

Caracterización de bloqueantes de receptores α_1 -adrenérgicos por Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Santos, L.N.⁽¹⁾; López, E.E.⁽¹⁾; Feltrinelli, M.⁽¹⁾

⁽¹⁾INTI-Química

Introducción

La industria farmacéutica requiere de la identificación de los distintos lotes de materias primas que utiliza para la elaboración de las distintas formas farmacéuticas. No siempre se cuenta con los patrones o estándares requeridos por las distintas farmacopeas, ya que a veces por ser drogas nuevas no están todavía disponibles. Por tal motivo resulta imprescindible la identificación de la misma y la Resonancia Magnética Nuclear resulta ser una herramienta fundamental.

Mediante la técnica de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se ha caracterizado a la Tamsulosina HCl y a la Terazosina HCl, dos drogas utilizadas como bloqueantes α_1 -adrenérgicos en el tratamiento de la obstrucción urinaria en la hiperplasia prostática benigna.

Se han realizados experimentos tanto de protón como de carbono 13 y también distintas correlaciones homo y heteronucleares para verificar las estructuras de las drogas. En uno de los casos se complementó la información con el espectro infrarrojo de la Tamsulosina HCl.

En el presente trabajo se expondrán las distintas técnicas utilizadas así como de las correlaciones halladas, cuya posterior interpretación permite la asignación de las correspondientes señales.

Metodología / Descripción Experimental

Se utilizó un espectrómetro de RMN marca Bruker Avance DPX400 a 400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C . Las muestras se disolvieron en solventes deuterados para poder efectuar el lock del equipo: tanto la Tamsulosina HCl como la Terazosina HCl se disolvieron en dimetilsulfóxido- d_6 (DMSO d_6) y D_2O con el agregado de 3-trimetilsililpropionato d_4 de sodio (sal de sodio del TMSP).

En el caso de la Tamsulosina HCl se utilizó como referencia la señal del DMSO ($\delta_{\text{DMSO}} = 2,5$ ppm para protón y $\delta_{\text{DMSO}} = 39,5$ ppm para carbono), mientras que en Terazosina HCl se referenció con la señal de la sal de TMSP ($\delta_{\text{sal TMSP}} = 0$ ppm).

Para la Tamsulosina HCl también se realizó el espectro infrarrojo en un equipo FT-IR Nicolet Impact 400D. Se utilizó la técnica de dispersión de la muestra en bromuro de potasio y posterior pastillado de la misma.

Resultados

Sobre la base de los distintos espectros obtenidos así como de la bibliografía consultada ^{[1], [2]} y programas para predicción de desplazamientos químicos de los grupos químicos más importantes ^[3], se han asignado los distintos desplazamientos de protones y carbonos en las moléculas.

Para la Tamsulosina HCl resulta (ver Fig. 1):

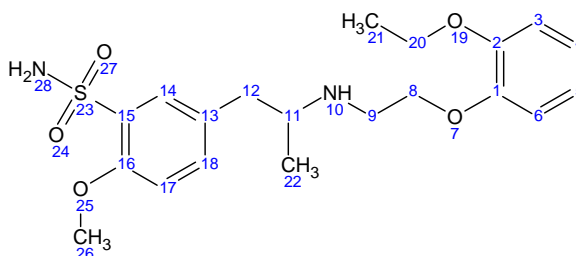


Fig. 1: Estructura de la Tamsulosina.

Tabla I. Asignación de señales RMN ^1H en Tamsulosina.

Hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)
3, 4, 5 y 6	Intervalo 6,89 – 7,07
8	4,28
9	3,44
11	3,53
12	2,68 y 3,26
14	7,63
17	7,45
18	7,18

20	4,03
21	1,26
22	1,15
26	3,88

9,10,12,13,28 y 26	Intervalo 3,76 – 3,87
20	6,9
23	6,59

Tabla II. Asignación de señales RMN ¹³C en Tamsulosina.

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)
1	148,08
2	149,51
8	66,07
9	44,19
11	55,72
12	38,13
13	132,01
14	129
15	155,78
17	135,43
18	113,76
20	64,6
21	15,47
22	15,75
26	57
3, 4, 5, 6 y 16	Señales restantes en el intervalo 113 - 132

Tabla II. Asignación de señales RMN ¹³C en Terazosina.

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)
2	72,5
3	28,0
4	32,53
5	78,15
6	176,42
9 y 13	44,12
10 y 12	intervalo 44,7 – 45,5
14	154,23
18	103,96
20	101,14
23	106,05
16,17, 20 y 21	señales restantes en el intervalo 135 - 165

Para la Terazosina HCl resulta (ver Fig. 2):

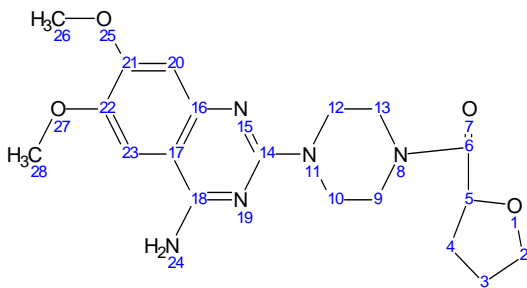


Fig. 2: Estructura de la Terazosina.

Conclusiones

- ❖ La Resonancia Magnética Nuclear resulta imprescindible para la caracterización e identificación de estructuras químicas.
- ❖ No se puede concluir con esta técnica por sí sola sobre la presencia de moléculas de hidratación o de ácido clorhídrico, ni la enantiomería de la molécula.
- ❖ Es necesario complementar la información con otros experimentos como ser la polarimetría, fluorescencia de rayos X, difracción de rayos x, espectrometría de masas o infrarroja.

Referencias

- [1] E.Pretsch, P. Buhlmann, C. Afholter, A. Herrera, R. Martínez "Determinación estructural de compuestos orgánicos" Springer, 2001.
- [2] Eberhard Breitmaier, Wolfgang Voelter "Carbon-13 NMR Spectroscopy" VCH, 1987.
- [3] UpSol NMRPrediction Version 1.1.

Para mayor información contactarse con:
Eduardo E. López – eelopez@inti.gov.ar

Tabla I. Asignación de señales RMN ¹H en Terazosina.

Hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)
2	4,93
3	2,0
4	2,45 y 2,0
5	4,93