

# Polimorfismo cristalino farmacéutico: lo mismo pero diferente

Juan Saulo González-González

Instituto de Farmacobiología, Universidad de la Cañada, Oaxaca, México  
ORCID: 0000-0002-3343-9365

Los estudios de preformulación se enfocan en las propiedades fisicoquímicas de un compuesto químico que pueden afectar su desempeño como fármaco y el desarrollo de una forma farmacéutica eficaz. Los principales aspectos dentro de los estudios de preformulación incluyen estudios de caracterización de materiales a granel, análisis de solubilidad y análisis de estabilidad. La mayoría de los ingredientes empleados en la fabricación de medicamentos (fármacos y excipientes) son sólidos, por lo que dentro de la caracterización de los materiales a granel se debe estudiar la cristalinidad y el polimorfismo (Verma *et al.*, 2016).

Un sólido cristalino es aquel donde, en su estructura molecular, sus moléculas presentan un arreglo tridimensional ordenado y repetido (la celda cristalina es la mínima unidad que se repite en sólido cristalino), mientras que un sólido amorfo (Figura 1) es aquel cuyas moléculas no cuentan con arreglo molecular ordenado y se organizan aleatoriamente (Nalliboyina *et al.*, 2016).

Los sólidos farmacéuticos cristalinos se pueden encontrar en forma de sales, solvatos, cocrystalales y polimorfos (Figura 1). En una sal el ingrediente farmacéutico se encuentra en forma ionizada, junto con un contraión; en los solvatos la red cristalina contiene moléculas

de disolvente (si es agua se conocen como hidratos); mientras que en un cocrystal el ingrediente farmacéutico se encuentra en la celda cristalina junto con un coformador, los cuales se estabilizan mediante la formación de interacciones no covalentes, principalmente puentes de hidrógeno (Guo *et al.*, 2021).

## ¿Qué es el polimorfismo cristalino?

El polimorfismo cristalino es la capacidad de una sustancia para cristalizar en dos o más fases cristalinas con diferentes arreglos o conformaciones de sus constituyentes en una celda cristalina (Pidelska *et al.*, 2017). Algunos fármacos comunes que presentan polimorfismo cristalino son: paracetamol, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, loperamida, loratadina, naproxeno, valsartán, montelukast. Mientras que algunos excipientes que presentan polimorfismo cristalino son: ácido esteárico, butilhidroxianisol, celulosa, estearato de magnesio, mentol, oxalato de calcio, sorbitol (Martín-Islan & Molina-Montes, 2006).

Dependiendo de su estabilidad con respecto a la temperatura y presión, los polimorfos se clasifican en enantiotropos y monotropos. Cuando una forma polimórfica cambia a otra, a una temperatura fija (temperatura de transición) reversiblemente, el fenómeno se llama enantiotropía y las formas polimórficas son enantiotropos entre sí. Aquí, una forma es

15

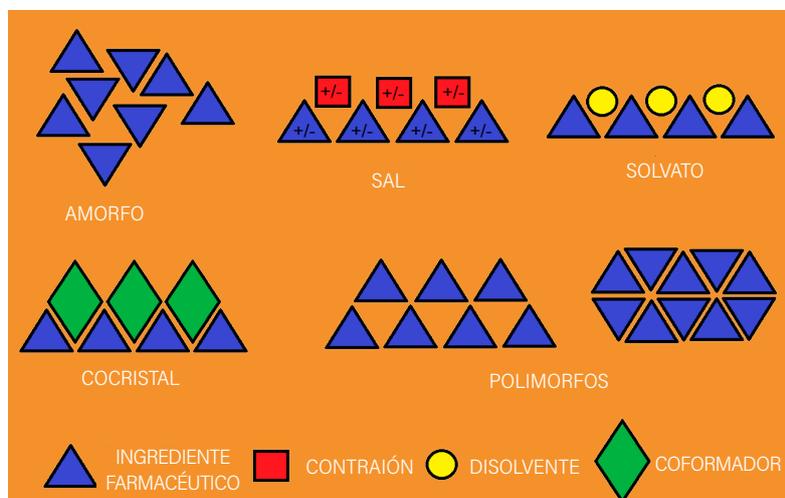


Figura 1. Clasificación de los sólidos farmacéuticos.

estable por encima de la temperatura dada y la otra forma es estable debajo de ella. La temperatura de transición siempre es menor que el punto de fusión. Por otro lado, cuando una forma polimórfica es estable a todas las temperaturas por debajo de su punto de fusión y todas las demás formas son metaestables (que aparentemente son estables, pero pasan a una forma más estable) se conoce como monotropía y se dice que los dos polimorfos son monótrofos unos de otros. Las formas metaestables cambian a la forma estable a cualquier temperatura y el cambio no es reversible (Gosar *et al.*, 2019).

## ¿Cómo afecta a la producción de medicamentos?

Los polimorfos pueden presentar diferencias físicas entre sí (tabla 1), lo que puede afectar la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento. Otro problema asociado al polimorfismo son las transiciones polimórficas que pueden producirse durante el proceso de producción debido a factores como temperatura, humedad o presión que pueden experimentar los ingredientes durante los procesos de molienda, secado, granulación, etc. (Gosar *et al.*, 2019).

16

**Tabla 1. Propiedades físicas que se pueden modificar en los polimorfos**

<b>Propiedades termodinámicas</b>	Punto de fusión, solubilidad, capacidad calorífica, energía libre, energía interna y entropía
<b>Propiedades espectroscópicas</b>	Electrónicas, vibracional, rotacional, transiciones nucleares de espín
<b>Propiedades cristalinas</b>	Volumen molar, densidad, índice de refracción, conductividad
<b>Propiedades cinéticas</b>	Velocidad de disolución, velocidad de reacción, estabilidad
<b>Propiedades de superficie</b>	Energía libre de superficie, hábito cristalino, tensión interfacial
<b>Propiedades mecánicas</b>	Dureza, compactación, fluidez

Fuentes: Gosar *et al.* (2019)

## ¿Cómo podemos identificarlos?

Existen diferentes técnicas analíticas que permiten la caracterización e identificación de polimorfos, las cuales se basan principalmente en métodos de difracción de rayos X, métodos espectroscópicos y métodos térmicos. Un resumen de estos métodos se muestra en la tabla 2.

## Conclusión

El polimorfismo cristalino es una propiedad importante de los sólidos farmacéuticos cristalinos, debido a que puede modificar la calidad, la seguridad y la eficacia de un medicamento, por lo que se vuelve importante su estudio y la identificación de las diferentes formas polimórficas de un ingrediente farmacéutico.

Tabla 2. Técnicas de caracterización de polimorfos cristalinos

Métodos	Técnicas	Información que proporciona
<b>Difracción de rayos X</b>	Difracción de rayos X de monocristal	Estructura molecular tridimensional de las moléculas
	Difracción de rayos X de polvos	Patrones de difracción, característicos para cada forma cristalina
<b>Espectroscopía vibracional</b>	Espectroscopía de infrarrojo	Información estructural, grupos funcionales, cambios conformacionales
	Espectroscopía Raman	
<b>Métodos térmicos</b>	Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	Punto de fusión, capacidad calorífica, calor de fusión, transiciones polimórficas
	Análisis termogravimétrico (TGA)	Estabilidad térmica y componentes volátiles
<b>Microscopía</b>	Microscopía óptica y electrónica de barrido	Morfología cristalina, por sí sola no es una herramienta definitiva
	Microscopía de platina caliente	Es una combinación del análisis térmico y microscopía. Permite determinar punto de fusión, y transiciones polimórficas
<b>Resonancia Magnética Nuclear</b>	Resonancia magnética nuclear de estado sólido	Información estructural o cambios conformacionales de las moléculas dependiendo del ambiente químico de los átomos que la componen

Fuente: Lu & Rohani (2009).

## Referencias

- Gosar, A., Hussain, D. S., & Shaikh, T. (2019). Polymorphism and polymorph characterisation in pharmaceuticals. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research*, 8(5), 52-59.
- Guo, M., Sun, X., Chen, J., & Cai, T. (2021). Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2537-2564.
- Lu, J., & Rohani, S. (2009). Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Current Medicinal Chemistry*, 16(7), 884-905.
- Martín-Islan, A., & Molina-Montes, E. M. (2006). Polimorfismo farmacéutico. *Offarm*, 25(8).
- Pindelska, E., Sokal, A., & Kolodziejcki, W. (2017). Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. *Advanced drug delivery reviews*, 117, 111-146.
- Prasanthi, N. L., Sudhir, M., Jyothi, N., Vajrapriya, V. S., & Sri, V. (2016). A review on polymorphism perpetuates pharmaceuticals. *American Journal of Advanced Drug Delivery*, 4, 58-63.
- Verma, G., & Mishra, M. K. (2016). Pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new dosage form: A review. *International Journal of Pharma Research & Review*, 5(10), 12-20.