



#### POLIMORFISMO

Una misma molécula puede cristalizar de varias formas distintas. Lo entenderá con un sencillo ejemplo. Hagamos un cristal en el que las celdas unidad sean monedas. Lo podemos hacer de dos maneras distintas, es decir, con dos estructuras distintas:

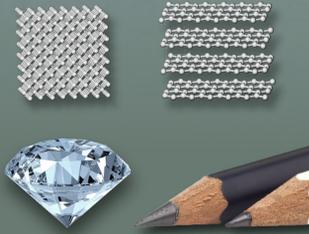
Una estructura hexagonal (a la derecha) y una estructura cuadrada (a la izquierda).

A las distintas estructuras en las que puede cristalizar un mismo compuesto químico se les llama polimorfos. Los polimorfos, a pesar de tener la misma composición, en este caso monedas, tienen propiedades distintas. A simple vista se observa que la estructura hexagonal es más densa (las monedas dejan huecos entre ellas más pequeños) que la estructura cuadrada.

#### GRAFITO Y DIAMANTE

En el mundo de los cristales reales esa diferencia estructural es importantísima. Por ejemplo, el carbono cristaliza en dos polimorfos que todo el mundo conoce: el diamante que tiene una estructura cúbica compacta y el grafito, una estructura hexagonal en capas.

Las propiedades de ambos cristales son bien diferentes. El diamante tiene todos los átomos de carbono unidos por enlaces covalentes lo que hace que sea un material muy duro, el más duro que se conoce. El grafito sin embargo tiene una estructura en capas. Los enlaces dentro de las capas son idénticos a los enlaces del diamante. Sin embargo, los enlaces entre los átomos de carbono entre las capas son mucho más débiles. Eso hace que el grafito sea un material blando, porque cuando lo presionamos, por ejemplo sobre un papel, las capas se separan y se pegan al papel. Seguramente sabe que por eso las minas de los lápices son de grafito.



#### EL CHOCOLATE

El principal componente del chocolate es la manteca de cacao, el ácido graso del cacao cristalizado. Las moléculas del ácido graso del cacao pueden cristalizar en cinco estructuras diferentes, es decir, en cinco polimorfos. Cada polimorfo del ácido graso del cacao tiene un punto de fusión diferente:

Los chocolates con polimorfos del I al IV, con puntos de fusión más bajos, se derriten muy fácilmente, por lo que es difícil sacarlos de su contenedor y nos manchan los dedos al tratar de agarrarlos. El chocolate cristalizado del polimorfo VI, tiene el aspecto de ese polvo cristalino de color blanquecino que "florace" con el tiempo cuando el chocolate se somete a cambios bruscos de temperatura, se recristaliza. El polimorfo V con un punto de fusión de 33,8 es el que debe obtenerse para que el chocolate se funda lenta y gustosamente en la boca.



#### POLIMORFO PUNTO DE FUSIÓN

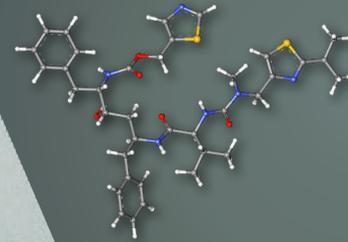
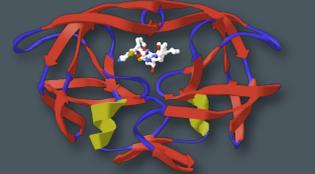
POLIMORFO	PUNTO DE FUSIÓN	
I	17,3°	
II	23,3°	
III	25,5°	Nucleación
IV	27,5°	
V	33,8°	Polimorfo óptimo
VI	36,6°	Floración

## POLIMORFISMO

Un mismo compuesto puede cristalizar con más de una estructura. Se trata de la misma molécula pero que se apila en el espacio de varias formas distintas creando estructuras cristalinas diferentes. Se les llama polimorfos y al fenómeno polimorfismo, y es de importancia vital. Cada una de esos polimorfos tiene su propio patrón de difracción, tienen un carnet de identidad diferente. Y lo que es más importante, sus propiedades físicas y químicas son distintas. Estamos hablando de grafito y diamante, de aragonito y calcita, pero también de chocolates y de fármacos.

El polimorfismo tiene una extraordinaria importancia en la industria farmacéutica. En muchos casos, un mismo fármaco cristaliza con distintas estructuras, en distintos polimorfos. Por ejemplo, al menos el 87% de los esteroides, 40% de las sulfonamidas y el 63% de los barbituratos forman polimorfos.

La molécula, que es el principio activo, es la misma en los distintos polimorfos, y cuando tomamos un fármaco se disuelve. Entonces ¿por qué el polimorfismo es un problema? La razón es que, como usted ya sabe, las propiedades de cada polimorfo son distintas. La estabilidad, la solubilidad, la velocidad de disolución y la biodisponibilidad dependen del polimorfo en que cristalice el fármaco. Controlar la cristalización polimórfica es crucial para toda empresa farmacéutica.



Un ejemplo típico de este problema es el caso de Norvir, un medicamento (a la izquierda) para tratar pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana-1 que actúa mediante la inhibición de la proteasa (arriba). Cristalizado con una estructura que se creía única, tras varios años en el mercado algunos lotes no pasaron los test de solubilidad. Se descubrió que durante el proceso de producción había cristalizado con otra estructura más estable que se disolvía más lentamente.

Hubo que retirar el producto del mercado, repatentar nuevas fórmulas, estudiar la cristalización y rediseñar todo el proceso de producción, lo que supuso pérdidas millonarias para la compañía.

Algunas veces las consecuencias de una transición polimórfica pueden ser catastróficas, como es el caso de las transformaciones polimórficas del nitrato amónico. O económicamente importantes como en el caso del carbonato cálcico o del yeso. Y es que aún no sabemos controlar la cristalización polimórfica, ni la del ritonavir, ni la del nitrato amónico, ni la del carbonato cálcico, ni la de otros muchos compuestos.



Sin embargo, la vida lo sabe hacer con una precisión envidiable. La cáscara de los huevos de las aves son siempre de calcita, un polimorfo del carbonato cálcico. La de los reptiles es siempre de aragonito, otro polimorfo del carbonato cálcico. Más aún. En la concha de los moluscos, como la *Halotis*, la vida sabe cómo precipitar el nácar con estructura aragonítica a escasas micras de las capas exteriores de calcita.

## UN MUNDO POR DESCUBRIR



CSIC | FUNDACIÓN DESCUBRE | FECYT