



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

OBTENCIÓN DE UN
COCRISTAL FARMACÉUTICO
DE CIPROFLOXACINA Y
ÁCIDO ASCÓRBICO CON
PROYECCIÓN HACIA LA
OPTIMIZACIÓN DE SUS
PROPIEDADES
BIOFARMACÉUTICAS

TESINA

PARA OBTENER EL TÍTULO ACADÉMICO DE

FARMACÉUTICO

ALUMNO

VALENTÍN SOSA

ID: 190446

DIRECTORA: DRA. GRACIELA PINTO VITORINO

Agradecimientos

El mayor de los agradecimientos es para mis padres, por haberme apoyado incondicionalmente en estudiar lo que quería y por haberme dado la posibilidad de mudarme solo a Buenos Aires para cumplir ese sueño. Gracias por su sacrificio constante y por no haber permitido que nunca me faltara nada; este trabajo, en gran parte, es de ustedes también.

A mis amigas y amigos, gracias por estar siempre presentes. Me siento profundamente agradecido por las amistades que me regalaron esta carrera y esta Universidad.

Agradezco especialmente a mi directora de tesina, la Dra. Graciela Pinto Vitorino, quien estuvo presente no solo para guiarme en este trabajo, sino también a lo largo de todo mi trayecto universitario (dos carreras universitarias aguantándome y dos tesinas de grado cargadas al hombro). Gracias por tu enorme ayuda para hacer esta idea realidad.

Finalmente, quiero agradecer a Nancy Radicich, directora de carrera, por estar ayudarme y estar presente desde la homologación de mis primeras materias de Farmacia, por impulsarnos y facilitarnos asistir a congresos y por hacernos partícipes de tantas actividades extracurriculares. Gracias por tu buena energía de siempre, y por la paciencia y el apoyo brindado durante todos estos años.

Resumen

La ciprofloxacina (CIP) es un antibiótico fluoroquinolónico cuya baja solubilidad acuosa en su forma zwitteriónica puede limitar su desempeño biofarmacéutico. En este contexto, los cocristales farmacéuticos, formas sólidas cristalinas compuestas por dos o más componentes que se encuentran en la misma red interaccionando entre sí mediante interacciones no covalentes (enlace puente hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, interacciones π - π), representan una estrategia promisoría para modificar las propiedades fisicoquímicas de un principio activo sin alterar su estructura química. El objetivo de este trabajo fue obtener y caracterizar potenciales cocristales de CIP con ácido ascórbico (AA) mediante dos metodologías: molienda en seco y molienda asistida por acetonitrilo. Las muestras obtenidas se caracterizaron mediante determinación del punto de fusión y espectroscopía infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR). La muestra obtenida por molienda en seco (CoC CIP-AA) presentó un marcado descenso en su intervalo de fusión (153,1–163,7 °C) respecto de los componentes puros, junto con modificaciones espectroscópicas compatibles con la formación de nuevas interacciones intermoleculares, sugiriendo la obtención de una nueva fase sólida. En cambio, la muestra obtenida mediante molienda asistida por acetonitrilo, mostró un rango de fusión amplio y resultados discordantes entre las técnicas empleadas, indicando una posible conversión cristalina incompleta. En conjunto, los resultados señalan que, bajo las condiciones estudiadas, la molienda en seco constituye la estrategia más prometedora para la obtención de potenciales cocristales CIP-AA. No obstante, serán necesarias técnicas complementarias, como difracción de rayos X de polvos (PXRD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC), además de estudios de disolución, para confirmar la naturaleza cristalina y evaluar el desempeño biofarmacéutico del sistema desarrollado.

Contenido

Marco teórico	6
El desafío actual	6
Sistema de Bioclasificación Farmacéutica (BCS)	6
Alternativas a los problemas de solubilidad.....	9
Cocristales farmacéuticos	10
Propiedades de los cocristales farmacéuticos	12
Diseño y obtención de cocristales	16
Química supramolecular e Ingeniería de cristales	16
El mecanismo de cocrystalización	16
Coformador.....	17
Técnicas de obtención.....	18
Caracterización de cocristales farmacéuticos	25
Difracción de rayos X (XRD).....	25
Espectroscopía Infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)	27
Análisis Térmico	29
Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	29
Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)	30
Propiedades biofarmacéuticas	30
Marco regulatorio y propiedad intelectual	31
Desarrollo de cocrystal farmacéutico basado en ciprofloxacina-ácido ascórbico	33
Ciprofloxacina	33
Ácido ascórbico	36
Fundamento de la cocrystalización	37
Objetivos	40

Objetivo general.....	40
Objetivos específicos	40
<i>Materiales y métodos</i>	41
Materiales.....	41
Obtención del cocrystal	41
Determinación del punto de fusión	42
Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)	42
<i>Resultados</i>	43
Obtención del cocrystal	43
Determinación del punto de fusión	43
FTIR	44
<i>Discusiones</i>	47
Punto de fusión.....	47
FTIR	48
<i>Conclusiones</i>	51
<i>Bibliografía</i>	53

Listado de Figuras

Figura 1. Diferencias estructurales entre los principales sistemas cristalinos empleados en la industria.

Figura 2. Composición estructural de los cocristales farmacéuticos.

Figura 3. Concentración plasmática media de apixabán comercial (curva negra) y cocrystal apixabán-ácido oxálico (curva roja) en función del tiempo tras una administración oral en perros beagle machos. Tomado de Chen et al., 2016.

Figura 4. Curva de concentración plasmática vs tiempo de un cocrystal meloxicam-ácido acetilsalicílico (curva roja) y meloxicam (curva azul). Tomado de Cheney et al., 2011.

Figura 5. Interacciones entre homosintones (a) y heterosintones (b) supramoleculares.

Figura 6. Redes de Bravais (tomado de Askeland, 2012).

Figura 7. Principales técnicas de cocrystalización reportadas en bibliografía actual.

Figura 8. Resultados del ensayo de PXRD. Tomado de Ma et al., 2022.

Figura 9. Espectros FTIR de muestras del estudio de Dutt et al., 2020.

Figura 10. Estructura base de quinolonas. Tomado de Pham et al. (2019).

Figura 11. Estructura química de CIP aniónica (CIP ⁻), catiónica (CIP ⁺) y zwitteriónica (CIP (z)).

Figura 12. Estructuras químicas de (a) Ciprofloxacina y (b) Ácido ascórbico.

Figura 13. Combinación CIP-AA en mezcla hidroalcohólica 50 % con agitación durante 1 hora.

Figura 14. Espectro FTIR de AA.

Figura 15. Espectro FTIR de CIP.

Figura 16. Espectro FTIR de CoC CIP-AA.

Figura 17. Espectro FTIR de CoC CIP-AA-ACN.

Figura 18. Espectro FTIR de MF.

Figura 19. Comparación de los espectros FTIR de las muestras analizadas. De arriba hacia abajo: AA; CIP; MF; CoC CIP-AA-ACN; CoC CIP-AA.

Listado de Tablas

Tabla 1. Clases del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

Tabla 2. Algunas de las aproximaciones utilizadas para predecir la formación de cocristales.

Tabla 3. Clasificación de las quinolonas.

Tabla 4. Resultados de la determinación del punto de fusión de las muestras ensayadas.

Tabla 5. Señales características del espectro FTIR de CIP reportadas en bibliografía. Adaptado de Sahoo et al., 2011.

Tabla 6. Señales características del espectro FTIR de AA reportadas en bibliografía. Adaptado de Yohannan Panicker et al., 2006.

Marco teórico

El desafío actual

Es sabido que la industria farmacéutica destina anualmente recursos económicos masivos a la búsqueda de nuevas entidades químicas con actividades terapéuticas prometedoras (Federación Internacional de la Industria Farmacéutica). Históricamente, el enfoque del diseño de nuevos fármacos se ha centrado en la optimización de la afinidad y selectividad de la molécula por su diana biológica. No obstante, la eficacia demostrada en ensayos *in vitro* no garantiza el éxito clínico si, tras su administración a un organismo complejo, la molécula no logra superar las barreras de absorción iniciales. Este problema se evidencia críticamente en las formas farmacéuticas sólidas, administradas por vía oral. El éxito de un tratamiento depende de que el principio activo alcance una concentración plasmática efectiva para llegar al sitio de acción, lo cual requiere que el fármaco logre disolverse completamente en los fluidos corporales. Es aquí donde reside uno de los mayores desafíos actuales de la industria: la manipulación de las propiedades fisicoquímicas de fármacos en el estado sólido.

La vía de administración oral representa el estándar de oro en la terapéutica actual, siendo una opción preferida tanto por la industria farmacéutica como por los pacientes, debido a su carácter no invasivo (conveniencia), bajo costo de producción, seguridad y elevada tasa de adherencia al tratamiento (Goodman & Gilman, 2019). No obstante, como se mencionó previamente, el diseño de formas farmacéuticas sólidas (como las cápsulas y los comprimidos) enfrenta una barrera crítica: la limitada solubilidad acuosa de los principios activos.

El perfil farmacocinético de un medicamento está significativamente influenciado por sus propiedades fisicoquímicas como *solubilidad*, *disolución*, *estabilidad*, *fluidez del polvo*, *higroscopicidad* y *compatibilidad* (Cerreia Vioglio et al., 2017). Refiriendo a las formas farmacéuticas sólidas, su absorción en el tracto gastrointestinal está fuertemente ligada a dos propiedades: solubilidad y permeabilidad. Los números actuales demuestran que el 40 % de los principios activos ya comercializados y aproximadamente un 90 % de las nuevas entidades químicas recientemente desarrolladas se encuentran dentro de las clases II y IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), comprometiendo la biodisponibilidad y en consecuencia la eficacia terapéutica (Pantwalawalkar et al., 2025).

Sistema de Bioclasificación Farmacéutica (BCS)

En el año 1995, el profesor Amidon de la Universidad de Michigan (Estados Unidos) y colaboradores, propusieron un esquema de clasificación de principios activos, correlacionando la disolución de los mismos *in vitro* con la biodisponibilidad *in vivo*, considerando que la disolución

y la permeabilidad gastrointestinal de los mismos son los parámetros fundamentales que controlan la tasa y el alcance de la absorción.

La solubilidad es un parámetro sencillo de medir, pero conceptualmente su uso suele ser diferente según el enfoque científico que se le brinde. En términos generales, la solubilidad se define como la máxima cantidad de sustancia que puede disolverse en un solvente dado a determinada temperatura. Más específicamente, la solubilidad puede definirse dependiendo del medio donde se encuentre dicha sustancia: tamponado, no tamponado e intrínseca. Otra forma de expresarla es como solubilidad termodinámica, velocidad de disolución (parámetro cinético) o solubilidad intrínseca (Karagianni et al., 2018). Dentro de las categorías mencionadas, la solubilidad termodinámica se considera la verdadera solubilidad de un compuesto y el “estándar de oro” para la investigación y el desarrollo. Esta representa la solubilidad de saturación de un compuesto en equilibrio con un exceso de sustancia no disuelta al final del proceso de disolución (Alsenz & Kansy, 2007). Lo importante a destacar, es que la solubilidad de un fármaco condiciona significativamente su actividad terapéutica. Diversos factores (tanto del compuesto como experimentales) pueden influir en ella, incluyendo polaridad del fármaco, pureza del solvente, tamaño de partícula, temperatura, velocidad de agitación, entre otras.

Por otra parte, la permeabilidad está relacionada a la membrana celular y refiere a la capacidad que tiene la misma para permitir que las sustancias pasen hacia adentro y hacia afuera de la célula. En el caso de los fármacos administrados por vía oral, una permeabilidad adecuada de las membranas gastrointestinales constituye un requisito fundamental para una absorción óptima y una distribución sistémica significativa (Tupe et al., 2023).

Para el desarrollo del hoy reconocido Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), se empleó un modelo de transporte y resultados de ensayos de permeabilidad humana con el fin de estimar la absorción de diferentes fármacos *in vivo*. Hoy en día este enfoque ilustra la importancia primordial de la solubilidad y la permeabilidad en la absorción de los principios activos. Así, surgieron cuatro categorías en las que se engloban a los diferentes fármacos, mostradas en la Tabla 1.

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Comentarios	Ejemplos
I	Alta	Alta	Estos fármacos son bien absorbidos en el tracto gastrointestinal, aunque la biodisponibilidad puede ser modificada por el efecto del metabolismo de primer paso hepático. El paso limitante en la velocidad de absorción es la disolución del fármaco o el vaciado gástrico si la disolución es muy rápida. La mayoría de fármacos de este grupo posee comportamiento anfifílico.	▪ Ácido acetilsalicílico. ▪ Diazepam. ▪ Propranolol. ▪ Sertralina.
II	Baja	Alta	En esta clase, la disolución del fármaco <i>in vivo</i> es el paso limitante que controla la velocidad de absorción (excepto a una dosis inicial muy alta). La absorción suele ser más lenta que para la Clase I. Se consideran fármacos lipofílicos.	➔ Atorvastatina. ➔ Clobazam. ➔ Ezetimibe. ➔ Ibuprofeno.
III	Alta	Baja	En estos fármacos -de tipo hidrofílicos-, la permeabilidad es limitante en su absorción. La velocidad y el alcance de absorción pueden presentar una variabilidad considerable. Sin embargo, en el caso de una disolución rápida, dicha variabilidad se atribuye a diferentes factores (tránsito gastrointestinal variable, contenido luminal y permeabilidad de la membrana en el sitio de absorción, entre otros).	○ Aciclovir. ○ Clorpromazina. ○ Gabapentina. ○ Pantoprazol.
IV	Baja	Baja	Esta clase de fármacos presenta problemas significativos para una administración oral efectiva. En general presentan características hidrofóbicas.	• Aripiprazol. • Ciprofloxacina. • Norfloxacina. • Sulfadiazina.

Tabla 1. Clases del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

Alternativas a los problemas de solubilidad

Un punto importante para el desarrollo de fármacos es determinar qué forma sólida del ingrediente farmacéutico activo (IFA o API -por sus siglas en inglés-) debe seleccionarse para avanzar en asuntos de formulación y ensayos clínicos.

Teniendo en cuenta el BCS, los fármacos de las Clases II y IV presentan baja solubilidad y en consecuencia menor biodisponibilidad. Para solventar estos problemas, se han probado diferentes alternativas para la administración de estos principios activos, como diferentes sistemas transportadores de fármacos: formación de emulsiones, micelas, liposomas y hasta nanopartículas (Bhalani et al., 2022). No obstante, si bien estas alternativas muestran ventajas considerables para mejorar la biodisponibilidad de algunos fármacos, también han presentado diversas desventajas. Por ejemplo, en el caso de la producción de micelas, varios trabajos revelan que luego de su administración vía oral, las mismas se desintegran y se vuelven inestables por debajo de la concentración micelar crítica, aportando una baja carga del fármaco (Williams et al., 2013). En el caso de las nanopartículas se pueden encontrar desafíos en la biocompatibilidad y seguridad de los portadores poliméricos, ya que puede haber acumulación tisular significativa de nanopartículas no biodegradables que causen toxicidad (Merisko-Liversidge & Liversidge, 2008). Para los liposomas (al igual que el resto de los sistemas nombrados), los problemas están centrados en la optimización de los parámetros del proceso de producción y escala hacia un producto viable (Ahn & Park, 2016).

Además de estos métodos modernos expuestos, existen otros enfoques que podrían clasificarse como “convencionales”, que implican el empleo de diversos sistemas cristalinos utilizados históricamente para optimizar la solubilidad y otras propiedades fisicoquímicas de los principios activos. Entre estos métodos se encuentran:

- X *Formación de sales.* Las sales son formas sólidas cristalinas que se obtienen por la transferencia de protones entre un fármaco ionizable (ácido o base) y un contraión adecuado. Se caracterizan por la presencia de un enlace iónico y solo se forman si el fármaco o el contraión pueden transferir o aceptar un protón ($\Delta pK_a > 3$), por lo que las moléculas neutras no las pueden formar. La formación de sales es la técnica actual más utilizada para mejorar la solubilidad de algunos principios activos (Joshi & Roy Choudhury, 2018).
- X *Formación de solvatos.* Los solvatos son sistemas cristalinos donde las moléculas de solvente (etanol, metanol, etc.) se incorporan en la red cristalina del fármaco. Estos se distinguen por presentar interacciones no covalentes y, además, la presencia del solvente cambia la estabilidad, solubilidad, etc., ya que al perderse o intercambiarse

puede cambiar la identidad y propiedades del sistema, incluso también el efecto terapéutico (lo que representa una desventaja). En el caso de que el solvente sea agua se denominan -también- hidratos.

X *Polimorfos*. Se pueden definir como polimorfos a diferentes sistemas cristalinos del mismo compuesto químico puro, con la misma composición molecular, pero con distinta organización espacial. En ellos hay un cambio en el empaquetamiento que produce cambios apreciables en propiedades como el punto de fusión, la densidad, la biodisponibilidad, etc. Sus desventajas radican en que no todos los fármacos presentan polimorfismo y, además, durante el almacenamiento de los principios activos, los mismos pueden sufrir interconversiones que modifiquen las propiedades de estos sistemas. La existencia de polimorfismos en la industria farmacéutica es un tema delicado, ya que han aparecido numerosos inconvenientes a lo largo de la historia. Un ejemplo se dio en 1998, cuando el laboratorio Abbott debió retirar del mercado el antirretroviral Ritonavir (Norvir®) tras descubrir una nueva forma polimórfica (Forma II) más estable pero mucho menos soluble que la originalmente comercializada (Forma I). Esta nueva forma cristalina apareció espontáneamente durante la producción y contaminó toda la línea, haciendo que no se liberara y absorbiera adecuadamente el fármaco y provocando fallos terapéuticos en pacientes portadores del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

En la Figura 1 se presentan las diferencias estructurales entre estos sistemas cristalinos expuestos.

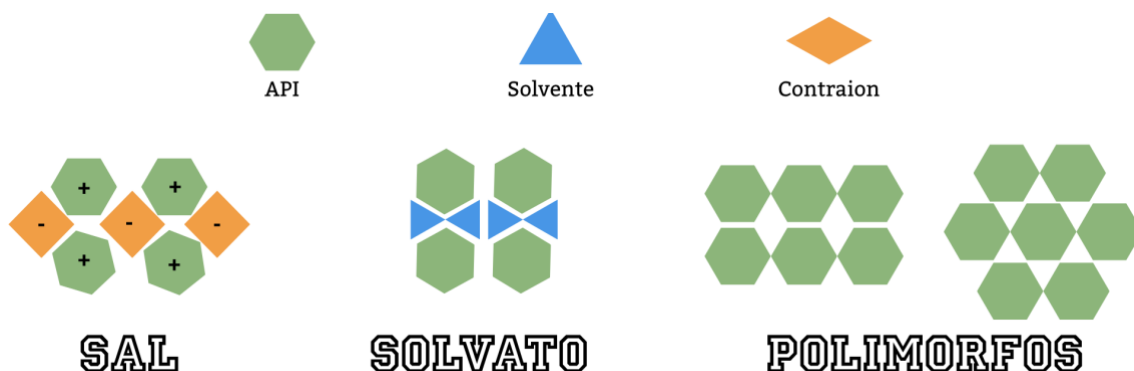


Figura 1. Diferencias estructurales entre los principales sistemas cristalinos empleados en la industria.

Cocristales farmacéuticos

Con estos inconvenientes en vista, durante la última década la ciencia ha tratado de responder a los problemas de solubilidad y así es como surgieron los cocristales farmacéuticos.

Las propiedades de las sustancias en el estado sólido, están fuertemente determinadas por la estructura cristalina, por lo que -como se ha mencionado anteriormente-, un cambio en

ella que introduzca otras moléculas en esa red cristalina, produce un cambio en las propiedades del estado sólido sin alterar la identidad química de la molécula original. En este contexto, la cocrystalización se presenta como una estrategia para modificar las propiedades de un sólido cristalino mediante la incorporación de componentes adicionales en la estructura cristalina a través de interacciones no covalentes (Kumar Bandaru et al., 2021).

Un cocrystal farmacéutico puede definirse como una forma sólida cristalina, compuesta por dos o más componentes que se encuentran en la misma red interaccionando entre sí por interacciones no covalentes (enlace puente hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, interacciones π - π) (Stoler & Warner, 2015). Uno de los componentes es el *principio activo* (IFA) y el otro se denomina *coformador*, los cuales se deben hallar en una proporción estequiométrica definida entre sí (Kuminek et al., 2016).

El éxito de los cocrystalos según Kumar Bandaru et al. (2021) se atribuye a dos razones principales: el fácil alcance de su diseño (al encontrar una amplia variedad de coformadores) y a la capacidad que poseen para alterar las propiedades del estado sólido de los principios activos sin afectar su actividad terapéutica (lo cual los diferencia y pone en ventaja respecto de los sistemas cristalinos previamente mencionados: solvatos, hidratos y polimorfos).

Otro punto importante de los cocrystalos farmacéuticos, es que han llamado la atención en la investigación ecológica y sostenible (Chettri et al., 2024), ya que se emplean sistemas de disolventes ecológicos y materiales renovables, promoviendo métodos de síntesis amigables con el medioambiente y una forma sustentable de mejorar la biodisponibilidad y varias propiedades fisicoquímicas que se detallarán más adelante.

El descubrimiento del primer cocrystal se atribuye a Friedrich Wöhler en el año 1844, quien se dedicaba al estudio de las quinonas (Wöhler, 1844). Si bien la estructura en profundidad no pudo ser elucidada debido a la falta de tecnología en la época, fue en 1958 cuando se publicó su estructura completa e interacciones moleculares. Este cocrystal, consistía en una combinación 1:1 quinona:hidroquinona y fue denominado “quinohidrona”. El primer cocrystal patentado bajo la denominación CH 187826 (1937) de Hoffmann-La Roche, describe la obtención de la Piritildiona ($C_9H_{13}NO_2$), compuesto posteriormente utilizado para producir uno de los primeros complejos moleculares comercializados en formulaciones como el Saridon®. A lo largo de los años posteriores se registraron algunos avances limitados, hasta que, en el año 2003, Desiraju consolidó el debate en torno al tema, dando inicio a su investigación en profundidad (Desiraju, 2003).

En la Figura 2 se muestra gráficamente la formación de cocrystalos farmacéuticos y su composición estructural.

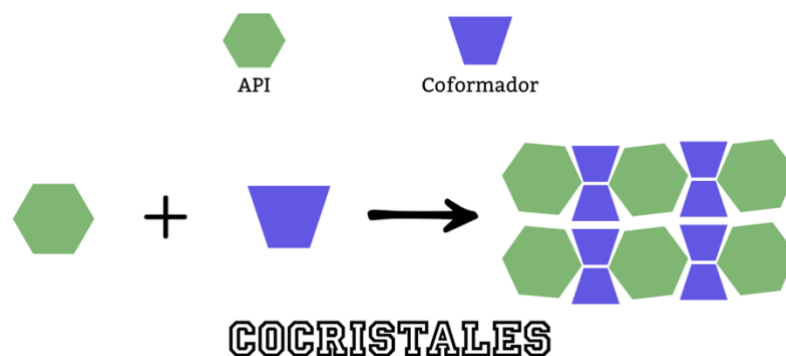


Figura 2. Composición estructural de los cocristales farmacéuticos.

Propiedades de los cocristales farmacéuticos

Las propiedades fisicoquímicas de los IFAs tienen una gran importancia en la terapéutica. La cocrystalización de fármacos se presenta como una estrategia para optimizar estas propiedades, brindando ventajas significativas en comparación con la forma cristalina original. Las características del producto final se ven fuertemente influenciadas por las propiedades inherentes al IFA, el coformador seleccionado, las interacciones moleculares establecidas y el método de síntesis empleado.

A continuación, se discuten algunas de las propiedades de los fármacos que pueden ser modificadas mediante cocrystalización.

Punto de fusión

La determinación del punto de fusión es empleada como criterio de identificación y pureza para diversas sustancias sólidas al ver en qué temperatura o rango se funden. En general, varios trabajos demuestran relación entre los puntos de fusión y los cocristales: la utilización de coformadores de alto punto de fusión permite obtener cocristales con mayor punto de fusión y viceversa (Stanton & Bak, 2008). Para los IFAs termolábiles, esto puede suponer una mejora, aunque es importante tener en cuenta que aumentos en los puntos de fusión pueden comprometer la solubilidad (Pantwalawalkar et al., 2025). En resumen, el punto de fusión de los cocristales farmacéuticos se puede manipular seleccionando los coformadores adecuados (Ross et al., 2016).

Solubilidad

Como se mencionó en reiteradas ocasiones, la solubilidad es una propiedad fisicoquímica muy importante de los fármacos a tener en cuenta a la hora de estudiar la farmacocinética de los mismos. Se estima que entre el 70% y el 80% de los IFAs actualmente disponibles en el mercado pertenecen a las categorías II y IV del BCS, las cuales se caracterizan

por presentar baja solubilidad. Numerosos artículos prueban que la cocrystalización mejora la solubilidad de varios fármacos (Bethune et al., 2011; Chen et al., 2016; Martin et al., 2013). Chen et al., 2016, desarrollaron un cocrystal de apixabán-ácido oxálico (coformador) para mejorar la baja solubilidad y biodisponibilidad de este anticoagulante. Los resultados confirmaron la formación del cocrystal y la mejora en la solubilidad (Figura 3), poniendo de manifiesto que tanto esta como la biodisponibilidad del apixabán pueden mejorarse mediante cocrystalización.

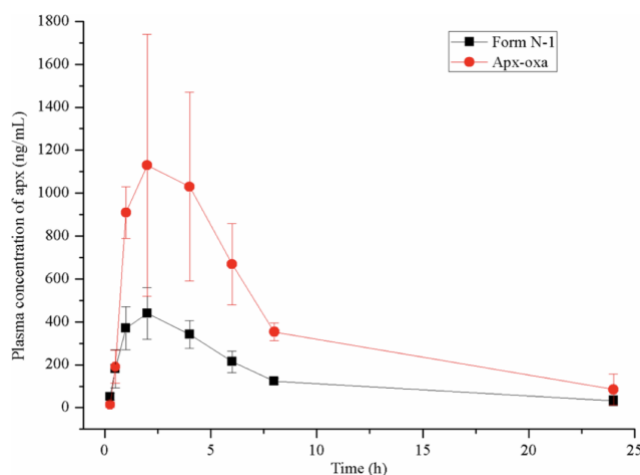


Figura 3. Concentración plasmática media de apixabán comercial (curva negra) y cocrystal apixabán-ácido oxálico (curva roja) en función del tiempo tras una administración oral en perros beagle machos. Tomado de Chen et al., 2016.

Estabilidad

La degradación de fármacos es observada comúnmente durante la producción y el almacenamiento, lo que condiciona la estabilidad de los mismos. Nuevamente la cocrystalización puede ofrecer una mejora para la estabilidad de algunos medicamentos mediante las interacciones generadas entre IFA-coformador: aumento del apilamiento π - π , disminución las cavidades de reacción (espacio adyacente a los grupos reactivos) y bloqueo de sitios reactivos. La estabilidad de los IFAs, también es dependiente de las condiciones ambientales en las que se encuentran, siendo las más influyentes humedad, temperatura y luz, que pueden afectar su composición y propiedades. Por ejemplo, la formación del enlace H entre fármaco-coformador disminuye la probabilidad de unión de moléculas de agua por bloqueo de sitios reactivos. Shinozaki et al., 2019, obtuvieron un cocrystal novedoso entre levofloxacina y metacetamol (isómero del paracetamol solo utilizado a fines de investigación), el cual -a diferencia de los hidratos de levofloxacina- no mostró “canales” donde las moléculas de agua se pueden acomodar, evitando la hidratación incluso en condiciones de humedad relativa elevadas; además, se mejoró la fotoestabilidad de la levofloxacina, demostrando que este cocrystal puede considerarse una forma sólida útil.

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad se define como la verdadera cantidad de IFA que llega a la circulación sistémica (Goodman & Gilman, 2019). En general la mejora de la solubilidad acuosa con la cocrystalización, viene acompañada de una mejora en la biodisponibilidad de ciertos fármacos. Por ejemplo, un cocrystal de meloxicam-ácido salicílico mostró una mejora en la solubilidad y farmacocinética de este antiinflamatorio no esteroideo, demostrando una disminución significativa en el tiempo requerido para alcanzar la concentración terapéutica (Figura 4) en comparación con el meloxicam en monoterapia (Cheney et al., 2011).

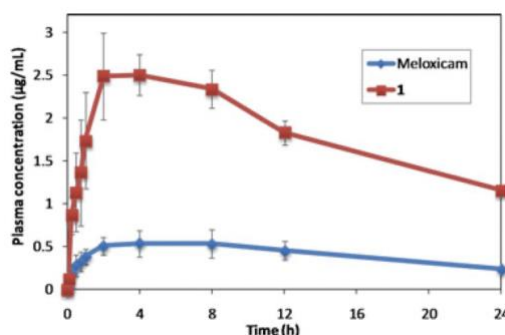


Figura 4. Curva de concentración plasmática vs tiempo de un cocrystal meloxicam-ácido acetilsalicílico (curva roja) y meloxicam (curva azul). Tomado de Cheney et al., 2011.

Capacidad de tableta

Las propiedades farmacotécnicas de un fármaco como la capacidad de tableta y compactación también pueden ser manipuladas mediante cocrystalización. Entiéndase a la capacidad de tableta como la capacidad de un material pulverulento para transformarse en un comprimido con una resistencia mecánica específica bajo una presión de compactación determinada. La introducción de cambios en la estructura cristalina, puede alterar estas características mecánicas. Así lo demuestran varios trabajos, como el de Bag (2021), en el cual se formularon tres cocrystalos de isoniazida (utilizada para el tratamiento y la prevención de la tuberculosis) con ácido ftálico, ácido isoftálico y ácido trimésico. De ellos, la combinación del IFA con el ácido ftálico mostró comportamiento de cizallamiento. Este tipo de comportamiento es importante en la industria, ya que facilita la deformación plástica durante la consolidación, permitiendo que los planos cristalinos se deslicen bajo tensión. Esto aumenta el área de contacto efectivo y las fuerzas de cohesión interparticulares, optimizando la capacidad de tableta y produciendo comprimidos más fuertes con menos defectos críticos que los crystalos frágiles. Las otras combinaciones de isoniazida tenían mayor fragilidad.

Permeabilidad

La permeabilidad de los fármacos a través de la membrana celular constituye un factor crucial en la absorción y distribución de los mismos. Uno de los parámetros más utilizados para

su cuantificación es el coeficiente de partición octanol/agua. Sanphui et al., 2015, emplearon células de difusión de Franz y demostraron que algunos cocristales de hidroclorotiazida con ácido nicotínico, niacinamida, ácido p-aminobenzoico y resorcinol, tenían un mayor nivel de permeabilidad que el fármaco puro.

Diseño y obtención de cocristales

Química supramolecular e Ingeniería de cristales

La química supramolecular se dedica al estudio de las interacciones no covalentes entre moléculas, independientemente de su identidad, tanto en estado sólido como en solución. Estas interacciones, que se establecen entre los grupos funcionales de las moléculas, determinan la formación de diversos arreglos supramoleculares (Saucedo-Balderas et al., 2014). Por lo tanto, el reconocimiento molecular es la base de esta área, ya que la construcción de cualquier sistema supramolecular involucra combinaciones moleculares selectivas entre “receptores” (moléculas que hacen el reconocimiento) e “invitados” (aquellas que son reconocidas).

La ingeniería de cristales constituye la aplicación de los principios de la química supramolecular al estado sólido, enfatizando que los sólidos cristalinos representan mayoritariamente autoensambles moleculares. Estas estructuras cristalinas pueden ser conceptualizadas como una secuencia de eventos moleculares que implican el reconocimiento molecular mediante interacciones débiles y direccionales (Almarsson & Zaworotko, 2004).

Es competencia directa de la síntesis supramolecular el diseño y la preparación de sistemas cristalinos como los cocristales farmacéuticos.

El mecanismo de cocrystalización

Como se mencionó anteriormente, el ensamblaje molecular aprovecha los principios de la química supramolecular, enfocándose en las posibles interacciones intermoleculares entre los componentes para modificar el embalaje cristalino del fármaco y mejorar sus propiedades fisicoquímicas. El enlace puente de hidrógeno (enlace H), las fuerzas de Van der Waals y las interacciones π - π son las fuerzas intermoleculares más importantes involucradas en la formación de cocristales. Entre ellos, el enlace H es la interacción más común, siendo en general aceptores comunes el oxígeno del carbonilo y nitrógeno aromático, mientras que los donantes generalmente consisten en grupos ácidos carboxílicos (-COOH), aminos (-NH) y alcoholes (R-OH) (Karagianni et al., 2018).

En el diseño de cocristales se utilizan sintones supramoleculares, grupos funcionales complementarios a los del IFA que facilitan el reconocimiento molecular. La formación de sintones puede producir homó (la interacción ocurre entre grupos funcionales idénticos) o heterosintones (interacción entre grupos funcionales diferentes). Generalmente se prefieren los heterosintones, que tienden a ser más robustos que los homosintones (Karagianni et al., 2018). La Figura 5 representa la diferencia molecular entre ambos.

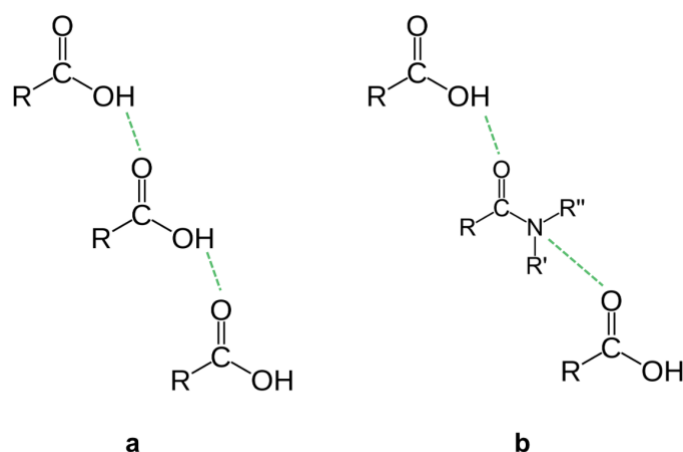


Figura 5. Interacciones entre homosintones (a) y heterosintones (b) supramoleculares.

Coformador

El segundo componente importante de los cocristales es el coformador, quien debe interactuar de forma no covalente con el IFA dentro de la red cristalina.

Recordando algunos conceptos de cristalografía, en un sistema cristalino, los átomos se disponen en un patrón ordenado y repetitivo, donde la unidad básica estructural se conoce como celda unitaria. En el espacio tridimensional, la forma y el tamaño de esta, queda definido por la longitud de sus ejes (a , b , c) y los ángulos que forman entre ellos (α , β , γ). A nivel tridimensional sólo hay catorce formas posibles de acomodar estos puntos (Figura 6), en las conocidas redes de Bravais, que se agrupan en siete sistemas cristalinos: cúbico, tetragonal, ortorrómbico, romboédrico (o trigonal), hexagonal, monoclinico y triclínico.

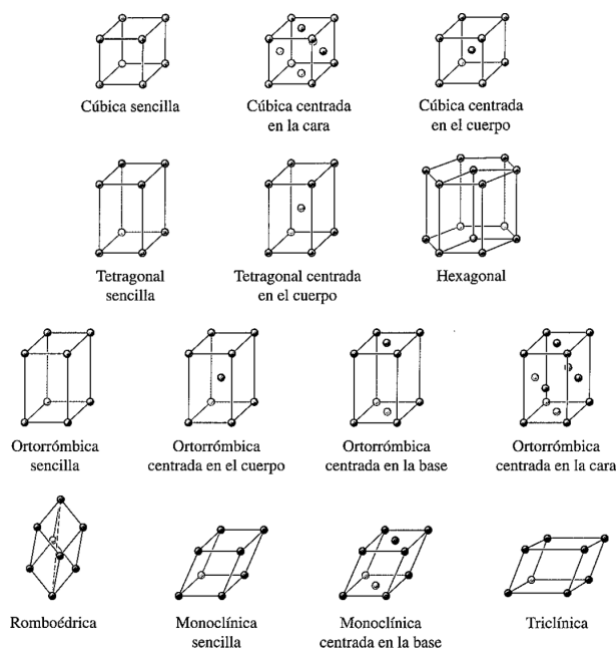


Figura 6. Redes de Bravais (tomado de Askeland, 2012).

Varios estudios demuestran que la introducción de un coformador en la red cristalina del fármaco es capaz de producir alteraciones en la misma y consecuentemente sus propiedades (Dias et al., 2021).

La selección apropiada del coformador es un paso crítico en la obtención de los cocristales farmacéuticos. Además de ser compatible con el fármaco para interactuar de forma no covalente, debe cumplir ciertos requisitos:

- No debe ser tóxico, preferiblemente encontrándose entre los compuestos de la lista GRAS (Generally Recognized as Safe) de la FDA (Food and Drug Administration, Estados Unidos) (Duggirala et al., 2016).
- La solubilidad debe ser similar a la del IFA seleccionado en el solvente elegido, particularmente en el caso de métodos de obtención por solventes. Una solubilidad diferente podría resultar en la precipitación del componente menos soluble durante la realización de la técnica (Blagden et al., 2007).
- Mejorar las propiedades fisicoquímicas sin modificar la actividad terapéutica (Tupe et al., 2023).

La bibliografía reporta diferentes técnicas para elegir buenos coformadores, algunas de ellas se muestran en la Tabla 2.

Técnicas de obtención

El avance en las técnicas de cocrystalización ha sido clave para el desarrollo de nuevos sistemas cristalinos y gracias a esto en la bibliografía se reportan diversos métodos para la preparación de cocristales (Chettri et al., 2024). La selección de la técnica es importante para la cocrystalización y se deben tener en cuenta aspectos como la naturaleza del IFA, del coformador, solubilidad, estabilidad, polimorfismos, solventes, etc. y considerar la escalabilidad de la misma para su uso en la industria (Vemuri & Lankalapalli, 2019).

Algunas metodologías están presentes hace varios años, mientras que otras recientemente han aparecido como consecuencia de las prometedoras aplicaciones de los cocristales. Las técnicas de obtención se categorizan tradicionalmente en dos grupos: *técnicas basadas en solución*, que son los más frecuentemente reportados, y *técnicas basadas en estado sólido*. Recientemente, se han documentado *técnicas misceláneas* adicionales. A continuación, se presenta una descripción detallada de estos métodos, que se resumen en la Figura 7.

Técnicas en estado sólido

La cocrystalización en estado sólido se caracteriza por la ausencia o el uso mínimo de solventes, lo que despierta la atención tanto en la industria como en la academia debido al

emparejamiento con los principios de la química verde. Estos procedimientos de obtención se pueden clasificar como procesos verdes debido a su alto rendimiento, ausencia de disolventes y poca formación de subproductos (Chettri et al., 2024).

Dentro de las mismas se encuentran:

- **Formación por contacto:** en esta metodología no se aplica ningún tipo de fuerza mecánica, sino que simplemente la mezcla del IFA y del coformador (ambos con elevada pureza) en un ambiente controlado, produce espontáneamente la formación de cocristales (Kumar & Nanda, 2018). Algunos autores reportan que una breve pre-molienda de los componentes por separado podría mejorar la interacción por contacto. Cocristales de cafeína-urea son reportados mediante el uso de esta técnica (Macfhionnghaile et al., 2020).
- **Molienda seca:** es una técnica tradicional, donde el fármaco y el coformador se mezclan y muelen juntos en mortero y pilón o mediante un molino de bolas, en una proporción estequiométrica definida (Buddhadev & Garala, 2021). El tiempo en general reportado es entre 30-60 minutos. Se debe prestar especial atención, debido a que el aumento de la temperatura durante la molienda puede afectar la estabilidad de los componentes (Raheem Thayyil et al., 2020). Varios autores reportan formación de cocristales mediante esta metodología (Quashie, 2017; Zaini et al., 2010).
- **Molienda húmeda:** es una variación del método anterior. En este proceso, se añaden unas gotas de solvente durante el proceso de molienda y este actúa como una especie de catalizador, ya que no forma parte del cocrystal final y mejora la cinética del proceso (Jones et al., 2006). La elección del solvente es crucial para facilitar la interacción molecular y favorecer la cocrystalización (Fischer et al., 2014). A diferencia de las técnicas en solución, la ventaja es que la evaporación de solvente es más rápida y requiere menor cantidad de los mismos. Gohel et al., 2021, prepararon bajo este procedimiento cocristales de metalaxona (relajante muscular no comercializado en Argentina, perteneciente a la clase II del BCS) con nicotinamida, salicilamida y ácido 4-hidroxibenzoico como coformadores, demostrando mejora de la solubilidad en todos los casos.
- **Extrusión:** es una técnica moderna, destacada por su capacidad de procesamiento continuo y escalabilidad industrial. En este proceso, el IFA y coformador se introducen

Prueba y error	El enfoque de prueba y error, como su nombre lo indica, es un método tradicional que carece de un procedimiento sistemático para la selección del coformador. Generalmente, se intenta la cocrystalización con un coformador específico y se evalúan diversas relaciones molares. Posteriormente, mediante la aplicación de diversas técnicas de caracterización, se determina la formación de una nueva forma cristalina, seleccionando así al candidato más prometedor (Pantwalawalkar et al., 2025).
Diagramas de fase	Estos diagramas se utilizan para identificar las diversas fases sólidas que pueden darse entre fármaco-coformador. Pueden clasificarse en binarios (IFA-coformador) y ternarios (IFA-coformador-solvente). Los diagramas binarios se basan en termogramas obtenidos por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Las mezclas se someten a calentamiento y se registran la temperatura inicial del primer pico endotérmico (punto solidus) y del segundo pico endotérmico (punto liquidus). Si aparece una curva en forma de "V", se sugiere una mezcla eutéctica; mientras que en una curva en "W" es probable que ocurra la cocrystalización (Sathisaran & Dalvi, 2018) (Yamashita et al., 2013). Los diagramas ternarios son importantes para métodos en solución, ya que interviene la solubilidad. Debido a la incongruencia de algunos componentes en ciertos sistemas de solventes, los cocrystalos no siempre se forman fácilmente durante la cocrystalización en solución. Cuando las solubilidades de los dos componentes son idénticas, el diagrama de fases muestra una tendencia más simétrica; mientras que cuando la solubilidad de ambos difiere o es inconsistente, el diagrama exhibe comportamiento menos simétrico (Sun et al., 2015).
Criterio del pKa	Para la cocrystalización, el IFA o el coformador pueden ser ácidos, básicos o neutros, con el único requisito de que la interacción no sea iónica, es decir que no haya transferencia de protones o cargas. Una ayuda para esto es evaluar los pKa de las sustancias involucradas (como se realiza en la formación de las sales). La ecuación utilizada es: $\Delta pK_a = pK_a(\text{base}) - pK_a(\text{ácido})$. Si la diferencia es menor que cero, es factible una cocrystalización, mientras que como se mencionó previamente, si la diferencia es mayor de 3, es probable la formación de sal. El rango entre 0-3 es desconocido y puede ocurrir la formación de la sal o la cocrystalización (Raheem Thayyil et al., 2020).
Cambridge structural database (CSD)	Establecida en 1965, esta base de datos es el repositorio más grande del mundo de estructuras cristalinas experimentales. Permite evaluar la presencia de donores o aceptores de enlace H tanto en IFAs como en coformadores, ayudando en la predicción del potencial de cocrystalización (Kumar & Nanda, 2018).
Tendencia al enlace H	Al igual que lo mencionado en secciones anteriores, la presencia del enlace H entre el fármaco y el coformador es la principal fuerza de interacción, por lo tanto, evaluar la tendencia a formar enlace H es una herramienta valiosa para predecir el potencial de cocrystalización.

Tabla 2. Algunas de las aproximaciones utilizadas para predecir la formación de cocrystalos.

en una extrusora de doble tornillo, donde son mezclados y cizallados simultáneamente hasta la salida a través de una boquilla en el extremo final del equipo, obteniéndose un extruido con una fase cristalina homogénea (Pantwalawalkar et al., 2025). Se lleva a cabo bajo condiciones de presión y temperatura controladas, por debajo del punto de fusión de los materiales de trabajo. El primer trabajo reportado bajo esta técnica fue reportado por Daurio et al., 2011.

Técnicas en solución

Las técnicas basadas en solventes son las más reportados en la bibliografía debido a la capacidad de monitoreo del proceso y de poder de control sobre las propiedades del producto final. El paso clave es la elección del solvente, ya que es necesario que ambos integrantes del cocrystal (IFA y coformador) se solubilizan primeramente en él. Luego de esto, el procedimiento es seguido por sobresaturación (principal fuerza impulsora del proceso), nucleación y desarrollo cristalino (Tupe et al., 2023). Las técnicas basadas en este principio son:

- **Cocrystalización por evaporación:** se selecciona la proporción estequiométrica adecuada, se disuelve la muestra en un disolvente óptimo, y finalmente se permite la evaporación lenta del mismo (Karagianni et al., 2018). Nuevamente es crucial la solubilidad, ya que, si la solubilidad de los componentes difiere, el de menor capacidad de disolución precipitará. La síntesis de cocrystalos por evaporación a pequeña escala es simple y produce cocrystalos con elevada pureza y calidad .
- **Cocrystalización por enfriamiento:** El procedimiento es inicialmente idéntico al anterior, pero seguido de un descenso de temperatura de la solución post disolución. Con el enfriamiento de la solución del cocrystal, se logra una sobresaturación tras la reducción de la solubilidad de ambos componentes, produciendo la precipitación y desarrollo de cocrystalos (Ngilirabanga & Samsodien, 2021).
- **Cocrystalización por antisolvente:** en esta metodología, está implicada la precipitación o recristalización del IFA y coformador; se inicia como una cocrystalización en solución normal y se añade un segundo líquido (anti solvente) para lograr la sobresaturación (Thayyil et al., 2020). El anti solvente reduce la solubilidad de los componentes en el solvente original, lo que lleva a la formación de cocrystalos, requiriendo que tanto el solvente como el anti solventes sean miscibles entre sí para formar una sola fase. Una gran desventaja de esta técnica es el alto volumen de solvente necesario para la cocrystalización. Thakor et al., 2020, investigaron la combinación de varios solventes, anti solventes y estabilizadores para la preparación de nano-cocrystalos de carbamazepina.

- **Cocrystalización asistida por ultrasonido:** varios trabajos utilizan la sonicación durante varias horas (en general 24) para la producción de cocristales (Childs et al., 2008; Rodrigues et al., 2020). En este caso, nuevamente IFA y coformador se disuelven en el solvente elegido bajo un baño de ultrasonido; cuya irradiación imparte energía a la mezcla, causando un rápido aumento de la temperatura que funde los materiales (promoviendo su interacción) y que por una corriente de agua fría circulante se enfría rápidamente, llevando a la cocrystalización. La sonicación causaría la creación de burbujas de cavidad dentro de la solución, que actúan como sitios de nucleación, aumentando la tasa de esta y disminuyendo la aglomeración de cocristales (Pantwalawalkar et al., 2025).
- **Spray Drying:** una técnica utilizada comercialmente para la producción de dispersiones sólidas amorfas, pero recientemente investigada para desarrollar cocristales. Consta de un método rápido y continuo para convertir líquidos en polvos sólidos dispersando una solución subsaturada (IFA/coformador) en una corriente de aire caliente, donde el disolvente se elimina rápidamente por evaporación (Garg & Azim, 2021).
- **Fluidos supercríticos:** estos métodos son de gran interés debido al mínimo impacto ambiental (uso de disolventes verdes), menor procesamiento, producto final con ausencia de solvente y utilización de temperaturas moderadas que evitan el deterioro del producto. En general se utiliza dióxido de carbono supercrítico (scCO₂), altamente comprimido en condiciones de presión y temperatura por encima de su punto crítico (fase líquida y gaseosa indistinguibles) (Tupe et al., 2023). Padrela et al., 2009, 2015, han investigado varias combinaciones de IFAs y coformadores bajo esta metodología.

Técnicas misceláneas

A lo largo de los años, además de las técnicas basadas en el estado sólido y la utilización de solventes -ampliamente empleadas-, se han desarrollado y validado otras para la obtención de cocristales farmacéuticos, denominadas “técnicas misceláneas”.

- **Irradiación láser:** esta técnica emplea un láser de dióxido de carbono (CO₂) de alta potencia, que irradia mezclas en polvo del IFA-coformador. La energía transferida al polvo, aumenta la temperatura, induce la fusión de los componentes y promueve la cocrystalización; sin embargo, deben cuidarse parámetros clave para evitar la degradación de componentes (Kumar & Nanda, 2018). Es una técnica amigable con el medioambiente. Titapiwatanakun et al., 2016, desarrollaron esta novedosa técnica para la exitosa formación de cocristales cafeína-ácido oxálico y cafeína-ácido malónico; además probaron que los coformadores necesitaban sublimar en una medida apreciable,

indicando que el mecanismo de cristalización implicaba interacción y nucleación en fase gaseosa.

- **Electrospray:** consiste en la generación de una solución de IFA-coformador en un solvente adecuado. Posteriormente, se cargan gotas de esta solución con un campo eléctrico y se dispersan en forma de chorro, que, tras la evaporación del solvente, las partículas resultantes se recogen en un colector de polvos. (Karimi-Jafari et al., 2018). Es una técnica costosa, que también requiere el cuidado de ciertos parámetros clave (diferencia de potencial, caudal de solución, distancia de trabajo, etc.). Cocristales de indometacina y naproxeno combinados con algunos coformadores, fueron exitosamente producidos mediante la realización de esta técnica (Emami et al., 2018).
- **Freeze-Drying:** también conocido como *liofilización*, una metodología utilizada ampliamente para la conservación de una amplia gama de productos, incluyendo alimentos y productos farmacéuticos. El fundamento de esta técnica, se basa en congelar el producto y reducir la presión ambiental para sublimar el agua en fase sólida. Ya hace varios años, (Eddleston et al., 2013), produjeron un cocrystal de teofilina-ácido oxálico mediante esta técnica y confirmaron que la cocrystalización se produjo mediante una fase amorfa generado por el solvente sublimado durante el proceso de liofilización.
- **Mezclado acústico resonante:** implica el mezclado del IFA y del coformador a través de la transferencia acústica de energía mecánica en presencia de un líquido, lo que lleva a la formación de cocristales (Pantwalawalkar et al., 2025). El mezclado de los componentes se realiza sin moler, en presencia de cualquier líquido adecuado para obtener el cocrystal deseado. Es fácilmente escalable y un beneficio para la industria, ya que se puede volver a mezclar en el mismo equipo, facilitando la preparación (Kumar & Nanda, 2018). Trabajos de Am Ende et al., 2014; Qi et al., 2021 y otros, validan la eficacia de esta técnica para la síntesis de cocristales de algunos IFAs.



Figura 7. Principales técnicas de cocrystalización reportadas en bibliografía actual.

Caracterización de cocristales farmacéuticos

En la sección anterior, se presentaron diversas técnicas para la obtención de cocristales farmacéuticos. Durante la etapa de desarrollo, posterior a su obtención, estos nuevos sistemas cristalinos requieren su caracterización estructural mediante la aplicación de diversas técnicas analíticas. Existen numerosos métodos que permiten la caracterización de los cocristales y la elucidación de su estructura; y es importante destacar que el análisis estructural no puede realizarse bajo una técnica única, sino que más bien requiere un conjunto de técnicas. A continuación, se presentan las más relevantes y de rutina, según se menciona en la bibliografía reciente.

Difracción de rayos X (XRD)

Los métodos de difracción de rayos X, constituyen la herramienta principal para la caracterización de los cocristales farmacéuticos (Karagianni et al., 2018). Dentro de las técnicas de XRD, las más empleadas son la difracción de rayos X de monocristal (SCXRD) y la XRD de polvos (PXRD) (Tupe et al., 2023).

PXRD es una técnica ampliamente usada, ya que en poco tiempo permite determinar si se ha formado o no una nueva entidad química, como una sal o un cocrystal farmacéutico. El difractograma de rayos X, muestran las intensidades de la difracción frente a valores de 2θ , siguiendo la Ley de Bragg ($n\lambda = 2d \sin\theta$). Para cada componente (IFA y coformador), se puede obtener su difractograma individual y puede considerarse su “huella digital”, ya que es único para cada sustancia (Chernyshev, 2023). Teniendo esto en cuenta, tres resultados son posibles a la hora de analizar un difractograma de XRD de una muestra proveniente de un método de cocrystalización (Pantwalawalkar et al., 2025):

1. Presencia de picos de difracción correspondientes al fármaco y al coformador, indicando una mezcla física sin nueva entidad química formada.
2. Aparición de un patrón mixto, que contenga tanto nuevos picos como picos originales del fármaco y/o del coformador. En este caso, se podría sugerir que la relación estequiométrica planteada IFA-coformador, necesita un ajuste o que la cocrystalización está incompleta.
3. Si el patrón de difracción del aducto resultante no coincide con el de los reactivos de partida, podría indicar la formación de un cocrystal.

PXRD es una técnica no destructiva y simple, que solo requiere una pequeña cantidad de polvo de la muestra. Sin embargo, sus desventajas radican en que algunos picos de difracción superpuestos pueden complejizar el análisis y, además, no proporciona información exacta sobre las interacciones intermoleculares.

La otra técnica mencionada es XRD de monocristal (SCXRD). Esta técnica es de uso limitado, debido al requerimiento de cristales individuales, que no siempre se pueden obtener luego de la cocrystalización (Kumar & Nanda, 2017). Las ventajas residen en su capacidad para determinar la estructura completa del sólido formado, brindando información detallada sobre la transferencia de protones y las interacciones intermoleculares (Pindelska et al., 2017). Entre la información complementaria que ofrece se encuentran: longitud de enlace, ángulos, distancias interplanares y geometría molecular.

Ma et al., 2022, prepararon un cocrystal meloxicam (MLX)-ácido salicílico (SLC) mediante un método basado en solución, en proporción 1:1. Durante la preparación del cocrystal, bajo el mismo protocolo, se procesaron muestras de MLX y SLC individuales (para evaluar polimorfismos), a los que se denominó respectivamente MLX-1 y SLC-1. Además, se realizó una mezcla física (PM), la cual contenía ambos componentes en la misma proporción estequiométrica, pero sin agregado de solvente, crucial para la evaluación de las interacciones intermoleculares. Los resultados del difractograma de XRD se muestran en la Figura 8.

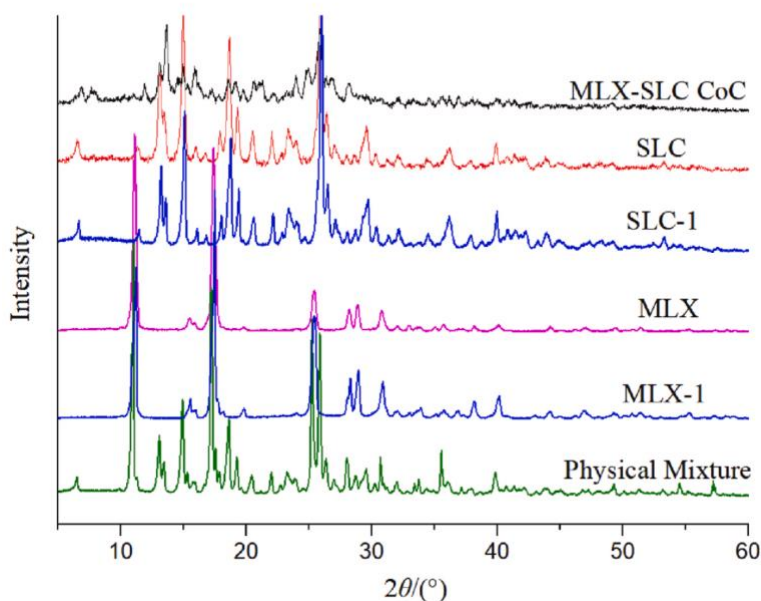


Figura 8. Resultados del ensayo de PXRD. Tomado de Ma et al., 2022.

Como se puede ver, tanto MLX (11,12°, 17,38°, 25,42° y 30,78°) como SLC (13,45°, 15,02°, 17,9°, 25,3° y 29,54°) exhiben sus picos propios característicos y, comparando estos espectros contra los de MLX-1 y SLC-1, se pueden ver los mismos picos de difracción típicos (es decir iguales antes y después del tratamiento). La PM confirma una verdadera mezcla sin interacciones, ya que denota superposición física entre picos de ambos componentes (MLX a 11,12°, 17,38° y SLC a 13,45°, 15,02°, entre otros). Cuando se analiza el difractograma del cocrystal, observa diferencias obvias en los picos de difracción con respecto a los de la PM, ya que aparecen picos propios (7,88°, 13,66°, 21,02°, 26,38°, etc.) y las señales características de

MLX y SLC desaparecen. En este artículo, XRD junto a otras técnicas analíticas, permitieron a los autores demostrar la formación del cocrystal MLX-SLC.

Espectroscopía Infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

FTIR es un método común para predecir y determinar conformación, interacciones intermoleculares y tipos de enlaces entre IFA-coformador. Es una técnica caracterizada por su rapidez, naturaleza no destructiva y sensibilidad a las alteraciones en la estructura molecular, debido a su capacidad para determinar grupos funcionales específicos (Buddhadev & Garala, 2021). La formación de cocristales se determina analizando y comparando espectros obtenidos de las muestras contra los de los componentes individuales. En caso de obtener una mezcla física, la muestra exhibirá bandas de cada componente mezcladas entre sí; la detección de alteraciones en las frecuencias de las señales, ya sea hacia valores más altos o más bajos, podría indicar la existencia de enlaces puente H entre los componentes, sugiriendo la presencia de interacciones intermoleculares, lo que, a su vez, implica cocrystalización (Pantwalawalkar et al., 2025).

Las limitaciones de FTIR se derivan de la dificultad para resolver espectros complejos y en aquellos que presentan cambios de señales sutiles, la baja sensibilidad inherente a la técnica. Por consiguiente, FTIR se emplea con frecuencia combinada con otras técnicas analíticas para resultados más precisos y completos. Algunos trabajos reportan el uso de espectroscopía Raman (Healy et al., 2017), que dentro de sus ventajas permite cuantificar las muestras, debido a la correlación directa con la concentración del material a analizar; sin embargo, su desventaja radica en que solo es efectiva cuando el material de interés supera el 1 % del material a granel.

Dutt et al., 2020, prepararon un cocrystal ácido acetilsalicílico:ácido benzoico (AAS:BZ; 1:2) mediante un método de evaporación de solventes. Además, se preparó una mezcla física (PM) mezclando la misma cantidad de ambos componentes sin la utilización de solvente. Tras realizar la caracterización estructural mediante FTIR (Figura 9), encontraron las siguientes señales relevantes para los componentes individuales:

- » Señal de estiramiento carbono-carbono doble enlace (C=C) a $1600\text{--}1748\text{ cm}^{-1}$ para AAS.
- » Señal de estiramiento del grupo carbonilo (C=O) a 1684 cm^{-1} para BZ.
- » Señal de estiramiento carbono-oxígeno (C-O) en $1176\text{--}1214\text{ cm}^{-1}$ para AAS y en $1175\text{--}1279\text{ cm}^{-1}$ para BZ.
- » Señal de grupo alcohol (-OH) a $3580\text{--}3650\text{ cm}^{-1}$ para BZ. Banda aguda y bien definida, característica de alcohol libre.

Ciertas de estas señales también se manifestaron en PM, presentando un desplazamiento máximo inferior debido a la presencia de fuerzas débiles de Van der Waals. Esto

confirma que, en ausencia de solvente en la mezcla, no existe interacción química entre los componentes.

El análisis de estos espectros, permite confirmar la formación del cocrystal debido a las interacciones moleculares presentes. Al analizar la señal del grupo -OH en BZ individual, se puede ver una señal de alcohol libre ($3650\text{-}3580\text{ cm}^{-1}$), vibrando a una frecuencia alta y en una banda bien aguda y definida. Al evaluar el potencial cocrystal, se identifica que la señal se desplaza a menor frecuencia ($3550\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$) y en una banda ancha, característica de un alcohol unido. En este último caso, cuando el grupo -OH participa del enlace H -por ejemplo-, este se debilita ya que el hidrógeno se siente atraído por otro átomo electronegativo y así, el enlace requiere menor energía para vibrar, desplazándose a frecuencias menores.

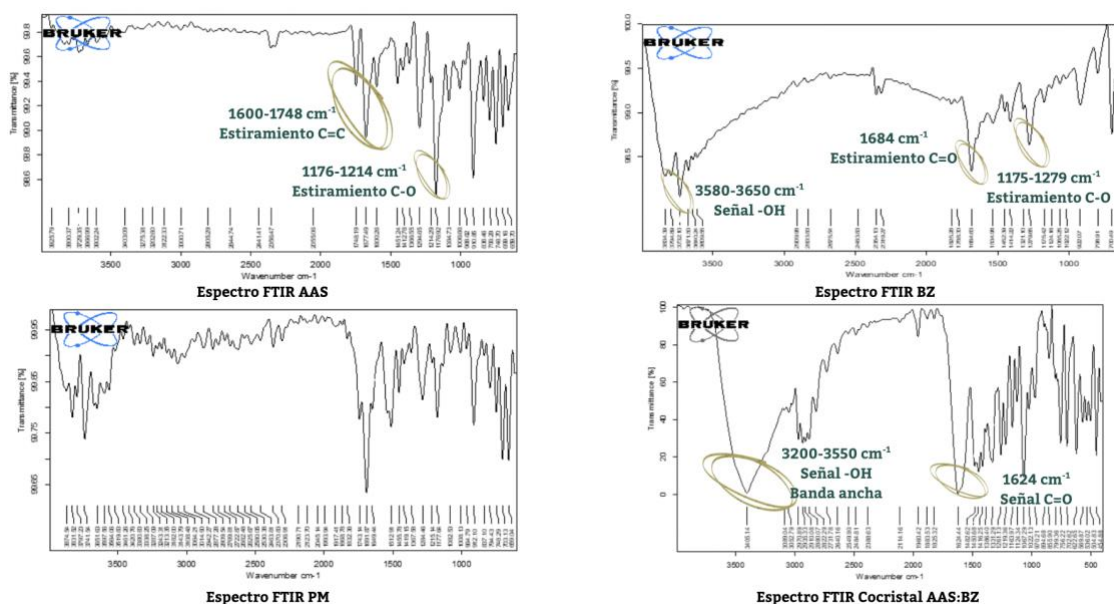


Figura 9. Espectros FTIR de muestras del estudio de Dutt et al., 2020.

Algo similar ocurre con la banda del grupo $\text{C}=\text{O}$, que originalmente se encontraba en 1684 cm^{-1} y en el cocrystal la banda se desplaza a 1624 cm^{-1} . El carbonilo se vuelve aceptor de enlace H y su átomo de oxígeno atrae la densidad del enlace debilitándolo y, en consecuencia, requiriendo menor energía para estirarse.

La intensidad de una banda en el infrarrojo (IR) está directamente relacionada con el cambio del momento dipolar durante la vibración. Cuando el grupo funcional interactúa mediante puentes de H o en entornos más polares, el cambio de dipolo es mayor, por lo que la transición es más activa en IR y esto explica por qué los cocrystalales suelen mostrar bandas más intensas: la formación de interacciones intermoleculares refuerza la polaridad y la respuesta vibracional del sistema.

Análisis Térmico

Los análisis térmicos permiten evaluar la variación en la masa, el calor o el flujo de calor, la entalpía y otras propiedades. Comprenden técnicas que registran cambios físicos o químicos en las propiedades térmicas de una muestra en función del tiempo y dentro de un entorno controlado mediante un programa de cambio de temperatura (enfriamiento, calentamiento o mantenimiento a temperatura constante) (Tupe et al., 2023). Las principales técnicas en esta categoría son el Análisis Termogravimétrico (TGA) y la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

El análisis TGA, mide el cambio de masa en función de la temperatura. Es una técnica apropiada para estudiar hidratos/solvatos o la presencia de componentes volátiles. Permite predecir también la estabilidad y pureza del cocrystal, ya que la pérdida de masa es sinónimo de componentes volátiles o descomposición (Jiang et al., 2014).

DSC cuantifica el flujo de calor vinculado a las transiciones térmicas en un material en función de la temperatura, además indica los picos endotérmicos correspondientes al punto de fusión, distinto de los componentes individuales, cuando se forman cocrystal (Amin et al., 2023; Guo et al., 2023). Una de las ventajas de esta técnica es que brinda información acerca de la estabilidad y la pureza del cocrystal. Cuando el punto de fusión aumenta, indica una mayor estabilidad del producto (Jirát et al., 2019; Oh et al., 2021). Asimismo, el ensanchamiento y la ampliación del pico correspondiente a la fusión denota la presencia de impurezas en el cocrystal y probablemente también, un pico de fusión residual de los materiales de partida (Khajir et al., 2021; Xia et al., 2023).

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

RMN en estado sólido (NMR, por sus siglas en inglés) es otra herramienta interesante para la caracterización estructural, ya que brinda información sobre estructura molecular e interacciones (Agostini et al., 2025). La espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y de carbono-13 (^{13}C RMN) son técnicas altamente efectivas para el análisis de los entornos de hidrógeno y la composición estructural orgánica, respectivamente. (Healy et al., 2017). Son empleadas tanto las técnicas mono como bidimensionales, estas últimas mejorando el análisis, revelando polimorfismos y efectos de solvatación. Las ventajas de estos métodos espectroscópicos incluyen alta sensibilidad a variaciones estructurales y flexibilidad en el diseño experimental (M. Li et al., 2021).

Los espectros ssNMR de los cocrystal, se diferencian de los de sus componentes individuales y los cambios producidos por ciertos enlaces, como los enlaces puente H, que se pueden apreciar claramente (Chaudhari et al., 2021).

Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)

La técnica SEM es fundamental para evaluar morfología y tamaño de los cocristales, asegurando productos de alta calidad para formulaciones farmacéuticas. El tamaño y la forma de las partículas influyen significativamente en la velocidad de disolución y las propiedades de flujo de los polvos farmacéuticos, como ya se ha mencionado (Burkhande et al., 2023; Khan et al., 2019).

Propiedades biofarmacéuticas

Además de la caracterización estructural del cocrystal, es fundamental evaluar si este ha mejorado sus propiedades biofarmacéuticas, objetivo primordialmente planteado. Los principales parámetros a evaluar son: biodisponibilidad, estabilidad, propiedades farmacotécnicas, solubilidad, mencionadas en secciones anteriores.

La validación de las mejoras en el perfil biofarmacéutico de los cocristales farmacéuticos se fundamenta en un enfoque dual, tanto de estudios *in vitro* como *in vivo*. Mientras que los ensayos *in vitro*, donde se estudian perfiles de disolución y modelos de permeabilidad en líneas celulares estandarizadas -entre otros-, proporcionan información sobre solubilidad y permeabilidad, los estudios *in vivo* resultan indispensables para corroborar la mejora en la biodisponibilidad. Estos últimos permiten determinar parámetros farmacocinéticos críticos, como la concentración plasmática máxima ($C_{p_{máx}}$) y el área bajo la curva (AUC), garantizando que las modificaciones realizadas en la estructura cristalina del IFA se traduzcan en una respuesta terapéutica mejorada.

Dentro de las ventajas farmacológicas de los cocristales en comparación con los IFAs originales, numerosos estudios destacan incremento en la bioactividad (Serrano et al., 2016; Smith et al., 2013) y disminución en la incidencia de efectos adversos. J. Y. Li et al., 2022, desarrollaron un cocrystal a base de etionamida (fármaco antituberculoso de segunda línea, conocido por producir efectos adversos hepáticos graves)-crisina (flavonoide antioxidante), cuyos resultados demostraron que el cocrystal produjo un efecto hepatoprotector ideal, eliminando prácticamente la toxicidad del fármaco.

Marco regulatorio y propiedad intelectual

Es bien sabido que el cumplimiento regulatorio y normativo es fundamental para la comercialización de formulaciones farmacéuticas. Dado el auge de los cocristales farmacéuticos, diferentes autoridades sanitarias como la FDA y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) han publicado directrices para la aprobación de productos conteniendo cocristales, que pueden presentarse como Solicitudes de Nuevos Medicamentos (NDA) o Solicitudes Abreviadas de Nuevos Medicamentos (ANDA).

En el caso de la FDA, clasificó por primera vez a los cocristales en abril del año 2011. En ese informe, fueron denominados como "Intermedios de Productos Farmacéuticos (DPI)" y definidos como "sólidos cristalinos que consisten en dos o más moléculas en la misma red cristalina" (Tupe et al., 2023); concepción que era complicada para la industria debido a los diferentes requisitos de información regulatoria, contrario a las sales y polimorfos. Luego de una revisión, en febrero de 2018 se redefinieron como "materiales cristalinos compuestos por dos o más moléculas diferentes, incluyendo un ingrediente farmacéutico activo (IFA) y un coformador en la misma red cristalina" (FDA, 2018). Con esta última guía, la industria puede fabricar cocristales en instalaciones existentes y desde esta perspectiva no se consideran un nuevo IFA; así, la industria se beneficia con la producción de cocristales en instalaciones de formulación existentes, utilizando IFAs y coformadores sin ningún requisito adicional de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) vigentes. No obstante, es necesario que el fabricante presente los datos pertinentes para las NDA y ANDA con la información del cocrystal.

En mayo de 2015, la EMA también publicó un documento sobre el uso de cocristales, en la cual se definen como "estructuras cristalinas homogéneas (monofásicas) que comprenden dos o más componentes en una relación estequiométrica específica donde la disposición en la red cristalina no se basa en enlaces iónicos (como con las sales)" (European Medicines Agency, 2015). A diferencia de la FDA, la EMA sí considera a los cocristales mayoritariamente como IFAs, pero para ser aprobado como una nueva entidad, debe mostrar mejoras significativas en eficacia y seguridad en comparación con el fármaco puro (Garg & Azim, 2021).

La ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), autoridad sanitaria Argentina, no posee al día de la fecha ninguna disposición oficial que regule los cocristales farmacéuticos.

En el mercado farmacéutico actual, varios cocristales han alcanzado el éxito consolidándose como opciones terapéuticas tangibles al estar disponibles para la práctica clínica diaria. Un ejemplo de ellos es Entresto®, desarrollado por Novartis y empleado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca; combina valsartán (inhibidor del receptor de angiotensina

II) y sacubitrilo (inhibidor de la neprilisina), demostrando una mejora en la biodisponibilidad del valsartán de aproximadamente un 50% en comparación con su administración como IFA individual. Suglat®, una combinación de ipragliflozina (IFA) y L-prolina (coformador) es otro cocrystal disponible en el mercado global, utilizado para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II y formulado para brindar estabilidad contra la formación de hidratos (Astellas Pharma y Kotobuki Pharmaceutical). Otros ejemplos incluyen Steglatro® (ertugliflozina), Depakote® (divalproato de sodio) y Lexapro® (escitalopram).

En términos de propiedad intelectual, todas las nuevas formulaciones de sales y cocrystal de los IFAs se consideran patentables (Hoffman & Lindeman, 2011) y, sin lugar a dudas, representan una oportunidad comercial. Además, en algunos casos, la aprobación también será más sencilla debido a la existencia de conocimiento previo de la forma farmacéutica inicial. Cada forma sólida diferente de un mismo IFA tiene propiedades fisicoquímicas diferentes y encontrar la mejor de estas formas es importante en términos de propiedad intelectual, procesamiento y aprobación regulatoria (Aitipamula et al., 2012). Por lo tanto, aunque la búsqueda de nuevas formas sólidas aumenta costos y tiempos de desarrollo farmacéutico, existen oportunidades para producir mejores medicamentos.

Desarrollo de cocrystal farmacéutico basado en ciprofloxacina-ácido ascórbico

Ciprofloxacina

~La ciprofloxacina (CIP) (Figura 12) es un antibiótico perteneciente al grupo de las quinolonas y específicamente a las fluoroquinolonas (FQN). Su historia farmacológica se remonta a 1962, con el descubrimiento del ácido nalidíxico, aislado como subproducto de la síntesis de cloroquina y utilizado en aquel entonces para el tratamiento de infecciones del tracto urinario (Goodman & Gilman, 2019). Sin embargo, el interés en este grupo terapéutico aumentó con la aparición de la primera quinolona fluorada, la norfloxacina, y posteriormente sus derivados que se muestran en la Tabla 3.

Si bien estos agentes poseen una amplia actividad antimicrobiana y son eficaces por administración oral (Mitscher & Ma, 2003), debido a efectos secundarios potencialmente fatales, identificados posteriormente a su comercialización (Sheehan & Chew, 2003), muchos fueron retirados del mercado: lomefloxacina (fototoxicidad y prolongación del intervalo QT), gatifloxacina (únicamente en administración sistémica, causante de hipoglucemia), temafloxacina (anemia hemolítica inmune), trovafloxacina (hepatotoxicidad) y clinafloxacina (fototoxicidad).

Este grupo terapéutico, ejerce su acción bactericida por la inhibición de dos enzimas de la familia de las topoisomerasas de tipo II: la ADN Girasa y la Topoisomerasa IV. La ADN girasa es el blanco principal en bacterias del tipo Gram-negativas, cuya función consiste en introducir superenrollamientos negativos para aliviar la tensión torsional (superenrollamiento positivo) que se genera por delante de la horquilla de replicación durante la replicación del ADN. Por su parte, la topoisomerasa IV es la diana en bacterias Gram-positivas y es responsable del proceso de decatenación, permitiendo la separación de las nuevas moléculas de ADN interconectadas tras la replicación (Alovero et al., 2000; Cozzarelli, 1980). El mecanismo de acción molecular no consiste en simplemente la inhibición enzimática, sino en la formación y estabilización de un complejo ternario reversible fármaco-enzima-ADN. Las quinolonas se intercalan en el sitio de corte del ADN, impidiendo el sellado de las hebras y provocando la fragmentación del genoma bacteriano, lo que conduce a la muerte celular.

La elevada selectividad de las quinolonas radica en que las células eucariotas no poseen la ADN girasa y aunque poseen una topoisomerasa II estructuralmente similar, la afinidad de las mismas por las enzimas bacterianas es aproximadamente de 100 a 1000 veces superior, lo que explica su amplio margen de seguridad clínica (Drlica & Zhao, 1997).

Quinolonas de 1° generación
• Ácido nalixílico. • Enoxacino. • Cinoxacino. • Flumequina (derivado de la quinoleína).
Quinolonas de 2° generación (derivados de la quinoleína)
• Ciprofloxacina. • Norfloxacina. • Lomefloxacina. • Temafloxacina.
Quinolonas de 3° generación (derivados de la quinoleína)
• Levofloxacina. • Gatifloxacina. • Esparfloxacina. • Tosufloxacina.
Quinolonas de 4° generación (derivados de la quinoleína)
• Clinafloxacina. • Moxifloxacina. • Gemifloxacina.

Tabla 3. Clasificación de las quinolonas.

Dentro de los usos terapéuticos se encuentran: tratamiento de infecciones del tracto urinario (significativamente potentes y un pilar en el tratamiento de este tipo de infecciones), prostatitis, enfermedades de transmisión sexual (actividad contra *Neisseria. gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*), infecciones gastrointestinales y abdominales, infecciones del tracto respiratorio (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) e infecciones de huesos, articulaciones y tejidos blandos.

La CIP, patentada por Bayer en 1983 y aprobada por la USFDA en 1987 para su uso médico, pertenece a la segunda generación de quinolonas y es la más potente de ellas frente a un gran número de bacterias (Anquetin et al., 2006). A nivel químico, presenta una optimización del núcleo base de la 4-quinolona, con una sustitución por flúor en C6, un anillo de piperazina en C7 y el agregado de un grupo ciclopropilo en la posición N1 (Figura 10).

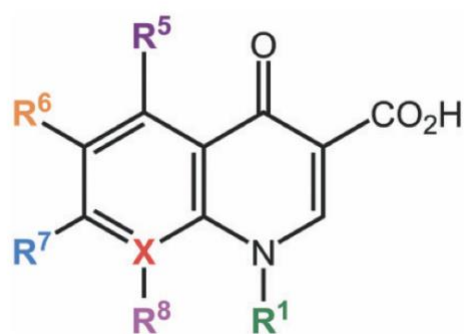


Figura 10. Estructura base de quinolonas. Tomado de Pham et al. (2019).

Se presenta físicamente como un polvo cristalino amarillo pálido (Farmacopea Nacional Argentina, FNA) con sabor amargo. Es recomendado su almacenamiento a 4 °C en la oscuridad para minimizar la fotodegradación (Sharma et al., 2010). Se solubiliza en ácido acético diluido y es ligeramente soluble en metanol, etanol o acetona; prácticamente insoluble en agua. Está categorizada como clase IV en el BCS.

En medio acuoso, CIP puede existir en tres especies químicas, cuya distribución depende del pH del medio: la forma aniónica, la catiónica y la zwitteriónica (Figura 11) (Lima et al., 2025). En consecuencia, tanto su solubilidad como su temperatura de fusión pueden variar en función del pH. En su forma zwitteriónica, el rango de fusión reportado se encuentra entre 255 – 257 °C (DrugBank).

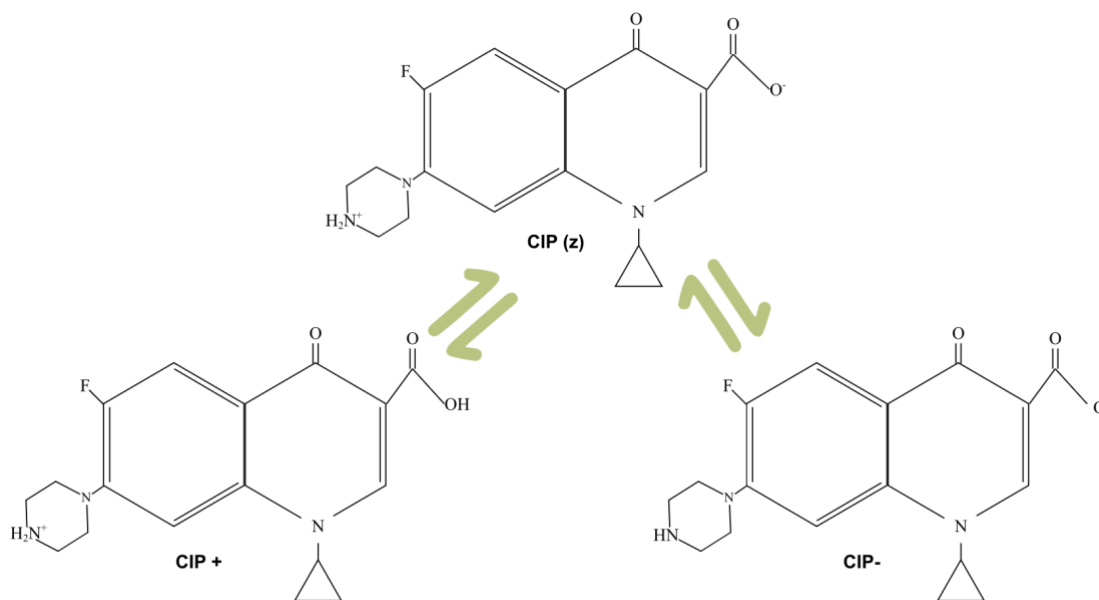


Figura 11. Estructura química de ciprofloxacina aniónica (CIP -), catiónica (CIP +) y zwitteriónica (CIP (z)).

A valores de pH inferiores a 5, el grupo piperazina se encuentra protonado y la CIP predomina en su forma catiónica (CIP +). Entre pH 5,0 – 8,5, la especie predominante es la zwitteriónica, mientras que a valores de pH superiores a 9,0, se produce la desprotonación del grupo piperazina, dando lugar a la especie aniónica (CIP -) en solución (Osman et al., 2013).

La CIP se comercializa habitualmente como clorhidrato monohidratado, cuya solubilidad acuosa es considerablemente mayor que la de la forma zwitteriónica anhidra (30,0 mg/mL contra 0,06 mg/mL a 25 °C, respectivamente) (Paluch et al., 2013). Esta marcada diferencia puede atribuirse a que la forma zwitteriónica presenta carga neta cero y una red de interacciones intermoleculares más estable en el estado sólido, lo que incrementa la energía necesaria para su disolución y reduce su solubilidad en agua. Debido a esta limitación, se han investigado diversas estrategias destinadas a mejorar la solubilidad, la biodisponibilidad y la permeabilidad de la CIP en el organismo (Lima et al., 2025).

Ácido ascórbico

El ácido ascórbico (AA) (Figura 12b), popularmente llamado *vitamina C*, es una vitamina hidrosoluble derivada del metabolismo de la glucosa, con fórmula y peso molecular $C_6H_8O_6$ y 176,12 g/mol, respectivamente. Desde el punto de vista fisicoquímico, es un polvo cristalino de color blanco a amarillo muy pálido, prácticamente inodoro con punto de fusión entre 190-192 °C (Hazard Substances Drug Bank); posee alta solubilidad en agua e insolubilidad en solventes orgánicos (éter, cloroformo, benceno, entre otros). Es estable en aire seco y ausencia de luz, pero se oxida fácilmente al exponerse al aire y la luz, además, sus soluciones acuosas se oxidan aún más rápidamente que su forma sólida pura (The Merck Index).

A lo largo de la historia, se le han atribuido distintos efectos y aplicaciones tanto para uso tópico como sistémico (Valdés, 2006), aunque muchos de ellos aún son ampliamente discutidos por la comunidad científica. Muchos mamíferos y plantas tienen la capacidad de producir vitamina C de forma endógena con la glucosa y la galactosa como precursoras (Naidu, 2003), pero en la especie humana, la falta de la enzima gulonolactona oxidasa, no permite su producción ya que es clave para su síntesis (Covarrubias-Espinoza, et al., 2003).

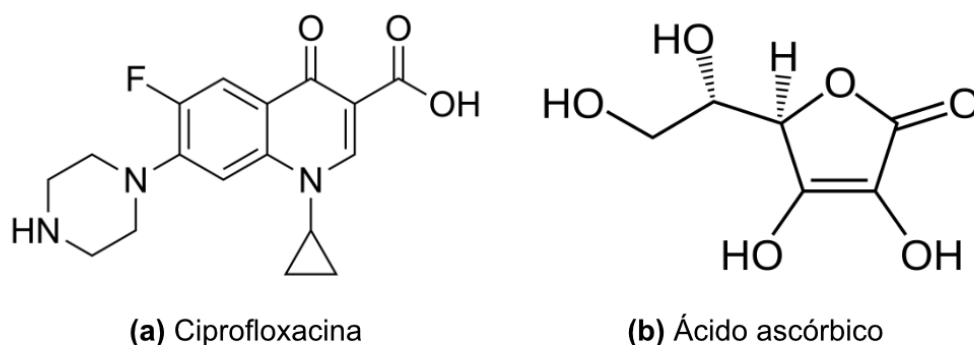


Figura 12. Estructuras químicas de (a) Ciprofloxacina y (b) Ácido ascórbico.

Fundamento de la cocrystalización

En este trabajo, se buscará cocrystalizar la CIP base (IFA) con ácido ascórbico como coformador. Los fundamentos de esta cocrystalización se describen a continuación.

Enfoque biofarmacéutico

Como se ha detallado previamente, la cocrystalización ha demostrado en numerosos artículos (Agostini et al., 2025) su potencial éxito para la mejora de varias propiedades fisicoquímicas -entre ellas la solubilidad- y consecuentemente las propiedades biofarmacéuticas de los IFAs.

La CIP pertenece a la clase IV del BCS y en su forma de clorhidrato (sal) se engloba en la clase III. Lo que se busca al cocrystalizarla con ácido ascórbico, una molécula altamente hidrofílica y polar, es modificar la energía de la red cristalina para aumentar la velocidad de disolución y la solubilidad del IFA puro.

Enfoque terapéutico

La CIP, es una fluoroquinolona utilizada como primera línea para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario y su combinación con AA se ha investigado solamente en limitados estudios, con resultados inconsistentes.

Rahim et al., 2025, probaron que la vitamina C moduló la respuesta al estrés bacteriano provocado por CIP (esta puede actuar como inductor de estrés genotóxico, implicando la expresión del gen *recA*, involucrado en la reparación del ADN y en la respuesta SOS bacteriana, ligado a tolerancia terapéutica y formación de biofilm), lo que sugiere que esta puede alterar la respuesta bacteriana a ese antibiótico a nivel genético. En otro estudio, también se probaron los efectos combinados de la CIP y la vitamina C sobre bacterias Gram-negativas multirresistentes (Rafa & Rini, 2023), demostrando que ambas generan un efecto sinérgico en la inhibición del

crecimiento bacteriano. Otro estudio reciente (Huțuțui & Cighir, 2025) también demuestra efecto sinérgico entre el AA y la CIP contra *Escherichia coli* (ATCC 25922), pero solo a fracciones bajas de ambos compuestos, cuando la presencia del antibiótico es mínima contra la cepa.

Por otra parte, algunos estudios se contraponen al efecto sinérgico entre el ácido ascórbico y la CIP. Por ejemplo, Masadeh et al., 2012, demostraron en un estudio tras la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) y ensayos de difusión de disco, que el AA revirtió la actividad antibacteriana inducida por CIP. También en el mismo estudio nombrado previamente de Huțuțui & Cighir, 2025, se demostró que muchas de las combinaciones contra determinadas cepas bacterianas no producen un efecto significativo, mientras que sobre la misma cepa de *Escherichia coli* (ATCC 25922) el efecto de combinar AA con CIP a concentraciones mayores, puede ser perjudicial para algunos pacientes, ya que presentan un efecto antagónico.

Como se ve, hay gran incongruencia en el efecto de la combinación de ácido ascórbico con CIP en la terapéutica. La falta de ensayos *in vivo* también dificulta la comprensión total, ya que la mayoría de los resultados son provenientes de estudios *in vitro*.

Se plantea a la cocrystalización como una posible herramienta para mejorar el efecto de la CIP a nivel terapéutico.

Enfoque fisicoquímico

Luego de su introducción en el mercado, el ácido nalidíxico se asoció con reacciones fototóxicas (Zelickson, 1964) y fotosensibilizantes (Baes, 1968). Años después, uno de sus derivados, la CIP, se asoció con los mismos inconvenientes, pero con una menor incidencia de casos (Ferguson & Johnson, 1990). Así mismo, hace varios años ya se ha reportado la pérdida de actividad terapéutica en soluciones de CIP irradiadas con luz (Ferguson et al., 1988) y también la aparición de productos de degradación (Torniainen et al., 1997). Estudios recientes, confirman que las FQN absorben en la región UV-A y son fotoquímicamente reactivas (Pretali et al., 2022). USFDA, EMA, ANMAT y otras agencias sanitarias internacionales, recomiendan su conservación en envases inactivos, para la protección de la luz durante el almacenamiento.

La fotoquímica de las FQN se desencadena mediante la absorción de energía UV-A, lo que produce que la molécula alcance el primer estado de excitación triplete a través de un cruce entre sistemas (ISC, por sus siglas en inglés: Intersystem Crossing), generando un cambio de espín hacia este estado de mayor excitación (Freccero et al., 2008). Las reacciones inducidas por fotoexcitación no son atribuibles al núcleo central de las FQN, sino a procesos que involucran a sus grupos funcionales; en particular, el enlace carbono-flúor es el que presenta la mayor

labilidad fotoquímica (Pretali et al., 2022). Se produce una sustitución en la posición C6, donde el átomo de flúor es reemplazado por un grupo oxhidrilo mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática (S_N2 Ar) (Freccero et al., 2008b; Monti et al., 2001); aproximadamente el 10 % de los fotones absorbidos logra degradar la molécula. Posterior a esto, sigue un camino de intermediarios de degradación. La fotodegradación de quinolonas es actualmente estudiada por la química ambiental, que busca removerlas del sistema ambiental tras su aparición como contaminantes emergentes (Yang & Wu, 2023).

En el estado sólido, la CIP es más estable que en sus formulaciones líquidas, pero de todas formas reacciones de fotodegradación pueden ocurrir. Es por eso que se propone a la cocrystalización como una forma de empaquetar molecularmente CIP-AA en un cocrystal donde se reduzca la exposición de los centros reactivos y donde el ácido ascórbico pueda ejercer su efecto antioxidante, proporcionando una fotoprotección recíproca superior. El empaquetamiento molecular con ácido ascórbico en la misma red cristalina, podría permitir que este último actúe como un quencher (desactivador) del estado excitado o como un capturador de radicales libres, inhibiendo la defluoración y preservando la integridad de CIP.

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar y caracterizar un cocrystal farmacéutico de ciprofloxacina utilizando ácido ascórbico como coformador, con el fin de optimizar algunas de sus propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas como estabilidad y solubilidad para su potencial aplicación en formas farmacéuticas orales.

Objetivos específicos

1. Realizar una revisión bibliográfica profunda en distintas plataformas (PubMed, Scopus, Scholar Google) sobre el estado del arte reciente de los cocrystal farmacéuticos.
2. Comprender aspectos básicos de los cocrystal farmacéuticos para entender la importancia de los mismos frente a los desafíos que presentan hoy algunos principios activos.
3. Obtener una nueva forma sólida utilizando un método en solución por evaporación de solvente, modificando tiempos de agitación.
4. Obtener una nueva forma sólida mediante molienda en seco y molienda asistida por solvente, utilizando acetonitrilo como líquido de molienda y manteniendo constante el tiempo de mortereado.
5. Caracterizar la nueva forma sólida obtenida mediante determinación del punto de fusión y Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR).

Materiales y métodos

Materiales

- Agitador magnético con manta calefactora.
- Balanza analítica.
- Cristalizador.
- Espátula.
- Parafilm ®.
- Pipeta graduada (20,0 mL).
- Pipeta Pasteur (1 mL).
- Probeta (100 mL).
- Propipeta.
- Vaso de precipitados.
- Mortero y pilón.

Reactivos:

- Agua destilada.
- Alcohol etílico (96%).
- Metanol.
- Ciprofloxacina (Roux-Ocefa).
- Ácido ascórbico (Parafarm).

Obtención del cocrystal

En primera instancia, el potencial cocrystal de CIP y AA se preparó mediante un método en solución, en proporción 1:1. Se pesaron con precisión en balanza analítica 0,3858 g de CIP y 0,1761 g de AA que fueron llevados a un vaso de precipitados de 50 mL. Se añadieron 20 mL de dos mezclas de solventes diferentes: (1) mezcla hidroalcohólica 50 % (etanol-agua) y (2) mezcla hidroalcohólica 70 % (etanol-agua). También se probó con el uso de metanol, pero tras el agregado de 40 mL del solvente puro, la muestra no se disolvió. Luego se colocó el vaso de precipitados en un agitador magnético, calentando por un minuto a baja temperatura en baño térmico para terminar de favorecer la disolución y así dejar agitando a temperatura ambiente según el siguiente protocolo:

- 1) Muestra 1: mezcla hidroalcohólica 50 %, agitación durante 1 hora.
- 2) Muestra 2: mezcla hidroalcohólica 50 %, agitación durante 24 horas.
- 3) Muestra 3: mezcla hidroalcohólica 70 %, agitación durante 1 hora.
- 4) Muestra 4: mezcla hidroalcohólica 70 %, agitación durante 24 horas.

Finalmente, el vaso de precipitados se colocó en la campana extractora, cubriéndolo con Parafilm® perforado. Posteriormente, se aguardó la evaporación gradual del disolvente para obtener el producto de cocrystalización del fármaco.

En una segunda etapa, se procedió a realizar un método de molienda con mortero y pilón para la obtención de otros posibles cocrystalos. Para ello, se seleccionaron proporciones estequiométricas equimolares (1:1) de CIP y AA, con masas de 331,3 mg y 176,1 mg, respectivamente. El proceso de mortereado se llevó a cabo durante 30 minutos, empleando tanto molienda en seco como molienda asistida con la adición controlada de algunas gotas de acetonitrilo (ACN). Posteriormente, las muestras fueron almacenadas en un desecador y protegidas de la luz para asegurar su conservación. Se realizó una mezcla física (MF) de iguales proporciones.

Determinación del punto de fusión

Se utilizó un fusiómetro Optimelt® modelo MPA100 para evaluar las temperaturas de fusión de las distintas muestras.

Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)

Los espectros infrarrojos se registraron utilizando el modo de reflectancia total atenuada (ATR) en un espectrofotómetro modelo Nicolet iD5, en el rango espectral del infrarrojo medio $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$, con una resolución de 4 cm^{-1} y 32 escaneos.

Resultados

Obtención del cocrystal

Tras dejar evaporar el solvente de los preparados por la metodología en solución, se observó crecimiento microbiano y precipitado amarillo en los recipientes contenedores, por lo que las muestras no fueron tomadas en consideración para los análisis estructurales subsiguientes (Figura 13).

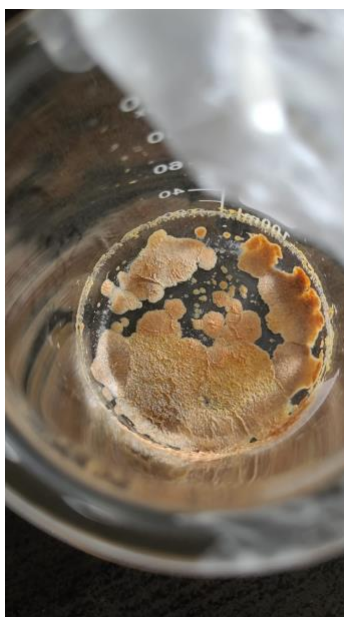


Figura 13. Combinación CIP-AA en mezcla hidroalcohólica 50 % con agitación durante 1 hora.

Por su parte, los sólidos obtenidos mediante molienda en seco y molienda asistida por acetonitrilo presentaron un aspecto pulverulento y color blanco. Los ensayos de caracterización descritos a continuación se realizaron exclusivamente sobre las muestras obtenidas por estas técnicas. En adelante, dichas muestras se denominarán CoC CIP-AA y CoC CIP-AA-ACN, correspondientes a la molienda en seco y a la molienda asistida por acetonitrilo, respectivamente.

Determinación del punto de fusión

Los valores de fusión obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Muestra	CIP	AA	CoC CIP-AA	CoC CIP-AA-ACN	MF
Rango de fusión [°C]	256,0 – 258,6	183,7 – 191,9	153,1 – 163,7	157,8 – 179,2	159,4 – 175,3

Tabla 4. Resultados de la determinación del punto de fusión de las muestras ensayadas.

FTIR

Los espectros FTIR obtenidos se muestran desde la Figura 14 hasta la Figura 18 y, corresponden respectivamente a: AA, CIP, CoC CIP-AA, CoC CIP-AA-ACN y MF. En dichas figuras, el eje de las abscisas corresponde al número de onda (cm^{-1}), mientras que el eje de las ordenadas se expresa en porcentaje de transmitancia (%).

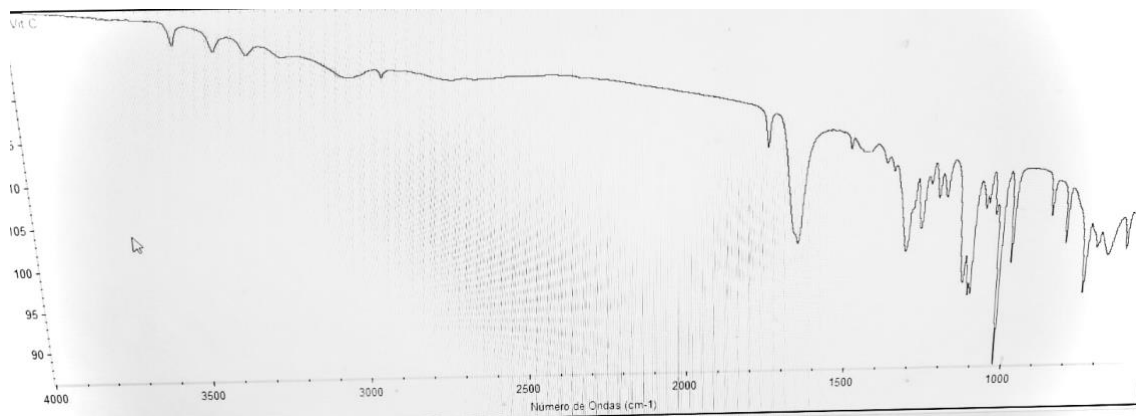


Figura 14. Espectro FTIR de AA.

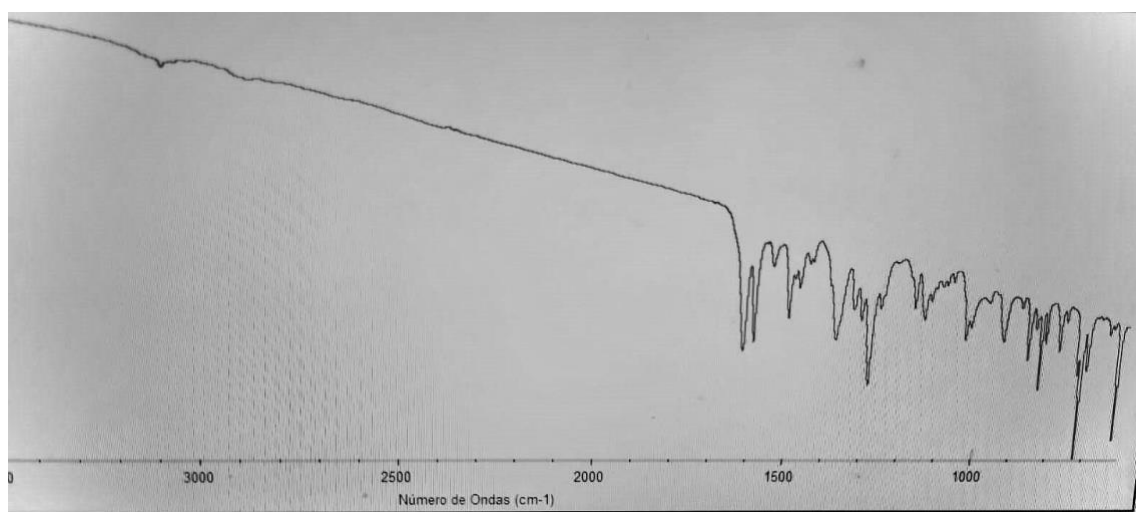


Figura 15. Espectro FTIR de CIP.

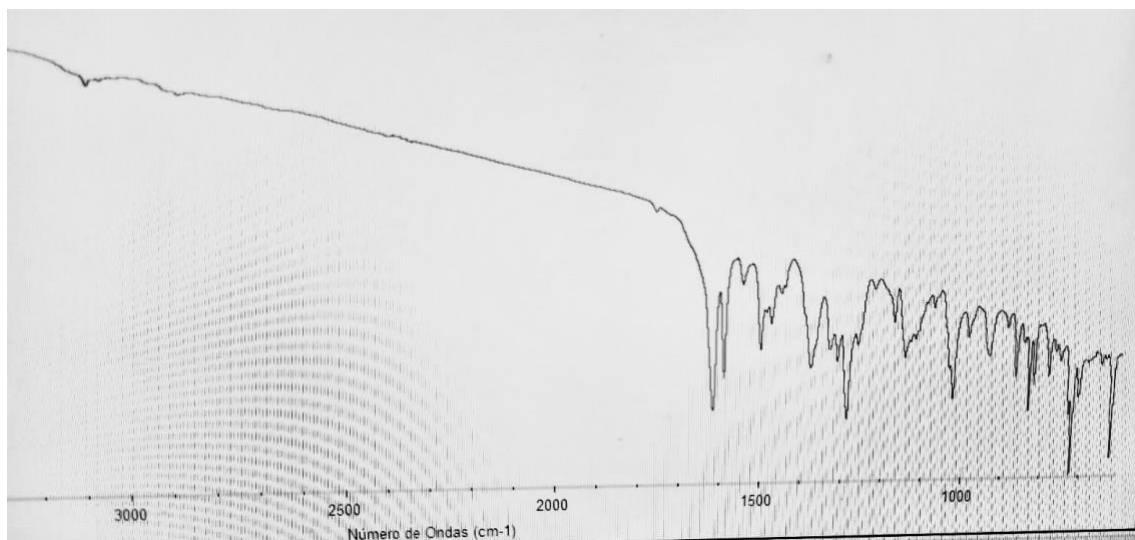


Figura 16. Espectro FTIR de CoC CIP-AA.

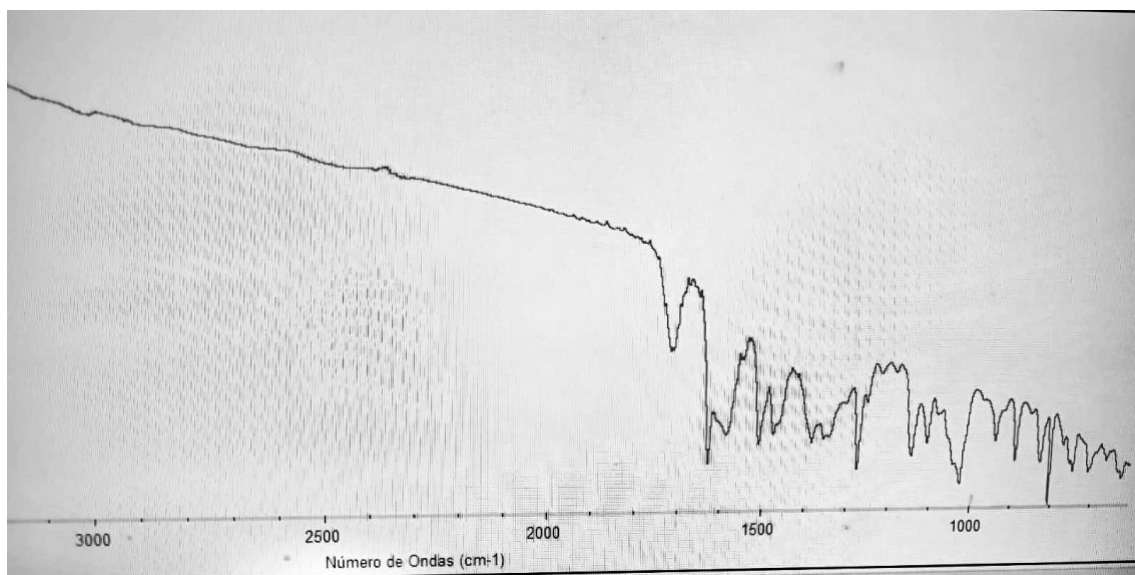


Figura 17. Espectro FTIR de CoC CIP-AA-ACN.

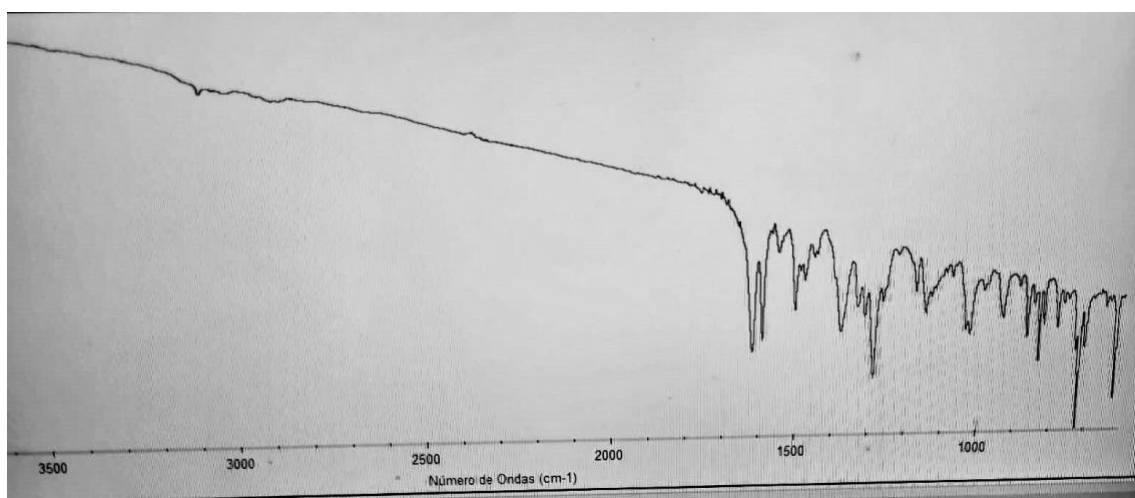


Figura 18. Espectro FTIR de MF.

Con el fin de facilitar la comparación entre las muestras, la Figura 19 presenta la superposición de los espectros FTIR de todas las muestras analizadas en la región comprendida entre los 1900 y 600 cm^{-1} . Nuevamente se representa el número de onda (cm^{-1}) en el eje de las abscisas y el porcentaje de transmitancia (%) en el eje de las ordenadas.

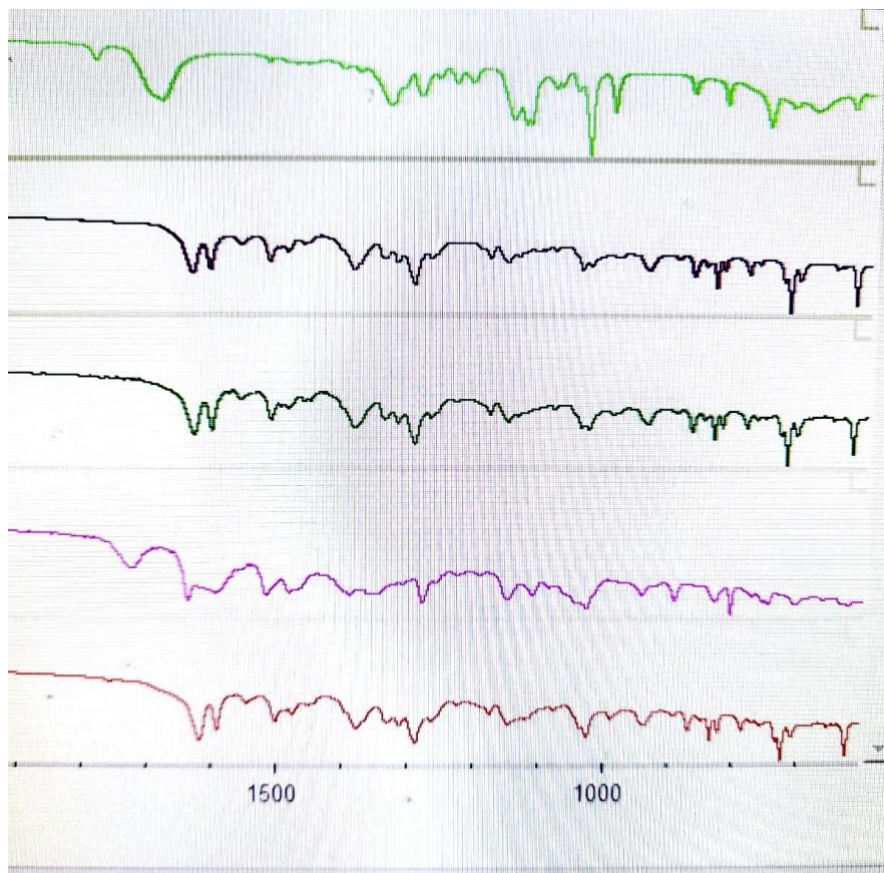


Figura 19. Comparación de los espectros FTIR de las muestras analizadas. De arriba hacia abajo: AA; CIP; MF; CoC CIP-AA-ACN; CoC CIP-AA.

Discusiones

Punto de fusión

Con respecto a los puntos de fusión, la CIP materia prima presentó un intervalo de fusión estrecho y bien definido (256,0 – 258,6 °C), en concordancia con los valores reportados en bibliografía para su forma neutra. Por su parte, el AA materia prima exhibió una transición térmica entre 183,7 – 191,9 °C, con un rango de fusión más amplio, lo que podría atribuirse a la presencia de humedad y/o a procesos de fotodegradación relacionados con la antigüedad de la muestra.

En cuanto a las muestras correspondientes a los potenciales cocristales, se observaron modificaciones significativas en sus temperaturas de fusión. La muestra CoC CIP-AA presentó una marcada depresión en su rango de fusión (153,1 – 163,7 °C), ubicándose por debajo de las temperaturas de fusión de los componentes individuales puros. Como se mencionó previamente, en el área de cocristales farmacéuticos, un cambio en el punto de fusión puede ser indicio de una nueva forma fase cristalina mediante interacciones intermoleculares. En este sentido, Perlovich (2021), realizó un análisis bibliográfico de 2170 cocristales binarios, considerando sus temperaturas y entalpías de fusión; a partir de dichos datos, clasificó a los cocristales en tres clases: *clase I* (“entre”), correspondiente a cocristales con temperaturas de fusión comprendidas entre las de sus coformantes; *clase II* (“superior”) integrada por cocristales con temperaturas de fusión superiores a las de ambos componentes; y *clase III* (“debajo”), conformada por cocristales con puntos de fusión inferiores que las de los componentes individuales. Siguiendo esta clasificación, CoC CIP-AA correspondería a la clase III. Según este autor, estos sistemas resultan atractivos desde el punto de vista biofarmacéutico, ya que suelen asociarse con un incremento en la velocidad de disolución y de la solubilidad, debido a que una menor temperatura de fusión implica una menor energía requerida para desestabilizar la red cristalina en el proceso de disolución en un medio acuoso.

En contraste, la muestra CoC CIP-AA-ACN presentó un intervalo de fusión muy amplio y poco definido (157,8 – 179,2 °C), con una amplitud superior a 21 °C. En la caracterización térmica de sólidos multicomponentes, un intervalo de fusión tan extenso suele interpretarse como un indicio de heterogeneidad de fases o de una cocrystalización incompleta. Estos resultados sugieren que, bajo las condiciones experimentales empleadas, el ACN no actuó como un solvente eficaz para favorecer la formación del cocrystal.

Por último, la MF presentó un intervalo de fusión comprendido entre 159,4 y 175,3 °C, también inferior al de los componentes puros y parcialmente solapado con el observado para CoC CIP-AA-ACN. Sin embargo, este comportamiento no debería interpretarse necesariamente como evidencia de cocrystalización. Durante el ensayo de punto de fusión, el aumento de la

temperatura puede favorecer la formación *in situ* de una mezcla eutéctica, en la que los componentes comienzan a fundirse e interaccionar sin que ello implique la formación de un cocrystal. Por este motivo, resulta indispensable complementar este análisis con la caracterización mediante espectroscopía FTIR, técnica que se realiza a temperatura ambiente y permite evaluar la presencia de interacciones intermoleculares entre los componentes de la mezcla física.

FTIR

Para el análisis de esta sección, resulta necesario considerar las señales características de los espectros FTIR correspondientes a las materias primas. Las principales bandas reportadas en la bibliografía para CIP y AA se presentan en Tabla 5 y Tabla 6, respectivamente.

CIP	
Señal (cm^{-1})	Asignación
3500-3450	Vibración de estiramiento del grupo hidroxilo (O-H).
3000-2950	Estiramientos del enlace C-H.
2900	Vibración C-H del ciclopropilo.
1750-1700	Estiramiento del carbonilo (C=O) perteneciente al grupo ácido carboxílico.
1650-1600	Flexión N-H del grupo quinolona.
1450-1400	Vibración del enlace C-O.
1300-1250	Flexión del grupo hidroxilo (O-H).
1050-1000	Estiramiento C-F.

Tabla 5. Señales características del espectro FTIR de CIP reportadas en bibliografía. Adaptado de Sahoo et al., 2011.

AA	
Señal (cm^{-1})	Asignación
3600-3200	Vibración de estiramiento del grupo hidroxilo (O-H).
3000-2900	Vibración de estiramiento -CH ₃ .
1760	Estiramiento del carbonilo (C=O) perteneciente al anillo lactónico.
1670	Estiramiento C=C del anillo lactona.
1480-1470	Flexión C-H.
1280	Tensión C-O-C.
990-980	Estiramiento C-H de la lactona y del grupo hidroxilo (O-H).

Tabla 6. Señales características del espectro FTIR de AA reportadas en bibliografía. Adaptado de Yohannan Panicker et al., 2006.

El espectro FTIR del AA (Figura 14) exhibe las bandas características del compuesto puro. En la región comprendida entre 3600 y 3300 cm^{-1} se observan múltiples bandas correspondientes al estiramiento de los grupos hidroxilos (-OH), cuya amplitud podría estar

relacionada a la presencia de humedad en la muestra, fenómeno que también explicaría el ensanchamiento apreciado en el rango de fusión. Alrededor de 2950 cm^{-1} aparecen las señales de vibración de los enlaces C–H sp^3 . La banda ubicada por encima de 1700 cm^{-1} se atribuye al estiramiento del grupo carbonilo (C=O) del anillo lactónico de cinco miembros, mientras que la intensa señal ubicada alrededor de 1680 cm^{-1} corresponde a los dobles enlaces C=C del sistema lactónico conjugado, originada por el acoplamiento vibracional de los enlaces vecinos (Yohannan Panicker et al., 2006). En la región de la huella digital del espectro ($1500\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$) se observan diversas bandas asociadas a movimientos de flexión (tijereteo) y torsión de los enlaces C–H del grupo CH_2 . Finalmente, se destacan las señales situadas aproximadamente a 1280 cm^{-1} , asignadas a la vibración de tensión del enlace C–O–C, y entre $990\text{--}1027\text{ cm}^{-1}$, relacionadas con la deformación del anillo lactónico.

Por su parte, el espectro FTIR de la CIP presenta una banda débil encima de 3100 cm^{-1} correspondiente al estiramiento del grupo hidroxilo, mientras que alrededor de 2900 cm^{-1} se observan bandas asociadas al estiramiento de los enlaces C–H del sustituyente ciclopropílico (Sahoo et al., 2011). La región correspondiente al grupo carbonilo del ácido carboxílico presenta una banda cercana a 1720 cm^{-1} con un aparente desdoblamiento hacia menores números de onda. En torno a 1600 cm^{-1} aparecen bandas características del núcleo quinolónico, asociadas a la flexión del enlace N–H y al estiramiento de los enlaces C=C. Asimismo, la flexión del grupo hidroxilo genera una banda intensa a 1280 cm^{-1} , mientras que el estiramiento del enlace carbono–flúor se observa aproximadamente a 1030 cm^{-1} .

De manera general, el espectro correspondiente a la MF presenta una superposición de las bandas características de CIP y AA, observándose únicamente leves variaciones en la intensidad de algunas señales, sin aparición de nuevas bandas ni desplazamientos significativos. Este comportamiento sugiere que, previo al tratamiento mecánico, no existen evidencias de interacciones intermoleculares relevantes entre ambos componentes.

A continuación, se analizan los cambios observados luego de los procesos de molienda. En el caso del AA, la banda correspondiente al estiramiento del carbonilo del anillo lactónico ($\approx 1720\text{ cm}^{-1}$) disminuye notablemente o desaparece tanto en las muestras sometidas a molienda como en la MF. Del mismo modo, la banda ubicada alrededor de 980 cm^{-1} , atribuida a la vibración del anillo lactónico, se atenúa en la MF, permanece parcialmente visible en CoC CIP-AA y desaparece prácticamente en CoC CIP-AA-ACN. Estos cambios sugieren que el anillo lactónico intervendría en las interacciones intermoleculares establecidas en la formación de nuevas fases sólidas, particularmente en CoC CIP-AA-ACN.

La banda correspondiente al estiramiento C–O–C del anillo lactona del AA ($\approx 1280\text{ cm}^{-1}$) también experimenta modificaciones de interés. Debido a su proximidad espectral con la banda

de flexión del grupo hidroxilo de CIP, la mayor intensidad observada en esta región para la MF probablemente se deba al solapamiento de ambas señales. En la muestra obtenida por mortereado en seco esta señal se encuentra considerablemente atenuada, mientras que en la muestra obtenida mediante molienda asistida por ACN prácticamente desaparece. Estos resultados constituyen un indicio de que el anillo lactónico del AA participa en las interacciones intermoleculares en el estado sólido establecidas con los grupos funcionales presentes en la CIP.

Otra señal que disminuye significativamente tras los tratamientos de molienda, corresponde a las bandas de estiramiento de los grupos oxhidrilos ($\approx 3600\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$) de AA. Esto sugiere que dichos grupos funcionales también podrían intervenir en la formación de enlaces de hidrógeno durante el proceso de cocrystalización.

Por último, otro aspecto de interés corresponde a la región del carbonilo de la CIP. En la muestra obtenida mediante molienda con ACN se observa una banda definida alrededor de 1720 cm^{-1} , mientras que en la MF y en el mortereado en seco, dicha señal se desdobla hacia menores números de onda; aparentemente en un medio con ACN, la CIP tendría su grupo ácido carboxílico protonado, pero en los demás casos, este grupo se encontraría como carboxilato. En este sentido, los resultados sugieren que la molienda asistida por ACN podría favorecer a la migración de protones dentro de la molécula. En consecuencia, es posible plantear la hipótesis de que el grupo carboxilo de la CIP participe en la formación de enlaces de hidrógeno con el anillo lactónico del AA. No obstante, esta interpretación se basa exclusivamente en la evidencia espectroscópica obtenida por FTIR y debería corroborarse mediante técnicas complementarias de caracterización estructural.

Conclusiones

Los resultados obtenidos permitieron alcanzar los objetivos planteados al inicio de este trabajo, logrando obtener y caracterizar potenciales nuevas formas sólidas de CIP y AA mediante dos estrategias de síntesis mecanoquímica: molienda en seco y molienda asistida por solvente.

La muestra obtenida por molienda en seco (CoC CIP-AA) presentó las evidencias más consistentes de formación de una nueva fase sólida. En particular, exhibió un marcado descenso en su rango de fusión (153,1–163,7 °C) respecto de sus componentes puros, acompañado por modificaciones espectroscópicas compatibles con el establecimiento de nuevas interacciones intermoleculares. Desde un punto de vista termodinámico, este comportamiento permitiría clasificar al sistema como un cocrystal de Clase III según la clasificación propuesta por Perlovich (2021), característica que suele asociarse con un incremento de la velocidad de disolución y de la solubilidad acuosa. No obstante, esta asignación y la conformación de una nueva fase sólida deberán confirmarse mediante técnicas complementarias de caracterización estructural, tales como difracción de rayos X de polvos (PXRD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC), así también mediante la evaluación de sus propiedades biofarmacéuticas a través de estudios comparativos de disolución.

Por el contrario, la muestra obtenida mediante molienda asistida por acetonitrilo (CoC CIP-AA-ACN) presentó resultados discrepantes entre las técnicas empleadas. Mientras que la espectroscopía FTIR evidenció modificaciones compatibles con la aparición de interacciones intermoleculares e, incluso, con una posible reorganización del estado de protonación de la CIP, la determinación del punto de fusión reveló un intervalo muy amplio (superior a los 21 °C), indicativo de heterogeneidad de fases o de una conversión cristalina incompleta. En conjunto, estos resultados sugieren que, bajo las condiciones experimentales ensayadas, el ACN modifica el entorno molecular del sistema, aunque no favorece la obtención de una fase cristalina homogénea completa. En consecuencia, la molienda en seco demostró ser la estrategia más adecuada para promover la formación del potencial cocrystal CIP-AA.

Asimismo, el análisis de la MF permitió diferenciar claramente este sistema de las muestras sometidas a molienda. La ausencia de desplazamientos significativos y de nuevas bandas en el espectro FTIR confirmó que la mezcla física constituye una simple superposición de los espectros individuales de CIP y AA, sin evidencias de interacciones intermoleculares relevantes antes del tratamiento mecánico. En este sentido, el descenso observado en su intervalo de fusión probablemente responda a la formación *in situ* de una mezcla eutéctica durante el ensayo térmico y no a un proceso de cocrystalización.

Por otra parte, el análisis espectroscópico permitió identificar los grupos funcionales potencialmente involucrados en la interacción entre ambos componentes. Las modificaciones observadas en las bandas correspondientes al grupo carbonilo, al anillo lactónico y a los grupos hidroxilo del AA, indican que estos participarían en el establecimiento de enlaces de hidrógeno con la CIP, dando lugar a la estabilización de la nueva fase sólida. Si bien esta hipótesis resulta consistente con la evidencia obtenida mediante FTIR, será necesario corroborarla mediante técnicas estructurales de mayor resolución.

En conjunto, los resultados obtenidos constituyen una primera aproximación de preformulación del sistema CIP-AA y demuestran el potencial de la mecanoquímica como estrategia sencilla, económica y amigable con el medioambiente para la obtención de nuevas formas sólidas farmacéuticas.

Como perspectivas futuras, será necesario profundizar en la caracterización fisicoquímica del sistema CoC CIP-AA mediante PXRD, DSC y microscopía electrónica, además de evaluar su comportamiento biofarmacéutico mediante estudios de disolución, solubilidad y estabilidad. Asimismo, podría resultar interesante optimizar las condiciones de la síntesis, explorando diferentes relaciones estequiométricas entre el IFA y el coformador, así como otros solventes y parámetros de molienda, con el objetivo de mejorar la conversión cristalina y reproducibilidad del proceso.

Finalmente, este trabajo se enmarca en un área de investigación de creciente relevancia dentro de las Ciencias Farmacéuticas. Se ha expuesto como en los últimos años, los cocristales farmacéuticos han demostrado constituir una estrategia eficaz para mejorar las propiedades biofarmacéuticas de diversos IFAs con limitaciones de solubilidad, manteniendo inalterada su estructura química. Sin embargo, aún persiste una brecha considerable entre el desarrollo académico y la implementación industrial de estas nuevas formas sólidas. En este contexto, la investigación futura deberá orientarse no solo a comprender los mecanismos de formación y estabilidad de los cocristales, sino también a desarrollar procesos de producción escalables y reproducibles que faciliten su transferencia tecnológica. Paralelamente, revisiones recientes como la de Marcos Valdez et al., 2026 revelan la incorporación de cocristales en plataformas avanzadas de administración de fármacos — como sistemas nanoestructurados, microagujas, formas farmacéuticas impresas en 3D y otros dispositivos de liberación controlada —, abriendo nuevas oportunidades para ampliar sus aplicaciones terapéuticas y consolidar su papel dentro del desarrollo farmacéutico moderno.

Bibliografía

- Agostini, S. B. N., Borges, B. A., de Araújo, M. B., & Bonfilio, R. (2025). Growing Interest in Pharmaceutical Cocrystals: A Comprehensive Review of Applications and Trends. In *ChemistrySelect* (Vol. 10, Number 30). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/slct.202500831>
- Ahn, H., & Park, J. H. (2016). Liposomal delivery systems for intestinal lymphatic drug transport. *Biomaterials Research*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S40824-016-0083-1>
- Aitipamula, S., Banerjee, R., Bansal, A. K., Biradha, K., Cheney, M. L., Choudhury, A. R., Desiraju, G. R., Dikundwar, A. G., Dubey, R., Duggirala, N., Ghogale, P. P., Ghosh, S., Goswami, P. K., Goud, N. R., Jetti, R. R. K. R., Karpinski, P., Kaushik, P., Kumar, D., Kumar, V., ... Zaworotko, M. J. (2012). Polymorphs, salts, and cocrystals: What's in a name? *Crystal Growth and Design*, 12(5), 2147–2152. <https://doi.org/10.1021/CG3002948>
- Almarsson, Ö., & Zaworotko, M. J. (2004). Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? *Chemical Communications*, (17), 1889–1896. <https://doi.org/10.1039/B402150A>
- Alovero, F. L., Pan, X. S., Morris, J. E., Manzo, R. H., & Fisher, L. M. (2000). Engineering the specificity of antibacterial fluoroquinolones: Benzenesulfonamide modifications at C-7 of ciprofloxacin change its primary target in *Streptococcus pneumoniae* from topoisomerase IV to gyrase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(2), 320–325. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.2.320-325.2000/ASSET/76444660-75C2-4CAE-A842-A44BD2B6D8D4/ASSETS/GRAPHIC/AC0200711003.JPEG>
- Alsensz, J., & Kansy, M. (2007). High throughput solubility measurement in drug discovery and development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 546–567. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2007.05.007>
- Am Ende, D. J., Anderson, S. R., & Salan, J. S. (2014). Development and scale-up of cocrystals using resonant acoustic mixing. *Organic Process Research and Development*, 18(2), 331–341. <https://doi.org/10.1021/OP4003399>
- Amin, O. M., EL Qady, H. N., & Abd El-Fattah, M. A. (2023). An Intragastric Delivery Device Employing FDM Technology: 3D-Printed Tablet Containing Green Developed Mosapride-Saccharin Co-crystals. *AAPS PharmSciTech*, 24(5), 127-. <https://doi.org/10.1208/S12249-023-02578-9/TABLES/2>
- Anquetin, G., Greiner, J., Mahmoudi, N., Santillana-Hayat, M., Gozalbes, R., Farhati, K., Derouin, F., Aubry, A., Cambau, E., & Vierling, P. (2006). Design, synthesis and activity against *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* spp., and *Mycobacterium tuberculosis* of new 6-fluoroquinolones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41(12), 1478–1493. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2006.07.003>

- Baes, H. (1968). Photosensitivity Caused by Nalidixic Acid. *Dermatology*, 136(1), 61–64. <https://doi.org/10.1159/000254085>
- Bag, P. P. (2021). Introduction of plasticity to change mechanical behaviour of pharmaceutical crystals by co-crystallization: A solution of long standing problem in isoniazid. *Engineered Science*, 15, 129–137. <https://doi.org/10.30919/ES8D1501>
- Bethune, S. J., Schultheiss, N., & Henck, J. O. (2011). Improving the poor aqueous solubility of nutraceutical compound pterostilbene through cocrystal formation. *Crystal Growth and Design*, 11(7), 2817–2823. <https://doi.org/10.1021/CG1016092>
- Bhalani, D. V., Nutan, B., Kumar, A., & Singh Chandel, A. K. (2022). *Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics*. 10, 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>
- Blagden, N., de Matas, M., Gavan, P. T., & York, P. (2007). Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 617–630. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2007.05.011>
- Buddhadev, S. S., & Garala, K. C. (2021). Pharmaceutical Cocrystals—A Review. *Proceedings 2020*, Vol. 62, Page 14, 62(1), 14. <https://doi.org/10.3390/PROCEEDINGS2020062014>
- Burkhande, N. S., Wankhade, V. P., Atram, S. C., Bobade, N. N., & Pande, S. D. (2023). Development of Co-Crystallization Technique to Improve Solubility of Anti-Diabetic Drug. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 11(4), 30–35. <https://doi.org/10.22270/AJPRD.V11I4.1282>
- Cerreia Vioglio, P., Chierotti, M. R., & Gobetto, R. (2017). Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 86–110. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2017.07.001>
- Chaudhari, K. R., Savjani, J. K., Savjani, K. T., & Shah, H. (2021). Improved pharmaceutical properties of ritonavir through co-crystallization approach with liquid-assisted grinding method. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 47(10), 1633–1642. <https://doi.org/10.1080/03639045.2022.2042553>
- Chen, Y., Li, L., Yao, J., Ma, Y. Y., Chen, J. M., & Lu, T. B. (2016). Improving the solubility and bioavailability of apixaban via apixaban-oxalic acid cocrystal. *Crystal Growth and Design*, 16(5), 2923–2930. <https://doi.org/10.1021/ACS.CGD.6B00266>
- Cheney, M. L., Weyna, D. R., Shan, N., Hanna, M., Wojtas, L., & Zaworotko, M. J. (2011). Coformer selection in pharmaceutical cocrystal development: A case study of a meloxicam aspirin cocrystal that exhibits enhanced solubility and pharmacokinetics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(6), 2172–2181. <https://doi.org/10.1002/JPS.22434>
- Chernyshev, V. V. (2023). Structural Characterization of Pharmaceutical Cocrystals with the Use of Laboratory X-ray Powder Diffraction Patterns. *Crystals 2023*, Vol. 13, Page 640, 13(4), 640. <https://doi.org/10.3390/CRYST13040640>
- Chettri, A., Subba, A., Singh, G. P., & Bag, P. P. (2024). Pharmaceutical co-crystals: A green way to enhance drug stability and solubility for improved therapeutic efficacy. In *Journal of*

- Pharmacy and Pharmacology* (Vol. 76, Number 1, pp. 1–12). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/jpp/rgad097>
- Childs, S. L., Rodríguez-Hornedo, N., Reddy, L. S., Jayasankar, A., Maheshwari, C., McCausland, L., Shipplett, R., & Stahly, B. C. (2008). Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine. *CrystEngComm*, 10(7), 856–864. <https://doi.org/10.1039/B715396A>
- Cozzarelli, N. R. (1980). DNA Gyrase and the Supercoiling of DNA. *Science*, 207(4434), 953–960. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.6243420>
- Daurio, D., Medina, C., Saw, R., Nagapudi, K., & Alvarez-Núñez, F. (2011). Application of twin screw extrusion in the manufacture of cocrystals, part I: four case studies. *Pharmaceutics*, 3(3), 582–600. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS3030582>
- Desiraju, G. R. (2003). Crystal and co-crystal. *CrystEngComm*, 5(82), 466–467. <https://doi.org/10.1039/B313552G>
- Dias, J. L., Lanza, M., & Ferreira, S. R. S. (2021). Cocrystallization: A tool to modulate physicochemical and biological properties of food-relevant polyphenols. *Trends in Food Science and Technology*, 110, 13–27. <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2021.01.035>
- Drlica, K., & Zhao, X. (1997). DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 61(3), 377–392. <https://doi.org/10.1128/MMBR.61.3.377-392.1997>
- Duggirala, N. K., Perry, M. L., Almarsson, Ö., & Zaworotko, M. J. (2016). Pharmaceutical cocrystals: Along the path to improved medicines. *Chemical Communications*, 52(4), 640–655. <https://doi.org/10.1039/C5CC08216A>
- Dutt, B., Choudhary, M., & Budhwar, V. (2020). Preparation, characterization and evaluation of aspirin: benzoic acid cocrystals with enhanced pharmaceutical properties. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00052-y>
- Eddleston, M. D., Patel, B., Day, G. M., & Jones, W. (2013). Cocrystallization by freeze-drying: Preparation of novel multicomponent crystal forms. *Crystal Growth and Design*, 13(10), 4599–4606. <https://doi.org/10.1021/CG401179S>
- Emami, S., Siahi-Shadbad, M., Barzegar-Jalali, M., & Adibkia, K. (2018). Feasibility of electrospray deposition for rapid screening of the cocrystal formation and single step, continuous production of pharmaceutical nanococrystals. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44(6), 1034–1047. <https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1430821>
- European Medicines Agency. (2015). *Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products*. www.ema.europa.eu/contact
- Fda, Cder, Stewart, & Felicia. (2018). *Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry*. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

- Ferguson, J., & Johnson, B. E. (1990). Ciprofloxacin-induced photosensitivity: in vitro and in vivo studies. *The British Journal of Dermatology*, 123(1), 9–20. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.1990.TB01819.X>
- Ferguson, J., Phillips, G., McEwan, J., Moreland, T., & Johnson, B. E. (1988). Loss of antibiotic activity caused by photodegradation: in vivo studies. *The British Journal of Dermatology*, 119(4), 550–551. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.1988.TB03264.X>
- Fischer, F., Scholz, G., Benemann, S., Rademann, K., & Emmerling, F. (2014). Evaluation of the formation pathways of cocrystal polymorphs in liquid-assisted syntheses. *CrystEngComm*, 16(35), 8272–8278. <https://doi.org/10.1039/C4CE00472H>
- Freccero, M., Fasani, E., Mella, M., Manet, I., Monti, S., & Albini, A. (2008a). Modeling the Photochemistry of the Reference Phototoxic Drug Lomefloxacin by Steady-State and Time-Resolved Experiments, and DFT and Post-HF Calculations. *Chemistry – A European Journal*, 14(2), 653–663. <https://doi.org/10.1002/CHEM.200701099>
- Freccero, M., Fasani, E., Mella, M., Manet, I., Monti, S., & Albini, A. (2008b). Modeling the Photochemistry of the Reference Phototoxic Drug Lomefloxacin by Steady-State and Time-Resolved Experiments, and DFT and Post-HF Calculations. *Chemistry – A European Journal*, 14(2), 653–663. <https://doi.org/10.1002/CHEM.200701099>
- Garg, U., & Azim, Y. (2021). Challenges and opportunities of pharmaceutical cocrystals: A focused review on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *RSC Medicinal Chemistry*, 12(5), 705–721. <https://doi.org/10.1039/D0MD00400F>
- Gohel, S. K., Palanisamy, V., Sanphui, P., Prakash, M., Singh, G. P., & Chernyshev, V. (2021). Isostructural cocrystals of metaxalone with improved dissolution characteristics. *RSC Advances*, 11(49), 30689–30700. <https://doi.org/10.1039/D1RA05959A>
- Goodman, L., & Gilman, A. (2019). *LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA DECIMOTERCERA EDICIÓN*.
- Guo, H., Liu, S., & Sun, C. C. (2023). Modulating Pharmaceutical Properties of Berberine Chloride through Cocrystallization with Benzendiol Isomers. *Pharmaceutical Research*, 40(12), 2791–2800. <https://doi.org/10.1007/S11095-023-03533-W/FIGURES/10>
- Healy, A. M., Worku, Z. A., Kumar, D., & Madi, A. M. (2017). Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 25–46. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2017.03.002>
- Hoffman, M., & Lindeman, J. A. (2011). Co-crystals: Commercial Opportunities and Patent Considerations. *Pharmaceutical Salts and Co-Crystals*, 318–329. <https://doi.org/10.1039/9781849733502-00318>
- Huțuțui, G. M., & Cighir, A. (2025). Impact of the Non-Antibiotic Compound Vitamin C on Ciprofloxacin Efficacy: an in vitro study. *Acta Marisiensis - Seria Medica*, 71(4), 321–330. <https://doi.org/10.2478/AMMA-2025-0044>

- Jiang, L., Huang, Y., Zhang, Q., He, H., Xu, Y., & Mei, X. (2014). Preparation and solid-state characterization of dapsone drug-drug co-crystals. *Crystal Growth and Design*, 14(9), 4562–4573. https://doi.org/10.1021/CG500668A/SUPPL_FILE/CG500668A_SI_007.PDF
- Jirát, J., Ondo, D., Babor, M., Ridvan, L., & Šoóš, M. (2019). Complex methodology for rational design of Apremilast-benzoic acid co-crystallization process. *International Journal of Pharmaceutics*, 570, 118639. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2019.118639>
- Jones, W., Motherwell, W. D. S., & Trask, A. V. (2006). Pharmaceutical cocrystals: An emerging approach to physical property enhancement. *MRS Bulletin*, 31(11), 875–879. <https://doi.org/10.1557/MRS2006.206>
- Joshi, M., & Roy Choudhury, A. (2018). Salts of Amoxapine with Improved Solubility for Enhanced Pharmaceutical Applicability. *ACS Omega*, 3(2), 2406–2416. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.7B02023>
- Karagianni, A., Malamataris, M., & Kachrimanis, K. (2018). Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs. *Pharmaceutics*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS10010018>
- Karimi-Jafari, M., Padrela, L., Walker, G. M., & Croker, D. M. (2018). Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications. *Crystal Growth and Design*, 18(10), 6370–6387. https://doi.org/10.1021/ACS.CGD.8B00933/ASSET/IMAGES/LARGE/CG-2018-00933S_0005.JPEG
- Khajir, S., Shayanfar, A., Monajjemzadeh, F., & Jouyban, A. (2021). Crystal engineering of valproic acid and carbamazepine to improve hygroscopicity and dissolution profile. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 47(10), 1674–1679. <https://doi.org/10.1080/03639045.2022.2045305>
- Khan, F. M., Ahmad, M., & Batool, F. (2019). Enhancement of solubility and release profile of simvastatin by co-crystallization with citric acid. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 18(12), 2465–2472. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v18i12.1>
- Kumar Bandaru, R., Rout, S. R., Kenguva, G., Gorain, B., Alhakamy, N. A., Kesharwani, P., & Dandela, R. (2021). Recent Advances in Pharmaceutical Cocrystals: From Bench to Market. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.780582>
- Kumar, S., & Nanda, A. (2017). Pharmaceutical cocrystals: An overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(6), 858–871. <https://doi.org/10.4172/PHARMACEUTICAL-SCIENCES.1000302>
- Kumar, S., & Nanda, A. (2018). Approaches to Design of Pharmaceutical Cocrystals: A Review. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 667(1), 54–77. <https://doi.org/10.1080/15421406.2019.1577462>
- Kuminek, G., Cao, F., Bahia de Oliveira da Rocha, A., Gonçalves Cardoso, S., & Rodríguez-Hornedo, N. (2016). Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-

- rule-of-5. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **101**, 143–166. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2016.04.022>
- Li, J. Y., Liu, F., Li, Y. Y., Bao, X. Y., Li, Y., Li, Y. T., & Liu, R. M. (2022). Hepatoprotective cocrystal of ethionamide: A new attempt to refurbish old drug through crystal engineering. *Journal of Crystal Growth*, **582**, 126523. <https://doi.org/10.1016/J.JCRYSGRO.2022.126523>
- Li, M., Xu, W., & Su, Y. (2021). Solid-state NMR spectroscopy in pharmaceutical sciences. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **135**, 116152. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2020.116152>
- Lima, F. C. D. A., Camargo, A. P., Leroux, F., Brendlé, J. M., Temperini, M. L. A., Petrilli, H. M., & Constantino, V. R. L. (2025). Ciprofloxacin (Zwitterion, Chloride, and Sodium Forms): Experimental and DFT Characterization by Vibrational and Solid-State NMR Spectroscopies. *ACS Omega*, **10**(41), 48773–48786. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c06384>
- Ma, N., Liu, Y., Ling, G., & Zhang, P. (2022). Preparation of meloxicam-salicylic acid co-crystal and its application in the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **74**. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103542>
- Macfionnghaile, P., Crowley, C. M., McArdle, P., & Erxleben, A. (2020). Spontaneous Solid-State Cocrystallization of Caffeine and Urea. *Crystal Growth and Design*, **20**(2), 736–745. https://doi.org/10.1021/ACS.CGD.9B01152/SUPPL_FILE/CG9B01152_SI_001.PDF
- Marcos Valdez, M. M., Sperandeo, N. R., Bueno, M. S., & Garnero, C. (2026). Pharmaceutical Cocrystals in Drug-Delivery Technologies: Advances from Rational Design to Therapeutic Applications. In *Pharmaceutics* (Vol. 18, Number 1). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18010128>
- Martin, F. A., Pop, M. M., Borodi, G., Filip, X., & Kacso, I. (2013). Ketoconazole salt and co-crystals with enhanced aqueous solubility. *Crystal Growth and Design*, **13**(10), 4295–4304. <https://doi.org/10.1021/CG400638G>
- Masadeh, M. M., Mhaidat, N. M., Alzoubi, K. H., Al-Azzam, S. I., & Shaweesh, A. I. (2012). Ciprofloxacin-induced antibacterial activity is reversed by vitamin E and vitamin C. *Current Microbiology*, **64**(5), 457–462. <https://doi.org/10.1007/S00284-012-0094-7/TABLES/3>
- Merisko-Liversidge, E. M., & Liversidge, G. G. (2008). Drug Nanoparticles: Formulating Poorly Water-Soluble Compounds. *Toxicologic Pathology*, **36**(1), 43–48. <https://doi.org/10.1177/0192623307310946>
- Mitscher, L. A., & Ma, Z. (2003). *Structure-activity relationships of quinolones*. 11–48. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8103-6_2
- Monti, S., Sortino, S., Fasani, E., & Albin, A. (2001). Multifaceted Photoreactivity of 6-Fluoro-7-aminoquinolones from the Lowest Excited States in Aqueous Media: A Study by Nanosecond and Picosecond Spectroscopic Techniques. *Chemistry*. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20010518\)7:10](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20010518)7:10)

- Ngilirabanga, J. B., & Samsodien, H. (2021). Pharmaceutical co-crystal: An alternative strategy for enhanced physicochemical properties and drug synergy. *Nano Select*, 2(3), 512–526. <https://doi.org/10.1002/NANO.202000201>
- Oh, D. W., Chon, J., Kang, J. H., Han, C. S., Shin, D. H., Kim, J. Y., Rhee, Y. S., Chun, M. H., Kim, D. W., & Park, C. W. (2021). Physicochemical characterization of dapagliflozin and its solid-state behavior in stress stability test. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 47(5), 685–693. <https://doi.org/10.1080/03639045.2021.1908333>
- Osman, R., Kan, P. L., Awad, G., Mortada, N., El-Shamy, A. E., & Alpar, O. (2013). Spray dried inhalable ciprofloxacin powder with improved aerosolisation and antimicrobial activity. *International Journal of Pharmaceutics*, 449(1–2), 44–58. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2013.04.009>
- Padrela, L., Rodrigues, M. A., Tiago, J., Velaga, S. P., Matos, H. A., & De Azevedo, E. G. (2015). Insight into the Mechanisms of Cocrystallization of Pharmaceuticals in Supercritical Solvents. *Crystal Growth and Design*, 15(7), 3175–3181. https://doi.org/10.1021/ACS.CGD.5B00200/SUPPL_FILE/CG5B00200_SI_001.PDF
- Padrela, L., Rodrigues, M. A., Velaga, S. P., Matos, H. A., & de Azevedo, E. G. (2009). Formation of indomethacin–saccharin cocrystals using supercritical fluid technology. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38(1), 9–17. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2009.05.010>
- Paluch, K. J., McCabe, T., Müller-Bunz, H., Corrigan, O. I., Healy, A. M., & Tajber, L. (2013). Formation and physicochemical properties of crystalline and amorphous salts with different stoichiometries formed between ciprofloxacin and succinic acid. *Molecular Pharmaceutics*, 10(10), 3640–3654. https://doi.org/10.1021/MP400127R/SUPPL_FILE/MP400127R_SI_002.TXT
- Pantwalawalkar, J., Kale, N., Nangare, S., Patil, S., Pawar, S., & Jadhav, N. (2025). Pharmaceutical cocrystals: Unlocking the potential of challenging drug candidates. In *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (Vol. 104). Editions de Sante. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106572>
- Perlovich, G. L. (2021). Two-Component Molecular Crystals: What Is the Difference between Drug-Drug, Drug-GRAS, and CF-CF Databases? Evaluation of Melting Points and Ideal Solubility of Unknown Co-crystals. *Crystal Growth and Design*, 21(9), 5058–5071. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00477>
- Pham, T. D. M., Ziora, Z. M., & Blaskovich, M. A. T. (2019). MedChemComm Quinolone antibiotics. *Cite This: Med. Chem. Commun*, 10, 1719. <https://doi.org/10.1039/c9md00120d>
- Pindelska, E., Sokal, A., & Kolodziejski, W. (2017). Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 111–146. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2017.09.014>
- Pretali, L., Fasani, E., & Sturini, M. (2022). Current advances on the photocatalytic degradation of fluoroquinolones: photoreaction mechanism and environmental application. In

- Photochemical and Photobiological Sciences* (Vol. 21, Number 5, pp. 899–912). Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/s43630-022-00217-z>
- Qi, M. H., Li, H., Zhu, B., Hong, M., & Ren, G. Bin. (2021). Cocrystals of oxymatrine: Reducing hygroscopicity and affecting the dissolution rate. *Crystal Growth and Design*, 21(7), 3874–3888. <https://doi.org/10.1021/ACS.CGD.1C00205>
- Quashie, A. (2017). Mechano synthesis of co-crystals of Sulfamethoxazole and 8-Hydroxy-7-Iodoquinoline-5-Sulfonic acid based on Green Chemistry principles. *Science and Development Journal*, 1(1), 1–10. <https://journals.ug.edu.gh/index.php/sdj/article/view/731>
- Rafa, Z. T., & Rini, S. C. (2023). *The combined effects of ciprofloxacin and vitamin C on the multi drug resistant Gram-negative bacteria*. <https://dspace.bracu.ac.bd:8443/xmlui/handle/10361/23037>
- Raheem Thayyil, A., Juturu, T., Nayak, S., & Kamath, S. (2020). Pharmaceutical Co-Crystallization: Regulatory Aspects, Design, Characterization, and Applications. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(2), 203–212. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.024>
- Rahim, S., Rahman, R., Jhuma, T. A., Ayub, M. I., Khan, S. N., Hossain, A., & Karim, M. M. (2025). Disrupting antimicrobial resistance: unveiling the potential of vitamin C in combating biofilm formation in drug-resistant bacteria. *BMC Microbiology*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/S12866-025-03800-3>
- Rodrigues, M., Lopes, J., Guedes, A., Sarraguça, J., & Sarraguça, M. (2020). Considerations on high-throughput cocrystals screening by ultrasound assisted cocrystallization and vibrational spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 229, 117876. <https://doi.org/10.1016/J.SAA.2019.117876>
- Ross, S. A., Lamprou, D. A., & Douroumis, D. (2016). Engineering and manufacturing of pharmaceutical co-crystals: a review of solvent-free manufacturing technologies. *Chemical Communications*, 52(57), 8772–8786. <https://doi.org/10.1039/C6CC01289B>
- Sahoo, S., Kanti Chakraborti, C., Mishra, C., Nanda, N., & Naik, S. (2011). *FTIR AND XRD INVESTIGATIONS OF SOME FLUOROQUINOLONES*.
- Sanphui, P., Devi, V. K., Clara, D., Malviya, N., Ganguly, S., & Desiraju, G. R. (2015). Cocrystals of hydrochlorothiazide: Solubility and diffusion/permeability enhancements through drug-coformer interactions. *Molecular Pharmaceutics*, 12(5), 1615–1622. <https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.5B00020>
- Sathisaran, I., & Dalvi, S. V. (2018). Engineering Cocrystals of Poorly Water-Soluble Drugs to Enhance Dissolution in Aqueous Medium. *Pharmaceutics*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS10030108>
- Saucedo-Balderas, M. M., Zúñiga-Lemus, O., Ortégón-Reyna, D., & González-González, J. S. (2014). Los cocristales farmacéuticos: conceptos generales. In *An. Real Acad. Farm* (Vol. 80).

- Serrano, D. R., O'Connell, P., Paluch, K. J., Walsh, D., & Healy, A. M. (2016). Cocrystal habit engineering to improve drug dissolution and alter derived powder properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(5), 665–677. <https://doi.org/10.1111/JPHP.12476>
- Sharma, P. C., Jain, A., Jain, S., Pahwa, R., & Yar, M. S. (2010). Ciprofloxacin: Review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25(4), 577–589. <https://doi.org/10.3109/14756360903373350>
- Sheehan, G., & Chew, N. S. Y. (2003). *The history of quinolones*. 1–10. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8103-6_1
- Shinozaki, T., Ono, M., Higashi, K., & Moribe, K. (2019). A Novel Drug-Drug Cocrystal of Levofloxacin and Metacetamol: Reduced Hygroscopicity and Improved Photostability of Levofloxacin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(7), 2383–2390. <https://doi.org/10.1016/J.XPHS.2019.02.014>
- Smith, A. J., Kim, S. H., Duggirala, N. K., Jin, J., Wojtas, L., Ehrhart, J., Giunta, B., Tan, J., Zaworotko, M. J., & Shytle, R. D. (2013). Improving lithium therapeutics by crystal engineering of novel ionic cocrystals. *Molecular Pharmaceutics*, 10(12), 4728–4738. https://doi.org/10.1021/MP400571A/SUPPL_FILE/MP400571A_SI_001.PDF
- Stanton, M. K., & Bak, A. (2008). Physicochemical properties of pharmaceutical co-crystals: A case study of ten AMG 517 co-crystals. *Crystal Growth and Design*, 8(10), 3856–3862. <https://doi.org/10.1021/CG800173D>
- Stoler, E., & Warner, J. C. (2015). Non-Covalent Derivatives: Cocrystals and Eutectics. *Molecules* 2015, Vol. 20, Pages 14833-14848, 20(8), 14833–14848. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES200814833>
- Sun, X., Yin, Q., Ding, S., Shen, Z., Bao, Y., Gong, J., Hou, B., Hao, H., Wang, Y., Wang, J., & Xie, C. (2015). Solid-liquid phase equilibrium and ternary phase diagrams of ibuprofen-nicotinamide cocrystals in ethanol and ethanol/water mixtures at (298.15 and 313.15) K. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 60(4), 1166–1172. https://doi.org/10.1021/JE5011455/ASSET/IMAGES/MEDIUM/JE-2014-011455_0010.GIF
- Thakor, P., Yadav, B., Modani, S., & Shastri, N. R. (2020). Preparation and optimization of nano-sized cocrystals using a quality by design approach. *CrystEngComm*, 22(13), 2304–2314. <https://doi.org/10.1039/C9CE01930H>
- Thayyil, A. R., Juturu, T., Nayak, S., & Kamath, S. (2020). Pharmaceutical Co-Crystallization: Regulatory Aspects, Design, Characterization, and Applications. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(2), 203–212. <https://doi.org/10.34172/APB.2020.024>
- Titapiwatanakun, V., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2016). A New Method for Producing Pharmaceutical Co-crystals: Laser Irradiation of Powder Blends. *Crystal Growth and Design*, 16(6), 3307–3312. https://doi.org/10.1021/ACS.CGD.6B00289/ASSET/IMAGES/MEDIUM/CG-2016-00289V_0010.GIF

- Torniainen, K., Mattinen, J., Askolin, C. P., & Tammilehto, S. (1997). Structure elucidation of a photodegradation product of ciprofloxacin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 15(7), 887–894. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(96\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(96)01921-8)
- Tupe, S. A., Khandagale, S. P., & Jadhav, A. B. (2023). Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Modulate Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 13(4), 101–112. <https://doi.org/10.22270/JDDT.V13I4.6016>
- Vemuri, V. D., & Lankalapalli, S. (2019). Insight into concept and progress on pharmaceutical co-crystals: An overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 53(4), s522–s538. <https://doi.org/10.5530/IJPER.53.4S.147>
- Williams, H. D., Trevaskis, N. L., Charman, S. A., Shanker, R. M., Charman, W. N., Pouton, C. W., & Porter, C. J. H. (2013). Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacological Reviews*, 65(1), 315–499. <https://doi.org/10.1124/PR.112.005660>
- Wöhler, F. (1844). Untersuchungen über das Chinon. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, 51(2), 145–163. <https://doi.org/10.1002/JLAC.18440510202>
- Xia, M., Jiang, Y., Cheng, Y., Dai, W., Rong, X., Zhu, B., & Mei, X. (2023). Rucaparib cocrystal: Improved solubility and bioavailability over camsylate. *International Journal of Pharmaceutics*, 631, 122461. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2022.122461>
- Yamashita, H., Hirakura, Y., Yuda, M., Teramura, T., & Terada, K. (2013). Detection of cocrystal formation based on binary phase diagrams using thermal analysis. *Pharmaceutical Research*, 30(1), 70–80. <https://doi.org/10.1007/S11095-012-0850-1>
- Yang, C., & Wu, T. (2023). A comprehensive review on quinolone contamination in environments: current research progress. *Environmental Science and Pollution Research* 2023 30:17, 30(17), 48778–48792. <https://doi.org/10.1007/S11356-023-26263-3>
- Yohannan Panicker, C., Tresa Varghese, H., & Philip, D. (2006). FT-IR, FT-Raman and SERS spectra of Vitamin C. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 65(3–4), 802–804. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.12.044>
- Zaini, E., Sumirtapura, Y. C., Soewandhi, S. N., Halim, A., Uekusa, H., & Fujii, K. (2010). COCRYSTALLINE PHASE TRANSFORMATION OF BINARY MIXTURE OF TRIMETHOPRIM AND SULFAMETHOXAZOLE BY SLURRY TECHNIQUE.
- Zelickson, A. S. (1964). PHOTOTOXIC REACTION WITH NALIDIXIC ACID. *JAMA*, 190(6), 556–557. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1964.03070190076025>