

# Polimorfismo cristalino: fundamentos y aplicaciones en fármacos

- El polimorfismo, es decir, la capacidad que presentan algunos compuestos de cristalizar en formas cristalinas diferentes (también llamados polimorfos), es probablemente uno de los fenómenos más fascinantes de la química del estado sólido.

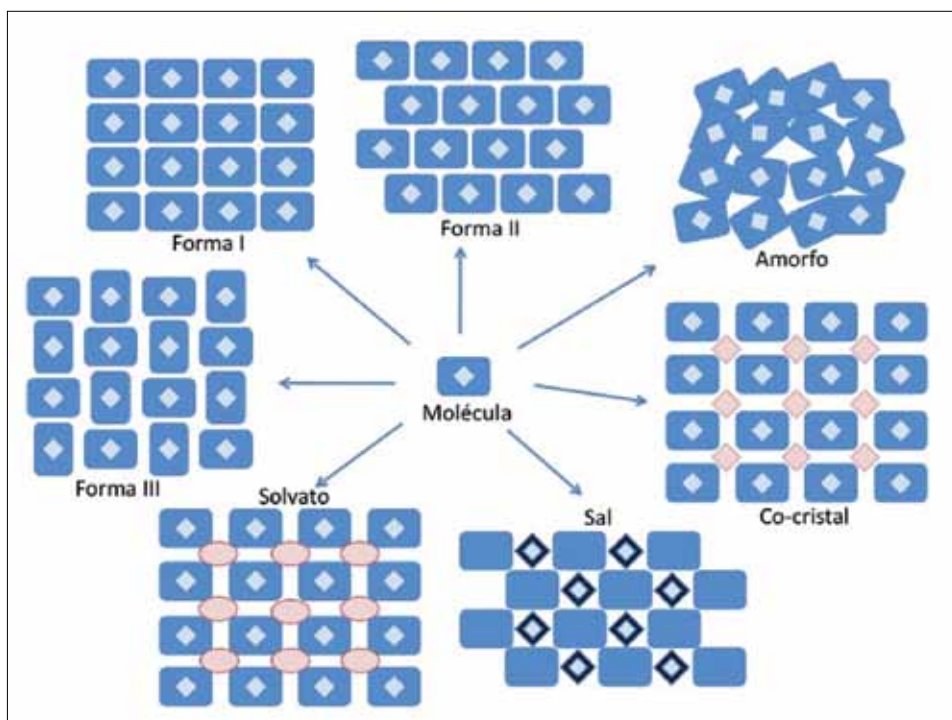


Figura 1: Diferentes formas de empaquetar la misma molécula.

Emiliana D’Oria, Marçal Capdevila-Cortada, Juan J. Novoa. Grupo de Estructura de Materiales Moleculares (GEM2), Departament de Química Física, IQTCUB, Facultat de Química, Universitat de Barcelona y Red de Referencia en Química Teórica y Computacional

A PESAR DE LOS ESTUDIOS extensivos desarrollados empleando perspectivas y me-

todologías diferentes, hoy en día aún no se entienden todos los aspectos fundamentales que determinan porque un compuesto cristaliza en uno u otro polimorfo, o incluso aspectos del crecimiento o la nucleación de un cristal. Sin embargo, las distintas implicaciones que la presencia de varias formas cristalinas de un mismo compuesto tiene en la

vida cotidiana han originado un aumento exponencial del interés hacia este fenómeno en las últimas décadas.

El origen de dicho interés es que polimorfos de un mismo material pueden presentar propiedades físicas marcadamente distintas. Densidad, solubilidad, conductividad eléctrica o térmica, color, etc. son algunas de las propiedades que

pueden variar en dos polimorfos. Controlando los factores que determinan la cristalización de un determinado polimorfo se puede asegurar que el sólido cristalizado tenga las propiedades deseadas. Materiales que presentan diferentes formas cristalinas de interés industrial son grasas, colorantes, pigmentos, explosivos, insecticidas, materiales de interés tecnológico (magnético, conductor, superconductor,...) y, sobre todo, fármacos. Es posible controlar el color de un material seleccionando el polimorfo adecuado, o intensificar el poder explosivo de dicho material una vez estudiado cómo la estructura cristalina condiciona este poder. El polimorfismo juega un papel clave en la producción de fármacos, dado que de la forma cristalina comercializada depende la vida útil del producto, su solubilidad, su actividad biológica y otras propiedades relacionadas con los efectos que el principio activo de un medicamento ejerce en el cuerpo humano. Debido a ello, se permite la patente de polimorfos diferentes de un mismo compuesto. Las grandes implicaciones económicas para las empresas farmacéuticas de poder patentar polimorfos de un mismo principio activo ha dado lugar a una pléyade de trabajos académicos, además de importantes batallas legales.

### Definición

El término polimorfismo deriva del griego “poli” (muchas) y “morphes” (formas) y en química establece la capacidad de un mismo compuesto para presentar más de una forma

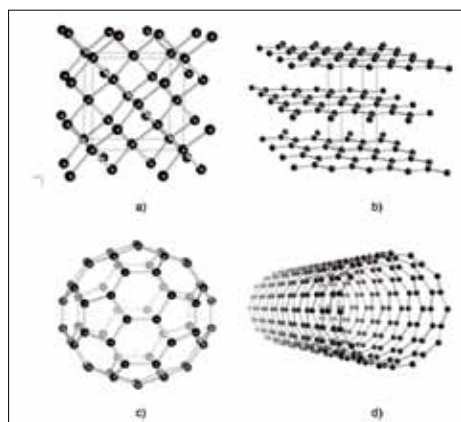


Figura 2: Los cuatro alótropos más conocidos del carbono: a) diamante, b) grafito, c) fullereno C60 y d) nanotubo.

cristalina<sup>1</sup>. En otras palabras, esto quiere decir que las moléculas (neutras o iónicas, radicales o no-radicales) en su estado sólido pueden organizarse ordenadamente de varias formas distintas (Figura 1). Cada estructura cristalina diferente se denomina polimorfo, que se diferencian normalmente con letras romanas o griegas, aunque no hay una convención aceptada al respecto. Polimorfos diferentes no necesariamente presentan simetría distinta.

Un ejemplo paradigmático de polimorfismo se presenta en el caso del carbono elemental, que existe en la naturaleza en una gran variedad de formas, llamadas alótropos (del griego “allos”, otros y “tropos” manera) por tratarse de un elemento. Las cuatro formas alotrópicas más conocidas del carbono elemental son el grafito, el diamante, el fullereno (C60 y sus derivados) y los nanotubos (Figura 2). A esas cuatro pueden añadirse otras formas, como los vidrios de carbono, los “nanofoam”, o el carbono amorfo. De todas las formas conocidas, el grafito es la termodinámicamente más estable, aunque la transformación diamante-grafito es extremadamente lenta (del orden de eras geológicas). En el diamante, un átomo de carbono está covalentemen-

te enlazado mediante enlaces sencillos C-C con otros cuatro átomos de carbono, formando un tetraedro. Esta red tridimensional de tetraedros unidos covalentemente convierte el diamante en el mineral más duro conocido en la naturaleza. En cambio, en el grafito los átomos de carbono están enlazados covalentemente con sólo tres átomos (tres enlaces C-C aromáticos) formando planos hexagonales, que se apilan debido a interacciones débiles (van der Waals) entre láminas, generando una estructura de laminas paralelas. El hecho de que las interacciones entre capas sean débiles permite que éstas se desplacen entre sí, lo que hace del grafito un buen lubricante, y permite su utilización como lápiz en la escritura. Por otro lado, el grafito es un buen conductor eléctrico debido a la alta deslocalización de los orbitales  $\pi$ , contrariamente al diamante, que se comporta más bien como un aislante. Fullerenos y nanotubos también tienen propiedades distintas entre sí debido a su diferente estructura. Su utilización en microelectrónica y ciencia de los materiales es actualmente objeto de estudio (por ejemplo, en almacenamiento de gases, para encapsular fármacos, en circuitos eléctricos y en células fotovoltaicas).



Figura 3: Algunos de los polimorfos del ROY.1.

¿Cuántos polimorfos es posible encontrar para un compuesto químico? Se acepta generalmente que todos los compuestos químicos pueden presentar varios polimorfos, o bien algunos son todavía desconocidos o difíciles de conseguir debido a sus condiciones de cristalización. En este sentido, se suele citar como representativo la famosa frase de McCrone<sup>2</sup> el cual afirmó que “...el número de formas conocidas para un compuesto es proporcional al tiempo y la energía empleados para estudiar dicho compuesto”. Así, uno de los compuestos con un mayor número de polimorfos caracterizados es el pigmento ROY<sup>3</sup> cuyo nombre sistemático es 5-metil-2-[(2-nitrofenil)amino]-3-tiopheno-carbonitrilo, con siete polimorfos caracterizados y dos pendientes de resolución cristalográfica (las iniciales ROY se refieren a los tres colores que presentan los cristales de polimorfos conocidos: R=red, O=orange, Y=yellow). Sin embargo, la aspirina sólo presenta 2 de sus polimorfos conocidos, el segundo de ellos objeto de detallados estudios recientemente<sup>4</sup>. Hay también casos en los que sólo se conoce un polimorfo, si bien, de acuerdo con McCrone<sup>2</sup>, ello podría ser debido a que no se ha investigado lo suficiente, bien en lo referente

a tiempo o a medios.

El fenómeno del polimorfismo no atañe únicamente cristales de un solo componente, sino también a cristales con dos componentes (co-cristales), a sales cristalinas sin hidratar y a sus formas solvatadas o hidratadas (llamados así porque el solvente, agua de cristalización, se queda atrapado en la estructura cristalina). Los polimorfos cristalinos se hallan depositados en la Base de Datos Cristalográfica de Cambridge (CSD)<sup>5</sup>, especializada en moléculas orgánicas y compuestos de coordinación, y en la equivalente para estructuras inorgánicas (ICSD)<sup>6</sup>. Para cada cristal depositado en dichas bases de datos se guarda información cristalográfica (grupo cristalográfico, parámetros de celda, coordenadas fraccionales de los átomos,...), bibliográfica (autores, revista,...), y también información extra sobre el cristal (color y hábito cristalino, temperatura a la que fue hecha la difracción del cristal,...). A veces, entre esa información también se indica el carácter de polimorfo de la estructura con respecto a otra estructura ya depositada (muchas veces, ese hecho no se indica, por lo que no es una forma sistemática de buscar polimorfos en los cristales depositados en la CSD).

### Implicaciones socio-económicas

Aunque, como ya se ha comentado, muchos compuestos de los empleados en la vida cotidiana presentan formas polimórficas, hasta el presente el campo que se ha visto más afectado por la existencia de nuevas formas cristalinas de un mismo compuesto ha sido el farmacéutico, debido a la posibilidad de patentar esos nuevos polimorfos cristalinos en algunos países (Estados Unidos, por ejemplo). Como consecuencia de ello ha habi-

do un aumento significativo del interés en la producción y caracterización de nuevos polimorfos de productos ya patentados, o en evitar dicho hecho en aquellos a patentar.

El 59% de los compuestos farmacéuticos listados en la European Pharmacopoeia (EP) presentan más de una forma cristalina (dentro de este porcentaje un 12% son solvatos y un 30% son hidratos<sup>7,8</sup>). Dichas estadísticas dan una idea de la importancia del fenómeno del polimorfismo en la industria farmacéutica. Dos polimorfos de un mismo principio activo (API= Active Pharmaceutical Ingredient) pueden presentar distinta solubilidad, fluidez, compresibilidad e higroscopicidad, y cuando ello pasa tendrá que cuidarse el proceso de manufactura y distribución del fármaco. Así, puede ocurrir que un polimorfo se transforme en otro termodinámicamente más estable en un intervalo específico de temperatura y/o presión, proceso que puede ser inhibido o catalizado por determinados excipientes. Cuando eso ocurre, además de controlar las condiciones de producción del fármaco, también se deben conseguir unas condiciones y tiempo de almacenamiento óptimos para el polimorfo deseado.

Un ejemplo donde el polimorfismo jugó un papel relevante es el trágico caso de la talidomida (n-(2,6-dioxo-3-piperidil)-ftalimida) (comercializado por Chemie Grünenthal), donde una forma cristalina del mismo compuesto es activa y la otra es dañina para el cuerpo humano. La talidomida (n-(2,6-dioxo-3-piperidil)-ftalimida) se comercializó, a principio de los años 1960, como calmante para evitar las náuseas matutinas del embarazo. Este fármaco causó miles de nacimientos de bebés afectados por una anomalía

congénita llamada focomelia, que dejaba a los niños recién nacidos sin extremidades, o con extremidades muy cortas. Se observó que este “efecto secundario” desconocido hasta entonces era debido a la presencia de una forma levógira del API que no tenía los efectos terapéuticos deseados y además producía dichos efectos adversos, contrariamente a su forma dextrógira que era la terapéuticamente activa. Desde entonces la americana FDA (Food and Drug Administration, Administración para los Alimentos y Fármacos de Estados Unidos) obliga a comercializar fármacos que presenten un solo enantiómero en el sólido comercializado y en los que también se conozcan los efectos terapéuticos de ambos enantiómeros antes de su comercialización.

Este ejemplo ilustra cómo el polimorfismo afecta las propiedades farmacológicas de los productos farmacéuticos. Otro importante campo en el que el polimorfismo ha afectado a las empresas farmacéuticas es el de la protección intelectual de sus viejos o nuevos descubrimientos. Cada vez son más frecuentes los litigios entre compañías farmacéuticas en los que se disputan ante los tribunales la legitimidad de la propiedad intelectual de un fármaco en base a la aparición de nuevos polimorfos de dicho fármaco. Como ejemplo de dicha situación basta el siguiente caso.

La compañía farmacéutica Glaxo Wellcome se enfrentó a Novopharm por la defensa de la patente de la ranitidina (hidrocloruro de ranitidina), un fármaco antiulceroso desarrollado por la empresa Glaxo en 1970<sup>1</sup>. Este fármaco era el más vendido en el mundo con unos ingresos para la Glaxo de unos 3.500 millones de dólares anuales. En octubre de 1981, Glaxo descubrió que duran-

te el proceso de producción de la ranitidina (forma-I) se formaba un nuevo polimorfo diferente del descrito en la patente de 1971, y lo patentó como la forma-II. En 1997, con la expiración de la patente de 1970 de la ranitidina, la de la forma-I, la empresa farmacéutica 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 Glaxo no podía demostrar que la forma-I de Novopharm contenía o se transformara en la forma-II de Glaxo. Eso implicó que la Novopharm y otras compañías farmacéuticas pudieran distribuir un genérico del fármaco antiulceroso, provocando la consiguiente pérdida económica a Glaxo, un ejemplo paradigmático de cómo las compañías farmacéuticas intentan utilizar la formación de nuevas formas cristalinas para extender sus patentes. El fallo del litigio se basó en reconocer las diferentes formas cristalinas de un mismo compuesto como entidades físicas distintas y con propiedades diferentes, y en evaluar cómo se transforman entre sí.

### Exploración del polimorfismo cristalino

La gran relevancia económica, arriba descrita, del fenómeno del polimorfismo ha motivado una intensa investigación, dentro de dicho campo, en las últimas décadas, buscando entender cómo y porqué se forma un polimorfo. A pesar de ello, el conocimiento que se tiene en estos momentos sobre ese campo es todavía limitado y a veces la aparición de un polimorfo está fundamentada por lo que, en inglés, se conoce como “serendipity” (casualidad)<sup>9</sup> en lugar de un diseño y/o

control humano basado en una racional exploración del espacio de las posibles formas cristalinas (el llamado espacio de las fases). Dicha exploración se hace variando las condiciones de precipitación (temperatura, disolvente, velocidad de adición de los reactivos, método de precipitación), haciendo estudios de fusión/solidificación con muestras de formas cristalinas ya precipitadas, aplicando presión a formas ya precipitadas, etc. Una vez que se ha establecido la presencia de más de una forma cristalina, se tiene que identificar la estabilidad termodinámica relativa de las diferentes formas y establecer si se trata de formas enantiotrópicas (se pueden interconvertir variando la temperatura) o monotrópicas (no hay interconversión variando la temperatura). En general, se tiene que caracterizar físicamente cada una de las formas con el mayor número posible de técnicas experimentales de estado sólido. Entre las técnicas más utilizadas se encuentran éstas: microscopía óptica, microscopía de plato caliente (HSM= hot stage microscopy), calorimetría diferencial de barrido (DSC= Differential Scanning Calorimetry), análisis termogravimétrico (TGA= Thermo-Gravimetric Analysis), espectroscopia de infrarrojo y Raman (IR= InfraRed spectroscopy), difracción de rayos X de monocristal o de polvo (SCXR= single crystal, PXRD= powder X-ray diffraction) y espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSNMR= solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy).

### Ingeniería cristalina

Complementariamente a las técnicas experimentales de estudio de cristales descrita en apartados anteriores, a partir de mediados del siglo XX se ha ido desarrollando una nueva

disciplina de la Ciencia cuyo objetivo final es el diseño y obtención controlada de cristales con propiedades específicas (buena solubilidad o tiempo de vida, alta conductividad, ferromagnetismo,...), que recibe el nombre de Ingeniería Cristalina. La Ingeniería Cristalina trata de combinar habilidades como la síntesis de las moléculas a ensamblar, la cristalización, la resolución de las estructuras cristalinas, el análisis del empaquetamiento cristalino de esas estructuras y el estudio de la relación que guarda el empaquetamiento con las propiedades específicas del cristal. En esas etapas emplea tanto técnicas experimentales como teóricas.

En el momento actual, el nivel de desarrollo de la Ingeniería Cristalina no permite un control total sobre el polimorfo a obtener, especialmente debido a un insuficiente control en la etapa de cristalización (particularmente, sobre aspectos como la nucleación y crecimiento cristalino). Sin embargo, existen exhaustivos conocimientos sobre determinación estructural (monocristal y/o polvo), relaciones estructura-propiedad, diferenciación estructural de polimorfos y transformaciones estructurales. Igualmente los conocimientos sobre la naturaleza de las interacciones intermoleculares ha progresado de forma muy importante, permitiendo la comprensión detallada de las estructuras obtenidas y el inicio de una incipiente predicción de los posibles polimorfos a obtener. En principio, mediante el control de las fuerzas intermoleculares, responsables de la cohesión del cristal, es posible organizar las moléculas con un orden predeterminado.

### **El papel de la Química Teórica en la Ingeniería de Cristales**

A fin de conseguir controlar

las fuerzas intermoleculares, primero es necesario conocer con exactitud su naturaleza. Gracias a la Química Teórica y Computacional, en el momento actual se tiene un conocimiento adecuado sobre la tipología, la naturaleza, la fuerza y la direccionalidad en la mayoría de las interacciones intermoleculares presentes en un cristal. Esos conocimientos permiten entender la estructura cristalina a un primer nivel, el cualitativo. Un enfoque cualitativo muy popular en los últimos tiempos es el del "sintón supramolecular", en el que se predice la estructura del cristal a partir de agregados supramoleculares energéticamente muy robustos que puede formar la molécula de interés. Sin embargo, es difícil hacer predicciones energéticas sobre la estructura de un polimorfo usando sólo una visión cualitativa, lo que ha llevado al uso de las técnicas cuantitativas.

Un paso más allá ha sido el desarrollo de técnicas cuantitativas de predicción de las estructuras cristalinas más estables de un compuesto molecular. Dichas técnicas se han materializado en el desarrollo de programas de cálculo para la predicción de polimorfos. Las predicciones de dichos programas reproducen razonablemente bien los resultados experimentales, lo que ha hecho interesante, para algunas industrias, su utilización como herramienta en la predicción de la probabilidad de existencia de polimorfos, de su estructura y energía. La calidad de las predicciones realizadas por dichos programas puede medirse mediante los denominados "Blind Test" ("Tests a ciegas") introducidos por el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge, y que se llevan a cabo cada dos años<sup>10, 11, 12, 13</sup>. Los diversos grupos que participan en dichos tests han de predecir las estructuras de

los polimorfos de cristales con estructuras experimentales determinadas pero aún no publicadas. De ahí el nombre de "test a ciegas". Los resultados se envían al Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge, que se encarga de comprobar cuántos cristales han sido predichos adecuadamente por cada programa. El nivel medio de aciertos en el último "test a ciegas" se acercaba al 50%, lo que habla del progreso en estas técnicas de predicción.

### **Predicción de formas cristalinas de polimorfos**

La estrategia general común en la mayoría de las aproximaciones de predicción de estructuras cristalinas es la minimización de la energía reticular del cristal, es decir, su  $\Delta H$ , una propiedad que tiene una correspondencia experimental con la entalpía de formación del cristal. Esta aproximación asume que la estructura resultante está determinada sólo por su  $\Delta H$ . La contribución entrópica al polimorfismo se considera poco importante, dado que la diferencia de entropía entre cristales de baja energía se estima que es normalmente pequeña. A menudo la predicción se complementa con un estudio estadístico de cristales reales cuyo esqueleto molecular sea similar al de la molécula estudiada, a fin de determinar similitudes en el empaquetamiento cristalino.

Usualmente, la energía de cohesión de un cristal se evalúa empleando los llamados potenciales átomo-átomo. Este modelo básico asume que la energía reticular se obtiene como suma de las interacciones de pares átomo-átomo para todos los pares no-repetidos. Usualmente cada par átomo-átomo está descrito mediante los potenciales Lennard-Jones o de Buckingham<sup>14</sup>, pero en cristales también son muy utilizados

los potenciales de Williams.<sup>15, 16, 17</sup>. Además de los tres potenciales mencionados, existe una gran variedad de potenciales que se diferencian en la expresión de las interacciones enlazantes y no enlazantes, en qué tipo de cargas utilizan, o en la inclusión o no de términos de dipolo, cuadrupolo o de multipolos de orden superior. No obstante su flexibilidad, estos potenciales están afectados por la limitación intrínseca de estar parametrizados según una observación empírica.

Una expresión más exacta de potencial es la encontrada en los potenciales GRACE<sup>18,19</sup> que utiliza energías obtenidas mediante cálculos DFT (Density Functional Theory). Aunque los potenciales GRACE son muy eficientes a la hora de predecir el cristal, su coste computacional es muy elevado. Además, los potenciales GRACE calculados para una molécula son específicos de aquella determinada molécula y no son extensibles a otras.

Un método alternativo para calcular las energías de los cristales moleculares es el método semi-clásico Pixel<sup>20, 21, 22</sup> donde la energía de interacción entre dos moléculas se expresa como la suma de las componentes de intercambio-repulsión, electrostática, inducción, transferencia de carga, y dispersión. En cada término las integrales de volumen que aparecen se sustituyen con productos sobre elementos de volumen de cada molécula, llamados pixel. La densidad en cada pixel es la suma de densidades electrónicas calculadas en el elemento de volumen a nivel ab initio. La energía de cohesión es igual a la suma de las interacciones entre pares de moléculas distintos dentro del cristal. Los potenciales pixel, además de proporcionar la energía del cristal, permiten entender cuál es la componente energética que domina en la energía de

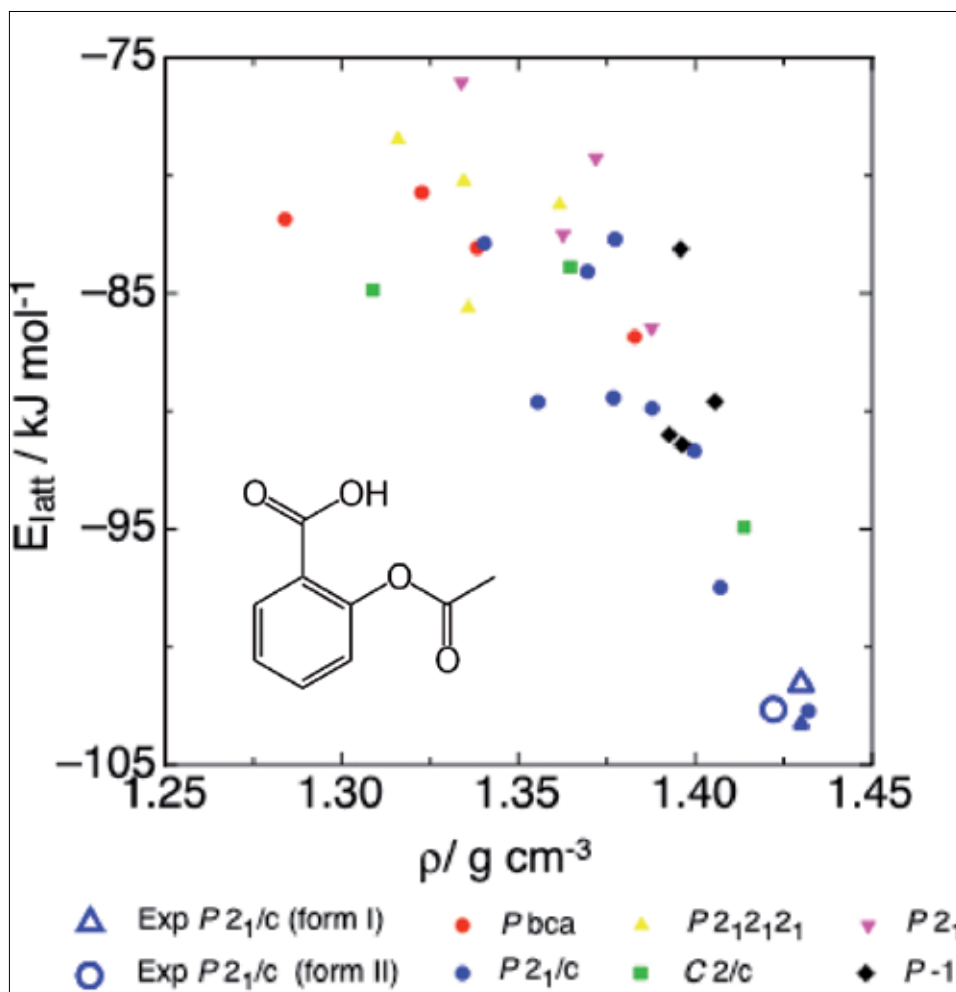


Figura 4: Distribución energética-densidad de todas las formas cristalinas calculadas en los estudios pixel para la aspirina. Los dos polimorfos experimentales también se han incluido, por comparación. Los valores para las estructuras PIXCRYPAR de la forma-I y forma-II se corresponden con los puntos marcados con  $\Delta$  y  $\bullet$ , respectivamente, situados cerca de los puntos experimentales.

cohesión, una herramienta práctica importante en el análisis de la estructura del cristal. En nuestro grupo de la Universitat de Barcelona, GEM2, hemos desarrollado un código paralelo (PIXCRYPAR) que permite predecir la estructura y energía de cristales moleculares. Lo único que se necesita para comenzar la predicción de estructuras cristalinas es la fórmula de la molécula que constituye el cristal. A partir de ahí, se calcula la densidad electrónica y se generan los polimorfos para los grupos espaciales de mayor probabilidad. Si se desea, se pueden buscar similitudes entre las estructuras predichas y las ex-

perimentales conocidas para esa molécula o para moléculas semejantes.

#### Estudio teórico del polimorfismo de la aspirina

A fin de demostrar que un programa es capaz de predecir correctamente los polimorfos de moléculas, es conveniente calcular los polimorfos de una molécula que presente varias formas cristalinas cuya estructura experimental sea conocida, y comprobar que dicha estructura es una de las teóricas predichas como más estables. Dicho estudio se ha realizado exitosamente para una variedad de cristales, representativos de la riqueza de

posibilidades normalmente encontradas. Un buen ejemplo de esos estudios es el de los polimorfos de la aspirina, que demuestra la calidad de las predicciones polimórficas hechas con el programa PIXCRYPAR, y también puede tomarse como ejemplo de un estudio teórico de polimorfismo.

Del ácido acetilsalicílico, comúnmente llamado aspirina, sólo se conocía hasta hace pocos años una forma cristalina, llamada forma-I. En 2005, Zoworotko et al.<sup>23</sup> reportaron la existencia de una nueva forma de este compuesto, forma-II, indicando que los nuevos cristales se correspondían bien con una predicción teórica an-

terior, que sugería la posible existencia de un polimorfo más estable que la forma-I de la aspirina. Desiraju y Boese<sup>24</sup> indicaron, en trabajos posteriores, que la forma-II no es un polimorfo convencional, sino que presenta dominios mezclados de la antigua forma-I y de la nueva forma-II, lo que según esos autores puede tener serias implicaciones sobre la patentabilidad de la forma-II como polimorfo independiente. Experimentalmente la forma-II se ha visto que es casi isoenergética con la forma-I, presentan el mismo grupo espacial y los parámetros de celda son muy similares.

La predicción del polimorfismo de la aspirina empleando los potenciales pixel para algunos de los grupos cristalográficos más usuales se presenta en la Figura 4 en la forma de mapa de distribución de energías. Dicho mapa indica que hay una estructura con una energía y volumen semejante al de las forma-I y otra al de las forma-II experimentales. Un análisis de las estructuras teóricas indica que la estructura más estable predicha en la Figura 4 es la forma-II. La buena calidad de la predicción pixel se puede apreciar visualmente en la Figura 5b y corroborar numéricamente calculando la desviación cuadrática entre todos los átomos equivalentes de los dos clústeres para un clúster de 15 moléculas ( $\text{RMSD}_{15}$ ), uno de la estructura experimental y otro de la teórica de la forma-II (el  $\text{RMSD}_{15}$  es de sólo 0.112 Å). La forma-I de la aspirina también aparece en el cálculo PIXCRYPAR, con una energía ligeramente inferior y una densidad ligeramente superior a las de la forma-II. La buena calidad de la predicción se puede apreciar visualmente en la Figura 5a y corroborar numéricamente calculando el  $\text{RMSD}_{15}$ , que es de sólo 0.081 Å. Tal como se aprecia en la

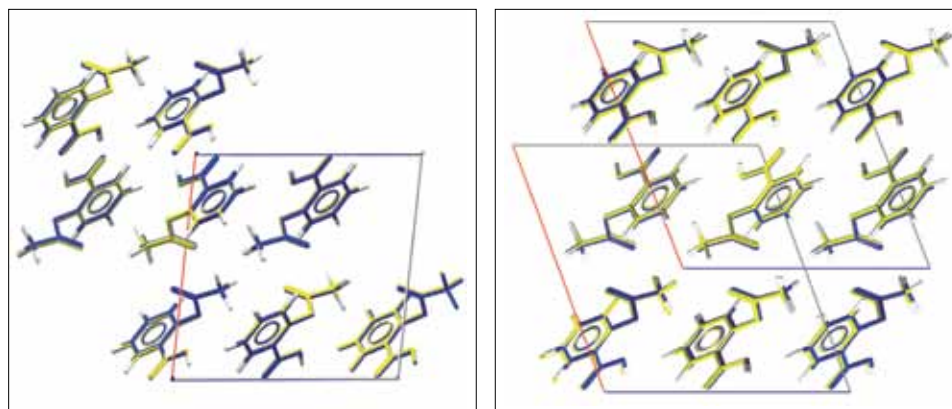


Figura 5: Superposición de la estructura predicha por el programa PIXCRYPAR y experimental de la aspirina: (a) forma-I, (b) forma-II.

Figura 6, los dos polimorfos difieren en pequeños cambios estructurales: las dos capas superiores (unidas entre sí por enlaces O-H...O formando un sintón supramolecular  $R_2^2(8)$ ) son idénticas, mientras que en la tercera (unida a la segunda por enlaces C-H...O, que forman un sintón supramolecular  $R_2^2(8)$ ) varía la orientación relativa de las moléculas. El hecho de ser capaz de encontrar polimorfos con tan pequeña diferencia demuestra la calidad del programa de predicción de polimorfos.

### Conclusiones

Actualmente se está trabajando en mejorar la fiabilidad de dichas predicciones teóricas y aumentar el control experimental de las etapas de nucleación y crecimiento cristalino. Ello permitiría mejorar el con-

trol sobre el polimorfo obtenido, es decir, hacer un diseño cristalino. En otras palabras, hacer Ingeniería de Cristales.

Predecir cuales son las estructuras más probables que puede adquirir un cristal puede servir de guía para el trabajo experimental, acortando los tiempos y los costes de búsqueda experimental de polimorfos. Incluso se podría llegar a descartar esta búsqueda si teóricamente no se predicen polimorfos alternativos al de referencia que presenten propiedades de interés. También se puede usar la información teórica sobre los polimorfos posibles para diseñar nuevos materiales con una determinada propiedad. Por último, la sinergia entre la predicción teórica y el análisis experimental del cristal puede ayudar a resolver estructuras cristalinas

dudosas o de las que se tienen unos datos pobres. Todo ello puede ayudar a reducir el coste de buscar formas cristalinas con propiedades tecnológicas deseadas a las industrias que trabajan con materiales cristalinos que presentan propiedades específicas.

### Referencias

- (1) Bernstein, J. Polymorphism in Molecular Crystals; International Union of Crystallography Monographs on Crystallography; Clarendon Press: Oxford, 2002.
- (2) McCrone, W. C. In Physics and Chemistry of the Organic Solid State; Fox, D.; Labes, M.; Weissberger, M. M.; Interscience: New York, 1965; pp. 726-727.
- (3) Chen, S.; Guzei, I. A.; Yu, L. Journal of the American Chemical Society. 2005, 127, 9881-9885.
- (4) Bond, A. D.; Boese, R.; Desiraju, G. R. Angewandte Chemie-International Edition. 2007, 46, 615-617.
- (5) Allen, F. H. Acta Crystallographica Section B - Structural Science. 2002, 58, 380-388.
- (6) Belsky, A.; Hellenbrandt, M.; Karen, V. L.; Luksch, P. Acta Cryst. B 2002., 58, 364-369.
- (7) Griesser, U. J.; Burger, A. Statistical aspect of

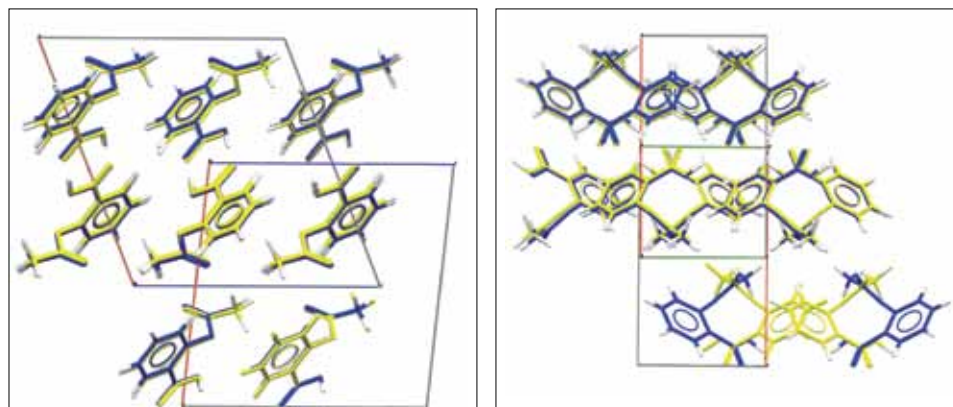


Figura 6: Superposición de la forma-I y forma-II de la aspirina predicha por el programa PIXCRYPAR: (a) vista a lo largo del eje cristalográfico b; (b) vista perpendicular a la anterior, eje c.

the occurrence of crystal forms among organic

drug substances.; Conference Proceedings of XVIII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography; Glasgow, Scotland.

- (8) Braun, D.; Griesser, U. J. Incidence of different types of crystalline forms in pharmaceuticals.; Conference Proceedings of Innovation in Crystal Polymorphism/ Workshop; Bologna, Italy, 2008.
- (9) Braga, D.; Grepioni, F. Chemical Communications. 2005, 3635-3645.
- (10) Motherwell, W. D.; Ammon, H. L.; Dunitz, J. D.; Dzyabchenko, A.; Erk, P.; Gavezzotti, A.; Hofmann, D. W.; Leusen, F. J.; Lommerse, J. P.; Mooij, W. T.; Price, S. L.; Scheraga, H.; Schweizer, B.; Schmidt, M. U.; van Eijck, B. P.; Verwer, P.; Williams, D. E. Acta Crystallographica Section B - Structural Science. 2002, 58, 647-661.
- (11) Lommerse, J. P.; Motherwell, W. D.; Ammon, H. L.; Dunitz, J. D.; Gavezzotti, A.; Hofmann, D. W.; Leusen, F. J.; Mooij, W. T.; Price, S. L.; Schweizer, B.; Schmidt, M. U.; van Eijck, B. P.; Verwer, P.; Williams, D. E. Acta Crystallographica Section B - Structural Science. 2000, 56, 697-714.
- (12) Day, G. M.; Motherwell, W. D.; Ammon, H. L.; Boerrigter, S. X.; Della Valle, R. G.; Venuti, E.; Dzyabchenko, A.; Dunitz, J. D.; Schweizer, B.; van Eijck, B. P.; Erk, P.; Facelli, J. C.; Bazterra, V. E.; Ferraro, M. B.; Hofmann, D. W.; Leusen, F. J.; Liang, C.; Pantelides, C. C.; Karamertzanis, P. G.; Price, S. L.; Lewis, T. C.; Nowell, H.; Torrisi, A.; Scheraga, H. A.; Armatova, Y. A.; Schmidt, M. U.; Verwer, P. Acta Crystallographica Section B - Structural Science. 2005, 61, 511-527.
- (13) Day, G.; Cooper, T. G.; Cruz-Cabeza, A. J.; Hejczyk, K. E.; Ammon, H. L.; Boerrigter, S. X.; Tan, J. S.; Della Valle, R. G.; Venuti, E.; Jose, J.; Gadre, S. R.; Desiraju, G. R.; Thakur, T. S.; van Eijck, B. P.; Facelli, J. C.; Bazterra, V. E.; Ferraro, M. B.; Hofmann, D. W.; Neumann, M. A.; Leusen, F. J.; Kendrick, J.; Price, S. L.; Misquitta, A. J.; Karamertzanis, P. G.; Welch, G. W.; Scheraga, H. A.; Armatova, Y. A.; Schmidt, M. U.; Van De Streek, J.; Wolf, A. K.; Schweizer, B. Acta Crystallographica Section B-Structural Science. 2009, 65, 107-125.
- (14) Buckingham, A. D. Advances in Chemical Physics. 1967, 12, 107-143.
- (15) Williams, D. E. Journal of Computational Chemistry. 1994, 15, 719-732.
- (16) Williams, D. E. In Reviews in Computational Chemistry; Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B.; VCH Publishers: New York, 1991; pp. 219-271.
- (17) Williams, D. E. Journal of Computational Chemistry. 2001, 22, 1-20.
- (18) Neumann, M. 2007. www.avmatsim.eu
- (19) Neumann, M. A. Journal of Physical Chemistry B. 2008, 112, 9810-9829.
- (20) Gavezzotti, A. CrystEngComm. 2003, 5, 429-438.
- (21) Gavezzotti, A. CrystEngComm. 2003, 5, 439-446.
- (22) Gavezzotti, A. Journal of Chemical Theory and Computation. 2005, 1, 834-840.
- (23) Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Oliveira, M.; Peterson, M. L.; Zaworotko, M. J. Journal of the American Chemical Society. 2005, 127, 16802-16803.