



***Facultad
de
Ciencias***

**Resolución de la estructura cristalina del
paracetamol en base a la difracción de
rayos X en polvo**

**(Crystal structure determination of
paracetamol by powder X-ray diffraction)**

**Trabajo de Fin de Grado
para acceder al**

GRADO EN FÍSICA

Autora: Marina Teresa Candela de Aroca

Director: Fernando Aguado Menéndez

Junio – 2017

Agradecimientos

Me gustaría agradecer este proyecto a todas las personas que me han ayudado a sacar adelante muchas horas de trabajo, constancia, esfuerzo y siempre con mucha ilusión.

En primer lugar dirigirme a mi tutor Fernando Aguado, por su paciencia, sus reflexiones, su buen trato y haber confiado tanto en mí en todo momento. Ha sido un placer poder trabajar contigo.

También agradecer a Ana Perdigón, por su disponibilidad y su colaboración en el análisis térmico realizado en este trabajo, así como a Jesús González, por su asesoramiento y realización de la espectroscopía Raman.

Y como no, a mi familia, por apoyarme y comprenderme cuando el tiempo para acabar el trabajo faltaba.

Gracias a todos.

Resumen

Se ha caracterizado la estructura cristalina de las dos fases más comunes del paracetamol (fase I y fase II) utilizando la técnica de difracción de rayos X en polvo. Esta técnica se ha complementado con la espectroscopía Raman y el análisis térmico. Para caracterizar la fase I se ha utilizado tanto una muestra de alta pureza (sin excipientes), como diferentes muestras de paracetamol comercial (con excipientes). Por otra parte, para caracterizar la fase II, ésta se ha sintetizado en el laboratorio, ya que no se encuentra comercializada. Para determinar su estructura se han utilizado dos métodos distintos, el *Simulated Annealing* y el *Charge Flipping*, que parten de aproximaciones muy diferentes. A su vez, se ha analizado el efecto de la preparación de la muestra, así como las condiciones de medida.

Palabras clave: paracetamol, difracción de rayos X, estructura cristalina, Simulated Annealing, Charge Flipping

Abstract

The crystal structure of the two most common phases of paracetamol (form I and form II) has been characterized by powder X-ray diffraction. This technique has been complemented with Raman spectroscopy and thermal analysis. In order to characterize form I a pure sample (without excipients) has been used, as well as different commercial samples (with excipients). Phase II has been synthesized and characterized structurally and spectroscopically. In order to determine the structure, two methods from very different approaches have been used: Simulated Annealing and Charge Flipping. Also, the effect of sample preparation and experimental conditions on the final results has been analysed.

Key words: Paracetamol, X-ray diffraction, crystal structure, Simulated Annealing, Charge Flipping

Índice

1-Introducción.....	5
1.1 El paracetamol.....	5
1.2 Polimorfismo en el paracetamol.....	5
1.3 Estructuras cristalinas del paracetamol.....	7
1.4 Resolución de la estructura por difracción de rayos X en polvo. Objetivos.....	9
2- Técnicas experimentales.....	10
2.1 Difracción de rayos X.....	10
2.1.1 Fundamento teórico.....	10
2.1.2 Dispositivo experimental.....	12
2.2 Análisis térmico y espectrometría de masas.....	14
2.2.1 Fundamento teórico.....	14
2.2.2 Dispositivo experimental.....	15
2.3 Espectroscopía Raman.....	15
2.3.1 Fundamento teórico.....	15
2.3.2 Dispositivo experimental.....	16
3-Metodología.....	16
3.1 Determinación de la estructura cristalina.....	16
3.1.1 Indexación.....	16
3.1.2 Determinación del grupo espacial.....	18
3.1.3 Extracción de las intensidades.....	18
3.1.4 Determinación de la estructura.....	19
3.1.5 Refinamiento estructural.....	23
4-Resultados	
4.1 Síntesis fase II.....	24
4.2 Análisis térmico y espectrometría de masas.....	25
4.3 Espectroscopía Raman.....	27
4.4 Resolución de la estructura por difracción de rayos X.....	30
4.4.1 Obtención de los diagramas de difracción.....	30
4.4.2 Indexación y determinación del grupo espacial.....	34
4.4.3 Refinamiento Pawley.....	36
4.4.4 Determinación de la estructura y refinamiento.....	36
4.4.4.1 Charge Flipping.....	36
4.4.4.2 Simulated Annealing.....	40
5-Conclusiones.....	49
6-Referencias.....	49
7-Anexos.....	51
7.1 Anexo I : Composición paracetamol comercial.....	51
7.2 Anexo II: Códigos.....	52
7.3 Anexo III: Posiciones atómicas Nichols y Frampton.....	56

1-Introducción

1.1 El paracetamol

El paracetamol, también conocido como acetaminofén o acetaminofeno, es uno de los fármacos con propiedades analgésicas y antipiréticas más utilizados. Se trata del principio activo de numerosos medicamentos tanto en forma sólida como en forma líquida (suspensiones). Los diferentes productos de marcas comerciales (Termalgin, Dolocatil...) y los genéricos se formulan con diferentes excipientes. En el anexo I se recogen las composiciones de todos los medicamentos comerciales empleados en este estudio.

La molécula del paracetamol, de estequiometría $C_8H_9NO_2$ y denominación N-(4-hidroxifenil) acetamida ó N-(4-hidroxifenil) etanamida según la IUPAC, es una molécula orgánica que consta de un anillo de benceno con una sustitución por un grupo hidroxilo y un nitrógeno perteneciente a un grupo amida (acetamida) en las posiciones *para* (1,4), según se muestra en la Figura 1.

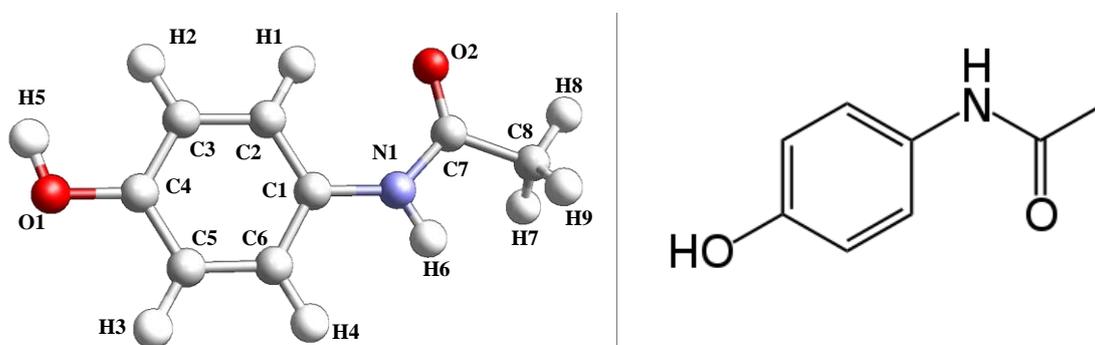


Figura 1: Molécula del paracetamol. Los átomos C1 a C8 representan los carbonos, N1 representa el nitrógeno, O1 y O2 los oxígenos y de H1 a H9 los hidrógenos. A la derecha se muestra una imagen simplificada de la molécula.

Esta molécula se puede dividir en dos partes diferentes. Según la Figura 1, el primer fragmento (que será considerado rígido en la definición de la molécula) englobaría los átomos O1, C1 hasta C6, H1 hasta H4 y N1. El segundo fragmento, por otra parte, lo formarían los átomos N1, C7, C8, O2 y H6. Los hidrógenos H5, H7, H8, H9 pueden rotar libremente alrededor de C4-O1 y C7-C8, respectivamente. A su vez, los dos fragmentos pueden rotar libremente alrededor de la unión C1-N1, variando el ángulo de torsión entre los dos cuerpos rígidos (C7-N1-C1-C2) entre 17° y 18° , típicamente. Las distancias de enlace en la molécula del paracetamol son: 1.39 \AA para los enlaces C-C del grupo bencénico, 1.38 \AA para el enlace C-O, 1.43 \AA para el enlace N-C, y 1.51 \AA para el enlace C-C que no está dentro del grupo bencénico [4].

1.2 Polimorfismo en el paracetamol

En estado sólido la formación de mono o policristales a partir del empaquetamiento de moléculas de paracetamol puede presentar orden a largo alcance (estructura cristalina) y polimorfismo, esto es, varios arreglos cristalinos con energías similares para una misma composición química. Es habitual que los polimorfos presenten propiedades bien diferenciadas, de ahí su importancia desde el punto de vista de las aplicaciones [1]. Así, el estudio del polimorfismo es crucial dentro de la industria farmacéutica, ya que puede

dar lugar a diferencias en las propiedades físicas (como la dureza o la densidad), químicas (como la solubilidad o la reactividad), fisicoquímicas (como el punto de fusión o la estabilidad) y farmacológicas (como la toxicidad o la inefectividad del medicamento). Así, el polimorfismo da lugar a numerosas patentes en el ámbito farmacéutico, a la vez que a numerosos conflictos. Cuando las propiedades de un nuevo polimorfo difieren de las del original, aunque cambien poco, es posible considerarlo como un fármaco nuevo e independiente y, por tanto, patentable [2]. Esto puede generar conflictos entre diferentes laboratorios farmacéuticos que litigan por la legitimidad del mismo[3]

La elección del polimorfo con las propiedades adecuadas es decisiva a la hora de elaborar un medicamento, ya que algunos pueden presentar propiedades indeseables respecto a las otras estructuras en las que se pueden encontrar, imposibilitando la correcta elaboración del fármaco a nivel industrial. Por ejemplo, un medicamento basado en un polimorfo con un grado de compresibilidad bajo hará más difícil su elaboración en forma de pastillas. Este es el caso del paracetamol, donde la forma I es la más estable termodinámicamente y se utiliza en los fármacos. Sin embargo, presenta una clara desventaja en lo referente a su compresión en forma de pastillas, debido a que su estructura carece de planos de deslizamiento, lo que dificulta su compresión directa, haciendo necesarios otros procesos antes de poder comprimirla y aumentando así el número de excipientes a emplear, lo que incrementa el coste de producción [5,6]. Sin embargo, la forma II, polimorfo metaestable de síntesis sencilla, presenta mejores propiedades que la forma I, ya que no solo puede utilizarse para hacer comprimidos directamente [7], sino que además presenta una mejor solubilidad en agua [8].

Por el momento la forma II del paracetamol se ha podido producir solamente a nivel de laboratorio a través de diferentes procedimientos. Los más habituales son:

- 1) A partir del calentamiento y fusión del paracetamol en la forma I con posterior recristalización [7].
- 2) A partir de una disolución saturada de paracetamol (en etanol o análogo) y posterior tratamiento [7,14].

Sin embargo, es habitual la obtención de mezcla de ambas fases a partir de los diferentes métodos [7], lo que implica un problema para su utilización comercial. Por otra parte, la forma II lleva asociado el problema de la metaestabilidad, esto es, evoluciona con el tiempo a la forma I [7], lo que sucede con más frecuencia cuando se usa el método de disolución. Esto es debido a la posible presencia de residuos de líquido en la muestra, lo que puede favorecer el cambio de fase [7]. Por todo ello todavía no se ha podido llevar a cabo la producción de la forma II del paracetamol a nivel industrial, con la consiguiente elaboración en grandes cantidades, a pesar del enorme interés que suscita por las claras ventajas frente a la forma I.

Además de estas formas existe un tercer polimorfo (forma III) de síntesis más reciente [8,9,10]. La determinación estructural completa de esta fase no ha sido posible hasta hace poco debido a la gran inestabilidad que presenta y a sus hábitos cristalinos (problemas de textura) [11]. Esto, unido a que los métodos de síntesis no permiten un correcto aislamiento de la fase y una producción de cantidades importantes, convierte a este polimorfo en un candidato menos adecuado para su utilización como medicamento.

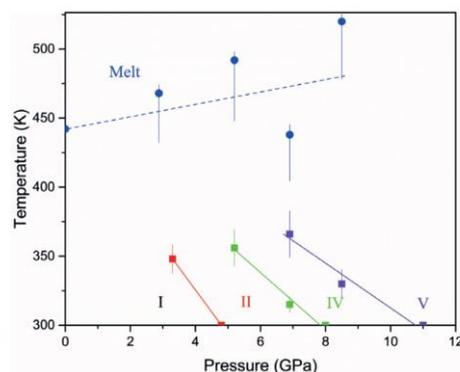
El efecto de la temperatura sobre los diferentes polimorfos del paracetamol ha sido estudiado ampliamente. Parece claro que la fase I no sufre ninguna transformación al aumentar la temperatura, hasta la fusión. No obstante, aún existe cierta controversia sobre la transformación de la forma II en la forma I al aumentar la temperatura [9]. En cualquier caso, partiendo del paracetamol fundido, dependiendo del proceso de enfriamiento se pueden aislar diferentes formas [8]:

- si se enfría muy rápidamente (*quenching*) se vuelve a obtener la fase I de partida.
- si se enfría lentamente hasta temperatura ambiente y se le deja recristalizar, se formará la fase II.
- si se enfría la muestra hasta una temperatura de alrededor 55° se puede obtener la forma III del paracetamol, que acaba transformándose en la forma II en menos de una hora.

Por otra parte, se ha observado que partiendo de la fase III no se produce una transición a la fase I directamente.

Finalmente, en los últimos años se han descubierto nuevos polimorfos del paracetamol que son accesibles bajo condiciones de alta presión. Así se han identificado al menos otros dos polimorfos, formas IV y V, estabilizados a presiones de 8 y 11 GPa, respectivamente, aunque no se han podido caracterizar estructuralmente de forma adecuada todavía [16]. Por otra parte, estudios en presión y temperatura han permitido establecer un diagrama de fases del compuesto (ver figura 2) [17].

Figura 2.- Diagrama de fases P-T del paracetamol [17]. Se puede observar que, a temperatura ambiente, hasta 4 fases diferentes de paracetamol son accesibles bajo presión.



Finalmente, la presión es una herramienta interesante, en cuanto que permite no solo acceder a nuevos polimorfos *in situ* (en celdas de presión), sino que también posibilita la recristalización y estabilización de fases metaestables, incluso en cantidades considerables [9, 13,14].

1.3 Estructuras cristalinas del paracetamol

Desde el punto de vista cristalográfico, las fases de los diferentes polimorfos del paracetamol se pueden describir como cristales moleculares, en los cuales cadenas de moléculas, topológicamente idénticas, se unen mediante enlaces de H en capas bidimensionales, lo que da lugar a las diferentes propiedades descritas en el apartado anterior.

La resolución de la estructura de la forma I se llevó a cabo por primera vez por M. Haisa y colaboradores en 1976 utilizando métodos de Patterson sobre un monocristal [4], aunque determinaciones estructurales más precisas se llevaron a cabo en experimentos a baja temperatura con posterioridad [7]. Más tarde también se determinó la estructura a temperatura variable a partir de la técnica de difracción de neutrones en monocristal [10]. Finalmente, más recientemente se ha determinado la densidad electrónica de la fase, con una determinación precisa de los parámetros estructurales, a partir de la difracción de rayos X de alta resolución [12].

La estructura de esta fase se puede describir mediante un grupo de espacio monoclinico $P2_1/n$, con parámetros de red (T=298K): $a=7.106\text{\AA}$; $b= 9.382\text{\AA}$; $c=11.704\text{\AA}$; $\beta= 97.36^\circ$ [7]. Cada celda unidad contiene 4 moléculas de paracetamol ($Z=4$), lo que implica una densidad de 1.297 g/cm^3 . Alternativamente, en algunos estudios se ha empleado otra celda unidad equivalente, con grupo de espacio $P2_1/a$ y parámetros de red similares, p.ej. $a= 12.833\text{\AA}$, $b= 9.315\text{\AA}$, $c= 7.086\text{\AA}$, $\beta= 115.60^\circ$ (T=250K) [10] (también pueden encontrarse descripciones de la estructura con este grupo de espacio en [4] y [10]). La descripción de las fases resueltas por monocristal, incluyendo todas las posiciones atómicas de la celda asimétrica para los polimorfos I y II del paracetamol en base a estudios previos y que analizan en la presente memoria, se recogen en el anexo III como referencia.

En la figura 3 se representa la celda unidad de la forma I del paracetamol, así como la proyección sobre el plano $b-c$ que muestra claramente el característico ordenamiento en zig-zag de las moléculas.

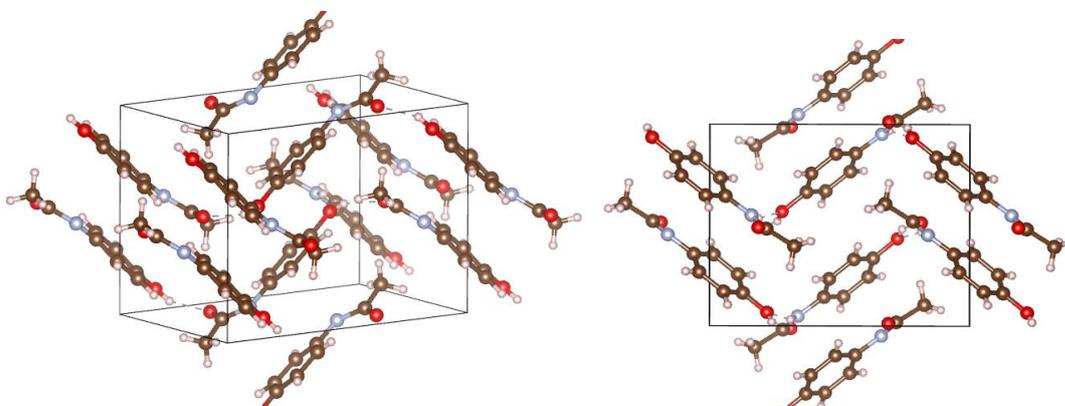


Figura 3: Representación de la estructura de la Forma I del paracetamol: celda unidad monoclinica en tres dimensiones [7] y proyección sobre el plano $b-c$ que muestra la estructura en zigzag de las unidades moleculares.

La estructura de la forma II del paracetamol fue descrita también por primera vez por M. Haisa y colaboradores [4]. Trabajos posteriores no consiguieron aislar la forma II siguiendo el procedimiento anterior [8]. En cualquier caso, la estructura ha podido ser determinada también por difracción de rayos X en monocristal [7]. Esta fase se describe mediante simetría ortorrómbica, grupo de espacio $Pbca$. Los parámetros de red de la celda unidad (T= 298K) son: $a=17.156\text{\AA}$; $b= 11.831\text{\AA}$; $c=7.405\text{\AA}$ [7]. En este caso la celda unidad es mayor, doblando el número de moléculas ($Z=8$) y la densidad es ligeramente mayor, 1.336 g/cm^3 . El efecto de la temperatura sobre la estructura ha sido estudiado mediante de difracción de rayos X en monocristal [15]. La figura 4 muestra una

representación tridimensional de la celda unidad de la forma II del paracetamol y una proyección sobre el eje a , mostrando claramente su ordenamiento en capas.

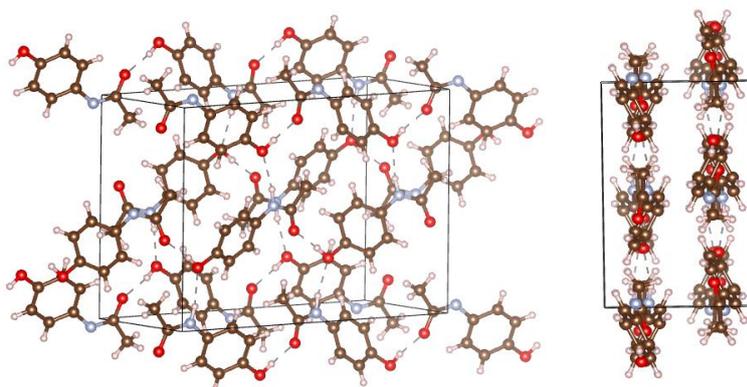


Figura 4. Representación de la forma II del paracetamol: celda unidad ortorrómbica en tres dimensiones (izda) y proyección sobre el plano a - c mostrando la estructura de las capas (dcha.) [7].

La forma III presenta una estructura con una celda unidad ortorrómbica, grupo de espacio $Pca2_1$. Los parámetros de red de la celda unidad son ($T=300\text{K}$): $a= 11.837\text{\AA}$, $b= 8.560\text{\AA}$, $c= 14.819\text{\AA}$ [11]. Esta estructura implica la presencia de 4 moléculas por celda unidad.

Sobre las formas IV y V, que son fases estabilizadas por presión, se han realizado experimentos de difracción de rayos X en polvo utilizando celdas de diamante y radiación sincrotrón, junto con espectroscopía Raman para la correcta caracterización de los nuevos polimorfos [16]. Sin embargo, por el momento solo se ha podido utilizar la técnica de difracción para la identificación de las nuevas fases, sin que se haya podido determinar aún ni su simetría (grupo de espacio), ni sus parámetros de red (ni las posiciones atómicas dentro de la celda unidad).

1.4 Resolución de la estructura por difracción de rayos X en polvo. Objetivos

El principal objetivo de este trabajo es caracterizar la estructura cristalina de las dos fases más comunes del paracetamol, tanto la forma I (monoclínica) como la forma II (ortorrómbica), mediante la técnica de difracción de rayos X en polvo, complementada con otras técnicas como la espectroscopía Raman o el análisis térmico.

La pérdida de información estructural asociada a la técnica de difracción de rayos X en monocristal (problema de las fases), que se puede subsanar aplicando diferentes métodos de resolución de estructuras, se acentúa más en el caso de difracción de muestras en polvo, donde la proyección en una dimensión (ángulo de difracción) hace que solapen contribuciones de diferentes planos cristalográficos en un mismo pico, lo que complica el problema como se verá más adelante. De esta forma, a pesar de tratarse de una molécula relativamente sencilla en una celda unidad no demasiado grande ($Z=4$ ó $Z=8$), la resolución de la estructura puede no ser satisfactoria. De hecho, a pesar de ser utilizada como ejemplo didáctico para explicar los métodos de resolución de estructuras en el

espacio directo [13], la obtención de la estructura correcta no siempre es posible, por diferentes motivos que se detallarán más adelante.

En la memoria se utilizarán fundamentalmente dos métodos para intentar resolver las estructuras de las dos fases del paracetamol, esto es, *Simulated Annealing* y *Charge Flipping*, que parten de aproximaciones muy diferentes. Además, el objetivo de ese trabajo es analizar las ventajas y desventajas de cada uno de los métodos, comparando su efectividad según parámetros como la calidad de los datos de difracción o el origen de la muestra. De esta forma para la forma I se emplearán tanto el compuesto de alta pureza, como diferentes muestras comerciales adquiridas a tal efecto. Además, otro objetivo del trabajo es sintetizar con éxito la forma II, bien aislada (sin trazas de la forma I) partiendo de la muestra de paracetamol puro y resolver su estructura empleando los mismos métodos. Los resultados se compararán con los datos estructurales presentes en la bibliografía.

Para la resolución de las estructuras de esta memoria se ha empleado el software TOPAS 5 de la empresa Bruker AXS, que tiene implementados ambos métodos. Este programa permite incorporar diferentes tipos de datos de partida para la resolución de las estructuras y además permite la modificación del código a partir de un lenguaje propio de macros. Además, se pueden llevar a cabo otros pasos del proceso de resolución de estructuras, como la indexación de picos y el refinamiento final de las estructuras a partir del método Rietveld.

2- Técnicas experimentales

En esta sección se van a exponer las tres técnicas utilizadas para la caracterización del paracetamol: la difracción de rayos X (técnica principal), el análisis térmico y la espectroscopía Raman.

2.1 Difracción de rayos X

Los rayos X tienen una longitud de onda característica del mismo orden que las distancias interatómicas (es decir, del orden del angstrom), de forma que cuando estos interactúan con estructuras cristalinas se puede producir el fenómeno de difracción. El patrón, que es diferente para cada red cristalina, permite obtener información de dichas estructuras. Hay dos técnicas fundamentales de difracción de rayos X en función del tipo de muestra: difracción por monocristal y la difracción en polvo (sistemas policristalinos orientados aleatoriamente), siendo esta última la utilizada en el presente trabajo.

2.1.1 Fundamento teórico

El origen de la difracción de rayos X está en las difusiones de luz por electrones, cuyas densidades cuentan con la misma periodicidad de la red. Cuando un haz de rayos X incide sobre un cristal provoca que los electrones que forman parte del mismo vibren a la misma frecuencia que los rayos X, convirtiéndose en emisores secundarios de nuevos frentes de onda de rayos X, a la misma frecuencia y en todas las direcciones. Cuando se dispersan los rayos X, habrá direcciones en las que los rayos estén en fase y por tanto, se produzca una interferencia constructiva, apareciendo entonces un aumento de la intensidad de

difracción. Esta era la idea formulada por Max Von Laue en 1912. Poco después, W.L. Bragg y W.H. Bragg pensaron que el proceso de la difracción de rayos X se podía modelizar más fácilmente suponiendo que los rayos X se reflejan de forma elástica en cada familia de planos de red del cristal. Estos planos, caracterizados por los índices de Miller h, k y l , están separados por una distancia d_{hkl} , como muestra la Figura 5.

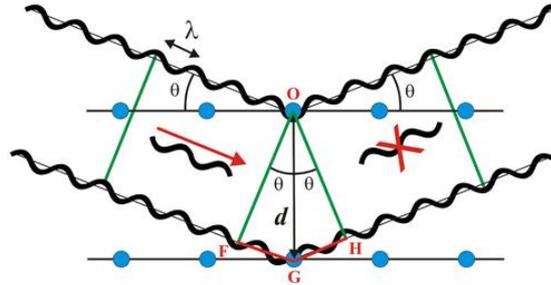


Figura 5: Esquema de la difracción de rayos X explicada por medio de reflexiones en planos atómicos (Bragg).

Tras reflejarse, estos rayos pueden interferir. Cuando la diferencia de camino óptico entre los rayos reflejados procedentes de planos de red sucesivos es igual a un número entero de veces la longitud de onda, se producirá una interferencia constructiva. La condición de interferencia constructiva implica la denominada ley de Bragg (ver figura 5):

$$n\lambda = 2d_{hkl}\sin(\theta) \quad (1)$$

Siendo n un entero, λ la longitud de onda de los rayos X, d_{hkl} la distancia interplanar y θ el ángulo de incidencia de los rayos X.

Cada reflexión permitida en una familia de planos (es decir, se cumple la ley de Bragg) produce un pico en el patrón de difracción. Por tanto, la totalidad de las reflexiones permitidas por los distintos planos hkl son los responsables de generar todos los picos del patrón de difracción. No obstante, es posible que en una estructura cristalina concreta se produzcan las llamadas extinciones sistemáticas, esto es, la ausencia de cierto tipo de reflexiones. Esto es debido a que, aparte de la condición de Bragg, tienen que cumplirse unas reglas de selección dependientes de los elementos de simetría del sistema.

En la técnica de difracción en polvo se barre el ángulo de difracción (2θ) obteniendo la intensidad en cada paso, generando los denominados patrones de difracción. Los dos observables principales de un difractograma (o patrón de difracción) son la posición de los picos y las intensidades (integradas) de éstos. La posición de los picos viene dada por la ley de Bragg y a partir de ellos se puede conseguir información sobre la muestra a estudiar, p.ej. los parámetros de malla o el sistema cristalino. Por otra parte, la intensidad de los picos proporciona información sobre la posición de los átomos dentro de la celda unidad, pero es una magnitud que depende de otros muchos factores:

$$I_{hkl} = K \times p_{hkl} \times L_{\theta} \times P_{\theta} \times A_{\theta} \times T_{hkl} \times E_{hkl} \times |F_{hkl}|^2 \quad (2)$$

- **Factor de escala (K):** Es un factor que tiene en cuenta todos los parámetros que afectan a la intensidad y no son dependientes del ángulo o la familia de planos.
- **Factor de multiplicidad (p_{hkl}):** Es un factor que tiene en cuenta las familias de planos simétricamente equivalentes en la red recíproca.
- **Factor de Lorentz (L_θ):** Es un factor (trigonométrico) que depende de la geometría del dispositivo experimental y que influye en la intensidad del rayo difractado.
- **Factor de polarización (P_θ):** Este factor corrige la pérdida de intensidad que sufre un haz al polarizarse parcialmente cuando es reflejada en un plano.
- **Factor de absorción (A_θ):** Tiene en cuenta la atenuación que sufre la radiación cuando penetra en la muestra. En general depende del ángulo θ .
- **Orientaciones preferenciales (T_{hkl}):** Es un factor que tiene en cuenta que las orientaciones de los cristales (difracción) en polvo no son completamente aleatorias debido a diversos efectos, entre ellos, la forma de los cristales del polvo.
- **Factor de extinción (E_{hkl}):** Es un factor que está relacionado con la disminución de la intensidad de las reflexiones más intensas (debido a interferencias destructivas). Los efectos de extinción en la difracción en polvo suelen ser muy pequeños y por ello este factor no suele tenerse en cuenta.
- **Factor de estructura (F_{hkl}):** Es una función que está definida por la estructura cristalina del material a estudiar y cuyo módulo al cuadrado es proporcional a la intensidad de cada reflexión (hkl). Es decir, está definida por el tipo de átomos que contiene y por sus posiciones, así como por el movimiento térmico de estos (no se recoge explícitamente en esta expresión):

$$F_{hkl} = \sum_{hkl} f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad (3)$$

Donde $f_j(\theta)$ es el factor de scattering atómico, que describe la interacción entre un átomo específico y los rayos X de una determinada longitud de onda λ .

El factor de estructura está relacionado con la densidad electrónica mediante una transformada de Fourier y se puede expresar como:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{hkl} F_{hkl} e^{-2\pi i(hx + ky + lz)} \quad (4)$$

En la difracción en polvo es importante la forma de los picos, que depende de la distribución espectral de energía de la muestra (longitud de onda), de las contribuciones de los instrumentos utilizados (geometría del difractómetro) y de la muestra utilizada. Matemáticamente esto se expresa como una convolución de los tres factores. Las funciones que más características para describir la forma de pico son: Gaussiana, Lorentziana, Pseudo-Voigt y Pearson-VII [13]. La asimetría se debe sobre todo a factores instrumentales (como la divergencia axial) y a la geometría de la muestra.

2.1.2 Dispositivo experimental

En los experimentos de difracción de rayos X del presente trabajo se han utilizado dos difractómetros distintos, con el objetivo de comprobar su validez en la resolución de

estructuras estudiadas. El primero, se trata de un difractómetro Bruker D8 Advance, con una geometría típica Bragg-Brentano (ver Figura 6.(izq))

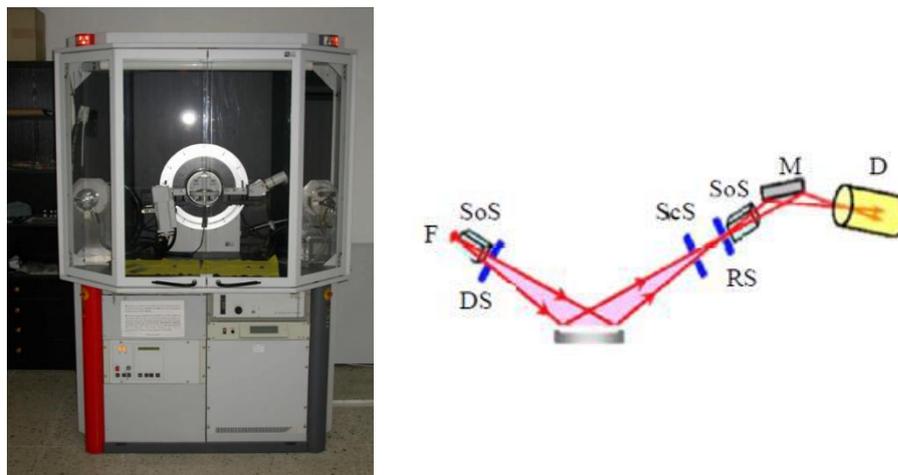


Figura 6 : Difractómetro D8 (izq). Esquema de la geometría Bragg-Brentano del D8 (dcha). En el esquema, F representa la fuente, SoS representa las rendijas Soller, DS representa las rendijas de divergencia, RS las rendijas antiscatter, M el monocromador de grafito y D el detector.

El equipo consta de una fuente de rayos X de cobre, que emite con una longitud de onda $\lambda_{1,2} = 1,5418 \text{ \AA}$ (donde los subíndices 1,2 indican que es el promedio de la emisión $K_{\alpha 1}$ y $K_{\alpha 2}$) así como de un monocromador de grafito que filtra la emisión de la línea K_{β} del cobre. A su vez, consta de diferentes rendijas, que controlan la divergencia tanto del haz emitido como del difractado. La divergencia en el plano axial es controlada por las rendijas Soller, mientras que la divergencia en el plano ecuatorial es controlada por rendijas de divergencia y de antiscatter. El equipo costa además de un detector puntual de centelleo (ver Figura 6 (dcha.)).

Los parámetros geométricos del difractómetro D8 se muestran en la Tabla 1

$\lambda/\text{\AA}$	Radio del goniómetro /mm	Monocromador	Ángulo monocromador /°	Apertura DS /°	Apertura RS /°	Apertura SoS /°	Apertura ScS /mm
1.5418	217.5	Grafito	26.6	0.5	0.5	2.5	1.0

Tabla 1: Parámetros del difractómetro D8 utilizado en este trabajo. Las abreviaturas utilizadas se corresponden con aquellas descritas en la Figura 6.

Por otra parte, también se ha utilizado el difractómetro compacto Bruker D2 Phaser (ver Figura 7 (izda.)), que también utiliza la geometría Bragg-Brentano, pero presenta algunas diferencias respecto al difractómetro D8. En el difractómetro D2 se prescinde del monocromador de grafito y el detector de silicio utilizado trabaja en energía dispersiva (capaz de seleccionar el rango que se desea detectar). A su vez, se puede incluir un filtro de Níquel (opcional), que en este trabajo no se ha utilizado. En la Figura 7 (dcha) se muestra un esquema de la geometría utilizada y los elementos ópticos. Así mismo, en la Tabla 2 se recogen los parámetros instrumentales utilizados.

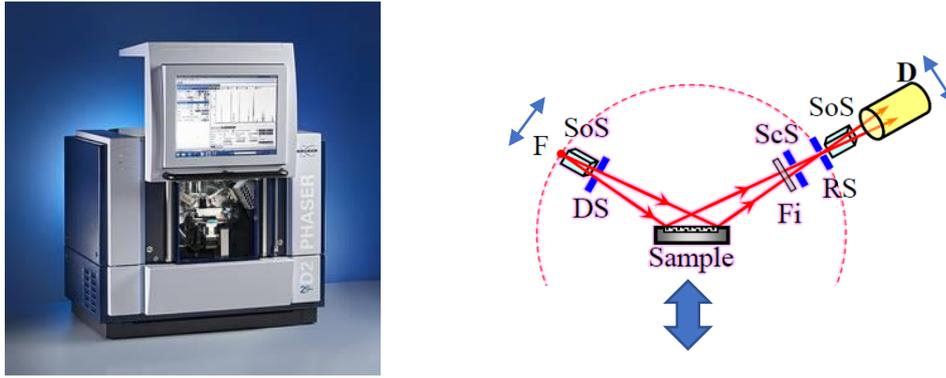


Figura 7: Difractómetro D2 (izq) y geometría de éste difractómetro (dcha)

$\lambda/\text{Å}$	Radio del goniómetro /mm	Filtro (no se ha usado)	Apertura DS /mm	Apertura ScS/mm	Apertura RS /mm	Apertura SoS /°
1.5418	145	Níquel	1.0	1.0	0.1	2.5

Tabla 2 : Parámetros del difractómetro D2 utilizado en este trabajo. Las abreviaturas utilizadas se corresponden con aquellas descritas en la Figura 7 (dcha)

El difractómetro D2 se suele emplear para cuantificación rutinaria de muestras. Sin embargo, a pesar de tener menor potencia (300 W frente a 1200W del D8) permite obtener difractogramas de calidad similar. Por otra parte, la función instrumental de ambos ha sido comparada a través de la función de Cagliotti [13]. Las anchuras instrumentales en función del ángulo 2θ son comparables en ambos equipos con las configuraciones empleadas.

2.2 Análisis térmico y espectrometría de masas

2.2.1 Fundamento teórico

Se puede definir el análisis térmico como un conjunto de técnicas para analizar el comportamiento de una muestra cuando ésta es sometida a un proceso programado de temperatura (enfriamiento, calentamiento, temperatura constante o una combinación de ellos) en una atmósfera controlada. Con este tipo de análisis se consigue información sobre la relación que hay entre las propiedades físicas del material y la temperatura. Entre las técnicas de análisis térmico se encuentran las utilizadas en este trabajo:

Análisis termogravimétrico (TG) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). En el análisis termogravimétrico se registra de forma continuada la variación de masa de una muestra (generalmente pérdida de masa) en función de la temperatura. Permite conocer información, entre otras, de la presencia de agua en la muestra o su descomposición. Por otra parte, la calorimetría diferencial de barrido se basa en la medida de los cambios de energía (procesos endotérmicos o exotérmicos). La calorimetría, combinada con el análisis termogravimétrico, permite determinar y relacionar la pérdida de peso con la naturaleza exotérmica o endotérmica de los procesos que puedan tener lugar mientras la muestra se calienta, permitiendo conocer cambios de fase que ésta pueda experimentar.

Espectrometría de masas (EM): En combinación con las dos técnicas anteriores se puede utilizar la técnica de espectrometría de masas. Se basa en el análisis de los gases

emitidos por una muestra cuando es sometida a una cierta temperatura en una atmósfera controlada. Es una técnica que permite la identificación y cuantificación de compuestos, así como la determinación de masas moleculares. Esta técnica se basa en la conversión de moléculas en iones y su posterior ordenamiento de acuerdo con la relación masa-carga.

2.2.2 Dispositivo Experimental

Para el análisis térmico a la muestra de paracetamol se ha utilizado el equipo TG-DSC: SETARAM (modelo Setsys Evolution). Este aparato consta de una balanza analítica, un horno y un sistema de gas de purga para proporcionar una atmósfera inerte o reactiva (aire, O₂, Ar, He, N₂). Puede abarcar un rango de temperaturas desde ambiente hasta 1500°C. A su vez, la termobalanza (equipo TG-DSC) está acoplada con un espectrómetro de masas Pfeiffer (modelo Thermostar), donde se analizan los gases emitidos al calentar la muestra (hasta 64 diferentes). En la Figura 8 se muestra el equipo utilizado.

Figura 8: Equipo TG-DSC (derecha) unido al espectrómetro de masas (izquierda).



2.3 Espectroscopía Raman

2.3.1 Fundamento teórico

La espectroscopía Raman es una técnica muy utilizada para la caracterización de diferentes sistemas sólidos, líquidos o gaseosos, sistemas cristalinos o amorfos, así como compuestos orgánicos e inorgánicos. Se trata de una técnica no destructiva, que no requiere gran cantidad de muestra ni una preparación especial de la misma.

Esta técnica se fundamenta en el efecto Raman, basado en la dispersión inelástica de una fracción de luz cuando incide sobre una muestra y cuya razón física son las vibraciones y rotaciones atómicas. Al incidir sobre la muestra, los fotones intercambian energía con la materia, produciéndose entonces una variación de frecuencia ($\Delta\nu$). Las frecuencias características corresponden a modos normales de vibración. El análisis mediante espectroscopía Raman se basa en hacer incidir un haz de luz monocromático, de frecuencia ν_0 , sobre la muestra que se desea estudiar y analizar posteriormente la frecuencia (o longitud de onda) de la luz dispersada. Según la frecuencia resultante de los fotones dispersados se pueden diferenciar tres casos: dispersión elástica Rayleigh, dispersión inelástica Stokes (frecuencia del fotón incidente es mayor que la del dispersado) y dispersión inelástica anti-Stokes (menor frecuencia). Para los espectros Raman se suele utilizar la línea Stokes debido a que según la distribución de energías de Maxwell-Boltzmann, la mayoría de las moléculas se encontrarán en el estado vibracional de menor energía y por tanto la dispersión Stokes será mucho más intensa.

La dispersión inelástica proporciona información sobre la composición y estructura molecular de la muestra, ya que el conjunto de frecuencias correspondientes a la dispersión inelástica (o modos normales) son únicas de cada material.

2.3.2 Dispositivo experimental

El dispositivo experimental utilizado fue un espectrómetro Raman T64000 de la marca Jobin Yvon (ver Figura 9) que consta de tres monocromadores de 640 nm de focal cada uno. Para hacer las medidas se ha utilizado un láser de $Kr^{+} - Ar^{+}$ con la línea de longitud de onda $\lambda=647\text{nm}$. El dispositivo consta a su vez de una CCD enfriada por nitrógeno líquido como detector, que se encuentra acoplada a un microscopio confocal. Para todas las medidas se ha utilizado un aumento de 20X y la misma longitud de onda. Así mismo, el rango espectral cubierto fue de 100 a 3500 cm^{-1} en todos los casos.

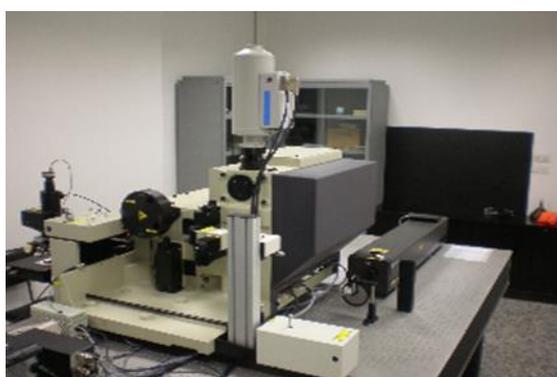


Figura 9: Espectrómetro Raman T64000

3-Metodología

3.1 Determinación de la estructura cristalina

La determinación de la estructura cristalina a partir del difractograma de rayos X de la muestra en polvo, se puede dividir en diferentes etapas sucesivas:

- 1) **Indexación** del difractograma.
- 2) Determinación del **grupo espacial**.
- 3) **Extracción de intensidades** mediante los métodos Pawley ó Le Bail.
- 4) **Determinación** de la **estructura** por diferentes métodos.
- 5) **Refinamiento** final de las estructuras obtenidas mediante el método **Rietveld**.

3.1.1 Indexación

Es el primer paso a llevar a cabo en la resolución de la estructura de cualquier muestra. Es el proceso por el cual se asignan los índices de Miller a los picos del difractograma (reflexiones observadas). La indexación permite determinar el sistema cristalino y explorar diferentes redes de Bravais para proponer posibles grupos de espacio compatibles. Además, proporciona valores aproximados de los parámetros de malla del cristal [18]:

Un vector de la red recíproca viene dado por:

$$\vec{r}^*_{hkl} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^* \quad (5)$$

Donde los * indican que pertenece a la red recíproca. A partir del cuadrado del módulo de este vector se tiene:

$$(\mathbf{r}^*_{hkl})^2 = \frac{1}{d_{hkl}^2} = h^2\mathbf{a}^{*2} + k^2\mathbf{b}^{*2} + l^2\mathbf{c}^{*2} + 2hka^*b^* \cos(\gamma^*) + 2klb^*c^* \cos(\alpha^*) + 2hla^*c^* \cos(\beta^*) \quad (6)$$

El parámetro $Q_{hkl} = \frac{1}{d_{hkl}^2}$ se puede definir en función de 6 parámetros a_{ij} :

$$Q_{hkl} = h^2\mathbf{a}_{11} + k^2\mathbf{a}_{22} + l^2\mathbf{a}_{33} + hka_{12} + kla_{23} + hla_{13} \quad (7)$$

que están relacionados con los parámetros de malla de la red recíproca y por tanto, con los parámetros de la red real. El número de parámetros a_{ij} a determinar varía de 1 a 6 según la red de Bravais a la que pertenece la muestra, como se puede ver en la Tabla 3.

Symmetry	Quadratic form
Cubic	$Q = (h^2 + k^2 + l^2) \cdot a_{11}$
Tetragonal	$Q = (h^2 + k^2) \cdot a_{11} + l^2 \cdot a_{33}$
Hexagonal	$Q = (h^2 + hk + k^2) \cdot a_{11} + l^2 \cdot a_{33}$
Orthorhombic	$Q = h^2 \cdot a_{11} + k^2 \cdot a_{22} + l^2 \cdot a_{33}$
Monoclinic	$Q = h^2 \cdot a_{11} + k^2 \cdot a_{22} + l^2 \cdot a_{33} + hl \cdot a_{13}$
Triclinic	$Q = h^2\mathbf{a}_{11} + k^2\mathbf{a}_{22} + l^2\mathbf{a}_{33} + hka_{12} + kla_{23} + hla_{13}$

$a_{11} = K \cdot a^{*2}$; $a_{22} = K \cdot b^{*2}$; $a_{33} = K \cdot c^{*2}$; $a_{12} = K \cdot 2a^*b^* \cos \gamma^*$; $a_{13} = K \cdot 2a^*c^* \cos \beta^*$;
 $a_{23} = K \cdot 2b^*c^* \cos \alpha^*$; $K = 10^4$

Tabla 3: Vectores Q_{hkl} para distintas redes de Bravais, incluyendo las relaciones entre los a_{ij} y los parámetros de malla de la red recíproca.

Las relaciones arriba mostradas entre los a_{ij} y los Q_{hkl} forman la base de la gran mayoría de los programas de indexación. Para cada valor Q_{hkl} observado, es necesario, además, encontrar los tres índices hkl que cumplan ciertas desigualdades, que dependen del sistema cristalográfico (si bien, aunque se cumplan, no es una condición suficiente para que el indexado sea plausible. La plausibilidad viene dada por las denominadas figuras de mérito).

En este trabajo se han usado dos métodos de indexado implementados en el programa TOPAS: LSI [19] y LP-Search [20].

- **Método LSI:** Utiliza un algoritmo de indexado SVD (*singular value decomposition*), que se basa en mínimos cuadrados. Este método, opera con los valores de la distancia interplanar obtenida a través de la posición de los picos del difractograma e intenta resolver la ecuación ($Q_{hkl} = h^2\mathbf{a}_{11} + k^2\mathbf{a}_{22} + l^2\mathbf{a}_{33} + hka_{12} + kla_{23} + hla_{13}$) de forma iterativa, hasta que el conjunto de valores hkl sea igual en iteraciones consecutivas, llegando por tanto a la convergencia. Es un método que presenta alta tolerancia a la falta de valores de la distancia interplanar altos y que proporciona, junto con la lista de posibles soluciones de los parámetros de malla, grupos espaciales a los que puede pertenecer el sólido cristalino. Por otra parte, es un método que no funciona siempre correctamente con datos de baja calidad.

- **Método LP-Search:** Es un Monte Carlo basado en el método de *descomposición del difractograma*. Este método minimiza una figura de mérito para unos parámetros de malla dados:

$$FOM = \sum_i \sum_j I(2\theta_i) |2\theta_i - 2\theta_j| \quad (8)$$

siendo $I(2\theta_i)$ la intensidad observada en el ángulo 2θ , y $2\theta_j$ son las posiciones de los picos calculadas. Los parámetros de malla varían en un rango establecido, hasta minimizar esa función en un proceso iterativo. En cada iteración se varía un parámetro de malla en un $\pm 50\%$ de su valor inicial y se realiza un refinamiento Pawley/LeBail, con estos valores. El proceso se repite con valores aleatorios de los parámetros de malla hasta conseguir la solución que mejor se adecúe al difractograma experimental.

3.1.2 Determinación del grupo espacial

Una vez conocidos los (h, k, l) asignados a cada pico se puede proceder a buscar el grupo espacial, basándose en la presencia o ausencia de ciertos grupos de reflexiones. A partir de argumentos de simetría se puede derivar un conjunto de reglas para un determinado grupo espacial. En la Tablas 4 se recogen algunas condiciones de reflexión debidas al tipo de red y a los ejes helicoidales. Así, por ejemplo, la presencia de un eje 2_1 (como en el grupo de espacio $P2_1/c$) implica la condición: h, k ó $l = \text{par}$. Comprobando el cumplimiento de las diferentes condiciones se puede buscar el grupo de espacio compatible para la estructura. Este proceso no es fácil y a veces existe más de un grupo espacial que cumpla todas las extinciones. En ese caso, se deberá seguir con las siguientes etapas de resolución y comprobar posteriormente cual proporciona un mejor resultado.

Centering	Reflection condition	Reflections involved	Screw axis	Reflection condition	Reflections involved
I	$h + k + l = 2n$		2_1	$h, k \text{ or } l = 2n$	
F	$h, k, l \text{ all even or all odd}$		$4_2, 6_3$	$l = 2n$	$h00 \text{ for axis } \parallel \text{ a}$
A	$k + l = 2n$		$3_1, 3_2, 6_2, 6_4$	$l = 3n$	$0k0 \text{ for axis } \parallel \text{ b}$
B	$h + l = 2n$	all reflections	$4_1, 4_3$	$l = 4n$	$00l \text{ for axis } \parallel \text{ c}$
C	$h + k = 2n$		$6_1, 6_5$	$l = 6n$	
R (obverse)	$-h + k + l = 3n$				
R (reverse)	$h - k + l = 2n$				

Tabla 4: Condiciones de reflexión en función del tipo de red (izda) y de la existencia de ejes helicoidales (dcha).

3.1.3 Refinamiento Pawley

El refinamiento Pawley es un método para determinar las intensidades (integradas) de los picos de Bragg en ausencia de un modelo estructural a partir de la descomposición del difractograma. Pawley sugirió que los perfiles de los patrones de difracción podían ser ajustados con los siguientes parámetros: I_{hkl} (intensidad de cada reflexión con índices hkl), los parámetros de malla, el error cero (de carácter instrumental), así como las anchuras de los picos y otros parámetros relacionados con la forma de pico (p.ej. asimetría). [13].

Esta etapa tiene un doble objetivo. Por una parte, extraer las intensidades de cada pico para poder obtener los factores de estructura, que posteriormente serán utilizadas para la determinación de la estructura en algunos métodos. Por otra parte, conseguir los valores refinados de parámetros que en la siguiente etapa podrán ser fijados en caso de utilizar métodos de espacio directo.

3.1.4 Determinación de la estructura

Antes de describir los diferentes tipos de métodos existentes para resolver una estructura cristalina, es necesario mencionar el denominado *problema de las fases* en cristalografía. En principio, las posiciones de los átomos dentro de la celda unidad, una vez conocidas las intensidades integradas I_{hkl} y extraídos los módulos de los factores de estructura, $|F_{hkl}|$, podrían ser determinadas a partir de (4). Esto daría lugar al denominado mapa de Fourier, donde los máximos (zonas de máxima densidad electrónica), indicarían las posiciones de esos átomos. Sin embargo, esto no se puede llevar a cabo de forma simple, debido a que los factores de estructura son cantidades complejas y para lograr posicionar los átomos en la celda unidad se necesitan tanto las amplitudes como las fases. Sin embargo, en un experimento de difracción las fases se pierden y solo se pueden conocer las amplitudes. Para intentar solventar este problema, hay que obtener de alguna forma la información perdida. Para ello a lo largo de la historia se han introducido diferentes aproximaciones al problema, que se pueden englobar en tres tipos de métodos:

- **Métodos directos** (o de espacio recíproco). Constituyen la primera aproximación al problema. El primero de ellos es el método desarrollado por *Patterson* (1934)[21], al que siguieron otros que utilizan relaciones estadísticas entre amplitudes y fases. Se basan en el cálculo de magnitudes del factor de estructura muy precisas (obtenidas de monocristal) unidas a la estimación de las fases para determinar las densidades electrónicas.
- **Métodos de espacio directo** (o métodos en el espacio real). Tuvieron su inicio con el aumento de la capacidad de cálculo de los ordenadores. No requieren descomposición de los patrones de difracción y usan algoritmos de optimización global para encontrar el modelo estructural adecuado. Dentro de estos métodos se engloban los basados en métodos *Monte Carlo*, en algoritmos genéticos o en el de la técnica del *Simulated Annealing* [22].
- **Métodos de espacio dual** (tanto de espacio recíproco como real). En este grupo se recogen multitud de métodos más recientes, que usan de forma equilibrada el espacio real y recíproco. Dentro de estos métodos se encuentra el *Charge Flipping*, creado en 2004 [23] y que ya cuenta con diferentes variantes[24].

A continuación se van a describir características de los dos métodos utilizados en este trabajo: *Simulated Annealing* (SA) y *Charge Flipping* (CF).

Método del *Simulated Annealing*

Los métodos de espacio directo, también son llamados métodos de optimización global y a diferencia de los métodos directos, se basan en el espacio real y no en el recíproco. Se basan en la construcción de un modelo de la estructura cristalina a partir de una estructura molecular conocida, es decir, necesitan restricciones estructurales o información química previa. Con el modelo construido, se determina un difractograma que será comparado con el patrón de difracción obtenido experimentalmente. El método de espacio directo que se

ha utilizado en este trabajo es el *Simulated Annealing* (o método de recocido simulado), implementado en el paquete TOPAS [25].

Es un método que simula el proceso de formar un sólido, que encontrándose por encima de su temperatura de fusión, se deja enfriar. Cuando un material se encuentra fundido, sus átomos se mueven rápidamente de forma caótica y por tanto la energía total del conjunto es alta. La energía será mínima cuando el sistema se encuentre en forma de sólido cristalino. Si estamos ante la fase fundida, para llegar a la sólida hay dos maneras: por enfriamiento lento o por enfriamiento muy rápido (también llamado *quenching*). Si es por enfriamiento rápido, los átomos serán “congelados” de forma inmediata y se formará un amorfo que tendrá una energía mayor que si fuera un sólido cristalino. Por otra parte, si el enfriamiento es lento (*annealing*) los átomos tienen tiempo para adoptar la estructura energéticamente más favorable, es decir, la de mínima energía del estado cristalino.

Este algoritmo busca el mínimo global de una función objetivo χ^2 que depende de numerosos parámetros. Es posible que en proceso se bloquee en un mínimo local (ver figura 10), lo que sucede, por ejemplo, en los métodos basados en mínimos cuadrados.

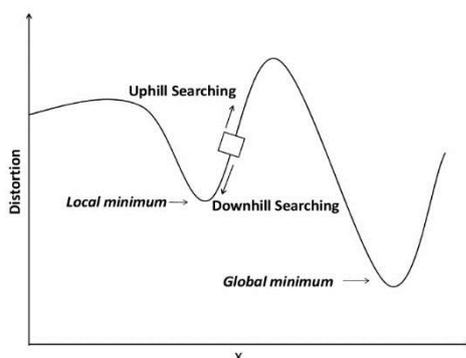


Figura 10: Representación de mínimos local y global en función una determinada coordenada x.

Para intentar solventar este problema, el algoritmo cuenta con una variable *temperatura* que simula al proceso de enfriamiento antes descrito, a diferencia del método Monte Carlo que emplea una temperatura fija. Esta variable va disminuyendo (“enfriando”) lentamente. Cuando la *temperatura* es alta el algoritmo permite aceptar con más frecuencia soluciones peores a la que se tiene hasta ese momento, permitiendo “saltar” del mínimo local. Al bajar la temperatura, también se reducen las posibilidades de aceptar peores soluciones y por tanto el algoritmo se centra en el área donde se encuentra la mejor solución.

Para utilizar este método en un cristal de tipo molecular, en este caso de paracetamol, es necesario primeramente construir la molécula que se va a localizar dentro de la estructura cristalina.

La molécula del paracetamol (Figura 1), puede dividirse en dos sólidos rígidos diferentes. El primer sólido rígido, atendiendo a la Figura 1, englobaría los átomos O1, C1 hasta C6, y N1. El segundo sólido rígido, por otra parte, lo formarían los átomos N1, C7, C8 y O2. Los hidrógenos no se incluyen a la hora de construir la molécula, ya que no debido a que son muy ligeros, no son detectables en el experimento de difracción. Estos dos sólidos rígidos pueden rotar libremente alrededor de la unión C1-N1. En la molécula se pueden fijar las posiciones o bien se pueden parametrizar distancias y/o ángulos para refinamientos posteriores.

Una vez está construido el modelo molecular (paracetamol), se sitúan diferentes moléculas en la celda unidad establecida, de acuerdo al número Z, de forma aleatoria. Se simula el difractograma correspondiente y se compara el experimental, pudiéndose ajustar los parámetros del modelo molecular u otros generales del experimento (instrumentales y relativos a la muestra). El objetivo es obtener el mayor acuerdo posible entre ambos difractogramas, es decir, que la diferencia entre éstos punto por punto sea la menor posible. En la figura 11 se representa un proceso de refinamiento por SA en la estructura del paracetamol en diferentes momentos del proceso. Es importante contar con un parámetro de calidad de ajuste, que determine el grado de acuerdo y que puede venir dado por diferentes indicadores. En nuestro caso se utiliza el factor residual ponderado el (R_{wp}) que permite valorar las soluciones encontradas. Este factor se utiliza generalmente para determinar la calidad del refinamiento a través del método Rietveld (ver 3.1.5)

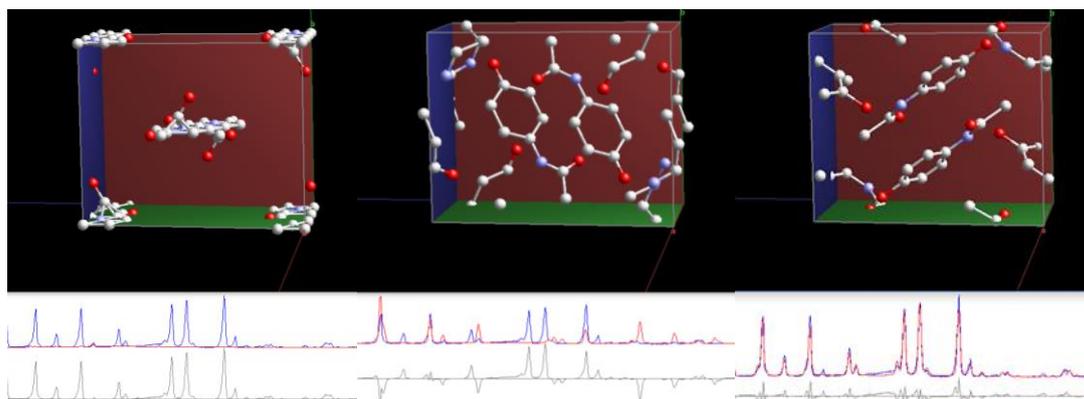


Figura 11: Simulación del proceso de elección de la estructura cristalina con el método *Simulated Annealing*. La mejor solución será aquella que presente menor diferencia entre el difractograma calculado y observado (experimental), en este caso la tercera imagen.

Método Charge Flipping

Los métodos de espacio dual alternan entre el espacio recíproco, en el que se refinan las fases, y el espacio real, en el que se imponen restricciones a esas fases mediante modificaciones en las densidades. Estos algoritmos realizan en cada ciclo dos transformadas de Fourier, que relacionan el espacio recíproco con el real y viceversa. El método de espacio dual utilizado en este trabajo es el Charge Flipping (o método de alternancia de carga implementado con dos variantes en el programa utilizado (TOPAS 5)).

Se trata de un algoritmo que proporciona un mapa de densidades atómicas sin necesidad de tener conocimientos previos de la química de la muestra, en nuestro caso de la estructura de la molécula del paracetamol. Se trata de un método bastante rápido pero que requiere tener datos de alta calidad (buena resolución), ya que los únicos datos de entrada que necesita son los factores de estructura obtenidos a partir de las intensidades asignadas a los índices de Miller correspondientes, así como los parámetros de malla obtenidos previamente. Si se conoce el grupo espacial también puede incorporarse como dato de entrada, lo que puede ayudar a obtener la solución. El algoritmo básico de este método es un proceso cíclico que cuenta con los siguientes pasos:

- 1-Al iniciar el algoritmo, en el ciclo cero, se asignan fases arbitrarias a las amplitudes de los factores de estructura medidos ($|F_{hkl}|$).

2-Se calcula la densidad electrónica, $\rho(r)$, aplicando la transformada de Fourier inversa a los factores de estructura.

3-Si $\rho(r) < \delta$, con δ un número pequeño y positivo, se invierte el signo de $\rho(r)$. Sino, $\rho(r)$ se queda igual. Esto crea un nuevo mapa de densidades de carga $g(r)$:

$$g(r) = \begin{cases} \rho(r) & \text{si } \rho(r) > \delta \\ -\rho(r) & \text{si } \rho(r) < \delta \end{cases} \quad (9)$$

4-A partir de estas nuevas densidades y haciendo una transformada de Fourier se calculan unos nuevos factores de estructura temporales G_{hkl} :

$$G_{hkl} = |G_{hkl}|e^{i\phi_G} \quad (10)$$

5-Se calculan unos nuevos factores de estructura combinando las amplitudes de los factores de estructura medidos con las fases ϕ_G . Es decir:

$$F_{hkl} = |F_{hkl}|e^{i\phi_G} \quad (11)$$

Con estos nuevos factores de estructura y haciendo la transformada de Fourier inversa se calcularía un nuevo mapa de densidad de carga, volviendo a empezar así otra vez el proceso cíclico descrito.

El programa *TOPAS* permite incorporar algunas mejoras a este algoritmo general, de forma que se pueden resolver estructuras cuando la calidad de los datos utilizados no es demasiado buena. Una de ellas es la inclusión en el ciclo descrito anteriormente de la denominada *fórmula tangente* [26], muy utilizada en los métodos directos (es decir, de espacio recíproco) y que establece la relación entre fases de los factores de estructura. Los cambios más significativos del algoritmo básico son:

- Entre los **pasos 1 y 2** del *Charge Flipping*, aparece uno nuevo que establece que el 50% de los factores de estructura con menor valor E_h (con $E_h = |F_{h,obs}|/(\sum_j f_j^2)^{1/2}$ =factor de estructura normalizado), tendrá valor cero. Esto reduce la posibilidad de que el sistema quede atrapado dentro de un mínimo local.

- El **paso 3** cambia ligeramente, ya que en vez de cambiar el signo de la de las densidades que estén por debajo de un determinado umbral δ , alterna un porcentaje fijo de la carga (ej: 60 %), es decir, calcula el δ de tal forma que se invierta un porcentaje fijo de carga (en el ejemplo, 60%). A aquellas densidades que estén ligeramente por encima de δ también las cambia ligeramente su valor ($\rho = \delta + (\rho - \delta)^\beta$ con $\beta = 1/2$).

- El **paso 5** también se modifica, ya que a los factores con valor E_h más alto les cambia ligeramente la fase, añadiendo una fracción de la diferencia entre los valores calculados por la fórmula tangente y los calculados en el **paso 4**.

En la Figura 12 se muestra una reproducción del proceso de obtención de la estructura cristalina a partir de método, implementado en el programa TOPAS.

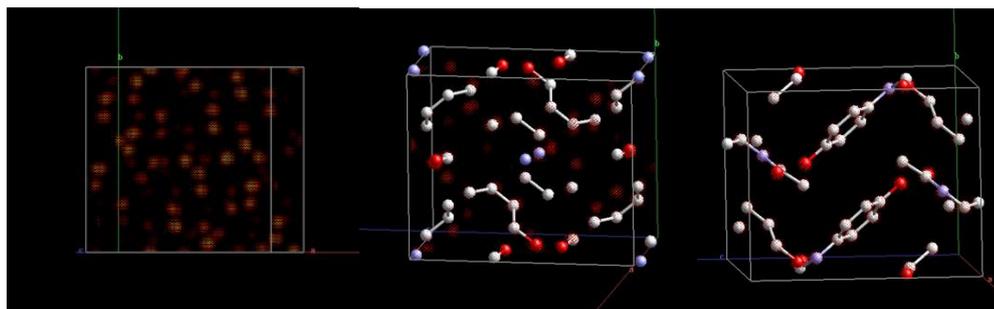


Figura 12: Instantáneas del proceso de resolución de la estructura del paracetamol utilizando el método *Charge Flipping*. Se pueden observar tanto las densidades electrónicas sobre la celda real como las posiciones atómicas finales.

Los dos métodos descritos anteriormente no son excluyentes, sino que se pueden complementar utilizando sus soluciones parciales como entrada del otro, en procesos iterativos que conduzcan a la resolución de la estructura. En la figura 13 se recoge un esquema del diagrama propuesto.

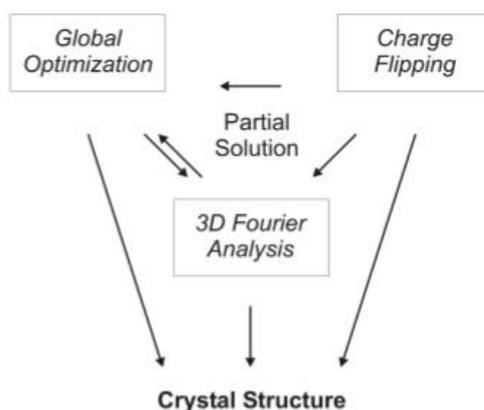


Figura 13: Diagrama que relaciona los diferentes métodos de resolución de estructuras empleados en este trabajo [27].

El *CF* se puede tomar como punto de partida para establecer una solución aproximada en la que se determinen de forma clara las posiciones de algunos átomos (p.ej. los más pesados). La estructura de salida se puede utilizar para aplicar el método SA y refinar las posiciones de acuerdo al difractograma medido. A su vez se pueden utilizar los mapas de Fourier en 3D para determinar la diferencia de densidades electrónicas, que pueden proporcionar información sobre una mala colocación de átomos o sobre átomos que falten en el modelo. Estos mapas se realizan combinando la diferencia de las amplitudes de los factores de estructura observados y calculados con unas fases calculadas (a partir del modelo estructural obtenido). En este trabajo hemos utilizado los mapas de Fourier únicamente como método orientativo para determinar la validez de algunas soluciones obtenidas, pero no se ha empleado el método en combinación con el SA para analizar ninguna de las muestras utilizadas.

3.1.5 Refinamiento estructural

Es el último paso en la determinación de la estructura cristalina y para ello se utiliza el método Rietveld. Este método en sus orígenes fue creado para refinar estructuras

crystalinas a partir de datos de difracción de neutrones, si bien ha sido ampliado para tratar un elevado número de problemas basados en datos de difracción de rayos X.[13,28]

El método parte de que el modelo estructural que se ha obtenido en el apartado anterior es adecuado, es decir, una estructura cercana a la real(ya que se base en un método de minimización tipo mínimos cuadrados). Este método minimiza la diferencia entre el difractograma medido y uno calculado en función de un vector de parámetros, que pueden permanecer fijos o refinarse en el procedimiento. La función a minimizar viene dada por:

$$S_y = \sum_{i=1}^n w_i (y_i(o) - y_i(c))^2 \quad (12)$$

Donde w_i es el peso que se le asigna al punto i -ésimo del conjunto de datos, y donde $y_i(o)$ e $y_i(c)$ son las intensidades en cada uno de los puntos del difractograma experimental (medido) y del calculado, respectivamente.

En este método, con el objetivo de minimizar la función anterior se refinan, entre otros, los siguientes parámetros relacionados con las condiciones experimentales: el factor de escala, el fondo (diferentes tipos de funciones), la corrección del cero (*zero-shift*) y las funciones que representan la forma de pico (también dependientes de la muestra). Además se refinan una serie de parámetros asociados a la muestra: los parámetros de malla, las posiciones de los átomos en la celda unidad y los factores de vibración atómicos, principalmente.

El grado de acuerdo entre los difractogramas calculado y observado viene dado por el factor residual ponderado, R_{wp} :

$$R_{wp}(\%) = \sqrt{\frac{\sum w_i [y_i(o) - y_i(c)]^2}{\sum w_i y_i^2(o)}} \cdot 100 \quad (13)$$

Existen otros factores para determinar el grado de acuerdo en el proceso de refinamiento [28], pero R_{wp} es el más ampliamente utilizado. En general, una disminución del residuo implica una mejora del modelo en base a los parámetros refinados, pero los valores absolutos no se pueden considerar como un indicador de la bondad de un determinado modelo [28,29].

4-Resultados

En este apartado se van a mostrar los resultados obtenidos con las diferentes técnicas de caracterización utilizadas, haciendo especial énfasis en la difracción, ya que es la que nos permite resolver la estructura cristalina. Así mismo se explica el método de síntesis y la caracterización de la fase II del paracetamol.

4.1 Síntesis

Para los estudios estructurales de la forma I se ha empleado una muestra de paracetamol con una pureza superior al 98%, adquirida del proveedor Sigma Aldrich (CAS 103-90-2), además de productos comerciales con diferentes excipientes (Anexo I). Por otra parte, la forma II del paracetamol ha tenido que ser sintetizada en el laboratorio, ya que no se

encuentra comercializada. El procedimiento empleado, que se basa en trabajos previos de [8], se detalla a continuación:

- Se precalentó una mufla hasta una temperatura ligeramente superior a la de fusión de la fase I (en torno a 170 °C).
- Una pequeña cantidad de paracetamol puro se colocó entre dos vidrios de reloj, de forma que se forme una fina capa de muestra sin contacto directo con el aire
- El horno se apagó dejando un enfriamiento natural. La muestra se introdujo a una temperatura aproximada de 190°C, con una velocidad de enfriamiento inicial de unos 0.5 °C/min.

Un enfriamiento de este tipo produce una fase de paracetamol amorfa a temperatura ambiente y, en dos o tres horas, la recrystalización en la forma II.[8] Una vez transcurrido tiempo suficiente se observó una capa semitransparente de paracetamol entre los dos vidrios de reloj, que fue extraída y pulverizada para su caracterización. Algunos cristaliticos se analizaron en el microscopio, observándose una morfología alargada (ver Figura 14).



Figura 14: Morfología de cristales característicos de la forma I pura (izda.) y II (dcha.) del paracetamol. La escala en verde corresponde a 5 μm .

La muestra se analizó inicialmente por difracción de rayos X para comprobar su cristalinidad y ausencia de picos correspondientes a la forma I (previamente identificados). Además, para su completa caracterización posteriormente se emplearon la calorimetría y la espectroscopía Raman.

4.2 Análisis térmico

El análisis térmico llevado a cabo ha permitido la correcta caracterización de cada una de las fases, así como analizar la relación térmica entre los polimorfos, que presenta cierta controversia [30]. Además, se ha utilizado para determinar de forma precisa la temperatura de fusión de la forma I para establecer el procedimiento de síntesis de la forma II.

La calorimetría de barrido (DSC) se aplicó a muestras de paracetamol en la forma I (puro y comercial), como a la sintetizada en la fase II, permitiendo conocer la temperatura de fusión del paracetamol, así como las posibles transiciones de fase: II \rightarrow I, I \rightarrow II u otras (incluyendo el amorfo y la forma III). El análisis termogravimétrico se realizó con el fin

de detectar posibles pérdidas de masa, en particular por la presencia de agua de hidratación o estructural. En ese caso, el espectrómetro de masas permite corroborar si la pérdida de masa se debe a la evaporación del agua o no. Esta técnica se ha aplicado solo a las muestras de la fase I del paracetamol. En todos los casos, los experimentos se han hecho en una atmósfera de aire. El calentamiento se realizó a razón de 10°C/min, estabilizando previamente la muestra a 30°C durante 5 minutos.

La termogravimetría realizada sobre la forma I permitió detectar una pequeña pérdida de masa en el paracetamol puro debido al agua, que en el caso de las comerciales (Dolocatil y Termalgín), era muy inferior. En cualquier caso, esa pérdida no se corresponde con agua estructural perteneciente a las fases hidratadas, siendo probablemente agua superficial.

En cuanto a la calorimetría, en la Figura 15 se muestra la transferencia de calor en función de la temperatura en varias muestras de las dos fases.

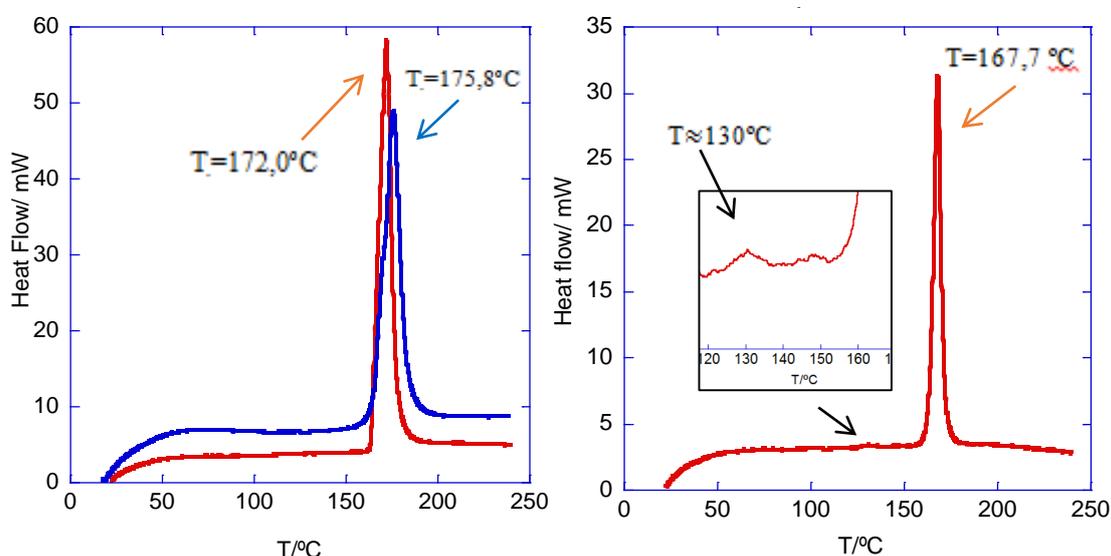


Figura 15: En la Figura de la izquierda se muestra la variación de calor de la muestra de paracetamol puro (en azul) y de la muestra de Dolocatil (rojo). En la Figura de la derecha se muestra la variación de calor para la muestra sintetizada de la fase II del paracetamol.

Existe una señal endotérmica para todas las muestras en torno a 170°C, que está en concordancia con trabajos previos [30] y que corresponde a la fusión del paracetamol (normalmente situada entre los 167°C-172°C): $T_{f_{puro}} = 172,0^{\circ}\text{C}$. Esta es ligeramente superior en la muestra comercial (Dolocatil): $T_{f_D} = 175,8^{\circ}\text{C}$.

En la figura también se puede observar que para la fase II del paracetamol aparece un pequeño pico a una temperatura aproximada de 130°C, que ha sido observado con anterioridad y se suele interpretar como una conversión de la fase II a la fase I [30]. Se puede observar otra contribución no muy clara en torno a 150°C (podría ser ruido en la medida) que, no obstante, coincide con lo observado sólo en algunos experimentos previos, lo que puede estar relacionado con el método de síntesis o las condiciones de la medida. En la Tabla 5 se recoge un resumen de algunos de estos resultados. Por otra parte, se observa el pico más intenso a unos 168°C que se corresponde con la fusión de la forma I, que se ha creado al calentar el paracetamol.

<i>Picos observados</i>	<i>Interpretación dada (en la publicación original)</i>	<i>Origen de la muestra, [referencia].</i>
1) <i>Sobre 100° C-120° C</i> 2) <i>169°</i>	1) Transición de la fase II a la I 2) Fusión de la fase I	Muestra a partir de disolución acuosa, <i>Boldyreva</i> [30]
1) <i>157° C</i> 2) <i>169° C</i>	Fusión de la fase II	A partir de la fusión de la fase I, <i>Di Martino</i> [8]
1) <i>115° C-128° C</i> 2) <i>157° C</i> 3) <i>171° C</i>	1) Conversión de la forma II en la forma I. 2) Fusión de la fase II. 3) Fusión de la fase I.	Muestra a partir de disolución, <i>Nichols</i> [7]

Tabla 5: Resumen de los resultados obtenidos en diferentes experimentos de DSC calentando la fase II del paracetamol.

De acuerdo a la Tabla 5 los resultados publicados sobre experimentos de DSC en la forma II del paracetamol difieren notablemente, incluso para un mismo método de síntesis. Boldyreva y colaboradores probaron que el pico en torno a 120°C es debido a una transición de la fase II a la I [30] Enfriando la muestra de nuevo a temperatura ambiente aún mantenía el hábito cristalino de la fase II, pero ya no era un monocristal de esta fase sino una muestra policristalina pseudomorfa de la forma I. Por otra parte Di Martino[8], atribuyó los dos picos observados en su experimento a la fusión de la fase II del paracetamol, aun habiendo hecho un experimento de rayos X en función de la temperatura, en el cual observaba que a 156° se producía una transición II→I. Nichols [7] no obtuvo los mismos resultados utilizando una muestra cristalizada a partir de disolución o a partir de la fusión del paracetamol. El pico en torno a 120°C lo atribuyó a la transición II→I y el pico en torno a 157° a la fusión de la fase II del paracetamol. El posible origen de este pico, aunque ha sido observado en varios estudios, se encuentra todavía en estudio. Los resultados de DSC de este trabajo coinciden con los obtenidos por Boldyreva[30], que utilizaba un monocristal de la fase II del paracetamol obtenido a partir de disolución. La presencia de un único pico podría ser un indicativa de que la fase II sintetizada es una fase pura y no mezcla de la forma I y la forma II.

4.3 Espectroscopía Raman

En este apartado se recogen los espectros Raman de diferentes muestras de los dos polimorfos de paracetamol. En principio los modos asociados a la molécula presentarán picos de frecuencias muy similares en ambos polimorfos, aunque pequeñas variaciones pueden servir para diferenciarlos. En las Figuras 16 y 17 se muestran algunos espectros obtenidos en el rango 100-3500 cm⁻¹. El fondo se ha sustraído en caso necesario.

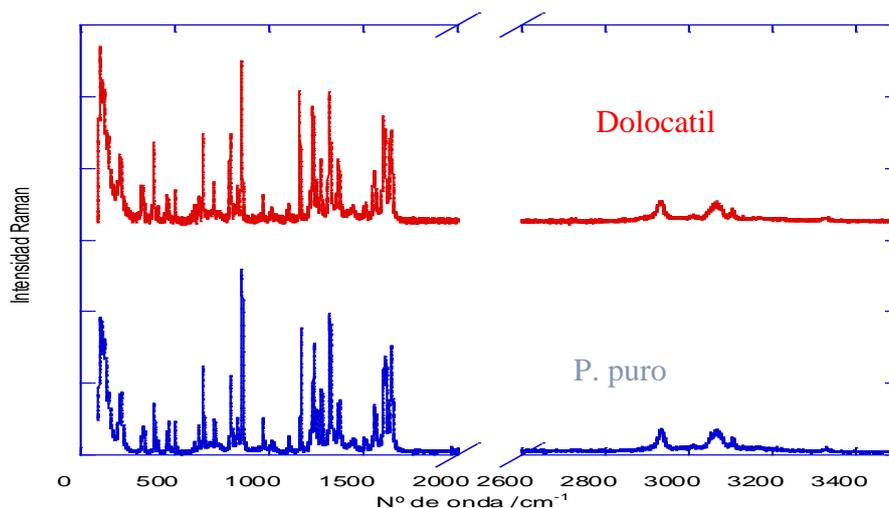


Figura 16 :Espectros Raman del paracetamol puro (abajo) y del paracetamol comercial, Dolocatil (arriba).

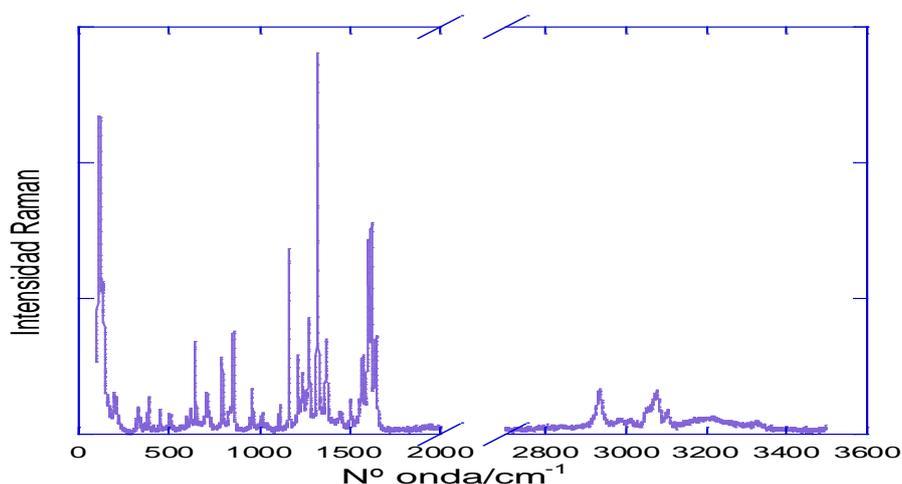


Figura 17. Espectro Raman de la fase II del paracetamol (polvo).

En la figura 16 se puede observar que los espectros de la forma I del paracetamol, comercial (Dolocatil) y puro son muy similares. En principio, ambos deberían ser casi idénticos, con la salvedad de nuevos picos originados por los modos de vibración correspondientes a los excipientes o el aumento de intensidad de alguno ya existente si coincidiera el pico del paracetamol con el del excipiente (como podría ser el caso del pico en torno a 380 cm^{-1} , posiblemente incrementado por el almidón de maíz). En cualquier caso, las diferencias introducidas por los excipientes son, en general pequeñas. También se han analizado otras marcas comerciales con otros excipientes (p.ej. Termalgin, ver información en el Anexo I) proporcionando espectros prácticamente idénticos.

En la Tabla 6 se muestran los picos más intensos del paracetamol puro, junto con la asignación de los correspondientes modos, de acuerdo a estudios previos [17]:

Nº de Onda/cm ⁻¹	Modo vibratorio
795	Modo vibratorio de deformación del grupo fenilo (C ₆ H ₅).
857	Modo respiratorio del anillo.
1165	Modo vibratorio de balanceo del enlace C-H del grupo fenilo.
1235	Modo de vibración de aleteo (<i>wagging</i>) del enlace N-H y del C-H del grupo fenilo.
1321	Modo de vibración de estiramiento del grupo C-N.
1607	Modo de vibración de estiramiento asimétrico del grupo C-C.
1647	Modo de vibración de estiramiento del enlace C=O

Tabla 6: Modos de vibración asociados a los picos más intensos del espectro Raman del paracetamol puro (fase I).

La forma II presenta diferencias considerables en el espectro de la forma I a simple vista. Aunque la molécula del paracetamol sea la misma para ambas fases, no lo es su entorno, ya que pasamos de un sistema monoclinico a uno ortorrómbico, donde las moléculas están orientadas de forma diferente, lo cual puede implicar nuevos modos activos o cambios en las frecuencias e intensidades de algunos picos. De hecho, esta espectroscopía ya ha sido utilizada previamente, no solo para identificar diferentes fases de paracetamol [16], sino incluso para cuantificar cada una de ellas [31]. En la figura 18 se representa la zona de bajas frecuencias del espectro Raman de la forma II de un monocristal y de una muestra en polvo, comparado con el de la forma I. Se incluyen también espectros de otros polimorfos publicados anteriormente [32]. Se puede observar que ambos resultados están en concordancia.

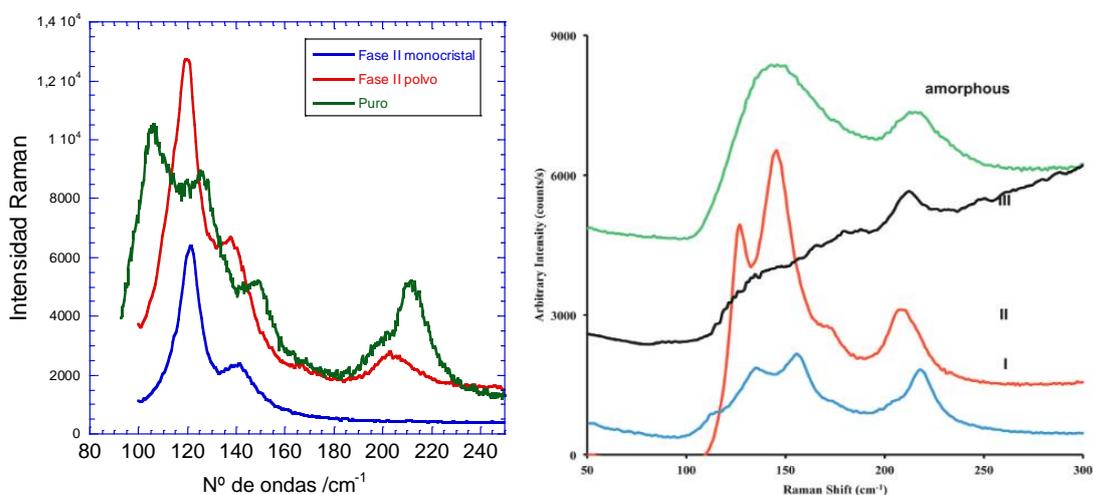


Figura 18. Espectros Raman de paracetamol medidos en la región de bajas frecuencias (Izda.) Comparación del Raman de paracetamol en diferentes polimorfos [32].

Analizando comparativamente todo el espectro se han detectado picos exclusivos de la fase I con frecuencias en torno a 211, 463, 1235, 1254 cm⁻¹ que no aparecen en el de la fase II. Por otra parte, hay algunos únicos en el espectro de la forma II, como pueden ser aquellos alrededor de 203, 454, 1106, 1245, 3210 y 3325 cm⁻¹. Este análisis ha permitido deducir que no existe contribución apreciable (dentro del error experimental) de la fase I en el compuesto sintetizado en la fase II a partir del método de fusión. Este hecho es significativo en cuanto otros métodos de síntesis pueden introducir mezcla de fases. Por otro lado, los estudios estructurales se pueden llevar a cabo bajo la suposición de no habrá contribuciones cruzadas entre las fases I y II en los diagramas de difracción.

4.4 Resolución de la estructura por difracción de rayos X

La técnica de difracción de rayos X se ha utilizado para caracterizar estructuralmente, mediante dos métodos diferentes, diversas muestras del polimorfo I (monoclínico) del paracetamol, tanto puro como comercial (con excipientes), así como del polimorfo II (sintetizado a partir del paracetamol puro). En primer lugar se describen de forma detallada las medidas de difracción realizadas, que serán la base del análisis posterior.

4.4.1 Obtención de los diagramas de difracción

En este apartado se recoge el análisis comparativo de los datos de difracción previo a la resolución de la estructura, prestando atención a variables relacionadas con la muestra e instrumentales. La posible variabilidad podría afectar a los resultados obtenidos al aplicar los diferentes métodos para la resolución de las estructuras.

Forma I (monoclínica): Paracetamol puro

En primer lugar se adquirieron una serie de difractogramas en las mismas condiciones, para determinar si todas las muestras con la misma fase tienen patrones similares. En la Figura 19 se muestra un difractograma de una muestra de paracetamol puro tal y como se adquiere (sin moler) y de otra de paracetamol comercial (Dolocatil).

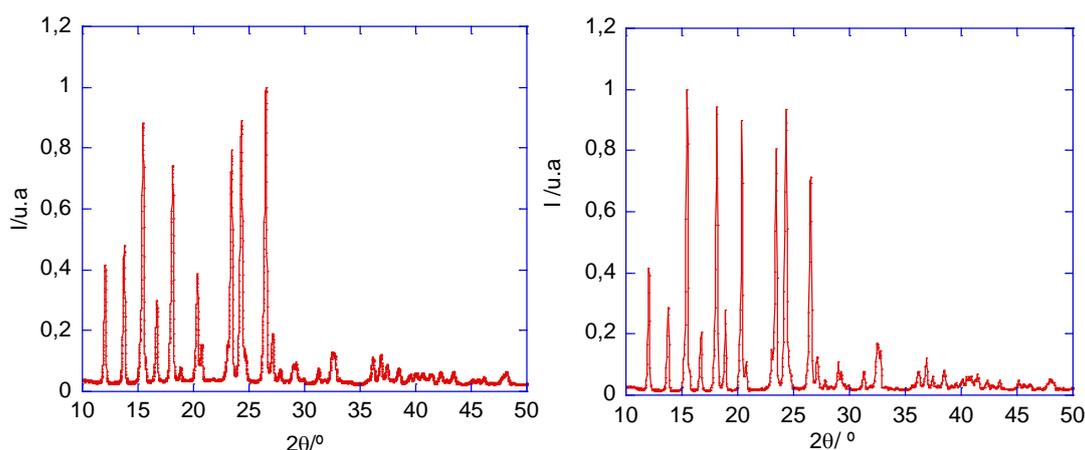


Figura 19: Difractograma del paracetamol puro (dcha) y de un paracetamol comercial (izq). Los difractogramas se han normalizado al pico más extenso.

Como se puede apreciar comparando ambas figuras, los patrones son similares en cuanto a posición y número de picos, pero hay diferencias importantes en las intensidades relativas de varios de ellos. Las más notables se encuentran en los picos en torno a 15°, 18°, 20° y 27°. Una posible causa es que el paracetamol comercial cuenta con diversos excipientes, que podrían llegar a afectar a las intensidades. Sin embargo no parece posible observar una diferencia tan grande. Aparte de los excipientes, pueden existir otras razones, como efectos de textura (forma de los cristales) que induzca orientaciones preferenciales en la preparación. Esta es una de las causas más importantes de variación de la intensidad de los picos de difracción para un mismo compuesto. De hecho, los hábitos cristalinos observados en el paracetamol puro a través del microscopio (ver Figura 14) indican que puede existir un problema de orientaciones preferenciales, que altera de forma artificial las intensidades del difractograma.

Para confirmar las posibles orientaciones preferenciales originadas por la preparación de la muestra, se ha estudiado en primer lugar el efecto de rotar la muestra en el difractómetro mientras se mide, lo que además podría ayudar a reducir el problema. En la Figura 20 se muestran los difractogramas medidos a diferentes velocidades en las mismas condiciones.

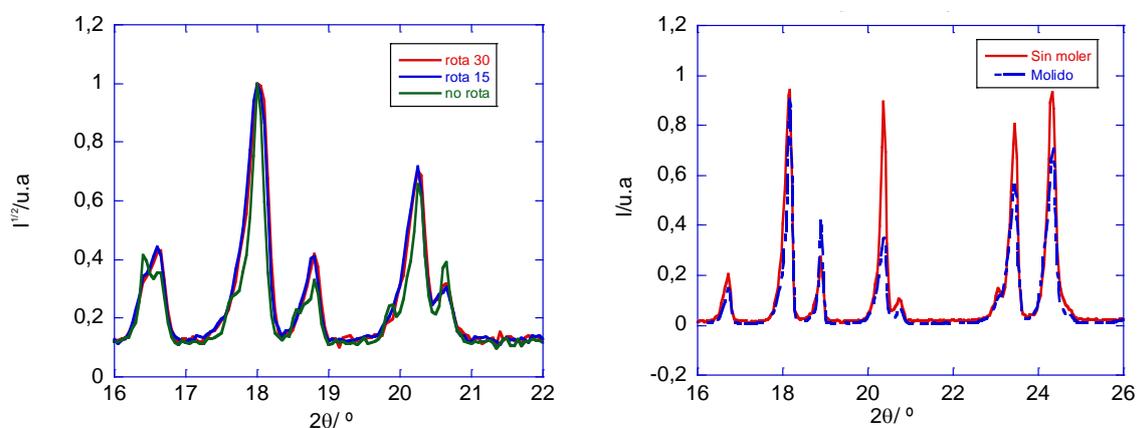
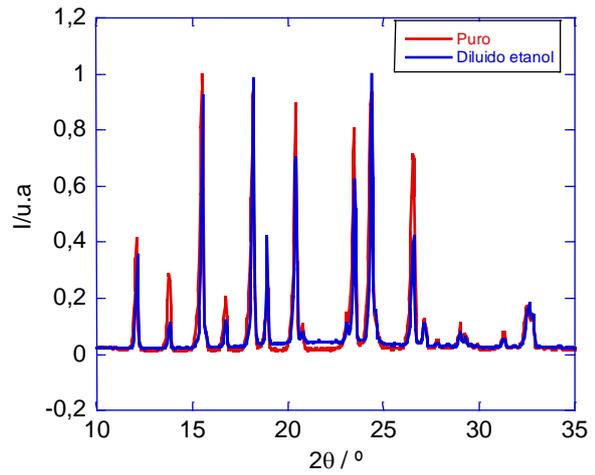


Figura 20: Fragmento del difractograma de paracetamol puro medido a diferentes velocidades de rotación (0, 15 y 30 r.p.m.) en el plano (izda) y efecto de la molienda sobre el paracetamol puro (dcha).

Como se puede apreciar en la Figura 20 en algunos picos se modifican las intensidades al rotar, pero las diferencias no son muy grandes. No obstante, esto parece indicativo de la presencia del problema de las orientaciones preferenciales. La velocidad de rotación no afecta a las intensidades. Por otra parte se ha comprobado como afecta la molienda de la muestra, que además es un proceso necesario para uniformizar tamaño de los cristalitos y mejorar la estadística. Dicho proceso puede producir una variación en la forma de las partículas, afectando a las intensidades. En la Figura 20 (dcha) se representa un fragmento del difractograma del paracetamol puro, sin moler y molido durante 2 minutos en mortero de ágata. El efecto sobre las intensidades en este caso es importante. En particular, la molienda hace disminuir la intensidad del pico en torno a 20° , cuya intensidad se parece más a la de estudios previos [ref]. Esto indicaría que la molienda reduce el problema de orientaciones preferenciales (aunque también es cierto aumenta el pico en torno a 19°).

Otra prueba realizada es la resuspensión de las partículas en una disolución sobresaturada en etanol, que se deja secar sobre el portamuestras del difractómetro. Este procedimiento se utiliza normalmente para generar agregados orientados y por tanto acrecentaría el problema.

Figura 21: Comparación entre paracetamol puro sin moler y la resuspensión saturada con etanol.



Se puede observar que en la resuspensión saturada de paracetamol (21), los picos en torno a 14°, 20° y 27° disminuyen sus intensidades, si bien el que está en torno a 19° la aumenta. Es difícil analizar a priori en qué muestra se producen unas condiciones más favorables para extraer intensidades fiables, por lo que no se puede descartar ninguno de ellos para resolver la estructura de la forma I.

Por otra parte, se han comparado diferentes marcas de paracetamol comercial (Dolocatil, Termalgín y genérico de laboratorios Kent Pharma) para comprobar si hay diferencias en cuanto a las intensidades de difracción. En la figura 22 se comparan, dos a dos, los patrones de tres marcas comerciales.

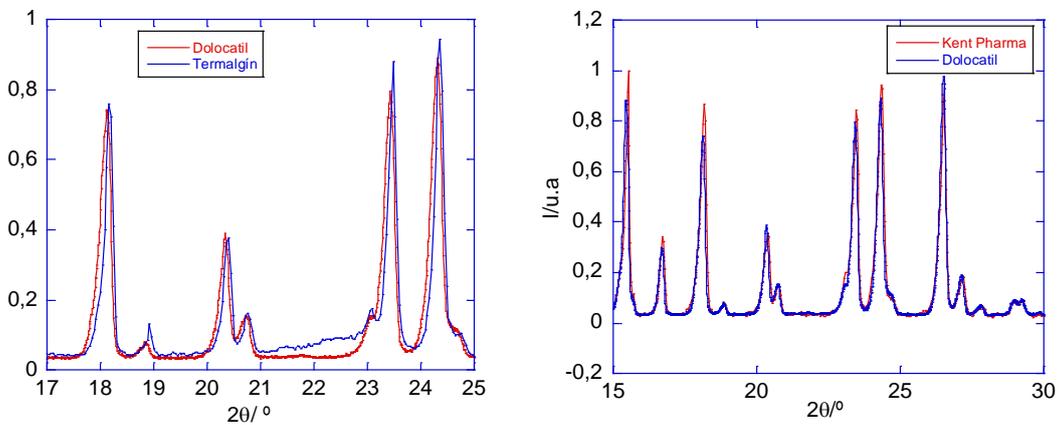


Figura 22: Fragmento del difractograma de las muestras de Dolocatil y genérico (dcha) y Dolocatil y Termalgín (izq).

Se puede apreciar que dentro de los fármacos comerciales hay algunas diferencias, debidas a los diferentes excipientes que poseen. Puesto que la mayoría son amorfos, no hay picos que se puedan asociar a ninguno de ellos. Sin embargo, las intensidades relativas son muy consistentes en las muestras analizadas. No obstante, también se ha comprobado el efecto de la rotación de la muestra en las intensidades (Figura 23), sin que se note apenas diferencia.

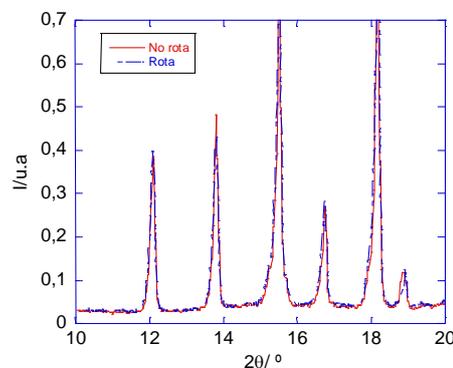


Figura 23: Comparación de una medida de Termalgín rotando y otra no.

Esto sugiere la ausencia de efectos importantes de orientaciones preferenciales en muestras comerciales.

Forma II del paracetamol

La fase II, sintetizada a partir del paracetamol puro, presenta cristalitas en forma de aguja (ver Figura 14). En este caso nos enfrentamos a dos problemas para medir los difractogramas: habrá probablemente orientaciones preferenciales como en el caso anterior y además la cantidad de muestra obtenida en esta fase es pequeña, lo que dificulta más la resolución de su estructura por difracción en polvo.

Las medidas de difracción en este caso se obtuvieron de tres formas diferentes, para tratar de reducir las orientaciones preferenciales. En primer lugar, en un portamuestras normal se colocó un cubre de vidrio elevado, sobre el que se puso la cantidad de fase II de paracetamol de la que se disponía. Se intentó que la muestra estuviera lo más homogéneamente repartida, pero sin compactarla demasiado, ya que eso podría introducir más orientaciones. Además, se realizaron medidas en un portamuestras de silicio de bajo ruido (ver Figura 24), preparado para medir poca cantidad de muestra, minimizando la señal del mismo. La tercera forma es utilizando el método RTS (Razor Tamped Surface)[33] (ver esquema). Este método consiste en ir haciendo cortes transversales paralelos en diferentes direcciones hasta obtener una muestra lo más homogénea posible (para ello previamente hay que remover el exceso de polvo desplazado hacia los laterales tras los diversos cortes transversales).



Figura 24: Esquema preparación RTS de la muestra para reducir las orientaciones preferenciales (izda) y portamuestras de silicio de bajo ruido (dcha).

El difractograma de la fase II muestra un pico muchísimo más intenso que el resto en torno a 24° . Con el método RTS se observó una disminución de su intensidad, afectada en gran medida por las orientaciones preferenciales. El difractograma obtenido con esta preparación se muestra en la Figura 25 y es el que ha usado para resolver la estructura de la fase II del paracetamol.

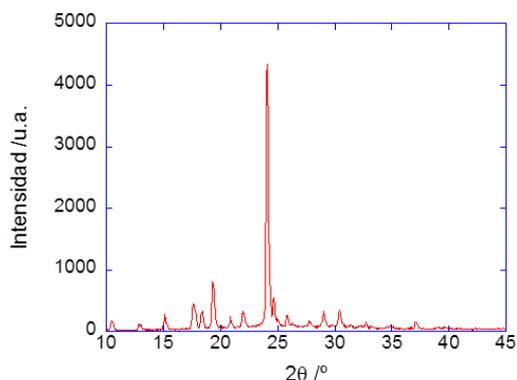


Figura 25: Difractograma de la fase II del paracetamol obtenido con la muestra preparada a partir del método RTS.

En ninguno de los difractogramas de la Fase II se observaron picos característicos de la fase I, lo que prueba que esta síntesis produce una única fase, (dentro del error experimental).

Finalmente, también se han realizado otras pruebas para comprobar el efecto de parámetros instrumentales sobre los difractogramas de ambas fases. Así se han variado el tamaño del paso y el tiempo total por punto para optimizar las medidas. Por otra parte, se han empleado datos procedentes de los dos difractómetros, que han sido utilizados en los dos métodos de resolución de estructuras. El rango óptimo para la detección de picos es de 10° a 45° , ya que a partir de ese ángulo las intensidades y el solapamiento de los picos aumentan mucho, dificultando la descomposición de los difractogramas y la obtención de factores de estructura fiables para valores altos de los índices de Miller. No obstante, también se han utilizado rangos diferentes en algunos casos, como se detallará a continuación.

4.3.2 Indexación y determinación del grupo espacial

Para la indexación de los difractogramas se ha utilizado principalmente el método LSI, aunque para algunos casos, como para el del Dolocatil y la fase II del paracetamol se ha usado también el LP-Search. A pesar de ser una estructura bien conocida, la indexación utilizando los algoritmos presenta algunas complicaciones. En ese sentido los parámetros instrumentales como el fondo y la forma del pico juegan un papel importante en la obtención de la solución correcta. A su vez, es necesario coger un buen número de picos, ya que es una estructura con poca simetría. En general, se ha usado la opción del TOPAS de detección automática de picos, que proporciona hasta un máximo de 40. En la Tabla 7 se muestran los parámetros obtenidos tras el indexado con el método LSI para algunos de los casos analizados y, en la Tabla 8, a modo de comparación, los obtenidos con el procedimiento LP-Search.

<i>Muestra</i>	<i>Dolocatil</i>	<i>Termalgín</i>	<i>Paracetamol Puro</i>	<i>Fase II paracetamol</i>
<i>a/ Å</i>	7.099	7.105	7.174	17.091
<i>b/ Å</i>	9.375	9.392	9.463	11.680
<i>c/ Å</i>	11.714	11.725	11.753	7.367
<i>β/°</i>	97.441	97.440	97.256	90
<i>Sistema</i>	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómbico
<i>Grupo espacial (sugerido)</i>	P21	P21	P21	Pbca

Tabla 7: Parámetros de malla de la celda unidad del paracetamol obtenidos mediante el algoritmo LSI. El programa proporciona un grupo de espacio para la red de Bravais elegida.

<i>Muestra</i>	<i>Dolocatil</i>	<i>Fase II</i>
<i>a/ Å</i>	7.139	17.153
<i>b/ Å</i>	9.406	11.812
<i>c/ Å</i>	11.748	7.443
<i>β/°</i>	97.429	----
<i>Sistema</i>	Monoclínico	Ortorrómbico

Tabla 8: Parámetros obtenidos tras el indexado con el algoritmo LP-Search.

Se puede comprobar que para las muestras de paracetamol comercial los parámetros obtenidos con el método LSI son bastante parecidos en todos los casos, difiriendo un poco más en el caso del paracetamol puro. No obstante, estos valores son solo una primera aproximación, ya que posteriormente serán refinados en el refinamiento Pawley y más tarde, una vez se tenga la estructura, en el Rietveld. Con el método LP-Search se exploró el rango de valores entre 5 Å y 15 Å para los parámetros de malla, lo que proporcionó una solución en 1 ó 2 minutos, siendo más costosa la obtención de los parámetros en la estructura de la forma II (celda unidad mayor).

En cualquier caso, ambos métodos permiten la indexación y proporcionan valores de los parámetros de malla similares, que además están de acuerdo con estudios previos [7].

Determinación grupo espacial

En cuanto al grupo espacial, para el caso de la forma II del paracetamol, el método LSI ya nos proporciona directamente el grupo de espacio al que pertenece, el *Pbca*. Sin embargo, para el caso monoclinico, nos proporciona uno más “genérico”, en el cual no se tienen en cuenta algunos elementos de simetría. Para conocer el grupo espacial, se han tenido en cuenta los posibles grupos espaciales dentro del sistema monoclinico y se han estudiado las condiciones de reflexión que tienen cada uno de ellos. En el caso del paracetamol monoclinico, hay una cierta ambigüedad entre si pertenece al grupo espacial $P2_1/n$ ó $P2_1/a$. Si pertenece al primero, han de cumplirse estas dos condiciones de reflexión: $h0l \rightarrow h + l = 2n$ y $0k0 \rightarrow k = 2n$. Si pertenece al segundo, ha de cumplirse que: $h0l \rightarrow h = 2n$ y $0k0 \rightarrow k = 2n$. Con los índices *hkl* asociados a cada pico tras el indexado, del Dolocatil en este caso, se ha comprobado que de entre todas las reflexiones con intensidades no nulas, aquellas que son del tipo *h0l* y *0k0*, cumplen que $h = 2n$ y $k = 2n$. Sin embargo, no cumplen que cuando hay una reflexión con índices tipo *h0l* se cumpla que $h + l = 2n$, ya que por ejemplo existe una reflexión con índices 301.

Todas aquellas que sean de tipo $0k0 \rightarrow k = 2n + 1$ y del tipo $h0l \rightarrow h = 2n + 1$ están ausentes sistemáticamente. Por ello se establece que el grupo espacial del paracetamol en la forma I es $P2_1/n$.

4.3.3 Refinamiento Pawley

En esta etapa se procede a refinar los parámetros de malla obtenidos tras el indexado así como a la extracción de las intensidades integradas (es decir, el área bajo cada pico). Esto se hace con el método Pawley. Los parámetros de malla obtenidos tras este refinamiento para cada una de las muestras serán fijados en la siguiente etapa de resolución estructural, tanto con el método de *Charge Flipping* como con el de *Simulated Annealing*. A su vez las intensidades extraídas servirán para el *Charge Flipping* (ya que a partir de las intensidades se obtienen los cuadrados de las amplitudes de los factores de estructura).

En esta etapa es muy importante modelizar el fondo de forma adecuada. A su vez, es necesario parametrizar la forma (y anchura) de pico (para confinar las intensidades de los picos calculados en el perfil de difracción observado). Para ello se ha utilizado una forma de pico tipo Pseudo-Voigt (PV-TCHZ). Por último, para corregir la asimetría de los picos (sobre todo a bajo ángulo), se ha añadido una convolución del tipo *circles* con una dependencia en 2θ del tipo $1/\cos(\theta)$.

A su vez hay que elegir el factor de polarización según el difractómetro que se haya utilizado (LP=26,6 para el D8 y LP=0 para el D2), así como tener en cuenta (corregir) el error en el cero del 2θ . Todos estos parámetros, al igual que los parámetros de malla, serán fijados también para la resolución estructural mediante el método de *Simulated Annealing*.

4.3.4 Determinación de la estructura y refinamiento

A continuación se describen los resultados obtenidos mediante la utilización de los dos métodos de resolución de estructuras cristalinas: el *Charge Flipping* y el *Simulated Annealing*.

4.3.4.1 Charge Flipping

Este es el primer método a aplicar para resolver una estructura cristalina desconocida, ya que solo necesita los parámetros de malla, los factores de estructura y los índices de Miller como entrada y no necesita ninguna información sobre composición química, grupo espacial o tipo de átomos. Sin embargo, se ha comprobado que sin más información no llega a una solución adecuada, ya que no crea las moléculas de paracetamol. Indicando el grupo espacio tampoco llega a una estructura correcta. Este problema puede deberse a la calidad de los datos, que viene dada por tres condiciones:

- 1) La máxima resolución accesible, que debe llegar a valores de $d < 1 \text{ \AA}$, equivalente a los 100° (2θ) si se utiliza radiación de un tubo de cobre.
- 2) La superposición de picos que debe ser tan baja como sea posibles, para lo que se necesita usar un difractómetro de alta resolución.
- 3) El cociente señal/ruido, que debe ser alto.

Si se cumplen estas tres condiciones, los datos son de buena calidad. Si no se cumple una de ellas, estaríamos en el caso de datos de baja calidad. Para que este método funcione bien, son necesarios datos que estén dentro del rango de buena calidad, aunque en el método se han implementado mejoras (como la fórmula de la tangente) para los casos en los que no se cuenta con datos de alta calidad. Se ha intentado resolver con este método tanto la fase I como la fase II del paracetamol, como se describe a continuación.

Resolución estructura fase I y fase II del paracetamol

En primera instancia se ha intentado resolver la fase I del paracetamol con los factores de estructura obtenidos a partir de los difractogramas del Dolocatil y del Termalgín, variando algunos parámetros que se pueden modificar. A continuación, se describen brevemente los principales, así como el rango de valores en los que se han ido variando:

- **Correct for temperature effects/scattering factors:** El primero intenta eliminar los efectos de temperatura que provienen de los factores de estructura. El segundo normaliza los factores de estructura cuando se ha definido el tipo de átomo (opción de *atom type*). El valor 1 activa estas dos opciones. Se ha activan por defecto estas dos opciones y no se han modificado.
- **Fraction reflections weak:** Define la fracción de reflexiones observadas que van a ser consideradas como débiles. Por defecto se le asigna el valor 0.3. Se ha ido variando entre 0.2 y 0.3.
- **Min grid-spacing:** Se usa para obtener un mayor número de puntos para la representación gráfica. Se ha variado entre 0.30 y 0.15. Disminuir este valor es a costa de aumentar el tiempo de espera para encontrar la solución.
- **Extend Calculated Sphere to:** Se usa para perfilar más las densidades electrónicas, añadiendo las posibles reflexiones que falten. Para poder asignarle un valor, hay que conocer primero el mínimo d que tienen nuestros datos y aumentar ligeramente su valor (+ 0.1-0.3)
- **GUI pick atoms when:** Número de ciclos que pasan para que cambie las posiciones de los átomos. Se ha asignado siempre el valor 100.
- **Fraction density to flip:** Selecciona la cantidad de carga que va a ser cambiada de signo. En base a esto se calcula el umbral δ . Por defecto se le asigna el valor 0.75. Este se ha ido variando entre 0.6 y 0.75.
- **Symmetry obey 0-1:** Es una especie de restricción para la colocación de la densidad de carga. Si se ha incluido un espacio de grupo, y a esta opción se le asigna valor 1, la simetría es obedecida 100%. Puede tomar valores entre 0 y 1. Se le ha asignado un valor de 1, ya que se quiere que cumpla la simetría que tiene por pertenecer a un determinado grupo espacial.
- **Tangent formula:** Como se cuenta con datos de baja calidad, ésta se ha activado siempre.

En ninguno de los casos analizados se ha conseguido resolver la estructura. Ni siquiera se ha conseguido que se forme la molécula completa del paracetamol en la celda unidad, sino que parece que los átomos se colocan “aleatoriamente” (ver resultados finales en la figura 26). El factor que nos da la bondad del ajuste es el residuo R . Para estos casos R oscilaba siempre entre 0.72 y 0.80, generalmente considerado un valor alto. El incremento del tiempo de cálculo no ha solucionado el problema (hasta 500000 iteraciones). Un resultado similar se encontró en la fase II, con un R entre 0.9 y 1.0 (ver Figura 26 (3))

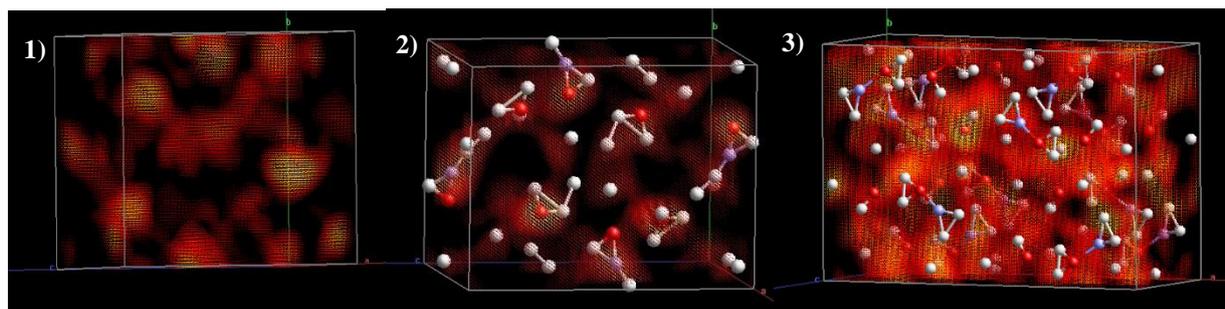


Figura 26: La imagen de la izquierda muestra la poca definición de las densidades cuando se empieza a ejecutar el método (válido para todos los casos analizados). En la segunda imagen se muestra la solución a la que se llega para el Dolocatil. En la tercera imagen se muestra la solución para la fase II del paracetamol.

El problema, por tanto, parece estar relacionado con la calidad de los datos. De hecho, los utilizados no cumplen la primera condición para que sean calificados como de alta calidad. El rango utilizado solo llega hasta los 60° (en lugar de a 100°). El bajo cociente señal/ruido a alto ángulo y el solapamiento de los picos hizo considerar ese valor máximo. Por ello se estudió el efecto de la calidad del difractograma en la resolución, partiendo de datos de alta calidad publicados anteriormente en monocristal [12]. Así se ha intentado calcular la resolución mínima ($\sin(\theta)/\lambda$) necesaria para resolver la estructura con el método *Charge Flipping*.

Para ello se tomó el conjunto de datos $(hkl) - F_{obs}$ de la bibliografía, ordenados por ángulo, y se fue restringiendo el rango para determinar el valor mínimo que proporciona una solución estructural correcta. En la Tabla 9 se muestra un resumen con las diferentes pruebas, donde se indican el número de reflexiones utilizadas, la resolución correspondiente y si el programa es capaz de resolver la estructura.

$\sin(\theta)/\lambda / \text{\AA}^{-1}$	Nº de reflexiones	¿Resuelve?
1.212	6435	Sí
1.010	4832	Sí
0.945	4212	Sí
0.848	3220	Sí
0,779	2569	Sí
0.701	1918	Sí
0.611	1298	Sí
0.471	647	Sí
0.445	522	No*
0.385	337	No

Tabla 9: Resolución en términos de $\sin(\theta)/\lambda$, Nº de reflexiones utilizadas, y posibilidad de resolver la estructura de la forma I del paracetamol. * indica que resolución de la estructura, aunque con errores. Por tanto, a partir de ese valor no se garantiza la correcta resolución estructural.

A partir de los resultados de la Tabla 9, se observa que la resolución mínima necesaria para resolver la estructura del paracetamol es $\sin(\theta)/\lambda \approx 0.471 \text{\AA}^{-1}$, que equivale a $2\theta \approx 93^\circ$. Esto está en acuerdo con estudios previos hechos a partir de mapas de Fourier [34] en los que se llegó a la conclusión de que era necesaria una resolución de 0.481\AA^{-1} . En nuestro caso el cociente $\sin(\theta)/\lambda \approx 0.274 \text{\AA}^{-1}$ para la fase I y $\sin(\theta)/\lambda \approx 0.222 \text{\AA}^{-1}$ para la

fase II, que queda lejos del valor límite y explica por qué no se puede resolver la estructura en polvo.

Con los datos completos de monocristal de la ref [12] se ha resuelto la estructura de la fase I del paracetamol por este método. La Figura 27 muestra la estructura obtenida y en la Tabla 10 se recogen las posiciones atómicas correspondientes.

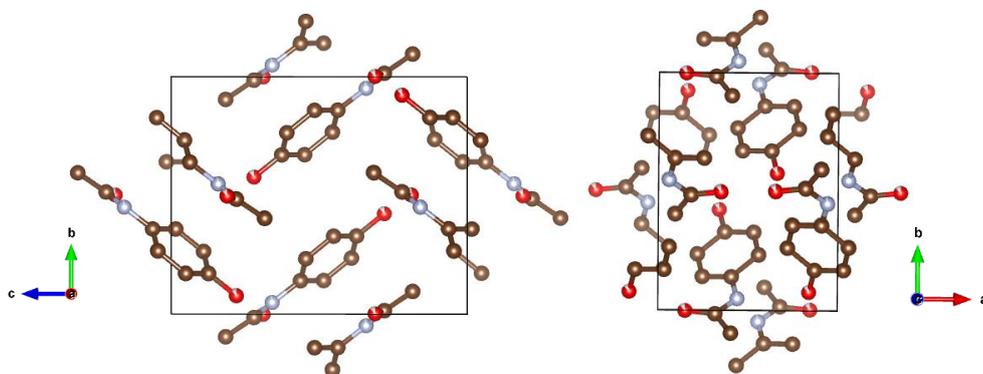


Figura 27 : Estructura de la forma I del paracetamol obtenida a partir de datos de monocristal mediante el método *Charge Flipping*. Vista de los planos *c-b* (izda.) y *b-a* (dcha.) de celda unidad.

Átomo	X	Y	Z
N	0.5588	0.9511	0.3415
O1	0.6602	0.5774	0.7203
O2	0.8484	0.0019	0.3114
C1	0.5917	0.8595	0.4371
C2	0.7528	0.8589	0.5156
C3	0.7807	0.7643	0.6095
C4	0.6291	0.6711	0.6263
C5	0.4677	0.6717	0.5489
C6	0.4400	0.7666	0.4551
C7	0.6816	0.0148	0.2802
C8	0.5939	0.0959	0.1844

Tabla.10.: Posiciones atómicas la celda unidad, correspondientes a una molécula de paracetamol. Las otras se determinan por simetría. Para el grupo de espacio $P2_1/n$: 'x, y, z', '-x+1/2, y+1/2, -z+1/2', '-x, -y, -z', 'x+1/2, -y+1/2, z+1/2'.

El factor R obtenido es $R= 0.538$, lo que indica que la calidad del resultado es buena.

La estructura obtenida está de acuerdo con las de estudios previos que utilizan otros métodos a partir de datos de monocristal, como el publicado por Nichols y Frampton [7], cuyas posiciones atómicas se muestran en el Anexo III (Las posiciones relativas similares, aunque los valores difieren en $\frac{1}{2}$ en algunos casos por la diferente elección del origen) y por supuesto la proporcionada por Bohmida y colaboradores [12] (ver Figura 28).

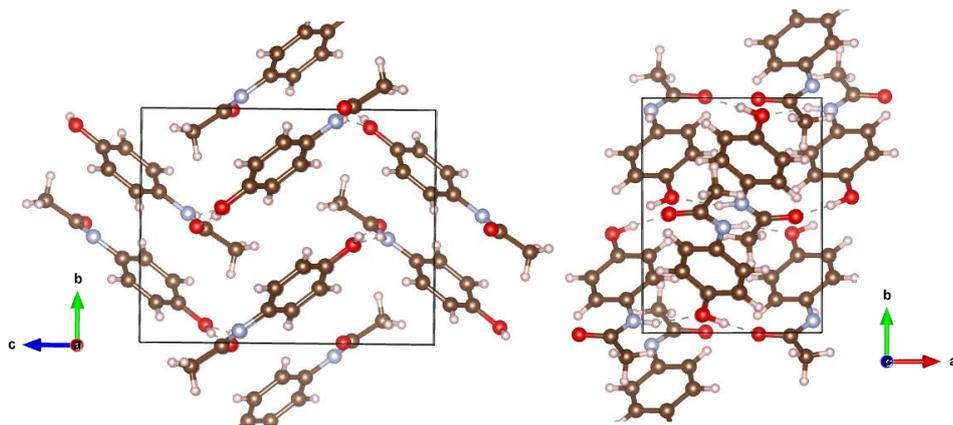


Figura 28: Estructura de la fase I del paracetamol (monocristal) resuelta por N. Bouhmaida et al [12] desde la perspectiva c - b (izda.) y b - a (dcha.).

Los hidrógenos no se han considerado ya que no son detectables por difracción. Además, se ha comprobado que el programa no encuentra una solución válida si se incluyen (no se forman las moléculas de paracetamol de forma correcta). Finalmente, este método no ha servido para resolver la estructura a partir de los datos de difracción en polvo y no ha permitido la formación y localización de las moléculas de paracetamol, ni siquiera de forma aproximada. Sin embargo, los resultados obtenidos a partir del monocristal permiten la obtención de la estructura de la molécula, cuyos parámetros se utilizarán en el método del Simulated Annealing.

4.4.4.2 Simulated Annealing y refinamiento Rietveld

Como se ha dicho anteriormente, para utilizar este método es recomendable tener conocimiento de la conectividad de los átomos, es decir, la forma de la molécula. En primer lugar, se modelizó dicha molécula como un cuerpo rígido, con un formalismo z -matrix [13] (Ver Anexo II). El método consiste en colocar un átomo y definir los siguientes mediante distancias de enlace, ángulos entre tres átomos y ángulos de torsión, hasta construir la molécula. Para ello es importante no usar un número muy elevado de ligaduras, ya que restringe el movimiento de los átomos, pero tampoco dejar demasiados grados de libertad. Así los parámetros variables utilizados son las distancias de enlace C-C del anillo bencénico, C-N, C-O, C=C y C=O, dejando fijos los ángulos entre átomos de la molécula (los valores de estos parámetros se introdujeron en la sección 1.1). Se comprobó que dejando fijas las distancias de enlace, el movimiento de las moléculas estaba un poco restringido, mientras que si se dejaba variar libremente ciertos átomos de la molécula solapaban (dando lugar a un error en el programa). Por ello se ha establecido un rango de variación (mínimo y máximo). A su vez, se introdujo un ángulo de torsión (que puede variar libremente) entre los dos sólidos rígidos en los que se puede dividir la molécula del paracetamol. Los átomos de hidrógeno no se han incluido en el modelo.

Inicialmente, las moléculas se colocan aleatoriamente en la celda. Por otra parte, se fijan aquellos parámetros obtenidos durante el refinamiento Pawley (parámetros de malla, fondo, la forma de pico, etc.) para empezar el refinaamiento. Una vez que se llega a una solución hay que usar el método Rietveld, dejando variar todos estos parámetros, además de las posiciones atómicas obtenidas.

Es necesario mencionar que el tiempo refinamiento utilizado es importante. Una finalización del método temprana puede provocar no obtener a una solución satisfactoria, ya que no se ha alcanzado el mínimo global. El valor de R_{wp} se utiliza para detener el proceso (cuando deja de variar en los nuevos ciclos). Esto implica unas 10000 ó 15000 iteraciones, que suelen tardar unos minutos.

A continuación se muestran las estructuras obtenidas para cuatro casos analizados correspondientes a la formas I y II.

Caso 1: Paracetamol comercial

Para resolver la estructura del **Dolocatil** se utilizó el rango 10-52°. La estructura elegida para el refinamiento final es la que proporcionó el menor residuo R_{wp} tras la ejecución del método alrededor de unas 20 veces. Además se ha comprobado que es la estructura que aparece como mejor solución un mayor número de veces en caso de obtener R_{wp} similares. Esto se ha aplicado en todos los casos analizados.

En el paracetamol de marca Dolocatil la mejor solución corresponde a un valor $R_{wp} = 14.85\%$. Tras el refinamiento Rietveld se observó que la estructura obtenida apenas variaba respecto a la inicial, es decir, las posiciones atómicas solo sufrían leves refinamientos, sin cambios en la posición y orientación de las moléculas. En la Figura 29 se muestran los difractogramas calculado (rojo) y observado (azul) así como su diferencia, tras el proceso de refinamiento estructural.

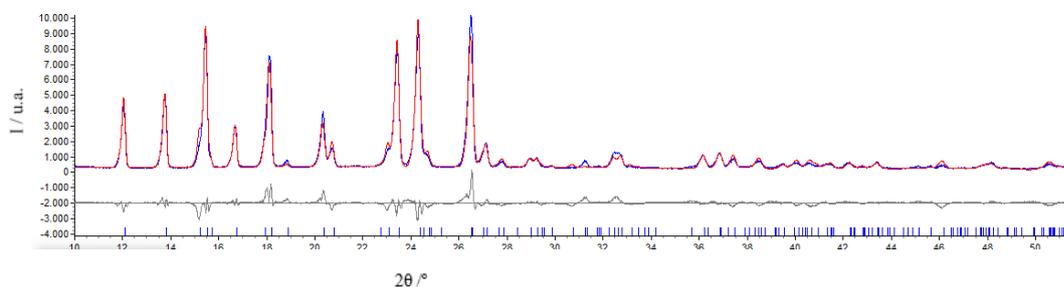


Figura 29: Difractogramas calculado y observado para el Dolocatil. Debajo se muestra la diferencia. El residuo final correspondiente al ajuste es $R_{wp} = 13.63\%$.

Los parámetros de malla obtenidos tras el refinamiento son: $a = 7.1010(7) \text{ \AA}$, $b = 9.3837(7) \text{ \AA}$, $c = 11.711(11) \text{ \AA}$, $\beta = 97.424^\circ$. El volumen de la celda es: $V = 773.81(12) \text{ \AA}^3$. En la Tabla 11 se muestran las posiciones atómicas obtenidas.

Átomo	x	Y	z
N	0.9425(5)	0.4312(8)	0.1576(8)
O1	0.8341(10)	0.1049(11)	-0.2190(10)
O2	0.641(2)	0.5043(17)	0.2014(12)
C1	0.9146(4)	0.3472(6)	0.0607(6)
C2	0.7544(6)	0.3518(7)	-0.0060(6)
C3	0.7281(7)	0.2727(9)	-0.0972(8)
C4	0.8621(7)	0.1890(9)	-0.1219(8)
C5	0.0224(7)	0.1845(8)	0.0553(7)

C6	0.0487(6)	0.2635(7)	0.0360(6)
C7	0.8254(9)	0.5031(11)	0.2231(9)
C8	0.9239(13)	0.5906(12)	0.3098(12)

Tabla 11: Posiciones atómicas de la estructura del Dolocatil tras el refinamiento.

Por otra parte, en la Figura 30, se muestra la estructura final obtenida.

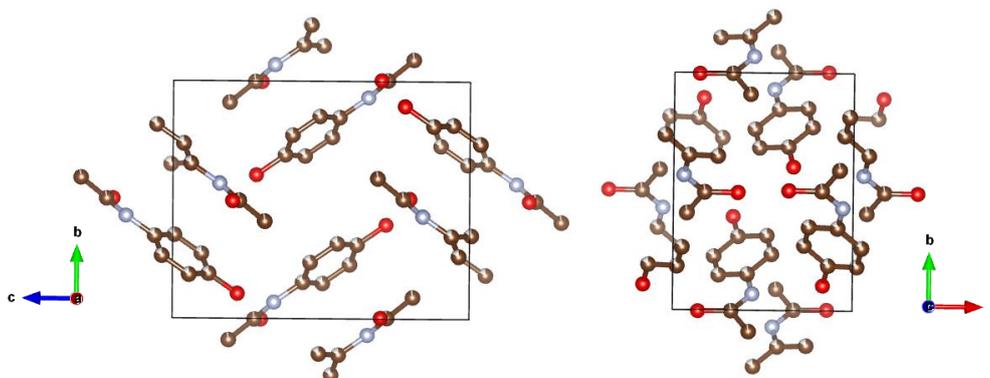


Figura 30: Estructura final del Dolocatil visto desde el plano c - b (izda.) y b - a (dcha.).

Comparando las posiciones atómicas con las procedentes del estudio de Nichols y Frampton [7] se puede observar que muestran un buen acuerdo.

Por otra parte, también se ha estudiado otra muestra comercial para determinar posibles diferencias en la resolución y en las estructuras finales. Así, se analizó el difractograma de **Termalgín** hasta $2\theta = 52^\circ$. En este caso se obtuvo un valor $R_{wp} = 15.87\%$, lo que implica un ajuste no tan bueno como en el caso anterior. Los difractogramas calculado y observado tras el refinamiento Rietveld se muestran en la Figura 31:

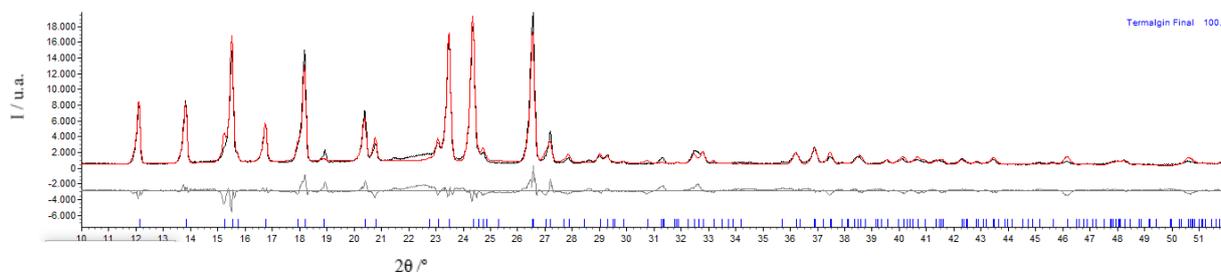


Figura 31: Difractogramas calculado y observado para el Termalgín. Debajo se muestra la diferencia. El R_{wp} correspondiente a este ajuste es 14.74 %.

Los parámetros de malla obtenidos tras este ajuste son: $a = 7.0960(9) \text{ \AA}$, $b = 9.3817(10)$, $c = 11.7128(16) \text{ \AA}$, $\beta = 97.439^\circ$. El volumen de la celda es: $V = 773.19(17) \text{ \AA}^3$.

En la Tabla 12 se muestran las posiciones atómicas obtenidas tras el refinamiento Rietveld:

Átomo	X	y	z
N	0.5576(9)	0.5706(13)	0.3409(13)
O1	0.6637(17)	0.894(2)	0.7217(16)
O2	0.859(3)	0.490(3)	0.302(2)
C1	0.5852(7)	0.6548(10)	0.4399(10)

C2	0.7485(10)	0.6551(12)	0.5037(11)
C3	0.7741(12)	0.7332(15)	0.5957(12)
C4	0.6364(12)	0.8110(15)	0.6237(13)
C5	0.4731(12)	0.8107(13)	0.5598(12)
C6	0.4475(10)	0.7326(12)	0.4679(11)
C7	0.6753(15)	0.4959(19)	0.2770(16)
C8	0.579(2)	0.415(2)	0.186(2)

Tabla 12: Posiciones atómicas de una molécula del Termalgín.

A pesar de las diferencias aparentes en las posiciones atómicas obtenidas tras el refinamiento, las estructuras son equivalentes (cambios debidos a la elección del origen).

Para establecer diferencias entre ambas estructuras (los difractogramas son muy similares) se han obtenido las distancias de enlace propias de la molécula y el ángulo de torsión, una vez refinada la estructura. Los resultados se muestran en la Tabla 13:

<i>Enlace</i>	<i>Distancia Dolocatil/Å</i>	<i>Distancia Termalgín</i>
<i>C-C</i>	1.296	1.304
<i>C-N</i>	1.342	1.366
<i>C-O</i>	1.366	1.373
<i>C=C</i>	1.549	1.549
<i>C=O</i>	1.399	1.399

Tabla 13: Distancias de enlace para el Dolocatil y Termalgín.

Se puede observar que las distancias refinadas, aunque con ligeras variaciones entre sí en comparación a los datos de la estructura obtenida a partir del monocristal.

El ángulo de torsión entre los dos cuerpos rígidos en los que se puede dividir la molécula (N1-C7-O2) es 19.24° y 14.06° para el Dolocatil y Termalgín, respectivamente. Esta diferencia es bastante notable (30%).

Caso 3: Paracetamol puro

En primer lugar se analizó el difractograma de la muestra de paracetamol puro sin moler hasta $2\theta = 52^\circ$. El menor R_{wp} obtenido con este método fue $R_{wp} = 14,20\%$. El valor final obtenido es comparable a los casos anteriores porque los valores R_{wp} iniciales eran muy altos, confirmando las orientaciones preferenciales que se sospecha existían en esta muestra (dado que había picos más intensos de los que debería y la muestra no estaba hidratada). Para ello se ha implementado en el código del Simulated Annealing, armónicos esféricos de hasta orden 6, que es más flexible que el término de March-Dollase [35].

El resultado final de los refinamientos Rietveld se muestra en la Figura 32:

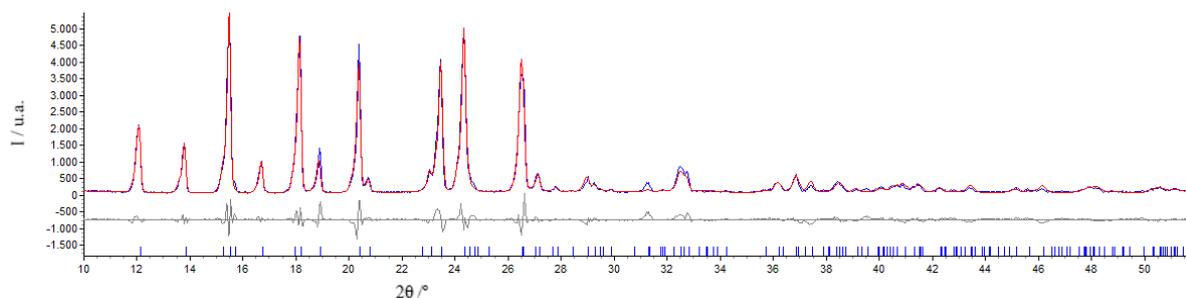


Figura 32: Difractogramas calculado y observado para el paracetamol puro. Debajo se muestra la diferencia. El R_{wp} tras el refinamiento Rietveld es: $R_{wp} = 13,66 \%$.

Se puede observar que en el pico en torno a 19° , que era más intenso de lo que debería, se han corregido las diferencias por la introducción de la corrección de las orientaciones preferenciales.

Los parámetros de malla obtenidos tras este ajuste son: $a=7.0985(11) \text{ \AA}$, $b=9.3752(11)$, $c=11.711(2) \text{ \AA}$, $\beta=97.429(8)^\circ$. El volumen de la celda unidad es: $V=772.9(2) \text{ \AA}^3$.

En la Tabla 14 se muestran las posiciones atómicas obtenidas tras el refinamiento Rietved.

Átomo	X	y	z
N	0.938(2)	0.448(2)	0.161(2)
O1	0.858(4)	0.095(4)	-0.214(3)
O2	0.633(6)	0.492(4)	0.212(4)
C1	0.918(2)	0.3590(16)	0.0666(17)
C2	0.750(3)	0.355(2)	-0.005(2)
C3	0.731(3)	0.267(3)	-0.098(3)
C4	0.878(3)	0.183(3)	-0.120(3)
C5	0.046(3)	0.187(2)	-0.049(2)
C6	0.065(3)	0.275(2)	0.0445(19)
C7	0.816(3)	0.509(3)	0.228(3)
C8	0.904(4)	0.610(4)	0.305(4)

Tabla 14 Posiciones atómicas de la solución estructural para el paracetamol puro.

Comparando la representación de la estructura del paracetamol puro con la del Dolocatil y la obtenida por Nichols y Frampton [7], la estructura, posición y orientación de las moléculas de paracetamol parece similar. No obstante, el análisis en detalle muestra algunas diferencias. Por ejemplo, el ángulo de torsión en este caso es 24° .

Si no se incluye la corrección de orientaciones preferenciales, el R_{wp} que se obtiene mucho mayor que en los casos anteriores ($R_{wp} = 24.31 \%$). De hecho, hay algunas diferencias muy importantes entre el difractograma observado y calculado, como puede observarse en la Figura 33 En particular la intensidad del pico en torno a 19° es muy diferente sin esta corrección, como se había previsto.

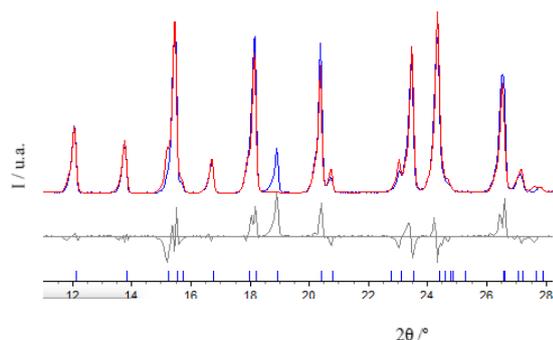


Figura 33: Fragmento del difractograma calculado y observado (junto con su diferencia) correspondiente al paracetamol puro sin corrección de armónicos esféricos en el Simulated Annealing.

Tras hacer el refinamiento Rietveld, el R_{wp} mejora levemente y adquiere un valor $R_{wp} = 22,72\%$. La estructura obtenida tras el refinamiento se muestra en la Figura 34.

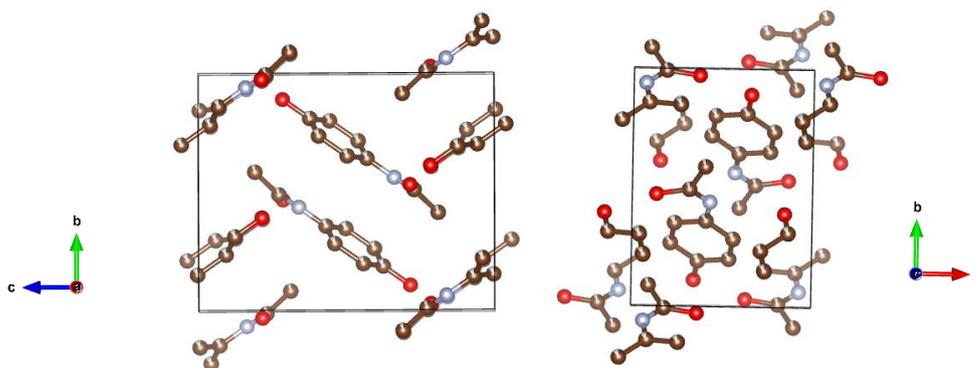


Figura 34: Estructura final del paracetamol puro (sin armónicos esféricos) visto desde el plano c-b (*izada.*) y b-a (*dcha.*)

Se puede observar que, a pesar de las enormes discrepancias en las intensidades, la estructura obtenida es compatible, en apariencia, con las obtenidas anteriormente. En la Tabla 15 se representan las distancias de enlace moleculares en ambos casos.

Enlace	Distancia Puro con orientaciones corregidas/Å	Distancia Puro sin orientaciones corregidas/ Å
C-C	1.370	1.370
C-N	1.391	1.300
C-O	1.353	1.305
C=C	1.330	1.420
C=O	1.399	1.295

Tabla 15: Distancias de enlace paracetamol puro

Estas distancias presentan más discrepancias que en el caso anterior. En cualquier caso, las del paracetamol puro con orientaciones preferenciales son similares a las presentadas en la sección 1.1.

Se ha determinado también la estructura del paracetamol puro de la muestra molida, con y sin la corrección de armónicos esféricos, obteniendo un resultado equiparable: $R_{wp} \approx 18\%$ y $R_{wp} \approx 28\%$, respectivamente. En la muestra resuspendida se han obtenido valores de 10,9 % y 26.4% respectivamente. Todos los casos presentan diferencias considerables entre sí, a pesar de obtenerse estructuras similares.

Con el fin de comparar las diversas estructuras obtenidas, se han definido unos parámetros estructurales que permitan describir la orientación de las moléculas en la celda unidad. Así se han definido la distancia mínima entre oxígenos de dos moléculas O1-O2, y los ángulos formados por átomos de dos moléculas distintas: O1-O2-O1 y C7-O1-C2 (ver Figura 35). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 16.

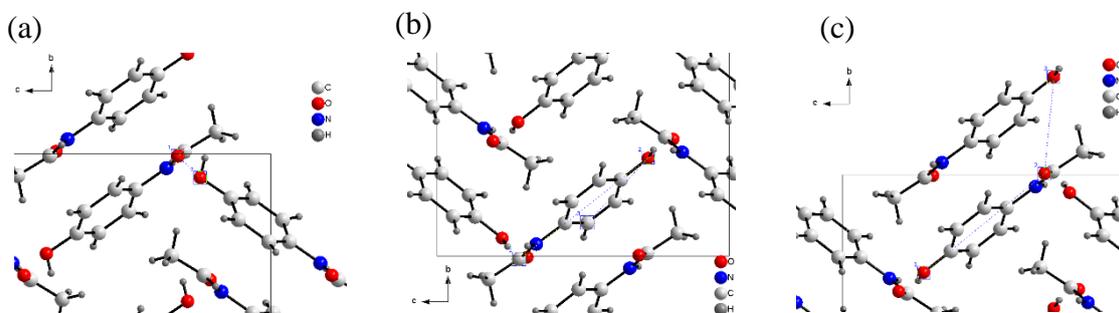


Figura 35: Distancia O1-O2 mínima (a) y ángulos C7-O1-C2 (b) y O1-O2-O1 (c).

Compuesto	O1-O2 min/Å	O1-O2-O1/°	C7-O1-C2/°
<i>Dolocatil</i>	2.682	107.74	10.69
<i>Termalgín</i>	2.696	106.76	10.26
<i>Paracetamol puro sin correcciones</i>	2.418	113.43	12.02
<i>Paracetamol puro con correcciones</i>	2.380	111.91	11.85
<i>Nichols [7]</i>	2.656	106.32	12.28
<i>Pecharsky (refinado)</i>	2.639	106.17	11.90
<i>Pecharsky(sin refinar)[13]</i>	2.524	104.5	19.60

Tabla 16: Parámetros estructurales para comparación de las soluciones obtenidas en las diferentes muestras.

Se puede observar que, aunque las estructuras resueltas sean compatibles entre sí, presentan pequeñas diferencias entre ellas (salvo para el caso del paracetamol puro, que son un poco más elevadas). Estas variaciones pueden estar correlacionadas con las diferencias en la estructura molecular, que también cambia de muestra a muestra.

Caso 3: Fase II del paracetamol

Para este caso, debido a la presencia de orientaciones preferenciales severas (aunque con la preparación de la muestra siguiendo el método *RTS* se consiguió minimizarlo), para intentar resolver la estructura solo utilizó inicialmente el rango 10- 23°. Se obtuvo una solución con un $R_{wp} = 12.93\%$. Análogamente a lo que sucedía con la fase I, tras hacer el refinamiento Rietveld las posiciones atómicas apenas se refinaban.

En la Figura 36 se muestran los difractogramas calculado y observado así como su diferencia.

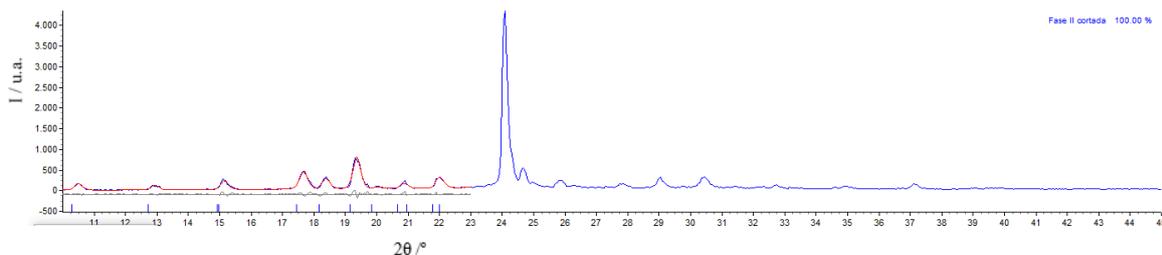


Figura 36: Difractogramas calculado y observado para la fase II del paracetamol. El R_{wp} correspondiente a este ajuste es: $R_{wp} = 12,695 \%$.

Los parámetros de malla obtenidos tras este ajuste son: $a= 17.189(17) \text{ \AA}$, $b=11.859(9) \text{ \AA}$, $c=7.427(7) \text{ \AA}$. El volumen de la celda unidad es: $V=1514(2) \text{ \AA}^3$.

En la Tabla 17 se muestran las posiciones atómicas obtenidas tras el ajuste:

Átomo	x	y	z
N	-0.0285	0.6918	0.7912
O1	0.2415	0.4780	0.6177
O2	-0.1232	0.5516	0.9042
C1	0.0381	0.6390	0.7484
C2	0.1021	0.6965	0.7321
C3	0.1666	0.6454	0.6906
C4	0.1671	0.5369	0.6655
C5	0.1030	0.4795	0.6818
C6	0.0385	0.5305	0.7232
C7	-0.1058	0.6553	0.8645
C8	-0.1299	0.8280	0.8692

Tabla 17: Posiciones atómicas de la fase II del paracetamol. En este caso hay 8 moléculas por celda unidad, y sus posiciones equivalentes son: 'x, y, z', '-x, y+1/2, -z+1/2', '-x+1/2, -y, z+1/2', '-x+1/2, y+1/2, z', 'x, -y+1/2, z+1/2', '-x, -y, -z', 'x+1/2, -y+1/2, -z', 'x+1/2, y, -z+1/2'.

En la Figura 37 se muestra una imagen de la estructura obtenida.

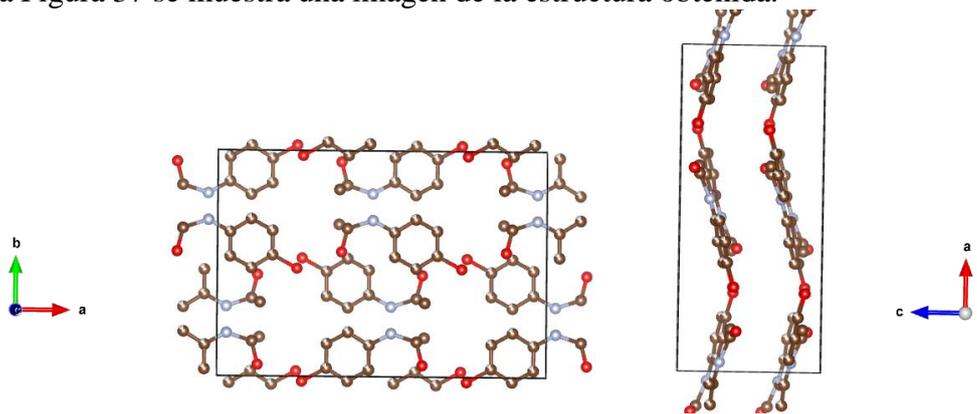


Figura 37: Estructura final de la fase II del paracetamol visto desde el plano $b-a$ (izda.) y $c-a$ (dcha.).

En la Figura 37 (izda.) se puede apreciar como la estructura de la molécula de paracetamol no se obtiene de forma correcta. Por otra parte, la orientación relativa de las mismas cambia, en una disposición similar a la publicada anteriormente [7]. Sin embargo, hay diferencias notables con la estructura de la fase II del paracetamol obtenida por Nichols y Frampton [7] a partir de monocristal (ver Figura 38)

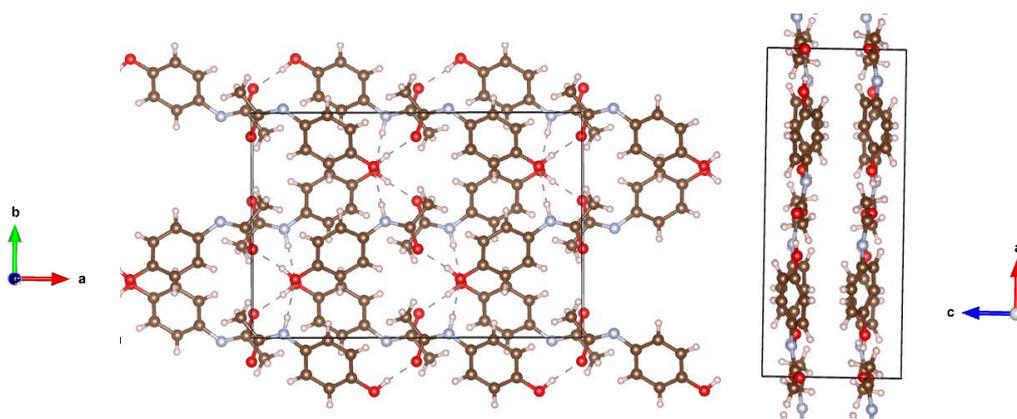


Figura 38: Estructura final de la fase II del paracetamol vista desde el plano b - a (izda.) y c - a (dcha.), según Nichols [7].

Aunque la orientación de las moléculas es correcta, éstas se encuentran desplazadas a lo largo del eje a y del eje b , lo que hace que no coincidan las posiciones atómicas (ver Anexo III). Además se puede observar que, si bien se forman dos planos paralelos definidos en la celda unidad, en el caso de la estructura obtenida presentan un ángulo claramente diferente al de la estructura obtenida por Nichols [7].

También se ha intentado resolver la estructura cogiendo el difractograma completo, obteniendo un $R_{wp} = 24.84\%$ (21.15% tras el refinamiento Rietveld). La intensidad del pico en torno a 24° ha podido ser tenida en cuenta, proporcionando resultados aceptables sin la necesidad de correcciones por armónicos esféricos. La estructura final obtenida se muestra en la Figura 39.

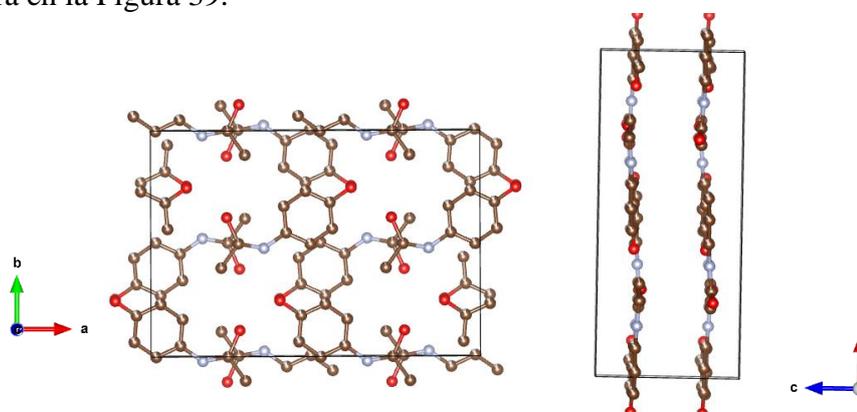


Figura 39: Estructura final de la fase II del paracetamol visto desde el plano b - a (izda.) y c - a (dcha.)

En este caso se ha solucionado el problema previo de la estructura de la molécula, que ahora se define correctamente. Además, la estructura final de las capas de moléculas es más cercana a la obtenida en monocristal [7]. No obstante, la proyección en el plano b - a es muy similar en ambos casos.

Los parámetros de malla obtenidos apenas varían respecto al primer refinamiento. Las distancias de enlace obtenidas son: C-C=1.389Å, C=C = 1,550Å, C-N= 1.422Å, C-O =1.355Å y C=O =1.499Å. El ángulo de torsión es de solo 6° , bastante más pequeño de los obtenidos en la fase I.

5-Conclusiones

Las conclusiones más importantes obtenidas en la realización de este trabajo son:

- La estructura de la forma I del paracetamol puede obtenerse a través de la difracción de rayos X de muestras en polvo, tanto en el compuesto puro como en muestras de medicamentos comerciales.
- Los métodos más avanzados para la resolución de estructuras en el espacio dual (*Charge Flipping*) no han permitido obtener una estructura cristalina coherente. La resolución mínima necesaria para un experimento de rayos X utilizando un tubo de cobre no permite obtener datos de calidad suficiente.
- El método de *Simulated Annealing* (optimización global) permite la resolución de la estructura del paracetamol en la fase I. Sin embargo, es precisa cierta información previa para la obtención de una estructura adecuada, esto es, la forma de la molécula de paracetamol.
- En muestra con presencia de orientaciones preferenciales (como en el paracetamol puro) es posible resolver la estructura a partir del método de *Simulated Annealing* con la incorporación de correcciones por armónicos esféricos. Este procedimiento se ha usado satisfactoriamente en el paracetamol, proporcionando resultados similares a los obtenidos en muestras sin orientaciones preferenciales.
- A pesar de proporcionar estructuras similares, las diferentes muestras en la fase I (medicamentos comerciales y pura) introducen cierta variabilidad en los resultados finales. Es complicado determinar cuál es la estructura que más se aproxima a las obtenidas por experimentos en monocristal, a tenor de los resultados evaluados.
- La forma II del paracetamol se puede sintetizar en base al método de fusión, lo que produce muestras cristalinas sin presencia de la forma I. Además, las muestras sintetizadas presentan una estabilidad razonable (al menos tres meses).
- La resolución de la estructura de la forma II también se puede llevar a cabo mediante datos de difracción en polvo aplicando el método de *Simulated Annealing*. No obstante, se han observado discrepancias mayores respecto a las obtenidas por experimentos en monocristal. En cualquier caso, estas diferencias pueden tener su origen en las condiciones experimentales (textura y poca cantidad de muestra).

6-Referencias

- [1]- J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*. Clarendon Press (2002).
- [2]- R. Hilfiker, *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*. Wiley-VCH (2006).
- [3]- A. Martín Islán, E. Molina Montes. *Offarm* 25, 90 (2006)
- [4]- M. Haysa, et al. *Acta Crystallogr. B* 30, 2510 (1974).
- [5]- H.A. Garekani, J.L. Ford, M.H. Rubinstein, A.R. Rajabi-Siahboomi, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 27, 935 (2001).

- [6]- H.A. Garekani, J.L. Ford, M.H. Rubinstein, A.R. Rajabi-Siahboomi, *Int. J. Pharm.* 187, 77 (1999).
- [7]- G. Nichols, C.S. Frampton., *J. Pharm. Sc.* Vol.87, 6 (1998).
- [8]- P. Di Martino *et al. J. Thermal Anal.* 48, 447 (1997).
- [9]- E. V. Boldyreva, T. P. Shakhtshneider, H. Ahsbahs, H. Sowa, H. Uchtmann, *J. Therm. Anal. Calorim.* 68, 437 (2002).
- [10]- C. C. Wilson, *Z. Kristallogr.*, 215, 693 (2000).
- [11]- M. A. Perrin *et al. Chem. Comm.* 22, 3187 (2009).
- [12]- N. Bouhmaida *et al.*, *Acta Cryst B*65, 363 (2009).
- [13]- V.K. Pecharsky and P.Y. Zavalij. *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials.* Springer (2005).
- [14]-Y. Gao, K.W Olsen. *Mol. Pharmaceutics* 11, 3056 (2014).
- [15]-T.N. Drebuschak. E.V.Boldyreva. *Z.Kristallogr.* 219, 506 (2004).
- [16]-S.J. Smith *et al.*, *J. Phys. Chem. A* 118, 6068 (2014).
- [17]- S.J. Smith, J. M. Montgomery, Y.K Vohra. *J. Phys. Condens. Matter* 28, 035101 (2016).
- [18]- W. I. F. David, K. Shankland, L. B. McCusker, Ch. Baerlocher, *Structure determination from powder diffraction data.* Oxford University Press (2002).
- [19]- A.A. Coelho, *J. Appl. Cryst* 36, 86 (2003).
- [20]- A.A. Coelho, A. Kern. *CPD Newsletter* 32, 43 (2005).
- [21]- A. L. Patterson, *Phys. Rev.* 46, 372 (1934).
- [22]- A.T. Brünger, M. Karplus, G. A. Petsko, *Acta Cryst. A* 45, 50 (1989).
- [23]- G. Oszlányi, A. Süto 2004, *Acta Cryst. A* 60, 134 (2004).
- [24]- L. Palatinus, *Acta Cryst. B* 69, 1 (2013).
- [25]- A. A. Coelho, *J. Appl. Cryst.* 33, 899 (2000).
- [26]- A. A. Coelho, *Acta Cryst. A* 36, 400 (2007).
- [27]- Bruker AXS, TOPAS 5 Manual. Technical Reference (2014).
- [28]- R. A. Young. *The Rietveld Method.* Oxford University Press (1995).
- [29]- B. H. Toby, *Powder Diffraction* 21, 67 (2006).
- [30]- E.V. Boldyreva *et al.*, *J. Therm. Anal. Calor.* 77, 607 (2004).
- [31]- N. Al-Zoubi, J-E. Koundourellis, S. Malamataris. *J. of pharmaceutical and biomedical analysis* (2002). Vol 29, 459-467.
- [32]- N. Scoutaris, Y.Ying, Z. Iqbal. *Eur. Pharm. Rev* 1,1 (2016).
- [33]- G. Zhang *et al. Clays and Clay Minerals* 51, 218 (2003).
- [34]- E. J. Mittemeijer, U. Welzel. *Modern Diffraction Methods.* Wiley-VCH (2013).
- [35]- P.S. Whitfield. *J. Appl. Cryst.* 42, 134 (2009).

7-Anexos

7.1 Anexo I: Composición paracetamol comercial

-Dolocatil 1g: El principio activo de este medicamento es el paracetamol. Los demás componentes (excipientes) son: povidona, estearato magnésico, sílice coloidal anhidra, almidón glicolato sódico (Tipo A) y almidón pregelatinizado (origen:maíz)

-Termalgín: El principio activo de este medicamento es el paracetamol. Los excipientes son: Talco (E-553b), povidona(E-1201), almidón de maíz, sílice coloidal anhidra (E-551b), celulosa microcristalina (E-460i) y ácido esteárico (E-570).

-Kern Pharma: El principio activo es paracetamol. Los demás componentes son: ácido cítrico anhidro (E-330), sorbitol (E-420), carbonato sódico anhídrido, hidrógenocarbonato de sodio (E-500), povidona K 25, emulsión de simeticona (30%), docusato sódico, sacarina sódica (E-954), aroma de limón, macrogol 6000,

7.2 Anexo II: Códigos

z-matrix

A continuación se muestra el código utilizado para construir la molécula del paracetamol introducida en el Simulated Annealing (sin incluir los hidrógenos):

```
prm r 1.38
prm r2 1.35
prm r4 1.41
prm r5 1.19
prm r6 1.38

rigid

z_matrix C1
z_matrix C2 C1 =r;
z_matrix C3 C2 =r; C1 120
z_matrix C4 C3 =r; C2 120 C1 0
z_matrix C5 C4 =r; C3 120 C1 0
z_matrix C6 C5 =r; C4 120 C1 0
z_matrix O1 C4 =r2; C5 -120 C1 0
z_matrix N1 C1 =r4; C2 -120 C4 0
z_matrix C7 N1 =r2; C1 135 C6 180
z_matrix O2 C7 =r5; N1 124 C5 0
z_matrix C8 C7 =r6; N1 115 C5 180
```

donde r, r2, r4, r5, r6 representan las distancias de enlace C-C, C-O, C-N, C=O y C=C respectivamente.

Código Simulated Annealing

Un ejemplo de código utilizado para el Simulated Annealing para el caso del paracetamol puro (aunque válido para los demás), incluyendo a su vez los armónicos esféricos, se muestra a continuación:

```
iters 100000
Auto_T(10)
chi2_convergence_criteria 0.01

'-----

xdd paracetamolpuro.raw

bkg 49.6706295 19.5308055 -11.2656648 -3.1650967 13.2094442 -8.83472395
5.93236978
  finish_X 52
  LP_Factor( 26.6)
  One_on_X(, 876.55493)
  Zero_Error(-0.05079)
  Rp 217.5
  Rs 217.5
```

lam
ymin_on_ymax 0.001
la 0.653817 lo 1.540596 lh 0.501844
la 0.346183 lo 1.544493 lh 0.626579

Structure_Solution_Weighting

str
phase_name "Paracetamol puro final"
space_group "P21/n"

be 97.43458
a 7.098848
b 9.373179
c 11.711223

scale @ 0.0001

site N1 x 0.001 y 0.001 z 0.001 occ N 1 beq 1
site O1 x 0.001 y 0.001 z 0.001 occ O 1 beq 1
site O2 x 0.001 y 0.001 z 0.001 occ O 1 beq 1
site C1 x 0.001 y 0.001 z 0.001 occ C 1 beq 1
site C2 x 0.001 y 0.001 z 0.001 occ C 1 beq 1
site C3 x 0.001 y 0.001 z 0.001 occ C 1 beq 1
site C4 x 0.001 y 0.001 z 0.001 occ C 1 beq 1
site C5 x 0.001 y 0.001 z 0.001 occ C 1 beq 1
site C6 x 0.001 y 0.001 z 0.001 occ C 1 beq 1
site C7 x 0.001 y 0.001 z 0.001 occ C 1 beq 1
site C8 x 0.001 y 0.001 z 0.001 occ C 1 beq 1

prm r 1.38 min 1.2 max 1.5
prm r2 1.35 min 1.2 max 1.5
prm r4 1.41 min 1.3 max 1.5
prm r5 1.19 min 1.1 max 1.3
prm r6 1.38 min 1.2 max 1.55

rigid

z_matrix C1
z_matrix C2 C1 =r;
z_matrix C3 C2 =r; C1 120
z_matrix C4 C3 =r; C2 120 C1 0
z_matrix C5 C4 =r; C3 120 C1 0
z_matrix C6 C5 =r; C4 120 C1 0
z_matrix O1 C4 =r2; C5 -120 C1 0
z_matrix N1 C1 =r4; C2 -120 C4 0
z_matrix C7 N1 =r2; C1 135 C6 180
z_matrix O2 C7 =r5; N1 124 C5 0
z_matrix C8 C7 =r6; N1 115 C5 180

```

Rotate_about_points( @ 60, C1, N1, "N1 C7 O2")
Rotate_about_axes(@ 0, @ 0, @ 0)
Translate(@ 0, @ 0, @ 0)

occ_merge N* occ_merge_radius .9
occ_merge C* occ_merge_radius .9
occ_merge O* occ_merge_radius .9

LVol_FWHM_CS_G_L( 1, 6365.88066, 0.89, 8899.55675,, ,
9999.50196_LIMIT_MIN_0.3)
TCHZ_Peak_Type(, 0.44844,, -0.14202,, 0.01780,, 0,, 0.08427,, 0)

User_Defined_Dependence_Convolution(circles_conv, 1/Cos(Th), , -0.42229` max
=0;)
normalize_FCs

PO_Spherical_Harmonics(sh_591aca10_5a, 6 load sh_Cij_prm { y00
!sh_591aca10_5a_c00 1
y20 sh_591aca10_5a_c20 -0.4427519753 val_on_continue=0;
y22m sh_591aca10_5a_c22p -0.4192690615 val_on_continue=0;
y22p sh_591aca10_5a_c22m 1.221395646 val_on_continue=0;
y40 sh_591aca10_5a_c40 -0.758700042 val_on_continue=0;
y42m sh_591aca10_5a_c42p -0.7333017386 val_on_continue=0;
y42p sh_591aca10_5a_c42m -0.4901512939 val_on_continue=0;
y44m sh_591aca10_5a_c44p -0.6808168548 val_on_continue=0;
y44p sh_591aca10_5a_c44m 0.6189597732 val_on_continue=0;
y60 sh_591aca10_5a_c60 -0.04961598589 val_on_continue=0;
y62m sh_591aca10_5a_c62p 0.3848241026 val_on_continue=0;
y62p sh_591aca10_5a_c62m 0.1385191773 val_on_continue=0;
y64m sh_591aca10_5a_c64p -0.01039649419 val_on_continue=0;
y64p sh_591aca10_5a_c64m -0.5219367241 val_on_continue=0;
y66m sh_591aca10_5a_c66p -0.1852643119 val_on_continue=0;
y66p sh_591aca10_5a_c66m 0.01137018255 val_on_continue=0; } )

append_fractional
append_bond_lengths
Out_CIF_STR(paracetamolpuro-prueba-simulated-annealing-Final.CIF)
Out_FCF(paracetamolpuro-prueba-simulated-annealing-Final.FCF)

r_bragg 1.38868081

view_structure

```

Código Charge Flipping

Un código de ejemplo de utilización del Charge Flipping se muestra a continuación:

```

r_exp 0 r_exp_dash 0 r_wp 0 r_wp_dash 0 r_p 0 r_p_dash 0 weighted_Durbin_Watson
0 gof 0
iters 100000
charge_flipping
  space_group P21/n
  a =7.0915;
  b =9.2149;
  c =11.6015;
  al =90;
  be =97.865;
  ga =90;

  cf_hkl_file "C:\Users\usuariouc\Desktop\Paracetamol hasta ahora\Charge
Flipping Prueba Artículo\hklparacetamolarticulo.HKL"

  fraction_reflections_weak =0.25;
  min_grid_spacing =0.2;
  correct_for_temperature_effects=1;
  correct_for_atomic_scattering_factors =1;
  extend_calculated_sphere_to =0.8;
  add_to_phases_of_weak_reflections =90;
  tangent_num_h_read
=Min(0.3*Get(num_observed_reflections_above_d_min),5000);
  tangent_num_k_read =Get(tangent_num_h_read);
  tangent_num_h_keep =Get(tangent_num_h_read);
  tangent_max_triplets_per_h =30;
  tangent_min_triplets_per_h =1;
  tangent_scale_difference_by =1;
  tangent_tiny =0.01;
  fraction_density_to_flip =0.75;
  symmetry_obey_0_to_1 =1;
  find_origin =1;
  Pick( 100)
  f_atom_type C f_atom_quantity=32;
  f_atom_type N f_atom_quantity=4;
  f_atom_type O f_atom_quantity=8;

```

7.3 Anexo III: Posiciones atómicas Nichols y Frampton:

Fase I

En la Tabla 18 se muestran las posiciones atómicas obtenidas por *Nichols y Frampton* [7] para la fase I del paracetamol.

Átomo	x	y	z
O1	0.16478(11)	-0.07796(10)	0.22290(7)
O2	0.35319(11)	-0.50447(10)	-0.19146(7)
N1	0.05240(13)	-0.44793(10)	-0.16026(8)
C1	0.08827(15)	-0.35663(12)	-0.06155(9)
C2	0.25815(15)	-0.35678(12)	0.01506(10)
C3	0.28001(15)	-0.26326(13)	0.10955(10)
C4	0.13410(15)	-0.16997(12)	0.12964(10)
C5	-0.03705(16)	-0.17216(13)	0.05464(10)
C6	-0.05892(16)	-0.26487(13)	-0.03983(10)
C7	0.17890(16)	-0.51299(12)	-0.21951(10)
C8	0.09312(19)	-0.59915(15)	-0.32363(11)

Tabla 18: Posiciones atómicas para la fase I del paracetamol.

Fase II

En la Tabla 19 se muestran las posiciones atómicas obtenidas por *Nichols y Frampton* [7] para la fase II del paracetamol.

Átomos	x	y	z
O1	0.63092(8)	0.23879(13)	0.2359(2)
O2	0.00212(9)	0.10586(12)	0.2704(2)
N1	0.90426(10)	-0.0173(2)	0.2067(3)
C1	0.83753(11)	0.0549(2)	0.2081(3)
C2	0.83647(12)	0.1632(2)	0.2869(3)
C3	0.76708(12)	0.2239(2)	0.2947(3)
C4	0.69928(11)	0.1777(2)	0.2228(3)
C5	0.70101(12)	0.0722(2)	0.1378(3)
C6	0.77001(12)	0.0110(2)	0.1313(3)
C7	0.97949(11)	0.0084(2)	0.2377(3)
C8	0.03388(13)	-0.0918(2)	0.2288(4)

Tabla 19: Posiciones atómicas para la fase I del paracetamol.