

Polimorfismo farmacéutico

Repercusiones industriales y farmacocinéticas

El polimorfismo farmacéutico es la capacidad de los principios activos para adoptar diferentes configuraciones espaciales. Estas variaciones en las formas del empaquetamiento molecular tienen su origen en las condiciones fisicoquímicas específicas en las que se realiza la síntesis en el laboratorio. Su importancia trasciende el tema de las aplicaciones terapéuticas por sus repercusiones farmacocinéticas y afecta al mundo de la industria, donde genera un número importante de patentes y conflictos derivados de ellas.

ÁFRICA MARTÍN ISLÁN^A y ESTHER MOLINA MONTES^B

^ALICENCIADA EN FARMACIA. BECARIA PREDOCTORAL DEL CSIC Y EXPERTA EN POLIMORFISMO DE FÁRMACOS.

^BLICENCIADA EN FARMACIA Y EN TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS.



El término multidisciplinar «polimorfismo», del griego *poli* (varios) y *morfos* (formas), indica la diversidad de un fenómeno, hecho u objeto. En el mundo de la química aparece por primera vez cuando Mitscherling (1882), durante el estudio de arseniatos y fosfatos, observó que composiciones idénticas cristalizaban con diferentes formas. Ello llevó a sospechar en principio y a demostrar más tarde que algunas especies químicas son capaces de agruparse en el espacio de forma variada, con lo que originan fases cristalinas con propiedades diversas en cada caso. Actualmente, el polimorfismo cristalino es la capacidad que tiene un compuesto para formar estructuras diferentes y se denomina polimorfo a cada forma en que un compuesto es capaz de cristalizar. En general, cada polimorfo presenta una simetría característica (grupo espacial), pero esto no es una condición necesaria.

El concepto de polimorfismo se ilustra en forma clásica con el bien conocido caso del carbono, que presenta 4 polimorfos sólidos con propiedades muy diferentes entre sí (diamante, nanotubos, grafito y fullerenos). En el diamante, cada átomo de carbono se une a otros 4 y forman una red tridimensional muy compacta, de ahí su extrema dureza y su carácter aislante. En el grafito, los átomos de carbono están distribuidos en capas paralelas unidas débilmente entre sí. Los deslizamientos entre las capas ocurren sin gran esfuerzo, y de ahí su capacidad lubricante, su uso en lapiceros y su utilidad como conductor. Por otra parte, la gran dureza en las direcciones paralelas permite que el grafito se use para fabricar compuestos muy rígidos y de gran dureza (fibra de carbono). Ambos polimorfos son muy diferentes en su origen y en sus aplicaciones. El diamante se forma a muy altas presiones y temperaturas. El grafito puede cristalizar en las condiciones atmosféricas. Uno es aislante eléctrico, el otro no. Uno es buen conductor térmico, el otro no. El diamante es transparente, presenta alto índice de refracción y fuerte dispersión. El grafito es negro y opaco. Y, a modo de ejemplo en cuanto a aplicaciones terapéuticas: uno es poco adsorbente y el otro muy adsorbente. Los otros polimorfos del carbono (nanotubos y fullerenos) pueden considerarse estados intermedios entre grafito y diamante. Estos compuestos se estudian actualmente para aplicaciones microelectrónicas (nanotecnología y nuevos materiales) y como encapsuladores de fármacos de liberación prolongada.

Se entiende bien que si un compuesto formado a partir de un sólo elemento (el carbono) da lugar a las posibilidades esbozadas anteriormente, los fármacos, cuya composición química y estructural es mucho más compleja —algunos fármacos pueden tener pesos moleculares de miles de daltons— y los excipientes pueden dar lugar a una casuística mucho más amplia.

Borka and Haleblan¹ (1990) publicaron un lista de compuestos farmacéuticos que incluía a 614 principios activos y 23 excipientes con capacidad polimórfica (tabla 1). Algunas de esos fármacos, como el paracetamol, son líderes en el mercado (fig. 1), y algunos grupos químicos presentan una alta tendencia a formar polimorfos, como es el caso de los esteroides (67%), sulfamidas (40%) y barbitúricos (63%).

Consecuencias farmacológicas e industriales

Ha quedado claro que si un fármaco presenta dos o más polimorfos, se debe a que a pesar de que son entidades químicamente idénticas pueden dar compuestos físicamente diferentes y consecuentemente las características que derivan de su estructura en estado sólido también difieren. Tales propiedades son de tipo físico (dureza, densidad, conductividad eléctrica o térmica), fisicoquímico (adsorción, estabilidad, punto de fusión), químico (reactividad, estabilidad, solubilidad, superficie específica), tecnológico (piezoelectricidad, magnetismo, refracción, reflexión y absorción de la luz), farmacológico (biodisponibilidad, ineffectividad, toxicidad, contraindicaciones, efectos secundarios), etc. Algunas de estas propiedades son decisivas a la hora de seleccionar el compuesto para aplicaciones farmacológicas específicas. Tan sólo de forma ocasional, diferentes polimorfos de un fármaco presentarán idénticos comportamientos cuando pasan a solución. También se da la posibilidad de que varios polimorfos coexistan como resultado del mismo proceso industrial.

El número de polimorfos en el que un compuesto es capaz de cristalizar es variable. Así, a mayor flexibilidad molecular, mayor número de posibilidades de configuración. La flexibilidad molecular se refiere a la capacidad molecular para adoptar distintas formas en sucesivos instantes (p. ej., isómeros).

No hay una norma internacional para la nomenclatura de polimorfos de una especie química y los criterios utilizados son muy variados. Los compuestos orgánicos, incluidos por la mayoría de fármacos, se nombran mediante números arábigos (1, 2, 3...), romanos (I, II, III, IV...), letras latinas mayúsculas o minúsculas (a, b, c... o A, B, C,...), letras griegas (a, b, x...) o incluso por propiedades descriptivas u orgánolépticas (forma roja, de baja temperatura, modificación metaestable, etc.).

Conseguir una adecuada formulación supone controlar y caracterizar el polimorfo que presente el adecuado comportamiento farmacocinético y farmacológico. Ello depende principalmente de tres circunstancias.

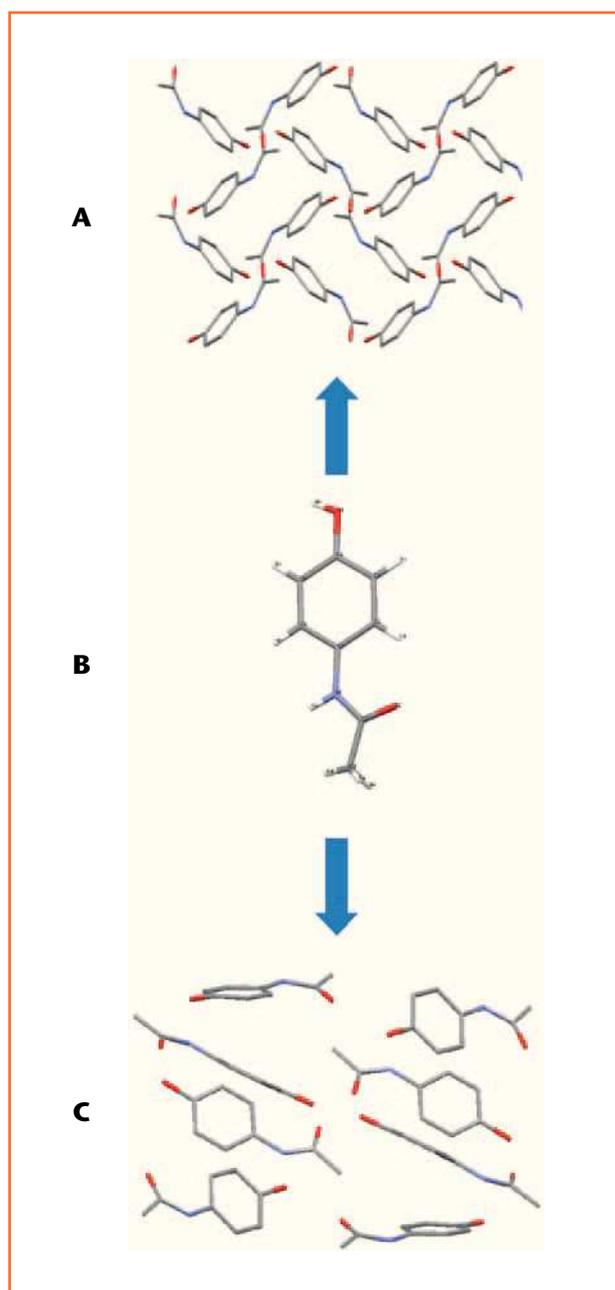


Fig. 1. La molécula de paracetamol (B) puede cristalizar con dos empaquetamientos moleculares diferentes, generando dos polimorfos (A y C) con propiedades fisicoquímicas diversas. En la representación de los polimorfos del paracetamol (A y C) se ha prescindido de los átomos de hidrógeno por simplicidad.

Un polimorfo puede presentar algunas propiedades indeseables respecto a sus otras formas posibles, que pueden imposibilitar la adecuada preparación industrial de los medicamentos

Tabla 1. Algunos fármacos y excipientes con capacidad polimórfica o pseudopolimórfica¹

Fármacos	Excipientes
• Acetazolamida	• Ácido esteárico
• Acetohexamida	• Ácidos grasos, alcoholes
• Ácido acetilsalicílico	• Adeps sólido
• Allobarbital	• Bases de supositorio
• Amoxilina	• Butilhidroxianisol
• Azaperona	• Canola hidrogenada
• Benzocaína	• Celulosa
• Cefazolina	• Ciclodextrinas
• Cimetidina	• Chenodeoxycholic ácido
• Codeína	• Estearato magnésico
• Diclofenaco	• Fosfato cálcico
• Digitoxina	• Glicéridos
• Digoxina	• Gliceromonoestearato
• Efedrina	• Glicina hidrocloreida
• Metildopa	• Lípidos
• Nifedipina	• Mentol
• Paracetamol	• Oxalato cálcico
• Piroxicam	• Parafina
• Reserpina	• Sorbitol
• Resorantel	• Sucrosa
• Resorcinol	
• Riboflavina	
• Rifampicina	

Dificultad de elaboración de formas farmacéuticas a partir de polimorfos específicos

Un polimorfo puede presentar algunas propiedades indeseables respecto a sus otras formas posibles, que pueden imposibilitar la adecuada preparación industrial de los medicamentos. Aspectos como el grado de solubilidad, fluidez, compresibilidad e higroscopicidad puede imposibilitar operaciones tecnológicas de compresibilidad, pulverización/molienda, liofilización, secado, etc.

En estos casos, es necesario elaborar fases puras en los procesos industriales, para evitar la coexistencia de polimorfos con propiedades indeseables. La producción del fármaco ritonavir tuvo que suspenderse porque durante su fabricación se formó un polimorfo adicional que no había sido descrito previamente en los ensayos clínicos y que producía una inadecuada disolución del medicamento. Los pacientes tratados con este inhibidor de la proteasa HIV tuvieron que sustituir temporalmente la administración en cápsulas por formas farmacéuticas líquidas, mientras el laboratorio rediseñaba un nuevo proceso de síntesis del ritonavir libre de polimorfos indeseables. Ello pudo realizarse a causa del estricto control de producción y de la alta capacidad

científica de los responsables del laboratorio. Simples análisis rutinarios del producto final posiblemente no hubieran puesto de manifiesto la existencia del polimorfo indeseado.

Transformaciones polimórficas

En algunos casos, un polimorfo puede transformarse en otro que sea más estable termodinámicamente en un rango de temperatura y presión específica. Esto puede ocurrir con simples cambios ambientales de presión y temperatura durante la producción, distribución o almacenaje. Así, es frecuente la transformación de polimorfos durante tratamientos de molienda y secado. La simple existencia o ausencia de algunos excipientes, como los frecuentes microcristales de celulosa, pueden catalizar o inhibir estas transformaciones.

Por ejemplo, el antagonista del calcio *Fostedil* (dietil 4-[benzotiazol-2-il] benzilfosfonato)² presenta dos polimorfos diferentes (I y II). Las concentraciones sanguíneas se alcanzan con mayor velocidad en preparados que contengan exclusivamente la forma II. No obstante, la forma más soluble (II) puede transformarse en la menos soluble (I) mediante un sencillo mecanismo de pulverización. Se estima que la conversión es total después de 2 h de tratamiento mecánico, aunque la presencia de microcristales de celulosa aumenta la resistencia a la molienda del preparado y retrasa la velocidad de conversión polimórfica.

Por otro lado, pueden ocurrir fenómenos de recristalizaciones durante la distribución y almacenamiento de medicamentos (fenómeno de *caking*). Para polimorfos altamente higroscópicos, es indispensable asegurar la hermeticidad del medicamento, ya que el polimorfo podría disolverse y más tarde cristalizar en un polimorfo diferente, o incluso incorporar moléculas de agua en su estructura (solvatos).

Esta idea nos da pie para esclarecer unos términos que aparecen con frecuencia ligados a publicaciones y patentes sobre polimorfos. Nos referimos concretamente a los conceptos de «pseudopolimorfismo» y «fármacos solvatados».

En algunos polimorfos obtenidos por disolución, el disolvente puede quedar adsorbido en la superficie de los cristales y, por tanto, permanecer ligado débilmente al fármaco. Este fenómeno se llama pseudopolimorfismo. Mediante un calentamiento suave o simplemente con el transcurso del tiempo, el disolvente se volatiliza sin producir cambios apreciables en la estructura cristalina del fármaco. En general, este proceso es reversible. Al no existir transformaciones que afecten a la estructura cristalina, esto no se considera fenómeno de polimorfismo. No obstante, ambos estados (con y sin solvente adsorbido) pueden presentar características fisicoquímicas algo diferentes, como las organolépticas, higroscopiedad, solubilidad, etc.

En otras ocasiones, las moléculas de disolvente pueden quedar ligadas fuertemente a las del sólido con proporciones estequiométricas y en todo el volumen cristalino (solvatos). En este caso, al provocar por calentamiento la pérdida del disolvente, la totalidad de las moléculas del cristal se separan entre sí para reorganizarse posteriormente con una nueva estructura cristalina o polimorfo.

A pesar de lo dicho, la industria farmacéutica considera que los pseudopolimorfos y los solvatos son «verdaderos» polimorfos. Por supuesto, esta denominación hay que tomarla en sentido estrictamente comercial, legal o administrativo, y nunca bajo estrictos criterios termodinámicos. Sin duda, el concepto está mal empleado y el error tiene su origen en relacionar cristales que, sin tener idéntica composición química, proporcionan parecidos o similares comportamientos farmacológicos cuando el principio activo se incorpora al ser vivo. Por ejemplo, unos cristales de principios activos hidratados (solvatos) y otros con los mismos principios activos, pero no hidratados (anhídros), que realmente son especies químicas diferentes en estado sólido, pueden ser considerados «verdaderos» polimorfos en el lenguaje farmacéutico y, por tanto, sometidos a patente.

La industria farmacéutica considera que los pseudopolimorfos y los solvatos son «verdaderos» polimorfos. Por supuesto, esta denominación hay que tomarla en sentido estrictamente comercial, legal o administrativo, y nunca bajo estrictos criterios termodinámicos

Alteraciones de la biodisponibilidad del fármaco en función del polimorfo incluido en la forma farmacéutica

La biodisponibilidad es la cantidad de fármaco que pasa inalterada al torrente sanguíneo para posteriormente fijarse a sus receptores diana y ejercer la acción farmacológica.

En líneas generales, la concentración plasmática en sangre depende de la velocidad de liberación de las moléculas desde su forma farmacéutica, de la velocidad de disolución y de la velocidad de absorción. Como cada polimorfo presenta propiedades fisicoquímicas características (solubilidad, estabilidad, higroscopiedad), se comporta de forma diferente durante los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación (conocido como proceso LADME). En ocasiones, estas diferencias producen alteraciones importantes en la eficacia del tratamiento. Desde un punto de vista biofarmacéutico y para activos poco solubles, la velocidad de disolución de cada polimorfo será el



factor limitante de la absorción y su solubilidad dependerá en cada caso de las energías reticulares del edificio cristalino por la distinta entalpía y punto de fusión que presentan. La utilización de un polimorfo que tenga una adecuada solubilidad proporciona valores sanguíneos suficientes para obtener la acción terapéutica, mientras que otra forma menos soluble, al disolverse lentamente y en menor proporción, puede dar lugar a concentraciones sanguíneas insuficientes para lograr una eficacia farmacológica. La elección de una forma cristalina que se disuelva con una alta velocidad alcanzará una concentración plasmática elevada en un intervalo de tiempo pequeño, y tendrá una concentración mayor a la terapéutica (sobredosificación) y, consecuentemente, provocará toxicidad en el paciente.

A modo de ejemplo, se han estudiado los polimorfos del palmitato de cloranfenicol³ (Pc) y cómo influyen en los preparados galénicos. Este antibiótico del grupo de las tetraciclinas es capaz de cristalizar en 3 polimorfos diferentes (A, B y C) y una forma no cristalina o amorfa. La forma cristalina A es la única con características farmacocinéticas aceptables para poder formularse en los preparados medicamentosos. El polimorfo B es altamente biodisponible, con lo que se consigue una alta concentración plasmática que hace inefectiva la dosis del fármaco al paciente por sobredosificación. Se estima que el 100% del fármaco es absorbido aproximadamente 1,5 h después de la toma. Por el contrario, el polimorfo C y la forma amorfa no consiguen alcanzar concentraciones suficientes para que el tratamiento sea efectivo.

Conflictos de patentes

Son estas diferencias, a veces pequeñas, en las propiedades de los polimorfos de un fármaco (en el sentido amplio del término) las que en numerosas ocasiones han llevado a la industria farmacéutica a considerar a cada uno de ellos como fármaco independiente y potencialmente patentable, sobre todo si cada forma presenta una capacidad distinta en la actividad farmacológica.

Este hecho ha creado frecuentes conflictos entre laboratorios farmacéuticos que disputan la legitimidad de cada polimorfo. Fue muy comentado el conocido caso de Glaxo Wellcome frente a Novopharm por la defensa de la patente de la ranitidina³, antiulceroso desarrollado por la empresa Glaxo en 1970. En su primera patente se defendía el proceso de síntesis y obtención industrial del fármaco, caracterizando el producto mediante espectroscopia de infrarrojos y difracción de rayos X por método de polvo. En octubre de 1981, Glaxo descubrió que durante el secado de la ranitidina se formaba un nuevo polimorfo, diferente del descrito en la patente de 1971, por lo que 4 años más tarde patentó este segundo polimorfo. En 1997, con la expiración de la patente de 1970, la empresa farmacéutica

CONSEJOS DESDE LA FARMACIA

Conservación de los fármacos

El farmacéutico comunitario debe conocer la influencia e importancia que tiene la elección de un polimorfo u otro durante su manufactura y la efectividad de éste en el tratamiento farmacológico. En los casos en que cambios de temperatura o una humedad relativa alta produzcan una transformación de un polimorfo hacia otro, debe conocer las condiciones de conservación del fármaco en la oficina de farmacia, así como la de aconsejar al paciente sobre su correcta conservación.

La actuación del farmacéutico comunitario para situaciones que requieran la retirada del mercado de fármacos polimórficos inadecuados es tan importante como proporcionar la información adecuada a los pacientes tratados con estos medicamentos. ■

Novopharm pretendió distribuir su propia ranitidina, pero Glaxo argumentó que podría infringir la patente del segundo polimorfo, que no expiraba hasta 2002. En este conflicto, los tribunales dieron la razón a Novopharm con el argumento de que a pesar de que ambos polimorfos tenían algunas propiedades fisicoquímicas diferentes, no podían ser considerados fármacos independientes porque ambos eran terapéuticamente equivalentes. Ello dio pie a que Novopharm y otras compañías farmacéuticas comenzaran a distribuir el genérico del antiulceroso. Este ejemplo puede servir para ilustrar hasta qué punto hay que hilar fino en temas de polimorfismo farmacéutico, no solamente por los aspectos sanitarios implicados, sino por los macroeconómicos.

Ensayos de preformulación: en busca del polimorfismo

Estos son los aspectos que más interesan al farmacéutico, dejando otros más alejados para los profesionales del derecho.

Previamente a la formulación de un fármaco y para garantizar su máxima calidad, estabilidad y biodisponibilidad, es necesario caracterizarlo por medio de un programa de preformulación. Es en este estadio crítico del desarrollo de un medicamento cuando se definen sus propiedades fisicoquímicas en relación a los excipientes y al proceso de fabricación y es un objetivo fundamental diseñar el sistema de liberación adecuado, según principios biofarmacéuticos. El control de la naturaleza cristalina resulta fundamental, tanto para el fármaco como para el excipiente, porque ha quedado claro que cada uno de los polimorfos suele presentar unos parámetros fisicoquímicos tan diferentes a los otros co-



mo puedan ser los de especies químicas completamente distintas. Esto es extensible tanto al diseño y fabricación como a su almacenamiento, transporte y dispensación.

Por lo que la identificación y caracterización de todas las posibles formas cristalinas (o polimorfos) en los que se puede presentar un fármaco, presenta un gran interés en las líneas de investigación y desarrollo del fármaco (ensayos de posformulación). Entre las técnicas de estudio más poderosas hay que citar las espectroscopias de IR y masas, y sobre todo la difracción de rayos X y neutrones (por cristal único o por polvo cristalino).

Actualmente es posible efectuar predicciones teóricas de polimorfos mediante poderosos programas de cálculo basados en mecánicas cuántica y molecular. En ellos, las estructuras moleculares y cristalinas se predicen mediante largos y dificultosos cálculos, como métodos Montecarlo, mínimos cuadrados no lineales y simulated annealing. Constituyen una herramienta complementaria de gran valor en el desarrollo de estas investigaciones, pues permiten iniciar experiencias de síntesis dirigidas específicamente a obtener nuevos y verdaderos polimorfos, cuya estructura se conoce previamente de forma virtual.

Conclusiones y papel del farmacéutico

- Es necesario controlar el efecto de los diferentes factores que influyen en la aparición de un polimorfo u otro, a fin de conocer la verdadera actividad farmacológica (palmitato de cloranfenicol, etc.), que en casos extremos puede llegar a producir efectos farmacológicos antagónicos y/o tóxicos.
- De esta manera, la elección de la forma cristalina deberá estar dictada por imperativos de biodisponibilidad, contrapesándola con la forma termodinámicamente más estable para que ni durante el procesado farmacéutico ni durante el envejecimiento provoquen transiciones indeseadas. Ha de tenerse muy en cuenta cómo se afecta a estas propiedades durante el procesamiento industrial, transporte y conservación.
- Con el objeto de proteger las patentes, la industria farmacéutica debe identificar y caracterizar todos los posibles polimorfos en que el fármaco puede cristalizar. La difracción de rayos X y los programas informáticos de predicción teórica de polimorfos son una ayuda inestimable en este sentido. ■

Bibliografía

1. Borcka L, Halebljan JK. Acta Pharm Jugosl. 1990;40:71.
2. Bernstein J. Polymorphism in molecular crystal. Polymorphism and patents. Oxford: Clarendon Press; 2002. p. 298-300.
3. Bernstein J. Polymorphism in drug design and delivery. Prog Clin Biol Res. 1989;289:203-15.