

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
INSTITUTO DE FÍSICA

WENDER PEREIRA DA SILVA

**Determinação e caracterização estrutural de sais de Ciprofloxacino através da
difração de raios x por monocristal**

Campo Grande
2024

WENDER PEREIRA DA SILVA

Determinação e caracterização estrutural de sais de Ciprofloxacino através da difração de raios x por monocristal

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Instituto de Física como
requisito para obtenção do título de
Bacharel em Física

Orientador:
Prof. Dr. Paulo de Sousa Carvalho Júnior

Campo Grande

2024

Dedico a minha família e amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, José João da Silva e Valdenir Pereira Severo, por sempre me apoiarem com muito amor e carinho, e nunca me permitir desistir desta graduação.

Aos meus Avós, Maria Pereira Severo e Altamiro Abadio Severo, e minha irmã Gabriela Dias pelas mesmas razões.

Ao Prof. Dr. Paulo de Sousa Carvalho Júnior, por ter aceitado me orientar nestes 2 anos de trabalho, e nunca ter poupado esforços para ajudar, sendo sempre um grande exemplo de professor e colega.

Agradeço a Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, pelo apoio institucional. Também ao Instituto de Física UFMS, pelo mesmo motivo.

Agradeço também aos meus amigos de graduação, João Miguel, Cássio, Giovanni, Matheus, João Augusto e Nicolás, por sempre estarem presentes nas alegrias e tristezas da graduação e da vida.

Agradeço também aos amigos de laboratório, Giovanna, Júlia e Leonardo, pelos momentos de descontração e diversão, assim como os momentos de trabalho colaborativo.

RESUMO

SILVA, W. P. **Determinação e caracterização estrutural de sais de Ciprofloxacino através da difração de raios x por monocristal.** 2024. 160 p. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Física), Instituto de Física, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

Duas das propriedades mais relevantes para a produção e formulação de novos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) são a estabilidade e a solubilidade, as quais impactam a eficácia do efeito terapêutico esperado. Entretanto, estas propriedades físico-químicas são intrinsecamente relacionadas ao arranjo cristalino do material. Neste ponto, a Engenharia de Cristais desenvolve e desenha novos cristais multicomponentes (CMs), otimizando as propriedades físico-químicas dos IFAs. O Ciprofloxacino (CIP) é um antibiótico da classe das fluorquinolonas, utilizado principalmente para infecções do trato urinário. Este IFA está presente na classe IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, exibindo baixa solubilidade e baixa permeabilidade. O presente trabalho tem como proposta demonstrar a aplicação da cristalografia para a análise de sólidos farmacêuticos. Sais de CIP foram projetados com base na basicidade do CIP, selecionando assim os ácidos mandélico e nítrico como conformadores. As caracterizações dos produtos obtidos foram feitas via difração de Raios-X de monocristal (DRXM), análises térmicas e solubilidade. Foram obtidos sais de Nitrato de Ciprofloxacino (CIPNO₃) e Mandelato de Ciprofloxacino (CIP DL-Mand). O sal de CIPNO₃ cristaliza no grupo espacial triclinico, $P\bar{1}$. O sal de Cip-DL-Mand cristaliza no grupo espacial Monoclinico, $P2_1/c$. O empacotamento cristalino do CIPNO₃ é caracterizado pela falta de canais hidrofílicos, dificultando a quebra das ligações químicas por solventes. Já o sal de Cip-DL-Mand apresenta também um empacotamento cristalino denso, mas com a presença de água. Esta característica justifica a solubilidade aquosa do sal de CIPNO₃ ser menor do que do CIP DL-Mand, porém, a solubilidade de ambos os sais é maior do que do IFA puro. Estas novas fases demonstram otimizar as propriedades farmacocinéticas do IFA e são candidatos a fármacos de CIP. Os resultados deste trabalho trazem importantes contribuições científicas para diversidade de formas sólidas e define novas formulações sólidas para utilização como antibióticos.

Palavras-chave: Engenharia de cristais. Estado sólido. Ciprofloxacino. Antibiótico.

ABSTRACT

SILVA, W. P. **Determination and Structural Characterization of Ciprofloxacin Salts Through Single Crystal X-Ray Diffraction.** 2024. 160 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Física), Instituto de Física, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Two of the most relevant properties for the production and formulation of new active pharmaceutical ingredients (APIs) are stability and solubility, which impact the efficacy of the expected therapeutic effect. However, these physicochemical properties are intrinsically related to the crystalline arrangement of the material. At this point, Crystal Engineering develops and designs new multicomponent crystals (MCs), optimizing the physicochemical properties of APIs. Ciprofloxacin (CIP) is an antibiotic of the fluoroquinolone class, mainly used for urinary tract infections. This API is present in class IV of the Biopharmaceutical Classification System, exhibiting low solubility and low permeability. The present work aims to demonstrate the application of crystallography for the analysis of pharmaceutical solids. CIP salts were designed based on the basicity of CIP, thus selecting mandelic and nitric acids as conformers. The characterizations of the obtained products were performed by single crystal X-ray diffraction (XRD), thermal analysis and solubility. Salts of Ciprofloxacin Nitrate (CIPNO₃) and Ciprofloxacin Mandelate (CIP DL-Mand) were obtained. The CIPNO₃ salt crystallizes in the triclinic space group, $P\bar{1}$. The Cip-DL-Mand salt crystallizes in the Monoclinic space group, $P2_1c$. The crystal packing of CIPNO₃ is characterized by the lack of hydrophilic channels, making it difficult to break chemical bonds by solvents. The Cip-DL-Mand salt also presents a dense crystal packing, but with the presence of water. This characteristic justifies the aqueous solubility of the CIPNO₃ salt being lower than that of CIP DL-Mand, however, the solubility of both salts is higher than that of the pure API. These new phases have been shown to optimize the pharmacokinetic properties of the API and are candidates for CIP drugs. The results of this work bring important scientific contributions to the diversity of solid forms and define new solid formulations for use as antibiotics.

Keywords: Crystal engineering. Solid-state. Ciprofloxacin. Antibiotic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – a) Visualização do diagrama do Ciprofloxacino. b) Visualização do empacotamento do CIP ao longo de [010].	1
Figura 2 - (a) Arranjo regular em duas dimensões, onde as vírgulas representam os motivos. (b) Três formas distintas de sistemas de grade para se referir a mesma rede 2D.	3
Figura 3 –Cela unitária genérica, explicitando os ângulos, eixos e planos.	4
Figura 4 – Exemplo de intersecções de planos nos eixos, onde o plano 1 possui índices (2,2,1) e o plano 2 possui índices (4,4,2).	4
Figura 5 – Construção dos planos para que seja possível as condições de difração.	6
Figura 6 – Difração por densidades eletrônicas E_1 e E_2 como se fossem reflexões do plano P.	7
Figura 7 – a) Cela ortorrômbica direta; b) Visualização da cela Monoclínica direta.	8
Figura 8 – Esfera de Ewald (ou Esfera de Reflexão) em 2D, onde os pontos abaixo representam os pontos do espaço recíproco com espaçamento d_{hkl}^* e raio $1/\lambda$	10
Figura 9 – Representação de um eixo de ordem 4, dando origem a 4 pontos 12	12
Figura 10 – Um plano de simetria (<i>mirror plane</i>).	12
Figura 11 – Centro de simetria produzido por um eixo de ordem 2 paralelo ao eixo z, combinado com um centro de simetria.	13
Figura 12 – Um eixo rotativo de inversão de quarta ordem.	14
Figura 13 – Cela unitária do tipo triclínica.	14
Figura 14 – a) Cela unitária do tipo Ortorrômbica. b) Representação dos planos em uma cela unitária tetragonal. c) Representação de uma cela romboédrica, com a presença de um plano espelhado paralelo ao eixo de rotação, de terceira ordem com centro de inversão.	16
Figura 15 – Representação da unidade assimétrica do tipo cúbica com espelhos únicos.	17
Figura 16 – As quatorze redes de Bravais.	18
Figura 17 – Possíveis escolhas para celas unitárias em redes monoclinicas.	19
Figura 18 – Formas de se visualizar combinações de simetria, onde em (a) apresenta-se um cristal de simetria mmm , em (b) um grupo de pontos relacionados por simetria mmm , e em (c) a representação da simetria mmm em um plano.	19
Figura 19 – Representação planar dos 32 grupos pontuais.	21
Figura 20 – Representação de um eixo parafuso do tipo 31.	22

Figura 21 – Representação de um plano de deslizamento (glide plane) do tipo <i>a</i> .	23
Figura 22 – Símbolos para elementos de simetria.....	25
Figura 23 - Representação da cela do tipo <i>P2/m</i> . Note as posições equivalentes (1) <i>x, y, z</i> ; (2) <i>x, y, z</i> ; (3) <i>x, y, z</i> e (4) <i>x, y, z</i> .	26
Figura 24 - Representação da Cela tipo <i>P21/m</i> , com as posições equivalentes (1) <i>x, y, z</i> ; (2) <i>x, y + 12, z</i> ; (3) <i>x, y + 12, z</i> ; (4) <i>x, y, z</i> .	26
Figura 25 - Representação da Cela tipo <i>P2/c</i> , com posições equivalentes a (1) <i>x, y, z</i> ; (2) <i>x, y, z + 12</i> ; 3 <i>x, y, z + 12</i> ; 4 <i>x, y, z</i> .	27
Figura 26 - Ilustração da Cela do tipo <i>P21/c</i> , com posições equivalentes a 1 <i>x, y, z</i> ; 2 <i>x, y + 12, z + 12</i> ; 3 <i>x, y + 12, z + 12</i> ; 4 <i>x, y, z</i>	27
Figura 27 - (a) Representação de um ponto A fazendo um movimento circular uniforme. (b) Projeção do movimento no eixo <i>x</i> , para a existência de uma fase....	28
Figura 28 – Representação de uma onda através de um vetor complexo <i>z</i> de comprimento <i>f'</i> e <i>x = a</i> e <i>y = b</i> .	29
Figura 29 – Representação do grupo de planos <i>hkl</i> cortando os eixos <i>a, b e c</i>	30
Figura 30 - Diagrama de Vetores de fase para <i>F_{hkl}</i> a partir de <i>f_n</i> . Os espalhamentos atômicos <i>f_n</i> estão representados como um vetor com fases <i>ϕ_n</i> com respeito a origem.	32
Figura 31 – Dados Cristalográficos para (a) CIPNO3 e (b) CIP DL-Mand.....	41
Figura 32 - Mapa dos picos de densidade eletrônica máxima para os sais de (a) CIPNO3 e (b) CIP DL-Mand.....	42
Figura 33 – Modelos obtidos via a opção “Solve” no software SHELXT para os sais de (a) CIPNO3 e (b) CIP DL-Mand.	43
Figura 34 – Visualização gráfica, via o software SHELXT, do <i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i> (Ortep) dos sais de (a) CIPNO3 e (b) CIP DL-Mand,.....	44
Figura 35 a) Unidade assimétrica do CIPNO3, onde ocorre a protonação do grupamento amina pelo ácido nítrico. b) Visualização do plano principal do IFA (Plano B) em relação ao grupamento amina (plano A).	45
Figura 36 - a) Cela unitária do sal de CIPNO3, onde há a presença de duas ASU relacionadas por um centro de simetria. b) Motif principal do CIPNO3, onde os pares iônicos se estendem em uma cadeia 1D através de [100].....	45

Figura 37 - (a) Visualização da interação entre os motifs, na forma de coluna, na direção [100]. (b) Distância da interação $\pi \cdots \pi$ entre os anéis aromáticos do CIP. (c) Visualização do Empacotamento do CIP-NO ₃	46
Figura 38 – a) ASU do sal de CIP DL-Mand, com a presença de duas moléculas de água formando um sinton do tipo R_3^3 . b) Visualização do plano principal do IFA (em vermelho) em relação ao grupo amina (em roxo).....	47
Figura 39 – a) Cella unitária do CIP DL-Mand, onde há a presença de 4 ASU (Z = 4). b) Visualização do motif principal 1D da estrutura, que se propaga através da direção [010].....	47
Figura 40 – a) Visualização da interação do tipo $\pi \cdots \pi$ entre os motifs 1D, formando uma coluna na direção [010]. b) Visualização do empacotamento cristalino do sal de CIP DL-Mand.....	48
Figura 41 – Análises Térmicas de DSC (linha contínua) e TGA (linha tracejada) para os sais de CIPNO ₃ e CIP DL-Mand.	48
Figura 42 – Análises de solubilidade feitas em meio ácido (pH 2, barra laranja) e em meio aquoso (barra azul), para os sais de CIPNO ₃ e CIP DL-Mand.	49

LISTA DE ABREVIACOES E ACRONIMOS

ZnS	Sulfato de Zinco
ITC	<i>International Tables of Crystallography</i>
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
DSC	Calorimetria Exploratória de Varredura
TGA	Análises Termogravimétricas
CIP	Ciprofloxacino
CIPNO3	Nitrato de Ciprofloxacino
CIP DL-Mand	Mandelato de Ciprofloxacino
DRX	Difraco de Raios – X
DRXM	Difraco de Raios – X por monocristal
Ortep	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>

Sumário

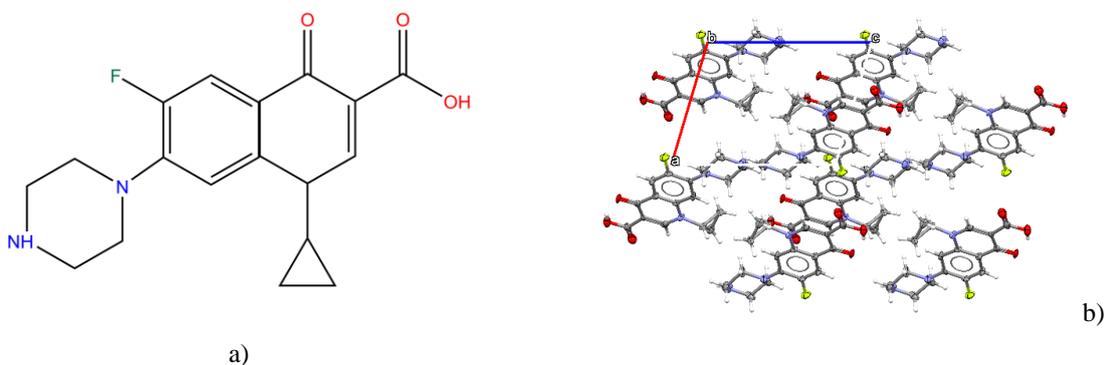
1	Introdução.....	1
2	Cristais E Estruturas Cristalinas.....	3
2.1	DIFRAÇÃO DE RAIOS-X	5
2.2	A REDE RECÍPROCA	7
2.3	LEI DE BRAGG NO ESPAÇO RECÍPROCO.....	9
2.4	SISTEMAS CRISTALINOS E SIMETRIA.....	11
2.4.1	<i>Redes Não Primitivas</i>	17
2.4.2	<i>Grupos Pontuais</i>	19
2.4.3	<i>Grupos Espaciais</i>	21
3	Teoria Do Fator De Estrutura.....	28
3.1	FATOR DE ESTRUTURA.	29
3.2	RELAÇÃO FATOR DE ESTRUTURA E FATOR DE ESPALHAMENTO ATÔMICO.	31
3.3	SÍNTESES DE FOURIER	32
3.4	TRANSFORMADA DE FOURIER.....	34
4	Materiais E Métodos.	35
4.1	REAGENTES.....	35
4.2	PREPARO DOS SAIS.	35
4.3	DIFRAÇÃO DE RAIOS – X.	35
4.4	ANÁLISES TÉRMICAS.	35
4.5	TESTE DE SOLUBILIDADE.....	36
5	Resultados E Discussões.....	37
5.1	DETERMINAÇÃO DO GRUPO ESPACIAL	37
5.1.1	<i>Estatística De Wilson</i>	37
5.1.2	<i>Fatores Residuais</i>	39
5.2	DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X.	40
5.3	CONSTRUÇÃO E REFINAMENTO DA DENSIDADE ELETRÔNICA.....	41
5.4	ANÁLISE SUPRAMOLECULAR.	44
5.4.1	<i>Nitrato De Ciprofloxacino (Cipno3)</i>	44
5.4.2	<i>Mandelato De Ciprofloxacino (Cip DI-Mand)</i>	46
5.5	ANÁLISES TÉRMICAS.	48
5.6	TESTES DE SOLUBILIDADE.....	49
6	Conclusões.....	50
7	Referências.....	51

1 Introdução.

Antibióticos tem empenhado um papel crucial na medicina moderna [1,2]. O uso de antibióticos sem prescrição não afeta apenas o usuário, mas também a comunidade, selecionando bactérias resistentes [3]. Eventualmente, a resistência atinge um nível alto o suficiente para reduzir a eficácia do medicamento em uma população humana. Neste ponto, um novo antibiótico é necessário, que seja ativo contra bactérias resistentes[3–5].

O Ciprofloxacino (CIP) é um antibiótico de segunda geração de amplo espectro pertencente à família das fluoroquinolonas, e geralmente é encontrado em sua forma Zwitterionica, com um grupo amino de piperazina carregado positivamente e um grupo carboxílico carregado negativamente [6]. Este IFA pertence a classe IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SBC), o que significa uma baixa permeabilidade membranar e uma baixa solubilidade aquosa [7]. A estrutura deste IFA está exposta na Figura 1 (a), e seu empacotamento na Figura 1(b).

Figura 1– a) Visualização do diagrama do Ciprofloxacino. b) Visualização do empacotamento do CIP ao longo de [010].



Fonte: [8]

Este medicamento é amplamente prescrito no mundo para infecções bacterianas Gram-negativa e Gram-positiva, sendo com maior ocorrência para infecções urinárias[9,10]. Apesar de sua efetividade, a solubilidade aquosa do CIP neutro é fortemente dependente do pH [7], que limita a biodisponibilidade do composto, visto que esta espécie tende a formar zwitterions [11]. Um zwitterion é um composto neutro que possui um cátion e um ânion na mesma molécula[12,13]. Uma vez que a solubilidade é uma das propriedades que têm um impacto direto na biodisponibilidade de um ingrediente farmacêutico ativo (IFA), a formação de sais usando contra-íons adequados tem sido uma abordagem frequentemente empregada para

melhorar a solubilidade aquosa das drogas [14]. Esta estratégia tem sido empregada para muitas fluoroquinolonas, incluindo CIP [15], como é o caso da forma comercial do CIP, Cloreto de Ciprofloxacino. O CIP atraiu grande interesse nas investigações de engenharia de cristais, devido à sua tendência a formar robustas arquiteturas supramoleculares com compostos que possuem grupos funcionais de ácido carboxílico [16]. Formação de sais de CIP com ácidos carboxílicos farmacêuticamente aceitáveis têm sido reportados, tal como sais utilizando os ácidos cítrico, tartárico e malônico [16]. Estes sais de CIP apresentam maior solubilidade aquosa em relação ao CIP puro e ainda demonstram ser mais permeáveis pelo aumento do coeficiente de partição octanol-água da droga [17].

A manipulação da arquitetura e arranjos dos átomos e moléculas dispostos em um sólido é o foco de um campo das últimas décadas, pois elas podem se traduzir em novas propriedades que sejam de interesse no preparo de novos materiais [18]. Deste modo, a engenharia de cristais tem um papel fundamental na manipulação arquitetônica de sólidos farmacêuticos. Esta área tem sido descrita como a “exploração de interações não covalentes entre componentes moleculares ou iônicos para o projeto racional de estruturas do estado sólido que podem exibir interessantes aspectos elétricos, magnéticos e ópticos” [19].

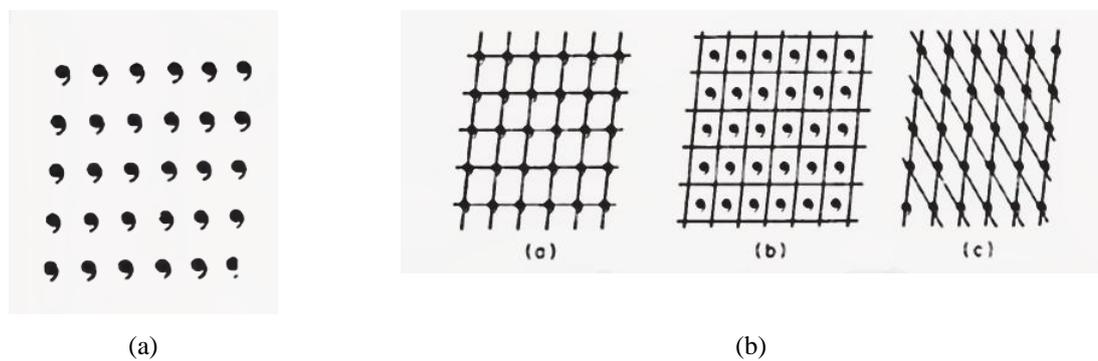
Uma vez que a estrutura-propriedade é um requisito importante da engenharia de cristais, ela tem sido integrada a análises cristalográficas. A cristalografia é a área que estuda a teoria junto as técnicas que visam a descrição espacial de arranjos atômicos de um dado sistema cristalino. Dentre as quais, as técnicas com maior precisão na identificação dos arranjos é a Difração de Raios X [20]

O presente trabalho objetiva a apresentação teórica das bases da cristalografia, como difração de raios-x, função densidade eletrônica, grupos espaciais e simetria, e também a aplicação de métodos cristalográficos para analisar sólidos farmacêuticos.

2 Cristais e Estruturas Cristalinas.

Segundo STOUT (1989), um cristal pode ser definido como blocos estruturais regularmente repetidos no espaço [21]. Pode-se ver um exemplo na Figura 2 (a) que se apresenta a construção de um cristal em duas dimensões, tendo como característica principal uma repetição regular de um motif simples (a vírgula), através de uma translação no plano. É comum se referir ao arranjo de motif como uma rede.

Figura 2 - (a) Arranjo regular em duas dimensões, onde as vírgulas representam os motifs. (b) Três formas distintas de sistemas de grade para se referir a mesma rede 2D.



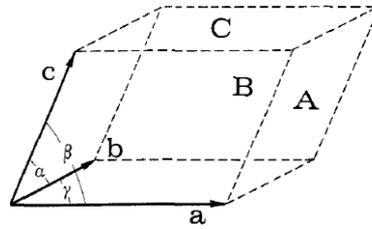
Fonte: [21]

Esta rede pode ser apresentada de maneiras diferentes, com base em como se escolhe linhas de rede para descrevê-la. Para uma rede infinita, há um número infinito de formas de construir estes planos [22]. Na Figura 2 (b) apresenta-se três formas de se apresentar estas linhas de rede.

Para uma rede em 2D, por exemplo, é importante destacar que estas linhas são apresentadas em intervalos iguais, que correspondem a repetidas distâncias do arranjo, o que indica que os entornos de cada intersecção das linhas de grade são idênticos [21]. Segundo Hammond (1997), toda estrutura que apresenta simetria, pode ser reduzida a uma unidade volumétrica mínima assimétrica, na qual se é repetida ao longo do espaço, formando assim a estrutura cristalina. Essa unidade mínima é chamada de cela unitária [23]. Ou seja, a cela unitária é a menor unidade representativa do cristal.

Note que a rede é um atributo puramente imaginário, porém, é altamente necessária e útil para a descrição dos cristais [21]. As dimensões da cela unitária são caracterizadas através do conjunto de vetores a , b e c , onde estes podem, ou não, coincidir com x , y , e z . Já os ângulos entre os eixos são α , β e γ , na qual α representa o ângulo entre b e c , β representa entre a e c , e, γ representa entre a e b [21,24]. Esta construção pode ser visualizada na Figura 3:

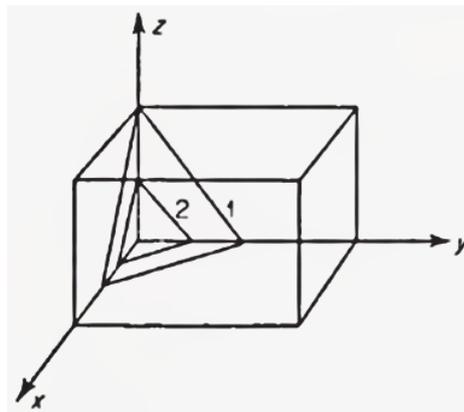
Figura 3 –Cela unitária genérica, explicitando os ângulos, eixos e planos.



Fonte: [24]

Se faz necessário considerar também um grupo de redes de planos paralelos, de modo que para qualquer conjunto de planos, cada rede de pontos resida sobre algum membro destes. Estes grupos de planos são identificados por três números em que, cada um corresponde a uma direção [21]. Isto é devido à natureza repetitiva da rede que, quando tais planos interceptam uma aresta da cela unitária, a aresta é dividida em todos os casos por um número inteiro de partes iguais, onde estas são frações comuns da translação unitária, do tipo $\frac{1}{1}, \frac{1}{2}, \frac{1}{3}, \dots, \frac{1}{n}$ e quando a intersecção do plano nos eixos é expressa através de frações, seus recíprocos são apenas os índices n desejados [21,22,24]. Na Figura 4 temos um exemplo destes índices, onde o plano 1 intercepta os eixos x , y e z em $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 1)$, logo, este possui índices (2,2,1) e o plano 2 é representado pelos índices (4,4,2).

Figura 4 – Exemplo de intersecções de planos nos eixos, onde o plano 1 possui índices (2,2,1) e o plano 2 possui índices (4,4,2).



Fonte: [21]

Uma notação comumente utilizada para tais casos são os Índices de Miller [23,24]. Pode-se utilizar dos Índices de Miller de três formas: designar um grupo de planos da forma (hkl) , como por exemplo (010) que é usado para indicar o grupo de planos paralelos ao plano xz

[21,24]. Em contrapartida, $[hkl]$ indica direções em uma rede [23]. Uma terceira notação é dada por $\{hkl\}$, que indica o grupo de planos que são equivalentes por simetria em um cristal [22]. O número de planos tem relação direta com a particularidade do cristal e sua simetria [21]. Se um plano intercepta o eixo em um dado valor negativo referente a origem, seu índice correspondente é negativo, dado da forma (h, \bar{k}, l) . Um exemplo desta aplicação são as faces de um cristal cúbico, dado por $(1,0,0)$, $(0,1,0)$, $(0,0,1)$, $(\bar{1}, 0,0)$, $(0, \bar{1}, 0)$, $(0,0, \bar{1})$ [25].

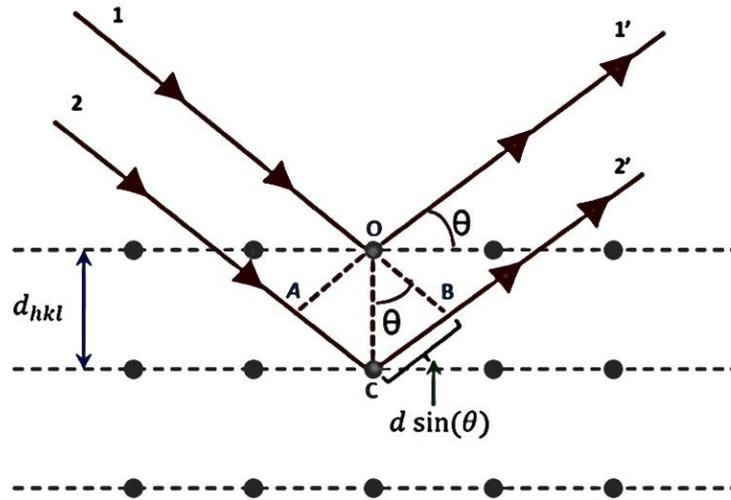
Se uma rede de planos original possui os índices (h, k, l) resultado das intersecções em $\frac{1}{h}, \frac{1}{k}, \frac{1}{l}$, um plano único de intercalação cortaria os eixos na metade destas distâncias, ou seja, $\frac{1}{2h}, \frac{1}{2k}, \frac{1}{2l}$, possuindo os índices $(2h, 2k, 2l)$. Em geral, a adição de $n-1$ planos de forma intercalada entre cada par do conjunto (h, k, l) dará uma família de planos do tipo (nh, nk, nl) [21,24]. A análise de cristais através de reflexões de planos cristalinos descritos pelos Índices de Miller foi primeiramente utilizada por W. L. Bragg quando se estudava os resultados de difração de raios-X para minerais de Sulfato de Zinco (ZnS) [26,27].

2.1 Difração de Raios-X

A difração em cristais utilizando de Raios X foi descoberta por Max von Laue em 1912 [21]. Conforme as observações experimentais, demonstrou-se que este fenômeno pode ser descrito em termos da difração de uma grade tridimensional [21,23]. Entretanto, em 1913, W. L. Bragg noticiou uma certa similaridade da difração para reflexões nas faces (100) e (111) de um sal de rocha[27], e assim, deduziu uma equação simples onde descreve a difração como resultado de reflexões nos planos da rede [21,23,27].

Considera-se um feixe de Raios X incidente sob um arranjo de átomos organizados em planos paralelos com espaçamento d , como mostrado na Figura 5. Os raios paralelos incidentes 1 e 2 fazem um ângulo θ com estes planos. Assumindo átomos nas posições O e C, estes serão forçados a oscilar resultando na emissão em todas as direções [28], com o comprimento de onda igual ao da onda absorvida. Para certas direções particulares, onde os raios 1' e 2' fazem um mesmo ângulo θ com o plano, um máximo de intensidade é obtido, em que este é resultado das ondas refletidas estarem em fase [29]. Para isto, o caminho a mais que o raio 2 faz em relação ao 1 há de ser proporcional ao comprimento de onda, $n\lambda$, para que ocorra interferência construtiva.

Figura 5 – Construção dos planos para que seja possível as condições de difração.



Fonte: Adaptado de <https://semesters.in/braggs-law/>

Note que $\angle AOC = \angle BOC = \theta$. Logo, o caminho óptico do raio 2 tem que ser proporcional ao comprimento de onda, portanto, $AC = BC$, logo $AC + BC = 2AC$. Esta relação pode ser expressa como na Equação (1):

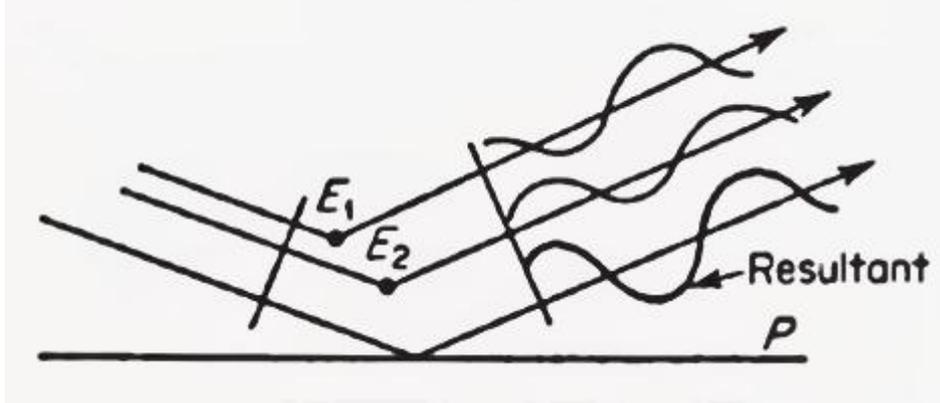
$$2AC = n\lambda \quad (1)$$

Em que n é um número inteiro. Seja, $\sin \theta = \frac{AC}{d}$, substituindo este valor na Equação (1), obtém-se a Equação (2), conhecida comumente como Lei de Bragg:

$$2d \sin \theta = n\lambda \quad (2)$$

Note que, o processo de reflexão é descrito em termos do raio incidente e refletido, e do ângulo que estes fazem com o plano fixo cristalino. Na dedução da Lei de Bragg, foi assumido que a densidade eletrônica está sob planos da Figura 5, porém, a densidade eletrônica está distribuída através da cela unitária [21]. Ainda assim, a dedução ainda é válida ao observar que pode ser mostrado que ondas espalhadas a partir da densidade eletrônica que não necessariamente estão no plano P, como na Figura 6, podem ser somadas para dar uma resultante que explica as diferentes intensidades de reflexão observadas [21,23].

Figura 6– Difração por densidades eletrônicas E_1 e E_2 como se fossem reflexões do plano P.



Fonte: Adaptado de [21]

Para se determinar uma rede no espaço real, a técnica mais utilizada é a difração. Dentre estes, as mais populares são as difrações por Raio X, átomo, elétron e nêutron. Ocorre que o padrão de difração realizado por estas ondas descreve um espaço recíproco ao espaço direto (real) [21–23].

2.2 A Rede Recíproca

O espaço recíproco é um conceito fundamental na descrição de fenômenos de difração no qual, para toda rede cristalina, é possível construir-se uma rede recíproca, onde existe uma equivalência das propriedades entre os espaços através de transformadas de Fourier [23,24,30]. Nota-se pela Lei de Bragg que $\sin \theta$ é proporcional a $\frac{1}{d}$, o espaçamento interplanar da rede cristalina. A compreensão do padrão de difração de raios-x é facilitada pela relação inversa entre $\sin \theta$ e d , logo, a relação inversa entre $\sin \theta$ e d pode ser substituída por uma relação direta. Portanto, é possível construir uma rede recíproca baseada em $1/d$, uma quantidade que variará diretamente com $\sin \theta$. [21]

Seja $\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2$ e \mathbf{a}_3 vetores primitivos da rede cristalina, $\mathbf{b}_1, \mathbf{b}_2$ e \mathbf{b}_3 serão os vetores primitivos da rede recíproca [23]. Cada vetor recíproco terá a propriedade dada pela Equação (3), onde δ_{ij} denota o Delta de Kronecker [25]:

$$\mathbf{b}_i \cdot \mathbf{a}_j = \delta_{ij} \quad (3)$$

A partir da Equação (3) temos as seguintes relações:

$$\begin{aligned} \mathbf{b}_1 \cdot \mathbf{a}_1 &= 1; \mathbf{b}_1 \cdot \mathbf{a}_2 = 0; \mathbf{b}_1 \cdot \mathbf{a}_3 = 0 \\ \mathbf{b}_2 \cdot \mathbf{a}_1 &= 0; \mathbf{b}_2 \cdot \mathbf{a}_2 = 1; \mathbf{b}_2 \cdot \mathbf{a}_3 = 0 \\ \mathbf{b}_3 \cdot \mathbf{a}_1 &= 0; \mathbf{b}_3 \cdot \mathbf{a}_2 = 0; \mathbf{b}_3 \cdot \mathbf{a}_3 = 1 \end{aligned}$$

Para a primeira linha, temos que $\mathbf{b}_1 \perp \mathbf{a}_2$ e $\mathbf{b}_1 \perp \mathbf{a}_3$, portanto,

$$\mathbf{b}_1 \parallel \mathbf{a}_2 \times \mathbf{a}_3 \rightarrow \mathbf{b}_1 = k(\mathbf{a}_2 \times \mathbf{a}_3) \quad (4)$$

Multiplicando a Equação (4) por \mathbf{a}_1 :

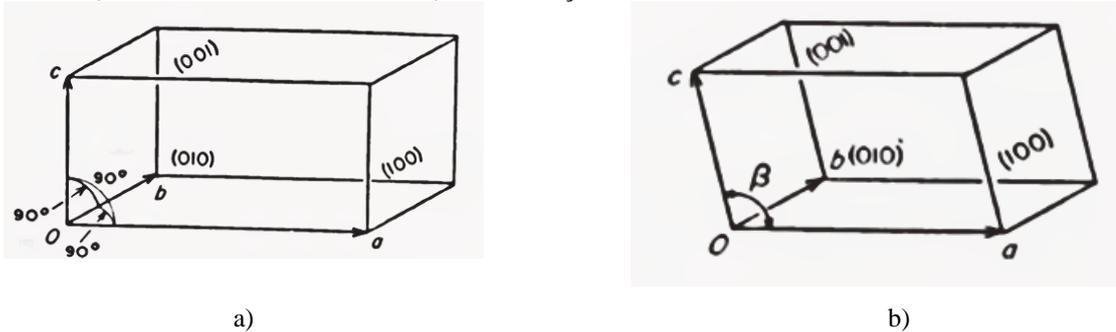
$$1 = k\mathbf{a}_1 \cdot (\mathbf{a}_2 \times \mathbf{a}_3) \rightarrow k = \frac{1}{\mathbf{a}_1 \cdot (\mathbf{a}_2 \times \mathbf{a}_3)} \quad (5)$$

Aplicando o valor obtido para k na Equação (4), e fazendo os mesmos passos para os outros vetores, construímos a rede recíproca da forma:

$$\mathbf{b}_1 = \frac{(\mathbf{a}_2 \times \mathbf{a}_3)}{\mathbf{a}_1 \cdot (\mathbf{a}_2 \times \mathbf{a}_3)}; \mathbf{b}_2 = \frac{(\mathbf{a}_3 \times \mathbf{a}_1)}{\mathbf{a}_1 \cdot (\mathbf{a}_2 \times \mathbf{a}_3)}; \mathbf{b}_3 = \frac{(\mathbf{a}_1 \times \mathbf{a}_3)}{\mathbf{a}_1 \cdot (\mathbf{a}_2 \times \mathbf{a}_3)} \quad (6)$$

As relações entre os espaços recíprocos e diretos dependerão dos ângulos entre os eixos do espaço direto, como visto na Equação (6). Dado um exemplo na Figura 7 (a) em que neste apresenta-se uma cela ortorrômbica, os três eixos diretos são mutuamente perpendiculares, entretanto, os tamanhos dos eixos não são os mesmos. A distância do vetor (100) pode ser considerada no eixo “a” a uma distância $1/a$ da origem. A linha que conecta este ponto a origem é uma aresta da cela unitária no espaço recíproco, portanto, é dado como \mathbf{b}_1 . Da mesma forma, os eixos recíprocos \mathbf{b}_2 e \mathbf{b}_3 irão corresponder aos eixos diretos \mathbf{a}_2 e \mathbf{a}_3 , e todos os eixos recíprocos serão ortogonais entre si para este caso [21–23].

Figura 7– a) Cela ortorrômbica direta; b) Visualização da cela Monoclínica direta.



Fonte: Adaptado de [21]

Já para o caso da cela monoclínica na Figura 7 (b), a normal ao plano (100) é dada pelo plano bc , sendo perpendicular a b , mas não coincide com “a”. Um ponto recíproco 100 é usualmente normal a (100) a uma distância $1/d_{100}$ da origem. Note que, entretanto, d_{100} é a separação interplanar medida ao longo da normal de (100). Se o ângulo entre ac é β ,

$$d_{100} = a \sin(\beta)$$

Para esta distância, para o ponto da rede recíproca 100, isto é, \mathbf{b}_1 , é dado por

$$\mathbf{b}_1 = 1/(a \sin(\beta))$$

De forma similar:

$$\mathbf{b}_3 = 1/(c \sin(\beta))$$

Entretanto, veja que \mathbf{b}_2 é perpendicular ao plano (010), logo, \mathbf{b}_2 é dado como:

$$\mathbf{b}_2 = 1/b$$

É importante destacar que as relações entre os espaços recíprocos e diretos é estritamente recíproco [21,23], e que, tudo o que é verdadeiro ao passar de um lado para outro é igualmente verdadeiro para o movimento reverso.

2.3 Lei de Bragg no Espaço Recíproco

O padrão de difração do cristal é uma representação da estrutura cristalina no espaço recíproco, onde um plano espacial real de átomos criará uma linha no espaço recíproco, e um objeto tridimensional infinito criará um único ponto no espaço recíproco [31,32]. A rede recíproca provém de uma base geométrica simples, criada para entender não apenas a geometria do padrão de difração de raios-x como também o comportamento dos elétrons no cristal [23,33].

Sua construção é dada a partir do fato que famílias de planos no cristal podem ser representadas pelos seus vetores normais, nos quais são especificados como vetores na rede recíproca [23,34], e os ângulos destas normais são iguais aos ângulos entre os planos de interseção [34]. Esses vetores podem ser usados para definirem os pontos do padrão de difração, onde cada ponto representa uma família de planos [23]. A Lei de Bragg no espaço recíproco pode ser demonstrada a partir da Esfera de Ewald. A síntese de Ewald é uma formulação geométrica da lei de Bragg na qual envolve a rede recíproca e a esfera de reflexão [23].

Considere um cristal 2D recebendo um feixe de Raios X de comprimento de onda λ , como na Figura 8. Seja o cristal estando na posição \mathbf{C} , e que esteja orientado da forma que o feixe esteja paralelo ao plano bidimensional da circunferência, na direção e sentido do vetor \mathbf{XO} , onde \mathbf{O} é a origem do espaço recíproco. Sabemos que o raio da esfera, dado por $1/\lambda$, é o segmento de reta \mathbf{CO} .

incidido, de forma que, para λ pequeno o raio da esfera aumentará, e o inverso também será valido [21,23,24]. É importante destacar que, os pontos a uma distância $1/\lambda$ da origem da esfera, ou seja, que coincidem com a superfície dela, serão os pontos vistos no padrão de difração [21].

2.4 Sistemas Cristalinos e Simetria.

Sabe-se que existe sete sistemas de coordenadas que, descrevem cristais e são a base para suas classificações, na qual estes são caracterizados por seis parâmetros: a, b, c, α, β e γ [21–23]. A Tabela 1 apresenta os sete sistemas cristalinos com seus parâmetros de cela que os caracteriza, no qual a ordem é do que possui menor simetria ao maior:

Tabela 1 – Os sete sistemas cristalinos.

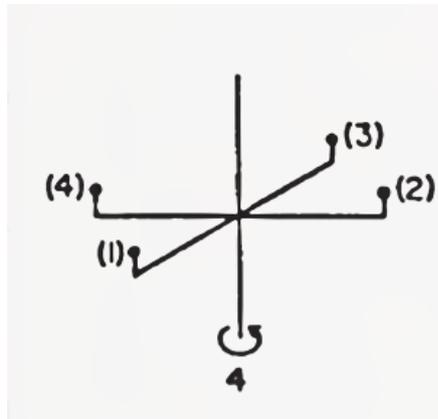
Sistema Cristalino	Parâmetros	Simetria de Rede
Triclínico	$a \neq b \neq c; \alpha \neq \beta \neq \gamma$	$\bar{1}$
Monoclínico	$a \neq b \neq c; \alpha = \gamma = 90^\circ, \beta > 90^\circ$	$2/m$
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	mmm
Tetragonal	$a = b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$4/mmm$
Trigonal	$a = b = c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma \neq 90^\circ$	$\bar{3}m$
Hexagonal	$a = b = c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	$6/mmm$
Cúbico	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$m\bar{3}m$

Fonte – [21–23].

A simetria é uma propriedade do estado cristalino [21]. A maior tarefa na determinação da estrutura de um cristal é medir as intensidades e extrair as informações do arranjo atômico, entretanto, isso não pode ser feito sem uma vasta compreensão das relações de geometria e simetria [33]. Devido a este fato, é de grande importância em uma análise de estrutura cristalina o entendimento da simetria do cristal. É notável que em cristais orgânicos, as celas unitárias do tipo monoclínico, triclínico e ortorrômbico são as mais comuns [21]. A descrição da simetria pode ser baseada em duas categorias: Eixos e Planos.

A rotação é necessariamente através de um eixo, e é designada como eixo de ordem “n” [21,33,35], o que significa que ele irá rodar $2\pi/n$. Na Figura 9, há a presença de um eixo de quarta ordem, ou seja, o eixo fez uma rotação de $\frac{2\pi}{4} = 90^\circ$, o que gera um grupo de quatro pontos em posições indistinguíveis da posição inicial.

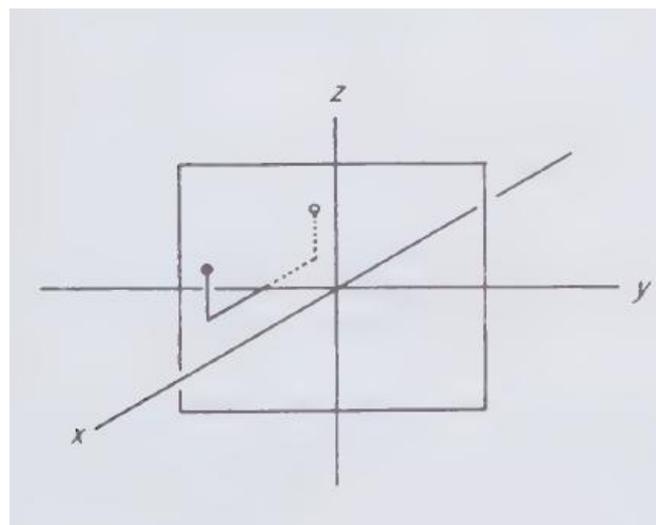
Figura 9– Representação de um eixo de ordem 4, dando origem a 4 pontos



Fonte: [21]

Os eixos de rotação são sempre designados por inteiros, sendo estes de apenas primeira, segunda, terceira, quarta e sexta ordem [21,33]. Se existir um plano da forma que um lado da estrutura esteja relacionado do outro lado deste plano de forma refletida, diz-se que a estrutura tem um plano de reflexão (*mirror plane*), designado pela letra “*m*” [21–23]. Um exemplo está descrito na Figura 10, em que nesta apresenta-se um espelho no plano *yz*, onde há dois pontos relacionados, onde um destes é o ponto real e o outro é a “imagem” através do plano de reflexão.

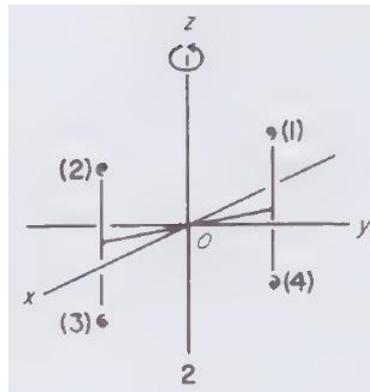
Figura 10 – Um plano de simetria (*mirror plane*).



Fonte – Adaptado de [21]

Há casos em que este plano pode ser combinado com outros elementos de simetria. Uma combinação possível é a fusão de um eixo de segunda ordem com um plano de simetria perpendicular a este eixo. Esta combinação pode gerar pontos centrossimetricamente relacionados, como é o caso na Figura 11, na qual a vírgula (1) sofre rotação de 180° pelo eixo de ordem 2 gerando assim a sua recíproca (2). Com a presença do plano de simetria coerente com o plano xy, a recíproca (2) gerará a (3) e a vírgula (1) gerará a (4). Note que as unidades (1) e (3) são centrossimetricamente relacionadas. É importante destacar que cada unidade pode ser derivada de outra por uma operação chamada inversão, que é equivalente à reflexão em um ponto intermediário entre eles, no qual este ponto denomina-se centro de simetria, o que na Figura 11 é a origem “O” do espaço.

Figura 11– Centro de simetria produzido por um eixo de ordem 2 paralelo ao eixo z, combinado com um centro de simetria.

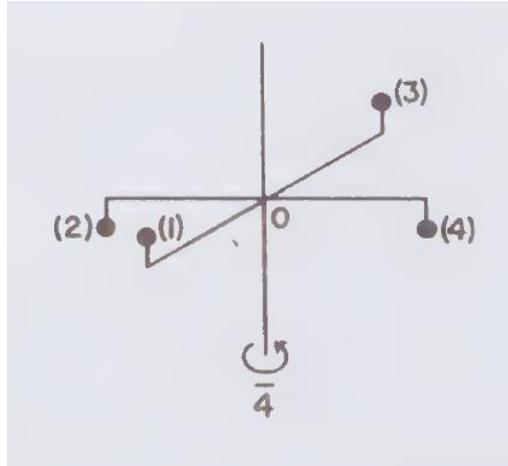


Fonte – [21]

A combinação de um eixo de segunda ordem com um plano de simetria perpendicular a este eixo gerará um centro de simetria, e da mesma forma, um eixo de segunda ordem combinado com um centro de simetria gerará um plano de simetria. Estes três elementos de simetria são intimamente relacionados, ou seja, a presença de quaisquer dois elementos é invariavelmente acompanhada de um terceiro.

Uma nova combinação de elementos de simetria que ocorre em cristais é uma rotação por um eixo combinada com um centro de inversão, onde estes produzem o chamado eixo de inversão rotativo. Figura 12 tem-se um eixo de rotação de ordem 4. Note que a unidade (2) é gerada por (1) rodando $\frac{2\pi}{4}$ e invertendo através da origem “O”. Fazendo novamente um giro de $\frac{2\pi}{4}$ e invertendo através de “O” será gerado a unidade (3) e assim novamente até chegar ao ponto inicial (1). Os eixos de inversão são designados por uma barra acima do número inteiro da ordem do eixo, logo, para a Figura 12, o eixo de inversão rotativo é dado por $\bar{4}$.

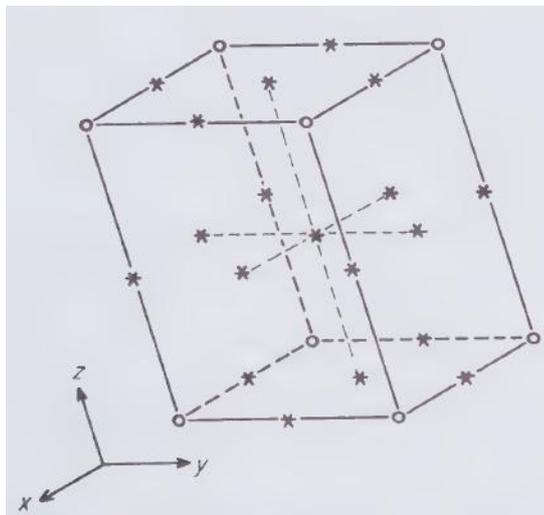
Figura 12– Um eixo rotativo de inversão de quarta ordem.



Fonte – [21]

É possível descrever e justificar o que foi descrito na Tabela 1 na coluna “simetrias de rede”. Um centro de inversão é a única simetria possível para uma rede triclinica, que é indicado por um eixo de inversão de primeira ordem, $\bar{1}$, ou seja, uma rotação de 2π seguido de uma inversão através da origem [21–23]. Um exemplo desta está exposto na Figura 13, onde nesta apresenta-se uma cela unitária triclinica.

Figura 13 – Cela unitária do tipo triclinica.



Fonte: [21]

Numa cela unitária monoclinica está associada a simetria mínima $2/m$, o que indica um eixo de segunda ordem perpendicular a um plano espelho. É convenientemente aplicado o eixo de segunda ordem paralelo ao eixo b, no qual este é perpendicular ao plano ac, onde se

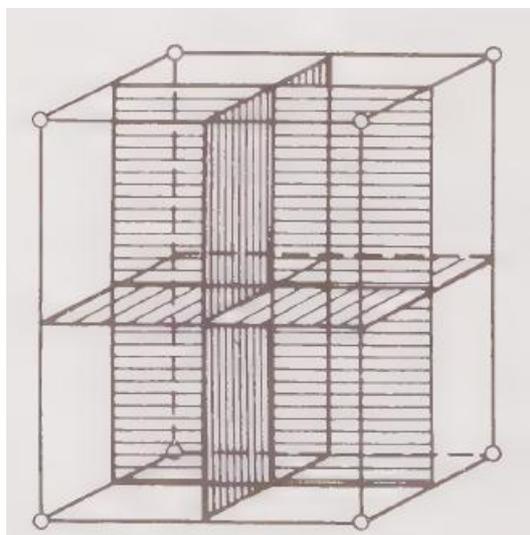
encontrará o plano espelho [21]. Esta simetria $2/m$ abrange 50% de todos os materiais cristalinos inorgânicos, onde grande parte destes possuem grande importância econômica [23].

A simetria da rede ortorrômbica é dada por mmm , o que indica a presença de três planos espelhos perpendiculares entre si. Estes três planos são intervalados em $a/2$, $b/2$ e $c/2$, como mostra a Figura 14 (a), onde nesta apresenta-se a cela unitária ortorrômbica com seus elementos de simetria. Note que esta não é a única simetria possível no caso ortorrômbico, pois, esta cela pode ser designada com a simetria do tipo $2/m$, $2/m$ e $2/m$ para os eixos a , b e c , entretanto, a simetria ser denominada como mmm é suficiente para implicar a existência dos eixos de segunda ordem [21–23,36].

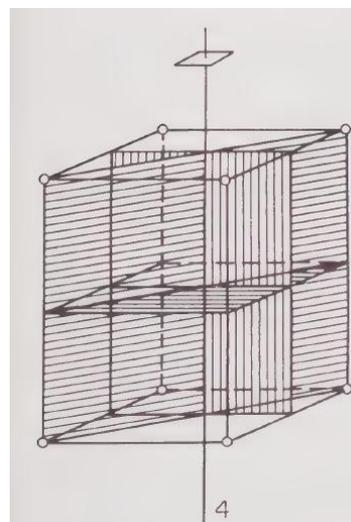
A simetria mínima $4/mmm$ está relacionada a rede tetragonal (Figura 14(b)). Esta simbologia representa o eixo c como sendo de quarta ordem, e perpendicular aos planos (001), já o segundo “ m ” representa o plano espelhado perpendicular ao eixo x , e o terceiro “ m ” representa um plano a 45° do plano representado pelo segundo “ m ” [21].

O sistema Trigonal, por sua vez, pode ser representado em duas redes: a rede romboédrica e a rede hexagonal. A diferença entre estas depende da simetria que caracteriza as estruturas. A cela unitária romboédrica pode ser considerada como um cubo, no qual foi comprimido e esticado através da diagonal, como exposto na Figura 14(c). Tal diagonal é dada por um eixo de terceira ordem com centro de inversão, ou seja, $\bar{3}$, e está paralela a um plano espelhado. Portanto, a simetria dada para a cela romboédrica é dada por $\bar{3}m$ [21,36]. A designação $6/mmm$ é a simbologia aceita para a rede hexagonal, em que o eixo c é dado por um eixo de sexta ordem com um plano espelhado perpendicular a este. Já o termo “ mm ” representa dois grupos de planos espelhados que são paralelos a c e possuem um espaçamento de 30° [21,22,33], como mostra a Figura 14(d).

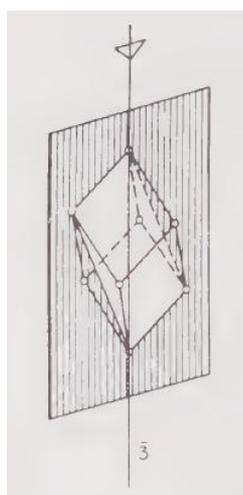
Figura 14 – a) Cella unitária do tipo Ortorrômbica. b) Representação dos planos em uma cela unitária tetragonal. c) Representação de uma cela romboédrica, com a presença de um plano espelhado paralelo ao eixo de rotação, de terceira ordem com centro de inversão.



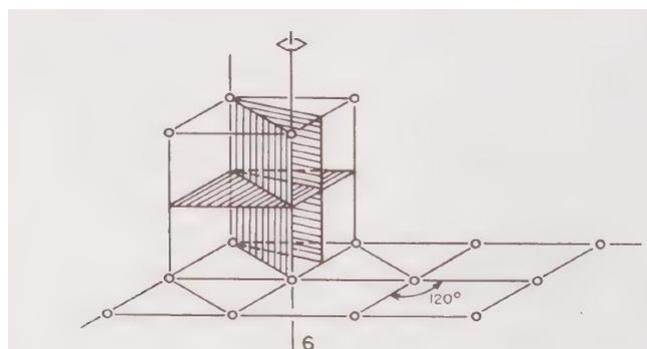
a)



b)



c)



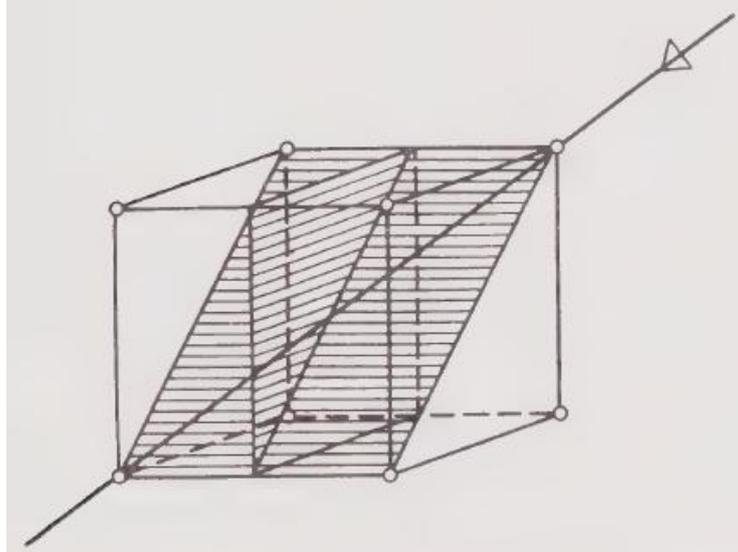
d)

Fonte: [21]

A última cela unitária descrita na Tabela (1) é a rede cúbica. Esta rede possui simetria mínima $m\bar{3}m$. É importante notar que há uma diferença desta para as demais apresentadas neste texto. Note que o eixo de ordem 3 não aparece no primeiro termo, ou seja, não é o eixo principal. Este eixo se refere ao grupo dos eixos de terceira ordem correspondentes aos quatro eixos diagonais da cela unitária do tipo cúbica. O primeiro termo “ m ” se refere ao grupo dos três planos paralelos as faces da cela unitária. Já o segundo termo “ m ” se refere ao plano diagonal paralelo ao eixo de terceira ordem. Um exemplo desta cela unitária está exposto na **Figura 15**,

onde nesta apresenta-se apenas uma única diagonal com um único espelho paralelo a esta e um único espelho paralelo a face do cubo [21,33,36].

Figura 15 – Representação da unidade assimétrica do tipo cúbica com espelhos únicos.



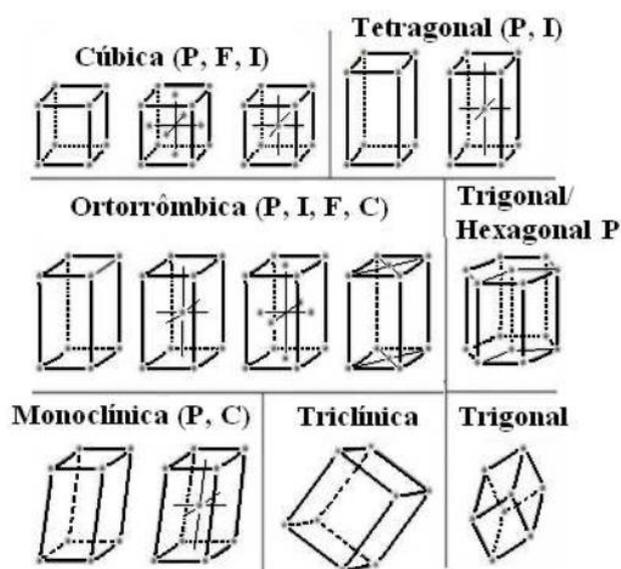
Fonte: [21]

2.4.1 Redes Não Primitivas

Os sistemas cristalinos descritos na Tabela 1 possuem pontos apenas nos cantos da cela unitária, ou seja, isto é equivalente a existir apenas um ponto de rede por cela unitária, visto que cada ponto em um vértice é $1/8$ deste [21,23,24]. Estes tipos de rede são denominados por primitivas, sendo designadas pela letra “P”, precedendo os símbolos de simetria [21,22]. Existe sete tipos de redes primitivas, e são denotadas por $P\bar{1}$, $P2/m$, $Pmmm$, $P4/mmm$, $R\bar{3}m$, $P6/mmm$ e $Pm\bar{3}m$ [21].

Durante o estudo das redes, Auguste Bravais (1863) demonstrou a existência de redes mais complexas, porém ainda de acordo com a simetria de um dos sete sistemas cristalinos. Estas redes foram denominadas como redes não primitivas [24,37]. Tais redes são caracterizadas por conter dois ou mais pontos de rede em sua cela unitária. Dessa forma, Bravais caracterizou quatorze tipos de redes não primitivas únicas, que ficaram comumente conhecidas como As 14 Redes de Bravais, que consiste em sete sistemas primitivos e sete sistemas não primitivos [33], onde estes estão expostos na Figura 16:

Figura 16 – As quatorze redes de Bravais.

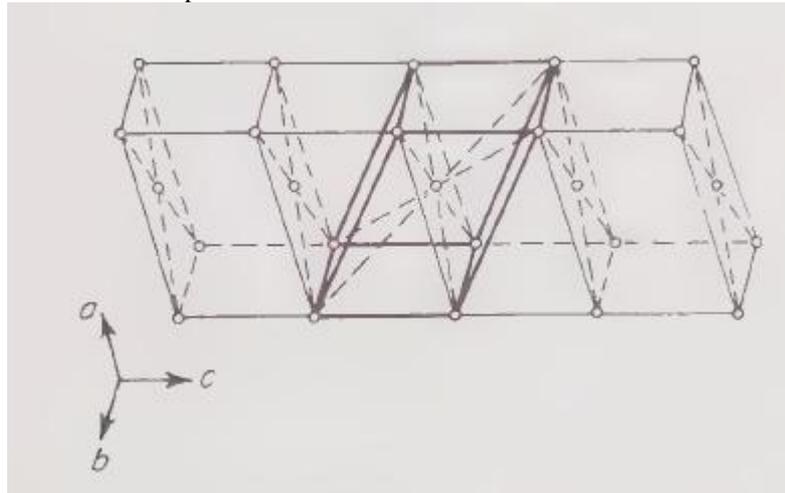


Fonte: [38]

Uma rede não primitiva com um par de pontos centrados em faces opostas da cela unitária é designada pelas letras A, B ou C , onde cada uma destas depende da face que está localizado o ponto de rede, onde A é designado para um ponto localizado no plano bc , B para um ponto em ac e C para pontos em ab [33]. Se houver um ponto no centro da cela unitária, esta cela vai ser designada por I (inner) [23]. Caso haja pontos no centro de todas as faces da cela unitária, esta vai ser designada pela letra F [34].

Na Figura 17, as faces ab possuem pontos centralizados, logo a rede seria designada por C . Entretanto, uma forma alternativa de determinar o tipo da cela unitária seria como da forma pelas linhas grossas [21]. Os pontos nos centros das faces no caso das linhas pontilhadas se encontram no centro da cela determinada pelas linhas grossas, logo, a designação seria por I . Note que os dois modos expostos descrevem a simetria de uma cela monoclínica, entretanto, convencionalmente seria escolhido a designação por C [21].

Figura 17 – Possíveis escolhas para celas unitárias em redes monoclinicas.

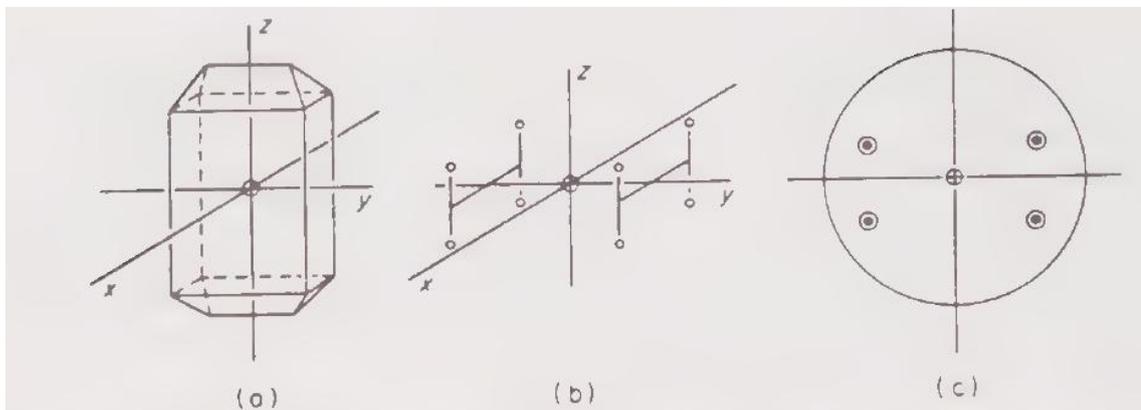


Fonte: [21]

2.4.2 Grupos Pontuais

Um conjunto de operações de simetria interativas em um corpo finito, como redes, eixos de rotação, planos espelhados, centros de simetria e eixos de inversão rotativas, é chamado de grupo pontual [21,22]. Os grupos pontuais representam uma combinação única possível dos elementos cristalográficos de simetria [21,22], no qual apresentam combinações de operações de simetria que são caracterizados na presença de um único eixo, no qual pode ser um eixo próprio ou de inversão [24]. Na Figura 18 apresenta-se formas de se visualizar estas combinações de operações de simetria, em termos das relações através das faces do cristal.

Figura 18– Formas de se visualizar combinações de simetria, onde em (a) apresenta-se um cristal de simetria *mmm*, em (b) um grupo de pontos relacionados por simetria *mmm*, e em (c) a representação da simetria *mmm* em um plano.

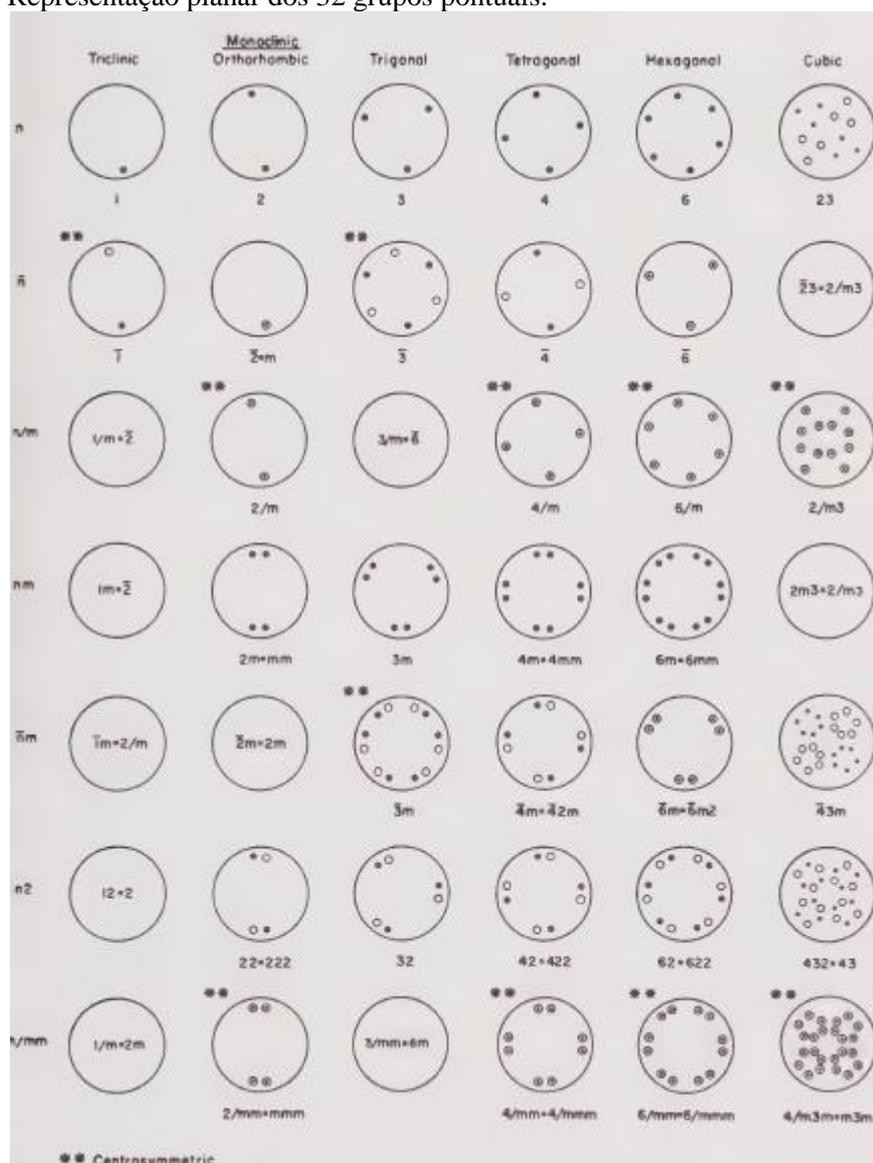


Fonte: [21]

Na Figura 18 (a) é mostrado a idealização de um cristal, com referência às coordenadas x, y e z . Note que as faces são refletidas nos planos xz, yz e xy , onde estão os planos espelhados de forma perpendicular entre estes. Já na Figura 18 (b) apresenta-se o grupo de pontos, que são correlacionados pelo mesmo grupo de operações de simetria que a Figura 18 (a). A Figura 18 (c) por sua vez mostra uma representação conveniente utilizando de um plano que represente estas operações. Os círculos sólidos na Figura 18 (c) representa os pontos acima do plano, enquanto os círculos abertos representam os pontos abaixo. Note que estes pontos são com relação a origem denominada por \oplus . Esta origem possui como característica principal que seja um ponto no espaço no qual os elementos de simetria não surgem efeito neste.

Pode-se representar operações de simetria facilmente através de projeções estereográficas [21,22]. Considera-se primeiramente um único polo em uma posição geral na projeção (ou seja, não em um eixo ou plano espelhado), e depois ver como ocorre a repetição espacial deste polo pela ação dos elementos de simetria. Desta forma, todos os 32 grupos pontuais únicos podem ser construídos [22,23]. Os 32 grupos pontuais e suas simetrias estão ilustrados em estereografias na Figura 19, onde nesta está apresentada a relação entre cela unitária e suas simetrias.

Figura 19 – Representação planar dos 32 grupos pontuais.



Fonte: [21]

Note que, os grupos pontuais 2 , m e $2/m$ necessitam de um eixo de ordem 2 que seja perpendicular ao plano, logo, estes são considerados como sistemas monoclinicos. O mesmo ocorre para os grupos pontuais do tipo 222 , $2mm$, $2m\bar{m}$ e mmm , onde estes necessitam de três eixos que sejam perpendiculares entre estes, logo, são associados a sistemas ortorrhombicos [21].

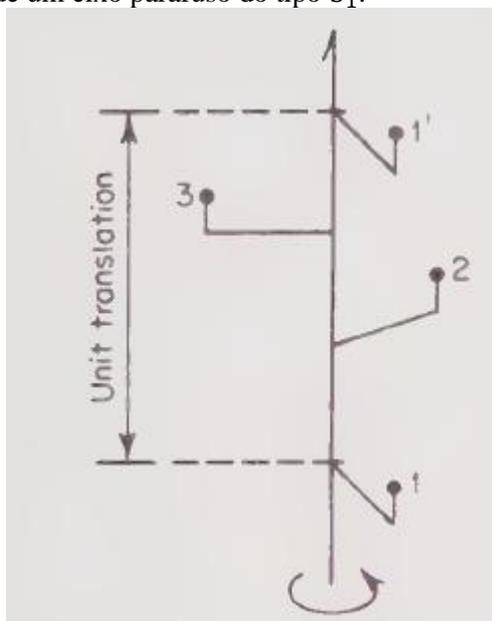
2.4.3 Grupos Espaciais

É possível fazer-se a combinação dos 32 grupos pontuais descritos neste documento com as 14 redes de Bravais, gerado assim 230 arranjos únicos de pontos no espaço, onde estes são os 230 grupos espaciais [21], que são descritos de maneiras únicas nas quais objetos idênticos podem ser arranjados em uma rede [21]. Os 230 grupos espaciais estão desenhados e

descritos na *Internacional Tables of Crystallography* (ITC) Volume A, no qual este é baseado inicialmente no *Internacional Tables of X-ray Crystallography Vol.1*, compilado por N.F.M Henry e Kathleen Lonsdale [23].

Se ocorrer a combinação de um eixo de rotação com um eixo de translação, onde estes estão paralelos entre si, ocorrerá a produção de um eixo parafuso (Screw Axes) [21,22,24]. Eixos parafusos são usualmente descritos por um símbolo do tipo n_m e um No qual n representa a ordem da rotação, podendo ser do tipo $n = 2,3,4$ e 6 , e m representando a translação, que pode assumir números inteiros da forma que $m < n$ [21,23]. Por exemplo, a designação 3_1 condiz com um eixo parafuso de terceira ordem com translação de pontos de $1/3$ (m/n) de unidades de translação. Um exemplo de um eixo parafuso 3_1 pode ser visualizado na Figura 20:

Figura 20 – Representação de um eixo parafuso do tipo 3_1 .

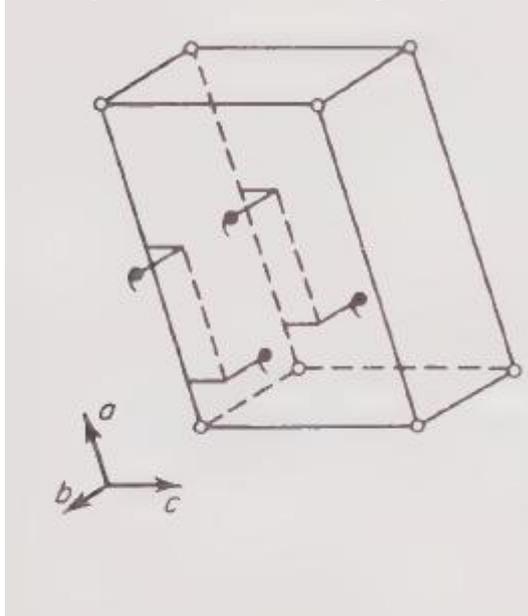


Fonte: [21]

Pode ocorrer também a combinação de um plano espelhado e um eixo de translação paralelo a este plano, o que produzirá um plano de deslizamento (*glide plane*) [21]. A translação em um plano de deslizamento ocorre através de uma diagonal ou aresta da cela unitária, onde sua magnitude é metade do comprimento axial ou diagonal [21]. Um plano de deslizamento é associado a designação a , b ou c se sua translação for do tipo $a/2$, $b/2$ ou $c/2$, e por n se sua translação for da forma $(a + b)/2$, $(a + c)/2$ ou $(b + c)/2$. Existe também glide pane do tipo d , onde este ocorre apenas em grupos espaciais de cela unitária de corpo ou face centrada, onde são caracterizados por translações do tipo $(a + b)/4$, $(a + c)/4$ e $(b + c)/4$. Pode-se ver um

exemplo de um plano de deslizamento na Figura 21, onde nesta apresenta-se um do tipo *a* refletindo no plano (100).

Figura 21 – Representação de um plano de deslizamento (glide plane) do tipo *a*.



Fonte: [21]

Um grupo espacial é denominado por uma letra que identifica o tipo de rede (*P, A, B, C, I* ou *F*), seguida pelos símbolos de grupos pontuais dos elementos de simetria de rotação e reflexão (glide planes e eixos parafusos inclusos). Para entender-se os efeitos da simetria no conteúdo da cela unitária, é usualmente considerado compreender os efeitos nas coordenadas arbitrárias (*x, y, z*) [21], onde operações de simetria sobre estas coordenadas irão produzir coordenadas equivalentes. As aplicações destas operações em coordenadas arbitrárias estão expostas nas Tabelas (2) e (3) abaixo:

Tabela 2 – Algumas operações de simetria do tipo eixo e suas posições equivalentes.

Eixos	Paralelo a:	Posições equivalentes
2	<i>a</i>	x, \bar{y}, \bar{z}
2	<i>b</i>	\bar{x}, y, z
2	<i>c</i>	\bar{x}, \bar{y}, z
2_1	<i>a</i>	$x + \frac{1}{2}, \bar{y}, \bar{z}$
2_1	<i>b</i>	$\bar{x}, y + \frac{1}{2}, \bar{z}$
2_1	<i>c</i>	$\bar{x}, \bar{y}, z + \frac{1}{2}$

Fonte: Autor

Tabela 3 – Algumas operações de simetria do tipo planos e suas posições equivalentes.

Planos	Perpendicular a:	Posições Equivalentes
m	a	\bar{x}, y, z
m	b	x, \bar{y}, z
m	c	x, y, \bar{z}
a	b	$x + \frac{1}{2}, \bar{y}, z$
a	c	$x + \frac{1}{2}, y, \bar{z}$
b	a	$\bar{x}, y + \frac{1}{2}, z$
b	c	$x, y + \frac{1}{2}, \bar{z}$
c	a	$\bar{x}, y, z + \frac{1}{2}$
c	b	$x, \bar{y}, z + \frac{1}{2}$
n	a	$\bar{x}, y + \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$
n	b	$x + \frac{1}{2}, \bar{y}, z + \frac{1}{2}$
n	c	$x + \frac{1}{2}, y + \frac{1}{2}, \bar{z}$
d	a	$\bar{x}, y + \frac{1}{4}, z + \frac{1}{4}$
d	b	$x + \frac{1}{4}, \bar{y}, z + \frac{1}{4}$
d	c	$x + \frac{1}{4}, y + \frac{1}{4}, \bar{z}$

Fonte: Autor

As simetrias presentes na cela unitária podem ser diferenciadas por símbolos [22,23]. Estes símbolos estão representados na Figura 22:

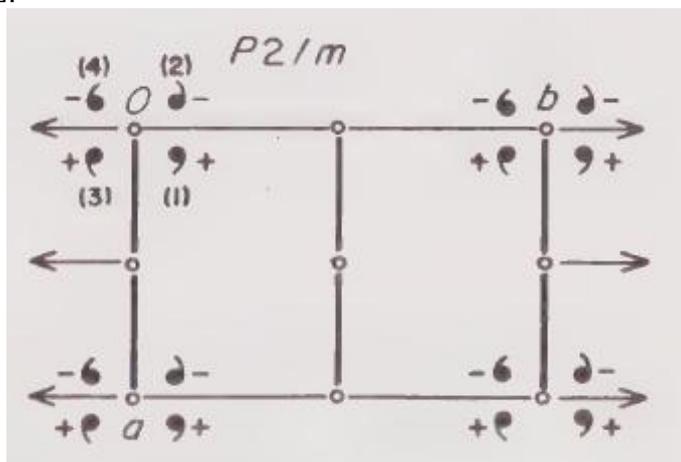
Figura 22 – Símbolos para elementos de simetria.

Symmetry	Symbol	Designation If Parallel to Plane of Projection	Designation If Perpendicular to Plane of Projection
Center	$\bar{1}$	○	○
2-Fold axis	2	↔	●
3-Fold axis	3	—	▲
4-Fold axis	4	—	■
6-Fold axis	6	—	●
2-Fold screw axis	2_1	↔	⌘
3-Fold screw axis	3_1	—	⌘
3-Fold screw axis	3_2	—	⌘
4-Fold screw axis	4_1	—	⌘
4-Fold screw axis	4_2	—	⌘
4-Fold screw axis	4_3	—	⌘
6-Fold screw axis	6_1	—	⌘
6-Fold screw axis	6_2	—	⌘
6-Fold screw axis	6_3	—	⌘
6-Fold screw axis	6_4	—	⌘
6-Fold screw axis	6_5	—	⌘
Mirror	m	└┘	—
a Glide plane	a	↔↗	---
b Glide plane	b	↗↔	---
c Glide plane	c	—↗	⋯⋯
n Glide plane	n	↗↘	⋯---
d Glide plane	d	↗↘↗↘	⋯---

Fonte: [21]

A fim de ilustrar de uma melhor maneira, deixando de forma clara as informações exibidas neste capítulo, será ilustrado a representação de um grupo de pontos do tipo $2/m$ como exemplo. É possível combinar o grupo pontual $2/m$ com uma rede monoclinica do tipo P , o que gerará as possibilidades $P2/m$, $P2_1/m$, $P2/c$ e $P2_1/c$. Na cela do tipo $P2/m$, o centro de simetria está localizado exatamente na intersecção do eixo de segunda ordem com o plano espelhado [21,36]. Logo, pode-se fazer o eixo de segunda ordem coincidir de forma paralela com b , deste modo o plano espelhado será paralelo ao plano ac da cela unitária e o centro de simetria irá coincidir com a origem do sistema. Esta cela está representada na Figura 23:

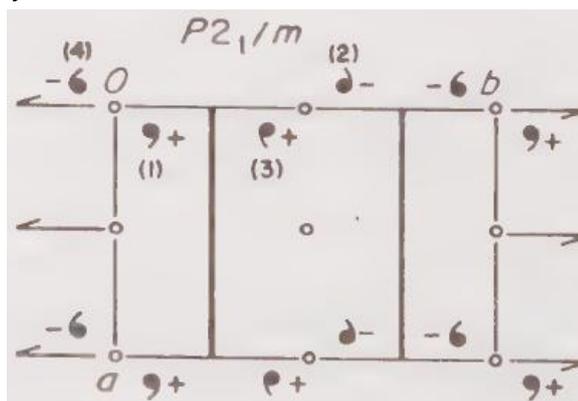
Figura 23 - Representação da cela do tipo $P2/m$. Note as posições equivalentes (1) x, y, z ; (2) \bar{x}, y, \bar{z} ; (3) \bar{x}, y, \bar{z} e (4) $\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$.



Fonte: [21]

Entretanto, para os grupos espaciais do tipo $P2_1/m$, $P2/c$ e $P2_1/c$, os centros de inversão não irão coincidir na intersecção do eixo com o plano. Este fato se deve pela presença do eixo parafuso 2_1 e do plano de deslizamento c [21,22]. A Figura 24 ilustra os elementos de simetria e as posições equivalentes para um grupo espacial do tipo $P2_1/m$, onde o centro de simetria se encontra na origem da cela unitária. Note que, com o eixo 2_1 paralelo a b , os centros encontram-se nas posições $b/4$ e $3b/4$, já os planos espelhados se encontram em $b = 0$, e $b = 1/2$.

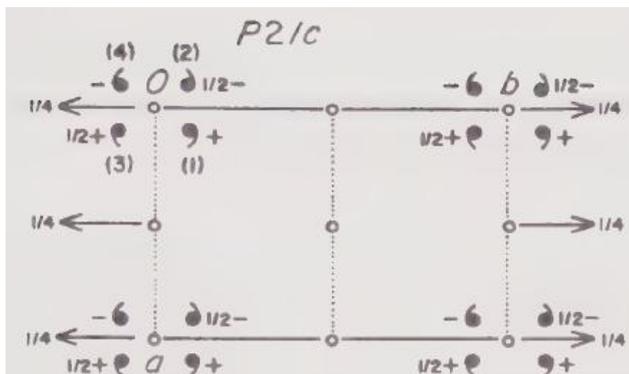
Figura 24 - Representação da Cela tipo $P2_1/m$, com as posições equivalentes (1) x, y, z ; (2) $\bar{x}, y + \frac{1}{2}, \bar{z}$; (3) $x, \bar{y} + \frac{1}{2}, z$; (4) $\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$.



Fonte: [21]

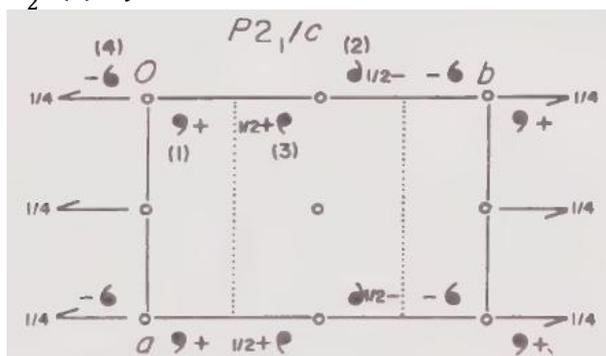
Da mesma forma, pode-se observar nas Figura 25 e 26 a representação dos grupos do tipo $P2/c$ e $P2_1/c$.

Figura 25 - Representação da Cella tipo $P2/c$, com posições equivalentes a (1) x, y, z ; (2) $\bar{x}, y, \bar{z} + \frac{1}{2}$; (3) $x, \bar{y}, z + \frac{1}{2}$; (4) $\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$.



Fonte: [21]

Figura 26 - Ilustração da Cella do tipo $P2_1/c$, com posições equivalentes a (1) x, y, z ; (2) $\bar{x}, y + \frac{1}{2}, \bar{z} + \frac{1}{2}$; (3) $x, \bar{y} + \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$; (4) $\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$.



Fonte: [21]

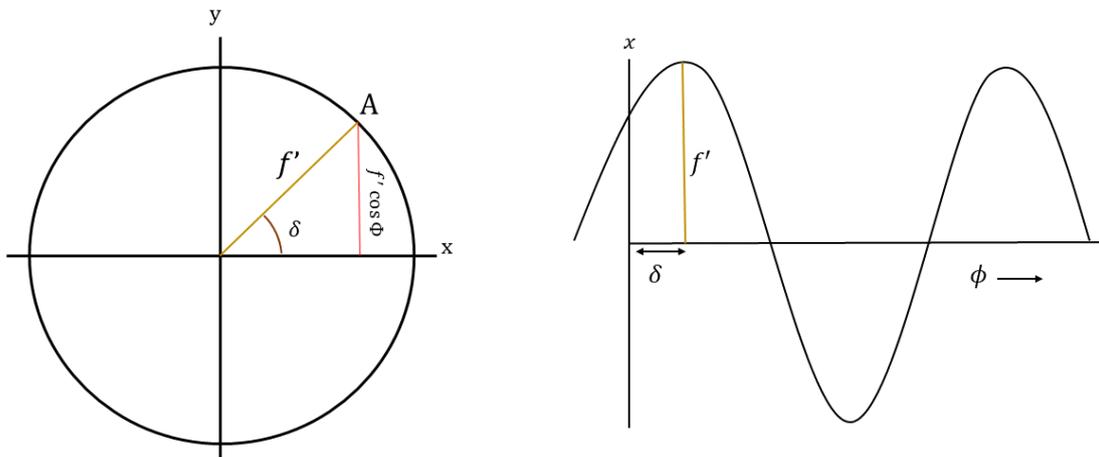
Para a determinação estrutural de um cristal via trabalho computadorizado, se faz necessário as posições equivalentes para uma orientação apropriada do grupo espacial no qual a estrutura estudada está conformada [21]. As posições listadas neste capítulo são ditas gerais, devido a elas não estarem restritas a coincidirem com nenhum elemento de simetria [21]. Já para quaisquer outros grupos espaciais, as posições gerais podem ser derivadas por métodos matemáticos elementares [24].

3 Teoria do Fator de Estrutura.

Considere um ponto qualquer 'A' movendo-se em um círculo com velocidade angular constante, Figura 27(a).

O movimento pode apresentar uma fase δ , da forma que o deslocamento angular é dado por $\phi(t) = \omega t + \delta$ em que em $t = 0 \rightarrow \phi(0) = \delta$ [29]. Portanto, o ponto A descreve um movimento circular uniforme de velocidade angular ω constante. A Figura 27(b) por sua vez é a projeção do eixo x para um movimento harmônico simples, onde está pode ser caracterizada pela amplitude f' e uma fase δ .

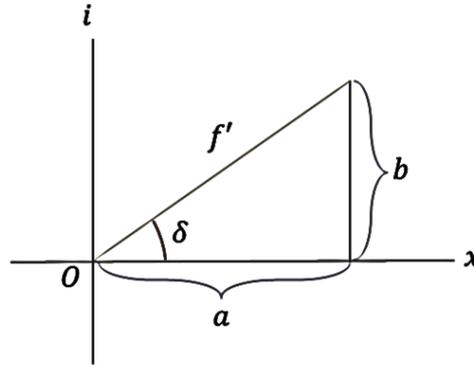
Figura 27- (a) Representação de um ponto A fazendo um movimento circular uniforme. (b) Projeção do movimento no eixo x, para a existência de uma fase.



Fonte: Autor

Uma onda caracterizada por uma fase δ e uma amplitude f' também pode ser associada a um vetor complexo z de comprimento f' com um ângulo δ em relação ao eixo real positivo x , como mostra a Figura 28 [21,29]:

Figura 28 – Representação de uma onda através de um vetor complexo z de comprimento f' e $x = a$ e $y = b$.



Fonte: Autor

O vetor complexo exposto na **Figura 28** pode ser descrito da forma:

$$z = x + iy$$

Segundo a Fórmula de Euler, este vetor também pode ser descrito em coordenadas polares [23,29], da forma:

$$z = x + iy = f'(\cos\delta + i\sin\delta) = f'e^{i\delta} \quad (10)$$

No qual f' corresponde a $f' = |z| = \sqrt{x^2 + y^2}$.

3.1 Fator de Estrutura.

Quando um cristal interage com um feixe de raios X, cada elétron na estrutura irá espalhar uma pequena fração da energia incidida pelo feixe [21,22]. Pelo princípio da superposição, ondas podem ser combinadas, gerando uma resultante do espalhamento de cada um dos grupos de planos cristalinos hkl . Estas ondas espalhadas podem ser representadas por vetores como descrito pela Equação (7), da forma que a soma destes será [21,22,39]:

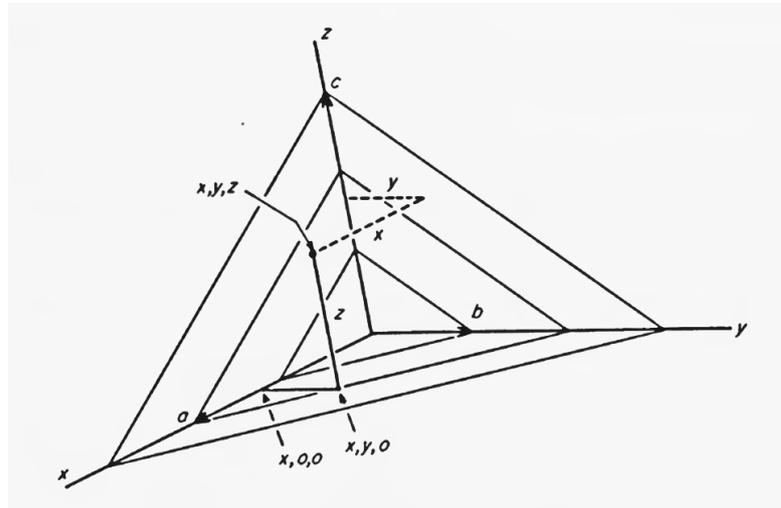
$$\begin{aligned} x &= \sum_{j=1}^n f_j \cos \delta \\ y &= \sum_{j=1}^n f_j \sin \delta \end{aligned} \quad (11)$$

Portanto, a magnitude da onda espalhada, $|F|$, será da forma descrita pela Equação (12):

$$|F| = \sqrt{x^2 + y^2} = \sqrt{\left(\sum_{j=1}^n f_j \cos \delta\right)^2 + \left(\sum_{j=1}^n f_j \sin \delta\right)^2} \quad (12)$$

O fator de estrutura é o resultante de K ondas espalhadas nas direções de hkl pelos N átomos presentes na cela unitária [21], no qual cada onda tem uma amplitude proporcional a f_j , e a fase δ_j com respeito a origem da cela unitária. O grupo de planos hkl corta o eixo a em h , b em k e c em l [23]. Existe uma diferença de fase de um ciclo 2π entre as reflexões de planos sucessivos dadas pelos planos hkl , desta forma, nota-se que a diferença de fase por unidades de translação ao longo dos eixos é de $2\pi h$, $2\pi k$ e $2\pi l$ [21], como visto na Figura 29:

Figura 29 – Representação do grupo de planos hkl cortando os eixos a , b e c .



Fonte: Adaptado de [21]

Logo, a diferença de fase total δ entre a origem e um ponto x, y, z é

$$\delta = 2\pi(hx + ky + lz)$$

Deste modo, a Equação (12) se torna da forma descrita na Equação (13):

$$|F_{hkl}| = \sqrt{\left(\sum_{j=1}^n f_j \cos 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j)\right)^2 + \left(\sum_{j=1}^n f_j \sin 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j)\right)^2} \quad (13)$$

Note que a Equação (13), por ser escrita em termos de senos e cossenos, pode ser descrita em exponenciais da forma exposta na Equação (14).

$$F_{hkl} = \sum_j f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad (14)$$

ou na notação vetorial,

$$F_{\vec{h}} = \sum_j f_j e^{2\pi i\vec{h}\cdot\vec{r}}$$

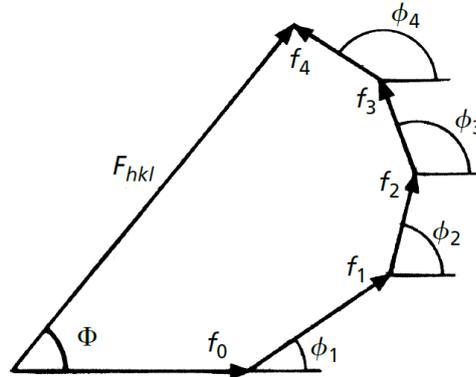
onde $\vec{h}\cdot\vec{r} = (hx + ky + lz)$.

3.2 Relação fator de estrutura e fator de espalhamento atômico.

O fator de estrutura, F_{hkl} , pode ser considerado como a resultante das ondas espalhadas pelos N átomos presentes na cela unitária [21,23]. Quando a amplitude de espalhamento de um único átomo é determinada pela somatória de todas as contribuições de todos os Z elétrons ($Z =$ número atômico), o resultado será um simples número f , chamado de fator de espalhamento atômico, no qual é amplitude máxima de espalhamento do átomo com relação a um elétron único [23]. Já a amplitude de espalhamento de uma cela unitária é determinada pela somatória de todas as amplitudes de espalhamento f de todos os átomos presentes na cela unitária. O resultado dessa somatória pode ser expresso por um número conhecido como fator de estrutura, F_{hkl} , o qual pode ser entendido como a amplitude de espalhamento de todos os átomos da cela unitária com relação ao espalhamento de um único elétron [21,23].

De modo geral, tem-se que o fator de estrutura é a somatória da contribuição de espalhamento de todos os átomos da cela unitária. A Figura 30 por sua vez exemplifica tal relação. Seja f_1, f_2, f_3 e f_4 as amplitudes de espalhamento atômico, o fator de estrutura será a resultante da soma destes:

Figura 30 - Diagrama de Vetores de fase para F_{hkl} a partir de f_n . Os espalhamentos atômicos f_n estão representados como um vetor com fases ϕ_n com respeito a origem.



Fonte: [23]

Logo, o vetor F_{hkl} pode ser expresso conforme a Equação (15):

$$F_{hkl} = \sum_{n=0}^{n=N} f_n e^{2\pi i(hx_n + ky_n + lz_n)} \quad (15)$$

A função para o fator de estrutura pode ser descrita em termos da densidade eletrônica contínua da estrutura [40]. Considere a função densidade eletrônica ρ como o número de elétrons por unidade de volume. Logo, pode-se definir que a densidade eletrônica como na Equação (16):

$$\sum_{n=0}^{n=N} f_n = \int_v \rho(x, y, z) dv \quad (16)$$

Logo, a Equação (15), juntamente a Equação (16), se torna da forma descrita na Equação (17):

$$F_{hkl} = \int_v \rho(x, y, z) e^{2\pi i(hx + ky + lz)} dv \quad (17)$$

3.3 Sínteses de Fourier

Sabe-se que fenômenos que possuem comportamento periódico podem ser descritos por funções periódicas, como seno e cosseno [41]. As séries de Fourier por sua vez são ferramentas básicas para resolver equações diferenciais e parciais que possuem condições de contorno com comportamento periódico [42]. Uma série de Fourier é definida como a expansão de uma função periódica em termos de soma de senos e cossenos, da forma:

$$f(x) = a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos(2\pi nx) + b_n \sin(2\pi nx)) \quad (18)$$

Tal série pode ser descrita em termos de exponencial, da forma:

$$f(x) = \sum_{-n}^n C_n e^{2\pi i n x} = \sum_{-n}^n C_n (\cos 2\pi n x + i \sin 2\pi n x) \quad (19)$$

Na qual $C_0 = a_0$, $C_n = \frac{(a_n - i b_n)}{2}$ e $C_{-n} = \frac{(a_n + i b_n)}{2}$. A função densidade eletrônica é uma função periódica [40], logo, esta função pode ser expressa por Séries de Fourier em três dimensões. Desta forma, a função densidade eletrônica $\rho(x, y, z)$ é descrita conforme a Equação (20):

$$\rho(x, y, z) = \sum_{h'} \sum_{k'} \sum_{l'} C_{h'k'l'} e^{2\pi i (h'x + k'y + l'z)} \quad (20)$$

Logo, adicionando a Equação (20) na Equação (17), o fator de estrutura F_{hkl} se torna da forma:

$$F_{hkl} = \int_v \sum_{h'} \sum_{k'} \sum_{l'} C_{h'k'l'} e^{2\pi i (h'x + k'y + l'z)} e^{2\pi i (hx + ky + lz)} dv \quad (21)$$

$$F_{hkl} = \int_v \sum_{h'} \sum_{k'} \sum_{l'} C_{h'k'l'} e^{2\pi i [(h+h')x + (k+k')y + (l+l')z]} dv \quad (22)$$

Note que, por se tratar de uma função periódica, a integral é zero para todos os termos hkl , menos para quando $h' = -h$, $k' = -k$ e $l' = -l$. Neste caso, temos que

$$F_{hkl} = \int_v C_{\overline{hkl}} dv$$

$$F_{hkl} = C_{\overline{hkl}} V$$

Portanto, a constante $C_{\overline{hkl}}$ é dada por $C_{\overline{hkl}} = \frac{F_{hkl}}{V}$. Deste modo, substituindo o valor obtido para a constante e para os termos hkl na Equação (20), obtém-se a Equação (23), conhecida comumente como função densidade eletrônica.

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i (hx + ky + lz)} \quad (23)$$

Note que, a Equação (23) é dada no espaço direto em termos dos fatores de estrutura do espaço recíproco [21]. A densidade eletrônica é a transformada de Fourier dos fatores de estrutura. Um cristal é dado por uma estrutura simétrica e periódica, deste modo, é esperado que possa ser descrito por funções como a Equação (23) [22]. Cada reflexão hkl de um cristal corresponde a um termo na função densidade eletrônica, e cada coeficiente $\rho(x,y,z)$ corresponde a um ponto em hkl no espaço recíproco [40]. Uma imagem de uma estrutura cristalina é calculada a partir de padrões de difração, nos quais são espalhados por elétrons. A imagem vista é uma imagem com média temporal dos elétrons, de todo o cristal, e não o conteúdo de uma molécula individual [33].

3.4 Transformada de Fourier.

A Equação (23) é utilizada para a obtenção do mapa de densidade eletrônica de uma molécula em um cristal. É o objetivo principal da cristalografia o cálculo desta função em quaisquer posições da cela unitária. Ocorre que isto é possível via a transformada de Fourier do fator de estrutura [21,24,43].

A distribuição de densidade eletrônica e o padrão de difração de raios – X são relacionados por uma Transformada de Fourier [37,43], logo, a partir da Equação (17) é possível a obtenção da densidade eletrônica por meio da transformada inversa do fator de estrutura, da forma:

$$\rho(\vec{r}) = \int_V F_{hkl} e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} dV * \quad (24)$$

É interessante notar que a integração ocorre em todo o espaço recíproco.

4 Materiais e Métodos.

4.1 Reagentes.

O Ciprofloxacino foi adquirido da TCI Chemical. Ácido Nítrico e Ácido DL-Mandelato foram obtidos da Sigma-Aldrich. Os solventes etanol, metanol e H_2O foram obtidos de fontes locais.

4.2 Preparo dos Sais.

CIP foi utilizado para a obtenção dos sais. O Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) foi solubilizado em uma mistura de Etanol, Metanol e água. Os sais de CIP DL-Mand e CIPNO₃ foram preparados via protonação direta pelo respectivo ácido. Para este método, foi preparada uma solução de CIP com o ácido correspondente a uma proporção 1:1. As soluções foram armazenadas em beakers de 10 ml para a evaporação simples do solvente e crescimento dos cristais, a pressão e temperatura ambiente.

4.3 Difração de Raios – X.

Um cristal foi selecionado para o experimento de difração de raios-X de monocristal. Experimento foram realizados devido a colaboração com o Prof. Dr. Juan C. Tenório (IF-UFRJ). Medidas foram realizadas à temperatura ambiente (298 K) num difratômetro Bruker APEX-II CCD usando radiação de um tubo selado de Cu ($\lambda = 1.54178$) e monocromada. Os refinamentos dos parâmetros de cela, redução, integração dos dados foram realizadas utilizando o software SAINT [44] e SADABS [45] e obtidos em todas as reflexões. As estruturas cristalinas foram resolvidas via Métodos Diretos e refinada anisotropicamente pelo Método dos Mínimos Quadrados de matriz completa, minimizando a diferença entre os fatores de estrutura observados e calculados em F^2 , utilizando Olex2 [46]. Os átomos de hidrogênio foram colocados em posições calculadas e refinadas como corpo rígido com distâncias fixas de 0.93 Å (ligação C—H aromática), 0.97 Å (ligação C—H e grupos metilenos), 0.98 Å (ligação C—H dentro de grupos metinos) e 0.86 Å para a ligação N—H.

4.4 Análises Térmicas.

Dados de Calorimetria Exploratória diferencial (DSC) e termogravimétricas (TGA) dos sais de CIP foram adquiridos simultaneamente por um sistema NETZSCH STA 449F3 na faixa de temperatura de 30-400 °C sob fluxo de gás N₂ a uma taxa de aquecimento de 10,0 °C min⁻¹.

4.5 Teste de Solubilidade.

A solubilidade aquosa foi medida em água destilada-deionizada pelo método de saturação em frasco e em solução tampão (pH 2). A solução saturada de CIPNO3 e CIP-DL Mand foi preparada agitando uma quantidade excedente pré-determinada (30 mg) de fármacos em 400 μ L de água por 24 h permitindo atingir o equilíbrio termodinâmico a 22°C. Após três dias de sedimentação, a solução foi filtrada através de filtro de 0,45 mm (Millipore). A concentração do sobrenadante foi medida por espectroscopia UV. A absorvidade específica foi determinada em água destilada, no comprimento de onda selecionado de $\lambda_{max} = 273$ nm e as soluções padrão utilizadas para gerar a curva de calibração foram preparadas usando CIPHCl. A concentração do composto no filtrado foi quantificada por interpolação de medidas espectroscópicas das soluções diluídas em uma curva de calibração cujas concentrações variaram de 2,0 a 15 ppm ($mg \cdot L^{-1}$).

5 Resultados e Discussões.

Os cristais de CIP foram planejados com base nas propriedades da molécula do IFA, principalmente geometria e pK_a . Para os sais, foram selecionados contra íons ácidos, devido a predominância do pK_a básico do anel piperazina (aproximadamente 8,5). Dos ensaios de cristalização, foram obtidos sais de Mandelato de Ciprofloxacino (CIP DL-Mand) e Nitrato de Ciprofloxacino (CIPNO3).

É permitida a construção da densidade eletrônica e análise de dados estruturais de monocristais por via da técnica de Difração de Raios X de monocristal (DRXM). Esta interpretação é possível pela obtenção de informações sobre estrutura tridimensional e simetria, podendo assim obter um padrão supramolecular no estado sólido. No presente trabalho foi analisado as interações intermoleculares na formação de novos arranjos cristalinos das formas sólidas de Nitrato de Ciprofloxacino e Mandelato de Ciprofloxacino.

5.1 Determinação do Grupo Espacial.

5.1.1 Estatística de Wilson.

O primeiro passo para o tratamento das reflexões obtidas durante os testes de DRX é a nomeada Estatística de Wilson [21,22]. Esta análise se baseia no gráfico das intensidades das reflexões no padrão de DRX em função de $\frac{\sin \theta}{\lambda}$, a fim de se verificar como se comporta o decaimento das intensidades conforme a coerência da previsão teórica [21]:

$$\ln \left(\frac{I_{real}}{\sum f_{0i}^2} \right) = \ln C - \frac{2B \sin^2 \theta}{\lambda^2} \quad (25)$$

Os grupos espaciais e elementos de simetria são determinados via a interpretação das intensidades obtidas na coleta [38]. É notável que o padrão de difração e as reflexões não são únicas, entretanto, segundo a Lei de Friedel, as intensidades hkl são iguais as intensidades em $\bar{h}\bar{k}\bar{l}$, sendo este um importante atributo para identificar o grupo espacial [47].

No padrão de difração, é possível observar, através de ausências sistemáticas, indicações sobre a presença de simetrias, como cela centrada, eixos helicoidais e planos de deslizamento. Estes elementos de simetria formam interferências destrutivas no padrão de difração em alguns pré-determinados conjuntos de dados [38]. Logo, algumas reflexões estarão ausentes. Na Tabela 4 estão descritos alguns critérios utilizados para determinar um grupo espacial, onde n é um número inteiro.

Tabela 4 – Critérios de extinções sistemáticas usados na atribuição de grupo espacial.

Reflexão Ausente	Condição	Elemento de Simetria
Nenhuma	--	P – Rede primitiva
<i>hkl</i>	$k + l = 2n + 1$	A – Rede Centrada
<i>hkl</i>	$h + l = 2n + 1$	B – Rede Centrada
<i>hkl</i>	$h + k = 2n + 1$	C – Rede Centrada
<i>hkl</i>	$k + l = 2n + 1$	
<i>hkl</i>	$h + l = 2n + 1$	F – Face Centrada
	$h + k = 2n + 1$	
	b – planos de deslizamento (100)	$k = 2n + 1$
	c – planos de deslizamento (100)	$l = 2n + 1$
<i>0kl</i>	n – planos de deslizamento (100)	$k + l = 2n + 1$
	d – Planos de deslizamento (100)	$k + l = 4n + 1$
<i>h0l</i>	a – planos de deslizamento (010)	$h = 2n + 1$
	c – planos de deslizamento (010)	$l = 2n + 1$
	n – planos de deslizamento (010)	$h + l = 2n + 1$
	d – planos de deslizamento (010)	$h + l = 4n + 1$
<i>hk0</i>	a – planos de deslizamento (001)	$h = 2n + 1$
	b – planos de deslizamento (001)	$k = 2n + 1$
	n – planos de deslizamento (001)	$h + k = 2n + 1$
	d – planos de deslizamento (001)	$h + k = 4n + 1$
<i>h00</i>	2_1 – eixo helicoidal ao longo de <i>a</i>	$h = 2n + 1$
<i>0k0</i>	2_1 – eixo helicoidal ao longo de <i>b</i>	$k = 2n + 1$
<i>00l</i>	$2_1, 4_2$ – eixo helicoidal ao longo de <i>c</i>	$l = 2n + 1$

Fonte: [38]

5.1.2 Fatores Residuais.

O software SHELXL automaticamente faz a estatística dos dados, levando-se em conta que a intensidade é proporcional ao quadrado do fator de estrutura ($I \propto F^2$) [21,48]. Inicialmente é calculado os parâmetros R_{int} e R_{sigma} , no qual o parâmetro R_{int} determina a divergência entre os fatores observados obtidos da difração experimental [38,48], sendo este da forma:

$$R_{int} = \frac{\sum |F_O^2 - \langle F_O^2 \rangle|}{\sum F_O^2} \quad (26)$$

Já o parâmetro R_{sigma} ocorre a métrica da incerteza padrão da reflexão, dado pela Equação (23).

$$R_{sigma} = \frac{\sum \sigma (F_O^2)}{\sum F_O^2} \quad (27)$$

Para se iniciar a resolução de um sistema de equações não lineares, primeiro se é necessária uma solução inicial, nomeada como “Modelo de estrutura Inicial” [24]. A qualificação de um modelo a partir dos dados de DRXM pode ser julgado através de fatores residuais (ou R – Fatores) [48]. Estes fatores podem convergir a um mínimo durante o refinamento do modelo. Os mais comumente utilizados são: wR , R e S . Ocorre que estes parâmetros são descritos com base nos fatores de estrutura calculados (F_C) e fatores de estruturas observados (F_O) [24,48].

O fator ponderado wR é feito com base em F^2 , ou seja, este está diretamente relacionado com o quadrado dos fatores de estrutura [21,48]. Este fator é dado da forma:

$$wR = \sqrt{\frac{\sum w(F_O^2 - F_C^2)^2}{\sum w F_O^2}} \quad (28)$$

O outro fator residual mais utilizado é o fator R [21,48]. Este fator é baseado em valores de F , no qual é dado por:

$$R = \frac{\sum ||F_O| - |F_C||}{\sum |F_O|} \quad (29)$$

Já o terceiro fator mais utilizado é nomeado por *Goodness of fit* (*Goof*, ou S), no qual é dado pela Equação (26), onde N_R é o número de reflexões independentes e N_P é o número de

parâmetros refinados [23,24]. Um valor de $S < 1$ para o parâmetro *Goof* sugere que o modelo é melhor que os dados [48].

$$S = \sqrt{\frac{\sum W (F_O^2 - F_C^2)^2}{N_R - N_P}} \quad (30)$$

Existem critérios para determinar quais dados são ruídos e quais são dados úteis, e dois dos principais critérios são os parâmetros $\langle I/\sigma \rangle$, que mensura a intensidade do sinal, o valor de R_{int} . Para esta seleção se é entendido, segundo a literatura, que valores $\langle I/\sigma \rangle \leq 2,0$ e $R_{int} \geq 0,45$ são considerados ruídos [21,24,48].

5.2 Dados De Difração De Raios-X.

Os dados de coleta e refinamento de dados devido a difração de raios-X nos cristais, estão expostos na Tabela 5.

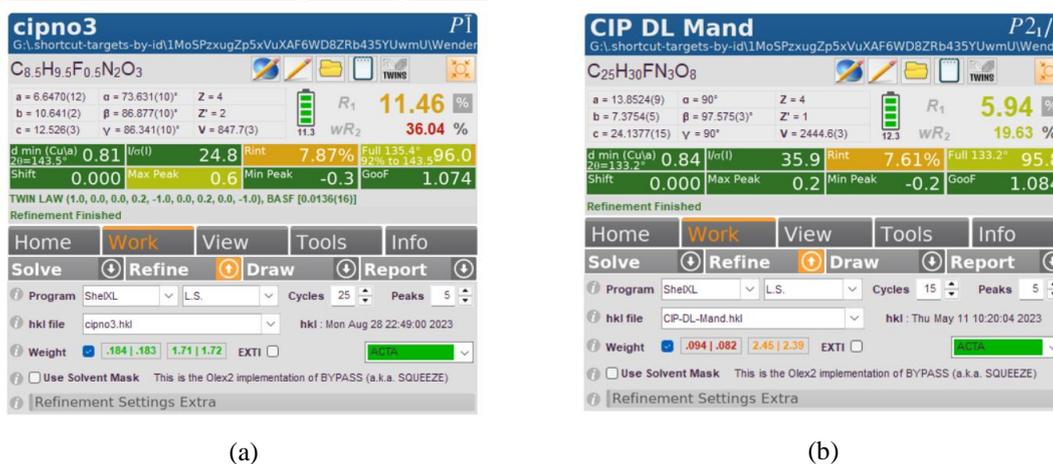
Tabela 5 – Dados de refinamento de estrutura para CIPNO3 e CIP DL-Mand.

	CIP-DL Mand	CIPNO3
Fórmula Molecular	C ₂₅ H ₃₀ FN ₃ O ₈	C _{8.5} H _{9.5} F _{0.5} N ₂ O ₃
Sistema Cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ /c	P $\bar{1}$
a/Å	13,8524(9)	6,6410(12)
b/Å	7,3754 (5)	10,641(2)
c/Å	24,1377 (15)	12,526(3)
α /°	90	73,631(10)
β /°	97,575(3)	86,877(10)
γ /°	90	86,341(10)
Volume/Å ³	2444,6(3)	847,3(3)
Z	4	2
ρ_{calc} g/cm ⁻³	1,412	1,545
μ /mm ⁻¹	0,935	1,075
F (000)	1096,0	412,0
Tamanho do Cristal/mm ³	0,41 x 0,276 x 0,066	0,256 x 0,148 x 0,055
Radiação	CuK α ($\lambda = 1,54178$)	CuK α ($\lambda = 1.54184$)
Faixa de 2 θ para coleta de dados/°	10,428 a 133,178	7,362 até 143,498
Faixa de índices	-16 $\leq h \leq$ 16, -8 $\leq k \leq$ 8, -28 $\leq l \leq$ 28	-8 $\leq h \leq$ 7, -13 $\leq k \leq$ 12, -14 $\leq l \leq$ 15
Reflexões Coletadas	69519	24637
Reflexões Independentes	4132 [$R_{int} = 0,0761$, $R_{sigma} = 0,0278$]	3058 [$R_{int} = 0,0786$, $R_{sigma} = 0,0402$]
Data/restrições/parâmetros	4132/0/336	3058/10/270
Goof F^2	1,084	1,074
Índices Finais de R [I > 2 σ (I)]	$R_1 = 0,0593$, $wR_2 = 0,1772$	$R_1 = 0,1195$, $wR_2 = 0,4060$
Índices finais de R [Todos os dados]	$R_1 = 0,0690$, $wR_2 = 0,1883$	$R_1 = 0,1378$, $wR_2 = 0,4284$
Max/min. Densidade/ e Å ⁻³	0,21 / -0,23	0,57/-0,34

Fonte: Autor

Os dados apresentados na Tabela 5 foram obtidos através da determinação estrutural no software Olex2, com o uso dos métodos Diretos. Na Figura 31 apresenta-se os dados obtidos no refinamento dos dados de CIPNO3.

Figura 31 – Dados Cristalográficos para (a) CIPNO3 e (b) CIP DL-Mand.



Fonte: Autor

Os dados da coleta de difração para o cristal de CIPNO3 apresentou boa qualidade, possuindo um valor de $R_{int} = 7,87\%$ e $wR_2 = 0,3604$ (Tabela 5). Existem valores mínimos e máximos para estes parâmetros para diferenciar “dados” de ruído, no qual cristalógrafos concordam que dados com valores de $I/\sigma < 2,0$ e/ou $R_{int} \geq 0,45$ devem ser desconsiderado, pois se trata de ruído [49,50]. Há outros fatores conhecidos, entretanto, estes valores estão relacionados com a baixa qualidade do empacotamento cristalino, discrepâncias oriundas do ordenamento molecular na formação do estado sólido. Porém, foi possível atingir uma aceitável convergência do refinamento, com $R_1 = 0,1146$ e $Goodness-of-fit = S = 1,074$. Já o sal de CIP DL-Mand apresentou boa qualidade assim como CIPNO3, com $R_{int} = 7,61\%$, $R_1 = 0,0594$, e $S = 1,084$.

5.3 Construção e refinamento da densidade eletrônica.

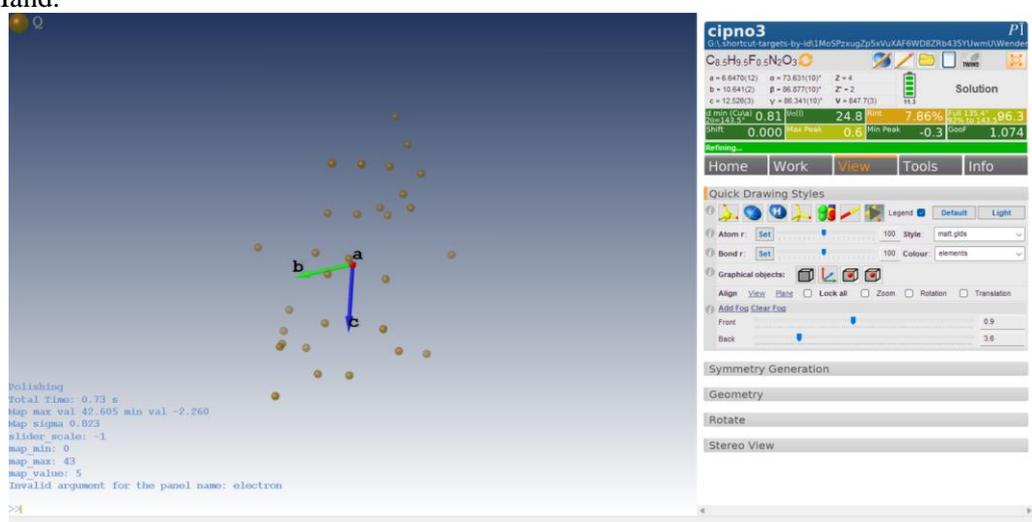
Os métodos mais utilizados para solução de estrutura são os métodos diretos. Os métodos diretos são aqueles que buscam obter as fases dos fatores de estruturas coletados de um conjunto de intensidades[24,38]. A solução obedece a uma ordem específica[24]:

1. Obtenção dos fatores de estrutura normalizados e execução da Estatística de Wilson;

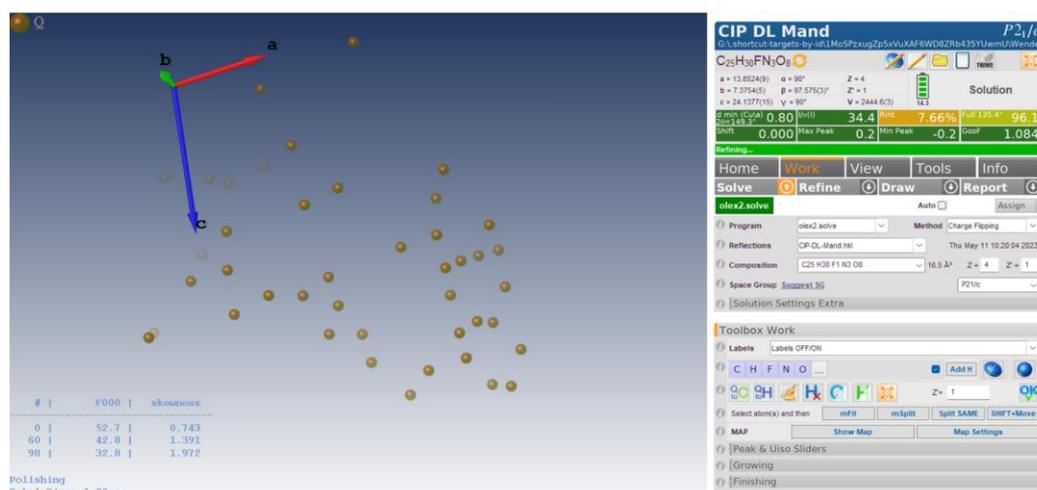
2. Identificação de relações entre três fases para ter-se um conjunto inicial;
3. Escolha de um subconjunto que apresente os maiores valores para E, e assim atribuir fases a estes subconjuntos, de modo aleatório ou calculado conforme um mapa de densidade;
4. Processo iterativo de novas fases a partir das fases iniciais;
5. Seleção do conjunto de fases e cálculo da densidade eletrônica.

Foi obtido o mapa da densidade eletrônica para os sais estudados, na qual os pontos apresentados se trata dos picos de maior densidade eletrônica (valor máximo da 3 (23)), onde estes estão apresentados na Figura 32:

Figura 32 - Mapa dos picos de densidade eletrônica máxima para os sais de (a) CIPNO3 e (b) CIP DL-Mand.



(a)

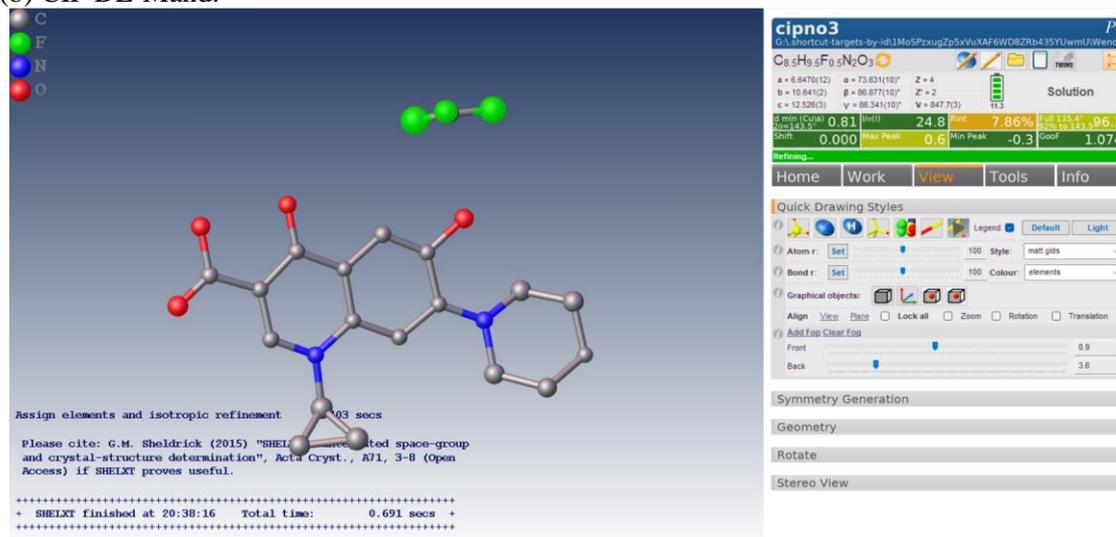


(b)

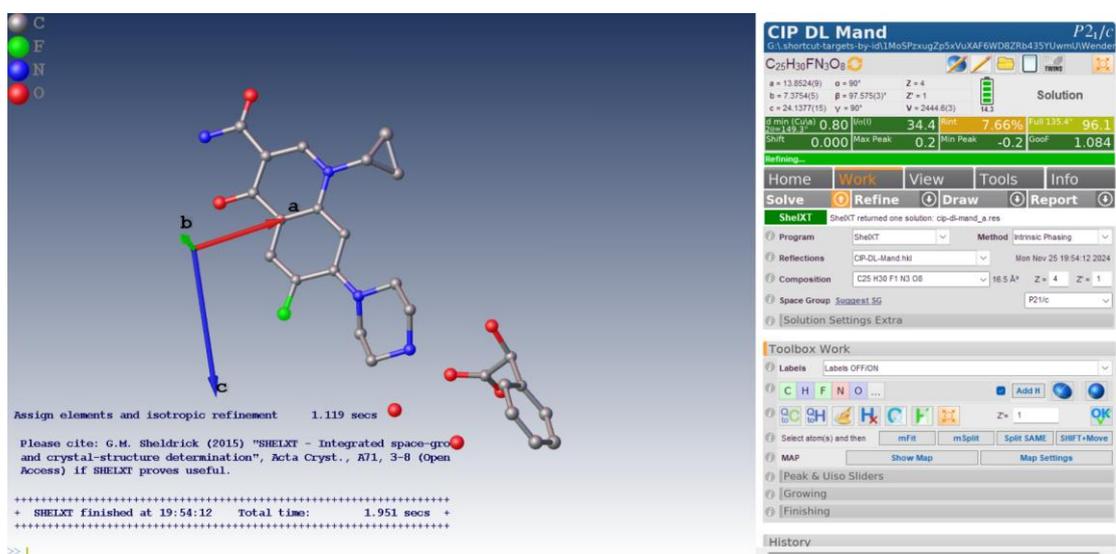
Fonte: Autor

A partir do mapa de densidade eletrônica, via o software SHELXT, é possível fazer um modelo inicial dos sais de CIPNO3 e CIP DL-Mand. Estes modelos iniciais estão apresentados na Figura 33.

Figura 33 – Modelos obtidos via a opção “Solve” no software SHELXT para os sais de (a) CIPNO3 e (b) CIP DL-Mand.



(a)

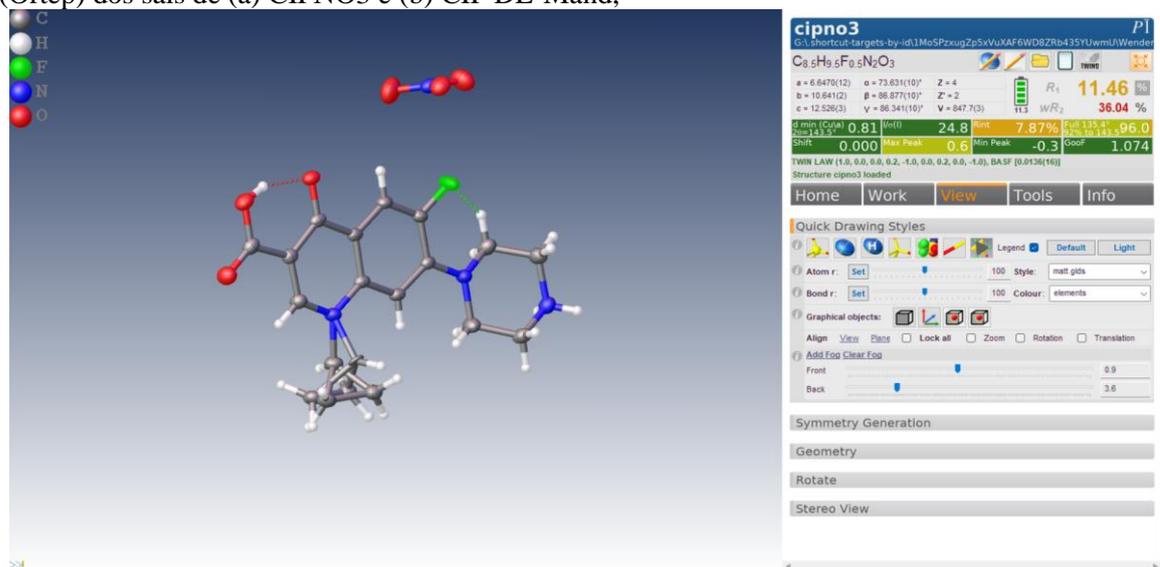


(b)

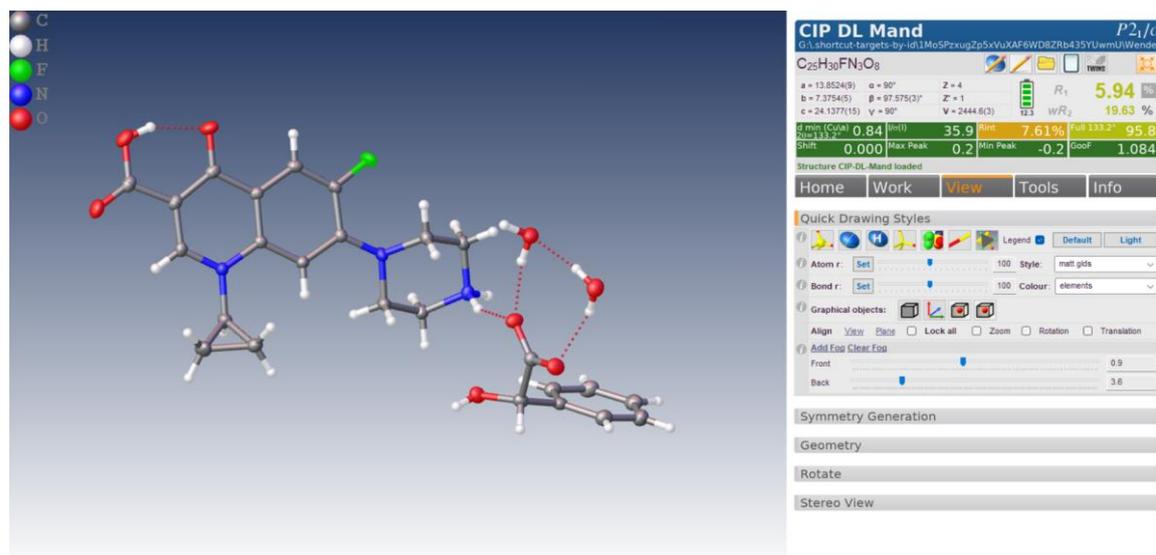
Fonte: Autor

A partir do processo iterativo de refinamento da função densidade eletrônica, no qual ocorre mudanças manuais no fator de estrutura calculado, se é obtido o modelo de menor divergência entre os dados obtidos via a DRXM e os dados calculados, apresentado na Figura 34.

Figura 34 – Visualização gráfica, via o software SHELXT, do *Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot* (Ortep) dos sais de (a) CIPNO3 e (b) CIP DL-Mand,



(a)



(b)

Fonte: Autor

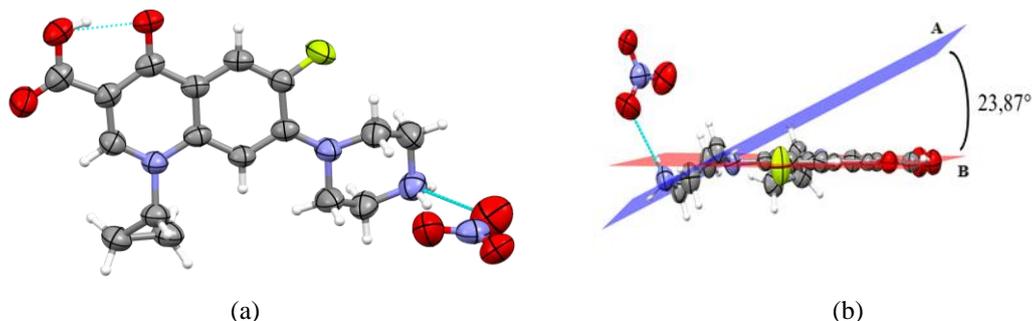
5.4 Análise supramolecular.

5.4.1 Nitrato de Ciprofloxacino (CIPNO3).

O CIPNO3 cristaliza-se em um sistema triclinico com simetria $P\bar{1}$ (Tabela 5). Apresenta-se uma ASU composta pela molécula do CIP ionizada interagindo com o ânion de nitrato através da protonação do anel piperazina da base pelo ácido. O par iônico do sal de CIPNO3 está relacionado através de uma ligação de hidrogênio do tipo $NH \cdots O$, como mostra a Figura 35(a). É perceptível uma ligação intramolecular no IFA, onde o grupamento ácido

interage com a acetona por meio de uma interação do tipo $\text{OH} \cdots \text{O}$. No sal de CIPNO₃, o cátion apresenta o anel piperazina em conformação de cadeira. O plano médio deste grupo encontra-se orientado $23,87^\circ$ com relação a parte principal da molécula (Figura 35(b)).

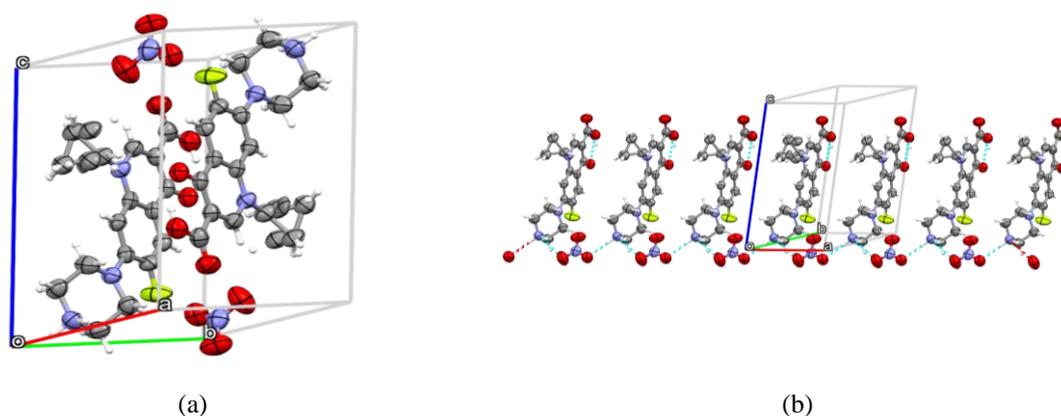
Figura 35 a) Unidade assimétrica do CIPNO₃, onde ocorre a protonação do grupamento amina pelo ácido nítrico. b) Visualização do plano principal do IFA (Plano B) em relação ao grupamento amina (plano A).



Fonte: Autor

Já a cela unitária do sal é composta por duas ASU que são relacionadas por um centro de simetria, conforme ilustrado na Figura 36(a). É possível identificar o motif principal do CIPNO₃, onde neste apresenta-se as interações entre os cátions e ânions através de uma cadeia 1D ao longo da direção [100], conforme a Figura 36(b). Nota-se que há uma alternância de íons ao longo da cadeia, de modo que os cátions de CIP fiquem do mesmo lado no arranjo.

Figura 36 - a) Cela unitária do sal de CIPNO₃, onde há a presença de duas ASU relacionadas por um centro de simetria. b) Motif principal do CIPNO₃, onde os pares iônicos se estendem em uma cadeia 1D através de [100].

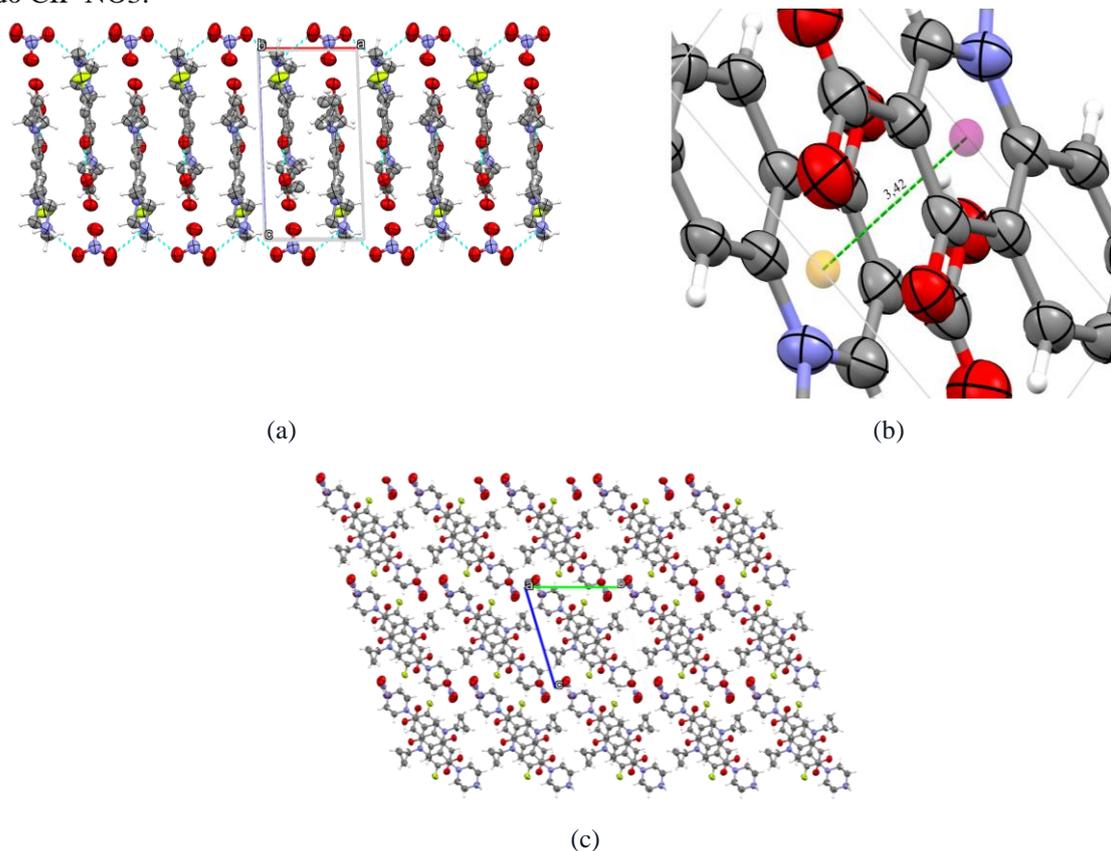


Fonte: Autor

Os motifs 1D interagem entre si por meio de ligações do tipo $\pi \cdots \pi$ (Figura 37(a)), com uma distância de aproximadamente $3,42 \text{ \AA}$ entre os grupos aromáticos de CIP⁺, conforme a Figura 37(b). Nota-se que, os íons de nitrato ficam na periferia da cadeia de motifs, interagindo através de ligações do tipo $\text{NH} \cdots \text{O}$. A união de todos os motifs gera o empacotamento cristalino do sal (Figura 37 (c)). Este sal constitui-se de colunas de CIP

alternadas com ânions nitratos. Nota-se que não há a presença de água/solvente na estrutura, e que também não ocorre a presença de corredores polares suscetíveis a entrada de solventes para a quebra das ligações, o que impacta diretamente nas propriedades físico-químicas do material.

Figura 37 - (a) Visualização da interação entre os motivos, na forma de coluna, na direção [100]. (b) Distância da interação $\pi^*-\pi$ entre os anéis aromáticos do CIP. (c) Visualização do Empacotamento do CIP-NO₃.

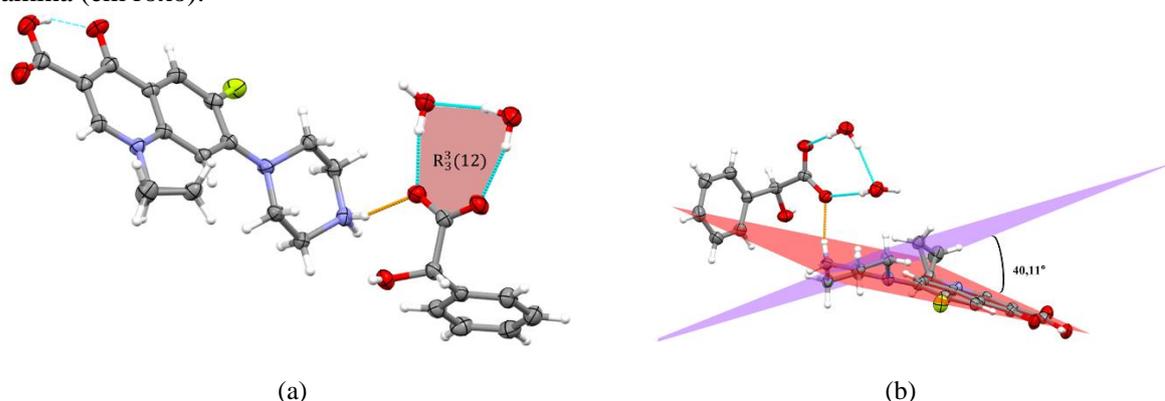


Fonte: Autor

5.4.2 Mandelato de Ciprofloxacino (CIP DL-Mand).

O CIP DL-Mand cristalizou-se no sistema monoclinico no grupo espacial $P2_1/c$ (Tabela 5). Neste sal, ocorre na sua ASU a presença de um cátion CIP^+ que interage com um ânion de DL-Mand através da transferência do próton da carboxila do ácido para o anel piperazina do IFA, e duas moléculas de água, formando um Sinton do tipo $R_3^3(12)$ conforme a Figura 38 (a). Há a presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular no cátion de CIP, no qual o grupamento ácido interage com a acetona por meio de uma ligação do tipo $OH \cdots O$. O anel piperazina do IFA apresenta-se em uma conformação do tipo cadeira, em que este grupamento está orientado em $40,11^\circ$ com relação a parte principal do IFA, conforme a Figura 38 (b).

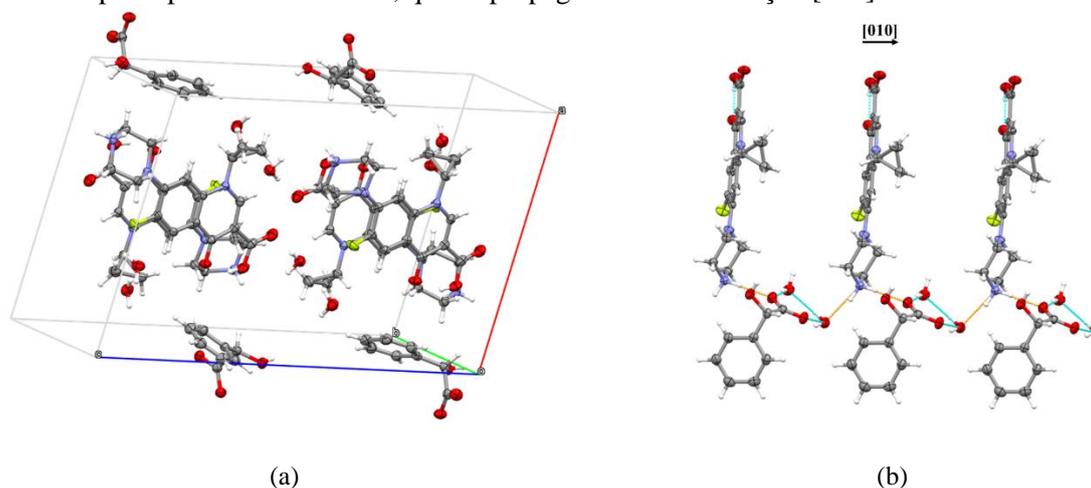
Figura 38 – a) ASU do sal de CIP DL-Mand, com a presença de duas moléculas de água formando um sinton do tipo $R_3^3(12)$. b) Visualização do plano principal do IFA (em vermelho) em relação ao grupo amina (em roxo).



Fonte: Autor

A cela unitária do CIP DL-Mand é composta por 4 ASU, em que os pares centrossimétricos de CIP^+ são relacionados por ligações do tipo $\pi \cdots \pi$, como mostra a Figura 39 (a). É identificável o motif principal do sal de CIP DL-Mand, onde apresenta-se como uma cadeia 1D ao longo de [010], no qual ocorre as interações entre os cátions através das moléculas de água, conforme a Figura 39 (b).

Figura 39 – a) Cella unitária do CIP DL-Mand, onde há a presença de 4 ASU ($Z = 4$). b) Visualização do motif principal 1D da estrutura, que se propaga através da direção [010].

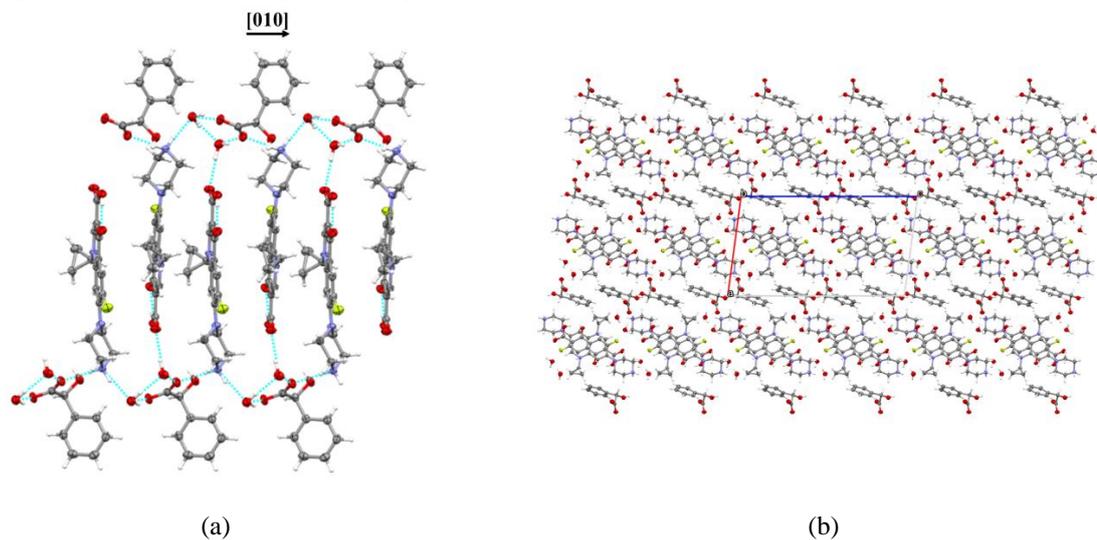


Fonte: Autor

Duas cadeias de motif's 1D se juntam através de ligações do tipo $\pi \cdots \pi$ com uma distância de aproximadamente 4,284 Å entre os grupos aromáticos adjacentes de CIP^+ formando assim um motif estrutural do tipo coluna (Figura 40(a)). A união dos motif's estruturais resulta em um empacotamento coeso e sem a presença de corredores hidrofílicos/polares suscetíveis a solventes, porém, há a presença de água na estrutura (Figura

40(b)), o que impactará diretamente nas propriedades físico-químicas do material, sendo o principal a solubilidade.

Figura 40 – a) Visualização da interação do tipo $\pi \cdots \pi$ entre os motif's 1D, formando uma coluna na direção [010]. b) Visualização do empacotamento cristalino do sal de CIP DL-Mand.

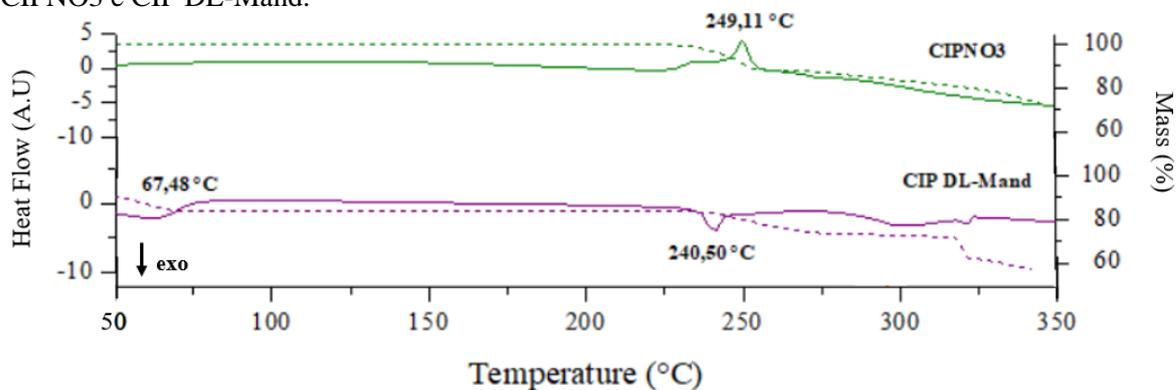


Fonte: Autor

5.5 Análises Térmicas.

O Comportamento térmico dos sais de CIPNO3 e CIP DL-Mand foram analisados por uma combinação das análises Calorimetria Exploratória de Varredura (DSC) e Análises Termogravimétricas (TGA). As curvas obtidas de DSC e TGA estão expostas na Figura 41.

Figura 41 – Análises Térmicas de DSC (linha contínua) e TGA (linha tracejada) para os sais de CIPNO3 e CIP DL-Mand.



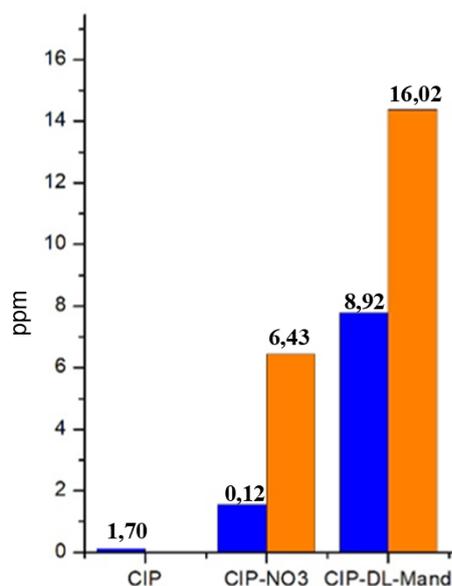
Fonte: Autor

Note que o sal de CIPNO₃ é estável até 249,11°C, onde sua curva exibe um pico endotérmico, onde ocorre a degradação contínua do sal (Figura 41). Já para o sal de CIP DL-Mand, ocorre um processo de desidratação em 67,48 °C, em que ocorre um evento exotérmico juntamente a uma perda de massa. Este sal é estável até 240,50 °C, onde ocorre um evento exotérmico decorrido da degradação da amostra. Comparando os sais aqui apresentados, é correto afirmar que o CIPNO₃ é o mais estável termicamente.

5.6 Testes de Solubilidade.

As análises de solubilidade foram feitas, em meio aquoso e ácido, para os sais de CIPNO₃ e CIP DL-Mand. Os resultados obtidos estão apresentados na Figura 42.

Figura 42 – Análises de solubilidade feitas em meio ácido (pH 2, barra laranja) e em meio aquoso (barra azul), para os sais de CIPNO₃ e CIP DL-Mand.



Fonte: Autor

Nota-se pela Figura 42 que o sal de CIP DL-Mand é o mais solúvel em meio aquoso e em meio ácido, quando comparado ao CIPNO₃. Ambos os sais possuem solubilidade significativa quando comparados ao CIP na forma neutra, e isto pode decorrer da presença de corredores polares e moléculas de água nas estruturas.

6 Conclusões.

Neste trabalho foram obtidos dois novos sais de Ciprofloxacino: CIPNO3 e CIP DL-Mand. Estes foram caracterizados via DRXM, DSC e TGA, e, testes de solubilidade. Foi-se concluído as limitações da técnica, na qual o cristal terá que apresentar dimensões na ordem de 1 mm, e que exiba morfologia, homogeneidade e pureza. As análises de DRX demonstram que o estado sólido dos sais impacta diretamente em suas propriedades físico-químicas, no qual percebe-se uma relação direta entre maior solubilidade e a presença de corredores polares e/ou água em sua estrutura. As análises térmicas constatam que o sal de CIPNO3 é o mais estável termicamente, ocorrendo sua degradação em 249,11 °C, enquanto para o CIP DL-Mand, ocorre a desidratação em 67,48 °C e sua degradação em 240,50 °C. Segundo os testes de solubilidade, percebe-se que ambos os sais apresentam uma maior solubilidade em meio aquoso e em meio ácido quando comparados ao CIP em sua forma pura. O CIP DL-Mand é o sal que apresentou maior solubilidade em ambos os meios. Visando testes biológicos, conclui-se que os sais aqui reportados constituem novos fármacos a sanar a problemática da solubilidade do Ciprofloxacino.

7 Referências.

- [1] A.P. Ball, J.G. Bartlett, W.A. Craig, G.L. Drusano, D. Felmingham, J.A. Garau, K.P. Klugman, D.E. Low, L.A. Mandell, E. Rubinstein, G.S. Tillotson, Future Trends in Antimicrobial Chemotherapy: Expert Opinion on the 43rd ICAAC, *Journal of Chemotherapy* 16 (2004) 419–436. <https://doi.org/10.1179/joc.2004.16.5.419>.
- [2] A.J. Alanis, Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era?, *Arch Med Res* 36 (2005) 697–705. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.06.009>.
- [3] M.J. Blaser, Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome, *Science* (1979) 352 (2016) 544–545. <https://doi.org/10.1126/science.aad9358>.
- [4] D.M. Livermore, The need for new antibiotics, *Clinical Microbiology and Infection* 10 (2004) 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1465-0691.2004.1004.x>.
- [5] T.F. Durand-Reville, A.A. Miller, J.P. O'Donnell, X. Wu, M.A. Sylvester, S. Guler, R. Iyer, A.B. Shapiro, N.M. Carter, C. Velez-Vega, S.H. Moussa, S.M. McLeod, A. Chen, A.M. Tanudra, J. Zhang, J. Comita-Prevoir, J.A. Romero, H. Huynh, A.D. Ferguson, P.S. Horanyi, S.J. Mayclin, H.S. Heine, G.L. Drusano, J.E. Cummings, R.A. Slayden, R.A. Tommasi, Rational design of a new antibiotic class for drug-resistant infections, *Nature* 597 (2021) 698–702. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03899-0>.
- [6] H. Mesallati, D. Conroy, S. Hudson, L. Tajber, Preparation and characterization of amorphous ciprofloxacin-amino acid salts, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 121 (2017) 73–89. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.09.009>.
- [7] A.O. Surov, A.N. Manin, A.P. Voronin, K. V. Drozd, A.A. Simagina, A. V. Churakov, G.L. Perlovich, Pharmaceutical salts of ciprofloxacin with dicarboxylic acids, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 77 (2015) 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.06.004>.
- [8] S. Mahapatra, K.N. Venugopala, T.N. Guru Row, A Device to Crystallize Organic Solids: Structure of Ciprofloxacin, Midazolam, and Ofloxacin as Targets, *Cryst Growth Des* 10 (2010) 1866–1870. <https://doi.org/10.1021/cg901565q>.
- [9] R. Davis, A. Markham, J.A. Balfour, Ciprofloxacin, *Drugs* 51 (1996) 1019–1074. <https://doi.org/10.2165/00003495-199651060-00010>.

- [10] D.M. Campoli-Richards, J.P. Monk, A. Price, P. Benfield, P.A. Todd, A. Ward, Ciprofloxacin, *Drugs* 35 (1988) 373–447. <https://doi.org/10.2165/00003495-198835040-00003>.
- [11] D. Vasudevan, G.L. Bruland, B.S. Torrance, V.G. Upchurch, A.A. MacKay, pH-dependent ciprofloxacin sorption to soils: Interaction mechanisms and soil factors influencing sorption, *Geoderma* 151 (2009) 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.geoderma.2009.03.007>.
- [12] A. Islam, J. Li, M. Pervaiz, Z. Lu, M. Sain, L. Chen, X. Ouyang, Zwitterions for Organic/Perovskite Solar Cells, Light-Emitting Devices, and Lithium Ion Batteries: Recent Progress and Perspectives, *Adv Energy Mater* 9 (2019). <https://doi.org/10.1002/aenm.201803354>.
- [13] M. Yoshizawa-Fujita, H. Ohno, Applications of Zwitterions and Zwitterionic Polymers for Li-Ion Batteries, *The Chemical Record* 23 (2023). <https://doi.org/10.1002/tcr.202200287>.
- [14] G.A. Stephenson, A. Aburub, T.A. Woods, Physical Stability of Salts of Weak Bases in the Solid-State, *J Pharm Sci* 100 (2011) 1607–1617. <https://doi.org/10.1002/jps.22405>.
- [15] A.O. Surov, N.A. Vasilev, A.P. Voronin, A. V. Churakov, F. Emmerling, G.L. Perlovich, Ciprofloxacin salts with benzoic acid derivatives: structural aspects, solid-state properties and solubility performance, *CrystEngComm* 22 (2020) 4238–4249. <https://doi.org/10.1039/D0CE00514B>.
- [16] J.S. Reddy, S.V. Ganesh, R. Nagalapalli, R. Dandela, K.A. Solomon, K.A. Kumar, N.R. Goud, A. Nangia, Fluoroquinolone salts with carboxylic acids, *J Pharm Sci* 100 (2011) 3160–3176. <https://doi.org/10.1002/jps.22537>.
- [17] C. Florindo, A. Costa, C. Matos, S.L. Nunes, A.N. Matias, C.M.M. Duarte, L.P.N. Rebelo, L.C. Branco, I.M. Marrucho, Novel organic salts based on fluoroquinolone drugs: Synthesis, bioavailability and toxicological profiles, *Int J Pharm* 469 (2014) 179–189. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.034>.

- [18] N. Blagden, M. de Matas, P.T. Gavan, P. York, Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates, *Adv Drug Deliv Rev* 59 (2007) 617–630. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.011>.
- [19] J.M. SASAKI, L. Bleicher, INTRODUÇÃO À DIFRAÇÃO DE RAIOS-X EM CRISTAIS, (n.d.).
- [20] R. Diniz, J.T.J. Freitas, L.F. Diniz, Aplicação da difração de raios X por monocristais na caracterização de insumos farmacêuticos ativos, *Journal of Experimental Techniques and Instrumentation* 4 (2021) 92–129. <https://doi.org/10.30609/jeti.v4i03.13040>.
- [21] G.H. Stout, X-RAY STRUCTURE DETERMINATION: A PRACTICAL GUIDE - Second Edition, n.d.
- [22] M. Ladd, R. Palmer, Structure Determination by X-ray Crystallography Analysis by X-rays and Neutrons Fifth Edition, n.d.
- [23] C. Hammond, Hammond - The basics of crystallography and diffraction (C Hammond) (Z-Library), n.d.
- [24] Carmelo. Giacovazzo, Fundamentals of crystallography, International Union of Crystallography, 19981992.
- [25] C. Kittel, Introduction to Solid State Physics Charles Kittel, 2005.
- [26] J.M. Thomas, The birth of X-ray crystallography, *Nature* 491 (2012) 186–187. <https://doi.org/10.1038/491186a>.
- [27] W.H. Bragg, W.L. Bragg, The reflection of X-rays by crystals, *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character* 88 (1913) 428–438. <https://doi.org/10.1098/rspa.1913.0040>.
- [28] D.J. Griffiths, D.F. Schroeter, Introduction to Quantum Mechanics, Third, 2018.
- [29] H.M. Nussenzveig, Curso de Física Basica Vol 2, n.d.
- [30] G.-C. Wang, T.-M. Lu, Crystal Lattices and Reciprocal Lattices, in: RHEED Transmission Mode and Pole Figures, Springer New York, New York, NY, 2014: pp. 7–22. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9287-0_2.

- [31] P.F. Fewster, Reciprocal Space Mapping, in: 1996: pp. 269–288. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5879-8_19.
- [32] P.F. Fewster, Reciprocal space mapping, *Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences* 22 (1997) 69–110. <https://doi.org/10.1080/10408439708241259>.
- [33] A.J. Blake, W. Clegg, J.M. Cole, J.S.O. Evans, Peter. Main, Simon. Parsons, D.J. Watkin, *Crystal Structure Analysis: Principles and Practice (International Union of Crystallography)*, n.d.
- [34] S.K. Chatterjee, *Crystallography and the World of Symmetry*, n.d.
- [35] Y. Waseda, E. Matsubara, K. Shinoda, *X-Ray Diffraction Crystallography X-Ray Diffraction Crystallography Introduction, Examples and Solved Problems*, n.d.
- [36] *INTERNATIONAL TABLES FOR CRYSTALLOGRAPHY*, n.d.
- [37] D.L. Dorset, *Structural Electron Crystallography*, Springer US, 1995. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-6621-9>.
- [38] P. de S.C. Júnior, *CHALCOAS METOXILADAS BIOATIVAS: CRISTALIZAÇÃO, ESTRUTURA E ARRANJO SUPRAMOLECULAR*, 2012.
- [39] S.C.. Wallwork, *Introduction to the calculaton of structure factors*, University College Cardiff Press, 1980.
- [40] B.E. Warren, *X-ray Diffraction*, n.d. <http://archive.org/details/xraydiffractionOOwarr>.
- [41] Eugene Butkov, *Mathematical Physics*, 1968.
- [42] G.B. Arfken, *Física Matemática Métodos Matemáticos para Engenharia e Física*, (n.d.).
- [43] G.S. Girolami, *X-Ray Crystallography*, California, 1956.
- [44] Bruker, SAINT. Bruker AXS Inc., (2012).
- [45] SHELDRIK, a GM. SADABS, (1996).
- [46] O. V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program, *J Appl Crystallogr* 42 (2009) 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.

- [47] J.P. Glusker, M. Lewis, M. Rossi, *Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists*, n.d.
- [48] P. Müller, R.H.-I.A.L. Spek, T.R.S.M.R. Sawaya, *Crystal Structure Refinement. A Crystallographer's Guide to SHELXL*, Oxford University Press Inc., New York, 2006.
- [49] P. Muller, Practical suggestions for better crystal structures, *Crystallogr Rev* 15 (2009) 57–83. <https://doi.org/10.1080/08893110802547240>.
- [50] P. Müller, R. Herbst-Irmer, A.L. Spek, T.R. Schneider, M.R. Sawaya, *Crystal Structure Refinement - A Crystallographer's Guide to SHELXL*, 1st ed., OXFORD University Press, New York, 2006.