

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
CAMPUS DE ANÁPOLIS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS  
MOLECULARES

MURILLO DA SILVA MAIA MONTEIRO

## EFEITO DO CONTRAÍON $\text{Cl}^-$ NO ARRANJO SUPRAMOLECULAR DA FENILEFRINA

ANÁPOLIS – GO  
2022

MURILLO DA SILVA MAIA MONTEIRO

**EFEITO DO CONTRAÍON  $\text{Cl}^-$  NO ARRANJO  
SUPRAMOLECULAR DA FENILEFRINA**

Dissertação de mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação  
*Stricto Sensu* em Ciências  
Moleculares, da Universidade Estadual  
de Goiás, como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Mestre em  
Ciências Moleculares.

Área de concentração: Físico-Química  
Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa  
Napolitano  
Coorientador: Dr. Anderson José  
Lopes Catão

ANÁPOLIS – GO  
2022

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DD229 DA SILVA MAIA MONTEIRO, MURILLO  
e EFEITO DO CONTRAÍON C1- NO ARRANJO SUPRAMOLECULAR DA  
FENILEFRINA / MURILLO DA SILVA MAIA MONTEIRO;  
orientador HAMILTON BARBOSA NAPOLITANO; co-orientador  
ANDERSON JOSÉ LOPES CATÃO. -- ANÁPOLIS, 2022.  
46 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação  
Mestrado Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus  
Central - Sede: Anápolis - CET, Universidade Estadual  
de Goiás, 2022.

1. FENILEFRINA. 2. CONTRAION. 3. SUPERFICIE DE  
HIRSHFELD. 4. QTAIM. I. BARBOSA NAPOLITANO, HAMILTON,  
orient. II. LOPES CATÃO, ANDERSON JOSÉ, co-orient. III.  
Título.



ESTADO DE GOIÁS  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS - UEG  
COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES

## EFETO DO CONTRAÍON $\text{Cl}^-$ NO ARRANJO SUPRAMOLECULAR DA FENILEFRINA

MURILLO DA SILVA MAIA MONTEIRO

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Câmpus Central - Sede: Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada em 23/08/2022 por:

Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Prof. Dr. Anderson José Lopes Catão

Prof. Dr. Ademir João Camargo



Documento assinado eletronicamente por **Anderson José Lopes Catão, Usuário Externo**, em 19/10/2023, às 11:19, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **HAMILTON BARBOSA NAPOLITANO, Docente de Ensino Superior**, em 24/10/2023, às 14:33, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **ADEMIR JOAO CAMARGO, Docente de Ensino Superior**, em 26/10/2023, às 08:40, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site [http://sei.go.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=1](http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1) informando o código verificador **52917341** e o código CRC **7D37B08C**.

COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES

RODOVIA BR 153 S/Nº, QUADRA ÁREA KM 99 - Bairro ZONA RURAL - ANAPOLIS - GO - CEP 75132-903 - (62)8408-7538.



Referência: Processo nº 202300020020600



SEI 52917341

## RESUMO

A fenilefrina (PHE) é amplamente utilizada como descongestionante nasal e midriático em várias formulações nasais e oftálmicas. PHE é comumente usada em sua forma salina como cloridrato de fenilefrina (PHE-HCl). Mudanças no empacotamento cristalino afetam propriedades químicas, físicas, biológicas e reatividade. Análises estruturais, topológicas e energéticas são importantes para comparar e entender suas alterações nas propriedades físico-químicas e seus impactos na produção desse fármaco. Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar as alterações conformacionais, empacotamento cristalino e interações da PHE e PHE-HCl. Cálculos teóricos foram utilizados para avaliar a estabilidade e o arranjo supramolecular. O gap energético  $\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}$  mostra que o contraíon  $\text{Cl}^-$  fornece maior estabilidade para a PHE. O uso do contraíon altera as propriedades conformacionais e estruturais da PHE, causando alterações em suas propriedades e influenciando seu uso.

**Palavras chave:** *fenilefrina; contraíon  $\text{Cl}^-$ ; M06-2X/6-311++G(d,p); superfície de Hirshfeld; QTAIM.*

## ABSTRACT

Phenylephrine is widely used as a nasal and mydriatic decongestant in various nasal and ophthalmic formulations. Phenylephrine is traditionally commercialized in its saline form as phenylephrine hydrochloride. Due to changes in crystalline packing, counterion inclusion affects the chemical, physical, biological properties, and reactivity. Structural, topological, and energy analyses are essential to compare and understand those changes in physicochemical properties and their impacts on drug production. This study evaluates the conformational changes, crystalline packaging, and interactions of phenylephrine and phenylephrine hydrochloride. Theoretical calculations were carried out to assess the stability and supramolecular arrangement. The energetic gap  $\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}$  shows that the  $\text{Cl}^-$  counterion provides greater stability for phenylephrine. Phenylephrine exhibits a more significant number of interactions  $\text{O}\cdots\text{O}$  and  $\text{O}\cdots\text{H}$  that increase hygroscopicity and chemical reactivity of a compound. The presence of the counterion alters the conformational and structural properties of phenylephrine, causing changes in its properties and influencing its use.

**Keywords:** phenylephrine; *counterion  $\text{Cl}^-$ ; M06-2X/6-311++G(d,p); Hirshfeld surface; QTAIM.*

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fórmula estrutural do cloridrato de fenilefrina	17
<b>Figura 2.</b> Cela unitária e visualização do ortep das moléculas (a) PHE e (b) PHE-HCl com a numeração de átomos. Os elipsoides térmicos dos átomos não-H são dimensionados com o nível de probabilidade de 50%.	25
<b>Figura 3.</b> Sobreposição de estruturas de bases livres de PHE (cinza) com moléculas (a) A e (b) B de PHE-HCl (preto)	26
<b>Figura 4.</b> Superfície de Hirshfeld das moléculas de PHE em seus respectivos arranjos supramoleculares. Em (a) observa-se os contatos entre as moléculas de PHE; em (b) os contatos na molécula A e em (c) os contatos na molécula B de PHE-HCl. Em (d), temos a superfície do índice de forma mostrando a região côncava correspondente à interação C-H ...π em PHE, e em (e) e (f), temos as interações C–H···π e π···π, respectivamente, em PHE-HCl	28
<b>Figura 5.</b> Gráficos 2D e regiões onde é provável que ocorram interações para (a) PHE e (b) PHE-HCl	29
<b>Figura 6.</b> Gráficos de comparação dos parâmetros geométricos (a) comprimento de ligação e (b) Angulo de ligação obtidos por XRD e DFT/M06-2X/6-311++G(d,p) nível de teórica para a PHE e PHE-HCl	31
<b>Figura 7.</b> Varredura de superfície de energia potencial relaxada para PHE-HCl para o ângulo diedro C2–C3–C7–C8 variando de -110° a 260° com incrementos de 10°.	33
<b>Figura 8.</b> Orbitais moleculares de fronteiras HOMO e LUMO para a (a) PHE e (b) PHE-HCl, calculados no nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p).	34
<b>Figura 9.</b> MEP superfície $\rho(r) = 4.0 \times 10^{-4}$ elétrons/Bohr, contorno da densidade eletrônica SCF total para (a) PHE (a), e (b) PHE-HCl realizado no nível de teoria M06-2X/6-311++ G(d,p).	36
<b>Figura 10.</b> Gráfico molecular da (a) PHE e (b) PHE-HCl compostos mostrando o caminho de ligação e os pontos críticos de ligação. O caminho de ligação (BP) é colorido em laranja e o ponto crítico de ligação (PCL) por pequenos círculos laranja.	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Contraíons e contracátons mais utilizados mundialmente na produção de medicamentos	15
<b>Tabela 2.</b> Dados cristalográficos da PHE e PHE-HCl	26
<b>Tabela 3.</b> Parâmetros termodinâmicos das conformações cis e trans do PHE-HCl.	32
<b>Tabela 4.</b> Índice de reatividade para a PHE e PHE-HCl, obtidos através do nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p)	35
<b>Tabela 5.</b> Parâmetros topológicos obtidas pela QTAIM, em nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p) para o arranjo supramolecular nos cristais dos compostos PHE e PHE-HCl.	39
<b>Tabela 6.</b> Análise de teoria de perturbação de segunda ordem em um NBOa base obtida no nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p) para PHE e PHE-HCl	41

# LISTA DE ABREVIAÇÕES

CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CL	Caminho de ligação
DFT	<i>Density functional theory</i>
DPAM	Desvio percentual absoluto médio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
IFA	Insumo farmacêutico ativo
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MEP	<i>Molecular Electrostatic Potential</i>
NBO	<i>Natural Bonding Orbital</i>
ORTEP	<i>Oak ridge thermal ellipsoidal</i>
PCL	Ponto crítico de ligação
PHE	Fenilefrina
PHE-HCl	Cloridrato de Fenilefrina
QTAIM	<i>Quantum theory of atoms in molecules</i>
SH	Superfície de Hirshfeld

# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	11
2. FUNDAMENTAÇÃO TÉORICA .....	13
2.1. DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS .....	13
2.2. CONTRAÍON .....	14
2.3 HIGROSCOPICIDADE .....	15
2.4 FENILEFRINA .....	16
3. TÓPICOS ESTRUTURAIS .....	19
3.1 SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD .....	19
3.2 ORBITAIS NATURAIS DE LIGAÇÃO .....	20
3.3 TEORIA QUÂNTICA DE ÁTOMOS EM MOLÉCULAS .....	21
4. MÉTODOS .....	23
4.1 BANCO DE DADOS .....	23
4.2 SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD .....	23
4.3 CÁLCULOS TEÓRICOS .....	24
4.4 ARANJO SUPRAMOLECULAR .....	24
5. RESULTADOS .....	25
5.1 ESTADO SÓLIDO .....	25
5.2 CÁLCULOS TEÓRICOS .....	30
5.3 ANÁLISE DO ARRANJO SUPRAMOLECULAR .....	37
6. CONCLUSÃO .....	43
7. REFERÊNCIA .....	44
8. ARTIGO CIENTÍFICO .....	48

# 1. INTRODUÇÃO

Durante a história, o tratamento de dores, doenças e enfermidades consistia em preparações médicas a partir de fontes naturais extraídas de origem vegetal, animal ou mineral. Diversos tratamentos eram aplicados tendo em vista informações e observações empíricas. Estudos no desenvolvimento de fármacos para tratamento de sintomas e terapias foram realizados no decorrer do desenvolvimento de novas tecnologias e técnicas. Deste modo, se deu a evolução da química tradicional para a química medicinal. Esses avanços tem se intensificado em pesquisas relacionados à saúde e ganhou força durante os últimos anos, sendo um dos seus principais focos o desenvolvimento de fármacos e medicamentos (RANG *et. al.*, 2016; HILL e RICHARDS, 2021).

O impacto do uso de medicamentos em uma sociedade apresenta diversas faces. Isto por que os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos. Por outro lado, podem elevar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente ou levar à ocorrência de diversas reações adversas a medicamentos ao longo prazo. A maioria dos fármacos produzidos hoje são comercializados na forma sólida. Estes podem apresentar polimorfismo, que é a habilidade de um composto em existir em duas ou mais formas estruturais no estado sólido, alterando assim suas características físico-químicas, absorção e ação farmacocinética (PFAFFENBACH *et al.*, 2002).

Certas técnicas de caracterização no estado sólido são frequentemente empregadas para identificação e elucidação estrutural em sólidos farmacêuticos. Entre elas, podemos destacar técnicas microscópicas, como a microscopia eletrônica de varredura, técnicas térmicas por calorimetria exploratória diferencial e termogravimétrica, técnicas espectroscópicas por absorção de infravermelho, espalhamento raman e ressonância magnética nuclear e difração de raio-X (CARINI *et. al.*, 2009; ROMERO *et.al.*, 1993; VIRTANEN e MAUNU, 2010).

O conhecimento estrutural de compostos químicos nos auxilia a entender suas propriedades físico-químicas, comportamentos de reatividade e também nos permite compreender sua aplicabilidade em diversas áreas de estudos como engenharia dos cristais, desenvolvimento e estudos de fármacos, biologia molecular, física, química e ciências dos materiais. Diversas técnicas e metodologias são

utilizadas para o melhor entendimento destes compostos, e uma delas é a difração por raio-X por monocrystal, pois permite a identificação, diferenciação e elucidação estrutural, e com auxílio de outras ferramentas a densidade eletrônica e arranjo supramolecular (OLIVEIRA *et al.*, 2016; AULTON e TAYLOR, 2016; BORCJARDT-OTT, 2011; COLES e GALE, 2012)

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Desenvolvimento de fármacos**

A maioria dos insumos farmacêutico ativo (IFA) são comercializados no estado sólido, e estes podem apresentar-se como cristalinos, polimorfos, solvatos, sais e co-cristais ou amorfos. Cada sal apresenta propriedades físico-químicas únicas, geralmente abrangendo uma série maior de formas sólidas do que apenas os polimorfos de IFAs puros. A escolha do sal adequado pode ser justificada por possibilitar maior controle da taxa de absorção, maior estabilidade química, maior biodisponibilidade e melhores características de processabilidade (AULTON e TAYLOR, 2016).

Uma indústria farmacêutica, que visa desenvolver um novo medicamento, precisa inicialmente encontrar uma molécula capaz de interagir com proteínas ou enzimas ativas no organismo e conhecer as formas polimorfas que podem ser produzidas de acordo com suas etapas de extração e produção (BORCJARDT-OTT, 2011; COLES e GALE, 2012). Conhecer a forma exata da proteína ou molécula permite aos cientistas conceber a composição das substâncias ativas que podem ser utilizadas na otimização de pesquisa de um novo medicamento, melhoria de processos de manufatura e formulações em medicamentos já existentes (UNESCO, 2014), além de suas interações com os diversos excipientes utilizados na composição de um produto (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Em estudos de pré-formulações, os fármacos que possuem baixa solubilidade aquosa ou dificuldades de isolamento e purificação (CROUTER E BRIENS, 2014), são convertidos para uma forma salina. Algumas vantagens da formação de sais são o aumento na solubilidade, taxa de dissolução, ponto de fusão, fotoestabilidade, biodisponibilidade e facilidade na síntese ou purificação do IFA. No entanto a formação de sais também pode apresentar desvantagens dependendo do tipo do fármaco, como por exemplo um aumento na higroscopidade, menor estabilidade química, aumento no número de polimorfos, corrosividade e aumento da toxicidade (AULTON e TAYLOR, 2016).

A presença de grupos funcionais ácidos ou básicos é um requisito essencial para a formação de sais. A maioria dos IFAs descobertos são candidatos adequados para a formação de sal durante o desenvolvimento do fármaco e sua triagem começa

com a caracterização de grupos funcionais. Dependendo da presença desses grupos e das necessidades farmacêuticas, um contraíon pode ser selecionado para conferir e alterar alguma propriedade físico-química ou proporcionar uma maior estabilidade energética. Normalmente bases e ácidos de baixo peso molecular têm maiores chances de serem líquidos com baixo ponto de fusão. Nestes casos a formação de sal pode ser empregada para aumentar seus pontos de fusão e converter e/ou manter o estado sólido. (BHARATE, 2021; BASTIN *et. al.*, 2000).

A maioria dos IFAs tem suas propriedades físico-químicas e biológicas afetadas por suas formas salinas. Quase 50% dos IFAs comercializados existem como sais, mais frequentemente como cloridrato, sulfato, maleato ou sais de sódio (BRUNTON *et. al.*, 2012; AULTON e TAYLOR, 2016). A maioria desses sais está no estado sólido, portanto, eles podem se manifestar na forma amorfa ou cristalina. Neste contexto a cristalinidade e o polimorfismo são um dos muitos estudos de pré-formulações, e interações intermoleculares entre o fármaco e seus excipientes, podendo interferir diretamente em fatores físico-químicos, propriedades físicas, taxa de dissolução, biodisponibilidade, estabilidade do fármaco (AL-UZRI, 2019; CROUTER E BRIENS, 2014; BORCJARDT-OTT, 2011).

## 2.2 Contraíon

De maneira geral, os contraíons podem afetar a cristalização, levando a diferentes estruturas de coordenação. Estas alterações da estrutura no estado sólido podem alterar diversas propriedades físico-químicas, que podem ser benéficas ou não no desenvolvimento de fármacos. A adição de grupos ionizáveis é comumente usada para aumentar a solubilidade, sendo uma das modificações estruturais mais eficazes para aumentar a solubilidade (MAUER *et. al.*, 2010; AULTON E TAYLOR, 2016). A forma salina de um IFA é selecionada por suas propriedades físico-químicas ideais, como cristalinidade, morfologia, higroscopicidade, estabilidade e propriedades do pó (ELDER *et. al.*, 2013).

Os contraíons aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) podem ser utilizados desde que seja fornecidos os dados toxicológicos suficientes para apoiar a seleção do contraíon. Cerca de 70% dos contraíons usados em medicamentos comerciais são ânions e 30% são cátions. Os dez ânions e cátions para formação de

sal mais utilizados são apresentados na Tabela 1. O ânion mais comum é o Cl<sup>-</sup> e o cátion mais comum é Na<sup>+</sup> (BHARATE, 2021).

**Tabela 1.** Contraions e contracations mais utilizados mundialmente na produção de medicamentos

Ânions	Percentual (%)	Cátions	Percentual (%)
Cloreto	48	Sódio	58
Sulfato	5.8	Cálcio	12
Brometo	5.2	Potássio	9.8
Mesilato	3.2	Magnésio	4.5
Maleato	3.1	Meglumina	2.4
Citrato	2.8	Amônio	2.0
Tartarato	2.7	Alumínio	1.4
Fosfato	2.5	Zinco	1.1
Acetato	2.1	Piperazina	0.90
Iodeto	1.2	Trometamina	0.90

## 2.3 Higroscopicidade

Higroscopicidade refere-se à tendência de uma substância de atrair água do seu ambiente imediato, seja por absorção, seja por adsorção. Um aumento no conteúdo de água geralmente resulta em uma mudança de propriedades físico-químicas. Este aumento do conteúdo de água também age mediando várias reações no estado sólido, podendo aumentar a taxa de degradação química do ativo e/ou interações com quaisquer excipientes utilizados. Também em termos de processos produtivos, os comprimidos podem tornar-se coesivos e a escoabilidade é reduzida com o aumento do conteúdo de água (AULTON e TAYLOR, 2016; MAUER *et. al.*, 2010; BASTIN *et. al.*, 2000)

Os sais podem alterar as propriedades físicas de suas formas livres e podem ser usados para alterar e/ou melhorar a solubilidade, estabilidade, taxa de dissolução e a higroscopicidade de um IFA (PRAKASH, 2011). A possibilidade de alterar a solubilidade e taxa de dissolução, pode promover melhorias a absorção do fármaco e propriedades farmacocinéticas, enquanto estas alterações também podem promover uma maior estabilidade e uma diminuição da higroscopicidade, que podem facilitar ou até mesmo permitir sua produção comercial (ANDO e RADEBAUGH, 2004). Os sais tem uma maior propensão a absorver água do que o ácido ou a base livre

correspondentes, de forma que a estabilidade da forma salinas em relação a umidade do ambiente devem ser garantida.

Alguns sais são tão higroscópicos que eles se dissolvem na água que eles absorvem, formando soluções, este processo é usualmente chamado de deliquescência. Processos de armazenamento, produção, controle de umidade e temperatura, além de embalagens e recomendações de estocagem são alguns pontos que auxiliam estes sais a não se deliquescerem. (AULTON e TAYLOR, 2016; MAUER *et. al.*, 2010)

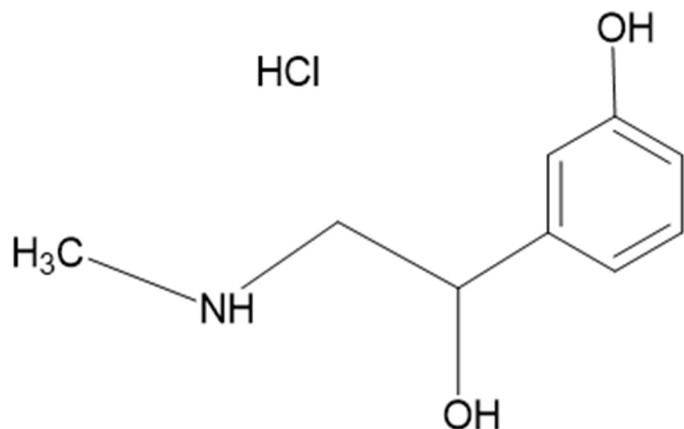
## 2.4 Fenilefrina

A Fenilefrina (PHE) é amplamente utilizada como descongestionante nasal e midriático em várias formulações nasais e oftálmicas (BRUNTON *et al.*, 2012) para tratamento de sinusites, conjuntivite alérgica e nasofaringites (AL-URZI, 2019). A ação vasoconstritora da PHE consiste na ativação seletiva dos receptores  $\alpha_1$ , que são responsáveis pela contração da musculatura dos vasos sanguíneos, e em grandes doses a PHE pode ativar os receptores  $\beta$ , levando a níveis de vasoconstrição mais elevados (BRUNTON *et al.*, 2012). **Nota 1:** Os receptores adrenérgicos são classificados como  $\alpha$  ( $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ ) e  $\beta$  ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ ), cada receptor possui ação diferente. A PHE não possui ação seletiva nos receptores  $\alpha_2$  e possui ação nos receptores  $\beta$  quando administrada em altas concentrações.

A PHE possui uma solubilidade menor que sua forma salina, a *European Pharmacopoeia* (2017) indica uma solubilidade entre 1-10 mg/mL e seu armazenamento entre 3 a 5°C. Alguns bancos de dados apresentam dados experimentais e estimados para as propriedades físico-químicas, o *Chemical Book* indica uma baixa solubilidade em água, etanol e metanol, seu armazenamento deve ser realizado em temperatura controlada em -20°C com atmosfera inerte (CHEMICAL BOOK, 2022). Na base de dados do *Drugbank*, encontram-se dados para propriedades previstas da PHE, como uma solubilidade mais elevada em água, em torno de 22 mg/mL e pKa em torno de 9,07 (DRUGBANK, 2022). Diante do ponto de vista produtivo, o controle de baixas temperaturas de armazenamento e controle de atmosfera inerte propicia uma elevada dificuldade de produção e controle de possíveis desvios de qualidade.

Portanto para a produção de medicamentos, o IFA de fenilefrina é comercializado em sua forma salina, como cloridrato de fenilefrina (PHE-HCl), pois sua associação com o contraíon cloreto altera algumas de suas propriedades físico-químicas. É caracterizado como um pó branco sem odor e é um IFA utilizado em muitas combinações de medicamentos e amplamente utilizada pela população, visto que os medicamentos contendo o PHE-HCl estão no ranking dos 20 medicamentos mais utilizados no Brasil com estimativa de venda entre 25 e 50 milhões de apresentações comercializadas por ano (ANVISA, 2019). **Nota 2:** Neste caso as apresentações comercializadas referem-se à associação das seguintes substâncias: cloridrato de fenilefrina, maleato de clorfeniramina e paracetamol, utilizado principalmente como um antigripal.

Observa-se em sua estrutura química a presença do contraíon  $\text{Cl}^-$  e um  $\text{H}^+$ , além do anel aromático e um grupamento amina, como apresentado na Figura 1. Possui uma alta solubilidade em água, em torno de 100mg/mL a 25°C, também é solúvel em dimetilsulfóxido, metanol, etanol, isopropanol, entre outros (WAN et. al, 2019). Possui ponto de fusão em 142,5 °C, peso molecular 203,66 e formula molecular  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot \text{ClH}$ .



**Figura 1.** Estrutura do PHE-HCl.

Por apresentarem alta solubilidade em água (AL-URZI, 2019), os cristais de PHE-HCl tendem a desenvolver uma alta higroscopicidade que pode prejudicar o processo de manufatura dos medicamentos que contem este IFA, como por exemplo, a incidência de empedramento e/ou enrijecimento da matéria prima, aderência nos

comprimidos durante a etapa de compressão, entre outros desvios. O aumento da atividade de água no comprimido, devido à higroscopidade do PHE-HCl, pode ainda prejudicar o estudo de estabilidade dos medicamentos por propiciar a ocorrência de desvios como crescimento microbiano, alteração na dureza, taxa de dissolução, biodisponibilidade e formação de produtos de degradação. Além destes fatores, o PHE-HCl pode sofrer degradação por uma variedade de fatores, como a presença de oxigênio, umidade, açúcares redutíveis, bases, pH, altas temperaturas e pela combinação com outros componentes químicos (HUANG *et al.*, 2008; MERWE, 2001).

### 3. TOPICOS ESTRUTURAIS

#### 3.1 Superfície de Hirshfeld

A caracterização supramolecular de um composto em relação a sua estrutura cristalina pode ser calculada por meio da superfície de Hirshfeld (SH), que possibilita avaliar as interações intermoleculares através da identificação de regiões acceptoras e doadoras de elétrons (SPACKMAN e BYROM, 1997). O software CrystalExplorer 17(SPACKMAN et. al., 2021) é utilizado para o cálculo da SH, a construção dessa superfície é feita a partir da densidade eletrônica de uma molécula e sua relação com as moléculas da vizinhança no arranjo cristalino, de tal maneira que a organização das moléculas no espaço é crucial em sua determinação, esta construção é única para cada estrutura cristalina (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009). O cálculo da SH é determinado pela Equação 1,

$$w(r) = \rho_{\text{promolecula}} / \rho_{\text{procristal}} \quad (1)$$

$$w(r) = \sum_{a \in \text{molécula}} \rho_a(\mathbf{r}) / \sum_{b \in \text{cristal}} \rho_b(\mathbf{r}),$$

em que a pró-molécula é a soma da densidade eletrônica dos átomos pertencentes a molécula e o pro-cristal corresponde a soma da densidade eletrônica dos átomos pertencentes ao cristal, sendo  $\rho_a(\mathbf{r})$  a densidade eletrônica esférica média centrada no núcleo do átomo. (MCKINNON, SPACKMAN e MITCHELL, 2007).

A Equação 2 fornece o  $d_{norm}$  que é a distância dos contatos, calculada a partir de  $d_i$ ,  $d_e$ . Onde  $d_e$  é a distância do núcleo dos átomos externos até a superfície e  $d_i$  é a distância do núcleo do átomo interno até a superfície. A identificação de interações intermoleculares é definida através do raio de *van der Waals*, onde contatos de coloração avermelhada indicam interações mais intensas, onde o  $d_{norm} < 0,5$ . Já para interações menos intensas, onde o  $d_{norm} > 0,5$ , são indicadas pela coloração azul, contatos em torno  $d_{norm} = 0,5$  são indicados pelas regiões de coloração branca na SH. (MCKINNON, 2004; TAN et. al., 2019).

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_{vdW}}{r_{vdW}} + \frac{d_e - r_{vdW}}{r_{vdW}} \quad (2)$$

Além da superfície  $d_{norm}$ , há também o *shape index*, que é uma medida qualitativa e pode ser sensível a mudanças muito sutis na forma da superfície, particularmente em regiões onde a curvatura total (ou a curvatura) é muito baixa. O *shape index* é calculado através da Equação 03, definida em termos das curvaturas  $k_1$  e  $k_2$ , conhecidas pelas interações C-H···π e π···π na cor vermelha em formato de “gravata borboleta” nas cores vermelha e azul indicando possíveis interações π···π (MCKINNON et al., 2004; WOIŃSKA et al., 2014).

$$S = \frac{2}{\pi} \arctan\left(\frac{k_1 + k_2}{k_1 - k_2}\right) \quad (3)$$

A ferramenta CrystalExplorer 17 também permite cálculos da SH em 35 regiões de contatos intermoleculares fornecendo gráficos bidimensionais, conhecidos como *fingerprint*. Estes gráficos bidimensionais fornecem combinações de  $d_i$  e  $d_e$  na superfície de uma molécula, de modo que não apenas indicam quais interações intermoleculares estão presentes, mas também a proporcionalidade de cada uma destas interações (SPACKMAN E MCKINNON, 2002; MCKINNON et.al., 2007; TAN et. al., 2019).

### 3.2 Orbitais naturais de ligação

Os orbitais naturais de ligação, do inglês *natural bonding orbitals* (NBO), proporcionam uma possível representação da estrutura natural de Lewis. Desta forma podem apresentar a localização da densidade eletrônica de uma ligação entre os átomos em um fragmento de molécula (SCHEINER, 2021). Os NBOs são considerados como resultantes de uma série de transformações de um conjunto de funções bases como os orbitais atômicos (AOs), orbitais naturais atômicos (NAOs), orbitais naturais híbridos (NHOs), orbitais naturais de ligação (NBO), orbitais moleculares localizados (NLMOs) e orbitais moleculares (MOs) (WEINHOLD E LANDIS, 2001), de forma que se pode escrever a seguinte sequência:



A estabilidade das interações pode ser avaliada pela energia de estabilização, obtida pela hiperconjugação entre orbitais doadores (tipo Lewis) e orbitais aceitadores

(tipo não Lewis), pelo NBO, Equação 4. Os valores de  $E^2$  são obtidos de acordo com a fórmula de energia de perturbação de segunda ordem

$$E_{i \rightarrow j}^2 = -n_\sigma \frac{\langle \sigma_i | F | \sigma_j \rangle^2}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} = -n_\sigma \frac{F_{ij}^2}{\varepsilon_j - \varepsilon_i}, \quad (4)$$

onde  $\langle \sigma | F | \sigma \rangle^2$  ou  $F_{ij}^2$  é o elemento da matriz Fock entre o  $i$  e  $j$  NBO.  $\varepsilon_\sigma$  é a energia  $\sigma$  do obital antiligante e  $\varepsilon_\sigma$  é a energia do orbital ligante  $\sigma$ .  $n_\sigma$  representa a ocupação populacional do orbital doador  $\sigma$  (WEINHOLD e LANDIS, 2001).

### 3.3 Teoria quântica de átomos em moléculas

Os estudos da teoria quântica de átomos em moléculas, do inglês *quantum theory of atoms in molecules* (QTAIM), iniciou-se com BARDEN (1990), sendo um método computacional que visa caracterizar quantitativamente o tipo de interação entre dois átomos, denominados atratores, através da topologia da estrutura molecular (BARDER, 1985; BARDER, 1994). As interações entre as moléculas de um composto fornecem informações importantes sobre o arranjo supramolecular de seus cristais (COSTAA et. al., 2021; COSTAb et. al., 2021). Neste sentido as propriedades de uma molécula podem ser estudadas a partir da densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$ , então o vetor gradiente  $\nabla\rho$  fornece informações sobre as linhas de contorno de  $\rho$ , dos atratores, formando o caminho de ligação (CL), o Laplaciano de densidade eletrônica,  $\nabla^2\rho$ , e a concentração de cargas entre os atratores no ponto crítico de ligação (PCL).

A laplaciana de densidade  $\nabla^2\rho$  classifica as ligações químicas como sendo interações de camada fechada (interação de *Van der Waals*, ligação iônica e de hidrogênio), ou compartilhada (ligação covalente). Para  $\nabla^2\rho > 0$ , a interação é classificada como camada fechada, com concentração de carga acumulada em cada átomo. Para  $\nabla^2\rho < 0$ , a carga está concentrada no ponto crítico e a interação é classificada como compartilhada, no caso de uma ligação covalente. (BADER, 1984)

As densidades de energia requerem informações contidas na matriz de densidade de um elétron. As densidades de energia potencial, cinética e total são utilizadas para resumir a mecânica de uma interação de ligação. A densidade de energia potencial local  $v(\mathbf{r})$ , também conhecida como campo virial, é avaliado em

qualquer ponto do espaço, sempre negativo e sua integral fornece a energia potencial total da molécula. O teorema virial expressa a relação entre a densidade de energia cinética e o Laplaciano (MATTA e BOYD, 2007; BADER, 1984).

A densidade de energia cinética local,  $G(\mathbf{r})$ , juntamente com a densidade de energia eletrônica total  $H(\mathbf{r})$ , também expressa os parâmetros topológicos que fornecem informações sobre o tipo de interação que existe entre dois atratores (Equação 5), esta interpretação do Laplaciano é justificada pelo teorema virial da densidade eletrônica total, onde afirmasse que as energias cinética e potencial se relacionam, respectivamente, com depressões e concentrações de densidade eletrônica. Ou seja, quando o  $\nabla^2\rho > 0$ , as interações são caracterizadas como intra ou intermoleculares, para  $\nabla^2\rho < 0$ , as ligações são descritas como insaturadas ou covalentes (MATTA e BOYD, 2007).

$$H(\mathbf{r}) = G(\mathbf{r}) + \nu(\mathbf{r}), \quad (5)$$

como os valores de  $G(\mathbf{r}) > 0$  e  $\nu(\mathbf{r}) < 0$ , o teorema do virial local quando aplicado em um PCL implica que em interações para  $\nabla^2\rho > 0$  são dominadas por uma redução local da energia potencial. Por outro lado, para  $\nabla^2\rho < 0$ , as interações são dominadas por um excesso local na energia cinética (MATTA e BOYD, 2007).

Nas interações do tipo camada fechada, a energia cinética da densidade eletrônica prevalece e a razão  $\frac{|\nu|}{G} < 1$  e  $h > 0$ ; neste caso, o fluxo de elétrons é muito baixo no PCL resultando em uma interação fraca. Por outro lado, em interações compartilhadas, há prevalência da energia potencial da densidade eletrônica e da razão  $\frac{|\nu|}{G} < 1$  e  $h > 0$ ; neste caso, o fluxo de elétrons é muito baixo no PCL resultando em uma interação fraca. Por outro lado, em interações compartilhadas, há prevalência da energia potencial da densidade eletrônica e da razão  $\frac{|\nu|}{G} > 2$  e  $h < 0$ ; neste caso, o fluxo de elétrons no PCL é alto resultando em interações fortes. Em interações onde  $1 \frac{|\nu|}{G} < 2$  e  $h < 0$ , o caráter covalente está em trânsito e quanto maior o caráter da interação, maior o valor da razão  $\frac{|\nu|}{G}$  no intervalo (FUSTER e GRABOWSKI, 2011; MATTA e BOYD, 2007; BADER, 1991).

## 4. METODOLOGIA DO TRABALHO ESTRUTURAL

### 4.1 Banco de dados

A indústria farmacêutica possui diversas etapas desde o desenvolvimento, alteração de fórmulas e melhorias de processo de fármacos. Cada uma destas etapas possui peculiaridades intrínsecas e extrínsecas. Diversos estudos são realizados na tentativa de entender possíveis desvios de qualidade, polimorfismo, baixa compressibilidade e escoabilidade dos pós nas linhas produtivas, alterações na taxa de dissolução, produtos de degradação, entre outros. O *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) é um banco de dados que atua a mais de 50 anos em pesquisas em estruturas químicas e cristalinas, apresentando mais de 1 milhão de estruturas depositadas, destas destacam-se estruturas no campo da engenharia de cristal, design de fármacos e análise de estrutura molecular. É uma plataforma de acesso gratuito ao arquivo *crystallographic information file* (CIF) depositado, possibilitando extrair as informações dos compostos dispostos. Estes arquivos CIFs dispõem da coleta de dados, reflexões, ângulos, torsões e dados geométricos de cada composto, com estes dados é possível realizar estudos de reatividade e interações, utilizando-se do arranjo supramolecular e demais ferramentas como a SH.

O CCDC tem demasiada importância para a indústria farmacêutica, pois proporciona dados do estado cristalino de diversos fármacos, incrementando a gama de possibilidades no desenvolvimento de fármacos pois auxiliam na compreensão das propriedades físico-químicas e possíveis interações que possam vir a acontecer durante o processo de manufatura. O padrão de difração de raio-X do pó também é bastante utilizado para estudo e identificação de formas polimórficas em IFAs. Neste trabalho, realizou-se os cálculos e avaliação da SH, cálculos da estrutura eletrônica e o arranjo supramolecular, pois ambas as estruturas estão dispostas no banco de dados do CCDC, permitindo as extrações das informações para a PHE e PHE-HCl.

### 4.2 Superfície de Hirshfeld

Todos os dados cristalográficos foram obtidos através dos arquivos CIFs de número 1232417 e 1208512, para a PHE e PHE-HCl respectivamente, através do CCDC e avaliados através do software Mercury (MACRAE *et. al*, 2020). Para os

estudos topológicos, interações moleculares, arranjo supramolecular e fingerprints foram calculadas através da SH pelo software Crystal Explorer 17 (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

### 4.3 Cálculos teóricos

Os cálculos foram realizados através da *density functional theory* (DFT), implementado pelo software Gaussian09 (FRISCH *et. al.*, 2009), onde os resultados foram analisados pelo software GaussView. As coordenadas atômicas foram obtidas a partir dos dados cristalográficos obtidos por difração de raio-x e seus inputs foram construídos usando o funcional de troca e correlação M06-2X (ZHAO e TRUHLAR, 2008) com conjunto de bases 6-311++G(d,p). As geometrias moleculares foram otimizadas em fase gasosa, comparando-se com os dados cristalográficos obtidos por ANDERSEN (1976) e BHADURI *et. al* (1983). As energias dos orbitais de fronteira moleculares, HOMO (do inglês highest occupied molecular orbital) e LUMO (do inglês lowest unoccupied molecular orbital, foram obtidos e por meio desses valores calculou-se o índice de reatividade para os compostos estudados. Os mapas de potencial eletroestático molecular, do inglês molecular electrostatic potential (MEP) também foi obtido.

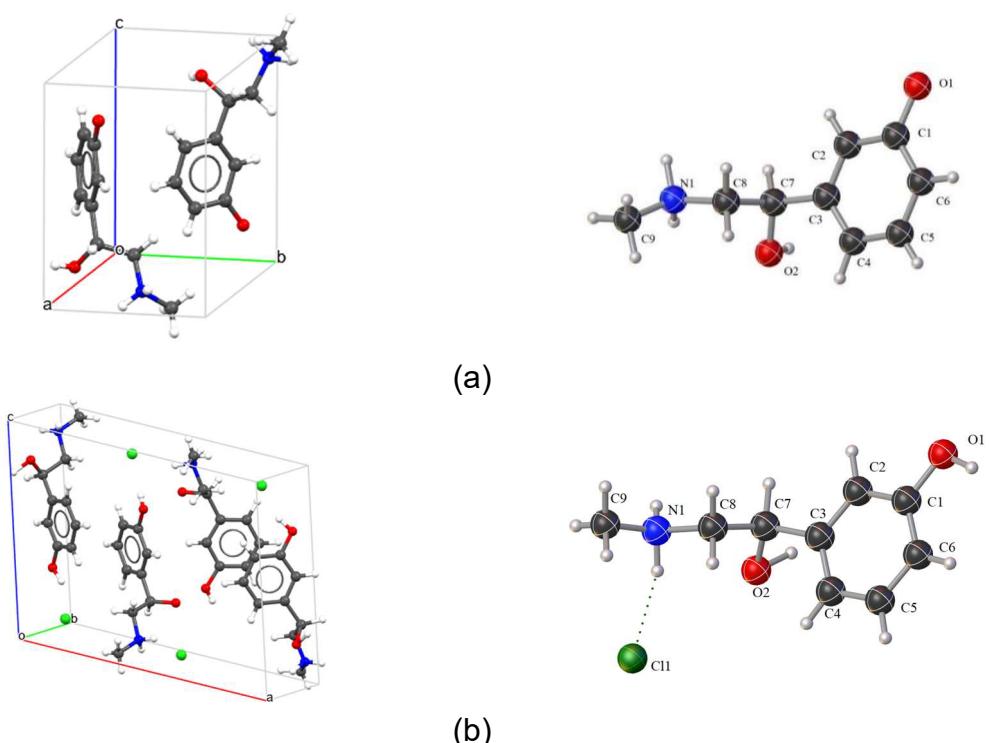
### 4.4 Arranjo supramolecular

Para realizar os cálculos dos arranjos supramoleculares, as condições iniciais (*inputs*) foram construídas a partir dos dados experimentais. Os cálculos realizados no nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p), onde as coordenadas atômicas foram mantidas fixas durante a otimização da função de onda dos sistemas moleculares. As interações entre as espécies nos cristais foram obtidas através do QTAIM (BADER, 1985; BADER, 1994), em que os parâmetros topológicos foram obtidos pelo software Multiwfn (LU e CHEN, 2012).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Estado sólido

A estrutura cristalina da PHE, sob base livre, ocorre na forma zwitteriônica, de tal modo que o próton do grupo meta-hidroxila fenólico, que possui alto caráter ácido, foi transferido para o átomo de nitrogênio. Sua cela unitária é composta por duas unidades assimétricas, cujos anéis aromáticos estão dispostos em um ângulo de 74,32° no plano ab (Figura 2a). Na molécula de PHE-HCl, os cristais são formados de modo a conter duas unidades distintas na célula unitária: molécula A e molécula B (Figura 2b). A célula unitária contém quatro unidades assimétricas. O primeiro, O2, contém um próton, enquanto o segundo não. Na molécula A, os grupos hidroxila fenólicos e alifáticos estão dispostos na posição *trans*, enquanto na molécula B estão na posição *cis* (uma característica relativamente rara). As moléculas A e B são giradas em um ângulo de 180° e espelhadas, paralelas ao eixo c, formando uma camada. Uma segunda camada está localizada em um ângulo de 68,79°. No entanto, os cristais são monoclinicos do grupo espacial P2<sub>1</sub>. A Tabela 2 apresenta os parâmetros dos dados para o sistema cristalino e a Figura 2 mostra o Ortep de PHE e PHE-HCl.

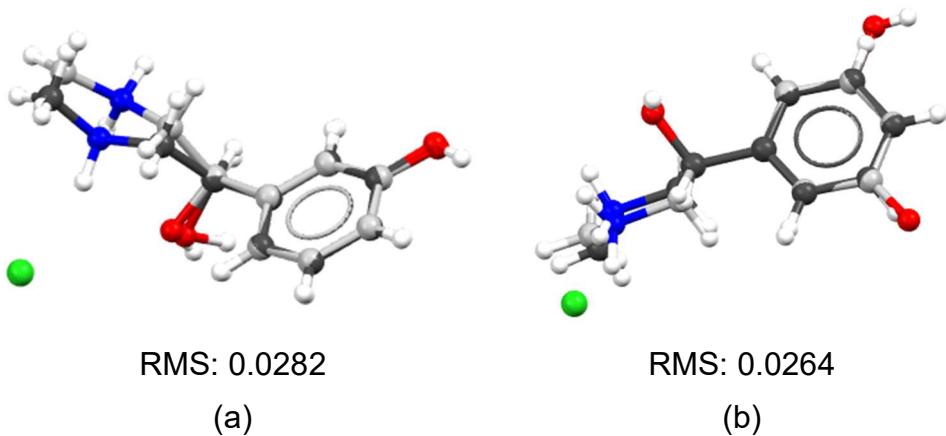


**Figura 2.** Cela unitária e visualização do ortep das moléculas (a) PHE e (b) PHE-HCl com a numeração de átomos. Os elipsoides térmicos dos átomos não-H são dimensionados com o nível de probabilidade de 50%.

**Tabela 2.** Dados cristalográficos da PHE e PHE-HCl.

Dados Cristalográficos	PHE	PHE-HCl
Formula molecular	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub> Cl
Peso molecular	167,23	203,7
Sistema cristalino	Monoclinic	Monoclinic
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> (4)	P2 <sub>1</sub> (4)
a (Å)	7,833(3)	14,151(3)
b (Å)	6,572(3)	6,790(2)
c (Å)	8,658(4)	11,404(3)
α (°)	90	90
β (°)	99.09(1)	99.09
γ (°)	90	90
Volume	440,1	1067,3
# de reflexões	929	1434

Os anéis aromáticos das estruturas da PHE são planares. No entanto, a sobreposição das moléculas A e B de PHE e PHE-HCl, Figura 3, mostrou que o anel aromático girou na molécula B durante a cristalização de PHE-Cl. Para o diedro C2–C3–C7–C8, os ângulos observados foram -91,80° na molécula PHE, -106,36° na molécula PHE-HCl A e 76,74° na molécula PHE-HCl B. Além disso, a cadeia alifática de a molécula A de PHE-Cl girou em C3–C7–C8–N1 na mesma direção que a molécula de PHE, enquanto a molécula assumiu a direção oposta.

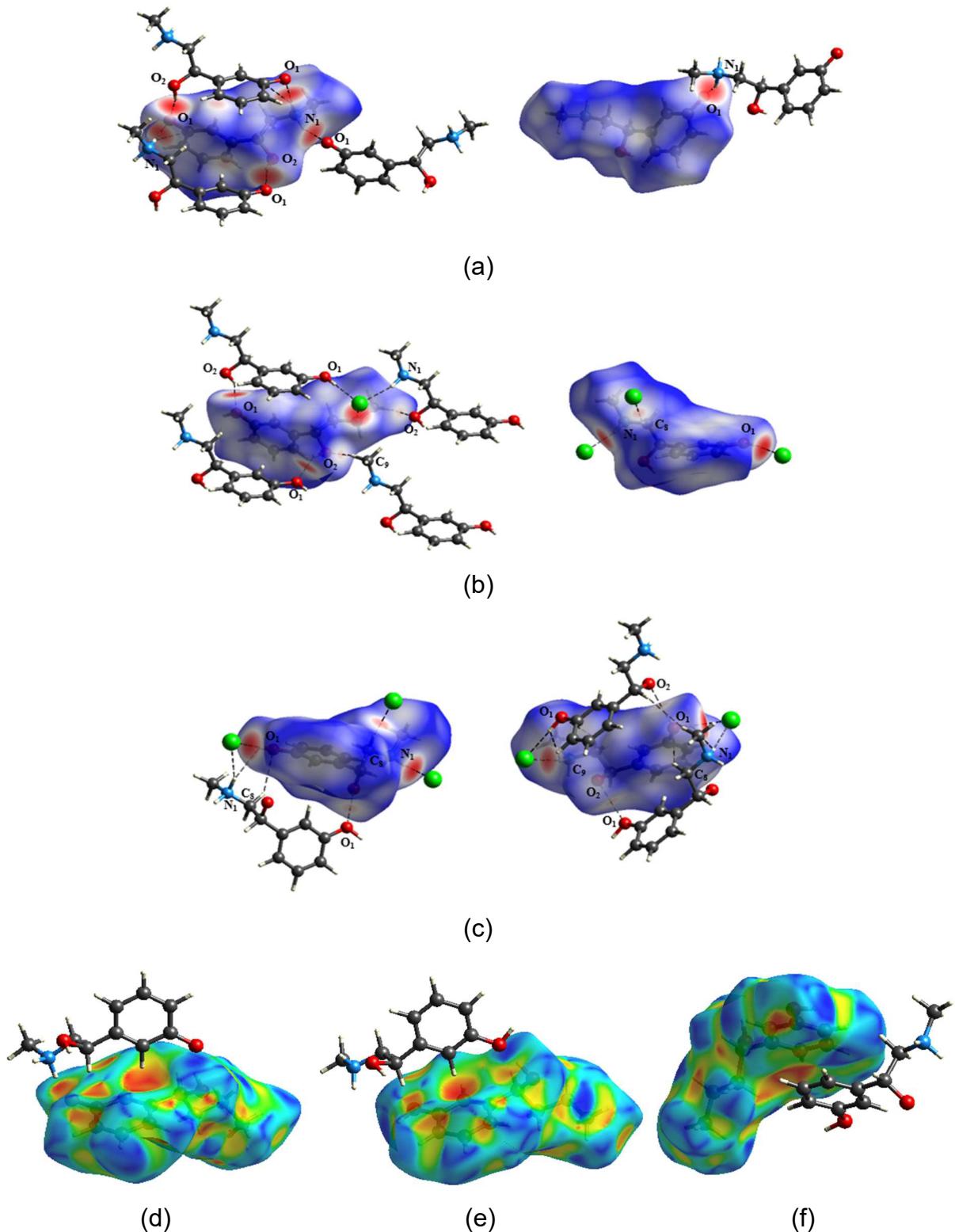


**Figura 3.** Sobreposição de estruturas de bases livres de PHE (cinza) com moléculas (a) A e (b) B de PHE-HCl (preto).

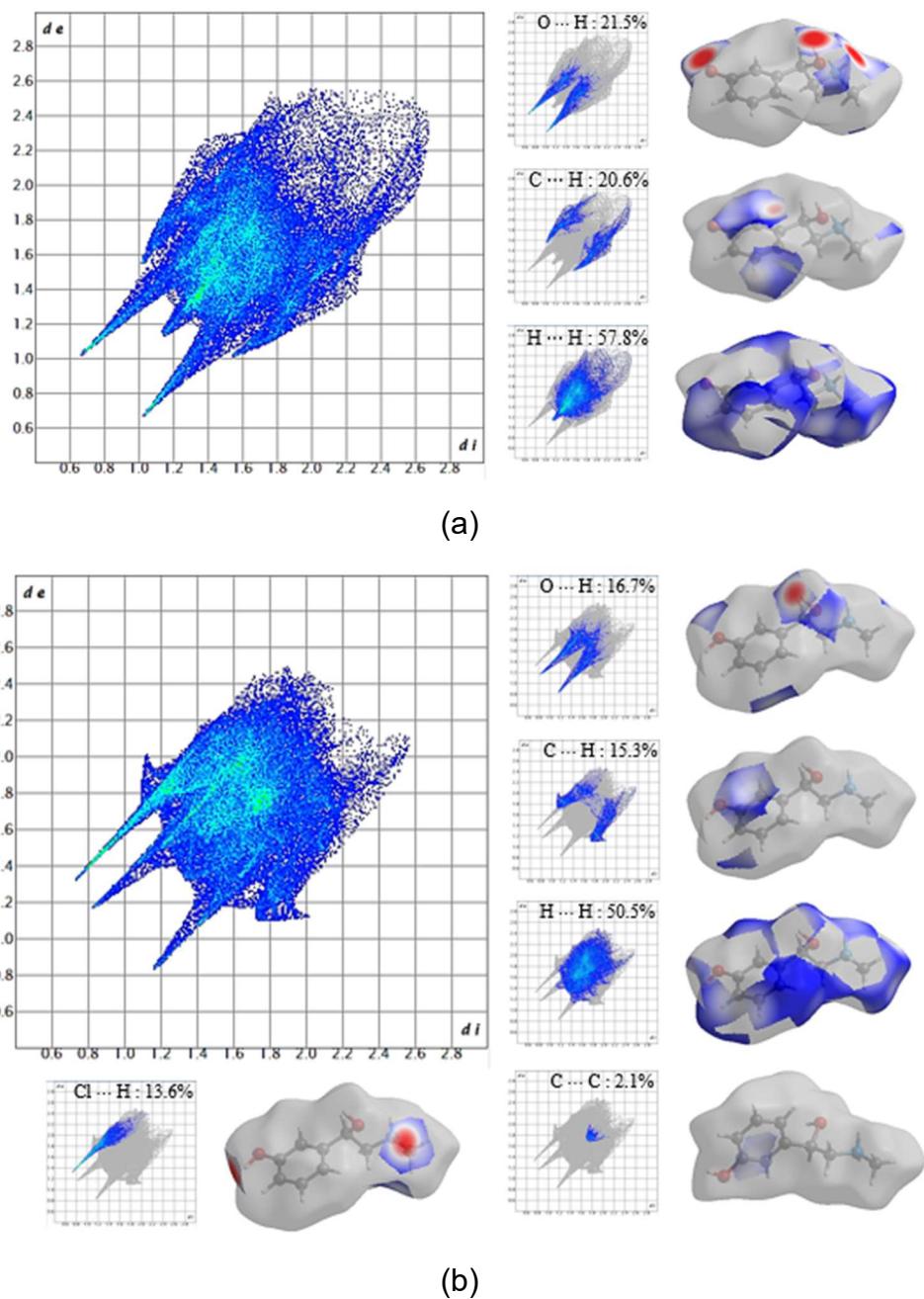
O cristal de PHE cresce empilhando entre as células unitárias. No eixo *a*, este empilhamento ocorre por meio de contatos longos do tipo C–H···π; no eixo *b*, através dos contatos curtos O<sub>2</sub>–H···O1 e N–H···O1 em ziguezague; e na direção do eixo *c*, o

empilhamento ocorre preferencialmente através dos contatos N–H···O1. Nessas interações, o átomo de O<sub>2</sub> é um doador e um acceptor, enquanto N<sub>1</sub> é apenas um doador. A Figura 4a e 4d mostra a SH e os respectivos contatos moleculares no arranjo supramolecular. Os gráficos de impressão digital 2D (Figura 5a) mostraram que os contatos curtos representam 21,5%, correspondendo apenas às interações O···H no arranjo supramolecular do PHE; contatos longos correspondem a C···H e H···H, e representam 20,6% e 57,8%, respectivamente.

No plano *ac* do PHE-HCl, o cristal é formado por duas camadas, sendo uma hidrofóbica e a outra hidrofílica. No caso da camada hidrofílica, há contatos curtos que ocorrem em interações com os íons Cl<sup>-</sup> e os grupos aromáticos hidroxila (O1–H···Cl), amina (N1–H···Cl) e os átomos de H do sítio alifático. Este arranjo também forma uma estrutura em ziguezague no plano *ab*, mas de forma mais sutil do que no PHE. As interações na matriz supramolecular para as moléculas A e B de PHE-HCl são mostradas nas Figuras 4b e 4c. Os gráficos de impressão digital 2D mostraram que os contatos curtos representam 30,3% dos SH, sendo 16,7% contatos O···H e 13,6%, contatos H···Cl (Figura 5b). Entre os contatos longos, 15,7% são C···H, 49,5% são H···H e C···C são 2,1%. A molécula A realizou uma interação C–H···π com outra unidade A e uma interação π···π com uma unidade B na formação do arranjo supramolecular.



**Figura 4.** Superfície de Hirshfeld das moléculas de PHE em seus respectivos arranjos supramoleculares. Em (a) observa-se os contatos entre as moléculas de PHE; em (b) os contatos na molécula A e em (c) os contatos na molécula B de PHE-HCl. Em (d), temos a superfície do índice de forma mostrando a região côncava correspondente à interação C-H ...π em PHE, e em (e) e (f), temos as interações C-H...π e π...π, respectivamente, em PHE-HCl.



**Figura 5.** Gráficos 2D e regiões onde é provável que ocorram interações para (a) PHE e (b) PHE-HCl.

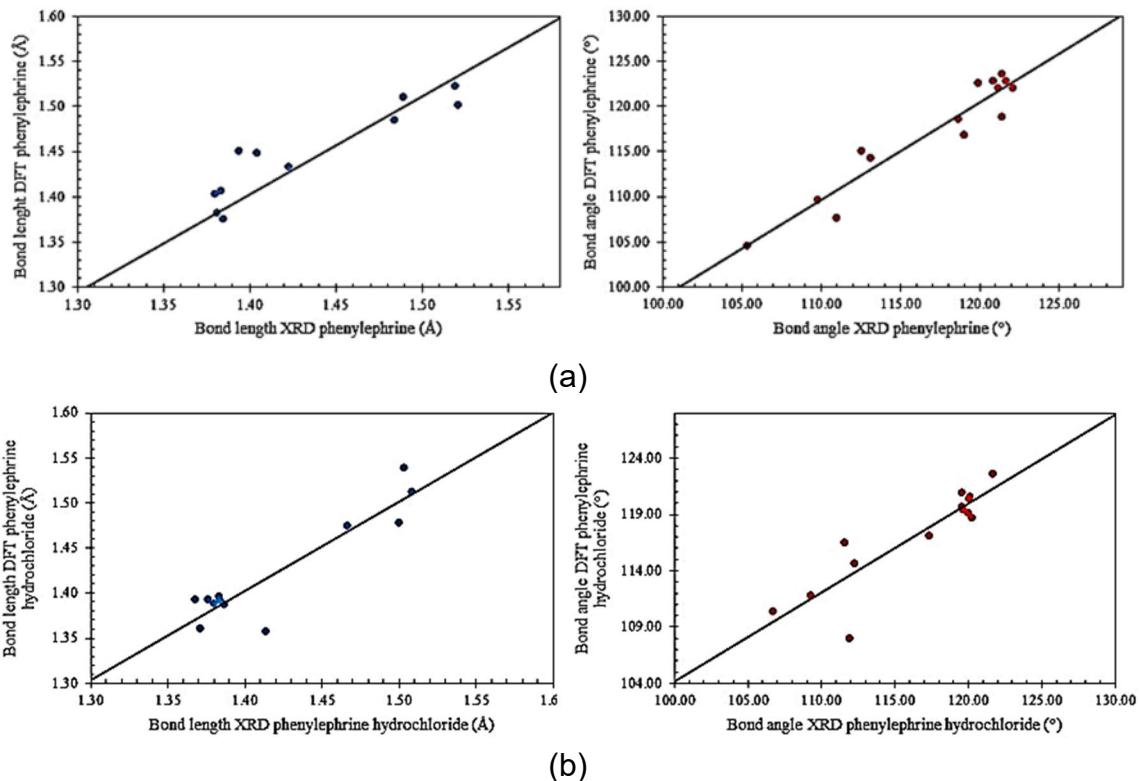
## 5.2 Cálculos teóricos

Os parâmetros geométricos obtidos teoricamente para PHE e PHE-HCl são consistentes com os valores experimentais obtidos por difração de raios-X (ANDERSEN, 1976; BHADURI *et. al.*, 1983). Os comprimentos e ângulos de ligação são representados pela Figura 6, comparando-se os valores teóricos e experimentais de PHE e PHE-HCl e entre os valores teóricos de PHE e PHE-HCl. Obteve-se o desvio percentual absoluto médio (DPAM) para ambos os compostos, calculados através da Equação 6:

$$DPAM = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{\chi_{XRD} - \chi_{M06-2X}}{\chi_{XRD}} \right|. \quad (6)$$

O  $\chi_{XRD}$  representa os parâmetros geométricos retirados dos dados cristalográficos e  $\chi_{M06-2X}$  representa os parâmetros geométricos obtidos a partir dos cálculos teóricos.

O valor DPAM obtido para o comprimento de ligação em PHE foi de 1,81%, cujo quadrado do coeficiente de correlação de Pearson (SCHOBER e SCHWARTE, 2018) ( $R^2$ ) é 0.7670. Os dados mostraram que a ligação C1–O1 é 6,89% menor na molécula isolada do que no estado cristalino. A diminuição desta ligação deve-se aos efeitos indutivos e de ressonância mais pronunciados na molécula isolada, tornando-se menos evidente no estado cristalino do composto, devido às interações intermoleculares com outras unidades. Este efeito se reflete diretamente nas ligações vizinhas, C1–C2 e C1–C6, onde os comprimentos são esticados em 3,13 e 4,10%, em relação ao estado sólido. Para os ângulos de ligação, o meio interfere sutilmente na estrutura da molécula, de modo que o valor obtido para o DPAM é de 1,31% e  $R^2 = 0.9101$ . O maior desvio percentual observado ocorreu em C7–C8–N, cujo valor foi reduzido em 3,05% em relação ao valor experimental.



**Figura 6.** Gráficos de comparação dos parâmetros geométricos (a) comprimento de ligação e (b) Angulo de ligação obtidos por XRD e DFT/M06-2X/6-311++G(d,p) nível de teórica para a PHE e PHE-HCl.

O DPAM para comprimento de ligação na molécula PHE-HCl é 2.65%, com  $R^2 = 0.8771$ . As ligações com maiores distorções foram observadas em C7–O2, comprimidas 4,01%, seguidas da expansão de C7–C8 em 2,33% em relação ao valor experimental. No entanto, a distância entre o átomo de H do grupo amina e o íon Cl<sup>-</sup> na interação N<sup>+</sup>–H … Cl<sup>-</sup> é 20,20% menor em relação ao valor experimental. Essa diferença é, novamente, explicada pelo ambiente em que as moléculas se encontram, no qual o Cl<sup>-</sup> compete com várias unidades moleculares. Mais adiante, será explicada a interação com o contraíon. Para ângulos de ligação, o valor de DPAM = 1,48% e  $R^2 = 0.8008$ , onde C3–C7–O2 é 4.32% maior, seguido pelas distorções C7–C8–N, 3,53% menor, comparados com os valores experimentais.

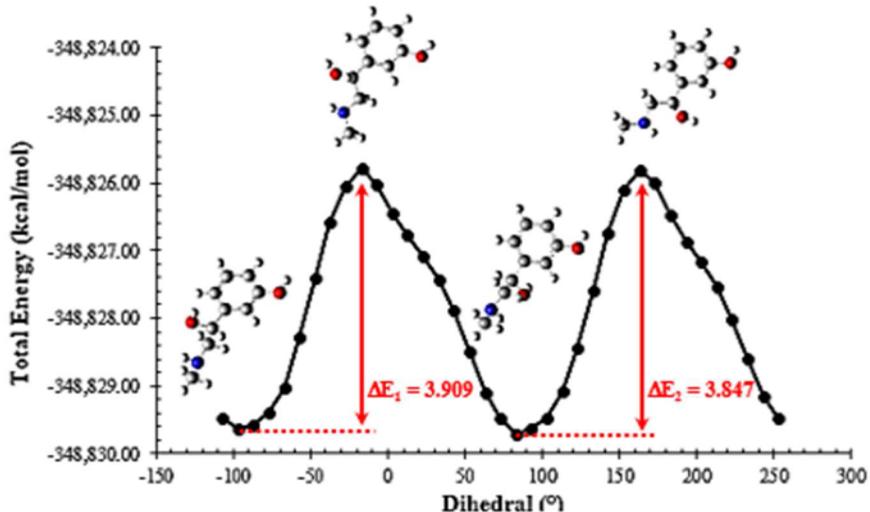
Os dados também mostraram que a presença da molécula Cl<sup>-</sup> na PHE causa leves distorções em suas características geométricas. O valor DPAM calculado para o comprimento do vínculo foi de 2,53%, com  $R^2 = 0,5839$ . A ligação C1–O é 9,28% maior na molécula PHE-HCl; no sistema PHE-HC-, a ligação apresenta característica de ligação C–O de um grupo fenol, enquanto no sistema PHE, a mesma ligação é

característica de ligações cetônicas de benzoquinonas (ALLEN *et. al.*, 2006). As ligações C1–C2, C1–C6 e C7–O2 são, respectivamente, 3,82, 4,05 e 5,28% menores em relação à estrutura PHE. Para o ângulo de ligação, o valor DPAM calculado foi de 1,90%, com  $R^2 = 0,8301$ ; os resultados mostraram que a presença de Cl<sup>-</sup> aumenta o ângulo C8–C7–O2 em 5,58% e diminui os ângulos C5–C6–C1 e C2–C1–O1 em 2,56 e 4,64%, respectivamente.

Foi observado acima que as moléculas A e B no cristal de PHE-HCl foram cristalizadas com as hidroxilas aromáticas e alifáticas em duas posições distintas: *cis* (molécula B) e *trans* (molécula A). A partir dos cálculos teóricos, obtiveram-se os parâmetros termodinâmicos para as estruturas conformacionais, que são apresentados na Tabela 3. Para investigar um pouco mais, realizou-se uma varredura da superfície de energia potencial, do tipo relaxada com nível de teoria M062-X e conjunto de base 6-311++G(d,p), em torno dos ângulos diedros C2–C3–C7–C8 variando de -110° a 260° (Figura 7), com incrementos de 10°. Para as posições –97,19° e 82,81° do angulo diedro, os efeitos estéricos são menores na estrutura molecular, levando a estados de menor energia. A diferença energética relativa entre os dois estados de energia é insignificante, indicando que os parâmetros termodinâmicos obtidos para ambas as conformações são equivalentes. Para os valores diedros –17,19 e 162,81°, os efeitos estéricos tornam-se evidentes, levando o sistema a um estado mais energético, de modo que o primeiro pico da curva de varredura tem uma altura de 3,9 kcal/mol, enquanto o segundo pico, 3,8 kcal/mol, mol. É uma barreira muito pequena para evitar a transição de conformações sob condições em que a molécula está isolada, ou mesmo para estados líquidos.

**Tabela 3.** Parâmetros termodinâmicos das conformações *cis* e *trans* do PHE-HCl.

Termoquímica	<i>cis</i> -PHE-HCl (kcal/mol)	<i>trans</i> -PHE- HCl(kcal/mol)	Diferença (kcal/mol)
Energia interna	100.179	100.265	0.086
Entalpia	100.772	100.858	0.085
Energia livre	77.101	77.250	0.149



**Figura 7.** Varredura de superfície de energia potencial relaxada para PHE-HCl para o ângulo diedro C2–C3–C7–C8 variando de  $-110^\circ$  a  $260^\circ$  com incrementos de  $10^\circ$ .

Os orbitais moleculares de fronteira, HOMO e LUMO, obtidos teoricamente são representados pela Figura 8. As energias desses orbitais, bem como a diferença entre eles,  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$ , são apresentadas na Tabela 4. O valor de  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  é importante na determinação das propriedades eletrônicas, estabilidade cinética e reatividade química, como potencial químico e dureza química, de moléculas (PARR e PEARSON, 1983; PARR e YANG, 1989). O potencial químico ( $\mu$ ) é uma propriedade que está relacionada com a transferência de carga de uma espécie com maior potencial químico ( $\mu_{large}$ ) para outro de menor potencial químico ( $\mu_{small}$ ) durante um processo químico e é dado pela Equação

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\chi, \quad (7)$$

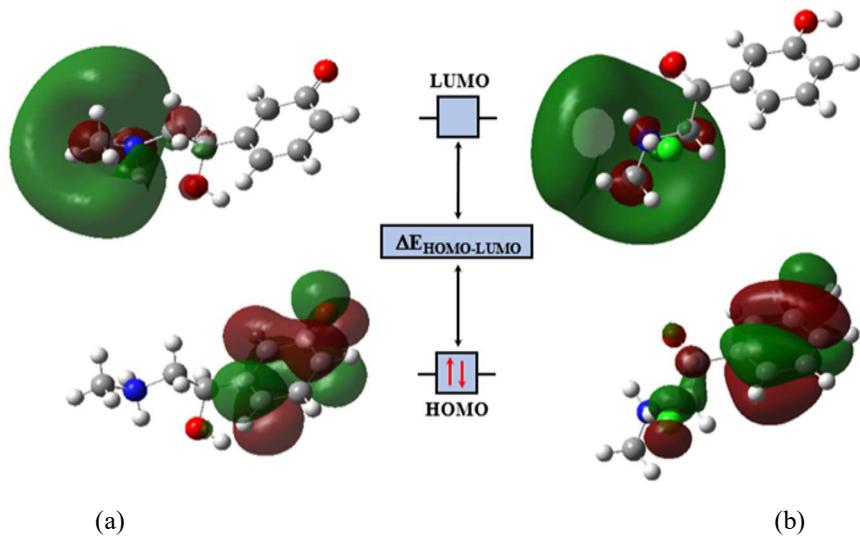
onde  $E$  é a energia do sistema,  $N$  é o número de partículas,  $v(r)$  é o potencial externo no ponto  $r$ , e  $\chi$  é a eletronegatividade. Portanto, os resultados encontrados mostram que o PHE-HCl é mais suscetível à transferência de elétrons do que o PHE ( $\mu_{\text{PHE-HCl}} < \mu_{\text{PHE}}$ ). A dureza química ( $\eta$ ) é uma propriedade que mede a extensão da reatividade química de um composto, para o qual é estabilizado pela adição de carga, e é definida por

$$\eta = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)}. \quad (8)$$

Para moléculas do tipo camada fechada,  $E_1$  e  $E_2$  são simplificadas por

$$\begin{aligned} \mu &= \frac{-I + A}{2} \\ \text{e} \\ \eta &= \frac{I - A}{2}, \end{aligned} \quad (9)$$

onde  $I \cong -E_{HOMO}$  é o potencial de ionização e  $A \cong -E_{LUMO}$  é a eletroafinidade (JANAK, 1978; PERDEW *et. al.*, 1982). Em termos práticos, grandes valores de  $\Delta E_{HOMO-LUMO}$  estão associados a moléculas duras e estáveis, enquanto pequenos valores de  $\Delta E_{HOMO-LUMO}$  estão associados a moléculas moles e reativas. Nesse sentido, o PHE-HCl é um composto mais duro e estável que o PHE.



**Figura 8.** Orbitais moleculares de fronteiras HOMO e LUMO para a (a) PHE e (b) PHE-HCl, calculados no nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p).

**Tabela 4.** Índice de reatividade para a PHE e PHE-HCl, obtidos através do nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p).

DESCRIÇÃO	PHE (kcal/mol)	PHE-HCl (kcal/mol)
$E_{HOMO}$	-111.20	-183.50
$E_{LUMO}$	-39.58	-12.34
$\Delta E_{LUMO-HOMO}$	71.61	171.16
Energia de Ionização ( $I$ )	111.20	183.50
Afinidade eletrônica ( $A$ )	39.58	12.34
Eletronegatividade ( $\chi$ )	75.39	97.92
Potencial químico ( $\mu$ )	-75.39	-97.92
Dureza química ( $\eta$ )	71.61	171.16
Índice Global de eletrofilicidade ( $\omega$ )	39.68	28.01

A natureza eletrofílica de uma molécula está relacionada ao potencial químico e à dureza, e é uma medida da queda de energia devido à transferência de carga. Esta propriedade é conhecida como índice de eletrofilicidade global (PARR et. al., 1999).

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}. \quad (10)$$

compostos orgânicos com  $\omega > 35$  são considerados eletrofílicos fortes e com  $\omega < 18$  fracos eletrofílicos; compostos eletrofílicos moderados  $18 < \omega < 35$  (PARR et. al., 1999). Nesse sentido, a molécula de PHE é considerada um eletrófilo forte e o PHE-HCl, um eletrófilo moderado. As características eletrofílicas de um composto também podem ser analisadas localmente. Através da função de Fukui (FUKUI, 1982; LI e EVANS, 1995) onde é possível estimar pontos em que a molécula pode sofrer ataques nucleofílicos,

$$f^+ = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)}^{+}, \quad (11)$$

eletrofílicos,

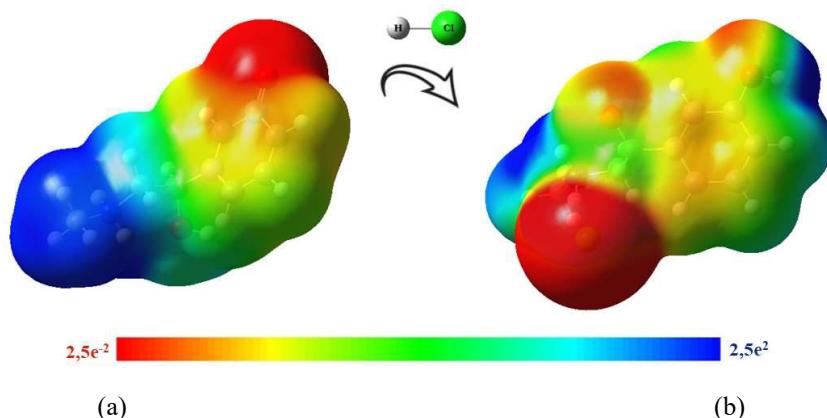
$$f^- = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)}^{-}, \quad (12)$$

Ou radicais,

$$f^0 = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)}^0. \quad (13)$$

Na PHE, observa-se que o átomo de O1 está ionizado e, portanto, sua densidade eletrônica é alta, tornando-o um bom eletrófilo. Ligado ao anel aromático do benzeno, O1 torna-se um forte doador de elétrons de ressonância, permitindo que os átomos C4 e C6 se tornem suscetíveis ao ataque nucleofílico. Por outro lado, o grupo amônio possui baixa densidade eletrônica, devido à presença de um átomo de H extra, fazendo com que cada um dos átomos de H sofra ataques eletrofílicos. Os resultados também mostraram que o átomo C4 pode sofrer ataques eletrofílicos. Para a molécula de PHE-HCl, os cálculos mostraram que ataques nucleofílicos podem ocorrer em átomos de C2, C3 e C7, enquanto átomos de C5 e C7 e átomos de H de C8 são suscetíveis a ataques eletrofílicos.

Os mapas de MEP corroboram as regiões nucleofílicas e eletrofílicas de PHE e PHE-HCl discutidas acima. Representadas pela Figura 9, as regiões vermelhas indicam alta densidade de carga eletrônica, observada pelos baixos valores de potencial eletrostático, enquanto as regiões azuis apresentam baixa densidade eletrônica, com altos valores de potencial eletrostático. A superfície de isodensidade de carga mostra que a carga eletrônica é maior na região direita da molécula de PHE, resultando em uma região eletrofílica; consequentemente, a região esquerda é um nucleófilo. Por outro lado, em PHE-HCl, a distribuição eletrônica é heterogeneamente distribuída ao longo da superfície de isodensidade, devido à presença do contraíon  $\text{Cl}^-$ .



**Figura 9.** MEP superfície  $\rho(\mathbf{r}) = 4.0 \times 10^{-4}$  elétrons/Bohr, contorno da densidade eletrônica SCF total para (a) PHE (a), e (b) PHE-HCl realizado no nível de teoria M06-

2X/6-311++ G(d,p).

### 5.3 Análise do arranjo supramolecular

Os cálculos do QTAIM para arranjo da PHE são mostrados na Tabela 5 e o mapa molecular é representado pela Figura 10. Através dos parâmetros obtidos, é possível observar que o cristal é formado por interações intermoleculares do tipo camada fechada. Os valores de  $\frac{|\nu|}{G} > 1$  e  $h < 0$  indicam que as interações têm uma força consideravelmente alta, com um caráter covalente crescente. Apenas a interação C7–H…C1–O1 apresentam a razão  $\frac{|\nu|}{G} < 1$  então esta é uma interação de *van der Waals*. Além disso, as interações C8–H…C1–O1, C2–H…C2, C2–H…C3, O2…H–C6, apresentaram valores de  $\frac{|\nu|}{G}$  com um caráter covalente reduzido e valores de  $h \approx 0$ , indicando que também são interações de *van der Waals*. As interações N…H–O, O…H–N e O…H–O, apresentaram altos valores de  $\frac{|\nu|}{G}$  e  $h$ , indicando que as regiões entre os atratores nucleares são dominadas por forças intermoleculares mais intensas. Os cálculos de NBO mostraram que a energia de hiperconjugação ( $E^2$ ) entre os orbitais doadores (tipo Lewis) e os orbitais aceitadores (tipo não Lewis) apresentam valores baixos (Tabela 6), de modo que as interações N…H…O são fracamente estabilizadas, indicando interações fracas.

Os resultados dos cálculos NBO mostraram que o orbital  $\sigma$  ligante da ligação N – H, bem como o par isolado de N, hiperconjugando com o orbital  $\sigma$  antiligante da ligação C1–O1,  $\sigma(N-H) \rightarrow \sigma(C1-O1)$  e  $\eta_1(N) \rightarrow \sigma(C1-O1)$ , com energias de estabilização, respectivamente, iguais a 3,68 e 0,70 kcal/mol. Da mesma forma, o par isolado O1 hiperconjugam com o orbital antiligante  $\sigma$  das ligações N–H e C8–N, ,  $\eta_3(O1) \rightarrow \sigma(N-H)$  e  $\eta_3(O1) \rightarrow \sigma(C8-N)$  com energias estabilizadoras, respectivamente, iguais a 0,90 e 0,29 kcal/mol; o orbital  $\sigma$  ligante da ligação C1–O1 também hiperconjugava com o orbital  $\sigma$  antiligante da ligação N–H,  $\sigma(C1-O1) \rightarrow \sigma(N-H)$ , com uma energia estabilizadora igual a 0,15 kcal/mol. Os orbitais  $\sigma$  ligantes da ligação C7–O2 e C7–C8, hiperconjugados com o orbital  $\sigma$  antiligante da C1–O1,  $\sigma(C7-O2) \rightarrow \sigma(C1-O1)$  e  $\sigma(C7-C8) \rightarrow \sigma(C1-O1)$ , com energias de estabilização, respectivamente, iguais a 12,66 e 0,17 kcal/mol; neste caso, a alta energia estabilizadora de  $\sigma(C7-O2) \rightarrow \sigma(C1-O1)$ , indica que a interação O2–H … O1 está

fortemente estabilizada no arranjo supramolecular, corroborando seu caráter covalente.

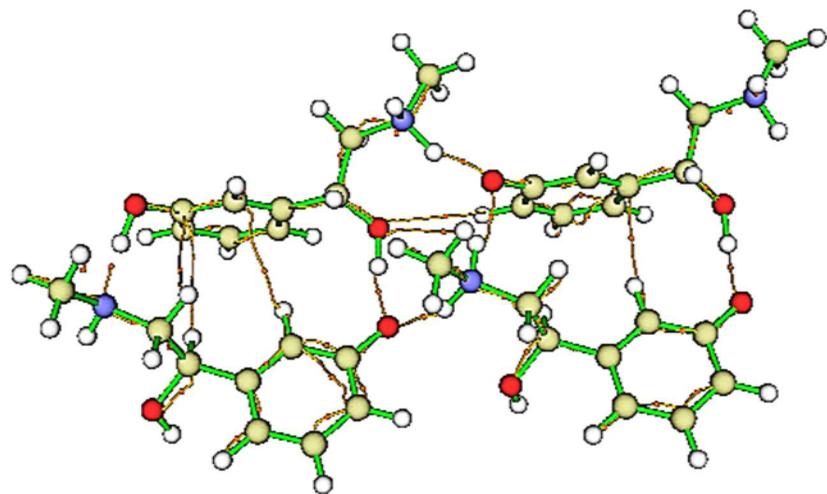
Os átomos de O1 e N estão a uma distância média de 2,69 Å. Observou-se que o átomo de H oscila entre estes dois átomos, ligando-se covalentemente ora a O1, ora ao N. Essa oscilação resulta em um caráter covalente, formando ligações de hidrogênio. As distâncias médias entre os atratores nas interações N···H–O e N–H···O são, respectivamente, 1,69 Å e 1,66 Å. A distância média entre os átomos de O1 e O2 é de 2,65 Å e, nessas interações, a distância entre os atratores O1 e H oscila entre 1,58 e 1,63 Å, onde a ligação O2–H oscila entre 1,02 e 1,63 Å. 1,07 Å; isso indica que a ligação covalente do grupo hidroxila alifático de PHE não é afetada pela ligação de hidrogênio.

A presença do Cl<sup>-</sup> na estrutura cristalina do PHE-HCl altera a forma como as espécies químicas interagem umas com as outras na formação dos cristais. As interações que ocorrem entre as espécies químicas nos cristais de PHE-HCl também são do tipo closed shell, observadas pelos baixos valores de  $\rho$ , com  $\nabla^2\rho > 0$ ; os baixos valores encontrados para  $h$ , bem como os valores da razão  $\frac{|\nu|}{G} < 1$ , indicam interações de *van der Waals*. No entanto, os dados mostraram que a interação N–H···Cl tem um caráter covalente fraco, resultando em uma interação íon-dipolo.

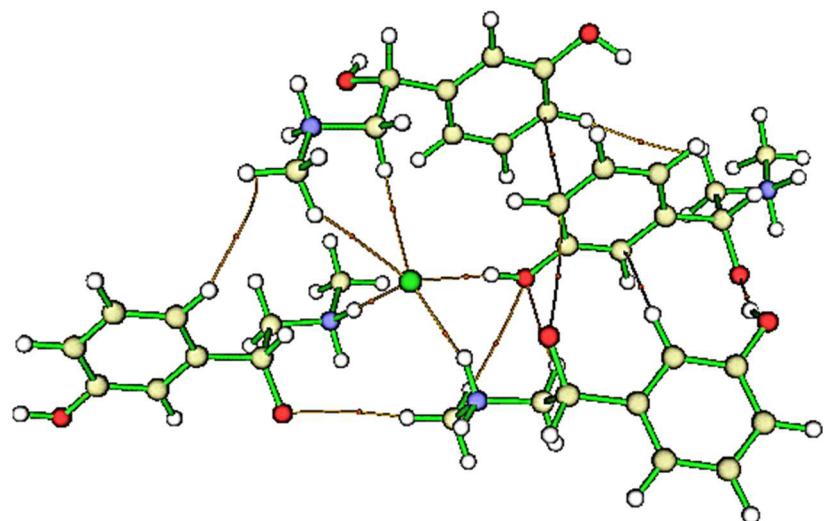
Os cálculos de NBO mostraram que as interações entre o contraíon Cl<sup>-</sup> e os grupos hidroxila de PHE-HCl são estabilizadas pela hiperconjugação entre os pares isolados do contraíon com o orbital antiligante  $\sigma$  da ligação O1–H, ou seja, com uma energia de estabilização igual a 13,47 kcal/mol. Além disso, o par isolado do contraíon hiperconjugava com o orbital antiligante  $\sigma$  da ligação N – H,  $\eta_2(\text{Cl}^-) \rightarrow \sigma$  (N – H) e  $\eta_3(\text{Cl}^-) \rightarrow \sigma$  (N – H), com energia estabilizadora, respectivamente, iguais a 5,27 e 5,90 kcal/mol. O par isolado O2 também contribui para a estabilização das interações O2···H–O1, principalmente através da hiperconjugação com o orbital antiligante  $\sigma$  da ligação O1–H, com energia de estabilização igual a 9,80 kcal/mol. Estes resultados indicam que a presença da molécula Cl<sup>-</sup> juntamente com a PHE, estabilizando o arranjo supramolecular com interações mais fortes. Outras hiperconjugações entre os orbitais doador e aceitador ocorrem entre anéis aromáticos dispostos em paralelo no cristal; entretanto, as energias estabilizadoras de segunda ordem são muito baixas.

**Tabela 5.** Parâmetros topológicos obtidas pela QTAIM, em nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p) para o arranjo supramolecular nos cristais dos compostos PHE e PHE-HCl.

Interações	$\rho$ (a.u.)	$\nabla^2\rho$ (a.u.)	$G$ (a.u.)	$v$ (a.u.)	$h$ (a.u.)	$v \cdot G$
<b>PHE</b>						
C <sub>7</sub> -H … C <sub>1</sub> -O <sub>1</sub>	0.0366	0.0655	0.0151	-0.0138	0.0013	0.91
C <sub>8</sub> -H … C <sub>1</sub> -O <sub>1</sub>	0.0335	0.0724	0.0212	-0.0244	-0.0031	1.15
C <sub>2</sub> -H … C <sub>2</sub>	0.0343	0.0686	0.0195	-0.0219	-0.0024	1.12
C <sub>2</sub> -H … C <sub>3</sub>	0.0377	0.0801	0.0203	-0.0205	-0.0002	1.01
O <sub>2</sub> … H-C <sub>6</sub>	0.0243	0.0294	0.0089	-0.0104	-0.0015	1.17
N … H-O <sub>1</sub>	0.0731	0.2468	0.0919	-0.1222	-0.0302	1.33
O <sub>1</sub> … H-N	0.0974	0.2757	0.1055	-0.1420	-0.0365	1.35
O <sub>1</sub> … H-N	0.0600	0.1281	0.0745	-0.1170	-0.0425	1.57
O <sub>1</sub> … H-N	0.0250	0.0141	0.0062	-0.0088	-0.0027	1.43
O <sub>1</sub> … H-O <sub>2</sub>	0.0696	0.4647	0.1402	-0.1642	-0.0240	1.17
O <sub>1</sub> … H-O <sub>2</sub>	0.0984	0.2978	0.1589	-0.2433	-0.0844	1.53
<b>PHE-HCl</b>						
C <sub>9</sub> -H … Cl	0.0072	0.0199	0.0041	-0.0033	0.0008	0.80
C <sub>8</sub> -H … Cl	0.0111	0.0335	0.0069	-0.0054	0.0015	0.79
O <sub>1</sub> -H … Cl	0.0269	0.0781	0.0195	-0.0195	0.0000	1.00
N-H … Cl	0.0224	0.0709	0.0164	-0.0151	0.0013	0.92
N-H … Cl	0.0344	0.0753	0.0221	-0.0255	-0.0033	1.15
C <sub>4</sub> -H … H-C <sub>9</sub>	0.0027	0.0094	0.0018	-0.0013	0.0005	0.72
C <sub>8</sub> -H … H-C <sub>6</sub>	0.0017	0.0057	0.0011	-0.0007	0.0003	0.68
C <sub>6</sub> … C <sub>6</sub>	0.0065	0.0171	0.0037	-0.0030	0.0006	0.83
C <sub>6</sub> … H-C <sub>2</sub>	0.0048	0.0126	0.0027	-0.0022	0.0005	0.82
O <sub>2</sub> … H-C <sub>9</sub>	0.0046	0.0122	0.0026	-0.0022	0.0004	0.83
O <sub>1</sub> … H-C <sub>9</sub>	0.0034	0.0121	0.0025	-0.0020	0.0005	0.79
O <sub>1</sub> … H-C <sub>8</sub>	0.0086	0.0257	0.0058	-0.0052	0.0006	0.90
O <sub>2</sub> … C <sub>6</sub>	0.0031	0.0085	0.0017	-0.0012	0.0004	0.74
O <sub>1</sub> -H … O <sub>2</sub>	0.0266	0.0893	0.0214	-0.0206	0.0009	0.96



(a)



(b)

**Figura 10.** Gráfico molecular da (a) PHE e (b) PHE-HCl compostos mostrando o caminho de ligação e os pontos críticos de ligação. O caminho de ligação (BP) é colorido em laranja e o ponto crítico de ligação (PCL) por pequenos círculos laranja.

**Tabela 6.** Análise de teoria de perturbação de segunda ordem em um NBO<sup>a</sup> base obtida no nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p) para PHE e PHE-HCl.

Dador ( <i>i</i> )	Aceitador ( <i>j</i> )	<sup>b</sup> <i>E</i> <sup>2</sup> (kcal/mol)	<sup>c</sup> <i>E<sub>j</sub> – E<sub>i</sub></i> (a.u.)	<sup>d</sup> <i>F(i,j)</i> (a.u.)
<b>PHE</b>				
$\sigma(\text{C1–O1})$	$\sigma$ (N–H)	0.15	1.56	0.014
	$\sigma$ (C1–O1)	12.66	0.37	0.062
$\sigma(\text{N–H})$	$\sigma$ (C1–O1)	3.68	0.88	0.051
$\eta_1(\text{N})$	$\sigma$ (C1–O1)	0.70	0.58	0.018
$\eta_2(\text{O1})$	$\sigma$ (C7–O2)	0.09	0.74	0.007
$\eta_3(\text{O1})$	$\sigma$ (N–H)	0.90	4.63	0.060
	$\sigma$ (C8–N)	0.29	0.61	0.013
$\sigma(\text{C7–C8})$	$\sigma$ (C1–O1)	0.17	1.20	0.013
$\sigma(\text{C8–N})$	$\sigma$ (C7–O2)	0.05	1.16	0.007
$\pi(\text{C2–C3})$	$\pi$ (C2–C3)	0.08	0.40	0.005
<b>PHE-HCl</b>				
$\eta_1(\text{Cl})$	$\sigma$ (C8–H)	1.26	1.11	0.034
	$\sigma$ (C9–H)	0.74	1.11	0.026
	$\sigma$ (N–H)	1.73	1.15	0.040
	$\sigma$ (O1–H)	0.53	1.21	0.023
$\eta_2(\text{Cl})$	$\sigma$ (C8–H)	2.37	0.73	0.037
	$\sigma$ (N–C8)	0.09	0.67	0.007
	$\sigma$ (N–H)	5.27	0.77	0.057
	$\sigma$ (O1–H)	2.50	0.83	0.041
$\eta_3(\text{Cl})$	$\sigma$ (C9–H)	0.44	0.90	0.018
	$\sigma$ (N–H)	5.90	0.94	0.066
	$\sigma$ (O1–H)	13.47	1.00	0.103
$\eta_4(\text{Cl})$	$\sigma$ (C8–H)	0.31	0.77	0.014
	$\sigma$ (C9–H)	0.19	0.77	0.011
	$\sigma$ (N–H)	0.57	0.81	0.019
	$\sigma$ (O1–H)	0.59	0.87	0.020
$\eta_1(\text{O2})$	$\sigma$ (C9–H)	0.10	1.23	0.010
	$\sigma$ (O1–H)	<b>2.22</b>	<b>1.35</b>	<b>0.049</b>
$\eta_2(\text{O2})$	$\sigma$ (C9–H)	0.11	0.69	0.008
	$\sigma$ (O1–H)	<b>0.37</b>	<b>0.81</b>	<b>0.016</b>
$\eta_3(\text{O2})$	$\sigma$ (C1–C2)	0.07	0.20	0.003
	$\sigma$ (C5–C6)	0.10	0.28	0.005
	$\sigma$ (O1–H)	<b>9.80</b>	<b>0.82</b>	<b>0.081</b>
$\sigma(\text{O1–H})$	$\sigma$ (O2–C7)	0.05	1.09	0.007
$\sigma(\text{O1–C1})$	$\sigma$ (C1–C2)	0.39	1.15	0.019
	$\sigma$ (C8–H)	0.05	1.44	0.008
$\sigma(\text{O2–C7})$	$\pi$ (C1–C2)	0.16	0.92	0.012
$\sigma(\text{C7–C8})$	$\sigma$ (O1–H)	0.26	1.28	0.016
$\pi(\text{C4–C5})$	$\pi$ (C1–C2)	0.15	0.35	0.007

	$\pi$ (C5–C6)	0.21	0.43	0.009
$\sigma$ (C5–C6)	$\sigma$ (C1–C6)	0.67	0.31	0.013
	$\sigma$ (C4–C5)	0.07	1.14	0.008
$\pi$ (C1–C6)	$\pi$ (C5–C6)	0.49	0.07	0.009
$\pi$ (C4–C5)	$\pi$ (C5–C6)	0.06	0.07	0.003

<sup>a</sup>NBO; <sup>b</sup> $E^2$ : é a energia de hiperconjugação interativa (energia de estabilização); <sup>c</sup> $E_j - E_i$ : é a diferença energética entre os orbitais doador e aceitador de NBO; <sup>d</sup> $F(i,j)$ : é o elemento da matriz Fock entre os orbitais NBO  $i$  e  $j$ ; <sup>e</sup>a.u.: unidade atômica (hartree unidade atômica - um hartree é igual a 2625.44kJ/mol, 627.08kcal/mol, 27.21 eV, e 219474.6 cm<sup>-1</sup>).

## **6. CONCLUSÃO**

Todos estes resultados corroboraram com a maior estabilidade do PHE-HCl, que atualmente é utilizado em grande parte na fabricação de medicamentos descongestionantes e/ou em associação com outros IFAs. O efeito do contraíon Cl<sup>-</sup> gera mudanças geométricas e conformacionais na estrutura da PHE. As interações intermoleculares foram avaliadas e confirmadas através do QTAIM, que também estão alteradas devido à eletronegatividade do Cl<sup>-</sup>, causando uma maior estabilidade energética, que é um quesito desejável no desenvolvimento de fármacos, pois proporciona um medicamento mais estável em relação as alterações físico-químicas, reações de hidrolises, formação de produtos de degradação e facilita seu processo de manufatura. Esta maior estabilidade foi confirmada pelo cálculo dos NBOs e a diferença energética entre os orbitais HOMO e LUMO.

A região nucleofílica e eletrofílica do PHE apresentou alterações com a presença do Cl<sup>-</sup>, indicando uma distribuição mais heterogênea durante a superfície de isodensidade. O efeito do contraíon Cl<sup>-</sup> auxilia na manutenção das características cristalina e auxilia em manter o estado sólido do IFA. No entanto, apesar de apresentar maior estabilidade energética, PHE-HCl também apresenta interações do tipo O···H e O···O, confirmadas pela SH e QTAIM. Devido a sua elevada higroscopicidade, o manuseio e armazenamento deste IFA deve ser realizado em ambientes de baixa umidade para evitar adsorção de água e deliquescência do PHE-HCl.

## 7. REFERÊNCIAS

- ALAM, M.S.; LEE, D. Syntheses, crystal structure, Hirshfeld surfaces, fluorescence properties, and DFT analysis of benzoic acid hydrazone Schiff bases. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy** 145, 563–574. 2015.
- AL-UZRI, W. A. Determination of phenylephrine hydrochloride in pharmaceutical preparations using spectrophotometric method. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, 339–343, 2019. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i5.32339>.
- ANDERSEN, A. M. The Crystal and Molecular Structure of (-)Phenylephrine. **Acta Chemica Scandinavica** B30:193–197, 1976.
- ANDO, H.; RADEBAUGH, G. **Pré-formulação**. In: GENNARO, Alfonso. Remington: A Ciência a Prática da Farmácia. 20<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap.38, p.721-741.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anuário estatístico do mercado farmacêutico de 2018**, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/anuario-estatistico-do-mercado-farmaceutico-2018.pdf/view>.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Aulton's pharmaceutics design and manufacture of medicines**, 4th ed. Churchill Livingstone, 2016.
- BADER R. F. W. Atoms in Molecules. **Acc Chem Res** 18:9–15, 1985.
- BADER, R. F. W. Atoms in Molecules: A Quantum Theory, **Oxford University Press**: Oxford, U.K., 1990.
- BADER R. F. W. Atoms in Molecules - A Quantum Theory. **Clarendon Press Publication**, Ontario, 1994.
- BADER, R., A Quantum-Theory of Molecular-Structure and its applications. In **Chem. Rev.**, 1991, vol. 91, pp 893-928.
- BASTIN R. J., BOWKER M.J., SLATER B. J. Salt selection and optimization procedures for pharmaceutical new chemical entities. **Organic Process Research and Development** 4:427–435, 2000. <https://doi.org/10.1021/op000018u>.
- BHADURI A.; SAHA N. N.; DATTAGUPTA J. K.; MEYER Jr. E. F. Structure of an Adrenergic Drug: L-Phenylephrine Hydrochloride, C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO+2.C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Cl-. **Acta Cryst C**39:350–353, 1983.
- BHARATE S. S. (2021) Modulation of biopharmaceutical properties of acidic drugs using cationic counterions: A critical analysis of FDA-approved pharmaceutical salts. **International Journal of Pharmaceutics**, 2021, 607:120993. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2021.120993>
- BORCHARDT-OTT, W. **Crystallography an Introduction**. Translated by Gould, R. O. Berlin, Germany, Springer Science, 3. ed, 2011, p 01-15.
- BRUNTON L. L.; CHABNER A. B.; KNOLLMANN, C. B. **Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics**, 12th ed. AMGH, 2012.

CARINI, J. P.; PAVEI, C.; SILVA, A. P. C.; MACHADO, G.; MEXIAS, A.S.; PEREIRA, V. P.; FIALHO, S. L.; MAYORGA, P. Solid state evaluation of some thalidomide raw materials. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 372, n. 1-2, p. 17-23.

C.F. MacRae, I. Sovago, S.J. Cottrell, P.T.A. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G.P. Shields, J.S. Stevens, M. Towler, P.A. Wood, **Mercury 4.0:** From visualization to analysis, design and prediction, *Journal of Applied Crystallography*. 53 (2020) 226–235. <https://doi.org/10.1107/S1600576719014092>.

CHEMICAL BOOK. **Phenylephrine basic information.** Acesso em 10/09/2022. Disponível em: [https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB0438096\\_EN.htm](https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB0438096_EN.htm)

COLES, J. S.; GALE, A. P. Changing and challenging times for service crystallography. **Chemical Science**, Cambrigde, United Kingdom, 3. ed., 2012, p. 683-689.

CROUTER A, BRIENS L (2014) **The effect of moisture on the flowability of pharmaceutical excipients.** AAPS PharmSciTech 15:65–74. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0036-0>

COSTA R. F.; OLIVEIRA M. S.; AGUIAR A. S. N. et al. Synthesis and Structural Studies of Two New Anthracene Derivatives. **Crystals** (Basel) 11, 2021.

COSTA RF, AGUIAR ASN, BORGES ID, et. al. Effect of ortho- and para-chlorine substitution on hydroxychlorochalcone. **Journal of Molecular Modeling** 27, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00894-021-04670-y>.

DRUGBANK. **Phenylephrine.** Acesso em 07/04/2022. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00388>.

ELDER D. P.; HOLM R.; DE DIEGO H. L. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. **International Journal of Pharmaceutics** 453:88–100, 2013. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2012.11.028>.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA (Ph. Eur.). **Catalogue number: P1240000.** Safety Data Sheet for Phenylephrine, 2017. Disponível em <https://crs.edqm.eu/db/4DCGI/View=P1240000>

FRISCH M, TRUCKS G, SCHLEGEL H, et al Gaussian09, Revision E. 01. Gaussian, Inc Wallingford, 2009.

FUKUI, K (1982) Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions. **Science** (1979) 218:747–754.

FUSTER, F; GRABOWSKI, S. J. Intramolecular Hydrogen Bonds: The QTAIM and ELF Characteristics. **Journal of Physical Chemistry A**, 2011, 115 (35), 10078-10086.

HILL, G. R.; RICHARDS, D. **Drug Discovery and Development: Technology in Transition.** 3th ed. Elsevier, 2021. ISBN: 9780702078057

HUANG, H.; ZESZITARSKI, J.; BEAN, A.; NICHOLS, W. M. **Method for stabilizing phenylephrine.** McNeil-PPC, Inc. Skillman, NJ 08558 (US). Depósito: 30 jul. 2008. Concessão: 27 jun. 2012.

JANAK, J. F. Proof that  $\partial E / \partial n_i = \epsilon$  in density-functional theory. **Phys Rev B** 18:7165–7168, 1978. <https://doi.org/https://doi.org/10.1103/PhysRevB.18.7165>

- LI Y.; EVANS J. N. S. The Fukui Function: A Key Concept Linking Frontier Molecular Orbital Theory and the Hard-Soft-Acid-Base Principle. **J Am Chem Soc** 117:7756–7759, 1995. <https://doi.org/10.1021/ja00134a021>.
- LU T.; CHEN F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. **J. Comput Chem** 33:580–592, 2012. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcc.22885>.
- MATTA, C.F. and BOYD, R.J. (2007). An Introduction to the Quantum Theory of Atoms in Molecules. In **The Quantum Theory of Atoms in Molecules** (eds C.F. Matta and R.J. Boyd). <https://doi.org/10.1002/9783527610709.ch1>
- MAUER, L. J.; TAYLOR, L. S. Deliquescence of pharmaceutical systems. **Pharmaceutical Development and Technology** 15:582–594, 2010.
- MCKINNON, J. J. et al. Novel Tools for Visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v. 60, n. 6, p. 627–668, 2004.
- MCKINNON, J. J.; JAYATILAKA, D.; SPACKMAN, M. A. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. **Chemical Communications**, n. 37, p. 3814–3816, 2007.
- MERWE, V. D. E. **Polymorphic behavior of phenylephrine hydrochloride and chloroquine diphosphate**. Dissertation submitted in partial fulfilment of the requirements for the degree Magister Scientiae in the Department of Pharmaceutics at the Potchefstroom Universiteit vir Christelike Hoer Onderwys. 2001.
- PARR R.; PEARSON R. Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. **Journal of the American chemical society** 105:7512–7516, 1983.
- OLIVEIRA, G. G. G.; FEITOSA, A.; LOUREIRO, K.; FERNANDES, A. R.; SOUTO, E. B.; SEVERINO, P. Compatibility study of paracetamol, chlorpheniramine maleate and phenylephrine hydrochloride in physical mixtures. **Saudi pharmaceutical journal**, King Saud University, Saudi Arabia, v.25, 1. ed, p.99-103, 2016.
- PARR R. G.; YANG W. Density-functional theory of atoms and molecules. **Oxford University Press**, New York, 1989.
- PARR R. G.; SZENTPÁLY L. V.; LIU S. Electrophilicity index. **Journal of American Chemical Society** 121:1922–1924, 1999.
- PERDEW J.P.; PARR R. G, LEVY M, JR J. L. B. Density-Functional Theory for Fractional Particle Number: Derivative Discontinuities of the Energy. **Phys Rev Lett** 49:1691, 1982. <https://doi.org/https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.49.1691>.
- PFAFFENBACH, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v.48, n.3, p.237-241, 2002.
- PRAKASH, S. A. The counter ion: expanding excipient functionality. Alcon Research Inc. **Journal of Excipients and Food Chem**. Vol. 2, 28-40, 2011.
- RANG, P. H.; RITTER, M. J.; FLOWER, J. R.; HENDERSON, G. **Rang and Dale's Pharmacology**. 8th ed. Elsevier, 2016.
- RAUK, A. Orbital interaction theory of organic chemistry. 2<sup>a</sup> ed., **Wiley interscience**, 2001.

ROMERO, A. J.; SAVASTANO, L.; RHODES, C. T. Monitoring Crystal modifications in systems containing ibuprofen. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 99, n. 2-3, p.125-134, 1993.

SCHEINER, S. **Intra- and Intermolecular Interactions Between Non-covalently Bonded Species**. Elsevier. Department of Chemistry, Utah State University, Logan, UT, United States, 2021. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817586-6.00002-5>

SCHOBER P.; SCHWARTE L. A. Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. **Anesthesia and Analgesia** 126:1763–1768, 2018. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>.

SPACKMAN, M. A.; MCKINNON, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. **CrystEngComm**, v. 4, n. 66, p. 378–392, 2002.

SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. **CrystEngComm**, v. 11, n. 1, p. 19–32, 2009.

SPACKMAN, P. R., TURNER, M. J., MCKINNON, J. J., WOLFF, S. K., GRIMWOOD, D. J., JAYATILAKA, D. & SPACKMAN, M. A. (2021). **J. Appl. Cryst.** 54, 3, 1006–1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>.

TAN, S. L.; JOTANI, M. M.; TIEKINK, E. R. T. Utilizing Hirshfeld Surface Calculations, Non-Covalent Interaction (NCI) Plots and the Calculation of Interaction Energies in the Analysis of Molecular Packing. **Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications**, v. 75, n. 3, p. 308–318, 2019.

VIRTANEN, T.; MAUNU, S. L. Quantification of a polymorphic mixture of an active pharmaceutical ingredient with solid state C-13 CPMAS NMR spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 294, n. 1-2, p; 18-25, 2010.

UNESCO. Cristalografia e aplicações: no íntimo da matéria. Publicado pela **Organização das Nações Unidas para a Educação, A Ciência e a Cultura** 7, place de Fontenoy, Paris, França, 2014.

ZHAO Y.; TRUHLAR D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts** 120:215–241, 2008. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>.

WAN, Y.; ZHAO, R.; ZHANG, P.; HE, H.; SHA, J.; LI, T.; REN, B. Solid-liquid equilibrium solubility, thermodynamic properties, solvent effect and molecular simulation of (R)-(-)-phenylephrine hydrochloride in ten pure solvents ranged from 278.15 K to 323.15 K. **J. Chem. Thermodynamics**, Vol. 144, março de 2020, 105959. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2019.105959>

WALTER, K. Eletronic structure of matter – wave functions and desinty functionals. **Chemistry**, nobel lecture, 1998.

WEINHOLD, F.; LANDIS C. Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts. **Chemistry education: research and practice in europe**. 2001, Vol. 2, No. 2, pp. 91-104.

WOIŃSKA, M. et al. Hirshfeld Atom Refinement for Modelling Strong Hydrogen Bonds. **Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances**, v. 70, n. 5, p. 483–498, 2014.

## 8. ARTIGO CIENTÍFICO

Computational and Theoretical Chemistry 1220 (2023) 113992



Contents lists available at ScienceDirect

Computational and Theoretical Chemistry

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/comptc](http://www.elsevier.com/locate/comptc)



### Chlorine counterion effect into the supramolecular arrangement of phenylephrine solid state

Murillo S.M. Monteiro<sup>a</sup>, Antônio S.N. Aguiar<sup>a</sup>, Ademir J. Camargo<sup>a</sup>, Pál Perjési<sup>a,c</sup>, Anderson J.L. Catão<sup>b</sup>, Hamilton B. Napolitano<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO 75001-970, Brazil

<sup>b</sup> Geolab Indústria Farmacêutica, Via principal 1B, Qd. 08 B, Anápolis, GO 75133-590, Brazil

<sup>c</sup> Laboratório de Novas Materiais, Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis 75083-515, GO, Brazil

#### ARTICLE INFO

##### Keywords:

Phenylephrine  
Counterion  
Hirshfeld surface  
M06-2X/6-311++G(d,p)

#### ABSTRACT

Phenylephrine is widely used as a nasal and mydriatic decongestant in various nasal and ophthalmic formulations. Phenylephrine is traditionally commercialized in its saline form as phenylephrine hydrochloride. Due to changes in crystalline packing, counterion inclusion affects the chemical, physical, biological properties, and reactivity. Structural, topological, and energy analyses are essential to compare and understand those changes in physicochemical properties and their impacts on drug production. This study evaluates the conformational changes, crystalline packaging, and interactions of phenylephrine and phenylephrine hydrochloride. Theoretical calculations were used to assess the stability and supramolecular arrangement. The energetic gap  $\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}$  shows that the  $\text{Cl}^-$  counterion provides greater stability for phenylephrine. Phenylephrine exhibits a more significant number of interactions O---O and O---H that increase hygroscopicity and chemical reactivity of a compound. The presence of the counterion alters the conformational and structural properties of phenylephrine, causing changes in its properties and influencing its use.

#### 1. Introduction

Most active pharmaceutical ingredients (API) have their physicochemical and biological properties affected by their salt forms. Almost 50 % of APIs exist as salts, most frequently as hydrochloride, sulfate, maleate, or sodium salts [1–3]. Most of these salts are in the solid state; therefore, they can manifest in amorphous or crystalline form. In this context, the crystallinity, and therefore polymorphism, is one of the many studies of pre-formulation and the intermolecular interactions between the drug and its excipients, which can directly interfere with physicochemical factors, physical properties, dissolution rate, bioavailability, and drug stability [2].

The selective  $\alpha$  and  $\beta$  agonists, such as epinephrine, norepinephrine, dopamine, and phenylephrine, among others, are well-known adrenergic compounds with somewhat similar chemical structures. Epinephrine, for example, is an endogenous catecholamine, a potent stimulator of both the  $\alpha$  and  $\beta$  adrenergic receptors, so its effects on target organs are complex. On the other hand, norepinephrine is the main chemical mediator released by postganglionic sympathetic nerves in mammals

and differs from epinephrine only in the absence of a methyl substitution in the amino group. As a result of this structural modification, it is considered a selective  $\beta$  agonist. Dopamine is the immediate metabolic precursor of norepinephrine and epinephrine. The cardiovascular effects of dopamine are mediated by several distinct types of receptors (e.g.,  $\beta_1$  and  $D_1$  receptors), which may vary in their affinity for it. The main difference between the synthetic phenylephrine and the above endogenous molecules is the lack of the 4-hydroxyl group on the benzene ring. The common structural feature of the compounds configuring their  $C_\beta$  carbon atom is R (the relative configuration is L). Table 1 shows some sympathomimetic drugs' chemical structures and main clinical uses [1,4].

Phenylephrine (PHE) is widely used as a nasal and mydriatic decongestant (vasoconstrictive effect) in various solid, nasal, and ophthalmic formulations for the treatment of sinusitis, allergic conjunctivitis, and nasopharyngitis [1]. The vasoconstrictor action of PHE consists of the selective activation of  $\alpha_1$  receptors, which are responsible for the contraction of blood vessel muscles. In large doses, PHE can activate  $\beta$  receptors, leading to higher levels of vasoconstriction

\* Corresponding author.

E-mail address: [hbnapolitano@gmail.com](mailto:hbnapolitano@gmail.com) (H.B. Napolitano).