

# Cómo mejorar la calidad de los medicamentos





En el Laboratorio de Cristalografía del Departamento de Física, dos investigadores trabajan en conocer las propiedades físicas y químicas de los principios activos de los medicamentos genéricos, con el fin de comprender cómo actúan y abrir la posibilidad de generar nuevos productos de mejor calidad y a menor precio.

**En los principios activos de los medicamentos –esto es el componente que produce el efecto terapéutico–** las distintas formas en las que puede ordenarse un átomo o una molécula, inciden en sus propiedades físicas y químicas, siendo la solubilidad la de mayor interés, pues de ésta depende, en gran parte, la efectividad del producto en el organismo.

Las distintas maneras en las que un átomo o una molécula pueden ordenarse se llaman fases cristalinas o polimorfos. En el caso de los medicamentos, el polimorfismo farmacéutico se entiende como la capacidad que poseen las moléculas de los principios activos de adoptar diferentes configuraciones espaciales. Teniendo en cuenta que, si un sólido con un solo tipo de átomo es capaz de ordenarse en diversas estructuras cristalinas (por ejemplo, el carbono se ordena como diamante, grafito, nanotubos, etc.), no es difícil entender que los fármacos que están formados por más de un átomo cuya composición química y estructural es más compleja, generen una gran variedad de polimorfos.

Comprender estas variaciones adquiere importancia en la medida que las diferencias que puedan observarse en las propiedades de los polimorfos de un medicamento, abren la posibilidad a la industria farmacéutica de considerar potencialmente a cada uno como un nuevo producto o un producto de menor precio, que entregue los mismos beneficios que la forma cristalina original.

Actualmente el estudio del polimorfismo en medicamentos interesa a científicos e industrias

del rubro farmacéutico del mundo entero. En Chile, esta problemática es abordada por la académica del Departamento de Física e investigadora del Centro para la Investigación Interdisciplinaria Avanzada en Ciencias de los Materiales (CIMAT), María Teresa Garland, y por el también investigador del CIMAT, Andrés Ibáñez, quienes trabajan en el Laboratorio de Cristalografía, estudiando y difundiendo el tema, y prestando asesoramiento a distintos actores de la salud para contribuir a mejorar la calidad de los medicamentos distribuidos en nuestro país.

### ANALOGÍA CON LA FABRICACIÓN DE PASTAS

El interés de los investigadores de la FCFM, se centra en la identificación y caracterización de la mayor cantidad de posibles polimorfos en los que se puede presentar un fármaco.

María Teresa Garland señala que una forma sencilla de comprender el polimorfismo, es haciendo una analogía con lo que ocurre con la fabricación de las pastas: "para hacerla se realiza una mezcla de harina y agua, a la que se le da forma por medio de moldes, obteniendo las distintas variedades. La mezcla es la misma, lo único que cambia es la forma que toma y con esto varían también sus propiedades, por ejemplo, cómo se adhieren los condimentos o la salsa de tomate".

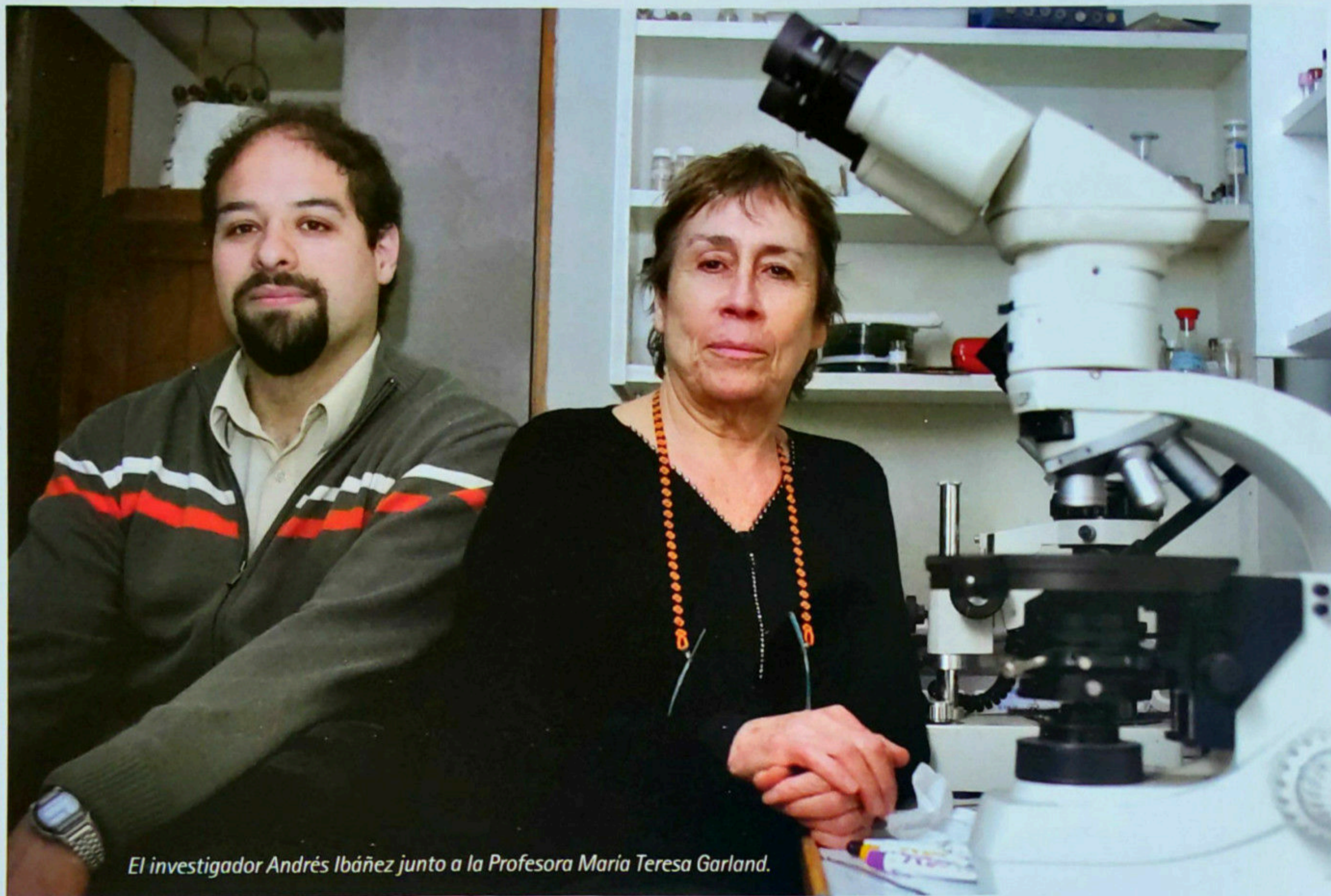
En química pasa lo mismo, si la masa para preparar las pastas fuese solamente el elemento carbono "C" y el molde fuesen las diferentes condiciones ambientales, los átomos de carbono se pueden ordenar de distintas maneras,

lo que los lleva a tener propiedades distintas. "Por ejemplo, si cada átomo de carbono se une a otros cuatro, se forma una estructura tridimensional muy compacta, obteniendo un sólido de dureza extrema que no conduce electricidad, es transparente, caro y una joya muy apreciada: el diamante. Pero si los átomos de carbono se ordenan en capas paralelas unidas débilmente entre sí, los deslizamientos entre estas capas ocurren sin gran esfuerzo, por lo que tiene gran capacidad como lubricante, es un material blando, conductor de electricidad, negro y opaco, utilizado en lápices: el grafito", explica la académica.

Esta diferencia de características se debe a que las condiciones en que ambos materiales se constituyen son muy distintas. Mientras el diamante se forma a altas presiones y elevadas temperaturas, el grafito puede formarse en condiciones de altas temperaturas, pero a menores presiones. Pero este carbono "C" también se puede ordenar de otras maneras, originando nanotubos y fullerenos, que se consideran estados intermedios entre el grafito y el diamante.

"Todos estos elementos están hechos de carbono, pero al estar ordenados de manera diferente tienen propiedades distintas y eso es lo que se conoce como polimorfismo", explica María Teresa Garland y agrega: "este ejemplo también muestra la directa relación que existe entre estructura y propiedades. Las propiedades físicas y químicas de los sólidos ordenados, son consecuencia de su estructura cristalina y molecular, la que es posible determinar mediante difracción de Rayos-X".





El investigador Andrés Ibáñez junto a la Profesora María Teresa Garland.



A nivel de aplicaciones, el interés, radica en que el polimorfo de un fármaco puede ser terapéuticamente efectivo; otro serlo en menor medida, o puede ser tan soluble que resulte tóxico para el organismo, o tan insoluble que no provoque ningún efecto.

Y en el caso de los fármacos ocurre lo mismo, la molécula es la misma en todos, pero el orden es completamente distinto, las propiedades son otras y, por lo tanto, el efecto en el organismo es diferente. Lo mismo que el carbono: diamante, grafito, nanotubos y fullerenos sólo contienen carbono, pero la forma en que se ordena, dependiendo de las condiciones de cristalización, genera materiales para distintos fines", comenta María Teresa Garland.

Y al igual que en el ejemplo de las pastas, en que cada variedad es un polimorfo con diferentes propiedades, en el caso de los medicamentos

el polimorfismo farmacéutico afecta muchas propiedades químicas y físicas de sus principios activos, siendo la solubilidad, es decir cuánto y cómo se disuelve en el cuerpo humano, la de mayor interés para los investigadores del Laboratorio de Cristalografía.

A nivel de aplicaciones, el interés radica en que el polimorfo de un fármaco puede ser terapéuticamente efectivo; otro serlo en menor medida, o puede ser tan soluble que resulte tóxico para el organismo, o tan insoluble que no provoque ningún efecto.



En este sentido, María Teresa Garland es enfática al señalar que al referirnos a polimorfismo farmacéutico, inevitablemente hablamos de la salud de las personas. Y para retratar la importancia de los aportes que se generen a partir de su trabajo, se refiere a una situación ocurrida en nuestro país en 1985, cuando parte de la población infantil se vio afectada por un brote de tifus.

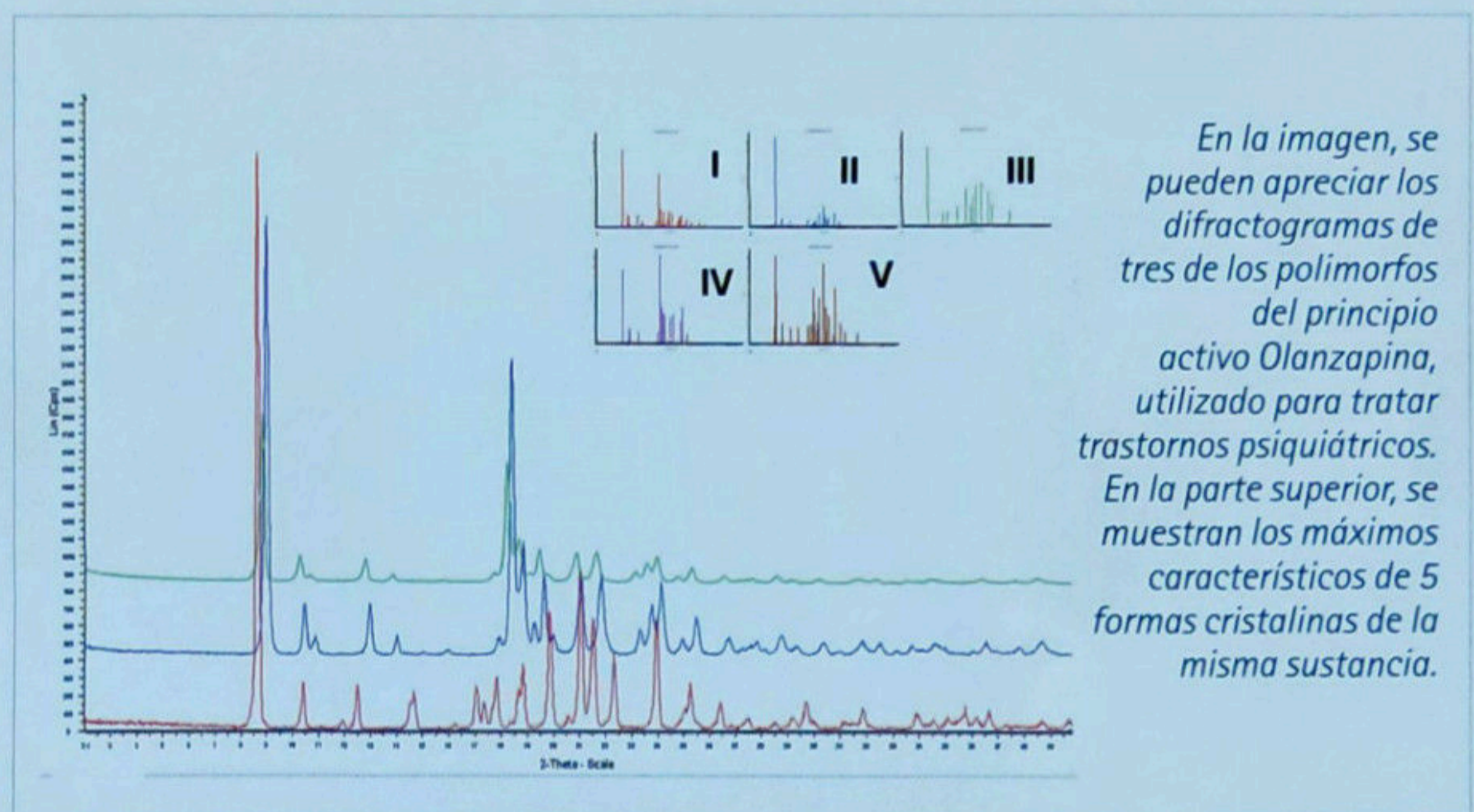
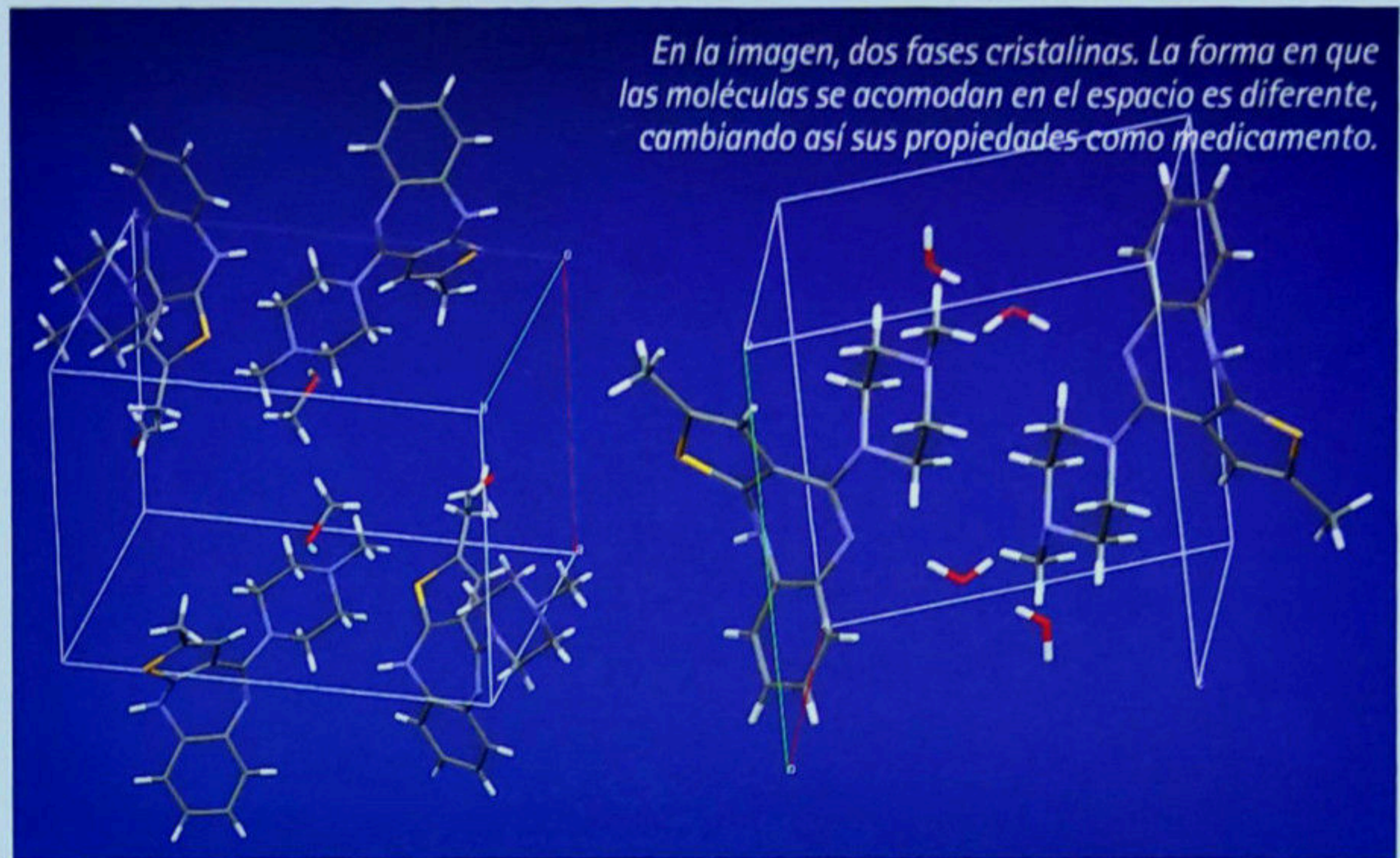
Según cuenta la investigadora, "para combatir esta enfermedad, se usa el palmitato de cloranfenicol, el que existe en tres formas distintas: el polimorfo A y C que son insolubles, es decir inactivos, y el polimorfo B que es activo, por lo tanto, soluble. Lamentablemente en este episodio, en los hospitales públicos se distribuyó a los niños que padecían esta enfermedad la fase A, por consiguiente, el medicamento no era asimilado por el organismo y muchos niños se vieron afectados con graves perforaciones intestinales, porque en la práctica equivalió a no tomar ningún medicamento".

## FÁRMACOS BUENOS Y A MENOR PRECIO

Uno de los fármacos de uso más común que tiene polimorfos es el paracetamol. Entre las propiedades conocidas de los polimorfos del paracetamol, se sabe que la forma soluble es la que produce efectos terapéuticos en el organismo actuando como analgésico, mientras que la forma insoluble no es asimilada por el organismo, siendo eliminada.

En el año 2008, en el Laboratorio de Cristalografía se analizaron todos los paracetamoles comercializados en Chile por los distintos laboratorios farmacéuticos y se comprobó que todos corresponden al polimorfo soluble: "pueden variar en su forma, color, presentación, pero todos son solubles", dice María Teresa Garland. Agrega que el mismo estudio fue realizado con el ácido acetil salicílico, comercialmente conocido como Aspirina, y el resultado fue igual que con el paracetamol.

Sin embargo, la académica aclara que el estudio que hoy dirige supera la barrera de un determinado producto y más bien se centra en identificar y caracterizar los polimorfos que dan origen a diferentes medicamentos genéricos. Asimismo, explica que los alcances de la investigación que se lleva cabo en la FCFM trasciende la aplicación terapéutica del medicamento, pudiendo tener, incluso, incidencia en la industria farmacéutica



al abrir la posibilidad de obtener patentes para nuevos fármacos.

Esto, porque en el medio de estos dos extremos, soluble e insoluble, se pueden encontrar otros polimorfos, cuyo conocimiento y caracterización trasladado al caso de los medicamentos podría significar la obtención de nuevos productos de igual o mejor calidad y, posiblemente por un costo menor.

Y en este aspecto, María Teresa Garland reafirma la importancia de los aportes del trabajo que lidera en el Laboratorio de Cristalografía: "Existen estudios de bioequivalencia, que se hacen en laboratorio entre los medicamentos

que están estudiados y han sido patentados, con otros nuevos polimorfos aún sin patentar, y se observa si son bio-equivalentes, es decir si tienen el mismo efecto que la fase cristalina original. Entonces, los conocimientos que se generen de esta investigación contribuirán en la medida que permitan fabricar nuevos fármacos eficaces y accesibles. Esa es una de las cosas que queremos hacer, pero el problema es que para eso primero hay que caracterizarlo, saber que la muestra que se llama grafito es así por dentro, que la muestra diamante sea así por dentro, que la muestra fase A o fase B, sea eso", concluyó la investigadora.

Texto: Ana Gabriela Martínez A.