

Cuarta Reunión de Resonancia Magnética Nuclear Experimental

**Universidad Autónoma del Estado de
Hidalgo**

Aplicación de RMN en estado sólido.

M. en C. Marco Antonio Vera Ramírez
mavr@xanum.uam.mx

**Universidad Autónoma Metropolitana -
Iztapalapa**

La RMN es una técnica espectroscópica fundamental para la obtención de:

Estructura de compuestos

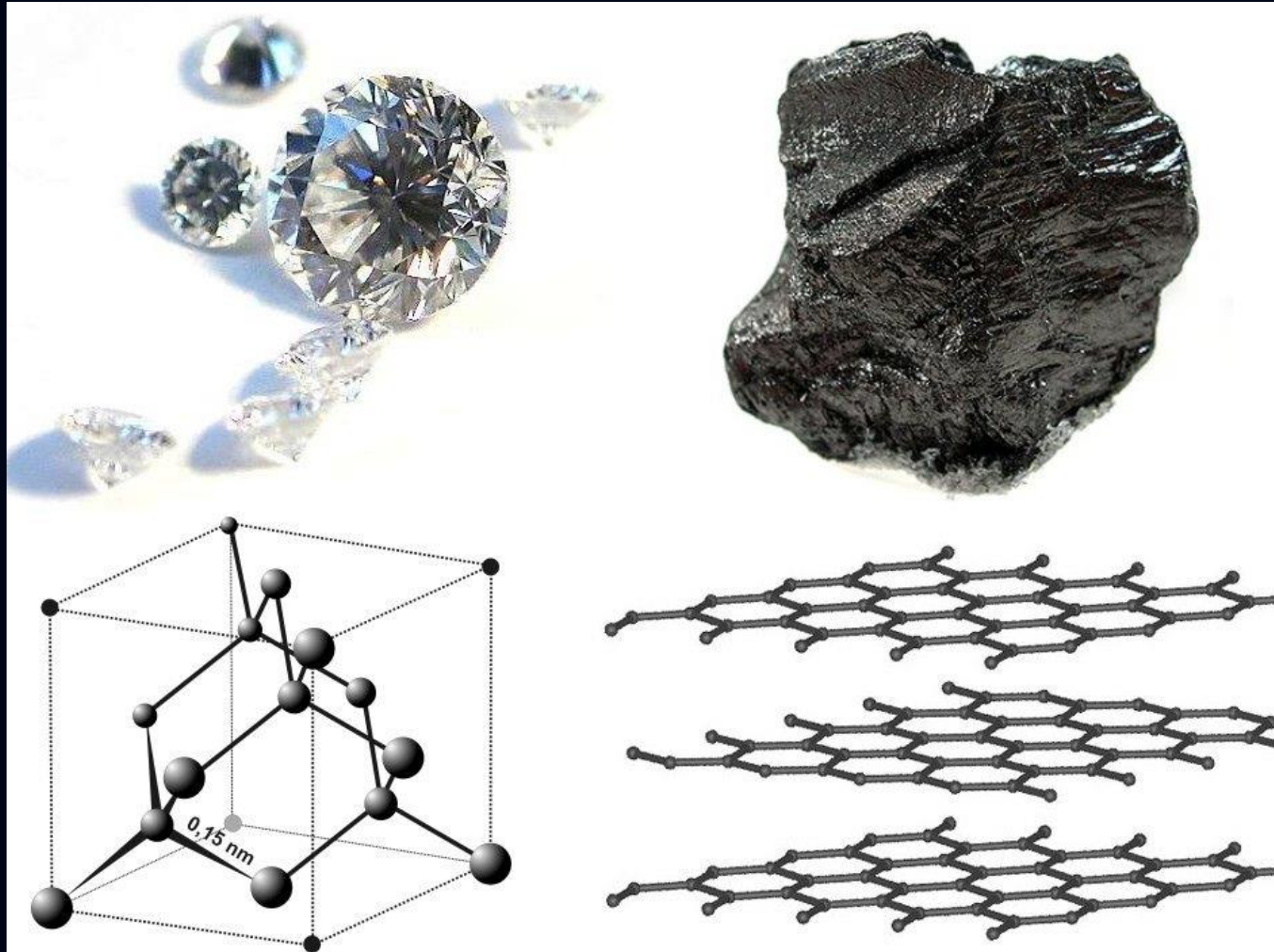
Análisis cuantitativo

Estudios de dinámica molecular

Estudios de cinética química

Determinación de algunas propiedades fisicoquímicas

Polimorfismo (alotropía)

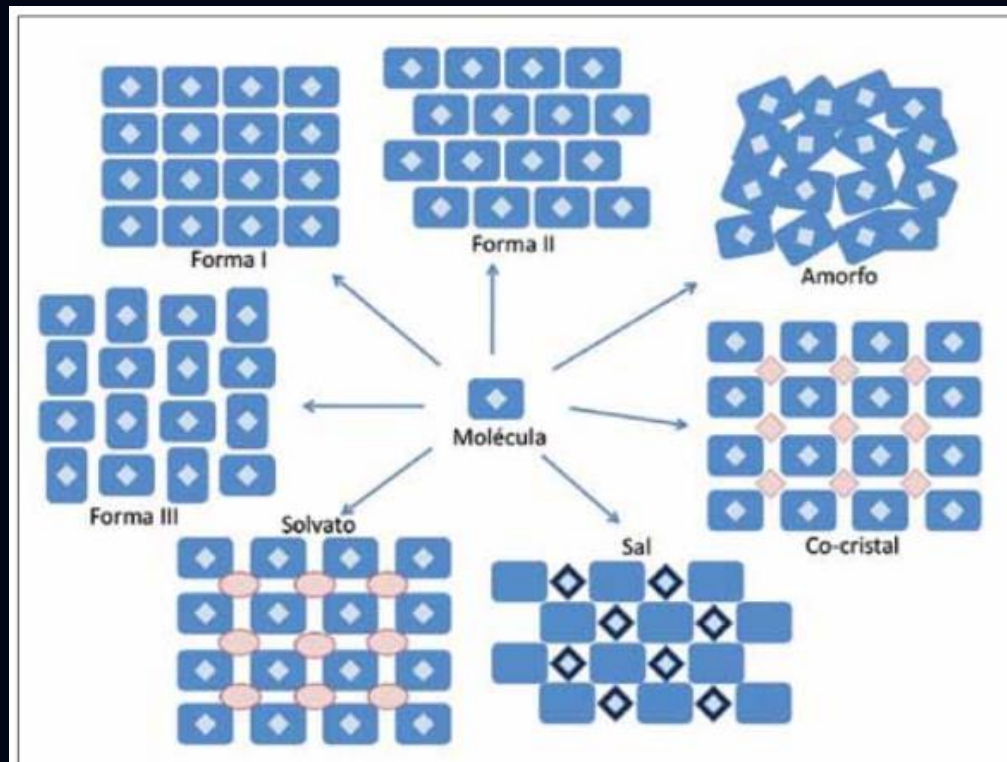


Polimorfismo del griego “poli” (muchas) y “morphes” (formas), en química es la capacidad que tienen muchos compuestos de presentar más de una forma cristalina

Por que es importante el polimorfismo

Cerca de un 59% de los principios activos farmacéuticos presentan más de una forma cristalina.

Distintos polimorfos de un mismo principio activo pueden presentar diferente solubilidad, fluidez, compresibilidad, higroscopicidad.



Para que los medicamentos sean absorbidos, deben estar en disolución.

Un gran problema con muchos medicamentos es su baja solubilidad en sistemas acuosos, debido a que los cristales son muy estables.

Para mejorar la biodisponibilidad de los agentes activos es necesario administrarlos en la forma polimórfica menos estable.

Para lograrlo a las tabletas se les agregan una gran cantidad de aditivos que estabilizan una *solución sólida* o una *dispersión sólida*.

A la industria farmacéutica le interesa:

Identificar las formas cristalinas

Cuantificación de formas cristalinas y de componentes activos

Estudiar la estabilidad de la sustancia activa y/o de la forma cristalina de interés

Estudiar el comportamiento de los componentes (solución sólida, dispersión, etc.)

Conocer si hay interacciones físicas o químicas entre los componentes de una tableta.

Identificación de impurezas o productos de degradación

Determinación de vida útil/ vida en anaquel del medicamento

Es posible determinar sitios cristalográficos, ayudado de cálculos teóricos

Polarización cruzada (CP cross polarization)

La baja abundancia natural y baja frecuencias de resonancia de muchos heteronúcleos provoca que sean poco sensibles.

Es posible incrementar la sensibilidad de los espectros aprovechando a los núcleos como el ^1H o el ^{19}F .

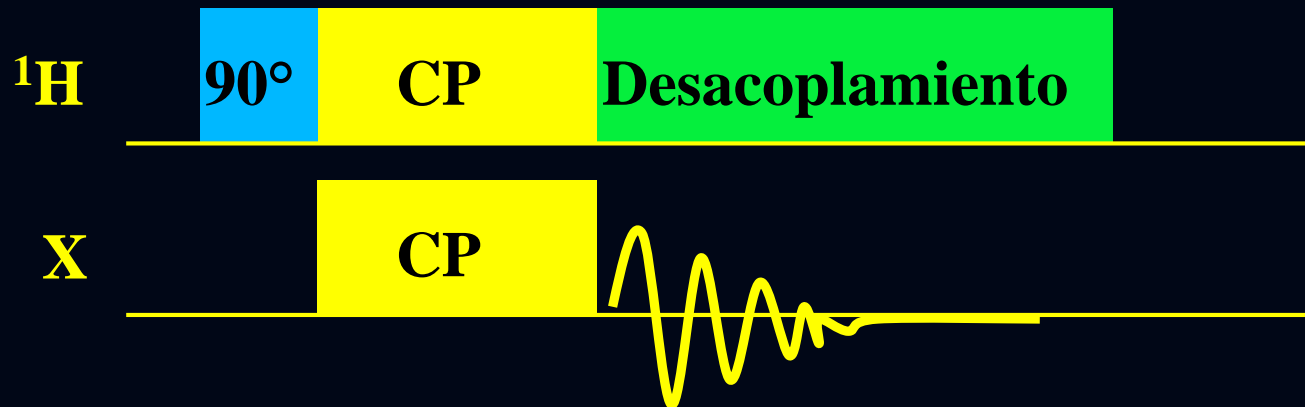
Se aprovecha la rápida relajación del ^1H , disminuyendo el tiempo de reciclado entre adquisiciones.

CP MAS

Para poder realizar estos experimentos es necesario que los núcleos estén acoplados dipolarmente.

Funciona incluso si la muestra gira, aunque ello modifica la eficiencia de la transferencia de la polarización.

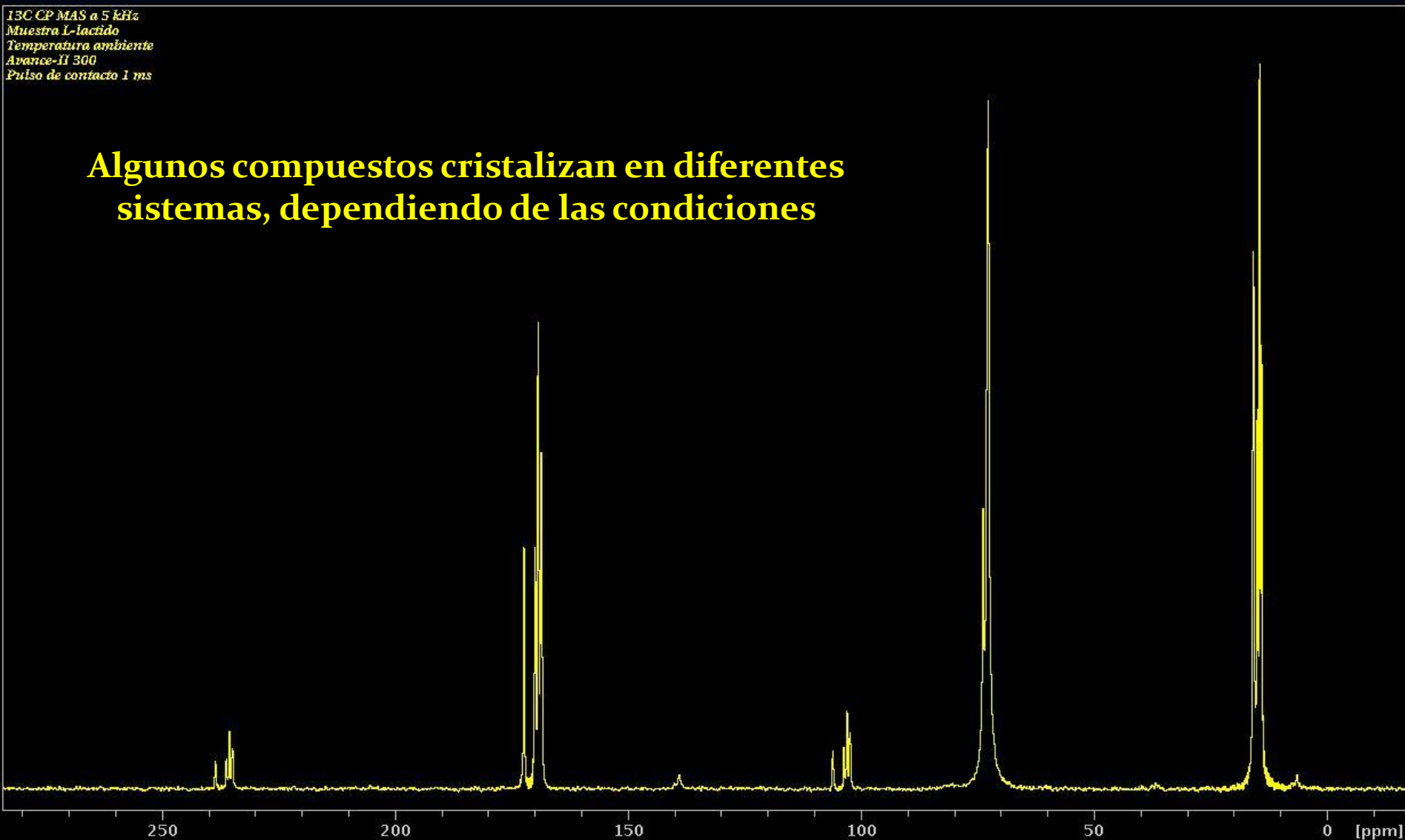
Secuencia CP MAS



Determinación de policristalinidad (polimorfismo) mediante RMN

*13C CP MAS a 5 kHz
Muestra L-lactido
Temperatura ambiente
Avance-II 300
Pulso de contacto 1 ms*

Algunos compuestos cristalizan en diferentes sistemas, dependiendo de las condiciones

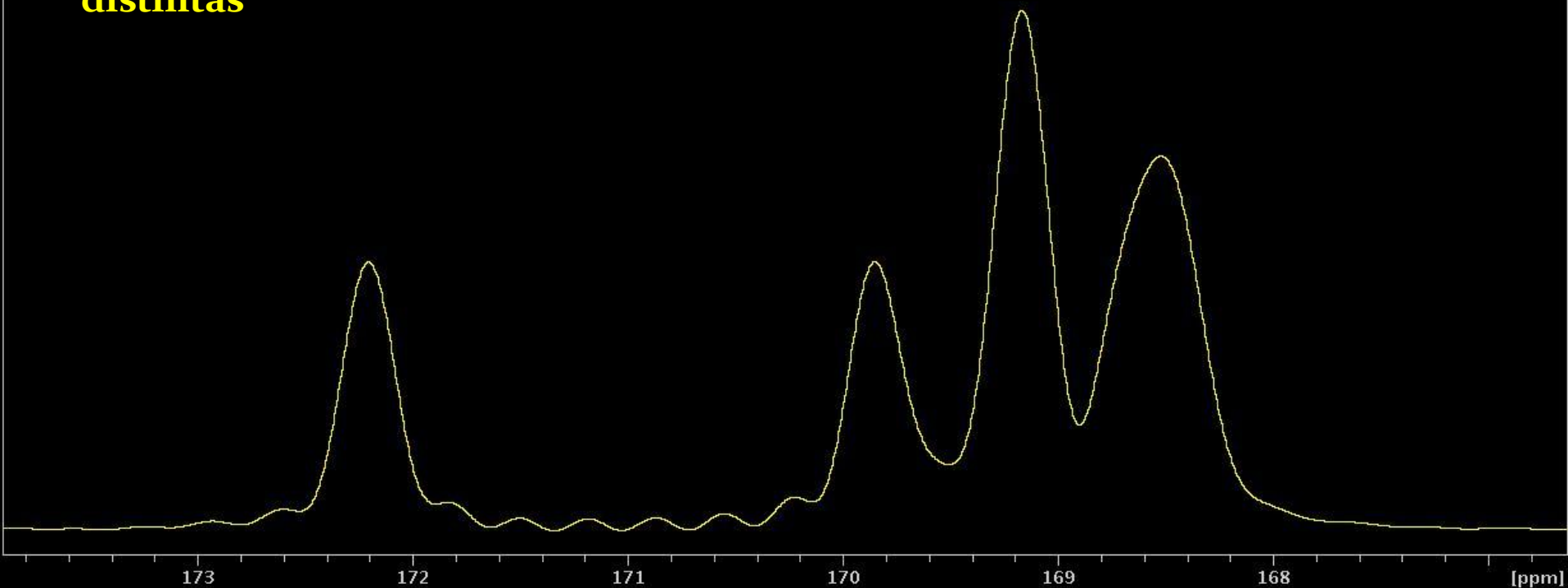


Determinación de policristalinidad mediante CPMAS

*¹³C CP MAS a 5 kHz
Muestra L-lactido
Temperatura ambiente
Avance-II 300
Pulso de contacto 1 ms*

Algunos compuestos cristalizan en diferentes sistemas, dependiendo de las condiciones.

Este compuesto tiene 4 formas cristalinas distintas

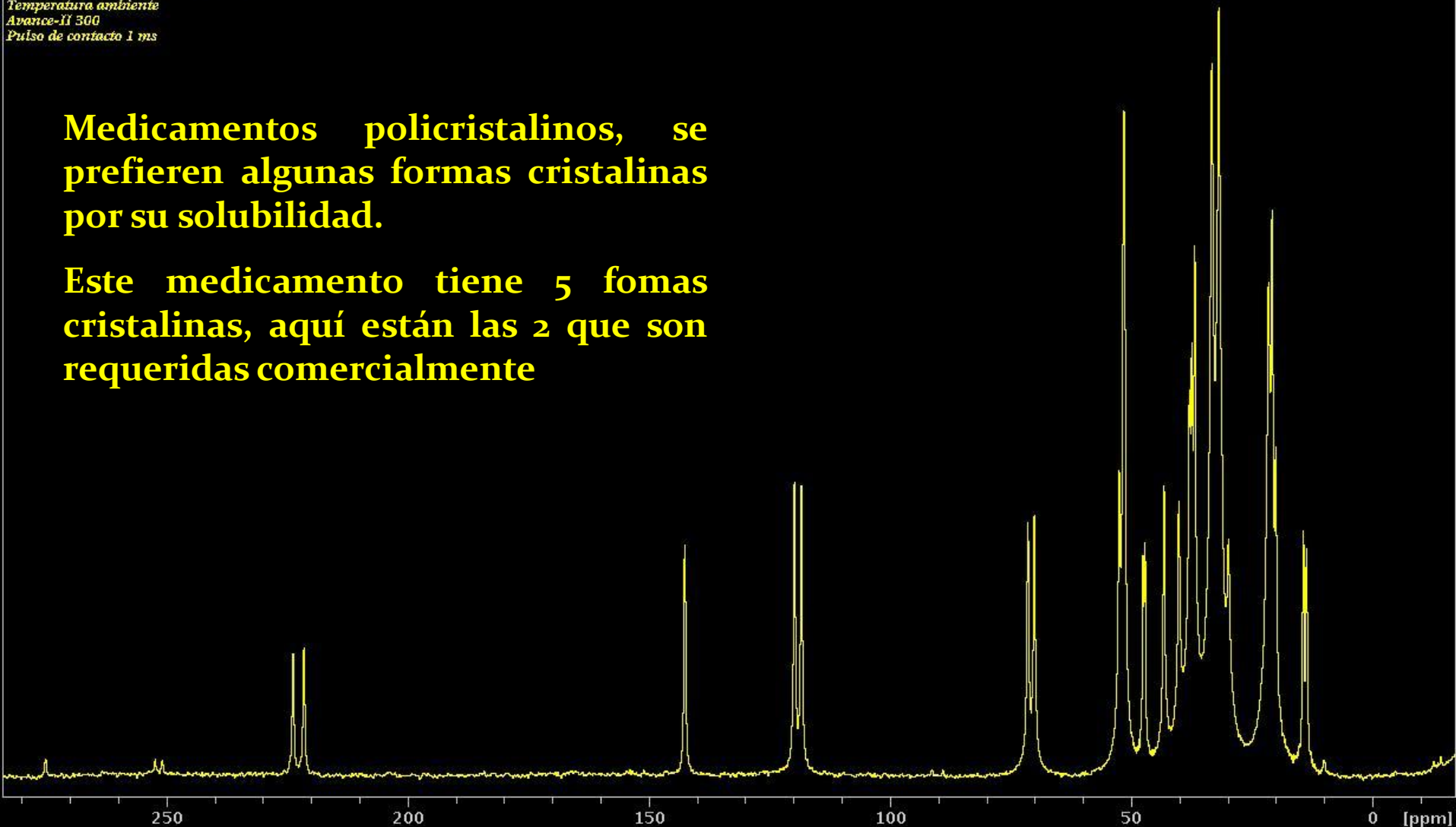


Determinación de policristalinidad de medicamentos mediante CPMAS

13C CP MAS a 10 kHz
Muestra JAR 087/07 (DHA Polimorfo 1)
Temperatura ambiente
Avance-II 300
Pulso de contacto 1 ms

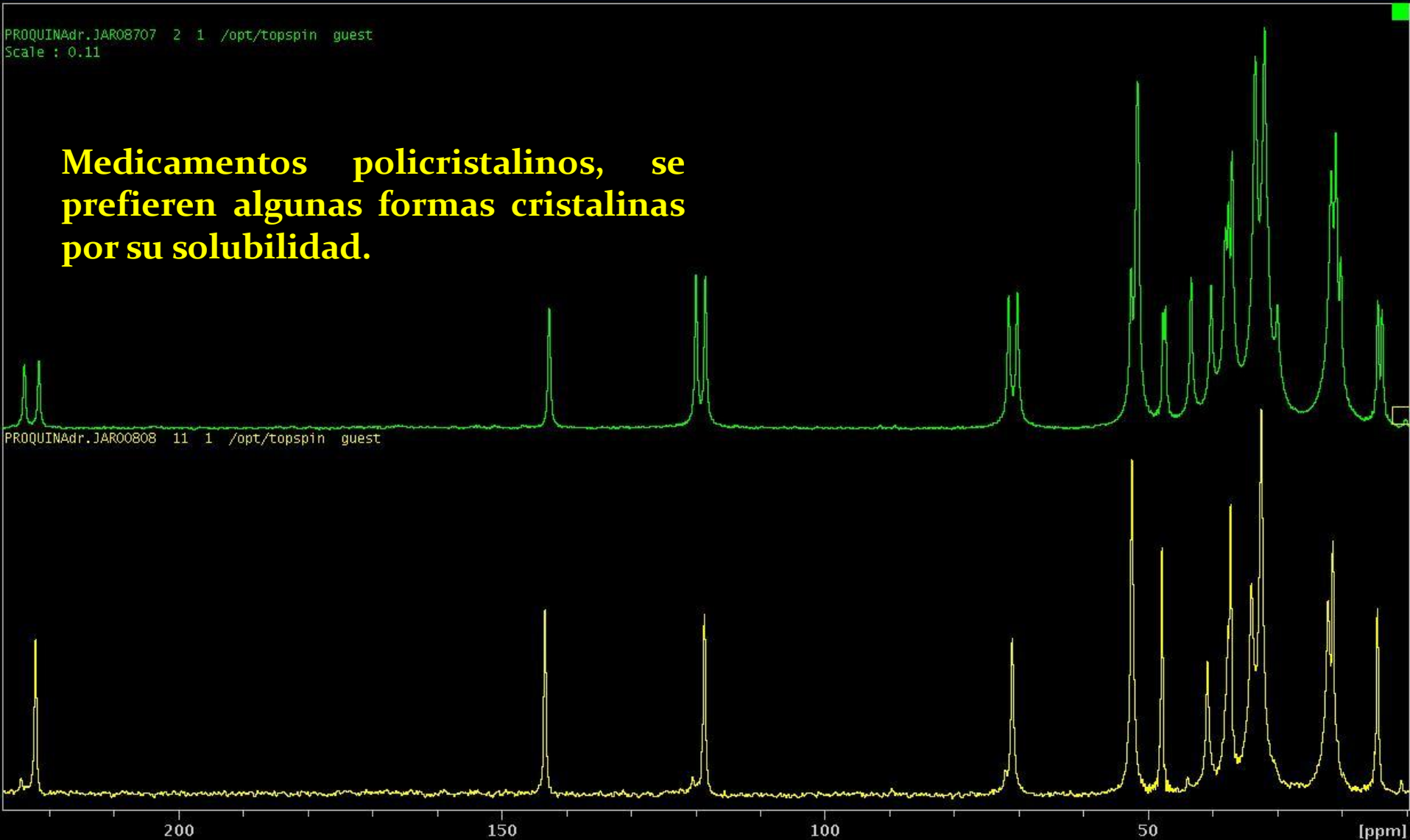
Medicamentos policristalinos, se prefieren algunas formas cristalinas por su solubilidad.

Este medicamento tiene 5 formas cristalinas, aquí están las 2 que son requeridas comercialmente

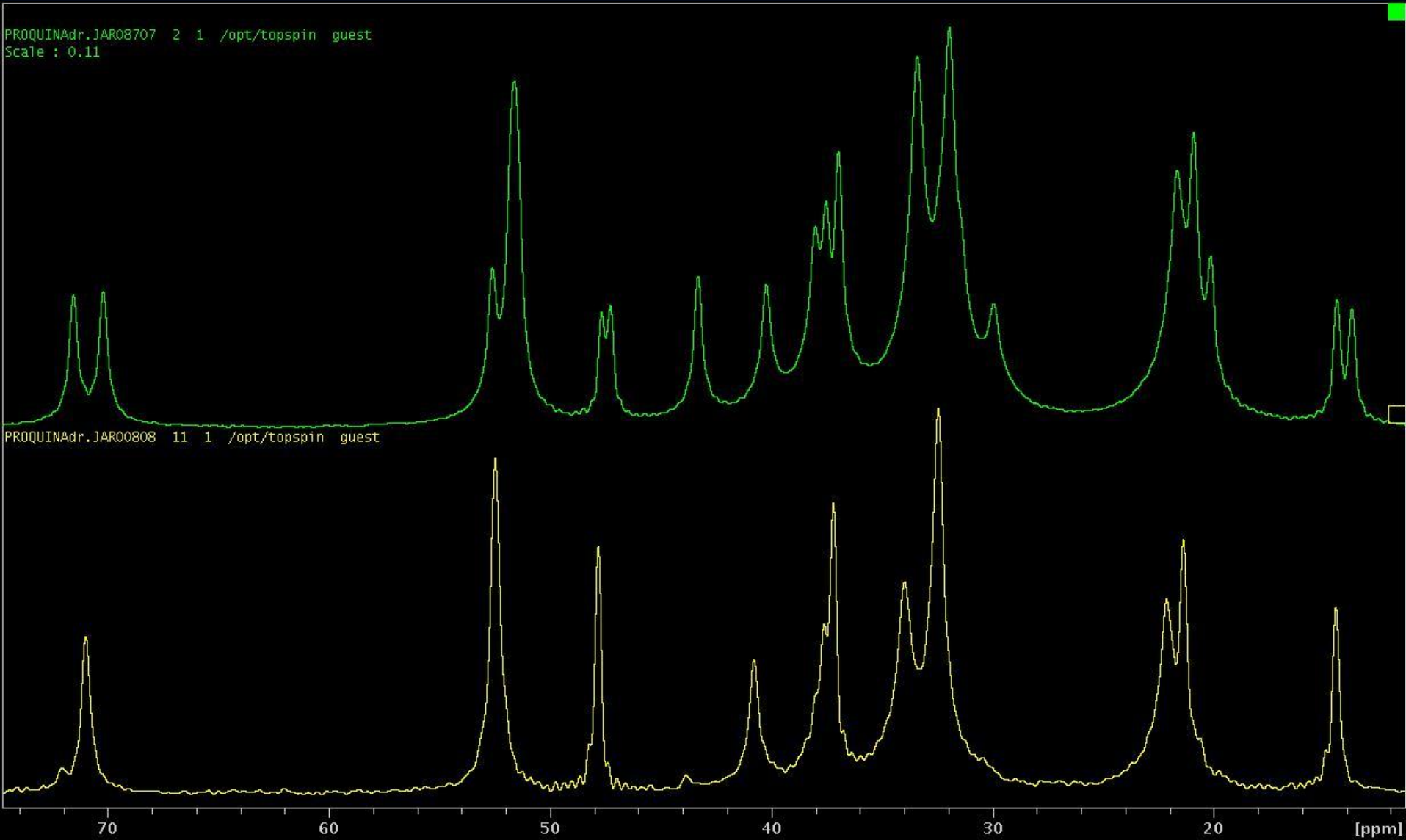


Determinación de policristalinidad de medicamentos mediante CPMAS

Medicamentos policristalinos, se prefieren algunas formas cristalinas por su solubilidad.



Determinación de policristalinidad de medicamentos mediante CPMAS



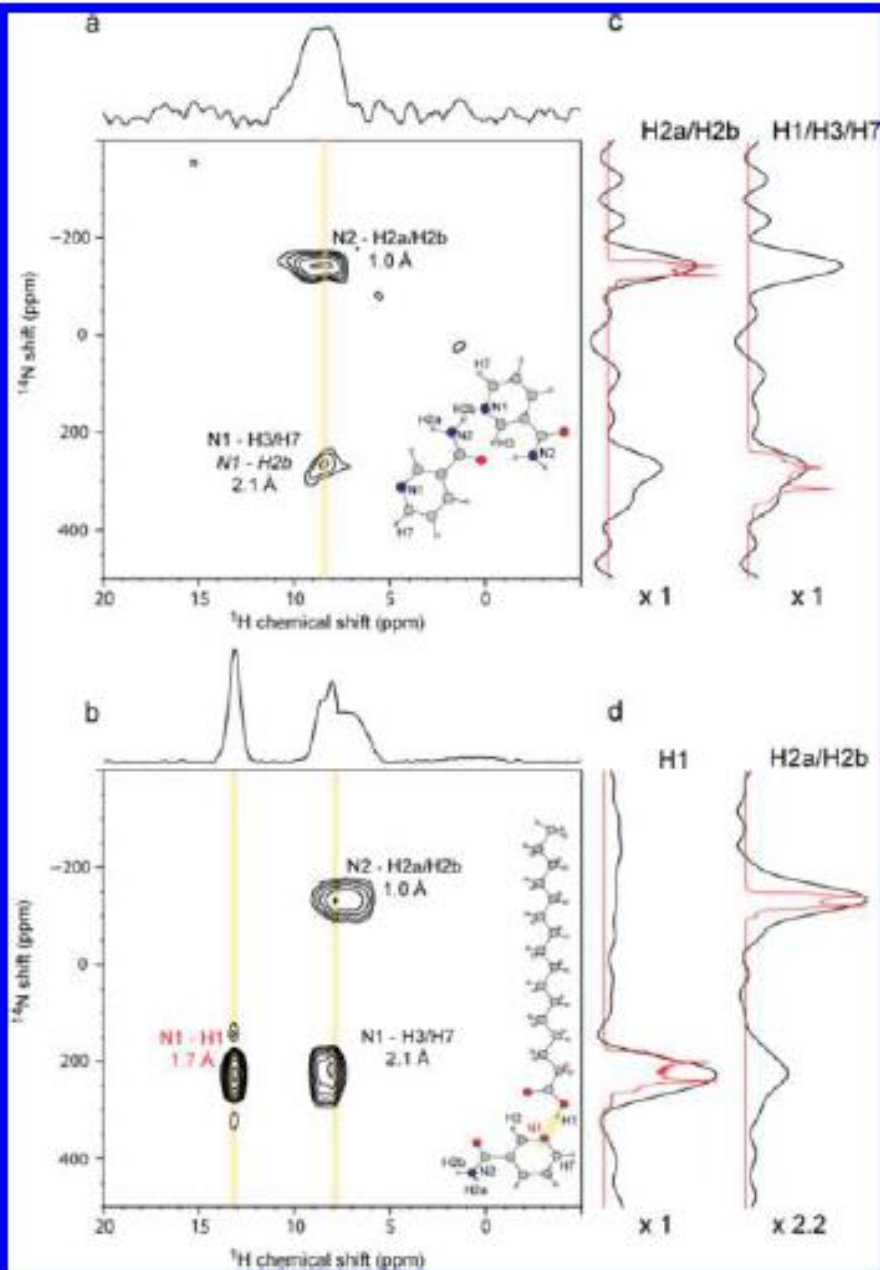


Figure 1. ^{14}N - ^1H HMQC spectra recorded at $\nu_0 = 850$ MHz and an MAS frequency of 60 kHz for (a) nicotinamide and (b) a nicotinamide palmitic acid cocrystal using $n = 2$ rotary resonance recoupling for a τ_{RCPL} duration of 666.7 μs for both cases. For nicotinamide, each of the 26 t_1 FIDs were recorded with a total of 84 coadded transients, whereas 30 t_1 FIDs increments were acquired using 100 coadded transients for nicotinamide palmitic acid, corresponding to total experimental times of 18 h (nicotinamide) and 25 h (cocrystal). The base contour levels are at (a) 35% and (b) 12% of the maximum peak height. (c, d) ^{14}N columns taken through the highlighted area of the spectrum overlaid with lineshapes simulated using the SpinEvolution software.⁷⁷ Inputted isotropic chemical shift parameters were taken from ^{15}N CP MAS spectra (see SI, Figure S2), with quadrupolar parameters from GIPAW calculations. To give best agreement between the centers of gravity of the experimental and simulated ^{14}N lineshapes, the C_Q values are scaled to 96% in c and to 97% in d of the calculated values. Stated distances are from the geometrically optimized (CASTEP) crystal structures.

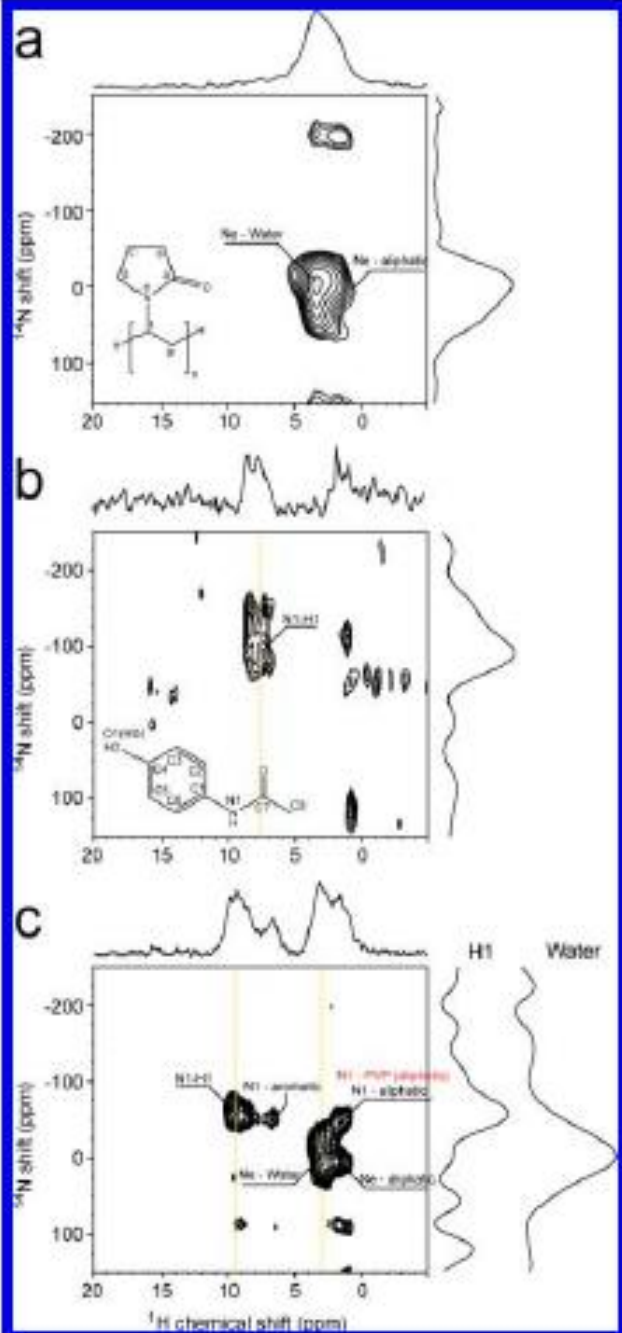
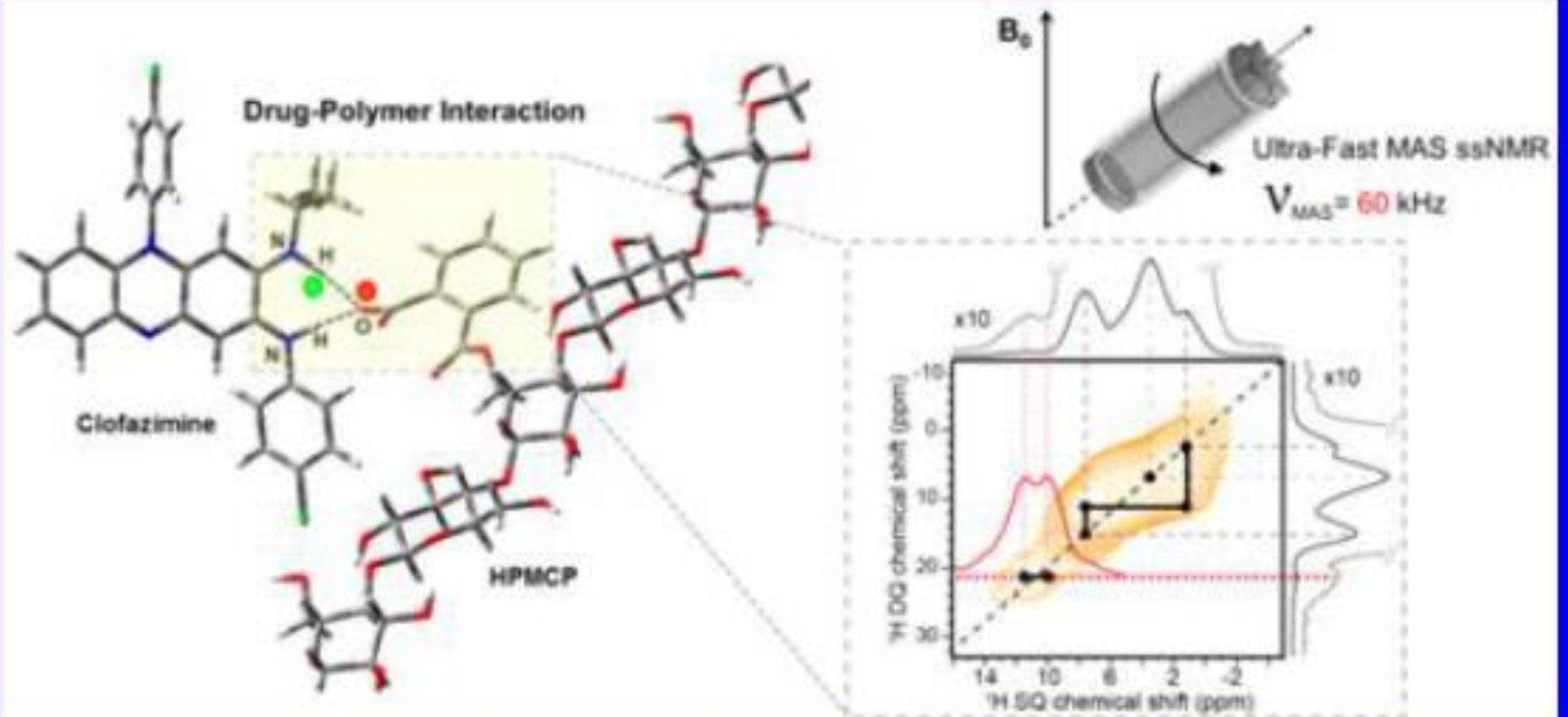
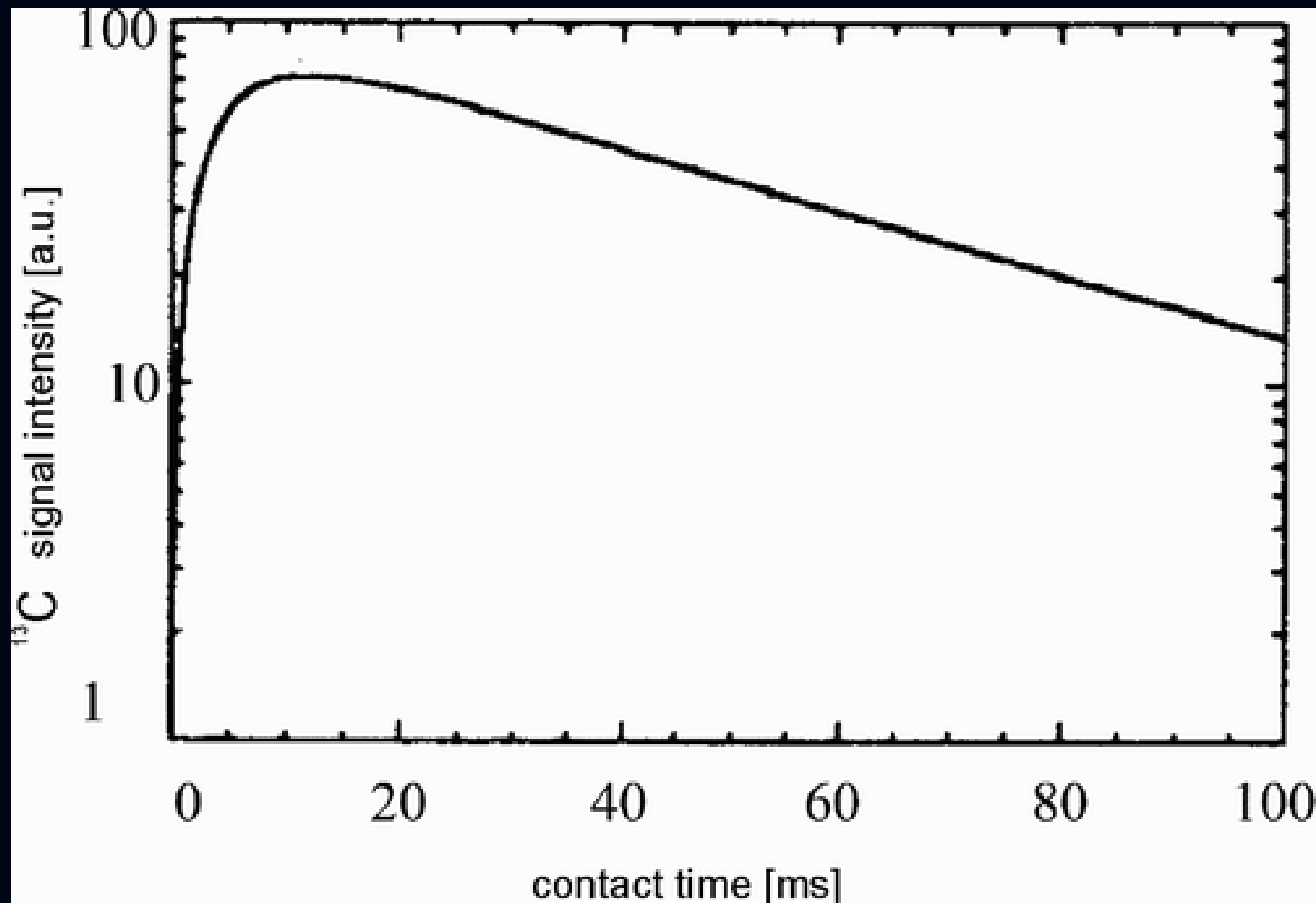


Figure 2. ^{14}N - ^1H HMQC spectra recorded at $\nu_0 = 850$ MHz and an MAS frequency of 60 kHz of (a) PVP, (b) acetaminophen, and (c) a 50% w/w PVP-acetaminophen dispersion, using $n = 2$ rotary resonance recoupling for a τ_{RCPL} duration of (a) 533.3 μs , (b) 400 μs , and (c) 666.7 μs . The total number of coadded transients were (a) 72, (b) 64, and (c) 100, for a total of (a) 32, (b) 30, and (c) 40 t_1 FIDs, corresponding to a total experimental time of (a) 19, (b) 16, and (c) 33 h. The base contour levels are at (a) 22%, (b) 45%, and (c) 33% of the maximum peak height. Intermolecular correlations are denoted in red.



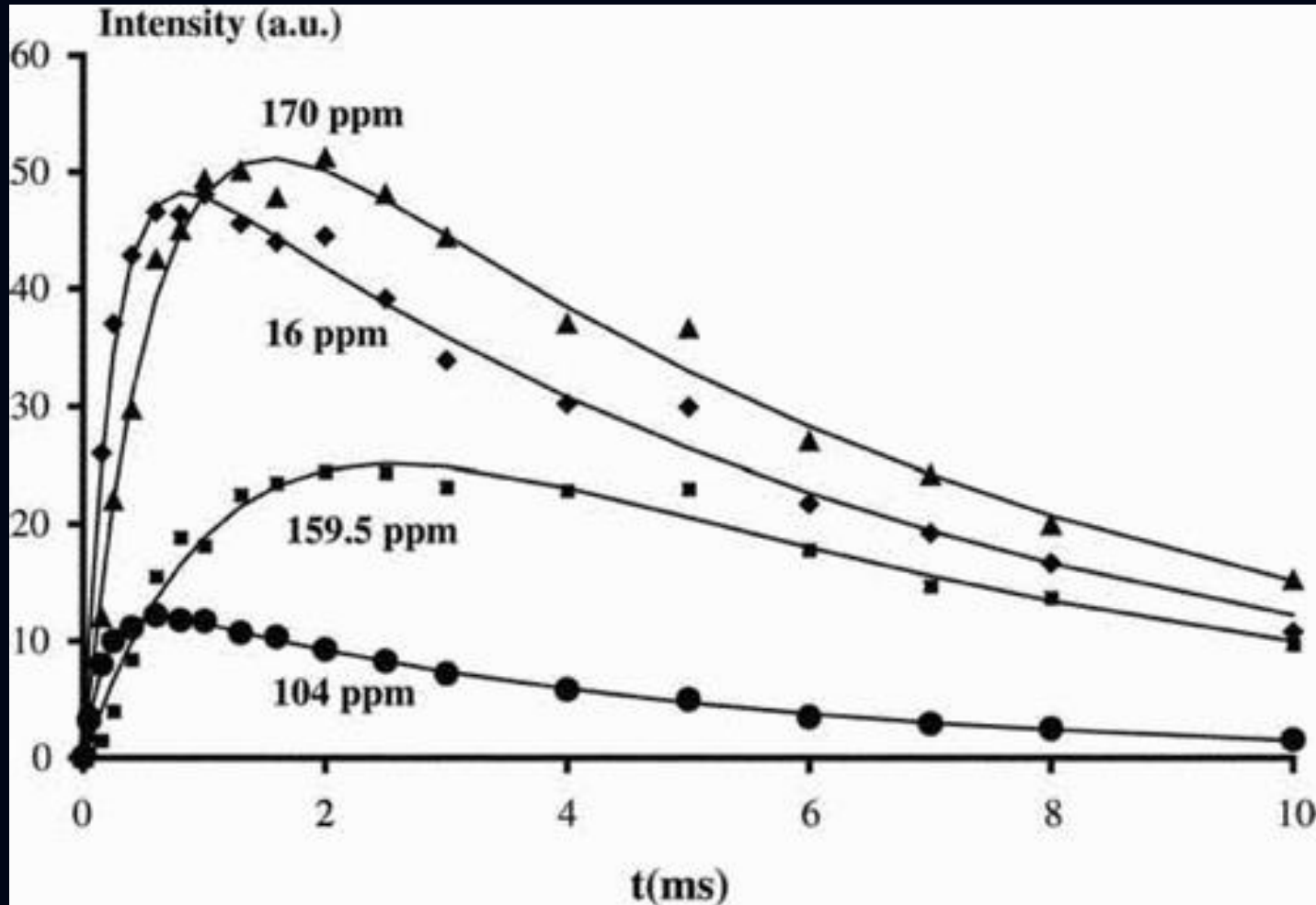
Cuantificación

Evolución de la señal de ^{13}C respecto al pulso de contacto.



Cuantificación

Evolución de la señal de ^{13}C respecto al pulso de contacto.



Practical Aspects of Modern Routine Solid-State Multinuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: One-Dimensional Experiments. David L. Bryce, Guy M. Bernard, Myrlene Gee, Michael D. Lumsden, Klaus Eichele, and Roderick E. Wasylishen. Canadian Journal of Analytical Sciences and Spectroscopy **2001, 46, 46-82.**

D. D. Laws, H-M L. Bitter, A. Jerschov, “Solid State NMR Spectroscopic Methods in Chemistry”, Angew, Chem. Int. Ed. 41 (2002) 3096.

“Solid State NMR Spectroscopy, Principles and Applications”, Editado por Melinda J. Duer, Blackwell Science, 2002.

“Amorphous Solid Dispersions. Theory and Practice. Navnit Shah, et al. Ed. Springer. 2014