

Jorge Guillermo Domínguez Chávez, Karina Mondragón Vásquez y Francisco Abelardo Cen Pacheco

Polimorfos cristalinos en la industria farmacéutica

Algunas moléculas tienen la capacidad de acomodarse en distintas posiciones en el espacio de una red cristalina. Para el sector farmacéutico, estas variaciones en el empaquetamiento cristalino son de gran importancia, ya que cada polimorfo posee propiedades fisicoquímicas particulares y únicas que influyen en la biodisponibilidad del fármaco y, por lo tanto, en su eficacia terapéutica.

El estado cristalino es una de las formas sólidas más abundantes y fascinantes que hay en la naturaleza: desde un grano de sal de mesa hasta las enormes columnas cristalinas de selenita que pesan más de 55 toneladas y miden hasta 12 metros de largo, encontradas en la Cueva de los Cristales del pueblo de Naica, en Saucillo, Chihuahua. Los cristales representan el orden y la perfección de la naturaleza que combina las reglas de la geometría con las características químicas y termodinámicas de una sustancia para formar una estructura cristalina. Cabe recordar que la elucidación de la estructura del ADN se desarrolló gracias al análisis de su respectiva forma cristalina.

Para la ciencia, los cristales significan una gran oportunidad para estudiar y comprender la materia y su estructura, por lo que los conocimientos generados a partir de la **crystalografía** se han aplicado en diversas disciplinas, como la mineralogía, la ciencia de los materiales, la bioquímica, la ingeniería, la farmacia e incluso la genética molecular. La Organización de las Naciones Unidas (ONU) reconoce a la cristalografía como una ciencia que facilita la comprensión material de nuestro mundo y permite explicar las relaciones entre las propiedades fisicoquímicas de un compuesto determinado con su estructura y la forma en que sus moléculas están ordenadas en un cristal. Tan importante es el estudio de los cristales que la Asamblea General de la ONU declaró el Año Internacional de la Cristalografía en 2014.

Cristalografía

Rama de la geología que estudia la formación, forma y estructura de los cristales.

Los sólidos cristalinos

La característica principal que define a los sólidos cristalinos es el orden que tienen a nivel macroscópico, ya que los cristales se caracterizan por constituir formas



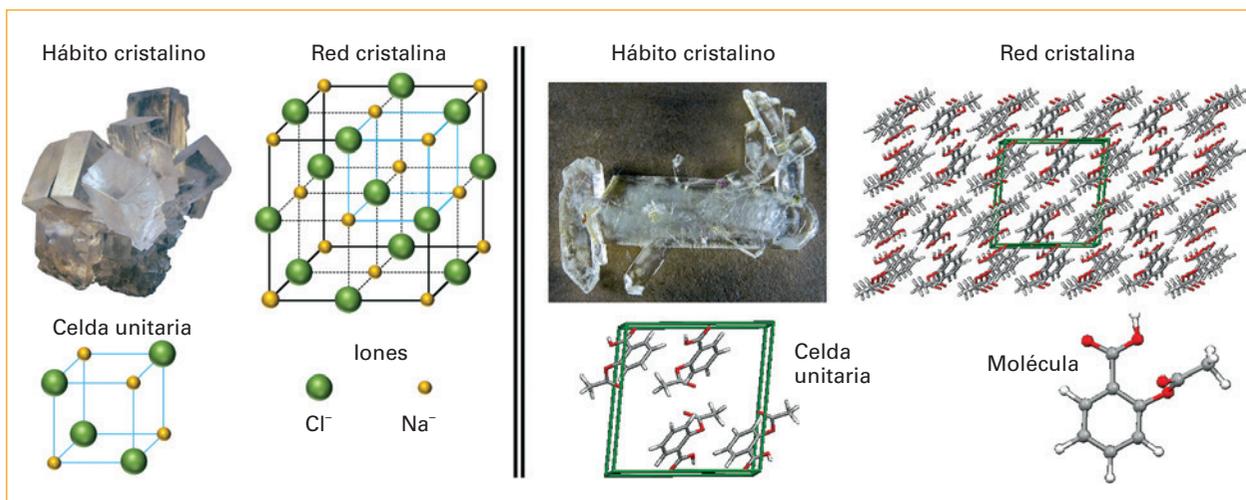


Figura 1. Hábito cristalino, red cristalina y su celda unitaria para: cloruro de sodio (NaCl o sal de mesa), a la izquierda; y ácido acetilsalicílico (aspirina), a la derecha.

geométricas definidas, denominadas hábitos cristalinos. A nivel estructural, son el resultado del apilamiento ordenado de los átomos y de las moléculas que componen a dicho sólido y que forman patrones de repetición que se extienden en las tres direcciones del plano, con lo cual se genera una red cristalina tridimensional. Este patrón de repetición se denomina celda unitaria y es la unidad que contiene la mínima cantidad de elementos que debemos tener para recrear a la red cristalina (véase la Figura 1).

Así, la celda unitaria define a la estructura de toda la red cristalina y a su simetría, y puede describirse según los parámetros de una celda, que son las longitudes de los ejes principales y los ángulos que se forman entre ellos. Con base en esto, se tienen siete tipos de celdas unitarias: cúbica (que es la celda más simétrica, con todos sus lados iguales y ángulos de 90°), tetragonal, ortorrómbica, monoclínica, hexagonal, trigonal y triclínica (la menos simétrica, con todos sus lados y ángulos diferentes entre sí).

Además, en cada tipo de celda unitaria, los átomos o las moléculas pueden acomodarse en diferentes lugares específicos (en los vértices o en las caras), lo que da lugar a las redes de Bravais (descubiertas en 1848 por el físico y mineralogista francés Auguste Bravais). Así, las siete celdas unitarias generan un total de 14 redes de Bravais, que son: la celda primitiva o simple (P), en donde los puntos (átomos o moléculas) se localizan sólo en los vértices de la

celda; la celda centrada en las caras (F), en donde los puntos se localizan en los vértices y en las caras de la celda; la celda centrada en el cuerpo (I), que tiene un punto en el centro de la celda, además de en los vértices; y, por último, la celda centrada en las bases (C), en donde, además de que los puntos que encuentran en los vértices, se presentan dos puntos en dos caras diferentes. En la Tabla 1 se pueden observar las siete celdas unitarias y las 14 redes de Bravais, así como su forma y los parámetros de celda.

A nivel molecular, el acomodo de las moléculas que forman un cristal es consecuencia del establecimiento de interacciones entre moléculas del mismo tipo o con otras moléculas que se ocluyan en la red cristalina. De esta manera, si las moléculas establecen interacciones intermoleculares con algún disolvente, se denomina solvato (véase la Figura 2a); si este disolvente es agua, entonces se llama hidrato (véase la Figura 2b); pero si, por el contrario, no hay moléculas de disolvente ni de agua, el cristal es un anhidro (véase la Figura 2c); y, por último, si la molécula tiene **pares iónicos** en su estructura (+ y -), y se observan interacciones entre los iones, entonces es una sal cristalina (véase la Figura 2d).

■ ■ ■ **El polimorfismo cristalino**

■ Las moléculas en un sólido cristalino pueden presentarse en forma anhidra, como solvatos, hidratos

Pares iónicos → Moléculas o átomos con carga positiva (catión) o negativa (anión).

Tabla 1. Celdas unitarias, parámetros de celda y redes de Bravais de los sistemas cristalinos.

| Red de Bravais | Celdas unitarias y parámetros de celda | | | | | | |
|----------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| | Ortorrónica | Cúbica | Tetragonal | Monoclínica | Hexagonal | Triclínica | Trigonal |
| | $a=b \neq c$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ | $a=b=c$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ | $a=b \neq c$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ | $a=b \neq c$ $\alpha=\gamma=90^\circ; \beta \neq 120^\circ$ | $a=b \neq c$ $\alpha=\beta=90^\circ; \gamma=120^\circ$ | $a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$ | $a=b=c$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ |
| P | | | | | | | |
| I | | | | | | | |
| F | | | | | | | |
| C | | | | | | | |

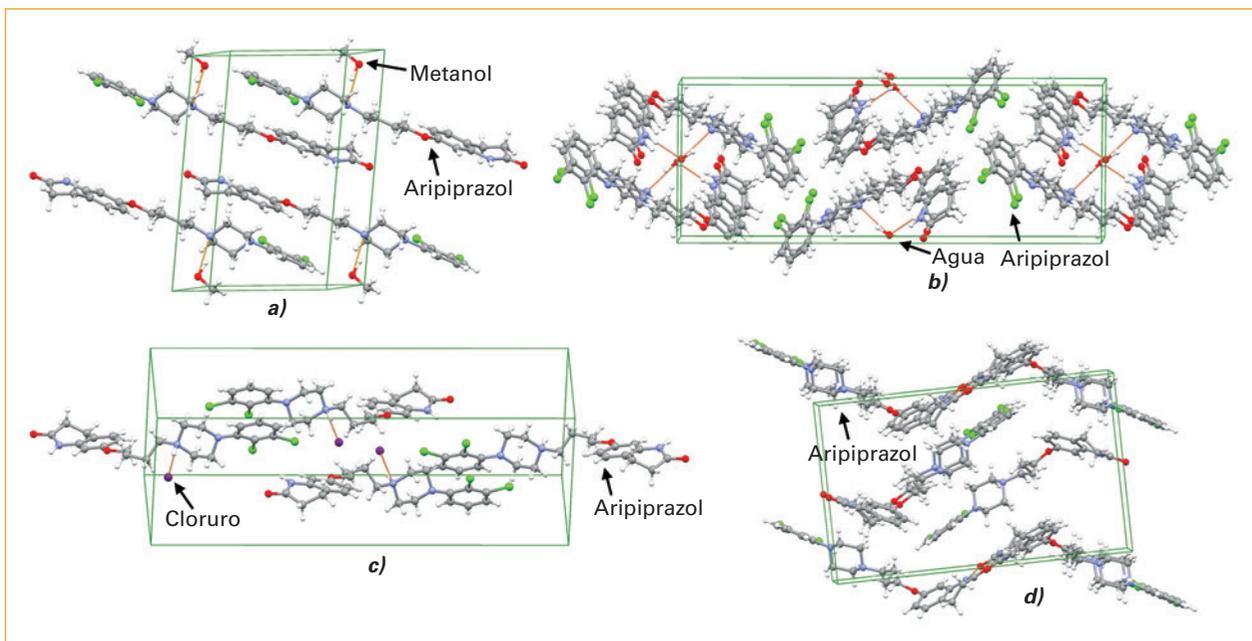


Figura 2. Diferentes formas cristalinas del aripiprazol (fármaco para el tratamiento de la esquizofrenia): a) solvato de metanol; b) hidrato; c) sal hidroclo-rada; y d) anhídrico. En todos los casos, la línea naranja y discontinua representa la interacción intermolecular.

o como sales; pero también pueden presentarse en diferentes arreglos que dan lugar a diferentes formas o polimorfos. El polimorfismo cristalino –del griego *poli* (“varios”) y *morfos* (“formas”)– es la capacidad de una molécula para adoptar diferentes arreglos en el espacio dentro de una celda unitaria. Como se mencionó anteriormente, el establecimiento de interacciones intermoleculares (en especial de los puentes de hidrógeno) dirige el acomodo de las moléculas en la celda unitaria; sin embargo, el patrón de interacciones intermoleculares formado puede variar y provocar que las moléculas se acomoden de manera diferente, por lo que cambia completamente el empaquetamiento cristalino y la celda unitaria; esto da lugar al polimorfismo cristalino.

Cabe mencionar que obtener un polimorfo u otro depende de las condiciones en las que se lleve a cabo la cristalización; por ejemplo, influye la polaridad del disolvente utilizado, la temperatura, la humedad, el tiempo de cristalización, etc. Así, cualquier sustancia sólida es capaz de presentar uno o varios polimorfos. Al respecto, vale la pena citar al químico Walter Cox McCrone, quien sugirió que el número de formas conocidas para un compuesto es proporcional al tiempo y a la energía empleados para estudiar a dicho compuesto; por decir, el pigmento 5-Metil-2-[(2-nitrofenil)amino]-3-tiofencarbonitrilo (véase la Figura 3), conocido popularmente como ROY por el color de sus

cristales (*red* = rojo, *orange* = naranja, *yellow* = amarillo), es el ejemplo emblemático de polimorfismo. A la fecha se conocen diez estructuras polimórficas, de las que ocho se han resuelto cristalográficamente y están depositadas en la base de datos de Cambridge, mientras que dos están en el proceso de elucidar su estructura cristalina.

A partir de las estructuras cristalinas determinadas por difracción de rayos X de monocristales, se pudo determinar que el polimorfismo de ROY se debe a las múltiples conformaciones que la molécula puede tener, según el giro del ángulo H-N-C (marcado como θ en la Figura 3). A simple vista, pareciera que el único impacto que tiene el polimorfismo en una sustancia es la variación del color y la forma de la estructura cristalina obtenida en cada polimorfo; sin embargo, el diferente acomodo de las moléculas dentro de la estructura cristalina conlleva una variación en el número de interacciones intermoleculares que se establecen, lo que tiene un efecto directo en las propiedades fisicoquímicas de las sustancias; por ejemplo, el punto de fusión y la solubilidad de los diferentes polimorfos.

■ **El polimorfismo en la farmacia**

■ El fenómeno del polimorfismo se puede presentar en cualquier sólido cristalino, incluso en los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) o fármacos uti-

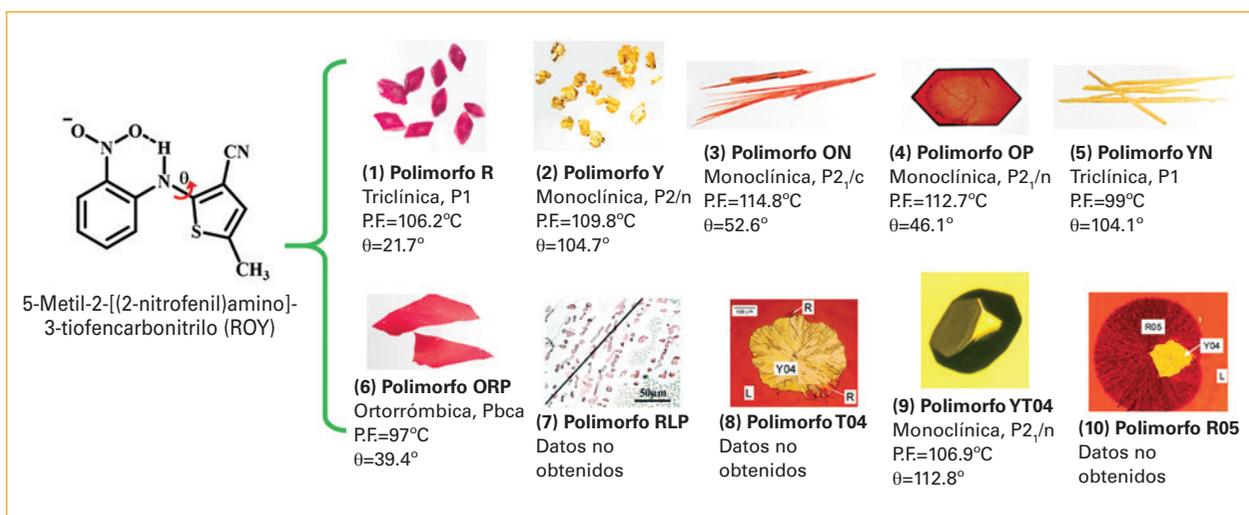


Figura 3. Polimorfos obtenidos del 5-metil-2[(2-nitrofenil)amino]-3-tiofenol (ROY).

lizados para la elaboración de medicamentos. ¿Por qué es relevante conocer el tipo de polimorfo en el que se encuentra un fármaco? La respuesta a esta pregunta parecería simple, pero en realidad conlleva implicaciones importantes para la industria farmacéutica, ya que las propiedades físicas y fisicoquímicas de un IFA varían de un polimorfo a otro, lo que impacta en la **higroscopicidad**, la facilidad de flujo, la estabilidad química del IFA y en dos parámetros sumamente importantes: la solubilidad y la velocidad de disolución, pues una modificación de éstos podría influir de manera determinante en la eficacia terapéutica del medicamento final.

En términos simples, para que un fármaco o IFA administrado por vía oral pueda ejercer su efecto terapéutico, tiene primero que disolverse, después absorberse y luego llegar a la sangre; es decir, debe poseer una buena biodisponibilidad. Con lo anterior, resulta evidente que la solubilidad y la velocidad a la cual se disuelve un IFA son factores importantes que determinan la cantidad de fármaco que estará disponible para que el organismo la absorba. Si un IFA no se solubiliza, o se solubiliza muy lentamente, no podrá ser absorbido por el organismo y, por lo tanto, tendrá una biodisponibilidad muy baja y su eficacia terapéutica también será reducida.

■ **Cómo se disuelve un fármaco**

■ El proceso de disolución de un fármaco a nivel molecular consta, de manera simple, de dos procesos simultáneos: el primero es la disgregación de las moléculas del fármaco que componen al sólido, y el segundo es la formación de interacciones intermoleculares entre las moléculas del fármaco disgregadas del sólido con el disolvente. Así, cuando un sólido farmacéutico se encuentra en el disolvente apropiado, las moléculas del disolvente comienzan a interactuar con las moléculas del sólido, lo cual provoca que las interacciones fármaco-fármaco en el sólido se rompan, colapsen la estructura cristalina y liberen moléculas del sólido que comienzan a interactuar con las moléculas del disolvente, y así se generan nuevas interacciones intermoleculares fármaco-disolvente, las cuales reemplazan a las establecidas en el estado



◀ **Higroscopicidad**

Capacidad de un sólido para absorber humedad del ambiente.

sólido. Si estas interacciones que se establecen entre el disolvente y el sólido son más fuertes que las observadas en el sólido, entonces el sólido se disolverá, pero si las interacciones fármaco-disolvente resultan más débiles que las interacciones que estabilizan el sólido, entonces el sólido no se disolverá.

Lo anterior es relevante porque los polimorfos farmacéuticos presentan diferencias estructurales en la red cristalina y en el número de interacciones intermoleculares que las moléculas establecen en el sólido, lo que provoca que posean propiedades fisicoquímicas diferentes, como la solubilidad y la velocidad de disolución, a pesar de contener a la misma molécula química. Por ejemplo, si un fármaco genera un polimorfo en el que el número y la fuerza de interacciones fármaco-fármaco en el sólido aumentaran o generaran una red cristalina densa, perfectamente acomodada y sin dejar grandes “huecos”, la solubilidad en un disolvente determinado tendería a disminuir, ya que una red cristalina fuerte no se disgregaría fácilmente en presencia del disolvente. Por el contrario, si otro polimorfo presenta un menor número de interacciones intermoleculares en el sólido o genera una red cristalina menos densa, podría tener una mayor solubilidad en presencia de un disolvente adecuado, en virtud de que una red cristalina menos fuerte es mucho más fácil de romper en términos energéticos.

■ **El caso del ritonavir**

■ Es importante mencionar que los polimorfos de un fármaco no son “creados” o “inventados” a voluntad, sino que se descubren durante los procesos de formu-

lación, pruebas de estabilidad o acondicionamiento de un medicamento; pero también puede suceder que un polimorfo se convierta en otro polimorfo bajo las condiciones de temperatura y humedad durante el almacenamiento, cuando el fármaco ya se encuentra a la venta en el mercado. Un ejemplo de cómo la formación de un nuevo polimorfo farmacéutico puede influir de manera determinante en la efectividad terapéutica de un medicamento es el del ritonavir (véase la Figura 3), un antiviral del grupo de los inhibidores de la proteasa utilizado para el tratamiento de la infección por el virus VIH-1 que provoca el sida.

La historia del ritonavir comienza en 1996, cuando los Laboratorios Abbot anuncian el lanzamiento al mercado del Norvir, un tratamiento nuevo y eficaz para los pacientes con VIH-sida. Los ensayos clínicos presentados por la farmacéutica mostraban que el fármaco no sólo mejoraba los marcadores de laboratorio (los recuentos de **linfocitos-T CD4** y carga del virus en sangre), sino que también podía reducir la progresión de la enfermedad y la mortalidad en etapas avanzadas. Por esto, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América (FDA) tardó solamente 72 días en aprobarlo para su comercialización, todo un récord en tiempo. Sin embargo, 18 meses después de que el fármaco había salido al mercado, la comunidad médica comenzó a reportar que los pacientes tratados con ritonavir no mostraban mejoría, en comparación con lo que reportaban los estudios realizados por la farmacéutica; es decir, la eficacia terapéutica del fármaco era muchísimo menor que la reportada en los estudios clínicos. Entonces, los Laboratorios Abbott tuvieron que retirar el producto del mercado hasta que resolvieran el problema, lo que provocó que la empresa perdiera cerca de 250 millones de dólares en ventas y tuviera que gastar varios cientos de millones más para investigar lo sucedido (se cree que la pérdida total de los Laboratorios Abbott fue cercana a 800 o 900 millones de dólares).

Los estudios posteriores realizados al producto retirado del mercado como parte de la investigación y el control de calidad mostraron que el IFA precipitaba de la formulación en grandes cantidades. También se observó que, cuando se obtenían lotes nuevos de

ritonavir, éstos superaban las pruebas de velocidad de disolución del fármaco sin ningún problema, pero después de varios meses de su producción, la velocidad de disolución bajaba considerablemente, de tal forma que no pasaban las pruebas de velocidad de disolución.

Finalmente, después de dos años de trabajo, los científicos de los Laboratorios Abbott encontraron que el ritonavir tenía dos polimorfos, a los que llamaron polimorfo I y polimorfo II (véase la Figura 4). El polimorfo I se obtenía directamente de la síntesis química del compuesto, y con él habían llevado a cabo todos los estudios clínicos. Este polimorfo mostraba una solubilidad y velocidad de disolución adecuada para obtener el efecto terapéutico deseado; sin embargo, resultó que este polimorfo no era estable termodinámicamente y se convertía, después de varios meses, en el polimorfo II. Este último era prácticamente insoluble en el medio de disolución del estómago, por lo que no podía ser absorbido y no llegaba a la sangre para ejercer el efecto terapéutico. En este sentido, la baja solubilidad del polimorfo II y su reducida velocidad de disolución afectaban su biodisponibilidad y, por consiguiente, disminuían su efecto terapéutico.

Para este estudio fue determinante obtener las estructuras polimórficas mediante difracción de rayos X de monocristales de los dos polimorfos de ritonavir. Con ello, fue posible observar que, en el polimorfo II, la presencia de puentes de hidrógeno más fuertes y un mejor empaquetamiento de la estructura en el cristal implicaban una menor solubilidad y velocidad de disolución, en comparación con el polimorfo I.

■ **Búsqueda de polimorfos en los fármacos**

■ Como resulta evidente, la historia del ritonavir ha llevado a la FDA y a las industrias farmacéuticas a considerar la posible detección de polimorfos en los fármacos, sobre todo en aquellos que son candidatos a nuevos medicamentos. Por esta razón, en los últimos años el número de investigaciones para buscar polimorfos en fármacos se ha incrementado, ya que cada polimorfo encontrado exhibe diferentes propiedades fisicoquímicas. Además, si se encuentra un polimor-

Linfocitos-T CD4 ▶ Células del sistema inmunitario, con la función principal de alertar sobre la presencia de patógenos o una replicación errónea de células humanas, para que se les pueda hacer frente y corregir la situación.

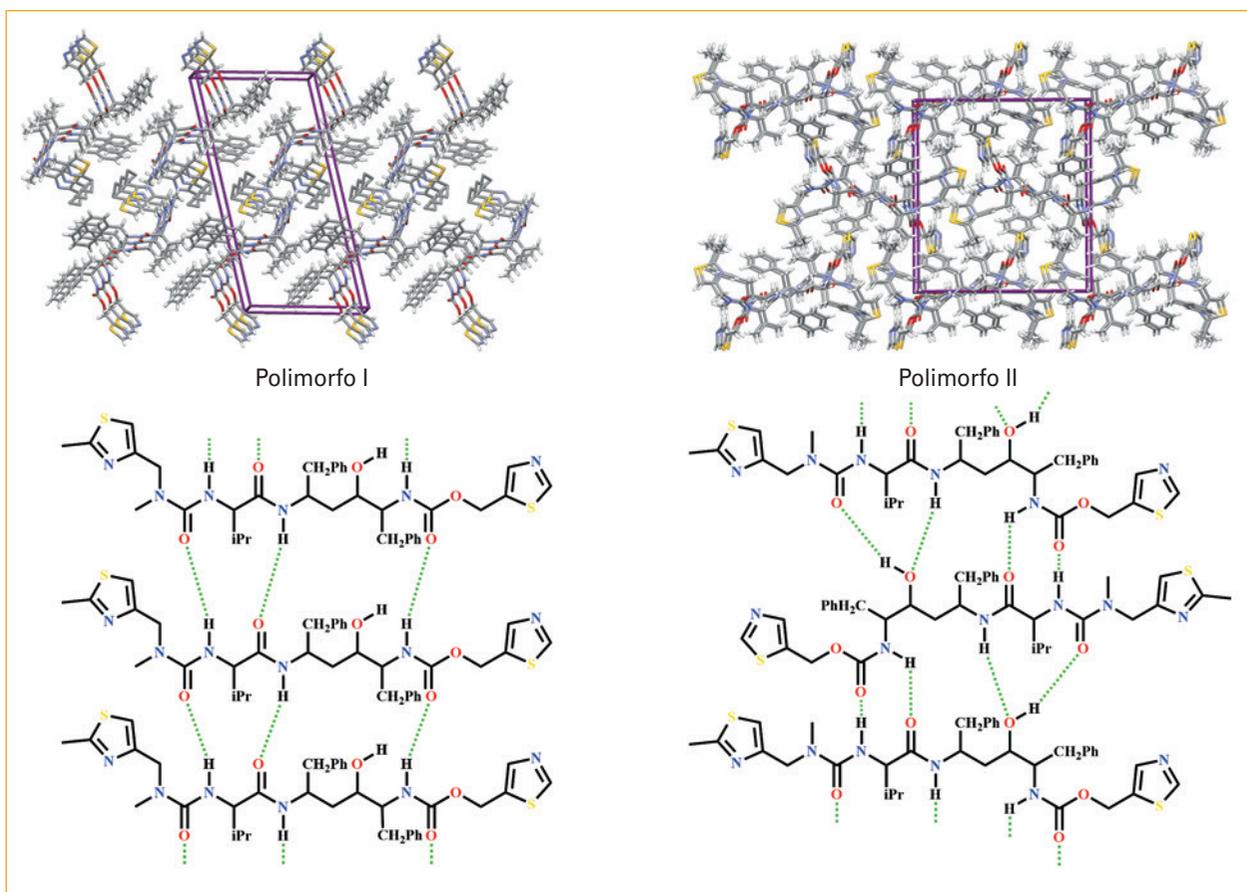


Figura 4. Red cristalina y patrón de interacciones por puentes de hidrógeno (líneas en verde) para los polimorfos I y II de ritonavir.

fo que muestre propiedades mejoradas, éste puede ser susceptible a obtener una patente. Así, la búsqueda de nuevos polimorfos a partir de los IFA con propiedades farmacológicas prometedoras se vuelve esencial y una oportunidad para mejorar la eficacia de los fármacos y ayudar al bienestar de la sociedad.

Jorge Guillermo Domínguez Chávez

Facultad de Bioanálisis Veracruz, Universidad Veracruzana.
jorgedominguez@uv.mx

Karina Mondragón Vásquez

Facultad de Bioanálisis Veracruz, Universidad Veracruzana.
kmondragon@uv.mx

Francisco Abelardo Cen Pacheco

Facultad de Bioanálisis Veracruz, Universidad Veracruzana.
fcen@uv.mx

Lecturas recomendadas

- Martín-Islán, A. y E. Molina-Montes (2006), "Polimorfismo farmacéutico", *Offarm*, 25:94-100.
- Prohens, R. y C. Puigjaner (2007), "Polimorfismo en la industria farmacéutica", *El Farmacéutico*, 37:58-68.
- Thakuria, R. y T. S. Thakur (2017), "Crystal Polymorphism in Pharmaceutical Science", en J. L. Atwood (ed.), *Comprehensive Supramolecular Chemistry II* (pp. 283-309), vol. 5, Oxford, Elsevier.