

TALP, un nou mètode de determinació d'estructures cristal·lines de fàrmacs i compostos moleculars per difracció de pols

TALP, a new method for solving crystal structures of pharmaceutical and molecular compounds by powder diffraction

Oriol Vallcorba, Jordi Rius i Carles Miravittles
Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC)

Resum: La difracció de pols és una eina molt potent per a la determinació d'estructures cristal·lines de compostos tant iònics com moleculars quan no es disposa de monocristalls. Pel que fa als segons, les millores en els mètodes en l'espai directe dels darrers anys permeten tractar estructures cada cop més complexes malgrat les limitades resolucions espacials (d_{hkl}) de les dades, sobretot per a molècules orgàniques. En aquest treball, es descriu i s'utilitza un nou mètode en l'espai directe, TALP, en el qual es combinen algoritmes de cerca (aleatòria o assistida amb la funció de rotació) amb afinaments per mínims quadrats ràpids de les coordenades atòmiques. Les intensitats del diagrama s'extreuen amb un procediment en tres passos i el model molecular es defineix a partir de les coordenades atòmiques, restriccions de distància i enllaços de lliure rotació. TALP ha resolt estructures amb tretze angles de torsió i amb més d'una molècula independent a la unitat asimètrica a partir de dades de difracció de pols de laboratori i utilitzant models teòrics. Com a exemple, s'explica la redeterminació pas a pas d'una estructura ja coneguda, la de l'(S)-ibuprofèn, amb TALP.

Paraules clau: Difracció de pols, difracció de raigs X, radiació sincrotrònica, determinació estructural, estructura cristal·lina, compostos moleculars, fàrmacs.

Abstract: Powder diffraction is a powerful tool for solving crystal structures of ionic and molecular compounds when no single crystals are available. The recent development of direct-space methods allows the resolution of complex structures of molecular compounds, despite the limited d -spacing resolution of the data for these materials and especially organic molecules. This paper describes the new direct-space multisolution method TALP and its application. It combines random or rotation function-assisted search algorithms with fast least square minimizations of atomic coordinates. Diffraction intensities are determined by a three-step procedure and the molecular model is defined in terms of atomic coordinates, distance restraints and free rotation bonds. TALP has solved structures containing thirteen torsion angles and more than one independent molecule in the asymmetric unit from laboratory powder diffraction data and calculated molecular models. By way of example, the step-by-step TALP redetermination of the known structure of (S)-ibuprofen is presented.

Keywords: Powder diffraction, X-ray diffraction, synchrotron radiation, structure determination, crystal structure, molecular compounds, pharmaceuticals.

Introducció

Enguany fa cent anys que el físic alemany Max von Laue i els seus col·laboradors van mesurar el primer patró de difracció irradiant cristalls de sulfat de coure amb raigs X. Aquesta descoberta es pot considerar el tret de sortida de la cristal·lografia actual, ja que, poc després, es formulava la llei de Bragg i es resolva la primera estructura cristal·lina. L'evolució de la cristal·lografia durant aquests cent anys l'ha convertit en un camp interdisciplinari

i fonamental per a la caracterització de materials i compostos moleculars de totes les mides i complexitats.

Per resoldre l'estructura cristal·lina d'un compost, cal obtenir-lo com a cristall. En el cas dels raigs X, si els cristalls són prou grans (aprox. 15–100 μm), les estructures es resolten amb la tècnica de monocristall. No obstant això, en el cas de molts compostos moleculars (majoritàriament orgànics), és difícil obtenir-los prou grans i cal recórrer a la tècnica de difracció de pols. La determinació estructural a partir de dades de pols¹ és més complicada que amb dades de monocristall, ja que les tres dimensions del patró de difracció col·lapsen en una sola. Per als compostos moleculars, s'utilitzen normalment els mètodes anomenats *en l'espai directe*,² que consisteixen en l'optimització d'un model molecular dins la cel·la unitat minimitzant-ne les discrepàncies entre el diagrama calculat

Correspondència: Oriol Vallcorba
Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC)
Campus de la UAB, Bellaterra. 08193 Cerdanyola del Vallès
Tel.: +34 935 801 853. Fax: +34 935 805 729
A/e: ovallcorba@icmab.es

a partir del model i l'observat experimentalment. Així, doncs, el procés de resolució es pot formular com un problema d'optimització d'una funció de cost expressada amb els paràmetres que descriuen la posició i la conformació del model dins la cel·la, ja que el càlcul del diagrama teòric és ràpid i directe. L'èxit en l'aplicació d'aquests mètodes dependrà de diversos factors, principalment: i) la qualitat de les dades de difracció (resolució, solapament de pics, orientació preferent, aspectes instrumentals); ii) la complexitat de l'estructura (angles de torsió, Z', ocupacions parcials, àtoms pesants, dissolvents), i iii) el model (descripció, exactitud i completesa). Un cop s'ha resolt l'estructura, aquesta es pot afinar utilitzant el mètode de Rietveld.³

La nostra aportació en aquest camp es basa en el desenvolupament d'un nou mètode en l'espai directe (TALP) que permet resoldre estructures moleculars a partir de dades de difracció de pols. Aquest mètode combina algoritmes de cerca general i local amb afinaments per mínims quadrats ràpids (FLS, *fast least squares*) de les coordenades atòmiques. Aquests FLS s'han adaptat i optimitzat a partir d'un algoritme d'afinament de Rietveld amb restriccions desenvolupat prèviament al grup de recerca.⁴ TALP pot treballar amb dades de raigs X de laboratori, de difracció d'electrons, de neutrons i de sincrotró. Amb referència a aquest últim cas, es volen explotar les noves possibilitats que ofereix el detector posicional instal·lat a la línia de ciència de materials i difracció de pols (MSPD) del sincrotró Alba en l'estudi de compostos moleculars. Juntament amb els programes de resolució per mètodes directes XLENS⁵ i d'extracció d'intensitats i determinació del grup espacial DAJUST,⁶ s'ha implementat TALP en un programa d'ordinador que amplia el conjunt de programari desenvolupat i ofert pel nostre grup de recerca per explotar les dades de difracció de pols.

Fonaments

La funció global minimitzada a TALP és:

$$M = S_Y + kS_R \quad (1)$$

on S_Y és el residual que mesura les diferències entre les intensitats netes observades i calculades sobre totes les reflexions \mathbf{H} del diagrama:

$$S_Y = \sum_{\mathbf{H}} w_{\mathbf{H}} (y_{obs,\mathbf{H}} - y_{\mathbf{H}})^2 \quad (2)$$

amb $w_{\mathbf{H}}$ com la inversa de la intensitat mesurada a $2\theta_{\mathbf{h}}$. Les intensitats observades ($y_{obs,\mathbf{H}}$) s'obtenen a partir d'un procés de tres passos que es realitza amb el programa DAJUST. La intensitat calculada d'una reflexió resolta \mathbf{h} a $2\theta_{\mathbf{h}}$ es calcula com:

$$y_{\mathbf{h}} = c j_{\mathbf{h}} \Omega_{\mathbf{h}} |F_{\mathbf{h}}|^2 \quad (3)$$

on $\Omega_{\mathbf{h}}$ és el valor de la funció de perfil al centre de la reflexió; $j_{\mathbf{h}}$ i $F_{\mathbf{h}}$ són la multiplicitat i el factor d'estructura, respectivament, i c , un factor d'escala. Per a una reflexió no resolta (\mathbf{k}) a $2\theta_{\mathbf{k}}$, la intensitat es calcula com:

$$y_{\mathbf{k}} = c j_{\mathbf{k}} \Omega_{\mathbf{k}} |F_{\mathbf{k}}|^2 + c \sum_{\mathbf{l}(\mathbf{k})} j_{\mathbf{l}} \Omega_{\mathbf{l},\mathbf{k}} |F_{\mathbf{l}}|^2 \quad (4)$$

on el sumatori s'estén a totes les reflexions \mathbf{l} no resoltes que contribueixen a \mathbf{k} .

D'altra banda, TALP utilitza restriccions de distància per descriure el model molecular i es defineix S_R (equació 1) com el residual:

$$S_R = \sum_j \frac{1}{\sigma_j^2} (d_{obs,j} - d_j)^2 \quad (5)$$

entre les distàncies interatòmiques esperades $d_{obs,j}$ (amb les respectives variances σ_j^2) i calculades del model molecular generat. El factor k controla el pes relatiu del residual de les restriccions S_R a M . Aquest procediment s'ha adaptat i millorat a partir d'un altre desenvolupat anteriorment en el grup de recerca per realitzar afinaments de Rietveld ràpids.⁴

El mètode TALP

Els requisits previs per aplicar el mètode TALP són: i) les dades experimentals d'intensitat ($y_{obs,\mathbf{H}}$) i la informació del perfil tal com s'ha comentat a l'apartat anterior, i ii) un model molecular obtingut mitjançant càlculs (per exemple, mecànica molecular) o a partir d'estructures similars ja publicades.

El mètode consisteix a fer una sèrie d'assaigs independents que consten de tres etapes consecutives (figura 1):

1) *Cerca general*, que consisteix en la generació de N_{md} models que es minimitzen amb un nombre cicles de FLS (N_c) després de comprovar que no hi ha solapament molecular. Aquesta cerca pot ser aleatòria (REM), on els models generats

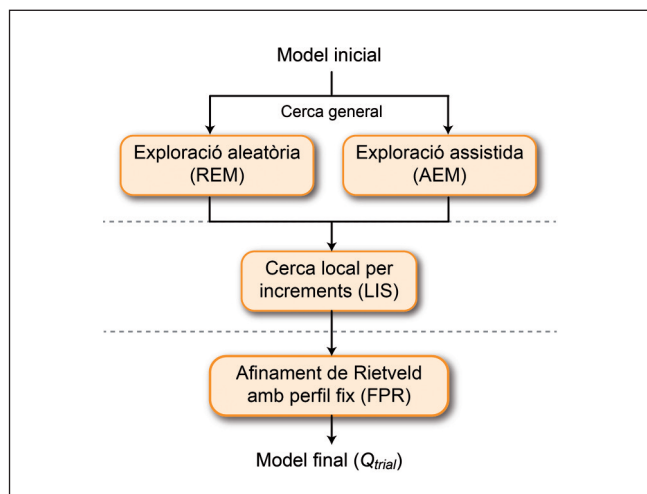


FIGURA 1. Esquema d'un assaig de TALP.

són aleatoris en posició, orientació i conformació, o bé pot ser assistida (AEM) per la funció de rotació, que troba les orientacions més probables del model a partir d'un fragment conegut i simplifica el procés de cerca a la generació aleatòria de la posició i conformació, únicament. La qualitat dels models afinats per FLS es mesura de la forma següent:

$$\chi_{TALP} = \left(\frac{S_Y}{N_H + N_{rest} - P} \right)^{1/2} \quad (6)$$

on N_H és el nombre total de reflexions; N_{rest} , el nombre total de restriccions, i P , el nombre de paràmetres afinats.

2) *Cerca local per increments (LIS)*, on s'afina el model de menor χ_{TALP} provinent de la cerca general a partir de l'aplicació d'increments de mida variable sobre la posició, orientació i conformació. Es realitzen N_C iteracions, on a cadascuna d'elles s'apliquen els increments seguits d'un nombre concret de cicles FLS (N). A diferència de la cerca general, cada iteració comença amb el model que ha donat la millor χ_{TALP} fins al moment i no amb un model completament aleatori.

3) *Afinament de Rietveld amb perfil fix (FPR)*, on s'apliquen trenta cicles d'afinament de Rietveld amb restriccions sobre el model resultant de l'etapa de cerca local. S'utilitza tot el diagrama de pols per tal de millorar la precisió dels paràmetres estructurals. D'aquesta forma, al final de cada assaig, s'obté una proposta d'estructura amb la respectiva figura de mèrit (Q_{trial}) que serveix com a indicador:

$$Q_{trial} = \frac{R_{wp,fp}}{R_{wp,model-free}} \quad (7)$$

on $R_{wp,model-free}$ és el residual obtingut de l'ajust del perfil sense model i $R_{wp,fp}$, l'obtingut al final de l'afinament de Rietveld amb perfil fix (FPR). En absència d'impureses i amb un perfil ben ajustat, el valor de Q_{trial} ha de ser molt proper a 1 per a les solucions correctes.

Exemple de resolució d'una estructura cristal·lina: l'(S)-ibuprofèn

En aquest apartat s'exemplificarà pas a pas la resolució d'una estructura cristal·lina ja coneguda: l'(S)-ibuprofèn (figura 2), un dels antiinflamatoris no esteroïdals per excel·lència.⁷ Per tal de mantenir l'objectivitat de l'exemple, s'ha triat aquesta estructura de complexitat moderada i s'han utilitzat les dades d'un experiment de difracció de raigs X en geometria de transmissió realitzat per Florence i els seus col·laboradors,⁸ disponibles a la xarxa.⁹

Encaix del perfil

El primer que cal fer és trobar els paràmetres de la cel·la (indexar) utilitzant, per exemple, el mètode de les dicotomies¹⁰ o el de les permutacions¹¹ i trobar el grup espacial analitzant les extincions sistemàtiques. Seguidament, cal afinar aquests paràmetres de cel·la i extreure les intensitats del diagrama i la informació del perfil, procediment que es coneix com a *encaix del perfil (pattern matching, en anglès)*. Per obtenir la llista d'intensitats i paràmetres del perfil adient per a TALP, s'utilitza el programa DAJUST, tal com s'ha comentat a l'apartat «Fonaments». Aquest programa també ens ajuda en la determinació del grup espacial, ja que proporciona un rànquing dels més probables a partir dels paràmetres de cel·la i les dades. l'(S)-ibuprofèn cristal·litza en una cel·la monoclínic amb simetria $P2_1$, un grup espacial no centrosimètric. El volum de la cel·la és de 1.245 Å³, capaç d'encabir quatre molècules, si es

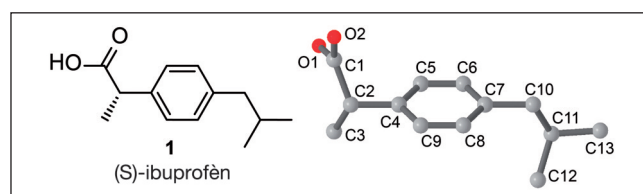


FIGURA 2. Model molecular numerat de l'(S)-ibuprofèn generat per càlculs de mecànica molecular.

considera el pes molecular i una densitat estimada al voltant d' $1,2 \text{ g/cm}^3$. Considerant que el grup espacial $P2_1$ té una multiplicitat de 2, deduïm que hi ha dues molècules d'ibuprofèn no equivalents a la unitat asimètrica ($Z' = 2$), una de les principals dificultats en la resolució d'aquesta estructura.

Model molecular

El segon requisit és la preparació del model molecular. Hom obté el model inicial a partir de càlculs simples de mecànica molecular amb el programa CS Chem3D Pro (versió 12.0). A partir d'aquest model, es prepara la llista de restriccions de distància. A la figura 2 es mostra el model molecular numerat, mentre que les restriccions de distància entrades es mostren a la taula 1. A cadascuna d'aquestes restriccions, hom li assigna una desviació típica per donar flexibilitat (d'un 1 % de la distància, en el cas dels enllaços, i la corresponent a la variació de $\pm 2^\circ$, en el cas dels angles). Per exemple, la restricció de distància C2–C4 es fixa en $1,518(15) \text{ \AA}$, i la C1–C4, en $2,494(67) \text{ \AA}$. Per acabar de descriure el model, cal assignar quins són els enllaços que poden tenir lliure rotació (FRB) per tal que la generació de models els tinguin en compte a l'hora d'assignar valors aleatoris o increments i, així, s'iteri la variació conformacional. Per a l'ibuprofèn, considerem els enllaços de lliure rotació C1–C2, C2–C4, C7–C10 i C10–C11. Addicionalment, es poden introduir restriccions planars; en el nostre cas, s'afegeixen els dos plans formats pels àtoms [C2,C4,C5,C6,C7,C8,C9,C10] i els àtoms [C2,C1,O1,O2], respectivament.

TAULA 1. Especificació de les restriccions de distància corresponents als enllaços i angles d'enllaç per a l'(S)-ibuprofèn				
Enllaços	C6–C7	C7–C8	C8–C9	C9–C4
	C4–C5	C5–C6	C4–C2	C2–C3
	C2–C1	C1–O1	C1–O2	C7–C10
	C10–C11	C11–C12	C11–C13	
Angles	C5–C7	C6–C8	C7–C9	C8–C4
	C9–C5	C4–C6	C5–C2	C9–C2
	C4–C3	C4–C1	C3–C1	C2–O1
	C2–O2	O1–O2	C6–C10	C8–C10
	C7–C11	C10–C12	C10–C13	C12–C13

Aplicació de TALP

En aquest punt, ja únicament resta determinar les condicions de l'experiment TALP. En aquest cas, s'han realitzat cent assaigs utilitzant l'exploració aleatòria amb $N_{\text{rnd}} = 1.500$

($N_c = 20$) i els increments locals amb $N_{\text{Cl}} = 3.000$ ($N_c = 15$). D'aquests cent assaigs, s'ha obtingut un total de vint solucions correctes, a les quals s'arriba a una $Q_{\text{trial}} = 1,094$ amb molt bon acord entre els diagrames calculat i observat (figura 3). La durada mitjana d'un assaig en aquestes condicions és de 3,6 min i, per tant, el temps estimat per obtenir una solució és de 18 min (CPU Intel Core i7, 2,80 GHz).

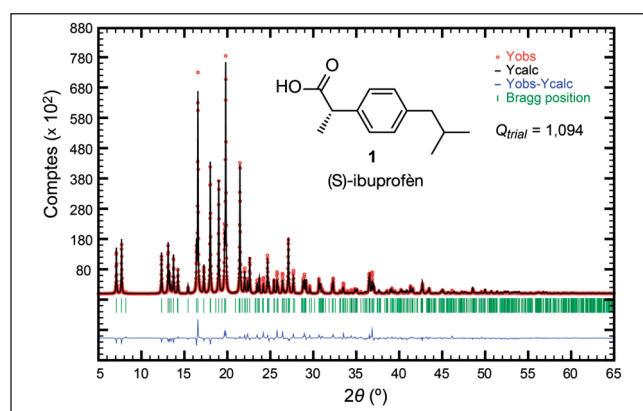


FIGURA 3. Diferència entre els diagrames observat (punts vermells) i calculat (línia negra) després de l'afinament de Rietveld amb el perfil fix.

Encara que TALP està pensat com a programa de resolució estructural i caldria, doncs, un afinament final de l'estructura, les solucions obtingudes després de l'FPR són prou exactes quant a distàncies i angles d'enllaç, tal com es pot veure a la figura 4, on es mostren solapades l'estructura de referència¹² i la solució obtinguda amb TALP. La mitjana quadràtica de les diferències entre les posicions atòmiques entre les dues estructures (RMSD) és de $0,103 \text{ \AA}$. Aquest fet indica que les desviacions associades a les restriccions aporten prou flexibilitat al model per arribar als valors correctes donant més pes a les dades de difracció, sempre que aquestes tinguin prou resolució.

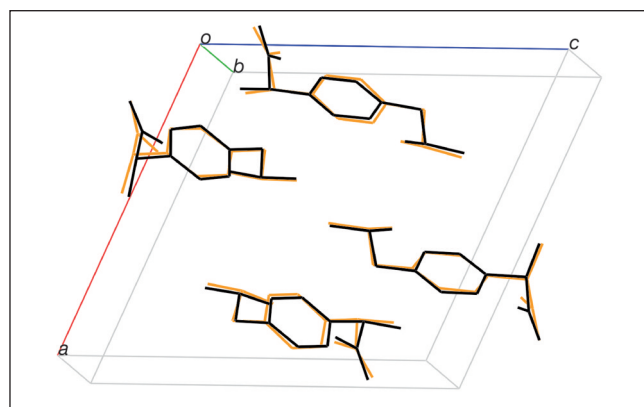


FIGURA 4. Superposició entre l'estructura de referència (negra) i la solució obtinguda amb TALP (taronja) per a l'(S)-ibuprofèn.

Les dues molècules d'ibuprofèn independents a la unitat asimètrica són del mateix enantiòmer, la qual cosa indica que el compost és enantiomèricament pur. TALP pot discernir si es tracta d'una barreja d'enantiòmers o d'un de pur, però, sense un centre quiral de referència, no se'n pot determinar la configuració absoluta.

Altres aplicacions de TALP

Per analitzar les possibilitats i la capacitat de TALP, s'ha provat amb altres estructures conegudes i desconegudes (figura 5). Les estructures cristal·lines de les molècules 2–13 s'han resolt en temps d'entre 0,5 min i 1 h a partir de dades de raigs X de laboratori. En tots els casos, s'han utilitzat models i restriccions provinents de càlculs de mecànica molecular i no s'ha fet servir cap tipus d'informació sobre la conformació, és a dir, s'han tractat tots els casos com si fossin estructures desconegudes.

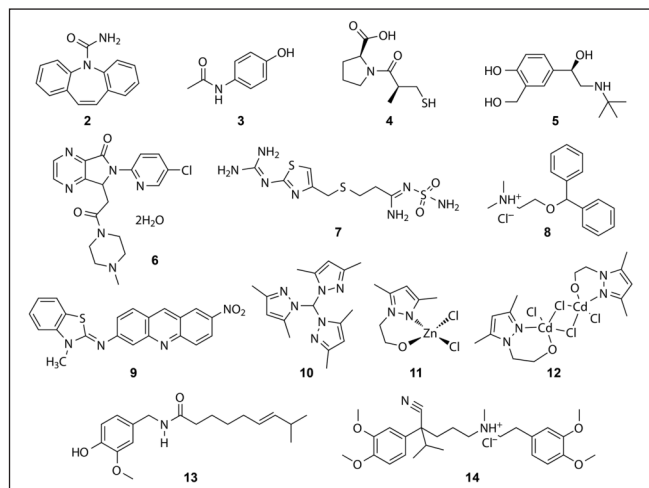


FIGURA 5. Algunes de les molècules a les quals s'ha aplicat TALP.

El compost de prova 14 és el més complex en termes de conformació que s'ha resolt amb TALP. En aquest cas, ha estat necessari utilitzar l'AEM, un model generat a partir d'estructures similars conegudes i condicions de cerca més dures per tal d'obtenir tretze solucions en cent tirades (una solució cada 5 h, aproximadament). Les estructures de 9,¹³ 11¹⁴ i 12¹⁴ han estat resoltes per primer cop amb TALP i, fins ara, ja s'ha determinat un total de nou estructures noves. TALP és efectiu per resoldre estructures moleculars orgàniques i compostos de coordinació, encara que també ha donat bons resultats amb altres tipus de compostos, com ara amb un reticle metal·loorgànic (MOF) de níquel.¹⁵

TALP també ha estat provat amb èxit en la redeterminació¹⁶ d'estructures a partir de dades de difracció d'electrons. A tall d'exemple, utilitzant únicament quaranta-set reflexions, s'ha obtingut l'estructura de la policaprolactona (figura 6) amb una figura de mèrit prou baixa, considerant el tipus de dades ($R = 12,8\%$).

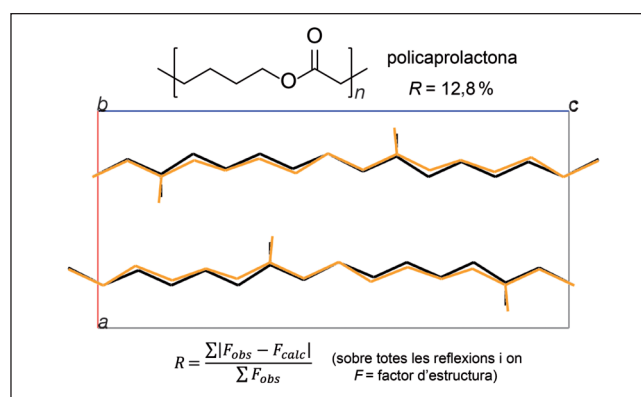


FIGURA 6. Superposició entre l'estructura de referència (negra) i la solució obtinguda amb TALP (taronja) per a la policaprolactona.

Conclusions

Actualment, la cristal·lografia, i concretament la difracció de raigs X, s'ha convertit en un pilar indispensable dins les ciències experimentals, com la química, la biologia o la ciència de materials, a causa del seu ampli ventall d'aplicacions i la capacitat de resoldre estructures cada cop més complexes. Aquest fet encara ha esdevingut més notable en els darrers anys amb l'expansió de les fonts de radiació sincrotró, que permeten l'obtenció de dades d'una elevada qualitat. La instal·lació del sincrotró Alba a Cerdanyola del Vallès n'és un exemple i cal aprofitar seva proximitat i disponibilitat per promoure la recerca de qualitat dins de Catalunya.

Una d'aquestes aplicacions és precisament la de TALP, la redeterminació d'estructures de compostos moleculars per difracció de pols. La millora en els detectors i la potència computacional dels darrers anys han obert noves possibilitats per als mètodes de resolució en l'espai directe per tal de poder tractar problemes cada cop més complexos. En el cas de TALP, s'han resolt estructures de fins a tretze angles de torsió i amb més d'una molècula independent a la unitat asimètrica a partir de dades de difracció de pols de laboratori i utilitzant models teòrics. Aquests no són límits rígids, ja que, tal com s'ha comentat, l'evolució en les tècniques, les fonts i els detectors

permet arribar cada cop més lluny. TALP és una eina que cal tenir en compte en la química experimental a l'hora de resoldre estructures cristal·lines de compostos orgànics o organometàl·lics quan no es poden obtenir cristalls adients per a la tècnica de monocristall.

Agraïments

Els autors donen les gràcies al Ministeri d'Economia i Competitivitat (projectes MAT2009-07967 i Consolider NANOSELECT CSD2007-00041) i a la Generalitat de Catalunya (SQR2009) pel seu suport econòmic. Oriol Vallcorba agraeix també al CSIC pel contracte PIE201060E068.

Referències

1. a) Harris, K. D. M.; Tremayne, M.; Kariuki, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1626-1651. b) David, W. I. F.; Shankland, K. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 52-64.
2. Černý, R.; Favre-Nicolin, V. *Z. Kristallogr.* **2007**, *222*, 105-113.
3. Rietveld, H. M. *J. Appl. Crystallogr.* **1969**, *2*, 65-71.
4. Rius, J.; Miravittles, C.; Molins, E.; Crespo, M.; Veciana, J. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1990**, *187*, 155-163.
5. Rius, J. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2011**, *67*, 63-67.
6. Vallcorba, O.; Rius, J.; Frontera, C.; Peral, I.; Miravittles, C. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 844-848.
7. a) Adams, S. S.; Cobb, R. «Non-steroidal anti-inflammatory drugs». A: Ellis, G. P.; West, G. B. (ed.). *Progress in Medicinal Chemistry*. Vol. 5. Butterworths: Londres, **1967**, p. 59-138. b) Nicholson, J. S. «Ibuprofen». A: Bindra, J. S.; Lednicer, D. (ed.). *Chronicles of drug discovery*. Vol. 1. Wiley: Nova York, **1982**, p. 149-171. c) Rainsford, K. D. *Ibuprofen: A critical bibliographic review*. Taylor & Francis: Londres: Filadèlfia, **1999**.
8. Florence, A. J.; Shankland, N.; Shankland, K.; David, W. I. F.; Pidcock, E.; Xu, X.; Johnston, A.; Kennedy, A. R.; Cox, P. J.; Evans, J. S. O.; Steele, G.; Cosgrove, S. D.; Frampton, C. S. *J. Appl. Crystallogr.* **2005**, *38*, 249-259.
9. <<http://www.powderdata.net>> [Consulta: 14/06/2012].
10. Louër, D.; Louër, M. *J. Appl. Crystallogr.* **1972**, *5*, 271-275.
11. Werner, P. E. *Z. Kristallogr.* **1964**, *120*, 375-387.
12. Freer, A. A.; Bunyan, J. M.; Shankland, N.; Sheen, D. B. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1993**, *49*, 1378-1380.
13. Vallcorba, O.; Latorre, S.; Alcobé, X.; Miravittles, C.; Rius, J. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2011**, *67*, o425-o427.
14. Guerrero, M.; Pons, J.; Ros, J.; Font-Bardia, M.; Vallcorba, O.; Rius, J.; Branchadell, V.; Merkoçi, A. *CrystEngComm*. **2011**, *13*, 6457-6470.
15. Calderón-Casado, A.; Barandika, G.; Bazán, B.; Urriaga, M.-K.; Vallcorba, O.; Rius, J.; Miravittles, C.; Arriortua, M.-I. *CrystEngComm*. **2011**, *13*, 6831-6838.
16. Dorset, D. L. *Structural electron crystallography*. Plenum Publishing: Nova York; Londres, **1995**, p. 395.



O. Vallcorba



J. Rius



C. Miravittles

Oriol Vallcorba és llicenciat i doctor en química per la Universitat Autònoma de Barcelona (2010) i enginyer tècnic informàtic per la Universitat Oberta de Catalunya (2010). Actualment, és investigador postdoctoral a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona i la seva principal activitat científica se centra en el desenvolupament de mètodes en l'espai directe per a la determinació d'estructures cristal·lines a partir de difracció de pols.

Jordi Rius és professor d'investigació a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona. Es va llicenciar en ciències geològiques per la Universitat de Barcelona (1977) i va obtenir el grau de doctor en ciències naturals per la Universitat de Marburg (1980). Ha treballat en el desenvolupament d'algoritmes de determinació de fases en difracció aplicant-los tant a la mineralogia com a la química, així com a la caracterització de superfícies. Del 2005 al 2009, ha estat president de l'European Powder Diffraction Committee, i el 2012, ha estat escollit membre del Consell Directiu de l'International Centre for Diffraction Data. Té més de cent cinquanta publicacions en revistes indexades a l'SCI en els camps de la cristal·lografia, la mineralogia, la química i la ciència de materials.

Carles Miravittles és llicenciat i doctor en farmàcia per la Universitat de Barcelona (1971) i professor d'investigació a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona, del qual va ser fundador i director (1986-2008). També ha estat director de l'Institut Eduardo Torroja del Cement i la Construcció de Madrid (2008-2009). El seu interès científic se centra en la cristal·lografia estructural i la difracció per raigs X, principalment, en mètodes directes per resoldre estructures cristal·lines. És el president del Comitè Espanyol de Cristal·lografia, membre i exvicesecretari de l'Acadèmia de les Ciències i les Arts de Barcelona i membre de la Secció de Química de l'Acadèmia Europea. Ha publicat més de tres-cents articles científics en revistes internacionals.