

# Jornadas Docentes sobre Cristalografía y Crecimiento de Cristales



## Unidad 3. Crecimiento de Cristales: Conceptos generales

- ❖ Soluciones y solubilidad
- ❖ Cristales y cristalización
- ❖ Mecanismo de nucleación y crecimiento de cristales
- ❖ Métodos de crecimiento de cristales: Panorama general
- ❖ Métodos químicos de crecimiento de cristales



**LOS CRISTALES  
Y  
EL PROCESO DE  
CRISTALIZACIÓN**

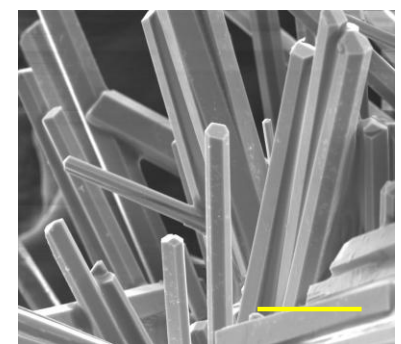
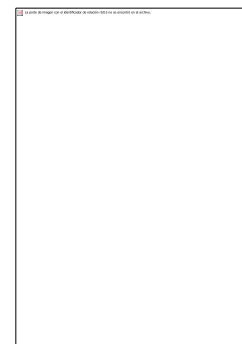
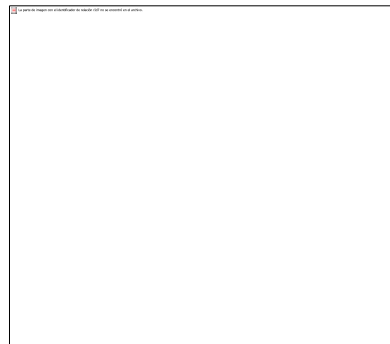
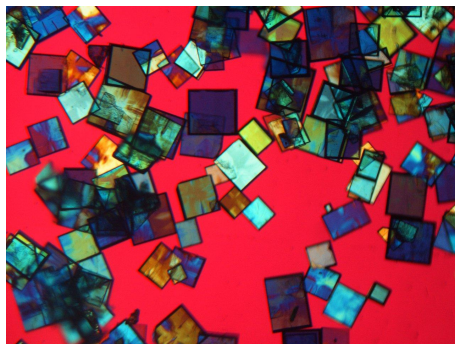
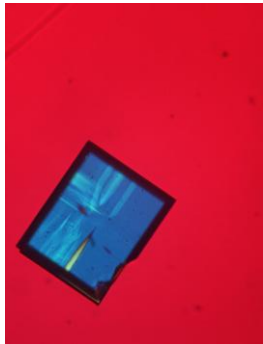
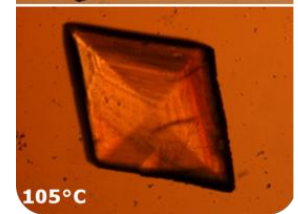
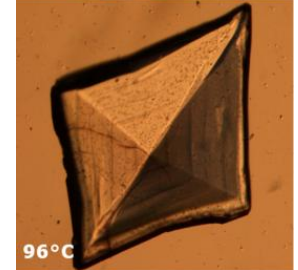
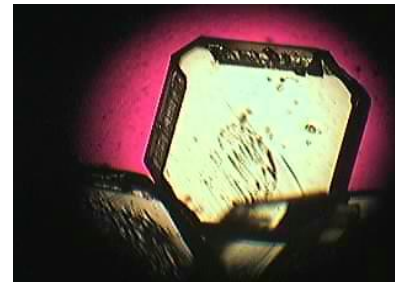
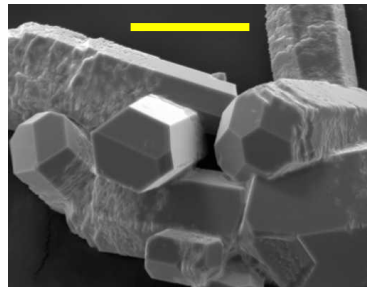
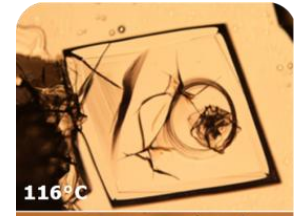
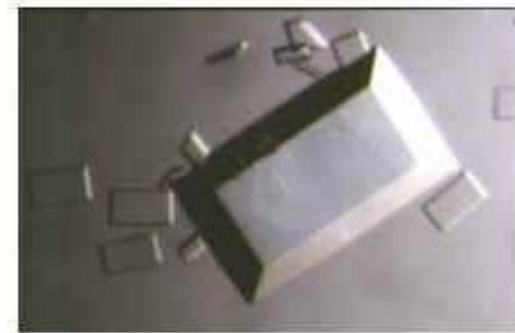
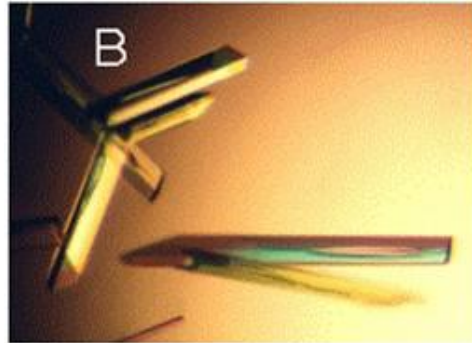


# CRISTALES NATURALES



# MONOCRISTALES OBTENIDOS EN EL LABORATORIO

## DIFERENTES HÁBITOS CRISTALINOS





# CRISTALIZACIÓN

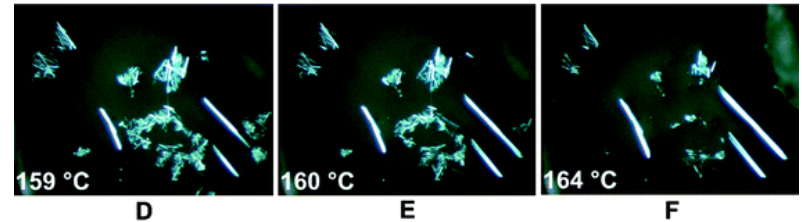
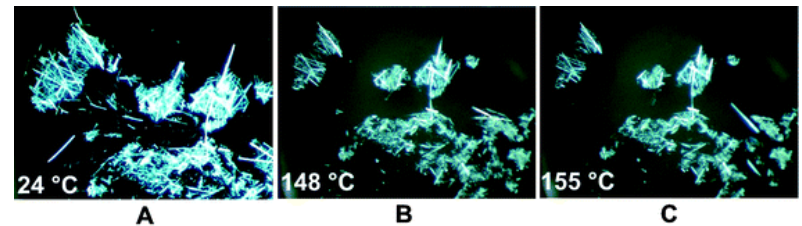
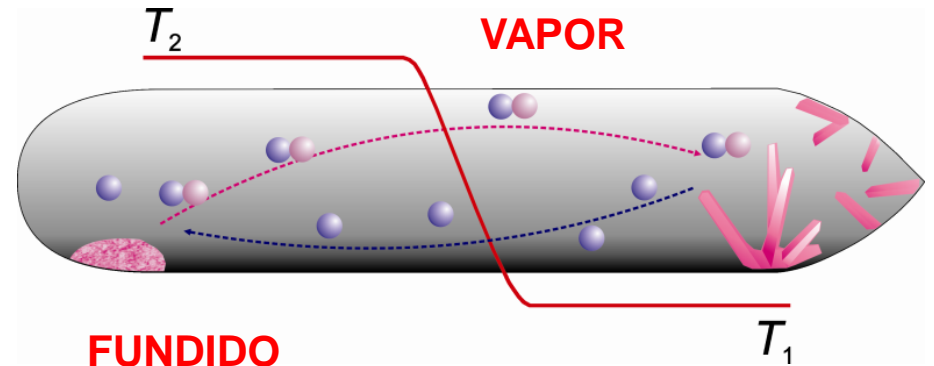
La crystalización de un determinado compuesto tiene lugar cuando las condiciones dentro de un medio, solución, fundido o vapor, bajo una temperatura, presión y sobresaturación dadas, son energéticamente favorables para que los constituyentes formen uniones permanentes.



(a) **SOLUCION**



(b)



# PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

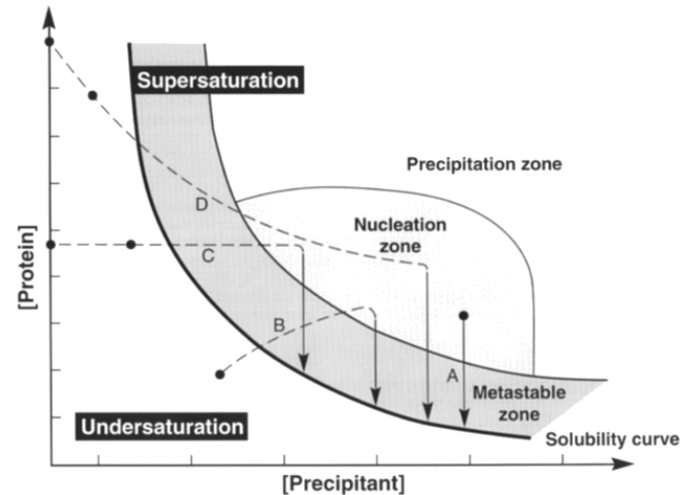
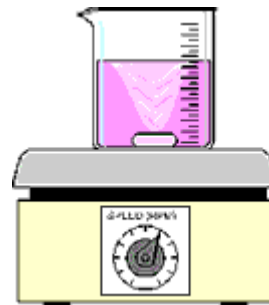
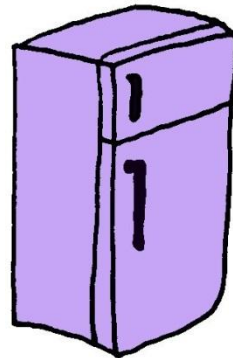
- Amplio espectro de problemas
- Distintos enfoques según el **interés**

→ Interés en el producto a cristalizar *¿Qué crecer?*



→ Interés en los procesos involucrados *¿Cómo crecen?*

→ Interés en las técnicas y parámetros de crecimiento *¿Cómo crecerlos?*



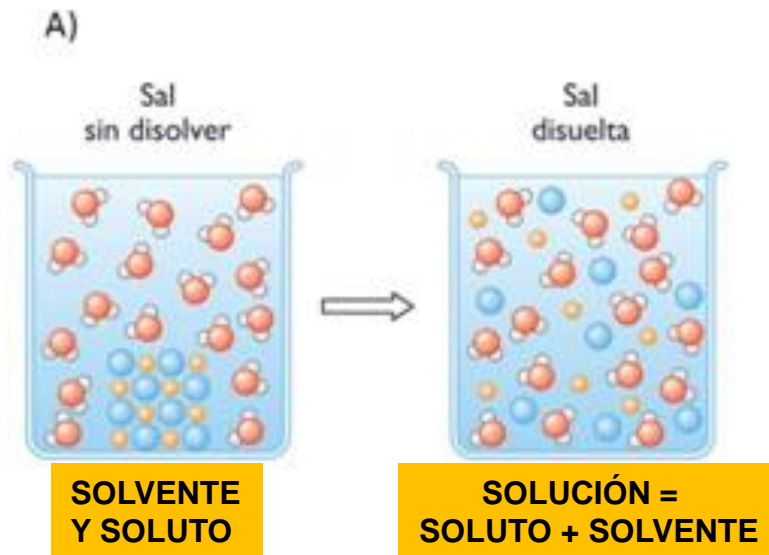
**¡ANTES DE EMPEZAR!**

**SOLUBILIDAD Y CRISTALIZACION**



# SOLUBILIDAD Y CRISTALIZACION

**SOLUCIÓN = SOLUTO + SOLVENTE**



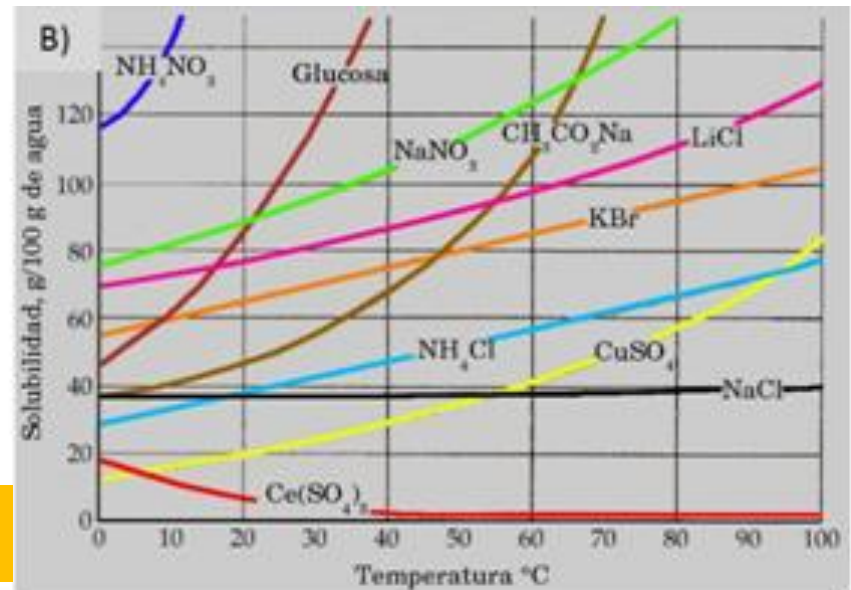
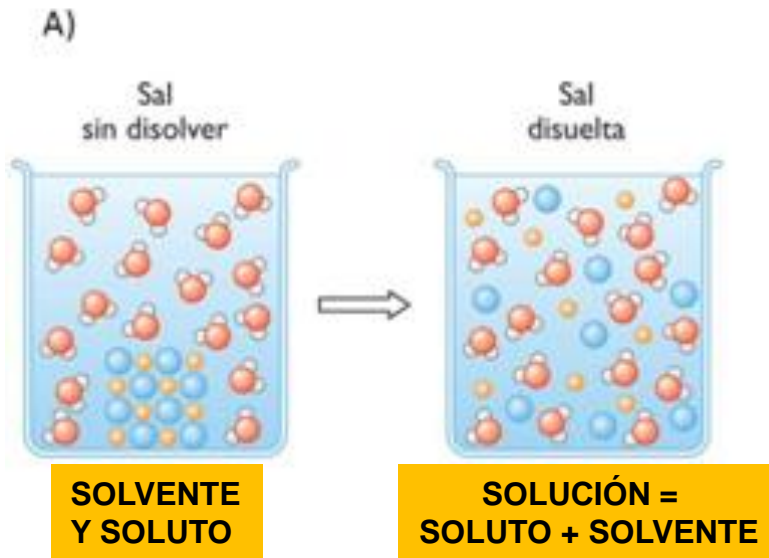
Para que un soluto pueda disolverse en un solvente determinado, las características de ambos son muy importantes.

Variables a tener en cuenta: tipo de sustancia, polaridad del solvente y del soluto, estabilidad, constantes físicas del solvente, etc



# SOLUBILIDAD Y CRISTALIZACION

**SOLUCIÓN = SOLUTO + SOLVENTE**



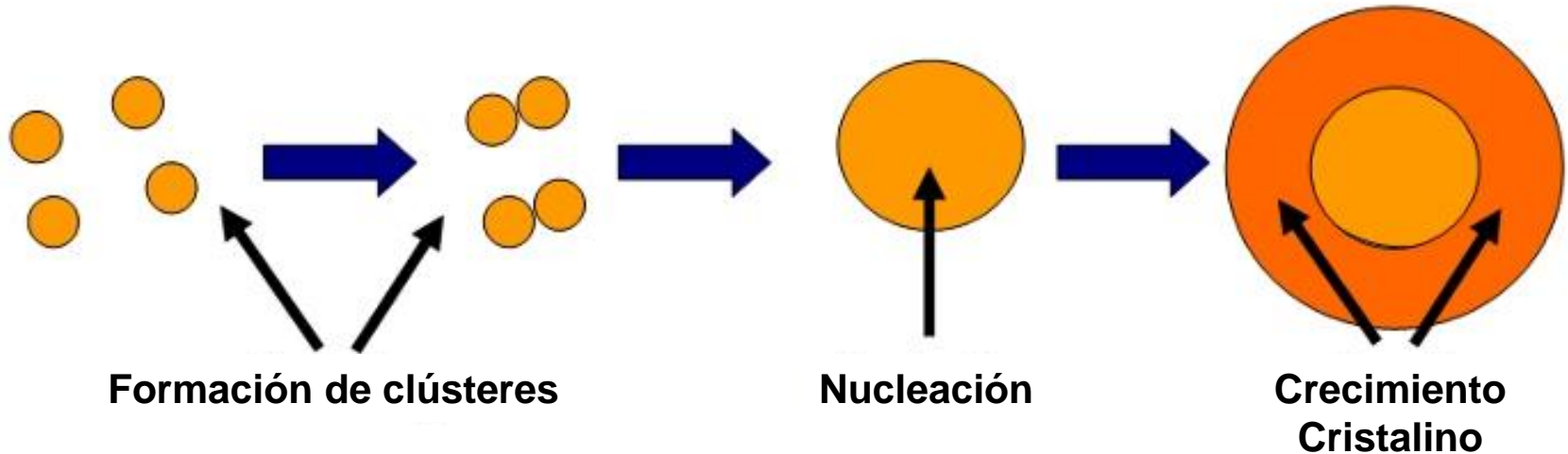
**Curvas de solubilidad:**  
*Concentración vs. temperatura*

# ETAPAS DE LA CRISTALIZACIÓN

1. Sobresaturación

2. Nucleación

3. Crecimiento cristalino



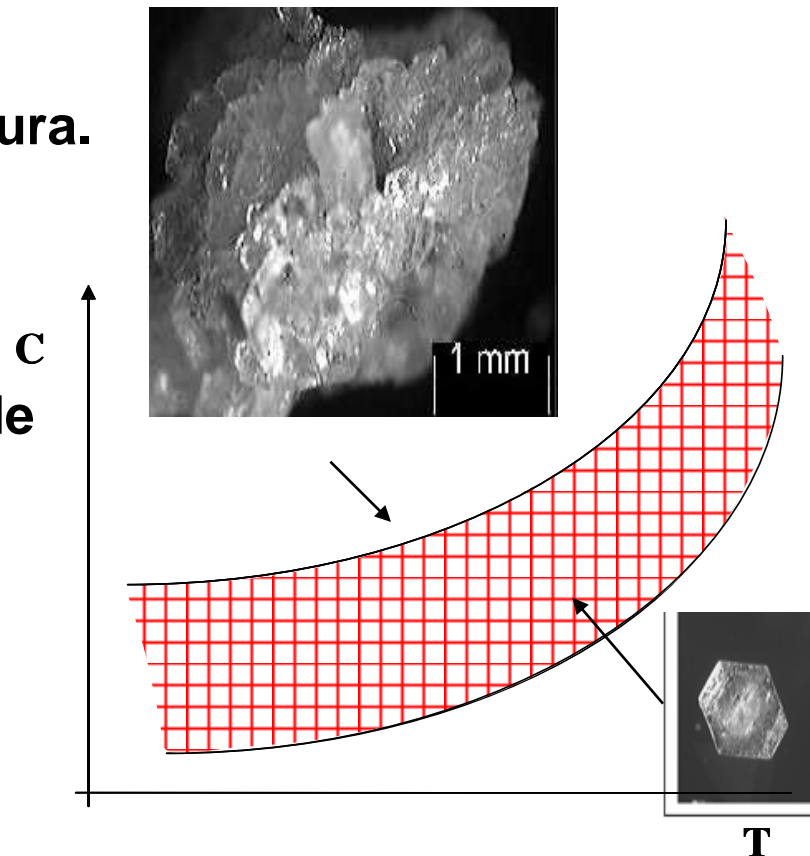
# ETAPAS DE LA CRISTALIZACIÓN

## 1. Sobresaturación

Se define como la concentración en exceso de **soluto** de una **solución saturada** bajo determinadas condiciones de presión y temperatura.

Se consigue por:

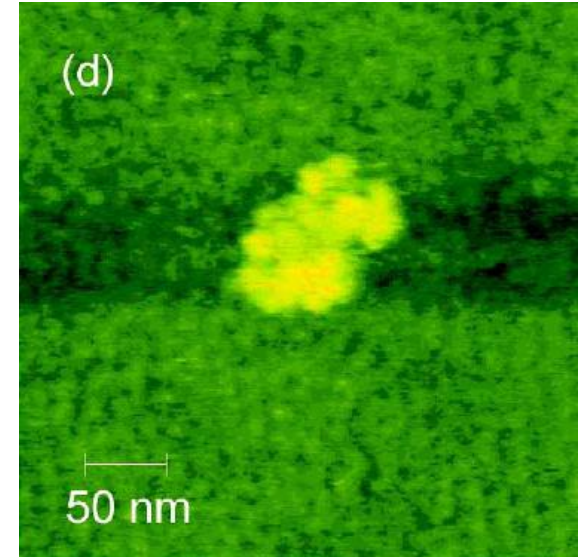
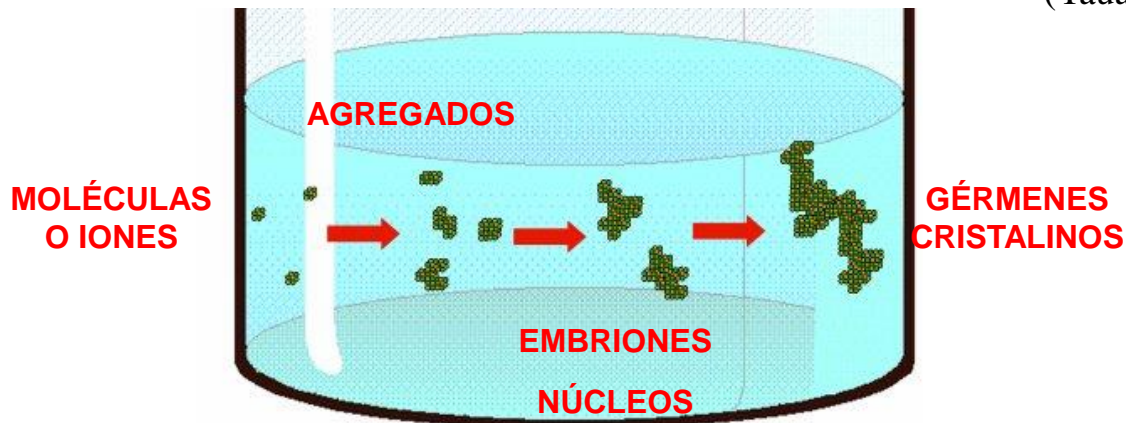
- Enfriamiento o calentamiento de la solución
- Evaporación de solvente
- Cambios en el pH
- Agregado de precipitantes
- Diálisis



# ETAPAS DE LA CRISTALIZACIÓN

## 2. Nucleación

- Proceso de generación a partir de una fase madre metaestable de los fragmentos iniciales de una nueva fase, más estable, capaces de desarrollarse espontáneamente en fragmentos más grandes de la fase estable.
- Primer paso decisivo en la formación de un cristal



Cluster de aproximadamente 20 moléculas de apoferritina (Yauand Vekilov, *Nature*, 2000).



# ETAPAS DE LA CRISTALIZACIÓN

## 2. Nucleación

PRIMARIA

HOMOGENEA

Espontánea

HETEROGENEA

Inducida por  
partículas extrañas,  
impurezas

SECUNDARIA

Inducida por  
gérmenes o  
semillas

Alta  
sobresaturación

Baja  
sobresaturación

# ETAPAS DE LA CRISTALIZACIÓN

## 2. Nucleación

PRIMARIA

SECUNDARIA

Inducida por  
gérmenes o  
semillas

HOMOGENEA

Espontánea

HETEROGENEA

Inducida por  
partículas extrañas,  
impurezas



Alta  
sobresaturación

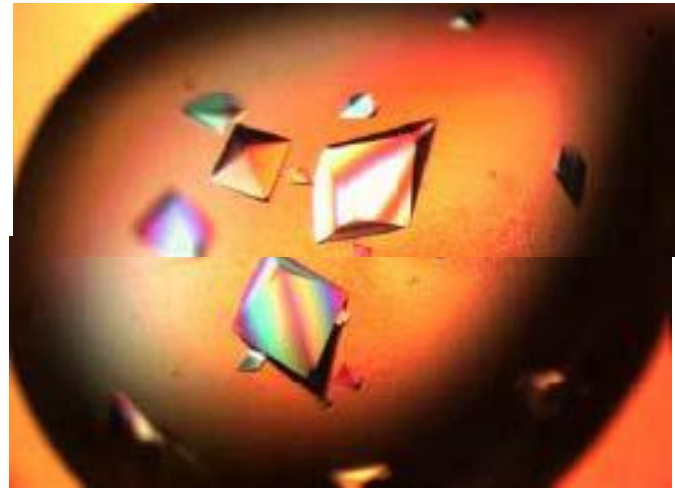
**GRAN IMPORTANCIA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**, ya que el agregado intencional o no de gérmenes, superficies o interfases permite:

- El aislamiento de una forma cristalina deseada
- El control de la conversión entre fases
- Evitar la nucleación heterogénea debida a contaminantes desconocidos o impurezas
- Cristales de mayor tamaño

# ETAPAS DE LA CRISTALIZACIÓN

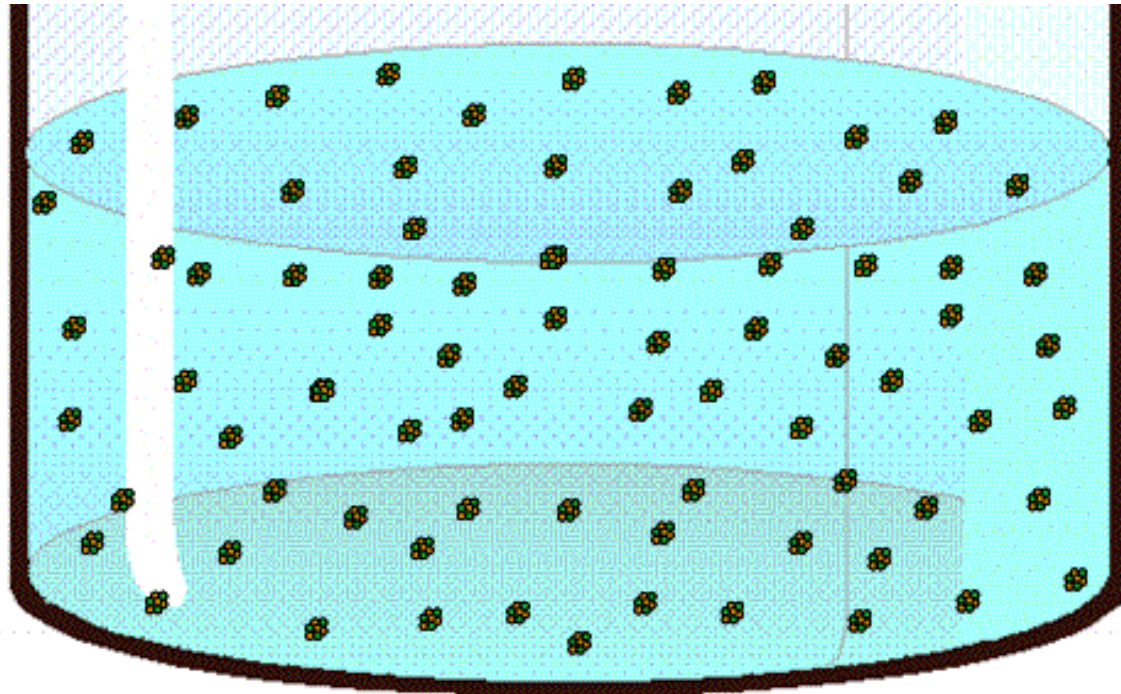
## 3. Crecimiento Cristalino

Proceso que permite obtener un cristal y conocer su hábito



# ETAPAS DE LA CRISTALIZACIÓN

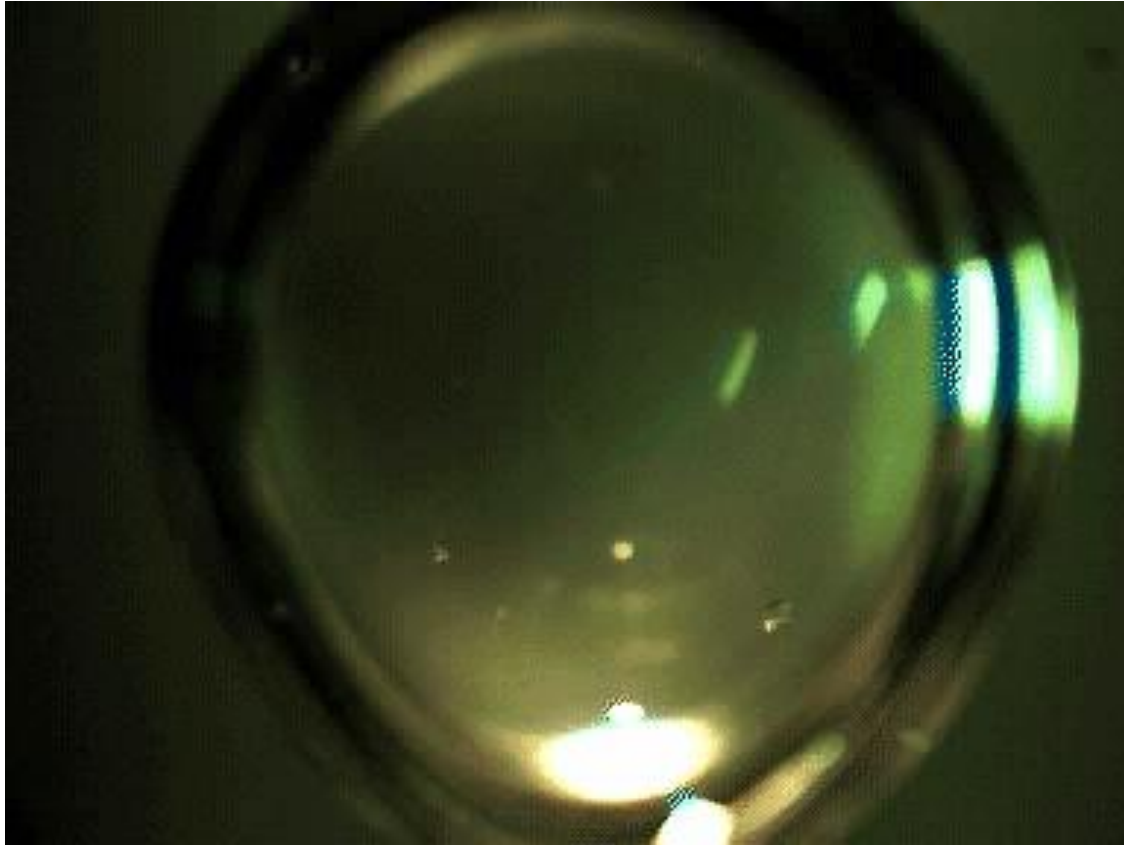
## 3. Crecimiento Cristalino





# ETAPAS DE LA CRISTALIZACIÓN

## 3. Crecimiento Cristalino



# ETAPAS DE LA CRISTALIZACIÓN

## 3. Crecimiento Cristalino

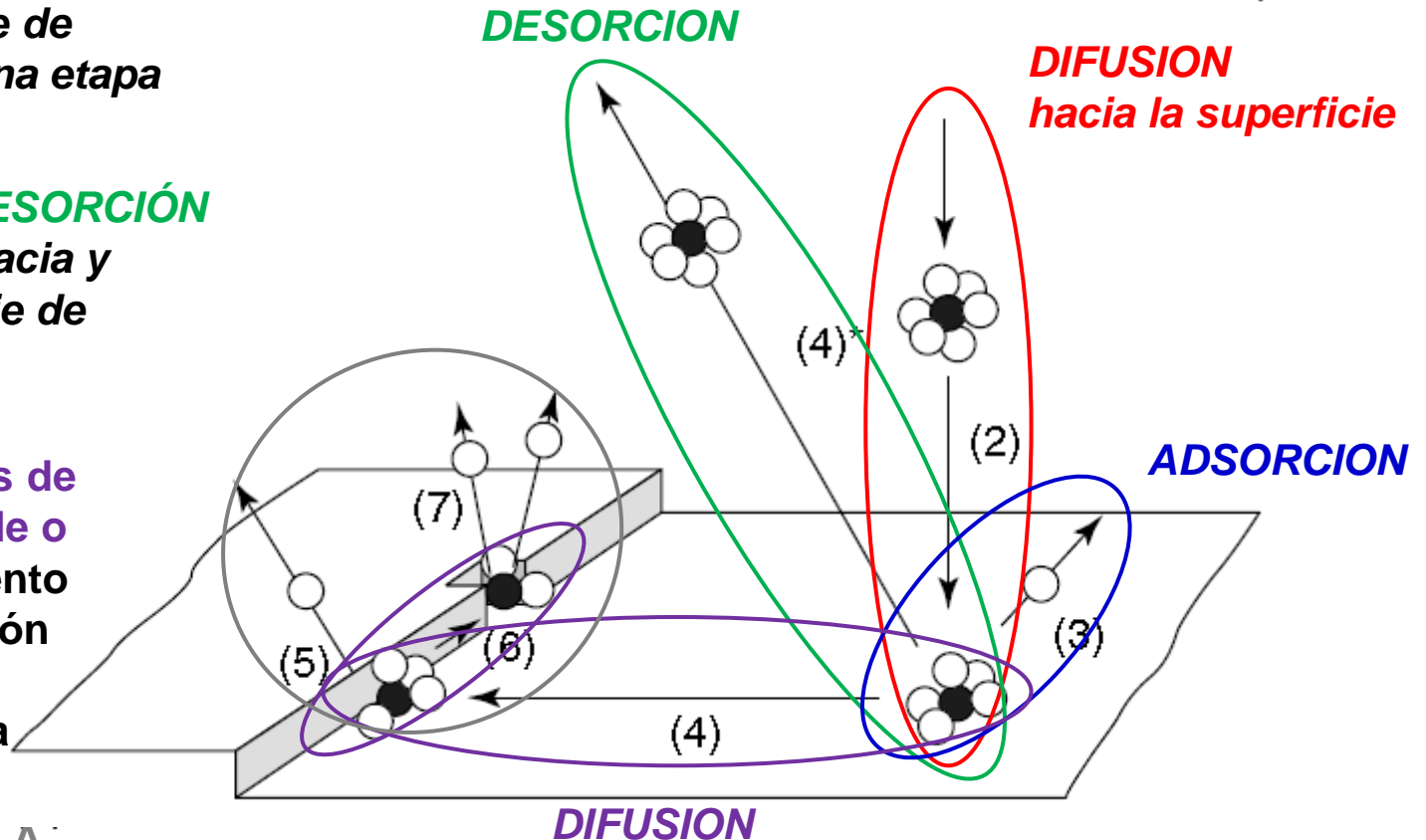
### Mecanismos involucrados

**DIFUSION** de las especies hacia la superficie de crecimiento, es una etapa rápida.

**ADSORCIÓN Y DESORCIÓN** de las especies hacia y desde la superficie de Crecimiento

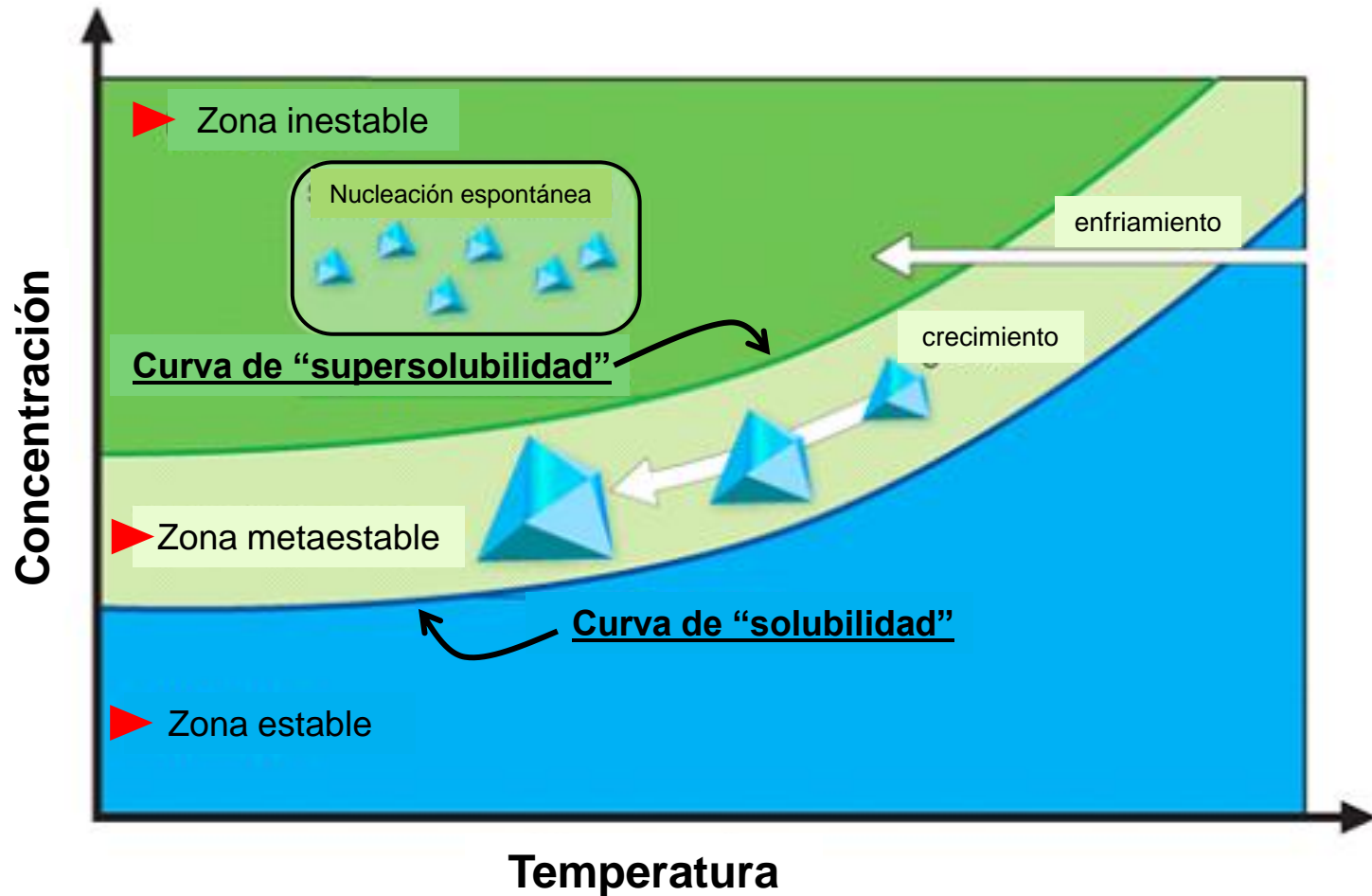
**DIFUSION** a través de la superficie, borde o escalón: Crecimiento por la incorporación irreversible de la especie adsorbida

**INCORPORACION A** hueco o escalón



**¡TODOS LOS PROCESOS!**

# Analizamos con más detalle el proceso de cristalización



# **FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PROCESO DE CRISTALIZACION**

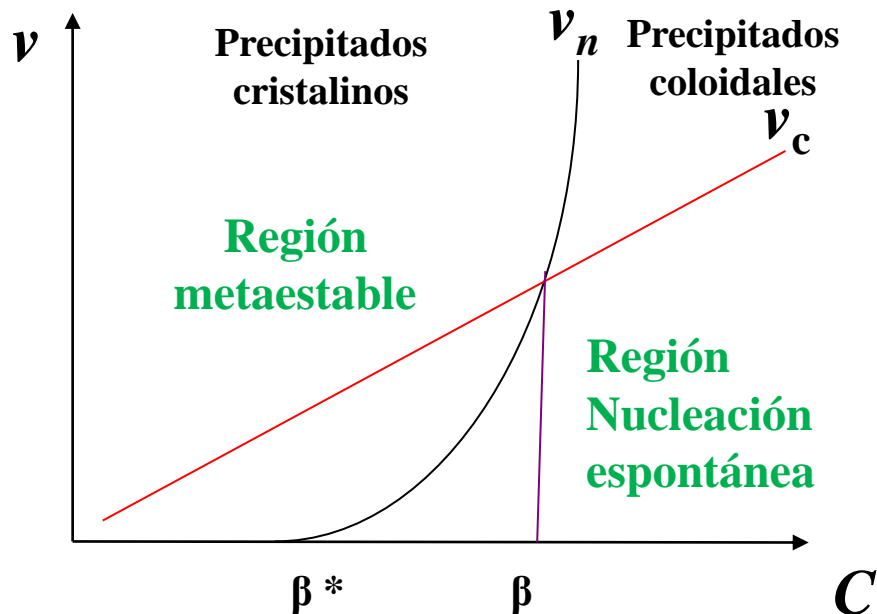
- a) Velocidad de cristalización**
- b) Solvente**
- c) Zonas de nucleación preferente**
- d) Inestabilidad térmica**
- e) Impurezas**
- f) Vibraciones externas**
- g) Grado de sobresaturación**



# FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PROCESO DE CRISTALIZACION

## a) Velocidad de cristalización

Expresión que representa a la velocidad de cristalización:  $v_c = k C$



Cristales grandes crecen a expensas de los más pequeños

Los cristales crecen hasta alcanzar el equilibrio de solubilidad

Formación lenta: granos grandes

Formación rápida: granos pequeños

Condiciones óptimas entre crecimiento cristalino y tamaño:

sobresaturación infinitesimal y tiempo muyyyy largo

# FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PROCESO DE CRISTALIZACION

## b) Solvente

1. Influye en el mecanismo de crecimiento de cristales
2. Puede incorporarse a la red cristalina
3. Solubilidad solo moderada (evitar alta sobresaturación)
4. Regla útil: emplear la menor cantidad de solvente en los experimentos
5. Regla de “oro”: “Lo semejante disuelve a lo semejante”
6. Explorar varios disolventes y mezclas



# FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PROCESO DE CRISTALIZACION

c) Zonas de nucleación preferente

d) Inestabilidad térmica

e) Impurezas

f) Vibraciones externas

El descuido de estos FACTORES, puede conducir a cristales pequeños

*¿Cómo se puede evitar?*

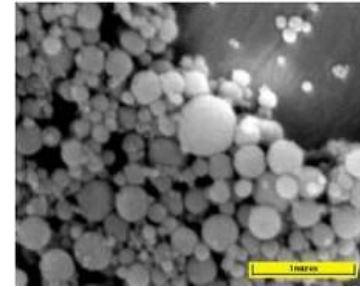
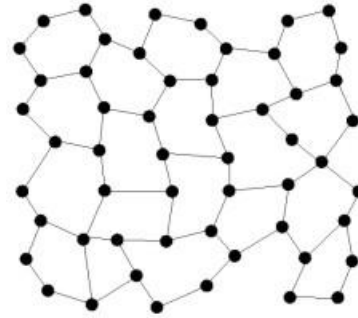
Recipientes poco rayados  
Reduciendo las impurezas

Evitando el polvo  
Controlando la T

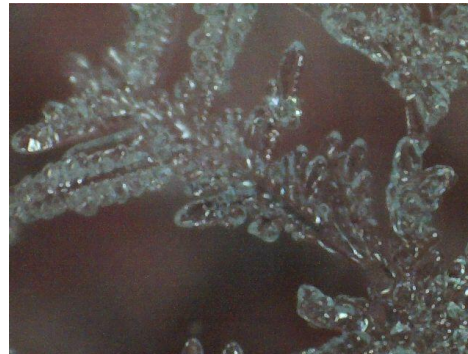
No alterar la zona  
¡Paciencia!

# FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PROCESO DE CRISTALIZACION

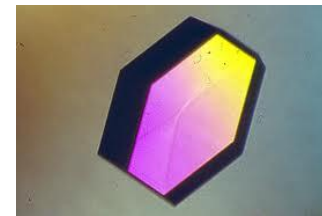
Sobresaturación extremadamente alta  
**Nucleación amorfa**



Sobresaturación alta  
**Dentritas:** agregados ramificados que se alejan de la superficie nucleante



Sobresaturación baja o media:  
crecimiento **bidimensional** o **superficial**



**g) Grado de sobresaturación**

# ¿Porqué los cristales tienen esa forma?

*La velocidad de crecimiento de las caras depende de:*

- ✓ Cristalografía (parámetros de red, grupo espacial, etc.)
- ✓ Velocidad de incorporación de las unidades de crecimiento
- ✓ Mecanismo de crecimiento involucrado en cada cara
- ✓ Solvente







# **MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN**

# MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

- Cristalización a partir de una **solución** (con solvente simple o mezcla de solventes)



- Cristalización **sin emplear solvente**



- Cristalización empleando **semillas o gérmenes**



- **Cristalización en Gel**



# MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

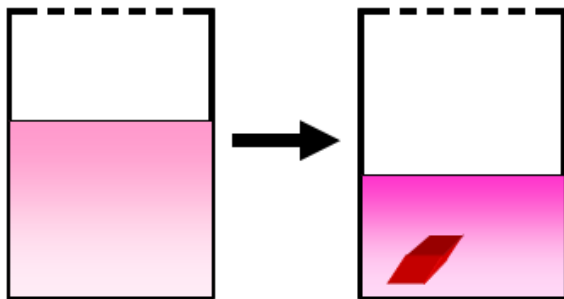
## 1. Crecimiento en Solución

### ✓ Características del solvente

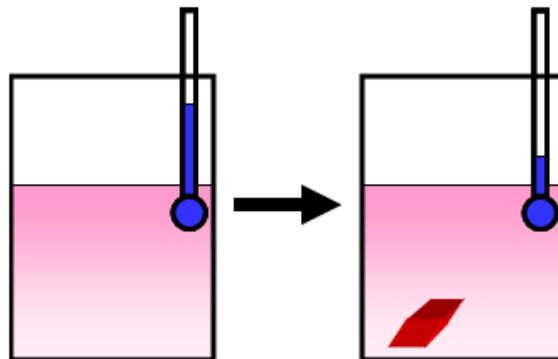
Solventes puros, mezclas de solventes, polares, no polares

### ✓ Metodologías usuales

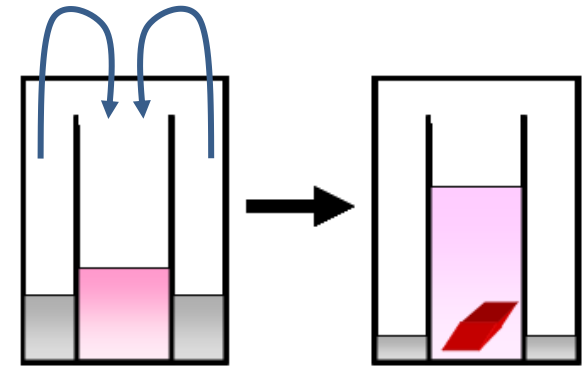
- Evaporación lenta de solvente o mezcla



- Enfriamiento lento



- Difusión de vapor



# MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

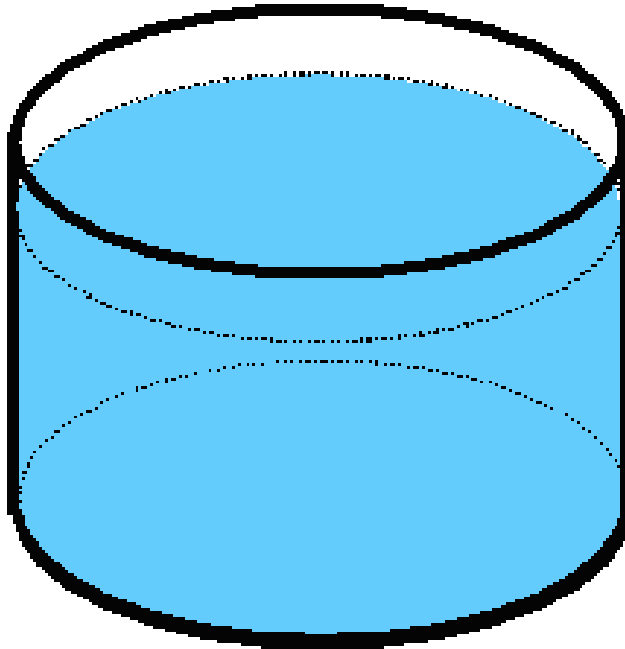
## 1. Crecimiento en Solución

### ✓ Características del solvente

Solventes puros, mezclas de solventes, polares, no polares

### ✓ Metodologías más comunes

- Evaporación lenta de solvente o mezcla



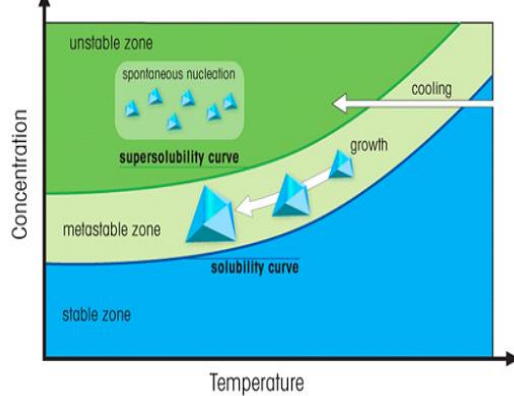


# MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

## 1. Crecimiento en Solución

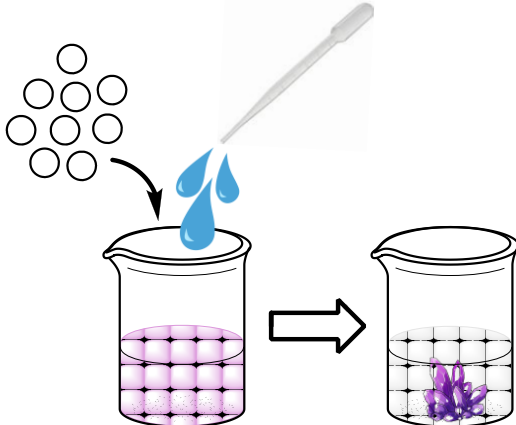
### ✓ Otras Metodologías y estrategias

- **Control de la sobresaturación**

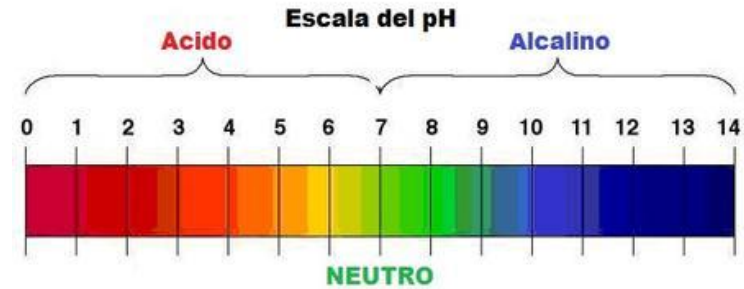


- **Precipitación**

(agregado de “antisolvente”,  
T, aditivos: “salting out”)



- **Cambios de pH**  
(agregado de ácidos y bases)



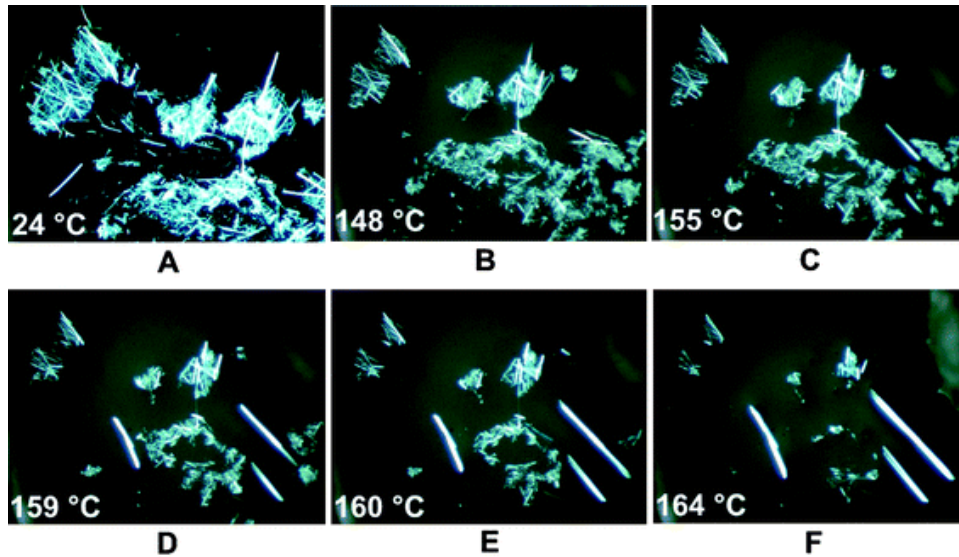
- **Hidrotérmica/Solvotérmicas**



# MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

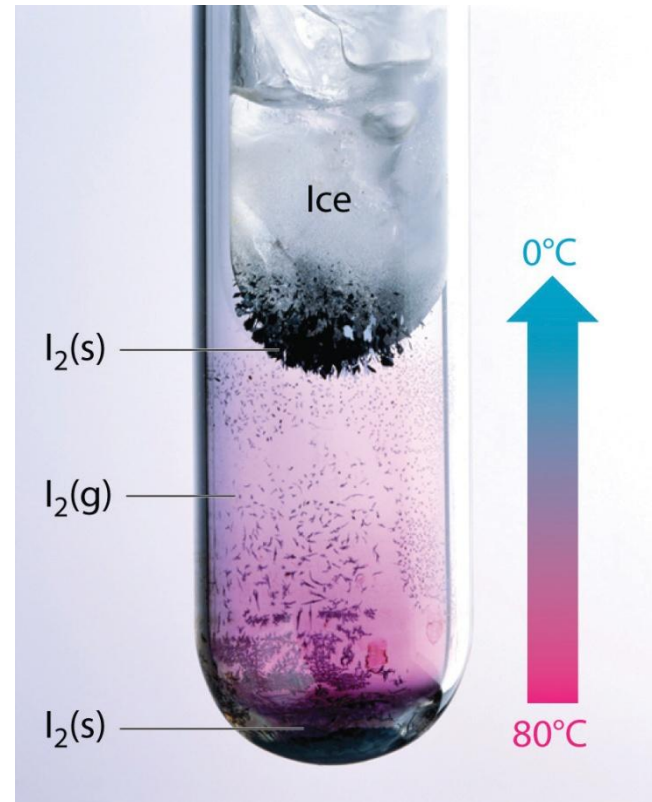
## 2. Sin empleo de Solventes

- Crecimiento por fusión



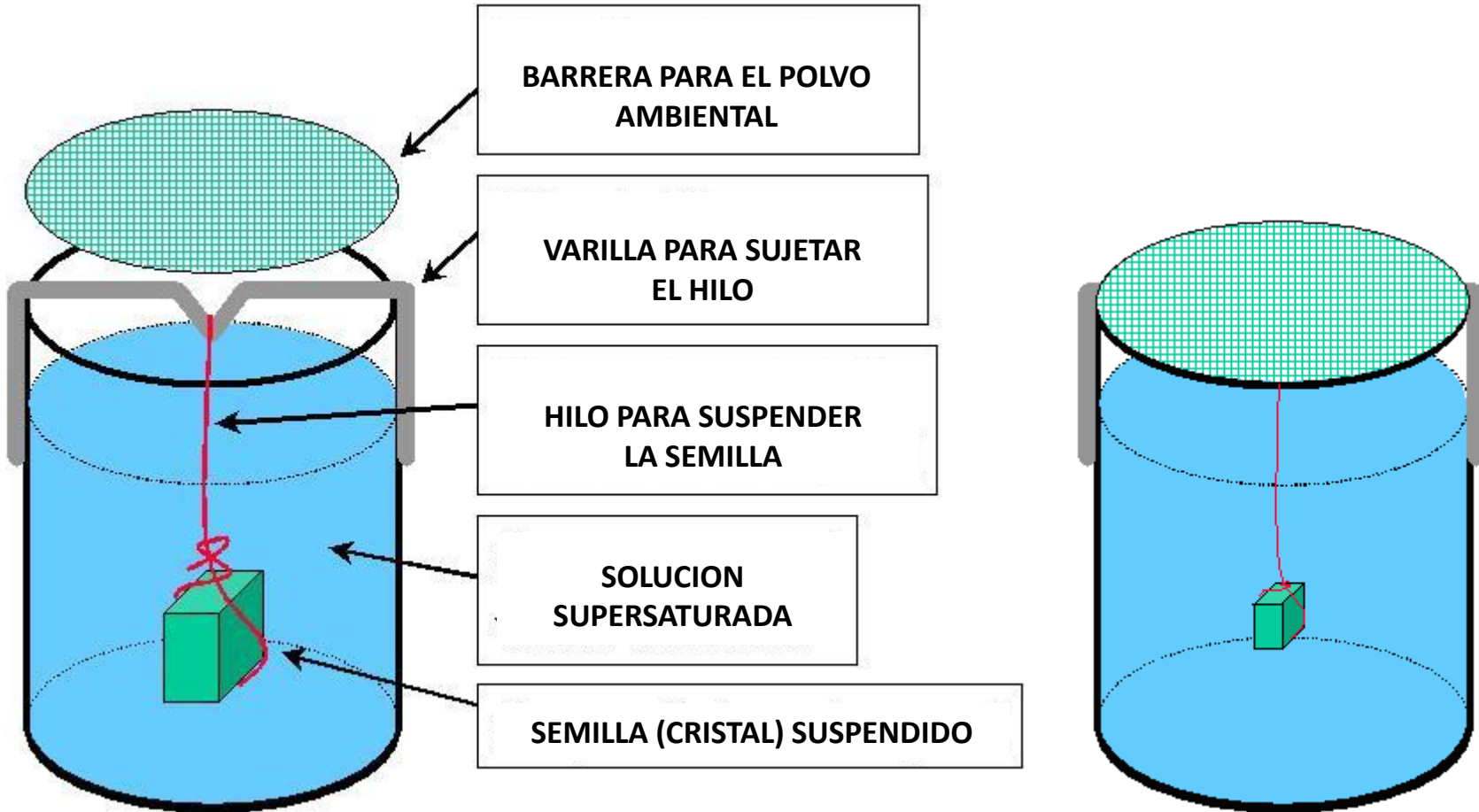
- Crecimiento por sublimación

*Ej. cafeína, azufre, yodo, ac. Salicílico*



# MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

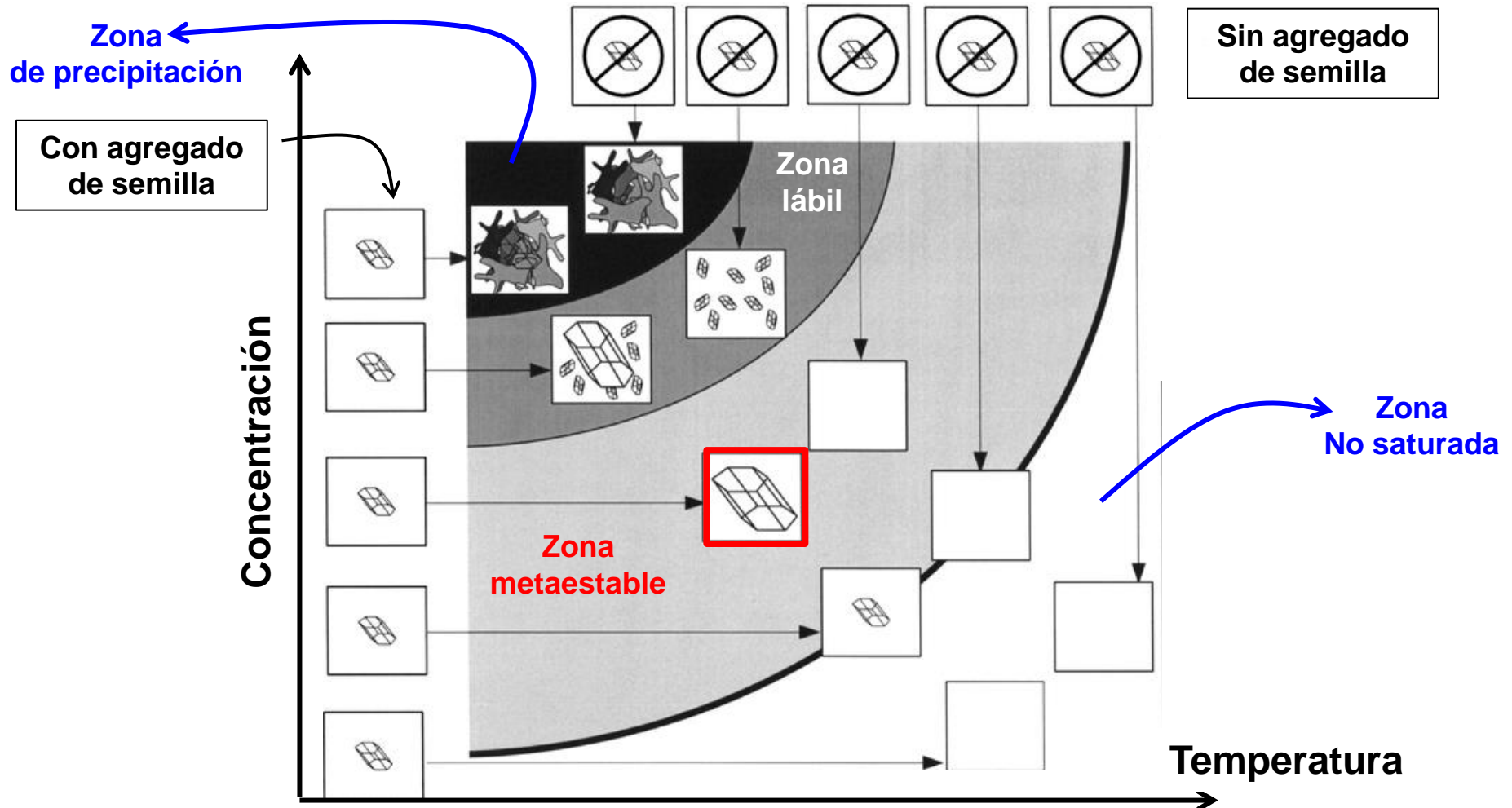
## 3. Empleo de semillas o gérmenes



# MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

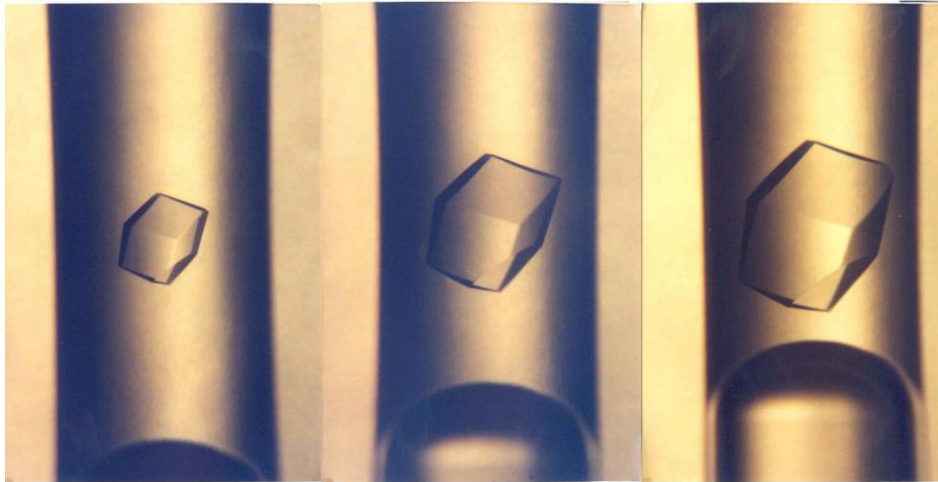
## 3. Empleo de semillas o gérmenes

- ✓ Es importante tener en cuenta la curva de solubilidad nuevamente para decidir cuándo agregar la semilla



# MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

## 4. Cristalización en Gel



### ✓ Características de las sustancias a cristalizar

- Compuestos muy insolubles
- Compuestos cuya solubilidad varía mucho en función de la temperatura
- Compuestos solubles en agua pero insolubles en otro solvente

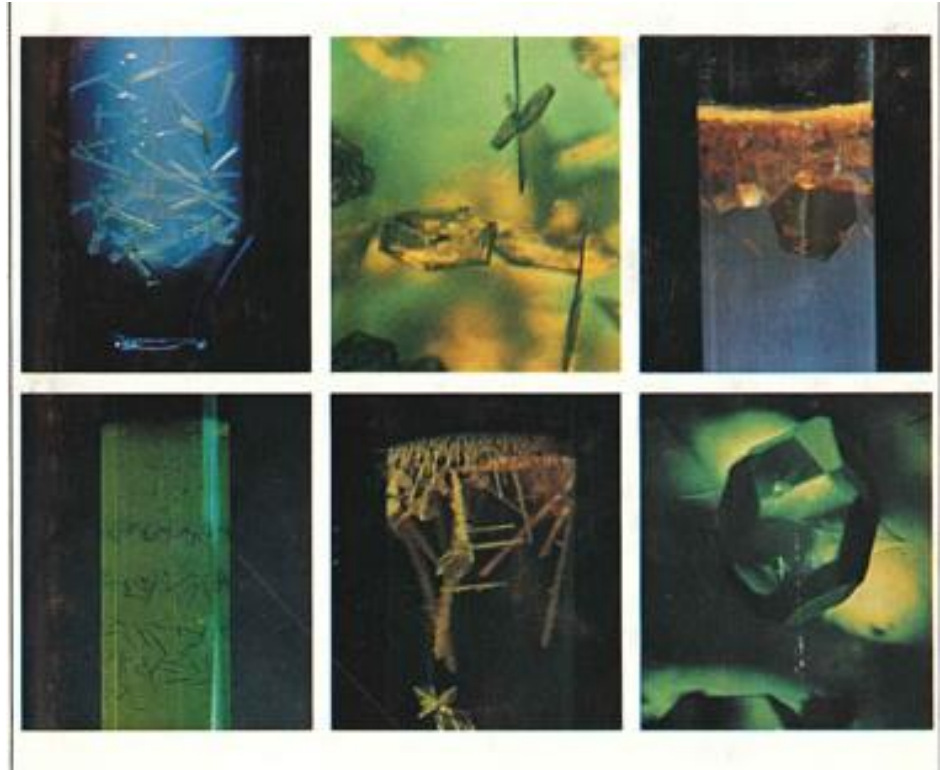


# MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

## 4. Cristalización en Gel

### ✓ Función del gel

- Soporte inerte donde tiene lugar la reacción
- Controla la difusión
- Suprime corrientes de convección
- Evita saltos de sobresaturación
- Controla la nucleación, proceso de crecimiento y la calidad del cristal



# MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

## 4. Cristalización en Gel

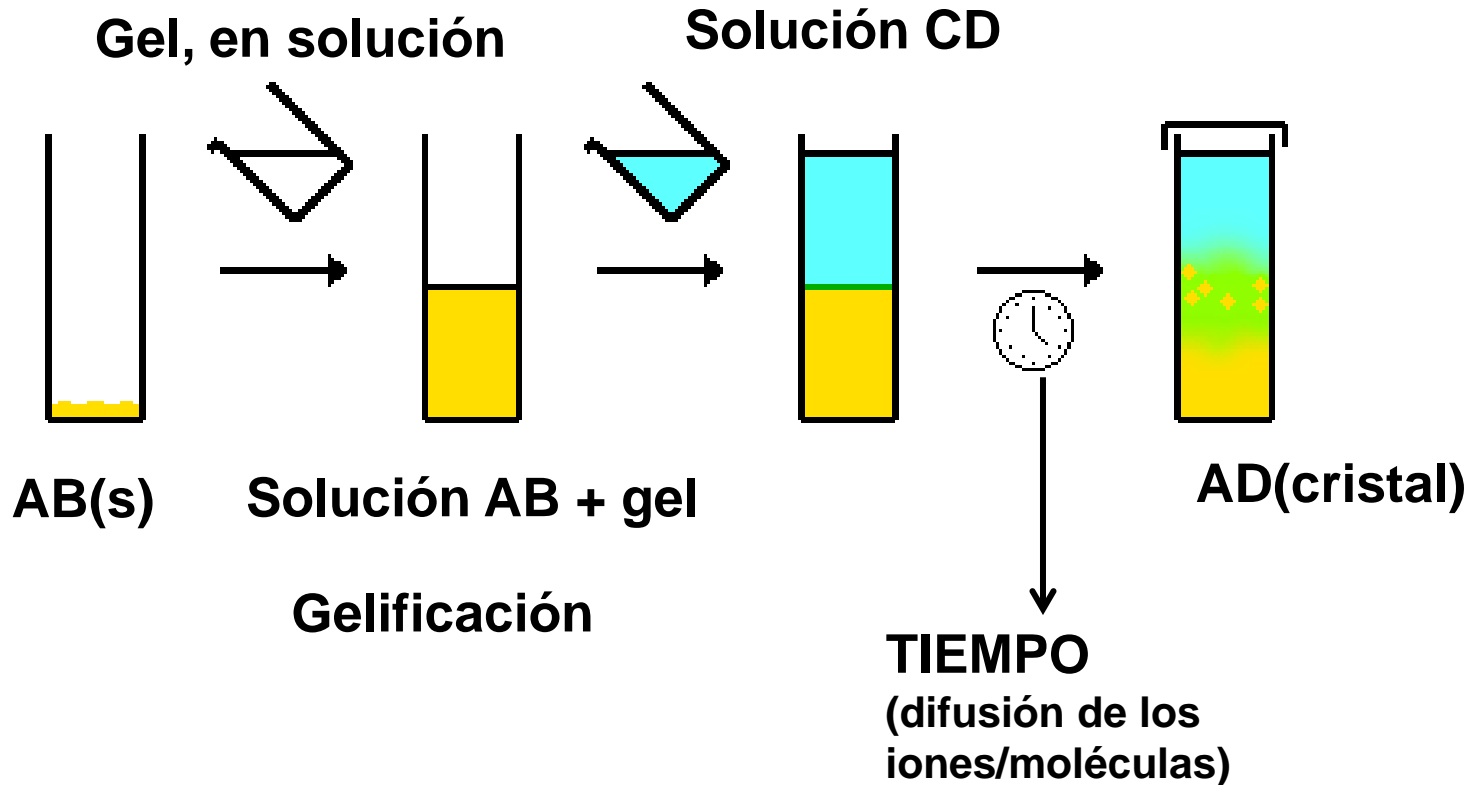
✓ Mecanismos y procedimientos de obtención de cristales en gel

- Reactivos adecuados
- Mecanismos de formación y disociación de complejos
- Difusión de un solvente en el cual el compuesto es insoluble
- Cambios de pH, temperatura, concentración de reactivos, geometría

# MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

## 4. Cristalización en Gel

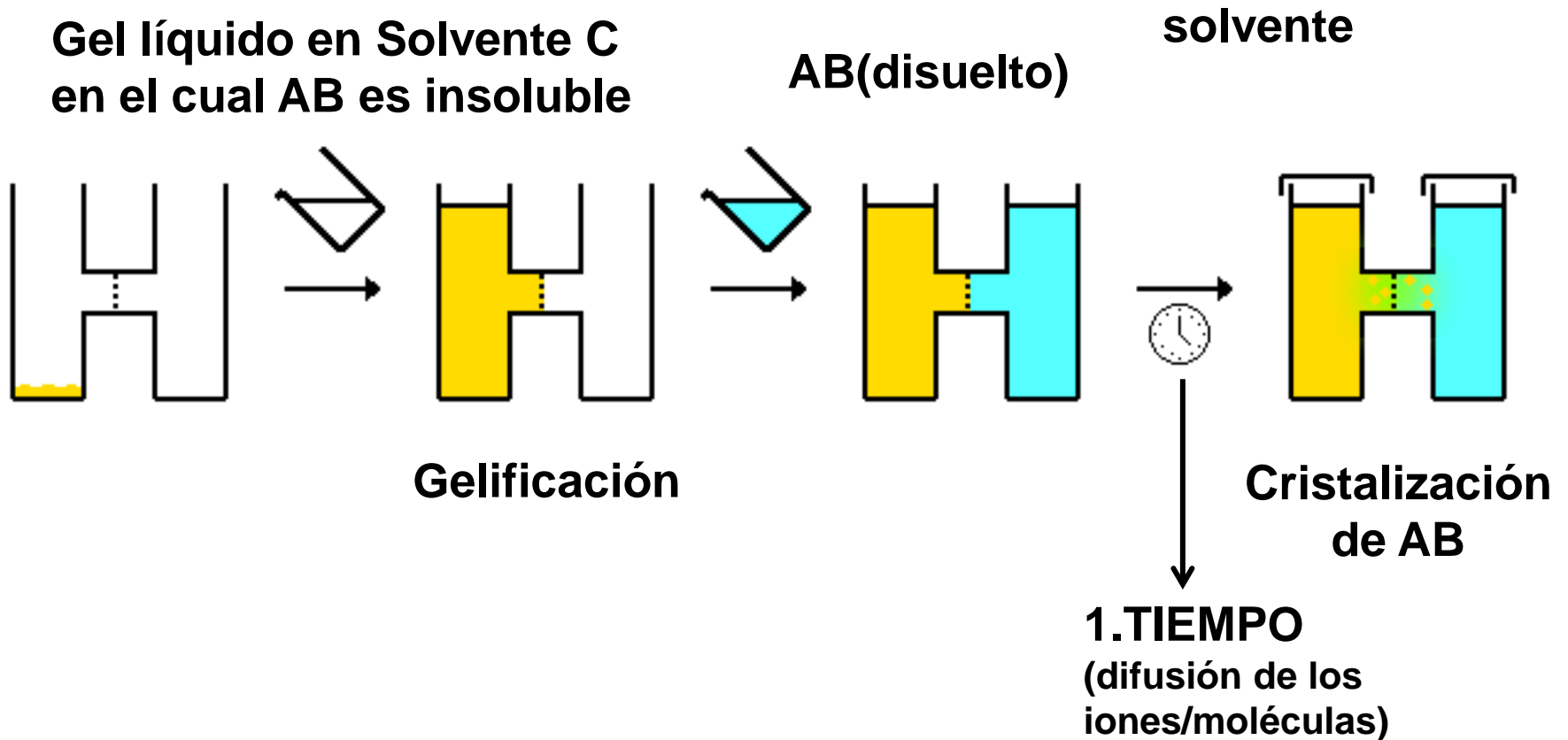
✓ Ejemplo



# MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

## 4. Cristalización en Gel

### ✓ Ejemplo



# MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

## Nuevas técnicas

- **Cristalización de Alto Rendimiento**
- **Cristalización Capilar**

**Mejoras y  
optimización de  
técnicas estándar  
de cristalización**

- **Cristalización Inducida con Láser**
- **Sonocristalización**

**Afectan el  
proceso de  
nucleación**



# CONSEJOS Y CONCLUSIONES

- **El crecimiento de cristales es un arte difícil, impredecible, lleva mucho tiempo y sin garantía de éxito**
- **No se conocen de antemano las mejores condiciones de cristalización. Por ello, probar diferentes técnicas y variables.**
- **La calidad y precisión de los resultados obtenidos a partir de los cristales (estructura cristalina) depende directamente de la calidad de los mismos. Por ello, es importante dedicar esfuerzo y tiempo a tener buenos cristales.**
- **Para tener éxito se necesita tiempo, esfuerzo y mucha paciencia!**