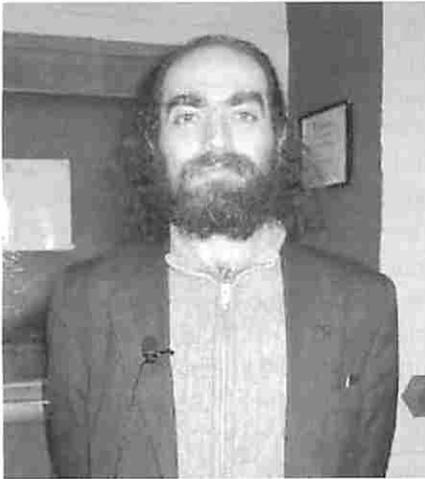


de la conjetura de Poincaré siguiendo los artículos de Perelman en el *Asian Journal of Mathematics* (¡más de 300 páginas!: [CZ]), los autores califican su avance como ¡el más importante llevado a cabo por la matemática moderna china! Otros piensan que estos autores se atribuyen méritos que no les corresponden (ver el título de la referencia [CZ]).

De lo que no cabe duda es que uno de los momentos más importantes del pasado ICM 2006 fue cuando John W. Morgan, encargado de dar una de las conferencias plenarias del congreso sobre los avances en la conjetura de Poincaré, pronunció la frase: «*Grigory Perelman has solved the Poincaré Conjecture*» ([M]).



Grisha Perelman.

BIBLIOGRAFÍA

[BP] Boileau, Michel; Leeb, Bernhard; Porti, Joan. Geometrization of 3-dimensional orbifolds. *Ann. of Math.* **162** (2) no. 1 (2005), 195-290.

- [CZ] Cao, Huai-Dong; Zhu, Xi-Ping. A complete proof of the Poincaré and geometrization conjectures-application of the Hamilton-Perelman theory of the Ricci flow. *Asian J. Math.* **10** (2006), no. 2, 165-492.
- [E] Euler, Leonard. «Solutio problematis ad Geometriam Situs pertinentis, Commentarii Academiae Scientiarum Imperialis Petropolitanae», **8**, 1736, 128-140.
- [F] Freedman, Michael Hartley. The topology of four-dimensional manifolds. *J. Differential Geom.*, **17** (1982), no. 3, 357-453.
- [H] Hamilton, Richard S. Non-singular solutions of the Ricci flow on three-manifolds. *Comm. Anal. Geom.*, **7** (1999), no. 4, 695-729.
- [L] Lott, John. The work of Grigory Perelman, Proceedings of the International Congress of Mathematicians, Madrid, Spain, 2006. Volumen I, 66-76.
- [M] Morgan, John W. The Poincaré Conjecture, Proceedings of the International Congress of Mathematicians, Madrid, Spain, 2006. Volumen I, 711-736.
- [Pe1] Perelman, Grisha. The entropy formula for the Ricci flow and its geometric applications, Preprint 2002, arXiv:math.DG/0211159.
- [Pe2] Perelman, Grisha. Ricci flow with surgery on three-manifolds, Preprint 2003, arXiv:math.DG/0303109.
- [Pe3] Perelman, Grisha. Finite extinction time for the solutions to the Ricci flow on certain three-manifolds, Preprint 2003, arXiv:math.DG/0307245.
- [Po] Poincaré, Henri. Cinquième complément à l'analysis situs, *Rend. Circ. Math. Palermo* **18** (1904), 45-110.
- [S] Smale, Stephen. Generalized Poincaré's conjecture in dimensions greater than four. *Ann. of Math.*, **74** (2), 1961, 391-406.
- [T] Thurston, William P. Three-dimensional manifolds, Kleinian groups and hyperbolic geometry. *Bull. Amer. Math. Soc. (N.S.)*, **6** (1982), no. 3, 357-381.

Antonio F. Costa González
Dpto. de Matemáticas Fundamentales

Química

Polimorfismo: diamante, hielo, fármacos y chocolate

La palabra *polimorfismo* proviene del griego (polu, j = mucho, numeroso, morf, -hj = forma, figura) y significa muchas formas. La primera aparición del término data de 1965, en relación con la diversidad en el mundo de la moda, desde entonces se ha empezado a utilizar en campos tan diversos como en biología, en química e incluso en lenguajes de programación para definir diferentes realidades.

En biología, el polimorfismo se refiere a un polimorfismo genético, es decir, los diferentes alelos de un gen entre una población normalmente expresados como diferentes fenotipos, por ejemplo, el color de la piel es un polimorfismo.

En el lenguaje de programación un objeto polimórfico es una entidad, como una variable o un objeto de un subprograma, a la que se permite tener valores de diferentes tipos en el curso de la ejecución.

En química, el polimorfismo es relativo a la ciencia de los materiales y a la química orgánica y se define como la capacidad de una especie química para existir en más de una forma o estructura cristalina.

En el estado cristalino, las moléculas presentan un alto orden estructural, dando lugar a la celdilla unidad, que puede ser monoclinica, triclinica, tetragonal, hexagonal, romboidal, ortorrómbica y cúbica, la repetición de la celdilla unidad en las tres direcciones da lugar a la for-

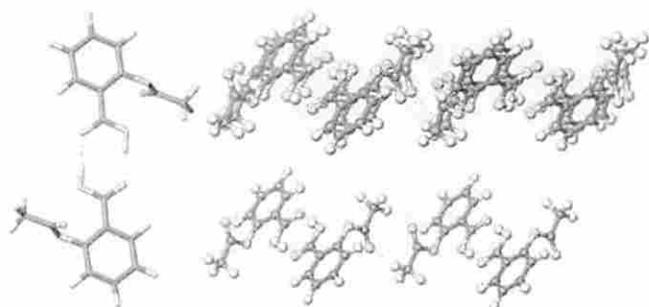


Figura 1. Formas polimórficas de la aspirina o ácido acetilsalicílico.

ma macroscópica del cristal, que es lo que llamamos hábito cristalino, que puede ser acicular, cúbico...

La palabra *hábito* proviene del latín y se refiere al modo de crecimiento, que define la forma externa de un cristal; es importante reseñar que las diferencias en el hábito de un cristal no reflejan necesariamente la existencia de polimorfos, el hábito de un cristal está muy influenciado por el entorno y un mismo polimorfo puede cristalizar en dos hábitos diferentes.

Cada polimorfo posee propiedades físico-químicas que en algunos casos pueden variar notablemente, como la solubilidad, la densidad, la dureza del cristal, el punto de fusión, la forma y el color.

Un caso clásico de polimorfismo, que viene reflejado en numerosos libros de texto, es el del carbono que puede existir en forma de grafito o de diamante y también como nanotubo y fullereno; a esta forma de polimorfismo constituida por un único elemento se le denomina *alotropía*.

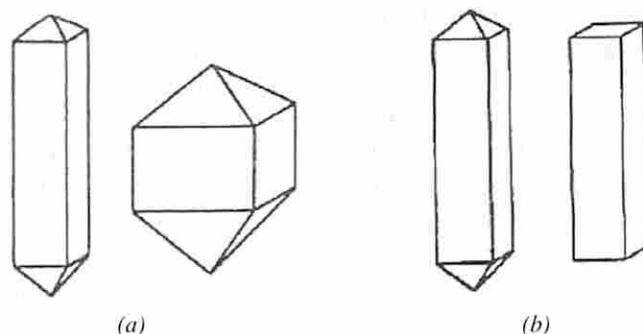
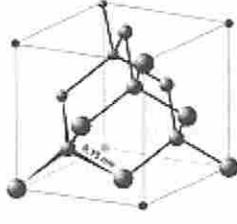
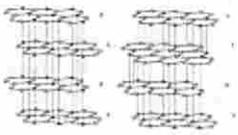
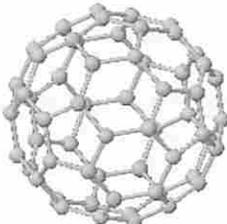
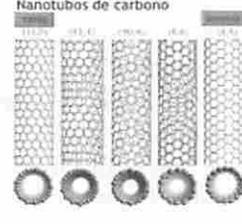


Figura 2. a) Cristales de idéntica morfología y diferente hábito; b) Cristales de diferente morfología y mismo hábito.

Los diferentes alótropos del carbono presentan propiedades físicas y químicas muy diferentes tales como el color, que en el caso del grafito es negro y contrasta con el diamante que es incoloro, la dureza muy alta para el diamante y no así para el grafito, la conductividad eléctrica, etc., en la Tabla 1 vienen reflejadas algunas de ellas.

Otro caso curioso es el del hielo que posee varios polimorfos de los cuales solamente el hielo I es el que se encuentra en nuestro planeta y es el único que puede flotar en agua líquida debido a que posee una estructura hexagonal tridimensional donde las moléculas están espaciadas, los demás polimorfos que reciben el nombre de hielo II, hielo III y sucesivamente hasta hielo VII, se forman a una presión cada vez más elevada y son más densos que el agua. Así, el hielo I se transforma en hielo II a 2 kbar, presiones que nunca se alcanzan en la Tierra donde se ha calculado que la presión de la base antártica es de 0,5 kbar.

Tabla 1. Propiedades físicas y químicas de los alótropos del carbono.

Propiedades	Diamante	Grafito	C ₆₀	nanotubos
Color	Incoloro	Negro	Negro	Negro
Densidad (g cm ⁻³)	3,515	1,9-2,3	1,69	1,33 - 1,4
Dureza en la escala de Mohs	10	1-2	1-2	1-2
Punto de fusión (°C)	3550	3652-3697	≥ 800 sublima	Similar a grafito
Conductividad eléctrica	Aislante	Conductor	Semiconductor	De conductor a semiconductor
Hibridación	sp ³ -tetraédrica	sp ² -trigonal plana	sp ² -trigonal plana	sp ² -trigonal plana
Forma del cristal y estructura	Cúbica 	Plana 	Icosaedro truncado 	Cilíndrica Nanotubos de carbono 

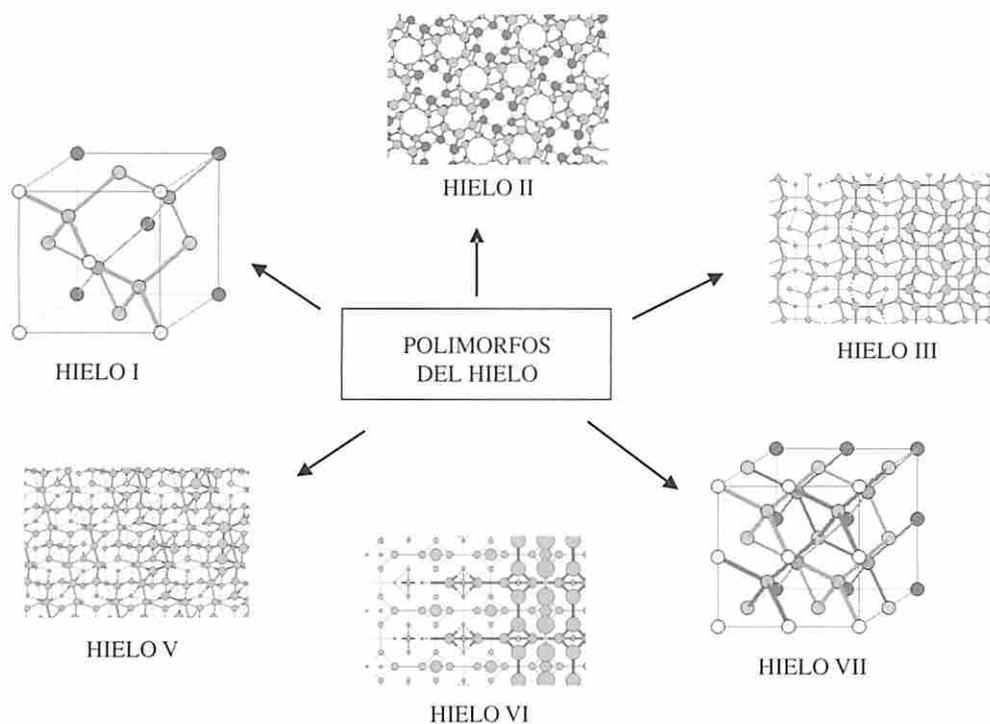


Figura 3. Estructuras de los diferentes tipos de hielo (el hielo IV es una forma metaestable de transición, entre el hielo III y hielo V, difícil de aislar).

En otros puntos del sistema solar donde existen altas presiones, como en el interior de las lunas heladas de los planetas gigantes, a causa de la compresión causada por los materiales suprayacentes o impactos de meteoritos encontramos a los demás polimorfos del hielo. Lo común es que este hielo polimórfico no se encuentre en estado puro sino formando parte de rocas compuestas de otros minerales, su abundancia es notable en anillos de planetas y en satélites, y su estudio ha sido de gran ayuda para la investigación sobre la evolución planetaria.

SÓLIDOS AMORFOS Y PSEUDOPOLIMORFOS

Las distintas formas cristalinas bajo las cuales se presenta una determinada molécula pueden ser consecuencia del fenómeno de polimorfismo, o bien de la incorporación estequiométrica de diferentes disolventes en la red cristalina, originando los denominados solvatos, o hidratos cuando el disolvente es agua. A las formas cristalinas obtenidas por asociación de una molécula determinada con el disolvente se las conoce con el nombre de *pseudopolimorfos*.

La presencia de moléculas de agua influye en las interacciones moleculares, afectando a la energía interna (U), a la entalpía (H) y al orden cristalino o entropía (S). En definitiva, afectan a la energía libre de Gibbs (G), la actividad termodinámica, la velocidad de disolución y la estabilidad.

Los *sólidos amorfos* carecen de orden cristalino, la ausencia de energías de red estabilizantes hace que la entalpía de las formas amorfas exceda a la del estado cris-

talino, la entropía sea mayor y, por lo tanto, tengan una mayor energía libre. Como consecuencia, estos sólidos poseen una baja estabilidad y una alta reactividad, siendo hasta 1000 veces más solubles que las formas cristalinas.

SISTEMAS ENANTIOTRÓPICOS Y MONOTRÓPICOS

Conocer bien el proceso de cristalización requiere estudiar la estabilidad termodinámica y las relaciones entre las fases sólidas de un compuesto.

Cuando el cambio de una forma cristalina a otra es de carácter reversible, está asociada a un proceso endotérmico y se está en presencia de una relación *enantiotrópica*, gobernada desde el punto de vista termodinámico por las energías libres, que en condiciones normales de presión son expresadas por la ecuación de Gibbs: $\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$, para cada polimorfo. La temperatura de transición «T» es muy importante, porque es la temperatura a la cual un polimorfo se transforma en otro, en estado sólido. Si el cambio de la forma cristalina se produce en una sola dirección, es decir, de forma irreversible, estamos frente a un evento exotérmico que recibe el nombre de sistema *monotrópico*.

TÉCNICAS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE POLIMORFOS

Las técnicas más habituales para la detección de polimorfos son:

- *Difracción de rayos X*: esta técnica es muy adecuada debido a que los patrones de difracción de los diferentes polimorfos son diferentes, aunque a veces resulta difícil obtener monocristales de los diferentes polimorfos.
- *Análisis térmico*: incluye la calorimetría diferencial de barrido, termogravimetría y análisis térmico diferencial, con estas técnicas podemos determinar las transiciones de fase de los diferentes polimorfos.
- *Espectroscopía de RMN de sólidos*: se puede caracterizar y cuantificar la presencia de polimorfos debido a los diferentes desplazamientos químicos de los núcleos atómicos (^{13}C , ^{15}N , ^{31}P , etc.) presentes en su estructura.
- *Espectroscopía Raman e Infrarrojo*: esta técnica proporciona información sobre los movimientos vibracionales. Presenta el inconveniente de que puede ocurrir que en la preparación de la muestra se produzcan transformaciones polimórficas.
- *Métodos computacionales*: mediante los cálculos computacionales de mecánica molecular, *ab initio* o de la teoría del funcional de la densidad se pueden calcular las energías y determinar las configuraciones asociadas a dichas energías.

POLIMORFISMO EN FÁRMACOS

El 80% de las sustancias activas farmacéuticas de producción industrial son compuestos orgánicos que presentan al menos dos formas polimórficas. Los polimorfos poseen comportamientos físico-químicos diferentes en propiedades de interés farmacológico como densidad, dureza, solubilidad, estabilidad térmica y, sobre todo, en la *biodisponibilidad*, hecho que puede dar lugar a variaciones importantes en la eficacia de un producto. La biodisponibilidad es la velocidad y la concentración en la que un fármaco se absorbe fisiológicamente; de esta propiedad depende que un fármaco sea activo, tóxico o inactivo.

Un ejemplo clásico es el del palmitato de cloranfenicol, fármaco con propiedades antibióticas y que se emplea también contra el raquitismo. Este compuesto tiene tres polimorfos conocidos y una forma amorfa. Estudios farmacocinéticos han indicado que el polimorfo A se absorbe a una velocidad adecuada, siendo el de uso para consumo humano, mientras que el polimorfo B es altamente biodisponible por lo que puede resultar tóxico, y el C y la forma amorfa poseen baja absorción.

También existen numerosos ejemplos de diferencia de biodisponibilidad entre formas cristalinas y amorfas y entre formas con diverso grado de hidratación, como es el caso de la ampicilina, cuya biodisponibilidad varía dependiendo si es la forma monohidratada o trihidratada.

Es necesario controlar el efecto de los diferentes factores que afectan en la aparición de un polimorfo u otro, debido a que en algunas ocasiones durante el proceso de manufacturación de un fármaco (producción, distribu-

Tabla 2. *Fármacos con capacidad polimórfica o pseudopolimórfica.*

Fármacos con capacidad polimórfica o pseudopolimórfica	
Acetazolamida	Difenilhidantoína
Ampicilina	Efedrina
Acido acetyl salicílico	Famotidina
Benzocaína	Hidrocloruro de Ranitidina
Biotina	Ibuprofeno
Cafeína	Morfina
Carbamazepina	Nicotinamida
Colesterol	Norfloxacina
Cimetidina	Omeprazol
Codeína	Palmitato de Cloranfenicol
Diazepam	Penicilina G
Diclofenaco	Piroxicam
Digoxina	Sulfatiazol

ción, almacenaje, molienda, secado) aparecen variaciones polimórficas no deseadas, ya que los polimorfos pueden transformarse en otro que sea más estable en un rango de temperatura y presión específica.

Se pueden citar al respecto ejemplos muy conocidos como el caso Abbott en 1998, en el que dicha empresa tuvo que retirar del mercado el Ritonavir (Norvir®), un inhibidor de la proteasa del HIV, porque durante el proceso de manufacturación se produjo otra forma cristalina del compuesto, diferente de la que se había utilizado en los ensayos biológicos y que afectaba la disolución de la cápsula semisólida, viéndose obligada a ofrecer este fármaco en forma líquida hasta que pudo ser reformulado.

Debido a que cada polimorfo posee propiedades farmacológicas diferentes se puede considerar como un fármaco independiente cuya patente se debe proteger.

Un caso muy comentado fue el del hidrocloruro de ranitidina, más conocido como Zantac®, un antiulceroso producido desde los años 70 por la empresa Glaxo-

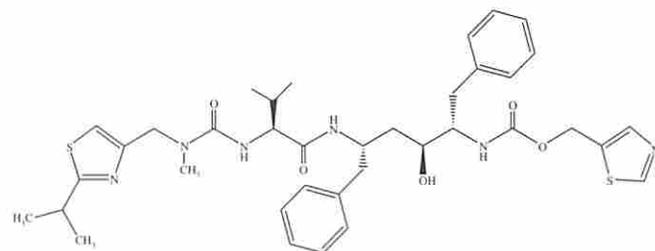


Figura 4. *Formula molecular del Norvir®.*

SmithKline. Glaxo, en su primera patente, defendía el proceso de síntesis y obtención industrial de uno de los polimorfos del hidrocloreto de ranitidina (Forma I), pero en 1981 se dio cuenta de que durante el proceso de secado del fármaco se formaba otro polimorfo más estable (Forma II) que patentó a los dos años de este hallazgo; a mediados de los 90 la patente del primer polimorfo expiró y laboratorios farmacéuticos como Novopharm se pusieron a sintetizar el genérico, ya que el Zantac® generaba 10 millones de dólares diarios de ventas. Glaxo llevó a Novopharm a los tribunales argumentando que la patente del segundo polimorfo no había expirado y que tenían los derechos sobre el segundo polimorfo, y centró el caso sobre la imposibilidad de cristalización del primer polimorfo sin la aparición de pequeñas cantidades de la Forma II, de la que Glaxo tenía la patente, lo que retrasó notablemente el proceso; finalmente los tribunales fallaron a favor de Novopharm, considerando las pequeñas cantidades de Forma II como impurezas, pero el proceso sentó precedente para que las grandes empresas farmacéuticas protejan con patentes todos los polimorfos de un posible fármaco.

PREDICCIONES POLIMÓRFICAS

En 1965, McCrone aseveró que «el número de polimorfos de un determinado compuesto es proporcional al tiempo que se dedique a su investigación». Debido a su importancia, se han hecho muchos esfuerzos en el desarrollo de técnicas para la detección de polimorfos así como en el estudio de los mismos. Se ha pasado de las tediosas recristalizaciones en el laboratorio, variando temperaturas o disolventes a predicciones mediante técnicas computacionales muy sofisticadas utilizando cálculos largos y dificultosos, como el método Montecarlo, el de mínimos cuadrados no lineales y otros que permiten predecir las estructuras moleculares y cristalinas de los diferentes polimorfos.

Aunque también ha habido intentos curiosos de obtención de polimorfos como el de Myerson en 2002, en el que se realiza un trabajo sobre polimorfos de la glicina, obteniéndolos mediante diferentes pulsos de luz infrarroja. Otros experimentos fueron los de Wards, que demostró la selectividad de diversos polimorfos confinándolos en una cavidad nanoscópica, o los de Yu que consiguió la nucleación de un polimorfo del manitol sobre la superficie de otro polimorfo.

Pero no solamente ha habido un desarrollo en las técnicas de detección y obtención de polimorfos, también el término *polimorfismo* ha sufrido una evolución durante estos años y ha dado lugar a otros para explicar fenómenos relativos al mismo, tal es el caso del *pseudopolimorfismo* que, como hemos visto anteriormente, explica la formación de solvatos e hidratos, la *desmotropía* que explica la cristalización de dos tautómeros en redes cristalinas diferentes (de este fenómeno se conocen pocos casos, un ejemplo es el Irbesartan, un fármaco antihi-

pertensivo), y el *polimorfismo tautomérico* que define formas cristalinas con diferentes proporciones de tautómeros (tal es el caso del Omeprazol, fármaco utilizado como protector estomacal).

EL CURIOSO CASO DEL CHOCOLATE

El chocolate se obtiene a partir de las semillas del arbusto del cacao (*Theobromacacao*). Las semillas sufren un proceso de fermentado, tostado, descascarillado, pulverizado y prensado. El cacao es el residuo seco que se separa de la grasa, conocida como manteca de cacao, durante el proceso de *prensado*.

Si el cacao pulverizado y la manteca de cacao se calientan hasta el punto de licuefacción, y se enfrían en un proceso de *templado*, en lugar de prensarse, el producto resultante recibe el nombre de chocolate. Casi siempre se añade azúcar a la mezcla ya que el chocolate puro es demasiado amargo para la mayoría de la gente.

La manteca de cacao determina las propiedades físicas del chocolate, debido a que puede cristalizar en seis polimorfos diferentes, I a VI, de acuerdo con el orden de sus puntos de fusión. El polimorfo V es el de mejor calidad para el consumo humano, ya que funde a 37°C, (temperatura corporal); las otras formas son pegajosas y espesas para el paladar o están asociadas con el «fat bloom» o película blanca que se forma en el chocolate cuando cristaliza mal o se guarda en malas condiciones (Figura 5). Aunque la forma V es la que mejor sabe, el polimorfo VI es el más estable, por lo que el chocolate debe ser consumido rápidamente y almacenarse en lugares frescos y oscuros antes de que evolucione hacia éste último.

Los científicos de la industria alimentaria han desarrollado algunas técnicas para conseguir que el chocolate solidifique en el polimorfo V. Una de las técnicas más interesantes es hacer una radiografía del chocolate y ver la configuración de las moléculas en la red sólida para compararla con patrones. Se ensayan diferentes regímenes de calentamiento, enfriamiento y agitación hasta dar con el proceso óptimo.



Figura 5. Tableta de chocolate en buen estado, comparada con otra que ha sufrido «fat-bloom».

BIBLIOGRAFÍA

1. Braga, D. and Orpen, A.G. (Eds.): *Crystal Engineering From Molecules and Crystals to Materials*. Kluwer Academic Publishers, 1999.
2. Bernstein, J.: *Polymorphism in molecular Crystals*. Oxford Science Publication, 2002.
3. Tiekink, E.R.T. and Vittal, J.J.: *Frontiers in Crystal Engineering*. Wiley, 2006.
4. Garetz, B.A., Malic, J. and Myerson, A.S.: *Polarization switching of crystal structure in the no photochemical light-induced nucleation of supersaturated aqueous glycine solutions*. Physical Review Letters, **89**, 175501 (2002).
5. Ha, J.-M., Wolf, J.H., Hillmyer, M.A., and Ward, M.D.: *Polymorph selectivity under Nanoscopic confinement*. J. Am. Chem. Soc., **126**, 3382-3383 (2004).
6. Yu, L.: *Nucleation of One Polymorph by Another*. J. Am. Chem. Soc., **125**, 6380-6381 (2003).
7. Bauer, M., Harris, R.K., Rao, R.C., Apperley, D.C. and Rodger, C.A.: *NMR study of desmotropy in Irbesartan, a tetrazole containing pharmaceutical compound*. J. Chem. Soc., Perkin Trans., **2**, 475-481 (1998).
8. Bhatt, P.M., Desiraju, G.R.: *Tautomeric Polymorphism in Omeprazole*. Chem. Commun., 2057-2059 (2007).
9. Knapman, K.: *Polymorphic predictions*. Modern Drug Discovery, **3**, 53-57 (2000).
10. Frier, P., Pinschower, K.: *The materials science of chocolate*. MRS Bulletin, 25-29 (2000).

M.^a Ángeles García Fernández
Dpto. de Química Orgánica y Bio-Orgánica

NOVEDADES CIENTÍFICAS

Novedades científicas en Ciencias Ambientales

PRODUCCIÓN DE UN NUEVO COMBUSTIBLE A PARTIR DE LA FRUCTOSA

La disminución de las reservas de combustibles fósiles y la creciente preocupación sobre el calentamiento global indican que es necesario encontrar a corto plazo nuevas fuentes de energía sostenibles. El etanol es el único combustible líquido renovable que se produce en grandes cantidades y aunque presenta ciertas ventajas, también tiene limitaciones debido a su bajo rendimiento energético, alta volatilidad y contaminación por la absorción del agua de la atmósfera.

En la Universidad de Wisconsin-Madison se ha desarrollado un proceso catalítico para producir un nuevo combustible líquido, el 2,5-dimetilfurano (DMF), a partir de la fructosa (carbohidrato obtenido directamente de la biomasa o por isomerización de la glucosa). Este compuesto adquiere ventajas sobre el etanol puesto que presenta un rendimiento energético superior (aproximadamente del 40%), es menos volátil y no es soluble en agua (*Nature*, **447**, 982-985, 2007).

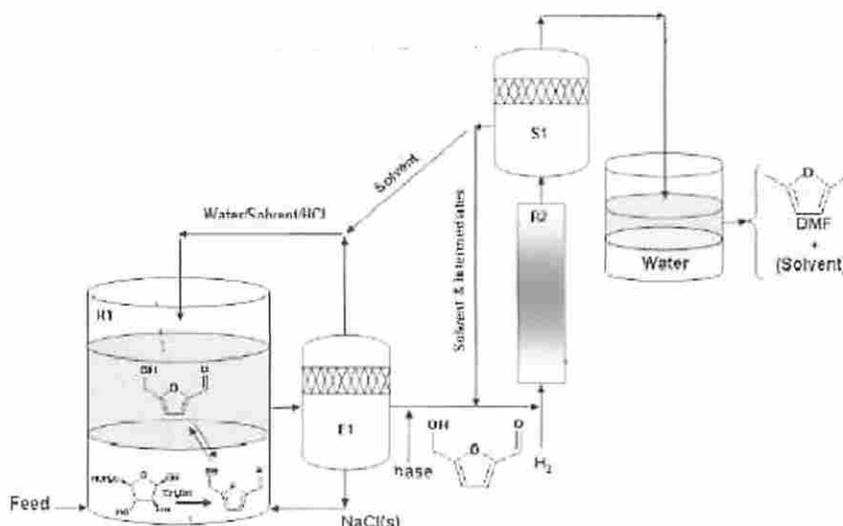


Figura 1. Representación esquemática del proceso de conversión de fructosa en 2,5-dimetilfurano (DMF).

DESCONTAMINACIÓN DE SUELOS MEDIANTE PLANTAS DE TABACO MODIFICADAS GENÉTICAMENTE

Los explosivos son compuestos orgánicos responsables de buena parte de la contaminación que sufren nuestros suelos. Históricamente, el 2,4,6-trinitrotolueno (TNT) ha sido un ex-

plosivo militar muy empleado en conflictos bélicos, quedando aún numerosos lugares altamente contaminados. En la actualidad, la contaminación con TNT también se produce en campos de entrenamiento militar y, suelos y aguas subterráneas de instalaciones dedicadas a la fabricación y almacenaje de explosivos. Este compuesto, al igual que la mayoría de los productos explosivos, es toxi-