine Hydrochloride with Benzoic, Succinic, and Fumaric Acids. *J Am Chem Soc* 2004, 126 41 (41), 13335–13342. <https://doi.org/10.1021/JA048114O>.
- (104) Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; Van De Streek, J.; Wood, P. A. Mercury CSD 2.0 – New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. *J Appl Crystallogr* 2008, 41 (2), 466–470. <https://doi.org/10.1107/S0021889807067908>.
- (105) Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; Van De Streek, J. Mercury: Visualization and Analysis of Crystal Structures. *J Appl Crystallogr* 2006, 39 (3), 453–457. <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>.
- (106) Sharma, P. C.; Jain, A.; Jain, S.; Pahwa, R.; Yar, M. S. Ciprofloxacin: Review on Developments in Synthetic, Analytical, and Medicinal Aspects. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2010, 25 (4), 577–589. <https://doi.org/10.3109/14756360903373350>.
- (107) Surov, A. O.; Vasilev, N. A.; Voronin, A. P.; Churakov, A. V; Emmerling, F.; Perlovich, G. L. Ciprofloxacin Salts with Benzoic Acid Derivatives: Structural Aspects, Solid-State Properties and Solubility Performance. 2020, 22, 4238. <https://doi.org/10.1039/d0ce00514b>.
- (108) Dienes, C.; Hézső, T.; Kiss, D. Z.; Baranyai, D.; Kovács, Z. M.; Szabó, L.; Magyar, J.; Bányász, T.; Nánási, P. P.; Horváth, B.; Gönczi, M.; Szentandrassy, N. Electrophysiological Effects of the Transient Receptor Potential Melastatin 4

Channel Inhibitor (4-Chloro-2-(2-Chlorophenoxy)Acetamido) Benzoic Acid (CBA) in Canine Left Ventricular Cardiomyocytes. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, Page 9499 2021, 22 (17), 9499. <https://doi.org/10.3390/IJMS22179499>.

- (109) Barbieri, B.; Papadogiannakis, N.; Eneroth, P.; Söderstedt, A.; Stain-Malmgren, R.; Olding, L. B. P-AMINO BENZOIC ACID, BUT NOT ITS METABOLITE P-ACETAMIDO-BENZOIC ACID, INHIBITS THROMBIN INDUCED THROMBOXANE FORMATION IN HUMAN PLATELETS IN A NON NSAID LIKE MANNER. *Thromb Res* 1997, 86 (2), 127–140. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(97\)00056-X](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(97)00056-X).
- (110) Gupta, M. K. Synthesis, Antimicrobial Evaluation and Docking Studies of Novel 4-Acetamido-3-Aminobenzoic Acid Derivatives as Microbial Neuraminidase Inhibitors. *Res J Pharm Technol* 2019, 12 (1), 303–313. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00056.8>.
- (111) Ismail, M. A. H.; Abouzid, K. A. M.; Mohamed, N. S.; Dokla, E. M. E. Ligand Design, Synthesis and Biological Anti-HCV Evaluations for Genotypes 1b and 4a of Certain 4-(3- & 4-[3-(3,5-Dibromo-4-Hydroxyphenyl)-Propylamino] Phenyl) Butyric Acids and 3-(3,5-Dibromo-4-Hydroxyphenyl)-Propylamino- Acetamidobenzoic Acid Esters. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2013, 28 (6), 1274–1290. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.733384>.
- (112) Feng, S.; Zeng, W.; Luo, F.; Zhao, J.; Yang, Z.; Sun, Q. Antibacterial Activity of Organic Acids in Aqueous Extracts from Pine Needles (*Pinus Massoniana* Lamb.). *Food Sci Biotechnol* 2010, 19 (1), 35–41. <https://doi.org/10.1007/S10068-010-0005-2/METRICS>.
- (113) Ghosh Dastidar, T.; Netravali, A. N. “Green” Crosslinking of Native Starches with Malonic Acid and Their Properties. *Carbohydr Polym* 2012, 90, 1620–1628. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.07.041>.
- (114) Shimpi, M. R.; Alhayali, A.; Cavanagh, K. L.; Rodríguez-Hornedo, N.; Velaga, S. P. Tadalafil–Malonic Acid Cocrystal: Physicochemical Characterization, PH-Solubility,

- and Supersaturation Studies. *Cryst Growth Des* 2018, 18 (8), 4378–4387. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00362>.
- (115) Karamaae, M.; Kosińska, A.; Pegg, R. B. CONTENT OF GALLIC ACID IN SELECTED PLANT EXTRACTS. *POLISH JOURNAL OF FOOD AND NUTRITION SCIENCES Pol. J. Food Nutr. Sci* 2006, 15 (1), 55–58.
- (116) KIM, Y.-J. Antimelanogenic and Antioxidant Properties of Gallic Acid. *Biol Pharm Bull* 2007, 30, 1052–1055.
- (117) Yen, G. C.; Duh, P. Der; Tsai, H. L. Antioxidant and Pro-Oxidant Properties of Ascorbic Acid and Gallic Acid. *Food Chem* 2002, 79 (3), 307–313. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(02\)00145-0](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(02)00145-0).
- (118) Surov, A. O.; Vasilev, N. A.; Churakov, A. V.; Stroh, J.; Emmerling, F.; Perlovich, G. L. Solid Forms of Ciprofloxacin Salicylate: Polymorphism, Formation Pathways, and Thermodynamic Stability. *Cryst Growth Des* 2019, 19 (5), 2979–2990. <https://doi.org/10.1021/ACS.CGD.9B00185>.
- (119) Song, J.-X.; Chen, J.-M.; Lu, T.-B. Lenalidomide–Gallic Acid Cocrystals with Constant High Solubility. 2015. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00699>.
- (120) Takacs, L. The Historical Development of Mechanochemistry. *Chem Soc Rev* 2013, 42 (18), 7649–7659. <https://doi.org/10.1039/C2CS35442J>.
- (121) Iqbal, Z.; Ali, S.; Iqbal, J.; Abbas, Q.; Qureshi, I. Z.; Hameed, S. Dual Action Spirobicycloimidazolidine-2,4-Diones: Antidiabetic Agents and Inhibitors of Aldose Reductase-an Enzyme Involved in Diabetic Complications. *Bioorg Med Chem Lett* 2013, 23 (2), 488–491. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2012.11.039>.
- (122) Leonardi, M.; Villacampa, M.; Carlos MenéndezMen, J. Multicomponent Mechanochemical Synthesis. *Chem. Sci* 2018, 2042. <https://doi.org/10.1039/c7sc05370c>.
- (123) Turberg, M.; Ardila-Fierro, K. J.; Bolm, C.; Hernández, J. G. Altering Copper-Catalyzed A3 Couplings by Mechanochemistry: One-Pot Synthesis of 1,4-Diamino-2-Butynes from Aldehydes, Amines, and Calcium Carbide. *Angewandte Chemie*

- International Edition* 2018, 57 (33), 10718–10722.
<https://doi.org/10.1002/ANIE.201805505>.
- (124) Wang, Y.; Wang, H.; Jiang, Y.; Zhang, C.; Shao, J.; Xu, D. Fast, Solvent-Free and Highly Enantioselective Fluorination of β -Keto Esters Catalyzed by Chiral Copper Complexes in a Ball Mill. *Green Chemistry* 2017, 19 (7), 1674–1677.
<https://doi.org/10.1039/C6GC03306G>.
- (125) Colacino, E.; Porcheddu, A.; Halasz, I.; Charnay, C.; Delogu, F.; Guerra, R.; Fullenwarth, J. Green Chemistry COMMUNICATION Mechanochemistry for “No Solvent, No Base” Preparation of Hydantoin-Based Active Pharmaceutical Ingredients: Nitrofurantoin and Dantrolene †. 2018.
<https://doi.org/10.1039/c8gc01345d>.
- (126) Štrukil, V.; Igrc, M. D.; Fábíán, L.; Eckert-Maksić, M.; Childs, S. L.; Reid, D. G.; Duer, M. J.; Halasz, I.; Mottillo, C.; Friščić, T. A Model for a Solvent-Free Synthetic Organic Research Laboratory: Click-Mechanosynthesis and Structural Characterization of Thioureas without Bulk Solvents. *Green Chemistry* 2012, 14 (9), 2462–2473.
<https://doi.org/10.1039/C2GC35799B>.
- (127) Howard, J. L.; Cao, Q.; Browne, D. L. Mechanochemistry as an Emerging Tool for Molecular Synthesis: What Can It Offer? *Chem Sci* 2018, 9 (12), 3080–3094.
<https://doi.org/10.1039/C7SC05371A>.
- (128) Suryanarayana, C. Mechanical Alloying and Milling. *Prog Mater Sci* 2001, 46 (1–2), 1–184. [https://doi.org/10.1016/S0079-6425\(99\)00010-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6425(99)00010-9).
- (129) Douroumis, D.; Ross, S. A.; Nokhodchi, A. Advanced Methodologies for Cocrystal Synthesis. *Adv Drug Deliv Rev* 2017, 117, 178–195.
<https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2017.07.008>.
- (130) Zhang, G. G. Z.; Henry, R. F.; Borchardt, T. B.; Lou, X. Efficient Co-Crystal Screening Using Solution-Mediated Phase Transformation. *J Pharm Sci* 2007, 96 (5), 990–995. <https://doi.org/10.1002/JPS.20949>.

- (131) Kojima, T.; Tsutsumi, S.; Yamamoto, K.; Ikeda, Y.; Moriwaki, T. High-Throughput Cocystal Slurry Screening by Use of in Situ Raman Microscopy and Multi-Well Plate. *Int J Pharm* 2010, 399 (1–2), 52–59. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2010.07.055>.
- (132) Frisćic', T.; Childs, S. L.; Rizvic, S. A. A.; Jones, W. The Role of Solvent in Mechanochemical and Sonochemical Cocystal Formation: A Solubility-Based Approach for Predicting Cocrystallisation Outcome. *CrystEngComm* 2009. <https://doi.org/10.1039/b810822f>.
- (133) Smith, A. J.; Kavuru, P.; Wojtas, L.; Zaworotko, M. J.; Shytle, R. D. Cocystals of Quercetin with Improved Solubility and Oral Bioavailability. *Mol Pharm* 2011, 8 (5), 1867–1876. https://doi.org/10.1021/MP200209J/SUPPL_FILE/MP200209J_SI_003.PDF.
- (134) de Almeida, A. C.; Torquetti, C.; Ferreira, P. O.; Fernandes, R. P.; dos Santos, E. C.; Kogawa, A. C.; Caires, F. J. Cocystals of Ciprofloxacin with Nicotinic and Isonicotinic Acids: Mechanochemical Synthesis, Characterization, Thermal and Solubility Study. *Thermochim Acta* 2020, 685, 178346. <https://doi.org/10.1016/J.TCA.2019.178346>.
- (135) Ramos, P. Application of Thermal Analysis to Evaluate Pharmaceutical Preparations Containing Theophylline. *Pharmaceuticals* 2022, 15 (10). <https://doi.org/10.3390/PH15101268>.
- (136) El-Gamel, N. E. A.; Hawash, M. F.; Fahmey, M. A. Structure Characterization and Spectroscopic Investigation of Ciprofloxacin Drug. *J Therm Anal Calorim* 2012, 108 (1), 253–262. <https://doi.org/10.1007/S10973-011-1584-8>.
- (137) Widyastuti, I.; Ainurofiq, A.; Soewandhi, S. N. EFFECTS OF THERMAL ENERGY, MECHANICAL ENERGY, AND SOLVENT ON CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES. *Rasayan Journal of Chemistry* 2019, 12 (4), 1973–1984. <https://doi.org/10.31788/RJC.2019.1245426>.

- (138) Velcheva, E.; Stamboliyska, B.; Stoyanov, S. Experimental and DFT Studies on the IR Spectra and Structure of 4-Acetamidobenzoic Acid (Acedoben), Its Oxyanion and Dianion. *Bulgarian Chemical Communications* 2017, *49*, 137–145.
- (139) Caires, F. J.; Lima, L. S.; Carvalho, C. T.; Giagio, R. J.; Ionashiro, M. Thermal Behaviour of Malonic Acid, Sodium Malonate and Its Compounds with Some Bivalent Transition Metal Ions. *Thermochim Acta* 2010, *497* (1–2), 35–40. <https://doi.org/10.1016/J.TCA.2009.08.013>.
- (140) Ghosh Dastidar, T.; Netravali, A. N. 'Green' Crosslinking of Native Starches with Malonic Acid and Their Properties. *Carbohydr Polym* 2012, *90* (4), 1620–1628. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2012.07.041>.
- (141) Ganguly, S.; Fernandes, J. R.; Desiraju, G. R.; Rao, C. N. R. Phase Transition in Malonic Acid: An Infrared Study. *Chem Phys Lett* 1980, *69* (2), 227–229. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(80\)85052-4](https://doi.org/10.1016/0009-2614(80)85052-4).
- (142) Alberti, A.; Granato, D.; Nogueira, A.; Mafra, L. I.; Colman, T. A. D. [UNESP]; Schnitzler, E. Modelling the Thermal Decomposition of 3,4,5-Trihydroxybenzoic Acid Using Ordinary Least Square Regression. 2016. <https://doi.org/10.17616/R31NJN39>.
- (143) Tsiptsias, C.; Tsvintzelis, I. Insights on Thermodynamic Thermal Properties and Infrared Spectroscopic Band Assignments of Gallic Acid. *J Pharm Biomed Anal* 2022, *221*, 115065. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2022.115065>.
- (144) Justino, L. L. G.; Reva, I.; Fausto, R. Thermally and Vibrationally Induced Conformational Isomerizations, Infrared Spectra, and Photochemistry of Gallic Acid in Low-Temperature Matrices. *J Chem Phys* 2016, *145* (1). <https://doi.org/10.1063/1.4954894>.
- (145) Vella-Zarb, L.; Baisch, U. Crystal Water as the Molecular Glue for Obtaining Different Co-Crystal Ratios: The Case of Gallic Acid Tris-Caffeine Hexahydrate. *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun* 2018, *74* (4), 559–562. <https://doi.org/10.1107/S2056989018004528/LH5871ISUP3.CML>.

- (146) Martins, I. C. B.; Al-Sabbagh, D.; Meyer, K.; Maiwald, M.; Scholz, G.; Emmerling, F. Insight into the Structure and Properties of Novel Imidazole-Based Salts of Salicylic Acid. *Molecules* 2019, *24* (22). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24224144>.
- (147) Zarinwall, A.; Maurer, V.; Pierick, J.; Oldhues, V. M.; Porsiel, J. C.; Finke, J. H.; Garnweitner, G. Amorphization and Modified Release of Ibuprofen by Post-Synthetic and Solvent-Free Loading into Tailored Silica Aerogels. *Drug Deliv* 2022, *29* (1), 2086–2099. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2092237>.
- (148) Gummadi, S.; Thota, D.; Varri, S. V.; Vaddi, P.; Rao, V. L. N. S. Development and Validation of UV Spectroscopic Methods for Simultaneous Estimation of Ciprofloxacin and Tinidazole in Tablet Formulation. *International Current Pharmaceutical Journal* 2012, *1* (10), 317–321. <https://doi.org/10.3329/ICPJ.V1I10.11849>.
- (149) Prasad, A. R.; Ratna, J. V. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A SIMPLE UV-SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF CIPROFLOXACIN HCL PRESENT IN TASTE MASKED DRUG RESIN COMPLEX. *International Journal of Applied Pharmaceutics* 2018, *10* (3), 37–41. <https://doi.org/10.22159/IJAP.2018V10I3.24199>.
- (150) Nayak, T.; Simon, N.; Alsadi, J.; Hernandez, R. M.; Dixit, C. K.; Malik, V. A Green Synthesized SnO₂ Photo-Catalyst for Effective Degradation of Biomedical Industrial Waste. *Key Eng Mater* 2022, *928*, 27–32. <https://doi.org/10.4028/P-3S4YZ3>.
- (151) Neshin, M. V.; Ebrahimi, M. Preconcentration and Determination of Ciprofloxacin with Solid-Phase Microextraction and Silica-Coated Magnetic Nanoparticles Modified with Salicylic Acid by UV-Vis Spectrophotometry. *Eurasian Journal of Analytical Chemistry* 2018, *13* (3). <https://doi.org/10.29333/EJAC/85176>.
- (152) Roldán-Carmona, C.; Rubia-Payá, C.; Pérez-Morales, M.; Martín-Romero, M. T.; Giner-Casares, J. J.; Camacho, L. UV-Vis Reflection Spectroscopy under Variable Angle Incidence at the Air-Liquid Interface. *Phys Chem Chem Phys* 2014, *16* 9 (9), 4012–4022. <https://doi.org/10.1039/C3CP54658F>.

- (153) L.C. Passos, M.; M.F.S. Saraiva, M. L. Detection in UV-Visible Spectrophotometry: Detectors, Detection Systems, and Detection Strategies. *Measurement* 2019, *135*, 896–904. <https://doi.org/10.1016/J.MEASUREMENT.2018.12.045>.
- (154) Shirao, M.; Furuta, R.; Suzuki, S.; Nakazawa, H.; Fujita, S.; Maruyama, T. Determination of Organic Acids in Urine by Capillary Zone Electrophoresis. *J Chromatogr A* 1994, *680* (1), 247–251. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(94\)80074-X](https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)80074-X).
- (155) Hostnik, G.; Tošović, J.; Štumpf, S.; Petek, A.; Bren, U. The Influence of PH on UV/Vis Spectra of Gallic and Ellagic Acid: A Combined Experimental and Computational Study. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2022, *267 Pt 2*. <https://doi.org/10.1016/J.SAA.2021.120472>.
- (156) Paez, V.; Barrett, W. B.; Deng, X.; Diaz-Amigo, C.; Fiedler, K.; Fuerer, C.; Hostetler, G. L.; Johnson, P.; Joseph, G.; Konings, E. J. M.; Lacorn, M.; Lawry, J.; Liu, H.; Marceau, E.; Mastovska, K.; Monteroso, L.; Pan, S. J.; Parker, C.; Phillips, M. M.; Popping, B.; Radcliffe, S.; Rimmer, C. A.; Roder, M.; Schreiber, A.; Sealey-Voyksner, J.; Shippar, J.; Siantar, D. P.; Sullivan, D. M.; Sundgaard, J.; Szpylka, J.; Turner, J.; Wirthwine, B.; Wubben, J. L.; Yadlapalli, S.; Yang, J.; Yeung, J. M.; Zweigenbaum, J.; Coates, S. G. AOAC SMPR® 2016.002. *J AOAC Int* 2016, *99* (4), 1122–1124. <https://doi.org/10.5740/JAOACINT.SMPR2016.002>.

ANEXO A. AVALIAÇÃO DA SELETIVIDADE DO MÉTODO ANALÍTICO

A faixa linear estabelecida para a determinação da curva analítica do método foi baseada na curva de Ringbom validada por Almeida¹. De acordo com o referido autor, a faixa de concentração mais adequada para o método varia entre 2,0 e 7,0 µg/mL, atendendo à Lei de *Lambert-Beer*, que estabelece que a absortividade do sistema é diretamente proporcional à concentração do soluto.

A partir da faixa linear estabelecida, foram realizadas medições para determinar a curva analítica (Figura A.1) do método. Os valores obtidos estão registrados na Tabela A.1.

Tabela A.1. Valores de Absorbância Obtidos para a construção da Curva Analítica.

Curva Analítica						
(µg/mL)	Absorbância			Média	DP	DPR (%)
0,50	0,11776	0,11447	0,11447	0,116	0,002	0,155
1,00	0,31384	0,31199	0,31199	0,313	0,001	0,087
2,00	0,40920	0,40362	0,41380	0,409	0,005	0,416
3,00	0,51807	0,50479	0,52040	0,514	0,008	0,688
4,00	0,62683	0,63292	0,64490	0,635	0,009	0,751
5,00	0,73902	0,73610	0,73571	0,737	0,002	0,148
6,00	0,85411	0,86129	0,86695	0,861	0,006	0,525
7,00	0,97435	0,98416	0,98713	0,982	0,007	0,546

Fonte: Autoral.

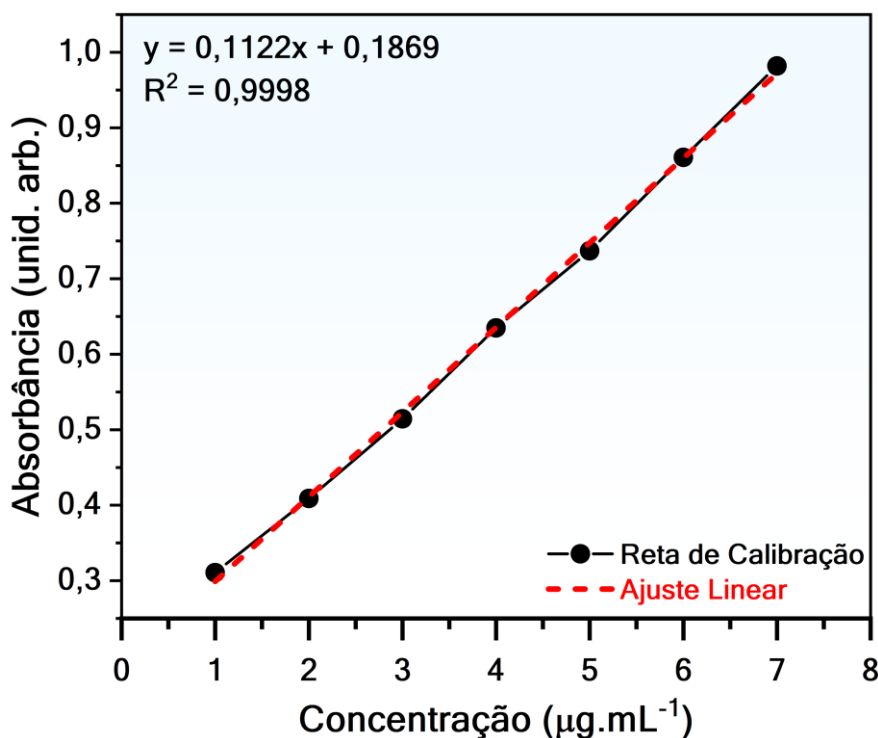


FIGURA A.1. Curva Analítica, *Fit* linear e Coeficiente De Correlação Determinados Pelo Método Aplicado. Fonte: Autoral

De acordo com os dados apresentados na Tabela A.1, o método demonstra uma relação linear ao longo de toda a faixa de concentração utilizada. Isso é evidenciado pelo fato de que o desvio padrão relativo foi inferior a 1% e o coeficiente de correlação (R^2) foi igual ou superior a 0,99, indicando uma forte proporcionalidade entre os resultados obtidos e a concentração. A equação obtida por meio do ajuste linear foi $y = 0,1122x + 0,1869$, com um coeficiente de correlação (R^2) de 0,9998.

A obtenção dos espectros de absorção do ciprofloxacino, Figura A.2, em meio tampão fosfato com pH 6,8, realizada na faixa de comprimento de onda de 200 a 400 nm, mostra que o pico de absorção máximo ocorre em 273 nm. Embora esse valor seja aproximadamente 1,44% menor que o comprimento de onda inicialmente analisado, essa diferença é aceitável e não compromete a validade da análise. A literatura apresenta variações nos picos de absorção do ciprofloxacino (CIP) em função do pH e da forma do composto. Gummadi *et al.* (2012) observaram o pico de absorção em 271 nm para o

mesmo pH estudado¹⁴⁸. Prasad e Ratna (2018) relataram que o cloridrato de ciprofloxacino apresenta o pico máximo de absorção em 276 nm¹⁴⁹. Nayak *et al.* (2022) identificaram um pico de absorção mais intenso em 273 nm para o ciprofloxacino em pH próximo a 7¹⁵⁰. Além disso, Neshin e Ebrahimi (2018) encontraram o pico de absorção em 275 nm sob condições semelhantes de pH¹⁵¹.

Na análise UV-vis, um mesmo composto pode apresentar valores de absorção diferentes devido a variações no estado químico do composto, como alterações no pH ou na protonação. Além disso, diferenças na concentração da amostra, na qualidade do solvente e em condições experimentais, como temperatura e alinhamento do espectrofotômetro, também podem influenciar a posição dos picos de absorção¹⁵². Isso ocorre devido à alta sensibilidade da técnica, o que pode levar a variações nos resultados obtidos¹⁵³.

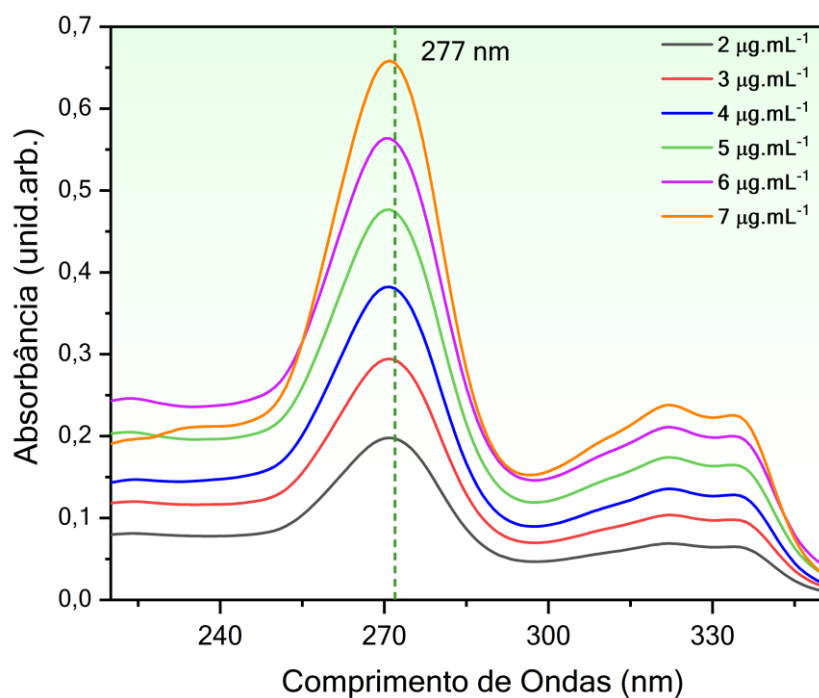


FIGURA A.2 Análise dos espectros de absorção do ciprofloxacino em meio tampão fosfato (ph 6,8) em diversas concentrações. Fonte: autoral

A importância do teste utilizando o espectrofotômetro UV para avaliar a seletividade dos coformadores está na necessidade de garantir que ambos não apresentem absorção no mesmo espectro, evitando assim possíveis interferências. Dessa forma, foram realizadas análises dos coformadores e dos sistemas obtidos para assegurar a precisão dos resultados. Assim, foi realizado a seletividade para os sistemas CIP-PACBA (Figura A.3), CIP-MOA (Figura A.4) e CIP-GA (Figura A.5).

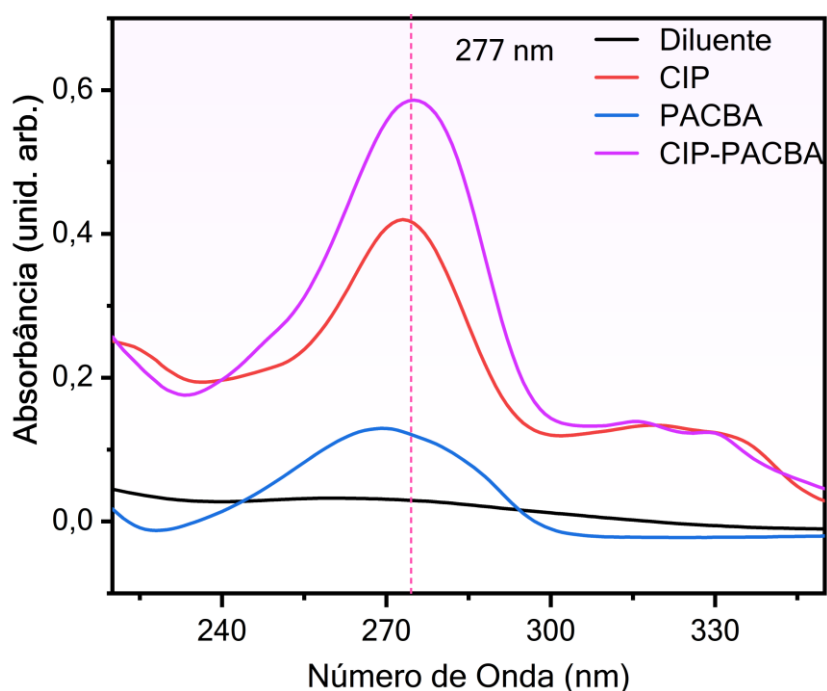


FIGURA A.3. Seletividade Para Os Sistemas CIP-PACBA. Fonte: autoral.

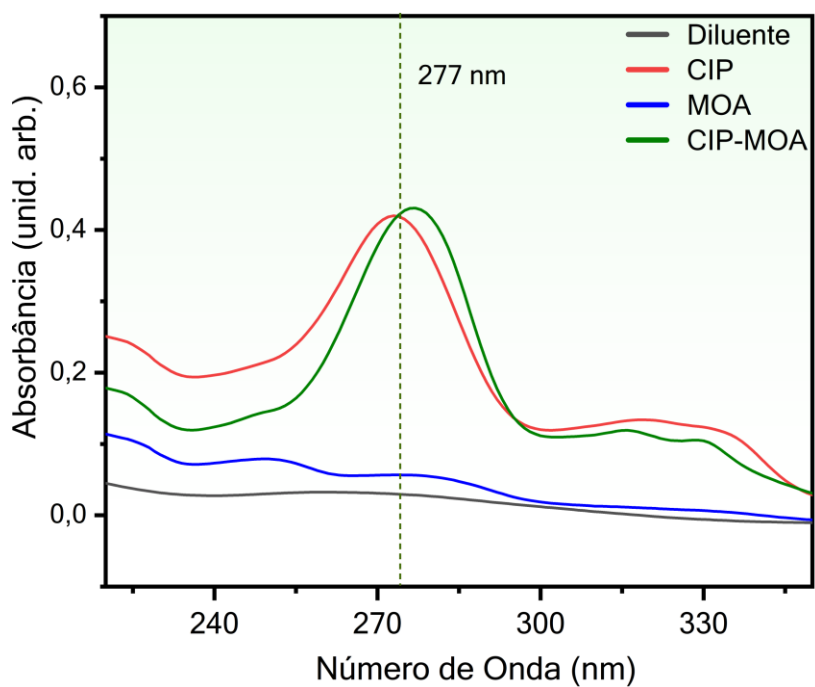


FIGURA A.4. Seletividade Para Os Sistemas CIP-MOA.Fonte: Autoral.

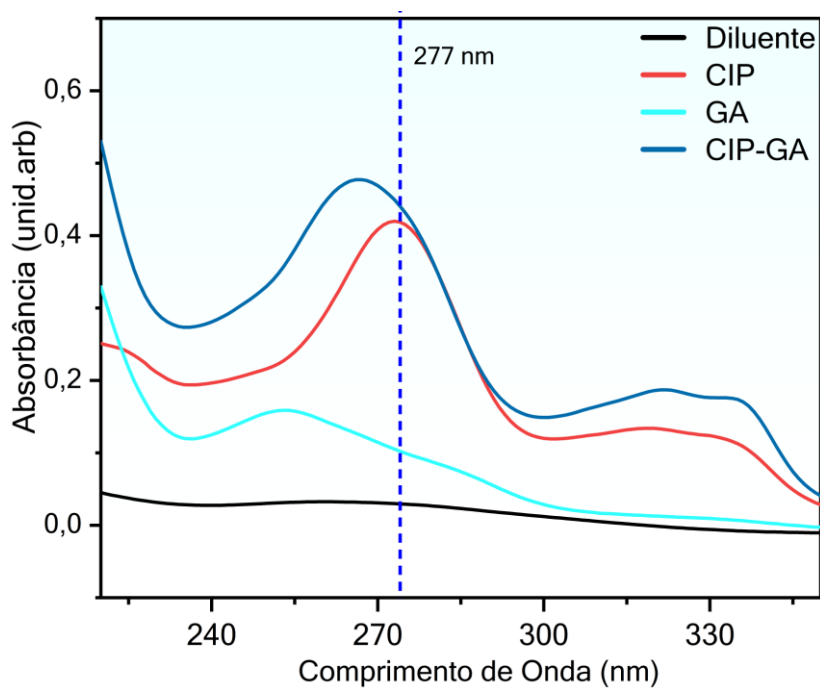


FIGURA A.5. Seletividade Para Os Sistemas CIP-GA. Fonte: autoral.

As análises de seletividade foram realizadas para os sistemas CIP-PACBA (LAG), CIP-MOA (LAG) e CIP-GA (LAG). A Figura A.3 revelou que o coformador utilizado, ácido 4-acetoamidobenzóico, apresenta absorção em uma região espectral semelhante à do ciprofloxacino. Essa sobreposição nas regiões de absorção compromete a capacidade de quantificação do API, dificultando a determinação precisa. Portanto, este método não é adequado para a quantificação de CIP em cocristais contendo o coformador PACBA.

Na Figura A.4, para o coformador ácido malônico, não foi observada interferência. Isso se deve ao fato de que o ácido malônico apresenta seu pico de absorção a 185 nm, conforme descrito na literatura¹⁵⁴. Dessa forma, é possível quantificar a quantidade de CIP presente no sistema obtido com esse coformador.

A análise detalhada apresentada na Figura A.5 confirmou que o coformador ácido gálico não absorve na mesma faixa espectral que API. De acordo com a literatura, o pico máximo de absorção do ácido gálico ocorre em uma região espectral distinta, com estudos focando em comprimentos de onda abaixo de 230 nm¹⁵⁵. Assim, não há sobreposição com o espectro de 277 nm do ciprofloxacino, indicando que o ácido gálico não interfere na quantificação do API.

Para validar o método, foi realizado o cálculo do percentual de recuperação experimental das amostras de cocrystal de CIP a uma concentração de 4 µg/mL. O percentual de recuperação mede a eficácia do método ao determinar a quantidade de cocrystal recuperada em comparação com a quantidade que foi adicionada inicialmente. Os resultados desse cálculo são apresentados na Tabela A.2.

Tabela A.2. Determinação do teor de ciprofloxacino nos sistemas obtidos.

Equação da reta		$y = 0,1122x + 0,1869$	
Sistemas	Média Abs.(y)	Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	TEOR (%)
CIP-PACBA	0,628	3,92	98,01
CIP-MOA	0,633	3,98	99,5
CIP-GA	0,639	4,03	100,75

Fonte: Autoral.

Utilizando a equação da reta, foram calculadas as concentrações reais de ciprofloxacino nos sistemas e determinados seus teores percentuais experimentais. A análise de seletividade revelou que os sistemas contendo MOA e GA apresentam absorbâncias mais altas, resultando em concentrações e teores elevados. No entanto, apenas o sistema CIP-MOA apresenta sobreposição na região de absorção com o fármaco, o que pode interferir na precisão da quantificação. Por outro lado, o sistema CIP-GA possui o pico máximo de absorção em uma região anterior a 277 nm, evitando assim a sobreposição.

A Tabela A.2 ilustra que o método foi eficaz na determinação do ciprofloxacino nos sistemas CIP-PACBA, com concentrações obtidas próximas ao valor teórico de 4,0 $\mu\text{g/mL}$. Para os sistemas CIP-MOA e CIP-GA, os teores encontrados experimentalmente estão dentro da faixa aceitável de 98% a 102%, conforme estabelecido pela AOAC (2016)¹⁵⁶.

ANEXO B. ESPECIFICAÇÕES DOS REAGENTES UTILIZADOS.

Tabela A.3. Materiais, siglas fornecedor, peso molecular, pureza e número CAS."

Composto	Sigla	Fornecedor	Massa Molar (g/mol)	pureza (%)	Número CAS
Ciprofloxacino	CIP	Sigma Aldrich	331,34	≥98	85721-33-1
Ácido 4-acetamidobenzóico	PACBA	Sigma Aldrich	179.17	≥98	556-08-1
Ácido Gálico	GA	Sigma Aldrich	170.12	≥98	149-91-7
Ácido Malônico	MOA	Sigma Aldrich	104.06	≥98	141-82-2
Etanol	EtOH	Fisher Chemical, UK	49,07	≥99,8	64-17-5

Fonte: Autoral.

ANEXO C. CONFORMADORES AVALIADOS PELO MERCURY FREE V4.2.0 (2023).

Tabela A.4. Tabela De Conformadores Em Potenciais Avaliados Pelo software Mercury Free Versão 4.2.0 (2023).

Reagentes Analisados pelo Software Mercury
4-Acetamidobenzoic Acid
4-Aminobenzoic Acid
4-Aminosalicylic Acid
4-Formylbenzoic Acid
4-Hydroxybenzoic Acid
5-Aminosalicylic Acid
Adipic Acid
Fumaric Acid
Gallic Acid Monohydrate
Glutaric Acid
Glycolic Acid
Ketoglutaric Acid
L-Aspartic Acid
L-Glutamic Acid
Malonic Acid

Fonte: Autoral.

ANEXO D. ATRIBUIÇÃO DE BANDAS DE INFRAVERMELHO PARA OS COMPOSTOS PUROS E SISTEMA OBTIDOS.

Tabela A.5 Atribuição das Bandas de Infravermelho para Compostos Puros e Seus Sistemas CIP-PACBA obtidos por NG, LAG, *Slurry* EtOH, *Slurry* EtOAc e *Slurry* Ac.

Atribuição	CIP (cm ⁻¹)	PACBA (cm ⁻¹)	CIP-PACBA (cm ⁻¹)				
			NG	LAG	<i>Slurry</i> EtOH	<i>Slurry</i> EtOAc	<i>Slurry</i> Ac
v_{as} (COO⁻)	1586 <i>m</i> ,	1366 <i>m</i> , 1321 <i>m</i> , 1294 <i>m</i>	1317 <i>s</i>	1317 <i>s</i>	1317 <i>s</i>	1294 <i>m</i>	1317 <i>s</i>
v_s (COO⁻)	1367 <i>m</i>	---	1264 <i>s</i>	1448 <i>s</i> , 1369 <i>s</i> , 1264 <i>s</i>	1448 <i>s</i> , 1369 <i>s</i> , 1264 <i>s</i>	1367 <i>s</i>	1448 <i>s</i> , 1369 <i>s</i> , 1264 <i>s</i>
v(NH₂⁺)	3389 <i>s</i>	3304 <i>s</i>	---	---	---	3304 <i>s</i>	---
v(C=O)_{ketone}	1701 <i>s</i>	---	---	1717 <i>s</i>	1717 <i>s</i>	---	1717 <i>s</i>
v(C=O)_{acid}	---	1669 <i>s</i>	1669 <i>s</i>	1669 <i>s</i>	1669 <i>s</i>	1669 <i>s</i>	1669 <i>s</i>
v (O-H_{acid}...N_{aromatic})	---	---	3045 <i>b</i>	3045 <i>b</i>	3045 <i>b</i>	---	3045 <i>b</i>
v(OH)_{free}	---	---	---	---	---	3345 <i>b</i>	---

v = estiramento, *s* = forte, *m* = médio, *w* = fraco, *b* = largo.

Fonte: Autoral.

Tabela A.6 Atribuição das Bandas de Infravermelho para Compostos Puros e Seus Sistemas CIP-MOA obtidos por NG, LAG, *Slurry* EtOH, *Slurry* EtOAc e *Slurry* Ac.

Atribuição	CIP (cm ⁻¹)	MOA (cm ⁻¹)	CIP-MOA (cm ⁻¹)				
			NG	LAG	<i>Slurry</i> EtOH	<i>Slurry</i> EtOAc	<i>Slurry</i> Ac
$\nu_{as}(\text{COO}^-)$	1586 <i>m</i> ,		1609 <i>m</i> ,	1609 <i>m</i> ,	1609 <i>m</i> ,	1609 <i>m</i> ,	1609 <i>m</i> ,
$\nu_s(\text{COO}^-)$	1367 <i>m</i>	1396 <i>m</i> 1433 <i>m</i>	1342 <i>m</i> , 1381 <i>m</i>	1342 <i>m</i> , 1381 <i>m</i>	1342 <i>m</i> , 1381 <i>m</i>	1342 <i>m</i> , 1381 <i>m</i>	1342 <i>m</i> , 1381 <i>m</i>
$\nu(\text{C-H})_{\text{aromatic}}$			3024 <i>m</i>	3024 <i>m</i>	3024 <i>m</i>	3024 <i>m</i>	3024 <i>m</i>
$\nu(\text{NH}_2^+)$	3389 <i>s</i>		---	---	---	---	---
$\nu(\text{C=O})_{\text{ketone}}$	1701 <i>s</i>	1694 <i>s</i>	1725 <i>s</i>	1725 <i>s</i>	1725 <i>s</i>	1725 <i>s</i>	1725 <i>s</i>
$\nu(\text{C=O})_{\text{acid}}$	---		---	---	---	---	---
$\nu(\text{O-H}_{\text{acid}} \cdots \text{N}_{\text{aromatic}})$	---		2492 <i>m</i>	2492 <i>m</i>	2492 <i>m</i>	2492 <i>m</i>	2492 <i>m</i>
$\nu(\text{OH})_{\text{free}}$	---		---	---	---	---	---
$\nu(\text{OH})$	---		---	---	---	---	---

ν = estiramento, s = forte, m = médio, w = fraco, b = largo.

Fonte: Autoral.

Tabela A.7 Atribuição das Bandas de Infravermelho para Compostos Puros e Seus Sistemas CIP-GA obtidos por NG, LAG, *Slurry* EtOH, *Slurry* EtOAc e *Slurry* Ac.

Atribuição	CIP (cm ⁻¹)	GA (cm ⁻¹)	CIP-GA (cm ⁻¹)				
			NG	LAG	<i>Slurry</i> EtOH	<i>Slurry</i> EtOAc	<i>Slurry</i> Ac
v_{as} (COO⁻)	1586 <i>m</i> ,	---	1626 <i>s</i>	1615 <i>m-s</i>	1615 <i>m-s</i>	1615 <i>m-s</i>	1615 <i>m-s</i>
v_s (COO⁻)	1367 <i>m</i>	1364 <i>s</i>	1335 <i>m</i>	1338 <i>m</i>	1271 <i>m</i>	1338 <i>m</i>	1271 <i>m</i>
v(NH₂⁺)	3389 <i>b</i>	---	---	3389 <i>b</i>	---	3389 <i>b</i>	---
v(C=O)_{ketone}	1701 <i>s</i>	---	1701 <i>s</i>	1712 <i>s</i>	1705 <i>s</i>	1712 <i>s</i>	1705 <i>s</i>
v(C=O)_{acid}	---	1736 <i>s</i>	---	---	1682 <i>m</i>	---	1682 <i>m</i>
v(OH)_{free}	---	3735 <i>m</i>	---	---	3832 <i>m</i>	---	3832 <i>m</i>
v(OH)	---	---	---	3530 <i>m</i>	---	3530 <i>m</i>	---

v = estiramento, *s* = forte, *m* = médio, *w* = fraco, *b* = largo.

Fonte: Autoral.

ANEXO E. DIFRATOGRAMAS DO SISTEMA CIP-GA COM AQUECIMENTO.

Os difratogramas apresentados na Figura A.6 correspondem às amostras dos sistemas CIP-GA aquecidas no equipamento Mettler Toledo, modelo TG-DSC 1, até as temperaturas do primeiro evento endotérmico identificado nas curvas DSC, sendo: NG (188°C), *Slurry* EtOH (191°C), *Slurry* EtOAc (184°C) e *Slurry* Ac (196°C). Após o aquecimento, as amostras foram caracterizadas DRXP a fim de verificar alterações na estrutura cristalina.

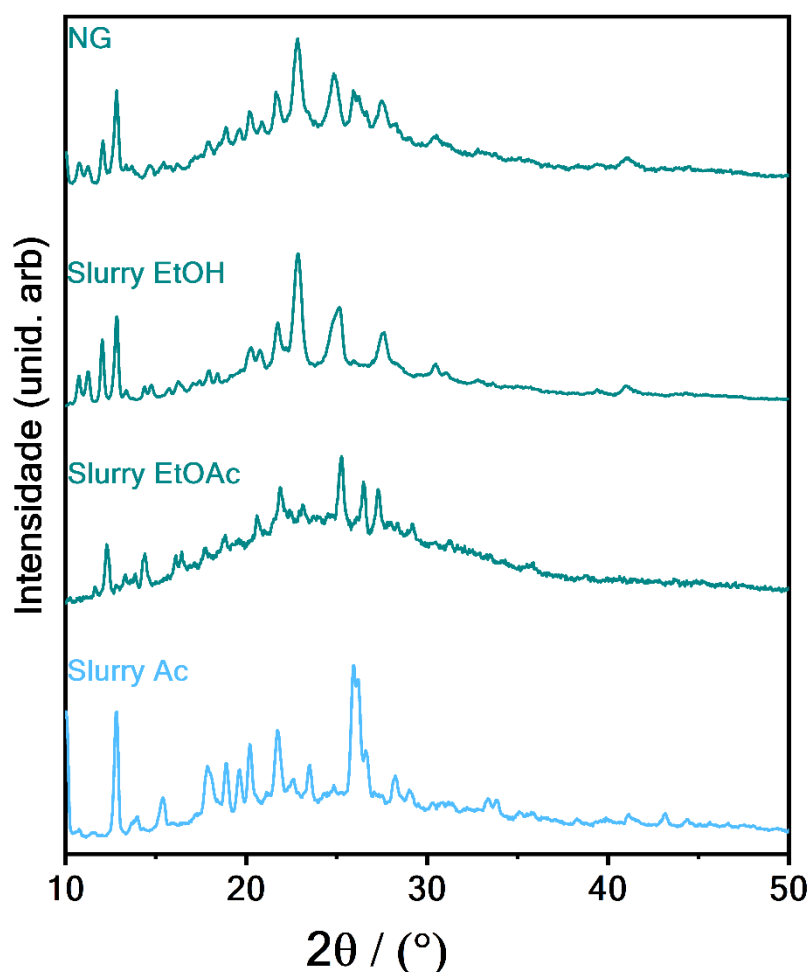


FIGURA A.6. Difratogramas com Aquecimento do Sistema CIP-GA Sintetizado via NG, LAG, *Slurry* EtOH, *Slurry* EtOAc e *Slurry* Ac.