

APLICACIÓN DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) EN EL ANALISIS DE MEDICAMENTOS

APPLICATION OF NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE (NMR) IN DRUG ANALYSIS

Diana P. CARDONA S.¹, Eridia D. CASTAÑO M.¹, Nidia SALDARRIAGA C.¹,
Winston W. QUIÑONES F.¹, Luis F. TORRES R.¹ y Luis F. ECHEVERRI L.^{1*}

RESUMEN

La Resonancia Magnética Nuclear es una técnica analítica que ha adquirido mucha importancia en la industria farmoquímica, dada su versatilidad y ventaja sobre otras técnicas que requieren de un estándar.

En este trabajo se reporta el empleo de dicha técnica para establecer la identidad e integridad de principios activos como Captopril e Ibuprofeno en tabletas y Diclofenaco en tabletas e inyectable; la composición total de los medicamentos y la evaluación preliminar de la estabilidad del Captopril tabletas y Omeprazol cápsulas.

Palabras clave: *Resonancia Magnética Nuclear, análisis, identificación, estabilidad.*

ABSTRACT

The Nuclear Magnetic Resonance is an analytic technique which is acquiring importance in the farmochemistry industry, given its versatility and advantage in respect to other techniques that require of a standard.

In this work we report the employment of this technique to establish the identity and integrity of drugs like Captopril, Ibuprofeno in tablets and Diclofenac in tablets and ampoules; the total composition of the medicines and the preliminary stability study of Captopril tablets and Omeprazol capsules.

Key words: *Nuclear Magnetic Resonance, analysis, identification, stability.*

¹ Facultad de Ciencias Exactas, Instituto de Química Universidad de Antioquia. A.A 1226, Medellín-Colombia

* Autor a quien se debe dirigir la correspondencia: echeveri@carios.udea.edu.co

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica y los procesos que emplean productos^{1, 2} farmoquímicos usan metodologías analíticas cualitativas y cuantitativas rutinariamente, para lo cual se estandarizan condiciones respecto a un patrón. Esto porque se tiene certeza respecto a la identidad del material que se está trabajando (materia prima, producto en proceso o producto terminado). Entre estas técnicas se encuentra la valoración, índice de refracción, solubilidad, puntos de ebullición y fusión³, y eventualmente métodos analíticos como ultravioleta e infrarrojo, que generan muy poca información estructural.

No obstante en determinadas ocasiones es imprescindible conocer la identidad del material, es decir si efectivamente este corresponde a la estructura correcta y esperada. En última instancia esto significa conocer el ordenamiento de los átomos y su orientación espacial, si es del caso; esto no puede realizarse mediante las técnicas analíticas rutinarias debido a que son poco informativas estructuralmente hablando. Esta clase de situaciones son especialmente críticas cuando se detectan alteraciones en las características organolépticas y farmacológicas, o cuando se presentan cambios de proveedor, de costos de materia prima y de comportamiento del material durante su procesamiento.

De otro lado, ocasionalmente puede ser necesario determinar con absoluta seguridad la identidad de una molécula, bien sea porque es un adulterante y/o una impureza de alto riesgo y desconocida estructuralmente. En estos casos tampoco son aplicables las técnicas rutinarias de análisis porque precisamente requieren de un estándar.

En este trabajo describimos el uso de una técnica alterna, la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) que además de su rapidez es altamente versátil para determinar *in situ* la presencia/ausencia de una sustancia así como la composición de una mezcla¹.

PARTE EXPERIMENTAL

Para efectos prácticos en este trabajo se han establecido varios parámetros con los cuales se puede evaluar la importancia de la RMN en el campo farmoquímico:

- **Identidad de un producto:** verificación de la concordancia entre el contenido y lo especificado en la etiqueta.
- **Identificación:** asignar la estructura de una sustancia o los constituyentes de una mezcla.
- **Genérico:** un producto que contiene el mismo principio activo que se encuentra en un medicamento de marca.
- **Falsificación:** modificación total del principio activo y los excipientes que hacen parte de un producto.
- **Adulteración:** Modificación cuantitativa y cualitativa de los componentes de un producto.
- **Estándar secundario:** Es un estándar reconocido por la FDA, obtenido de una fuente diferente a la USP, que debe ser caracterizado en su totalidad para garantizar su identidad y pureza.

Criterios de selección

Los medicamentos analizados en el presente trabajo fueron elegidos teniendo en cuenta su demanda (lo cual implica altos riesgos de falsificación), la diferencia de precios, la inestabilidad química y la toxicidad o disminución de la biodisponibilidad.

Procedimiento General

Los análisis se realizaron en un equipo de Resonancia Magnética Nuclear de 300 MHz en ¹H y 75.0 MHz en ¹³C; los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Los espectros se tomaron en DMSO-*d*₆ excepto que se especifique otro solvente; el software para los experimentos en 2D fue el suministrado por el fabricante.

Ensayo de la identidad de un producto.

Esta metodología se utilizó para determinar si el producto poseía el principio activo indicado en la etiqueta, para esto se tomó un espectro de la forma farmacéutica completa (tableta o inyectable). Ocasionalmente también se extrajo el principio activo por los métodos recomendados en la USP o en la literatura. Se compararon los espectros de la muestra y del estándar, a este último se le asignaron todas las señales de protón y de carbono mediante experimentos de ¹H y ¹³C RMN, COSY ¹H-¹H, DEPT, JMOD, HMQC, HMBC.

□ **Tabletas o cápsulas.** Se procedió de dos maneras; en la primera de ellas se pulveriza finamente una tableta o el contenido de una cápsula y luego se pesa una cantidad que contenga entre 12.0-20.0 mg del principio activo, los cuales se transfieren a un cartucho RP-18 y posterior adición de 0.75 mL del solvente deuterado. Se filtra con la presión del émbolo de una jeringa y se colectan 0.50 mL directamente en el tubo de resonancia con el cual se obtienen los diferentes espectros. En general es recomendable utilizar solventes polares (DMSO, piridina entre otros) ya que solubilizan la mayoría de los principios activos y excipientes.

La segunda metodología se utilizó para corroborar la existencia del principio activo en la formulación; en este caso se extrae el principio activo de acuerdo con los métodos reportados en la literatura el cual luego de filtrar y evaporar al vacío, se redisuelve en el solvente deuterado.

□ **Inyectables:** se analizan directamente transfiriendo 0.5 mL del contenido de la ampolla al tubo de RMN; posteriormente se adicionan 2 o 3 gotas de un solvente deuterado para fijar el campo. La señal para el agua se elimina presaturando la señal en 4.86 ppm, aunque el espectro completo puede ampliarse mecánicamente pero a expensas del incremento de la relación señal/ruido.

Determinación de excipientes.

Para este ensayo se tomaron los espectros de las muestras directamente; el análisis permite detectar señales características de los excipientes comúnmente usados en regiones específicas; posteriormente estos compuestos pueden ser purificados por técnicas convencionales y si es del caso, su estructura asignada por técnicas de resonancia complementarias³.

Evaluación preliminar de la estabilidad de un producto.

Los ensayos preliminares de estabilidad se realizaron bajo las condiciones establecidas por la literatura; a continuación se especifican los procedimientos utilizados para cada producto.

Captopril. Se evaluó la influencia de diferentes factores tales como temperatura, pH y pre-

sencia de metales⁴. Este proceso se monitoreó mediante la toma periódica de espectros de ¹H-RMN y observando la variación en el área de integración del triplete en 1.6 ppm atribuido al protón del -SH.

Omeprazol. Las soluciones en cloroformo de microgránulos de omeprazol cambian de color con el tiempo al exponerlas a la luz; esta transformación fue monitoreada por cromatografía en capa fina y por la toma periódica de espectros *in situ* de la muestra conservada en el tubo de resonancia expuesta a luz directa. Se observa el cambio de las señales tanto en su multiplicidad como en el desplazamiento.

Ensayo de Interacciones.

Para analizar la posible existencia de algún tipo de interacción entre el principio activo y los excipientes, se separó cada componente de piroxicam inyectable por cromatografía en capa fina y luego se identificaron por RMN de ¹H y ¹³C. Posteriormente se hicieron mezclas de los excipientes identificados y el principio activo, se realizaron los espectros y se compararon con el obtenido de la forma farmacéutica.

RESULTADOS

Identidad

Estándar de Captopril

En las Figuras 1 y 2 se muestran los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-JMOD en CDCl₃ del Captopril estándar primario y el Captopril disulfuro (producto de descomposición). Su análisis espectroscópico se describe a continuación.

Captopril estándar primario [CAPESTP1]. En el espectro de protón se observa en δ 1.2 un doblete (3H) correspondiente al metilo y en δ 1.6 un triplete (1H) atribuible al protón del -SH; éste se encuentra acoplado a un metileno cuya señal aparece en δ 2.9. Los protones metínicos del anillo de prolina (C2) y de la cadena lateral (C-2') aparecen en δ 4.6 y 2.5 respectivamente. Finalmente en δ 3.8, 2.3 y 2.1 se encuentran los protones metínicos de la prolina.

En el espectro de ¹³C-JMOD se observan señales características en δ 17.43 (q), atribuible al grupo metilo, dos dobletes en δ 42.99 y 59.88 asignadas a los carbonos asimétricos de la cadena lateral y el anillo de prolina y finalmente sobre δ

174.2 y 176.3 dos singletes correspondientes a las señales de los carbonilos de amida y ácido respectivamente.

Captopril disulfuro [CAPDISST]: En el espectro protónico se observan algunas de las señales anteriormente descritas con ligeros cambios en los desplazamientos químicos; no obstante es notoria la desaparición del triplete en δ 1.6, atribuido al grupo $-SH$, lo cual indica la dimerización de la molécula.

En el espectro de ^{13}C -JMOD son importantes entre otras, las señales correspondientes a los carbonos: metínico (δ 38.6) y metilénico de la cadena lateral (δ 41.2), se encuentran desplazadas con respecto al estándar de captopril (Figura 2) por los efectos β y γ del enlace disulfuro.

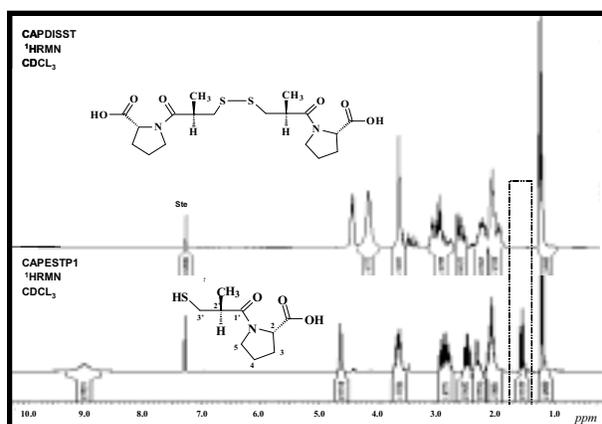


Figura 1. Espectro de 1H -RMN: CAPDISST (Captopril disulfuro, estándar secundario), CAPESTP1 (Captopril, estándar primario).

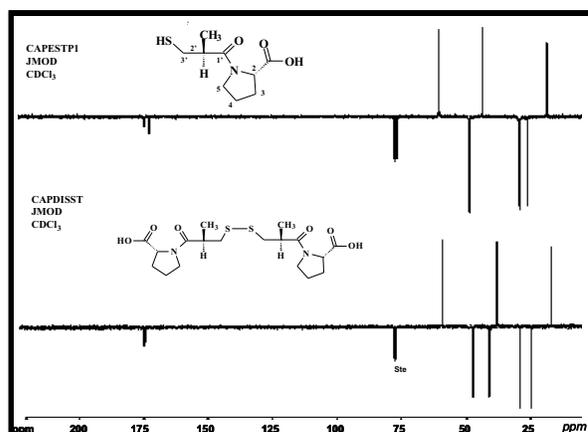


Figura 2. Espectro de ^{13}C -JMOD: CAPESTP1 (Captopril, estándar primario), CAPDISST (Captopril disulfuro, estándar secundario)

Captopril® en tabletas

En las Figuras 3 y 4 se observa que los espectros de 1H -RMN y ^{13}C -JMOD de la muestra son totalmente superponibles con las señales del estándar. Otras señales por debajo de δ 1.0 en el

espectro de 1H -RMN y entre δ 30.0 y 38.0 en el espectro de ^{13}C -JMOD se deben a excipientes o impurezas. La señal correspondiente al protón del ácido no se observa debido al intercambio con el solvente deuterado.

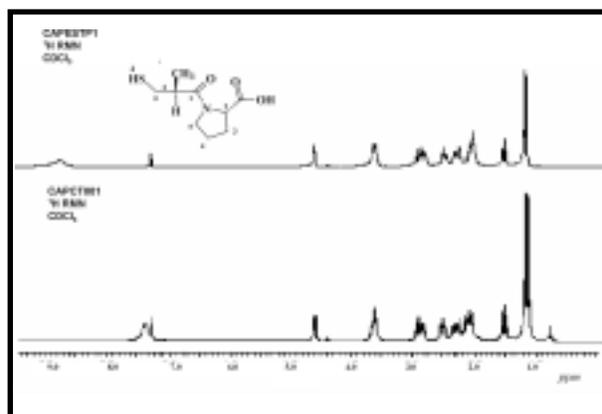


Figura 3. Espectro de 1H -RMN: CAPESTP1 (Captopril, estándar primario), CAPCT001 (Captopril ® tabletas)

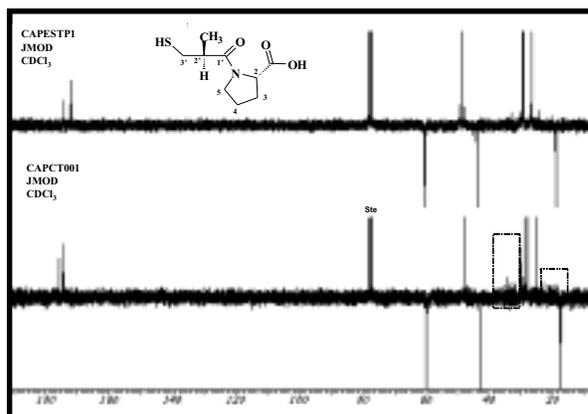


Figura 4. Espectro de ^{13}C -JMOD: CAPESTP1 (Captopril, estándar primario), CAPCT001 (Captopril ® tabletas)

Estándar de diclofenaco sódico

En la figura 5 se muestran los espectros del diclofenaco sódico, estándar. Las señales típicas para este compuesto en ^1H -RMN son: un singlete a δ 2.5 correspondiente al $-\text{CH}$ bencílico y en δ 10.3 el protón de la amina secundaria, muy desprotegida por la formación de un puente de hidrógeno intramolecular con el carboxilo. Existen dos sistemas de espines, el primero con señales en δ 7.4 (d, $J = 8.0$, 2H, H-3' y H-5') y δ 6.9 (t, $J = 8.2$, 1H, H-4'), para el heterociclo halogenado, y el otro con señales dobletes sobre δ 6.9 y 6.2 ppm (d, $J = 8.0$, 1H c/u H-6 y H-3) y dos pseudo tripletes δ 7.1 y 6.7 (t, $J = 8.2$, 2H c/u, H-4 y H-5) pertenecientes al otro anillo aromático. Un singlete en δ 3.4 que integra para dos protones asignado al metileno del grupo acetoxilo presente en la molécula.

En el espectro de ^{13}C -JMOD las señales representativas se observan a δ 44.6 (carbono bencílico) sobre 175.0 ppm (carbonilo); los carbonos halogenados del anillo aromático se desplazan sobre δ 129.0, un metino en δ 131.0 (C-3' y C-5') y finalmente en δ 125.0 ppm C-4'. Las señales del otro anillo son: δ 115.0 (C-3), 121.0 (C-5), 128.0 (C-6), δ 128.5 (C-1), δ 132.0 (C-4), d 144.0 (C-2).

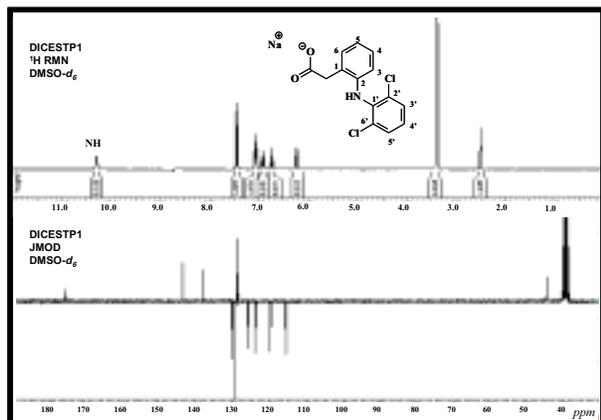


Figura 5. Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -JMOD (DMSO- d_6): (Diclofenaco sódico, estándar primario)

Diclofenaco sódico ® en tabletas

Las figuras 6 y 7 indican que los espectros son muy similares a los del estándar, pero existen otras señales entre δ 1.0 y 5.0 ^1H -RMN y δ 60.0-100.0 ^{13}C que pueden asignarse a excipientes.

Diclofenaco sódico inyectable comercial y genérico

Los espectros (figuras 8 y 9) de ambos productos son similares; destacándose entre δ 6.0 y 8.0 las señales para los protones aromáticos; otras señales entre δ 3.1 y 4.8 se asignaron al vehículo, en este caso propilenglicol.

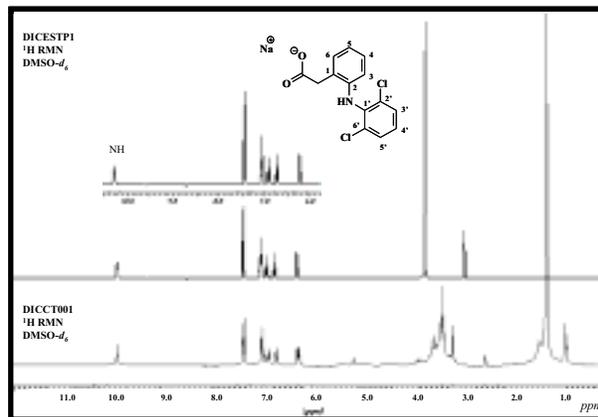


Figura 6. Espectro de ^1H -RMN (DMSO- d_6): DICESTP1 (Diclofenaco sódico, estándar primario), DICCT001 (Diclofenaco sódico ® tabletas)

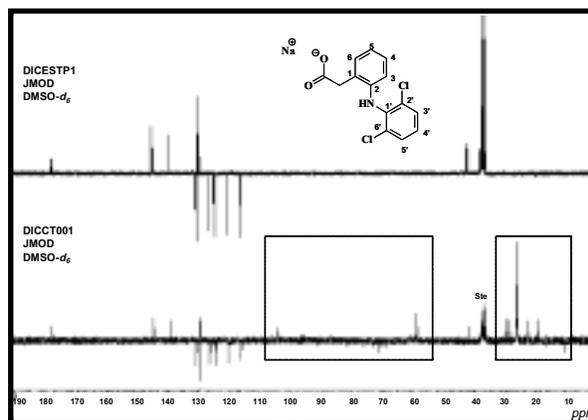


Figura 7. Espectro de ^{13}C -JMOD (DMSO- d_6): DICESTP1 (Diclofenaco sódico, estándar primario), DICCT001 (Diclofenaco sódico ® tabletas)

Estándar secundario de Ibuprofeno

En la figura 10 se muestran los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -JMOD del Ibuprofeno, estándar secundario. Un singlete ancho en δ 11.7 intercambiable con D_2O , correspondiente al protón del ácido carboxílico; en la región aromática hay un sistema AA'BB' en 6.8 (d, $J = 8.04$, 2H, H-6, H-2) y δ 6.9 (d, $J = 7.87$, 2H, H-5, H-3). En la zona alifática existen dos dobletes en δ 0.9 (6H) y 2.4 (2H) acoplado con un multiplete δ 1.8 (1H), correspondientes a los metilos del isopropilo y a los protones metilénicos de la cadena lateral

alifática. Adicionalmente un doblete a δ 1.3 (3H) y un cuarteto sobre δ 3.6 (1H) fueron asignados a los protones del metilo y el metino en posición α al grupo carbonilo.

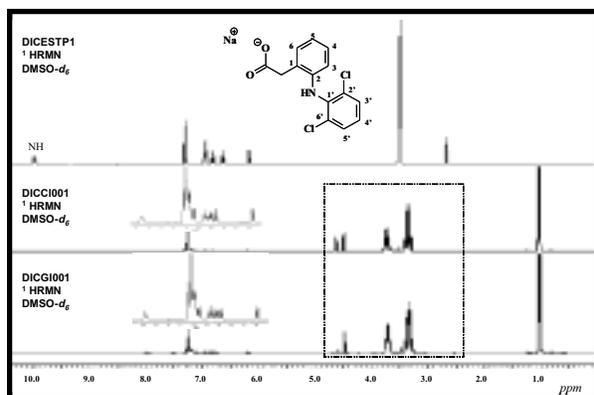


Figura 8. Espectro de ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): DICESTP1 (Diclofenaco sódico, estándar primario), DICCI001 (Diclofenaco sódico ® inyectable), DICGI001 (Diclofenaco sódico Genérico inyectable).

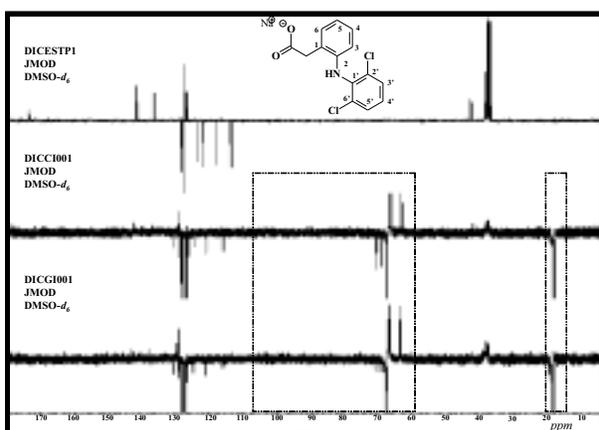


Figura 9. Espectro de ^{13}C -JMOD ($\text{DMSO}-d_6$): DICESTP1 (Diclofenaco sódico, estándar primario), DICCI001 (Diclofenaco sódico ® inyectable), DICGI001 (Diclofenaco sódico Genérico inyectable).

Las señales más características en ^{13}C -JMOD son las siguientes: el metileno a 45.5 ppm y a 176.0 ppm el grupo carboxilo; también se presentan dos señales para los carbonos equivalentes del sistema AA'BB' sobre δ 127.7 y 129.8. Las otras señales se encuentran distribuidas así: δ 22.8 y 30.5 los carbonos metilicos equivalentes y el metino del grupo isopropilo. Sobre δ 18.5 y 45.4 los carbonos metilico y metinico α al grupo carbonilo.

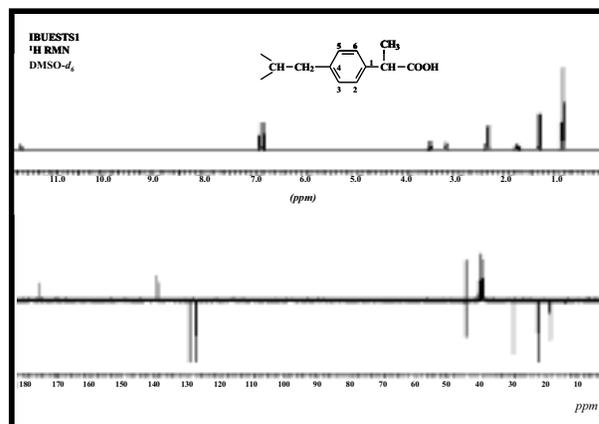


Figura 10. Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -JMOD ($\text{DMSO}-d_6$): IBUESTS1 (Ibuprofeno, estándar secundario)

Ibuprofeno® tabletas

Las figuras 11-12 corresponden a los espectros de dos productos comerciales que contienen Ibuprofeno. Además de las señales características del principio activo se pueden evidenciar otra serie de señales asociadas a los excipientes; tal es el caso de la región comprendida entre 3.5 y 4.0 ppm en el espectro de protones en donde el número y forma de las señales son indicativas de la naturaleza del tipo de excipientes utilizados, situación que se hace más evidente en la región δ 60.0-110.0 en el espectro de ^{13}C -JMOD, Este solo hecho en primera instancia permitiría diferenciar a un laboratorio fabricante de otro.

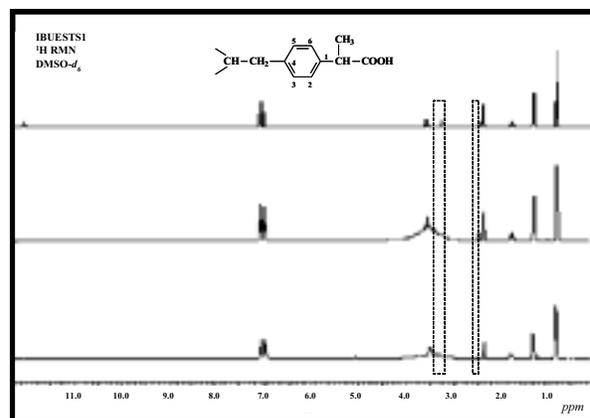


Figura 11. Espectro de ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): IBUESTS1 (Ibuprofeno, estándar secundario), IBUCT001 (Ibuprofeno ® tabletas), IBUCT002 (Ibuprofeno ® tabletas)

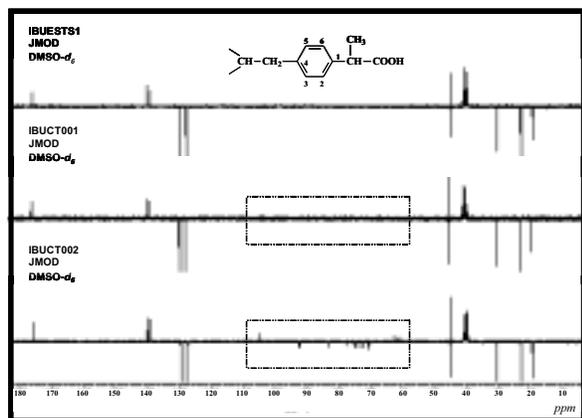


Figura 12. Espectro de ^{13}C -JMOD ($\text{DMSO}-d_6$): IBUESTS1 (Ibuprofeno, estándar secundario), IBUCT001 (Ibuprofeno @ tabletas), IBUCT002 (Ibuprofeno @ tabletas)

Determinación de excipientes

Los excipientes pueden deducirse de las señales características de cada uno de ellos; así en las tabletas de Diclofenaco sódico existen señales entre δ 3.5–5.0 para protones hidroxílicos o geminales a estos (lactosa) y en δ 1.0–3.4 para estearatos (Ver figura 6). El espectro ^{13}C -JMOD muestra señales para carbonos metínicos oxigenados entre δ 60.0–100.0 mientras que la señal en δ 105.0 se atribuye al carbono anomérico de la lactosa; de igual manera hay señales en δ 11.0 para el metilo terminal de una cadena alifática y una señal intensa para carbonos tipo metilenos en δ 27.0, lo que confirma muy posiblemente la presencia de un estearato (Ver figura 7).

Evaluación preliminar de la estabilidad

Captopril

Para estandarizar un método de degradación que permitiera obtener rápidamente Captopril Disulfuro como el producto mayoritario, se sometió el analito a diferentes tratamientos, hasta lograr establecer aquellas condiciones bajo las cuales la señal triplete del protón $-\text{SH}$ (δ 1.6 ppm) desaparece por completo con el tiempo, debido a la dimerización de la molécula. Las condiciones que permitieron observar la vía de transformación de Captopril a Captopril Disulfuro se obtuvieron cuando el producto se expuso a un pH 8.0 y una temperatura de 50°C (Figura 13). A medida que la molécula dimeriza la señal del protón $-\text{SH}$ (δ 1.6) se hace menos intensa y cambia su área de integración, de igual manera se presentan modi-

ficaciones en el desplazamiento de las señales de los protones metílicos adyacentes.

La señal del SH puede ser empleada para determinar la cinética de degradación del captopril, a partir de la cuantificación del área de integración de dicho pico. No obstante sería muy conveniente para estos efectos el empleo de un solvente polar aprótico como el DMSO, ya que para el caso de agua o de solventes hidroxilados se puede favorecer el intercambio del protón por deuterio, con la consiguiente reducción del área de integración introduciendo así un factor de inexactitud en la medición.



Figura 13. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3): Evaluación preliminar de la estabilidad del Captopril a pH 8.0 y 50°C

Omeprazol cápsulas

Inicialmente se realizó la identificación del producto de partida a través de un espectro de ^1H -RMN (Figura 14) en el cual se evidencia la presencia de las siguientes señales: en δ 8.2 un singlete correspondiente al protón piridínico, en δ 7.5 (d, $J=8.9$, H-7); δ 7.0 (s, H-4); δ 6.9 (d, $J=8.9$, H-6) están las señales del anillo benzimidazol y en δ 4.7 ppm hay un doble de doblete correspondiente a un sistema AB de los protones metílicos. Adicionalmente, sobre δ 3.6 y 3.9 están los dos grupos metoxilos, siendo el más desplazado el que se encuentra en C-5 del anillo benzimidazol. Finalmente en δ 2.1 y 2.2 están las señales de los metilos del anillo de piridina, las demás señales observadas corresponden a los excipientes.

En la figura 15 se muestran secuencialmente los espectros tomados en DMSO a diferentes tiempos; se evidencia un cambio en varias señales, especialmente en la región aromática; hasta el

momento no hay suficientes bases para vincular estos cambios en los espectros a una transformación del principio activo o del polímero que cubre los microgránulos.

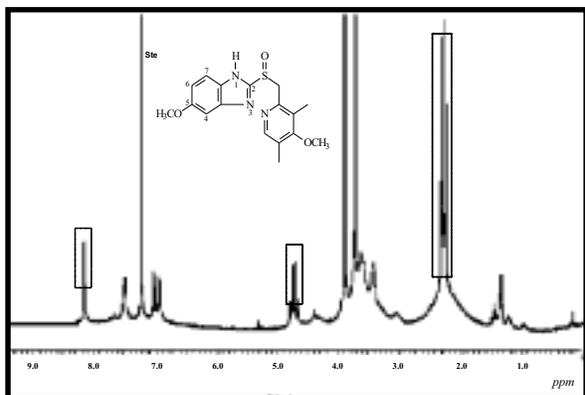


Figura 14. Espectro de ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): OMECC001 (Omeprazol[®], cápsulas)

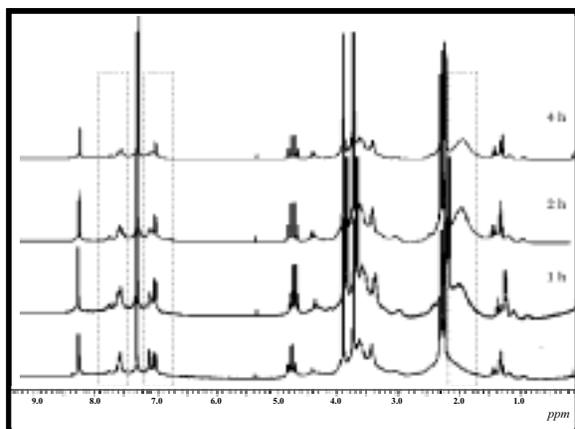


Figura 15. Degradación *in situ* de OMECC001 (Omeprazol[®], cápsulas) Espectro de ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$)

Evaluación de interacciones

En la figura 16 se presenta el espectro de ^1H -RMN del estándar de Piroxicam. Las señales se asignan así: en δ 8.9 un singlete para el -OH; los protones del anillo de piridina se encuentran en δ 8.4 (d, $J=4.31$, H-6), δ 8.3 (d, $J=8.4$, H-3) y 7.1 (m, H-5). Los protones del anillo benzotiacina están localizados en δ 8.1 (dd, $J=7.2$ y 1.8, H-9), δ 7.9 (dd, $J=1.1$ y 7.2, H-6) y δ 7.8 (m, 3H, H-7 y H-8). En esta última señal también se encuentra localizado el H-4 del anillo de piridina, el protón asociado al NH no es observable por intercambio con el solvente deuterado.

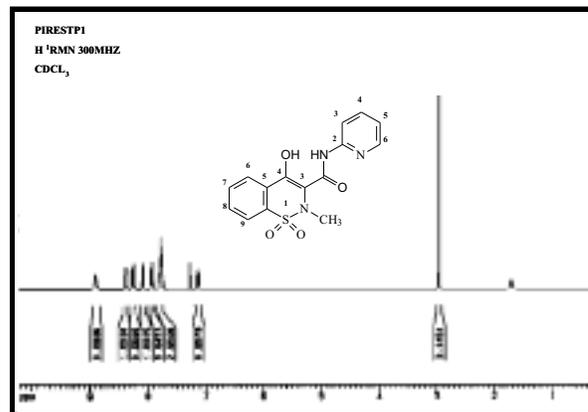


Figura 16. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3): PIRESTP1 (Piroxicam, estándar primario).

La figura 17 es el espectro de RMN de protones de una muestra de Piroxicam inyectable, que se diferencia bastante del Piroxicam estándar en cuanto a forma y a los desplazamientos químicos de las señales. Al separar cada uno de los componentes de la ampolla por técnicas cromatográficas se identificaron la nicotinamida, el propilenglicol y el principio activo; el espectro de este último es completamente superponible con el obtenido para el estándar. Esto indica que no ocurre una degradación sino una interacción con la nicotinamida, probablemente por puentes de hidrógeno, lo cual hace que se desplacen las señales. Este hecho fue comprobado al preparar mezclas artificiales de propilenglicol- nicotinamida y principio activo.

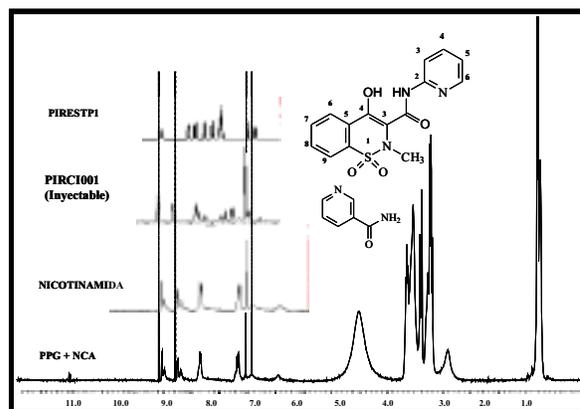


Figura 17. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3): PIRESTP1 (Piroxicam, estándar primario), PIRCI001 (Piroxicam[®] inyectable), Nicotinamida, Mezcla de Propilenglicol-Nicotinamida (PPG+NCA)

CONCLUSIONES

Los ejemplos presentados en este trabajo indican claramente que la resonancia magnética nuclear es una técnica muy versátil para determinar la presencia de un principio activo en una forma farmacéutica, establecer la composición de una matriz, la estabilidad^{5,6} y las posibles interacciones *in situ* con los excipientes y con el vehículo³. Estos dos últimos temas son de particular importancia porque el tubo de RMN que contiene la muestra puede someterse directamente a un envejecimiento acelerado e igualmente se pueden visualizar interacciones que podrían estar relacionadas en algunos casos con una baja biodisponibilidad o con la catálisis de reacciones de descomposición.

Además de lo anteriormente mencionado, la Resonancia Magnética Nuclear tiene más aplicaciones de las que parecen a primera vista. Si se trata de determinar la identidad de un material puede usarse en varios frentes:

- *Industria*: Control de calidad de materias primas, producto en proceso y terminado
- *Salud*: Pureza y estabilidad de medicamentos, detección de falsificaciones y adulteraciones, presencia y uso de productos tóxicos, estandarización de formulaciones con base en Productos Naturales.
- *Aduana*: Identidad del material que ingresa y sale del país para el cobro de impuesto o verificar el cumplimiento de normas de transporte y seguridad.
- *Medicina Legal y Forense*: Identidad de sustancias involucradas en procesos civiles y penales.

Las principales ventajas de la Resonancia Magnética Nuclear se indican en el cuadro 1; de espe-

cial importancia son la rapidez y el poco pretratamiento de la muestra

Cuadro 1. Características de la Resonancia Magnética Nuclear de líquidos

- Altamente informativa, pues tiene una "huella digital" grande lo que incrementan notablemente su especificidad
- Exige poco pretratamiento de la muestra y por tanto es muy rápida
- Es aplicable a muestras líquidas y sólidas, orgánicas o inorgánicas
- Además de posibilitar la determinación de estructuras permite conocer hechos conformacionales y la dinámica molecular.

En cuanto a especificidad, en el análisis de un espectro de RMN se conjugan simultáneamente varios factores que permiten construir la estructura de una molécula sin necesidad de acudir a la comparación de un estándar. Esto es posible empleando técnicas mono, bi y tridimensionales que detectan simultáneamente correlaciones vecinales y a larga distancia de átomos como C, H y N.

No obstante la Resonancia Magnética Nuclear tiene la desventaja de una sensibilidad "relativamente baja", ya que requiere un poco más de 1.0 mg de muestra, aunque en la actualidad es posible trabajar con cantidades menores mediante el uso de crioprobos.

Finalmente, con los datos generados por esta técnica se puede construir y mantener una base de datos de materias primas, productos comerciales y estándares (primarios y secundarios), lo cual permitiría a cualquier laboratorio realizar un seguimiento de la homogeneidad de su producción.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tishmack P., Bugay D., Byrn S. (2003). Solid state NMR spectroscopy – pharmaceutical application. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 92 (3): 441-474.
2. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852 (2001). USP₂₅ NF₂₀. Canadá: Webcom Limited. 2034-2040
3. Swarbrick J. (1995). *Modern Pharmaceutics*. North Carolina: 3a ed.
4. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (1994). *The Pharmaceutical codex. Principles and Practice of pharmaceutics*. London: 12. ed., The pharmaceutical press, 1117
5. Albin A., Fasani E., (1998). *Drugs Photochemistry and Photostability*. The Royal Society of Chemistry. 326
6. Hjorth Tonnesen H. (1996). *The Photostability of Drugs and Drug Formulations*. Great Britain: Taylor & Francis Ltd, 405

Fecha de Recibo: Julio 9 de 2003

Fecha de Aceptación: Agosto 26 de 2003