

Desapareciendo cristales (P

José Manuel Cruz y Thomas Buhse

El Dr. José Manuel Cruz Martínez obtuvo su Doctorado en Ciencias en la Universidad Autónoma del Estado de Morelos; actualmente es académico en Facultad de Ciencias en Física y Matemáticas de la Universidad Autónoma de Chiapas. El Dr. Thomas Buhse obtuvo su Doctorado en Química en la Universität Bremen de Alemania y actualmente es miembro del Centro de Investigaciones Químicas – II-CBA de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

Los cristales son una clase especial de material sólido donde los átomos, moléculas o iones se agrupan formando un patrón altamente ordenado y repetitivo. En la naturaleza podemos encontrar muchos cristales, algunos de ellos se pueden formar muy rápido. Por ejemplo, los copos de nieve se pueden formar solo con la baja temperatura del invierno, mientras que otros requieren de mucho tiempo y condiciones especiales para formarse y crecer, como los cristales de cuarzo o los diamantes. Es frecuente ver anuncios comerciales donde mencionan que “los diamantes son para siempre” pero ¿los diamantes son realmente para siempre? Probablemente no, ya que la estructura de cristal cúbico del diamante es metaestable (es decir, puede cambiar a una estructura más estable), mientras que el grafito representa la forma cristalina termodinámicamente estable del carbono: estructura cristalina hexagonal. Ejemplos de este tipo de arreglos se pueden observar en la Figura 1.



Los diamantes están compuestos por átomos de carbono ordenados en una configuración llamada estructura cristalina cúbica del diamante. Esta estructura consiste en 8 átomos de carbono distribuidos en un arreglo o patrón simétrico y repetitivo. Para darnos una idea, un diamante de 6 gramos contiene más de 1023 átomos de carbono, una enorme cantidad de bloques de construcción que juntos, dan origen a esos preciosos objetos que se cree pueden durar para siempre. Sin embargo, dependiendo de las condiciones de cristalización, los átomos de carbono pueden hacer algo diferente: pueden agruparse en otro tipo de estructura llamada estructura cristalina hexagonal, que es la forma en que cristaliza el grafito, un material relativamente económico que se utiliza para lápices, lubricantes, productos electrónicos, etc. Sorprendentemente,

en nuestras condiciones diarias de temperatura y presión, el grafito es energéticamente más estable que el diamante, lo que implica que después de mucho tiempo un diamante se convertiría en grafito, modificando su estructura por la más favorable, la cristalina hexagonal. No obstante, aquellos que tengan un diamante como joya, no deberían preocuparse demasiado ya que, en este caso, con “tiempos muy largos” nos referimos a millones o incluso miles de millones de años.

LOS POLIMORFOS: ESTRUCTURAS ALTERNAS DE LOS CRISTALES

Nuestro relato sobre la desaparición de cristales comienza con la observación de que algunos elementos o compuestos químicos pueden cristalizar en dos o más formas diferentes, como ocurre con el diamante y el grafito. Este fenómeno se denomina polimorfismo y, como veremos, puede tener consecuencias dramáticas. El polimorfismo fue descubierto hace casi 200 años por el químico alemán Eilhard Mitscherlich. A los diferentes tipos de cristales de la misma sustancia se les denomina polimorfos y pueden diferir en sus propiedades físicas y químicas, por ejemplo, la dureza del diamante en comparación con la suavidad del grafito. El polimorfismo también puede presentarse en compuestos cristalinos industrializados, tal es el caso de los medicamentos. Debido a las diferencias en sus propiedades, los polimorfos podrían generar una situación en la que una forma cristalina del mismo medicamento podría ser beneficiosa mientras que la otra forma podría ser dañina o simplemente mostrar ningún efecto. Por ejemplo, un cristal podría ser más soluble que el otro,

afectando el tiempo de disolución e incluso afectando de manera drástica la vía del metabolismo farmacéutico.

La causa principal de la aparición de diferentes formas polimórficas radica en la variación de las condiciones de cristalización. Esto lleva a la pregunta: ¿Cómo se realizan las cristalizaciones en un laboratorio? En el caso de los diamantes naturales, la naturaleza lo hace en las profundidades de la Tierra, bajo altas presiones y durante períodos de tiempo extremadamente largos, mientras que en un laboratorio o en una fábrica, la cristalización a menudo se provoca intencionalmente para obtener el producto deseado de forma relativamente fácil. Muchas cristalizaciones son inducidas por la llamada siembra intencional, que es el punto crucial de nuestra historia. La siembra intencional implica la adición de una cantidad muy pequeña de cristales (una

partícula cristalina podría ser suficiente) a una disolución donde el compuesto de interés está disuelto y se espera a que cristalice. La disolución, en la que las moléculas o iones aún no están organizados, es generalmente una solución sobresaturada. La sobresaturación denota una extraña condición metaestable, en la que una solución contiene más partículas de soluto de las que pueden ser disueltas. En otras palabras, las moléculas o iones en gran concentración, que actuarán como bloques de construcción para formar los cristales, están esperando un pequeño estímulo para cristalizar y así llegar a un estado energéticamente más favorable. Este pequeño estímulo se puede conseguir agregando una pequeña pieza de cristal. La siembra intencional para provocar la cristalización también se realiza con polimorfos, donde generalmente una pequeña pieza de una forma cristalina (semilla) induce la cristalización de muchos cristales con la misma estructura cristalina de la semilla.

LA IMPORTANCIA DE LA CRISTALIZACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

No obstante, además de la siembra intencional, también existe la llamada siembra involuntaria. Esta siembra puede causar muchos dolores de cabeza y debates, incluso puede provocar el misterioso efecto de la desaparición de cristales. Se cree que la siembra involuntaria puede darse en el laboratorio, por la presencia de diminutas cantidades de un cristal que pueden caer, literalmente, en las soluciones preparadas para la cristalización, promoviendo así la formación de estructuras cristalinas no deseadas. Estas diminutas piezas contaminantes son de tamaño nanométrico, invisibles a simple vista y aún peor, pueden “infectar” todo el laboratorio o toda la fábrica. Por lo general, estos cristales no deseados que se encuentran en cantidades muy pequeñas y esparcidos en el laboratorio, se clasifican como contaminantes de naturaleza desconocida debido a que permanecen sin ser detectados, incluso por instrumentos analíticos sofisticados. Los expertos en cristalización comparten la observación común de que, cuando un compuesto se prepara por primera vez en un laboratorio, a menudo es relativamente difícil lograr su cristalización. Sin embargo, una vez que se ha obtenido el compuesto en estado cristalino, la cristalización se vuelve mucho más sencilla. Esta observación podría deberse a la presencia de diminutos pedazos invisibles a simple vista, del cristal obtenido en el laboratorio. Veremos que, en el caso de polimorfos, esta “infección” (utilizando la descripción obvia de un virus) del laboratorio puede tener tremendas consecuencias. Pongámonos como ejemplo el caso del Ritonavir, un compuesto antiviral comercializado como Norvid® desde 1996. Este medicamento viene en una presentación de cápsulas de gel semisólidas usadas para el tratamiento de pacientes con VIH. Curiosamente, el Ritonavir fue considerado durante esta pandemia, en combinación con el Lopinavir, como un posible medicamento para casos graves de pacientes con COVID-19. Sin embargo, después de estudios extensos, la OMS clasificó al Ritonavir como un tratamiento problemem-

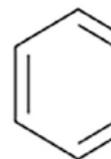


FIGURA 2. ESTR

te ineficaz para SARS-CoV-2. Volviendo a la aparecer los cri Norvid® es m puede cristaliz es decir, en do nos que muestr cativamente di la etapa de desa cialización en las dos formas fo 1). Dos años evento complet polimorfo del menos soluble (cipitó repentin; semisólido, lo c cumpliera las p rias. Se descon forma cristalin 2). Estudios p polimorfo 2, ti tivamente men lizado, el poli verdadero mis cristales. Resul do para su vent en todos los lab con el Polimor producir al poli

FIGURA 1. ILUSTRACIÓN en 2-D de dos arreglos cristalinos muy ordenados. Izquierda: arreglo hexagonal; derecha: arreglo cuadrado.

ESTA PUBLICACIÓN FUE REVISADA POR EL COMITÉ EDITORIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS DE MORELOS

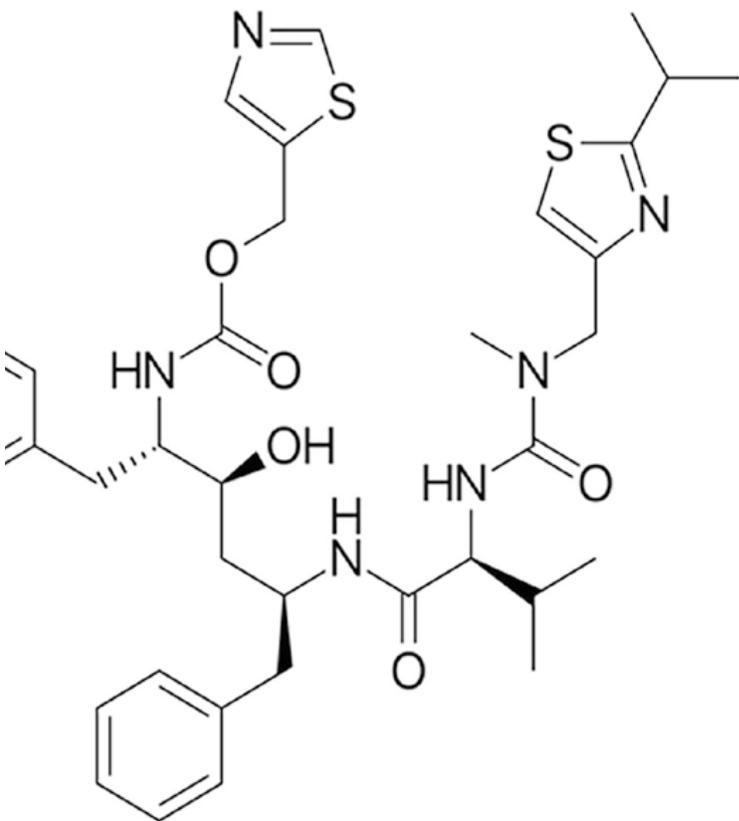
Para actividades recientes de la academia y artículos anteriores puede consultar: www.acmor.org.mx
¿Comentarios y sugerencias?, ¿Preguntas sobre temas científicos? CONTACTANOS: editorial@acmor.org.mx

Referencias

J. D. Dunitz, J. Bernstein, Disappearing Polymorphs. A D. K. Bučar et al., Disappearing Polymorphs Revisited. A. Whiteside, Ritonavir. *Chemistry World*, 24/04/2020 S. Aldridge, The shape shifters. *Chemistry World*, 28/ D. Lowe, Perverse Polymorphism. *Chemical News*, 26,



rimera Parte)



UCTURA molecular de Ritonavir, un derivado del aminoácido L-valina. Estas moléculas pueden formar dos estructuras cristalinas diferentes.

el tratamiento del coronavirus

historia de cómo pueden des-istales, el caso del Ritonavir o uy interesante. Este fármaco, ar en dos formas polimórficas, s distintos empaques cristali-an propiedades físicas signifi-ferentes. Sin embargo, durante rrollo del fármaco y su comer-1996, solo se conocía una de (a la que llamaremos polimor-; después, en 1998, ocurrió un tamente inesperado: un nuevo Ritonavir significativamente que el polimorfo original, pre-amente en las cápsulas de gel que provocó que el fármaco no ruebas de disolución obligato-ocoe de dónde vino esta nueva a (que llamaremos, polimorfo xteriores demostraron que el ene una solubilidad significa-ior que el fármaco comercia-morfo 1. Ahora llegamos al terio: La desaparición de los lta que el polimorfo 1, deseata fue imposible de reproducir oratorios en los que se trabajó fo 2. Cualquier intento de re-morfo 1, no logró recuperar la

lizarlo. Cabe mencionar que tratar de reproducir la cristalización del polimorfo 1, significó una gran inversión de dinero y mano de obra. En otras palabras, el medio ambiente había sido infectado permanentemente por la nueva forma polimórfica y eso condujo a la aniquilación de la forma polimórfica original. Incluso se especuló que, la primera evidencia de la conversión del polimorfo 1 en el polimorfo 2, se dio simplemente por la presencia de alguien en el laboratorio que había estado antes expuesto al polimorfo 2. Como resultado de dichos eventos, el Ritonavir tuvo que ser retirado temporalmente del mercado y la producción tuvo que pararse, dejando a miles de pacientes con VIH sin el medicamento y a la empresa productora Abbott Laboratories, con una pérdida estimada en 250 millones de dólares. Cuando esto sucede, cuando repentinamente la forma del cristal original no se puede reproducir, se genera la impresión de que algo sobrenatural está ocurriendo. Sin embargo, la ciencia nos ayuda a resolver estos misterios.

LA CIENCIA AL RESCATE

La clave para explicar el efecto de la desaparición de los cristales, radica en la interacción entre la estabilidad termodinámica y la estabilidad cinética de dichos cristales. En nuestro caso, la estabilidad termodinámica se refiere al estado polimórfico energéticamente más favorable, que corresponde al polimorfo 2 del Ritonavir, así como el grafito es termodinámicamente más estable que el diamante. Sin embargo, la estabilidad termodinámica es solo un factor, el otro es la estabilidad cinética, relacionada con el tiempo que tarda el cristal en encontrar su estado termodinámico más estable, ya que generalmente se debe superar un obstáculo energético para cambiar de una estructura cristalina menos estable a una más estable. Por lo tanto, una estructura termodinámica menos estable como el caso del polimorfo 1, puede ser cinéticamente estable durante años, pero una vez que aparece la forma termodinámicamente más estable, ya

no hay vuelta atrás. Bajo condiciones normales, el grafito nunca se transformaría, espontáneamente, en un diamante. El polimorfo 2, la forma termodinámicamente más estable del Ritonavir, comenzó a “infectar” los laboratorios y se extendió por varios países donde se producía el fármaco, sin dar al polimorfo 1 ninguna posibilidad de reaparecer.

A partir de casos como el del Ritonavir surge la interrogante respecto a si algunos de los fármacos cristalinos que se venden actualmente, o aquellos que se encuentran en desarrollo, tienen formas polimórficas más estables aún sin descubrir. De hecho, se ha demostrado que el caso del Ritonavir no es el único, incluso hay predicciones basadas en modelos de estructuras cristalinas que revelaron que, entre el 15 y el 45% de todos los fármacos comercializados en forma cristalina, presentan formas termodinámicamente inestables. Esto implica que un incidente como el del Ritonavir puede volver a ocurrir, con todas las consecuencias posibles tanto para los pacientes como para la industria farmacéutica.

En la siguiente entrega de esta columna, hablaremos de otros casos interesantes de cristales y las implicaciones que pueden tener en la industria farmacéutica. También de la importancia de la reproducibilidad en la ciencia y como el pensamiento y metodología científica puede ayudarnos a resolver problemas prácticos, donde están en juego no solo la efectividad de un fármaco, sino también una gran inversión de tiempo y dinero en las industrias privadas como las farmacéuticas.

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.



FIGURA 3. CÁPSULAS de Ritonavir comercializadas como Norvir® por la farmacéutica Abbott Laboratories. La producción de este medicamento tuvo que interrumpirse temporalmente (afectando a pacientes con VIH), debido a la desaparición del polimorfo original y a la aparición de otro polimorfo ya establecida manera fácil y única, de crista-

cc. Chem. Res. 1995, 28, 193–200.
. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 6972–6993.
)
03/2007.
/11/2019.

B. Cao et al., A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. New Engl. J. Med. 2020, 382, 1787–1799.
OMS (Comunicado de prensa), 04/07/2020.
M. A. Neumann, J. van de Streek, How many ritonavir cases are there still out there? Faraday Discuss. 2018, 211, 441– 458.