

Información Importante

La Universidad Santo Tomás, informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea de la Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento, para todos los usos que tengan **finalidad académica**, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de grado y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el Artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, la Universidad Santo Tomás informa que “los derechos morales sobre documento son propiedad de los autores, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.”

**Bibliotecas Bucaramanga
Universidad Santo Tomás**

**EVALUACIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DE DIVERSAS
PRESENTACIONES DE CARBAMAZEPINA. ESTUDIO PRELIMINAR DE SU
COMPORTAMIENTO POLIMÓRFICO.**

YEINY GUERRA DIAZ

**UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS
DIVISIÓN DE INGENIERÍAS Y ARQUITECTURA
FACULTAD DE QUÍMICA AMBIENTAL
BUCARAMANGA
2016**

**EVALUACIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DE DIVERSAS
PRESENTACIONES DE CARBAMAZEPINA. ESTUDIO PRELIMINAR DE SU
COMPORTAMIENTO POLIMÓRFICO**

YEINY GUERRA DIAZ

Trabajo de grado para optar el título de Químico Ambiental

**Director del Proyecto
HERNANDO ALBERTO CAMARGO GARCÍA
Químico, *PhD***

**Codirector del Proyecto
JOSE ANTONIO HENAO MARTÍNEZ
Químico. *MSc. PhD***

**GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN NUEVOS MATERIALES Y ENERGÍAS
ALTERNATIVAS (GINMEA)**

**UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS
DIVISIÓN DE INGENIERÍAS Y ARQUITECTURA
FACULTAD DE QUÍMICA AMBIENTAL
BUCARAMANGA
2016**

DEDICATORIA

Dedico este proyecto de grado culminado con mucho esfuerzo a todas las personas que siempre creyeron en mi capacidad para llevar a cabo esta investigación, es grato saber la fuerza y determinación que poseemos cuando queremos alcanzar algo.

A Dios por ser siempre ese sentimiento de alegría, tranquilidad y serenidad en cada momento de esta etapa de vida que esta próxima a culminar.

A mis padres, mamá (Laida Díaz), papá (Armando Luis Guerra) por infundir en mi la lucha y el deseo de superación; resaltando el apoyo en los momentos de duda y desesperación.

A mis hermanos (Estefany Marcela, Jesus Francisco y Luis Roberto) por ser incondicionales, gracias por su confianza, apoyo y amistad.

Yeiny Guerra Díaz

AGRADECIMIENTOS

En el presente trabajo de grado me gustaría agradecer primordialmente a Dios por regalarme salud, fortaleza, constancia y comprensión para culminar este trabajo.

A la Facultad de Química Ambiental de la Universidad Santo Tomás, por darme la oportunidad de estudiar brindándome las herramientas necesarias para orientarme como profesional, especialmente a nuestra Decana Sindy Lozano por su actitud de escucha y comprensión cuando lo necesitaba.

A mi director de tesis, Dr. Hernando Alberto Camargo García por su esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, experiencia, paciencia y motivación ha logrado en mí que pueda terminar mis estudios con éxito. Por su visión crítica de muchos aspectos cotidianos de la vida, por su rectitud en su profesión como docente, por sus consejos, que ayudan a formarte como persona e investigador

Al codirector del proyecto, Dr. José Antonio Henao Martínez por su guía y enseñanzas sobre la técnica de Difracción de Rayos-X.

A los Auxiliares y directivas del Laboratorio de Química Ambiental de la Universidad Santo Tomas sede Floridablanca, por brindar espacios y materiales para llevar a cabo la investigación.

Al laboratorio de Rayos-X sede Parque Tecnológico de Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander, por su colaboración en la toma de datos de difracción de Rayos-X necesarios durante la investigación.

A los integrantes del Grupo de Investigación en Nuevos Materiales y Energías Alternativas (GINMEA) por sus aportes al proyecto en especial a las profesoras Olga Bayona y Angélica Candela.

CONTENIDO

1.	JUSTIFICACIÓN	19
2.	OBJETIVOS	20
2.1	OBJETIVO GENERAL	20
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3.	MARCO REFERENCIAL	21
3.1	MARCO TEÓRICO	21
3.1.1	Importancia del polimorfismo en la industria Farmacéutica.	21
3.1.2	Busqueda del principio activo en la industria farmacéutica.	21
3.1.3	Técnicas de caracterización de polimorfos. La caracterización de los	23
3.1.4	Cristalografía.	24
3.1.5	Difracción de Rayos-X.	27
3.1.7	Carbamazepina.	32
3.2	MARCO DE ANTECEDENTES	38
4.	DISEÑO METODOLÓGICO	40
4.1	IDENTIFICACIÓN DE FASES CRISTALINAS DE PRESENTACIONES SÓLIDAS DE CARBAMAZEPINA	40
4.1.1	Preparación de la muestra.	40
4.1.2	Toma de datos.	40
4.1.3	Identificación de la fase cristalina del principio activo y excipientes.	41
4.2	PROCESO DE CRISTALIZACIÓN Y PURIFICACIÓN	41
4.3	BÚSQUEDA DE FORMAS POLIMÓRFICAS DE LA CARBAMAZEPINA	41
4.4	CARACTERIZACIÓN DE FASES POLIMÓRFICAS ENCONTRADAS	42
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	44
5.1	CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DEL PRINCIPIO ACTIVO DE CADA UNA DE LAS PRESENTACIONES DE LA CARBAMAZEPINA	44
5.1	ANÁLISIS CUALITATIVO DE DIVERSAS PRESENTACIONES SÓLIDAS DE LA CARBAMAZEPINA	46
5.2	PROCESO DE CRISTALIZACIÓN Y PURIFICACIÓN	53
5.3	CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DE LA CARBAMAZEPINA	55
6.	CONCLUSIONES	60
7.	RECOMENDACIONES	61
	BIBLIOGRAFÍA	62
	ANEXOS	69

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Principales características de los 7 sistemas cristalinos.....	26
Cuadro 2. Condiciones del proceso de recristalización	42
Cuadro 3. Patrones cristalinos de los polimorfos de la CBZ.....	44
Cuadro 4. Resultados obtenidos del indexado del principio activo	46
Cuadro 5. Comparación de principios activos	51
Cuadro 6. Excipientes identificados de los laboratorios en estudio.....	52
Cuadro 7. Parámetros de celda unidad de la Forma III encontrados en cada uno de los laboratorios estudiados.....	53
Cuadro 8. Bandas principales del espectro de Infrarrojo de la carbamazepina pura	55
Cuadro 9. Resultados obtenidos del indexado de la fase cristalina	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de la carbamazepina	17
Figura 2. Sistemas cristalinos y redes Bravais.....	25
Figura 3. Representación de la celda unidad	25
Figura 4.Ley de Bragg	27
Figura 5.Ecuación ley de Bragg.....	28
Figura 6. Ecuación. figura de mérito por Wolff	31
Figura 7. Ecuación, figura de mérito por Smith-Synder	31
Figura 8.Forma I (triclínica).....	33
Figura 9.Forma II (trigonal)	34
Figura 10.Forma monoclinica.....	34
Figura 11.Forma monoclinica centrada en las caras	35
Figura 12. Forma Ortorrómbica.....	36
Figura 13. Vía metabólica de la CBZ	37
Figura 14.Difractogramas de las Formas cristalinas I, II, III, IV de la CBZ	45
Figura 15.Perfil de DRX del principio activo CBZ	45
Figura 16.Superposición de los perfiles de DRX de Laboratorios estudiados	47
Figura 17.Identificación de las fases cristalinas en el laboratorio 1	48
Figura 18. Identificación de las fases cristalinas en el laboratorio 4.....	49
Figura 19. Identificación de las fases cristalinas en el Laboratorio 2	50
Figura 20. Identificación de las fases cristalinas en el Laboratorio 3	50
Figura 21. Comparación de espectros infrarrojo experimental y teórico.....	54
Figura 22. Superposición de los perfiles de difracción del estudio del comportamiento polimórfico.....	56
Figura 23.Superposición de los difractogramas en la región de 10° a 24° de 2Theta obtenidos en el proceso de cristalización.....	57
Figura 24. Perfil de difracción cristalización en acetona.....	58
Figura 25. Perfil de difracción cristalización en metanol.....	58

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Archivos *.in y *.out del proceso de indexación para la CBZ pura.....	69
Anexo B. Refinamiento de las constantes de celda para CBZ pura.....	72
Anexo C. Refinamiento de las constantes de celda para el laboratorio 1.	77
Anexo D. Refinamiento de las constantes de celda para el laboratorio 2.	80
Anexo E. Refinamiento de las constantes de celda para el laboratorio 3.....	83
Anexo F. Refinamiento de las constantes de celda para el laboratorio 4.....	88
Anexo G. Refinamiento de las constantes de celda para el solvente del metanol	92

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ABC	Area Bajo la Curva
ADME	Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción
CBZ	Carbamazepina
CSM	Cystallographica Search Math
DRX	Difracción de Raxos-X
FDA	Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
GABA	Ácido Gama Amino Butírico
ICDD	International Centre for Diffraction Data
IR	Espectroscopia Infrarroja
PA	Principio Activo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
DSC	Calorimetría de Barrido Diferencial
TGA	Análisis Termogravimétrico
UIS	Universidad Industrial de Santander

GLOSARIO

ATAXIA: es una enfermedad progresiva del sistema nervioso, asociada a la pérdida de coordinación de las extremidades del cuerpo, habla, movimientos oculares y mecanismo de deglución¹.

BIODISPONIBILIDAD: es un parámetro característico de cada fármaco en particular que se modifica, en disminución o en aumento por diversos factores como formulación farmacéutica, condiciones fisiopatológicas del paciente, entre otros. La biodisponibilidad mide el grado en que un medicamento se absorbe, alcanza la circulación general y está disponible para llegar a su sitio de acción².

CELDA UNIDAD: es la unidad fundamental sobre la que se construye todo cristal por simples desplazamientos de translación. La celda unidad está constituida por un paralelepípedo con aristas de longitud a , b , y c , y ángulos α , β y γ ³.

CONVULSIONES: se define como la alteración transitoria e involuntaria de la conciencia, el comportamiento, la actividad motora, la sensación o función autonómica causada por la tasa excesiva y la hipersincronía de las descargas de un grupo de neuronas cerebrales⁴.

EFECTO SECUNDARIO: efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primario de un medicamentos, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción³.

EXCIPIENTE: sustancia que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica. Los excipientes se emplean con el fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos⁵.

FÁRMACO: se emplea exclusivamente para denotar el principio activo, no el producto farmacéutico. Generalmente, principio activo se emplea para referirse a operaciones de formulación y fabricación⁶.

FARMACODINÁMICA: estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos y de sus mecanismos de acción⁶.

FARMACOCINÉTICA: estudio de la cinética de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos y sus metabolitos. Incluye generalmente el estudio del curso temporal de la acción de los medicamentos y su relación con la concentración del medicamento en los líquidos y tejidos corporales⁶.

FARMACOVIGILANCIA: es la ciencia y conjunto de actividades que tratan de la detección, valoración, comprensión y prevención de las reacciones adversas o de cualquier otro problema relacionado con los fármacos, sustancias herbarias, medicamentos tradicionales y complementarios, derivados de la sangre, productos biológicos, instrumental médico y vacunas⁷.

LEUCOPENIA: es un trastorno en la sangre caracterizado por la disminución del recuento total leucocitario con cifras menores de 4.000 por mm³. Los síntomas de la leucopenia varían en función del tipo de leucocito que se encuentre en bajas cantidades. La cantidad habitual de leucocitos en la sangre es de 4.500-11.000 por mm³.

MEDICAMENTO GENÉRICO: medicamento con igual composición cualitativa, cuantitativa y forma farmacéutica que un medicamento original cuya patente ha vencido, y su perfil de eficacia y seguridad está establecido por su uso clínico continuado. El medicamento genérico debe demostrar equivalencia terapéutica con la referencia original mediante estudios de bioequivalencia⁹.

MEDICAMENTO ORIGINAL: medicamento que contiene un principio activo nuevo, el cual se ha estudiado desde su síntesis química hasta su utilización clínica. Es el primero, y a veces el único fármaco, que aporta datos propios de seguridad y eficacia terapéutica del principio activo⁹.

MIOCLONIAS: son movimientos involuntarios, breves, bruscos y repentinos, a modo de sacudidas. Pueden ser generalizados, focales o multifocales. Afectan con mayor frecuencia a las extremidades. Aparecen por lesiones a diversos niveles del sistema nervioso central¹⁰.

NEUROPATÍA DIABÉTICA: son un conjunto de trastornos nerviosos causados por la diabetes. Con el tiempo, las personas con diabetes pueden desarrollar daño de los nervios en todo el cuerpo. Algunas personas con daño nervioso no presentan síntomas, mientras que otras pueden presentar síntomas tales como dolor, hormigueo o adormecimiento, pérdida de sensación en las manos, brazos, piernas y pies¹¹.

NEURALGIA DEL GLOsofaríngeo (NGF): es una afección en la cual se presentan episodios repetidos de dolor intenso en la lengua, garganta, oído y amígdalas que pueden durar de unos segundos a un par de minutos¹².

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO (NT): es un cuadro caracterizado por dolor facial intenso de tipo punzante severo. Este dolor proviene del nervio del trigémino el cual es el principal nervio sensitivo de la cabeza, llevando las sensaciones a la cara, dientes, boca fosas nasales, etc¹³.

POLIMORFISMO: fenómeno en el que la misma sustancia química exhibe diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino interno¹⁴.

POLIMORFO: son cristales en el que un compuesto químico toma diferentes arreglos moleculares¹⁴.

SALUD PÚBLICA: es la ciencia y el arte de impedir las enfermedades, prolongar la vida, fomentar la salud y la eficacia física y mental, mediante el esfuerzo organizado de la comunidad para el saneamiento del medio, el control de las enfermedades transmisibles, la educación sanitaria, la organización de los servicios médicos y enfermería y el desarrollo de los mecanismos sociales que aseguren al individuo y a la comunidad un nivel de vida adecuado para la conservación de su salud¹⁵.

VIDA MEDIA: El tiempo requerido para que se elimine el 50% de una determinada concentración plasmática, se conoce como vida media ($T_{1/2}$) y es independiente de la concentración¹⁶.

RESUMEN.

Los medicamentos genéricos, ocupan cada día más un lugar de privilegio en el mercado nacional y mundial. La principal razón, se centra en el suministro de medicamentos a bajos costos que puedan ser asequibles a la población de escasos recursos económicos. Sin embargo, el suministro de medicamentos genéricos al ser humano, puede estar ligado a efectos secundarios o colaterales de gran impacto para la salud pública, debido a que no es únicamente necesario suministrar el principio activo específico, sino que además se requiere evaluar la forma cristalina de dicho principio activo (estudio del polimorfismo) y los excipientes que se proporcionan en el medicamento para garantizar que el genérico tenga la misma biodisponibilidad del medicamento original. La diferencia en la biodisponibilidad, conlleva a que el medicamento tenga propiedades diferentes como los son: baja actividad, efectos secundarios fuertes o incluso, podría llegar a ser tóxico. Esto es debido a la presencia de polimorfos indeseados, los cuales modifican las propiedades y el comportamiento del principio activo (PA) y el suministro de excipientes con pureza cuestionable.

El fenómeno del polimorfismo puede tener lugar en cualquier parte del proceso de obtención del medicamento (síntesis, purificación, compactación y almacenamiento). Esto está relacionado con factores de vital interés para la salud humana como lo es la farmacocinética y la farmacodinámica. El primero de ellos hace referencia al proceso ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y la farmacodinámica se centra en las dianas farmacológicas (receptores y enzimas). El riguroso control de estos factores contribuye a la calidad del medicamento y a mitigar los efectos secundarios que se puedan generar por la administración de una forma cristalina inadecuada. Por las razones expuestas anteriormente, el presente trabajo de grado tuvo como finalidad realizar un estudio estructural comparativo entre diversas presentaciones sólidas de la carbamazepina distribuidas en el área metropolitana de Bucaramanga. Así mismo, caracterizar molecular y cristalográficamente el principio activo de los medicamentos y estudiar el fenómeno del polimorfismo, evaluando el efecto del solvente en el proceso de cristalización. Finalmente, se realizó la comparación de las formas polimórficas encontradas mediante la técnica de difracción de rayos-X de muestras policristalinas. El proceso de cristalización y búsqueda de formas polimórficas se realizó en el Laboratorio de Química Ambiental en la Universidad Santo Tomás, Floridablanca y la toma de datos y estudio cristalográfico comparativo se realizó en el Laboratorio de Rayos-X-PTG de la Universidad Industrial de Santander (UIS) – sede Guatiguará.

PALABRAS CLAVE: Carbamazepina, Polimorfismo, Biodisponibilidad, Salud pública.

ABSTRAC

Generic medicines take each day a privileged position in the national and global market. The main reason is centered on the supply of medicines at low cost that can be affordable for low income population. However, the supply of generic medicines to humans may be linked to secondary or side effects of great impact to public health because it is not only necessary to provide the specific active ingredient but it is also necessary to evaluate the crystalline form of this active principle (study of polymorphism) and excipients provided in the drug to ensure that the generic has the same bioavailability of the parent drug.

The difference in bioavailability leads the medicine to have different properties as are: low activity, strong side effects or may even become toxic. This is due to the presence of unwanted polymorphs which modify the properties and behavior of the active principle (AP) and the supply of questionable purity excipients. The phenomenon of polymorphism may occur at any stage of the process of obtaining the drug (synthesis, purification, compaction, and storage). This is related to factors of vital interest to human health such as the pharmacokinetics and pharmacodynamics. The first refers to the ADME process (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion) and pharmacodynamics centers on the drug targets (receptors and enzymes). The strict control of these factors contributes to the quality of the drug and to mitigation of the side effects that may be generated by the administration of inadequate crystalline form.

For the reasons stated above, this paper aims to conduct a comparative structural study of various solid presentations of Carbamazepine distributed in the metropolitan area of Bucaramanga. Likewise, molecular and crystallographically characterize the active ingredient of drugs and study the phenomenon of polymorphism, evaluating the effect of temperature and the solvent in the crystallization process. Finally, it will be performed (in case of finding more than one crystal form) a comparison of the polymorphic forms found by the technique of diffraction of x-rays polycrystalline samples. The crystallization process and search for polymorphs will be held at the Laboratory of Environmental Chemistry at the University Santo Tomas, Floridablanca and data collection and crystallographic comparative study will be conducted at the Laboratory of X-ray-PTG of the Industrial University of Santander (UIS) - Guatiguará headquarters.

KEYWORDS: Carbamazepine, Polymorphism, Bioavailability, Public health

INTRODUCCIÓN

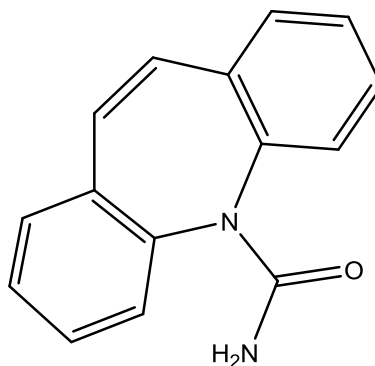
El polimorfismo en términos generales se refiere al fenómeno por el cual una molécula se puede organizar al llegar al estado sólido. Éste aspecto afecta considerablemente la industria farmacéutica nacional e internacional debido a que diferencias en la forma cristalina del principio activo se ve reflejado en consecuencias considerables en la salud humana¹⁷.

Las formas polimórficas de una sustancia pueden tener diferentes propiedades químicas, físicas y biológicas, dentro de las cuales se encuentran: punto de fusión, reactividad química, solubilidad, velocidad de disolución, óptica, propiedades mecánicas, presión de vapor, densidad y biodisponibilidad. Estas propiedades pueden tener un efecto directo sobre la capacidad de actuar y/o fabricar el fármaco y el medicamento. Por lo tanto, el polimorfismo puede afectar a la calidad, seguridad, y eficacia del producto farmacéutico¹⁸.

El proceso de cristalización de nuevas formas estructurales cristalinas, llamadas polimorfos, está regido por una serie de parámetros cinéticos (elevada velocidad de evaporación del solvente, altas velocidades de agitación altas presiones, altas temperatura, etc.) y termodinámicos (lenta evaporación del solvente, bajas velocidades de agitación, entre otros) los cuales pueden ser difíciles de establecer y mantener para cada polimorfo en particular. Por esta razón, el éxito del investigador radica en el logro de las condiciones cinéticas y/o termodinámicas necesarias para la formación de nuevas estructuras polimórficas¹⁹.

La 5H-dibenzo-[b,f]-azepina-5-carboxamida (carbamazepina) mostrada en la Figura 1, es un compuesto biológicamente activo perteneciente a la clase de anticonvulsivos. Es el medicamento de mayor elección en el tratamiento de epilepsias, convulsiones, neuralgias, enfermedades maniacodepresivas y trastornos graves de conducta.

Figura 1. Estructura de la carbamazepina



Fuente: Botella, J., M. 2011

Dentro de los efectos secundarios principales que puede presentar el medicamento, se encuentran: náuseas, vómitos, mareos, somnolencia, dolor de cabeza, problemas de memoria y acidez estomacal, entre otros. Estos efectos colaterales pueden ser más notorios si la prescripción médica no presenta la forma cristalina adecuada y no se suministran los excipientes debidos con la pureza necesaria para una formulación médica¹⁸.

Actualmente se conocen cinco (5) formas polimórficas cristalinas de la carbamazepina. Cada una de ellas puede presentar diferencias en propiedades físicas, químicas y biológicas, Por esta razón, el control del polimorfismo es de vital importancia en las formulaciones farmacéuticas.

La industria farmacéutica genérica, tiene como objetivo, reproducir de forma bioequivalente un medicamento original y ofrecerlo al mercado cuando la patente registrada pierde su vigencia. Esta fabricación, en algunos casos, no cumple con la pureza requerida del principio activo, ni con los excipientes necesarios para que el fármaco haga su acción farmacológica y, como producto de ello, se vean incrementados los efectos colaterales de forma significativa²⁰. Por tal motivo, el presente trabajo de grado, se enfocó en conocer las formas cristalinas de los principios activos de cinco medicamentos de carbamazepina distribuidos en el área metropolitana de Bucaramanga, así como los principales excipientes suministrados en cada presentación. Dicha caracterización se realizó soportados en diversos métodos analíticos instrumentales como espectrofotometría infrarroja y difracción de rayos-X de muestras policristalinas. Finalmente, se evaluó el efecto del solvente en el proceso de cristalización en la búsqueda de nuevas formas polimórficas del medicamento.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El proceso de obtención de un compuesto biológicamente activo constituye un arduo proceso que involucra una gran investigación enfocada en procesos de síntesis química, ensayos biológicos y pruebas clínicas tanto *in vitro* como *in vivo*, que son indispensables antes de ser incluidos como principios activos en algún medicamento. La industria farmacéutica mundial invierte tanto tiempo como dinero en desarrollar este tipo de compuestos que posteriormente son protegidos bajo una patente de invención²¹.

La industria genérica, en su deseo de incorporar medicamentos al mercado nacional, se dedica a reproducir formulaciones farmacéuticas de alguna patente de invención de una farmacéutica internacional. Cuando la protección caduca, la industria genérica entra a competir en el mercado con medicamentos de bajo costo que no siempre son bioequivalentes al medicamento original, conllevando a los pacientes a sufrir de efectos secundarios más severos e incluso ocasionar nuevas enfermedades producto de su consumo.

Este problema de bioequivalencia, generalmente se encuentra relacionado con la forma cristalina (polimorfo) del principio activo, más específicamente con la pureza polimórfica, término que se relaciona con la posibilidad de encontrar más de una estructura cristalina en la presentación farmacéutica. Como consecuencia de esto, un medicamento genérico puede ver disminuida su capacidad de acción farmacológica, ser inactivo e incluso, podría llegar a ser tóxico.

Dentro de este contexto, existen otros factores de vital interés para la salud humana, llamados farmacocinética y farmacodinámica. El primero de ellos hace referencia el proceso ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y la farmacodinámica se centra en las dianas farmacológicas (receptores y enzimas). El riguroso control de estos factores contribuye a la calidad del medicamento y a mitigar los efectos secundarios que se puedan generar por la administración de una forma cristalina inadecuada¹⁹. Adicionalmente, los medicamentos están constituidos por excipientes que, en un principio, son compuestos que no presentan ninguna actividad y son utilizados en procesos de compactación, coloración y/o para darle un sabor agradable al medicamento (ejemplo edulcorantes y lactosa). Estas sustancias, de no ser escogidas de manera adecuada y con la pureza requerida, pueden influir de manera considerable en la biodisponibilidad del medicamento (solubilidad y velocidad de disolución), lo cual conlleva a que el medicamento genérico no sea bioequivalente con el original¹⁹.

1. JUSTIFICACIÓN

La correcta escogencia y administración del principio activo constituye un reto importante en la industria farmacéutica, esto debido a que al suministrar una forma cristalina inadecuada, puede influir significativamente en la salud del ser humano al no ser una presentación bioequivalente. Estos cambios cristalinos conllevan a obtener un producto que sea inactivo, menos activo, tener otra propiedad de interés o incluso llegar a ser tóxico²². La bioequivalencia de los principios activos, está relacionada directamente con la estructura polimórfica presente en el medicamento. Suministrar la forma cristalina adecuada en cada presentación sólida farmacéutica, garantiza que se lleve a cabo a cabalidad con los procesos de Farmacocinética y Farmacodinámica del principio activo y que el medicamento cumpla con todos los estándares de calidad exigidos para que sea un producto eficaz.

El número de estructuras polimórficas que presente un compuesto biológicamente activo no es posible de predecir. Se necesita de un arduo trabajo que implica evaluar todas las condiciones del proceso de cristalización para buscar nuevos arreglos cristalinos. Entre dichas condiciones se encuentra la temperatura, presión, naturaleza del solvente, presencia de impurezas y/o núcleos de cristalización, entre otros. Por esta razón, establecer las condiciones exactas para que un polimorfo en particular cristalice involucra una investigación rigurosa y detallada sobre el proceso específico.

En el ámbito nacional e internacional de la industria farmacéutica, los medicamentos originales o comerciales que están registrados bajo la protección de una patente, han sido sometidos a una gran cantidad de pruebas *in vitro* e *in vivo*, que garantizan la calidad del mismo. La industria genérica, se encarga de copiar estas formulaciones para competir en el mercado a bajos precios cuando la patente caduca, generalmente a los 20 años. Sin embargo, en la producción de estas réplicas, pueden presentarse alteraciones tanto en el principio activo (estructura cristalina) como en la pureza de los excipientes que conllevan a que el medicamento sea efectivo. Basado en lo anterior, el presente proyecto de grado se enfocó en identificar y estudiar la forma cristalina de los medicamentos distribuidos en el área metropolitana de Bucaramanga que tienen como principio activo la carbamazepina, para apreciar su equivalencia con el principio activo que presenta el medicamento original (Tegretol®).²³ Posteriormente, identificar los excipientes presentes en cada uno de ellos y finalmente, hacer un estudio preliminar sobre el comportamiento polimórfico de la carbamazepina evaluando la influencia del solvente en el proceso de cristalización²⁴.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio estructural comparativo entre diversas presentaciones sólidas de la carbamazepina distribuidas en el Área Metropolitana de Bucaramanga.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las diversas presentaciones sólidas de la carbamazepina distribuidas en el área metropolitana de Bucaramanga.
- Caracterizar cristalográficamente el principio activo de los medicamentos en estudio mediante difracción de rayos-X de muestras policristalinas.
- Estudiar el fenómeno de polimorfismo en la carbamazepina, evaluando el efecto del solvente en el proceso de cristalización por el método de evaporación de solvente.
- Comparar las formas cristalinas encontradas mediante difracción de rayos-X de muestras policristalinas.

3. MARCO REFERENCIAL

3.1 MARCO TEÓRICO

3.1.1 Importancia del polimorfismo en la industria Farmacéutica. El término polimorfismo se reportó por primera vez en 1788, cuando Klaproth, identificó dos formas distintas para el carbonato de calcio. Posteriormente, en 1821, se describieron dos formas cristalinas para el fosfato de sodio, y en 1832 por primera vez se estudia la cristalinidad para una sustancia orgánica, la benzamida²⁵. En química farmacéutica, el polimorfismo es la capacidad que tiene una sustancia de existir en dos o más fases cristalinas, cuyos arreglos y/o conformaciones moleculares en el cristal, repercuten en sus propiedades fisicoquímicas. Además de requerir diferentes condiciones y parámetros de formulación, proceso y estabilidad, tanto del fármaco como de los excipientes. Actualmente, el polimorfismo cristalino es la capacidad que tiene un compuesto para cristalizar en formas diferentes y cada forma cristalina se denomina polimorfo²⁶.

3.1.2 Búsqueda del principio activo en la industria farmacéutica. La elaboración industrial de medicamentos pasa, previamente, por dos etapas específicas: la primera de ellas, de pre-formulación y desarrollo, la cual tiene como objetivo diseñar un producto de calidad y la segunda de ellas, constituye un proceso de fabricación para obtener un producto consistente en cuanto a la eficacia, seguridad y estabilidad.

La etapa de pre-formulación se centra en el estudio de características fisicoquímicas y biológicas de la sustancia bioactiva. En esta etapa, se puede ver afectado el diseño y desarrollo de la forma farmacéutica, y conlleva a encontrar la vía de administración más adecuada del fármaco para mantener la eficacia en el proceso de fabricación. Los principales factores que se tienen en cuenta en esta etapa son: cristalinidad, polimorfismo, punto de fusión, solubilidad, tamaño de partícula, fluidez, velocidad de disolución, estabilidad y compatibilidad con el resto de componentes, entre otras. Estas propiedades tienen una influencia decisiva en la cantidad y la velocidad a la que el principio activo aparecerá en la sangre tras su administración, por lo tanto, determinarán la intensidad y la duración de la respuesta farmacológica.

Por otro lado, también deben caracterizarse las propiedades de los excipientes y justificar su incorporación a la formulación, identificar aquellas etapas críticas del

proceso de fabricación para garantizar la calidad del producto terminado, diseñando los controles adecuados en el proceso de producción industrial²¹. Posterior a la etapa de optimización de la formulación y la vía de administración de la sustancia activa, se realizan ensayos clínicos *in vivo* para establecer la estabilidad de fármaco. En esta etapa se identifican los problemas que pueden surgir en la producción industrial del medicamento a gran escala y en caso de ser necesario, se re-evalúa el diseño inicial de la formulación farmacéutica²¹.

El polimorfismo y el pseudopolimorfismo son fenómenos que afectan a más de 50% de los compuestos farmacéuticos, por lo tanto se debe hacer una exhaustiva y minuciosa búsqueda de puntos débiles e inconsistentes del fármaco que se manifiesten en el desarrollo y producción a gran escala para evitar alteraciones en la estructura cristalina del principio activo consecuencia del proceso de fabricación y almacenamiento del medicamento. El punto de fusión, la reactividad química, la solubilidad aparente, la velocidad de disolución, la densidad y las propiedades mecánicas son ejemplos de propiedades que se pueden ver afectadas por alteraciones de la forma polimórfica adecuada²⁷.

Estos factores mencionados anteriormente, son de gran importancia en la industria farmacéutica, debido a que puede marcar diferencias entre un medicamento original y los genéricos derivados de él. Los medicamentos originales son sintetizados por un laboratorio farmacéutico, que ha invertido tiempo y dinero en investigaciones de eficacia, eficiencia y biodisponibilidad. Posterior a esto, se protegen bajo una patente de invención que le da exclusividad al laboratorio de su distribución durante 20 años. Una vez culmina el tiempo de protección del fármaco, la industria genérica que desee hacer una representación genérica de dicho medicamento, tiene la obligación de reproducir cualitativa y cuantitativamente el mismo. Sin embargo, se ha encontrado que, en algunos casos, el genérico no cumple con las especificaciones requeridas produciendo medicamentos de baja calidad que se ven reflejados en los efectos colaterales y secundarios en los pacientes²⁸.

Otro aspecto a considerar son los excipientes, tales como conservantes, antioxidantes, reguladores de pH, espesantes y otros ingredientes inactivos pueden variar en la composición del producto, en última instancia. Esto afecta la eficacia del medicamento, lo que podría dar lugar a efectos adversos²³.

En general, el polimorfismo es un fenómeno que se presenta frecuentemente en la industria farmacéutica, el cual modifica las propiedades y el comportamiento de un principio activo (PA), este fenómeno puede tener lugar en los procesos que se llevan a cabo para la obtención de un medicamento (síntesis, compactación y almacenamiento), y modifica propiedades como la solubilidad, el punto de fusión, el hábito cristalino, el color, entre otros. Además de la forma cristalina de un PA y sus respectivos polimorfos, existen dos maneras más en las que es posible encontrar el PA, que son la forma amorfa (poco estable) y los pseudopolimorfos²³.

3.1.3 Técnicas de caracterización de polimorfos. La caracterización de los diferentes polimorfos de una molécula es fundamental en la industria farmacéutica, por lo cual se han implementado el uso de diversas técnicas que puedan identificar cualquier cambio en la estructura cristalina de un PA, algunas de las más conocidas son la difracción de rayos X (DRX), análisis térmicos como Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) y Termogravimetría (TG), las espectroscopías vibracionales: Infrarrojo (IR) y Raman, y Resonancia Magnética Nuclear (RMN)²⁹.

- Identificación de polimorfos.

Existen diversas técnicas experimentales para detectar la presencia y caracterizar polimorfos, estas van de medidas sencillas hasta métodos de análisis más complejos. Entre estos se encuentran: medidas del índice de refracción, medidas de la velocidad de disolución, Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC), Termogravimetría (TGA), Difracción de rayos-X (muestras monocristalinas y policristalinas), Espectroscopia Raman, e Infrarrojo (IR) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

El análisis de una muestra policristalina se lleva a cabo mediante la técnica de Difracción de rayos-X, la diferencia en los difractogramas, permite la identificación de fases cristalinas de los excipientes y el principio activo tanto en su aspecto cualitativo como cuantitativo. Otros estudios de polimorfismo, que se permiten realizar bajo esta técnica son las transiciones de fases y soluciones sólidas, medida del tamaño de la partícula, determinación de diagramas de fase entre otros. Por otra parte, la difracción de rayos-X de monocristales permite una descripción estructural más detallada de las distintas modificaciones de un polimorfo, como posiciones atómicas, longitudes, ángulos de enlaces y ángulos de torsión³⁰.

Los rayos-X, son transiciones electrónicas que se encuentran en los orbitales internos de los átomos, este fenómeno de interacción de la materia con los rayos-X, electrones o neutrones, es el fundamento de la cristalografía, ciencia que estudia las estructuras de materiales cristalinos³⁰.

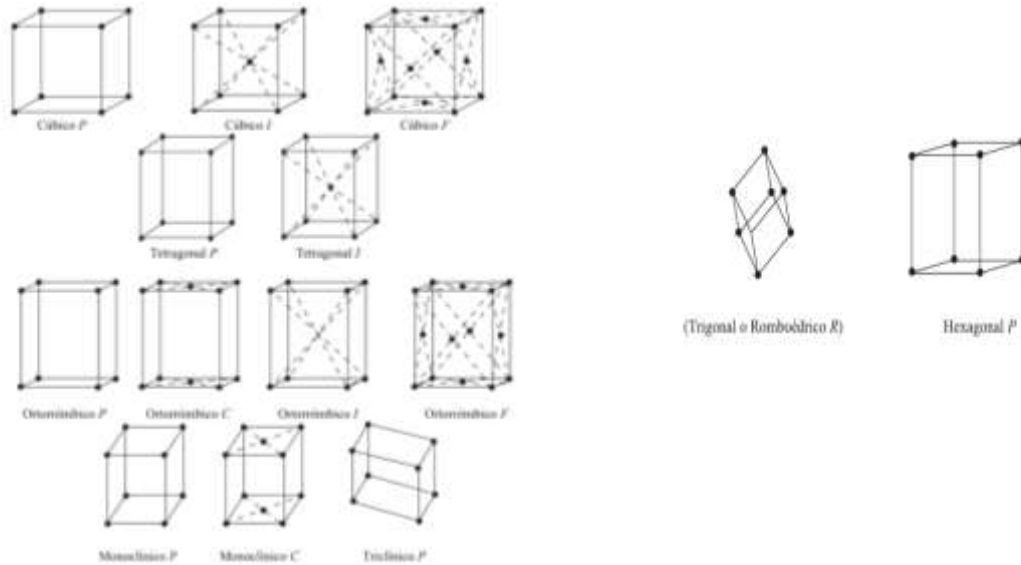
3.1.4 Cristalografía.La cristalografía estudia la estructura y propiedades de un cristal. Un Cristal se compone de átomos dispuestos en un modelo que se repite periódicamente en las tres dimensiones³¹.

- *Sistema Cristalino*

Atendiendo a las simetrías posibles, cualquier red puede clasificarse dentro de algunos de los 14 tipos de redes, llamadas de Bravais, mostradas en la Figura 2. Solo las celdas etiquetadas como simples son primitivas, estos 14 tipos pueden agruparse a su vez en los siete sistemas cristalinos indicados en la Tabla 1.

La combinación de las 14 redes Bravais con los sistemas cristalinos dan lugar a 32 combinaciones conocidas como grupos puntuales. En tres dimensiones, la combinación de los 32 grupos puntuales con las 14 redes de Bravais, resulta en 230 grupos espaciales³².

Figura 2. Sistemas cristalinos y redes Bravais

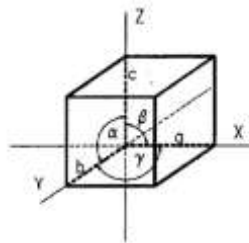


Fuente: Fuentes, C. L.2008

- *Celda unidad*

Se denomina celda unidad a cada uno de los paralelepípedos (todos exactamente igual) definidos por la red o retículo espacial. La forma y el tamaño de la celda unidad vienen definidas, respectivamente por valores de los ángulos α, β, γ y de los parámetros a, b y c , según se observa en la Figura 3³⁴.

Figura 3. Representación de la celda unidad



Fuente: Calahorro, V. C .1994

De esta manera, la geometría de un cristal puede ser deducida a partir de la celda unidad, para ello se debe tomar los ejes correspondientes (α, β, γ , iguales a la celda unidad), esta a su vez se desplaza a lo largo de tres direcciones del espacio (a intervalos iguales a en el eje de las X, b en el de las Y y c en el de las Z), por consiguiente la repetición de la celda unidad de lugar a la formación del cristal³⁴.

Cuadro 1. Principales características de los 7 sistemas cristalinos

Sistema cristalino	Simetría característica	Número de redes de Bravais	Característica de la celda unitaria
Triclínico	Ninguna	1 (simple)	$a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
Monoclínico	1 eje de rotación binario (n=2)	2 (Simple, centrada en las bases)	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = 90^\circ \neq \gamma$
Ortorrómico	2 ejes binarios (n=2) mutuamente perpendiculares	4 (simple, centrada en las bases, centrada en el cuerpo, centrada en las caras)	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	1 eje cuaternario (n=4)	2 (simple, centrada en el cuerpo)	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Cúbico	4 ejes cuaternarios (n=4) perpendiculares entre sí	3 (simple, centrada en el cuerpo, centrada en las caras)	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Hexagonal	1 ejes senario (n=6)	1 (simple)	$a = b \neq c$ $\alpha = 120^\circ$ $\beta = \gamma = 90^\circ$
Romboédrica	1 eje ternario (n=3)	1 (simple)	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$

Fuente: Maza, J.2008

- *Simetría*

Una figura u objeto tiene simetría si al realizar algún movimiento de la figura mediante una operación de simetría, la posición final queda indistinguible de su posición original.

De esta manera existen elementos de simetría que a su vez se relacionan con las operaciones de simetría, como lo son: el centro de simetría, o inversión, planos de reflexión y ejes de rotación. Estos elementos son llamados finitos. Otros elementos, como los planos de deslizamiento (producto de combinación de un plano de reflexión y una traslación) y los ejes de tornillo (producto de la interacción

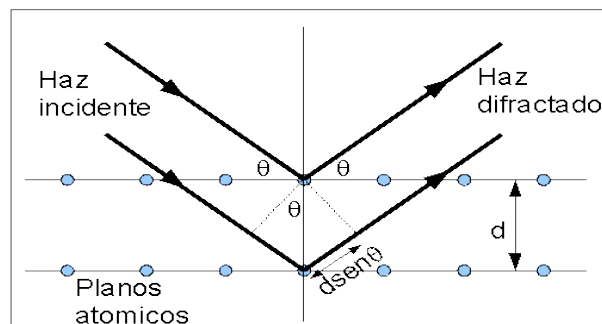
entre un eje de rotación y un desplazamiento) se conocen como elementos de simetría infinitos³⁴.

3.1.5 Difracción de Rayos-X. La difracción de rayos-X se produce al bombardear un metal con electrones de alta energía, cuando los electrones penetran en el metal se desaceleran y emiten radiación en un intervalo de longitudes de onda, denominada radiación continua *Bremsstrahlung* (*Bremsse* significa freno en alemán y *Strahlung* rayo). Sobre esta aparecen superpuestos picos agudos de alta intensidad, estos a su vez tienen origen en la interacción de electrones incidentes con los electrones de las capas internas de los átomos: una colisión expulsa un electrón de ésta capa interna y el átomo queda excitado. Como consecuencia de esto, un electrón de mayor energía desciende para suplir la vacante, emitiendo el exceso de energía como un fotón de rayos-X³⁵.

- *Ley de Bragg*

W. L. Bragg explicó que la radiación incidente está contenida en el plano del papel. La diferencia de trayectos correspondientes a rayos reflejados en planos adyacentes de $2d \sin\theta$ a partir del plano. Se produce la interferencia constructiva de la radiación procedente de planos sucesivos cuando la diferencia de trayectos es un número entero n de la longitud de onda λ , de modo que: ³⁶.

Figura 4.Ley de Bragg



Fuente: Kittle, C.2006

Figura 5. Ecuación ley de Bragg

$$2d \sin\theta = n\lambda$$

Fuente: Kittle, C.2003

Dónde:

λ , es la longitud de onda del haz incidente.

d , es la distancia interplanar.

θ , es el ángulo entre el haz incidente y los planos de dispersión.

n , es un número entero, denominado orden de difracción.

La ley Bragg puede producirse únicamente para longitudes de onda $\lambda \leq 2d$. Por esta razón, no se puede utilizar luz visible. Aunque la reflexión en cada plano es especular, sólo para ciertos valores de θ las reflexiones procedentes de todos los planos paralelos se sumarán en fase para dar un haz reflejado intenso. De esta manera la ley de Bragg es una consecuencia de la periodicidad de la red³⁶.

- *Índices de Miller*

Se utilizan para definir los planos reticulares, todo plano reticular puede definirse por sus interacciones (ha , kb , lc) con los tres ejes fundamentales del cristal. Las dimensiones de estas interacciones (hkl), medidas desde un punto tomado como origen son los parámetros del plano reticular correspondiente. La denominación habitual de un plano reticular son los índices de Miller y se obtienen calculando las interacciones (hkl), o número de traslaciones con los tres ejes fundamentales del cristal³⁷.

3.1.5.1 Técnica de difracción de rayos-X de muestras policristalinas. La difracción de rayos-X de muestras policristalinas es uno de los métodos más utilizados para la identificación y cuantificación de fases cristalinas de diversos materiales. Las aplicaciones de esta técnica para muestras policristalinas se encuentran en una variedad de sustancias como metales, aleaciones, minerales, productos químicos de síntesis existentes y en el estudio del polimorfismo en la industria farmacéutica.

- *Powder X*:

El tratamiento de datos consiste en determinar las posiciones de los máximos de difracción y sus intensidades, mediante una serie de pasos descritos a continuación.

- Alisamiento o *smoothing*: el proceso estadístico de la colección de datos introduce fluctuaciones aleatorias durante la formación de cada uno de los picos. El proceso de alisamiento se lleva a cabo tomando una cierta cantidad de datos, donde el punto intermedio de datos es reemplazado por el promedio y posteriormente el número de datos a seguir trabajando es incrementado en un dato repitiendo el proceso hasta que todo el perfil sea "suavizado". Aunque los procesos de *smoothing* y suavizado los determinan el conteo estadístico que el detector asocia con cada pico, definición o agudeza de cada pico y el número de datos seleccionados para suavizar cada pico, de esta manera el ajuste del perfil se realiza mediante el uso de polinomios cuadrados, conocido también como método de mínimos cuadrados de Savitzky-Golay, donde se establecen los valores de a , b , y c para cada intervalo de datos³⁸.
- Sustracción del ruido de fondo o *background*: la radiación que incide sobre la muestra o al soporte de la muestra puede ser difractada, produciendo una radiación secundaria de fluorescencia adicional a la radiación proveniente de la fuente de radiación. Por tanto, la radiación X que alcanza al detector está adicionalmente modificada, de esta manera la facilidad de interpretación del difractograma resultante va a depender de la resolución del patrón y la relación señal/ ruido dentro de ese patrón³⁹.
- Eliminación: $K_{\alpha 2}$: el proceso de los rayos-X incidentes constan de dos componentes $K_{\alpha}(K_{\alpha 1}$ y $K_{\alpha 2})$, cuyas intensidades relativas tienen relación 2:1. Estas componentes se aprecian en el perfil de difracción como dobletes, por tal razón es necesario inicialmente realizar una correlación de la desviación del ángulo de difracción debido a α_1 y α_2 . Posteriormente, separar los perfiles α_1 y α_2 y eliminar por último el perfil α_2 y así ubicar el pico de mayor intensidad α_1 . El método Ranchinger se usa para calcular el promedio de intensidades para las radiaciones α_1 y α_2 por mínimos cuadrados sobre todo el perfil de difracción, usando una deconvolución de las dos radiaciones con transformada de Fourier³⁷.

- Asignación de los picos: este proceso se basa en un valor de intensidad umbral que le asignamos al programa, de esta manera los perfiles con intensidad mayor o igual que el valor umbral son identificados por medio del ancho total de la altura media, abreviada FWHM (del inglés Full Width at Half Maximu)³⁷.

- *Dicvol06:*

Es un programa de indexación de perfiles de rayos-X de muestras policristalinas, cuya finalidad es obtener la celda unidad de cada sustancia mediante una búsqueda de la mayor simetría y el menor volumen posible. De esta manera, el objetivo de este programa es indexar (o asignar índices de Miller) un difractograma y con base a este dar una posible celda unidad, obteniendo el sistema cristalino del material en estudio y sus parámetros de celda, pero no da información referente al grupo espacial. Para obtener mejor solución hay que considerar tres criterios:

- Sistema cristalino al que pertenece la solución
- El valor de las figuras de Mérito $M_{(N)}$ y $F_{(N)}$ de cada celda
- El número de máximos que cada celda no puede indexar.

Las figuras de Mérito son utilizadas para cuantificar una variedad de problemas , incluyendo: la optimización del diseño del equipo, las condiciones de medición del equipo para calcular el rendimiento de éste y medir la calidad de los datos experimentales y los procesados⁴⁰.

La figura de mérito propuesta por Wolff ($M_{(N)}$), está definida en la ecuación 2. Es un parámetro que mide el promedio de la diferencia entre las posiciones (espacios reticulares) de los N máximos que se introduce como datos y las posiciones de los máximos teóricos que se calculan a partir de los parámetros de la celda. Cuanto mayor sea el valor de M_N mejor indexado estará el diagrama de difracción de rayos-X.

Figura 6. Ecuación. figura de mérito por Wolff

$$M_{(20)} = \frac{d_{20}^{*2}}{2 * |\Delta d^2| * N_{pos}}$$

Fuente: Wolff, P.M. 1968

Donde d_{20}^{*2} es el valor de d^2 para la línea 20: Δd^2 es el promedio absoluto entre la diferencia entre el d^2 calculado y observado.

La Figura de mérito de Smith-Synder ($F_{(N)}$), es un parámetro adoptado por la Sociedad Americana de Cristalografía, la Unión Internacional de Cristalografía y el Centro Internacional para la Difracción de Datos (ICDD), para evaluar la calidad de la medidas.

Figura 7. Ecuación, figura de mérito por Smith-Synder

$$F_N = \frac{1}{|\Delta 2\theta|} * \frac{N}{N_{pos}}$$

Fuente: Wolff, P.M.1968

N_{pos} es el número de posibles líneas de difracción hasta la N -ésima línea observada y $\Delta 2\theta$ es el promedio absoluto entre la diferencia entre 2θ calculado y observado.

A mayor valor de $F_{(N)}$ se obtienen mejores parámetros de celda unidad con una mayor precisión y confiabilidad⁴⁰.

- *Checkcell*

El proceso de determinación del grupo espacial está basado en el conocimiento previo de las dimensiones de la celda unidad y de todos los posibles índices de Miller (hkl) de las reflexiones registradas en el difractograma, de esta manera mediante el programa Checkcell se refinan los parámetros de la celda hallados por el anterior procedimiento arrojando el programa el mejor grupo espacial⁴¹.

- *NBS*AIDS83*

Este programa se basa en un refinamiento cuyo objetivo es calcular un patrón de difracción mediante las constantes de celdas unidad del indexado, para ello utiliza el grupo espacial, la densidad y el número de moléculas por celda unidad (Z), este perfil de difracción calculado es comparado con el perfil experimental y mediante la variación de las constantes de celda unidad se ajusta el perfil calculado al experimental mediante el método de mínimos cuadrados⁴².

3.1.6 Espectroscopía de infrarrojo. La espectroscopía infrarroja es el estudio de la absorción de la radiación de longitudes de onda comprendidas entre 1 y 1000 micras. Este intervalo se divide en tres regiones: el infrarrojo próximo, es la región comprendida entre (12500 a 4000 cm^{-1}); el infrarrojo medio, (entre 4000 a 200 cm^{-1}) y el infrarrojo lejano, (entre 200 a 10 cm^{-1}). Los espectros de absorción en el infrarrojo se originan en las transiciones entre los niveles vibracionales y rotacionales de moléculas que se encuentran en estado electrónico fundamental⁴³.

3.1.7 Carbamazepina. La carbamazepina (CBZ) es un compuesto tricíclico. relacionado con el clorhidrato de imipramina, desarrollado a mediados de la década de los 50 y utilizado en Europa desde 1960 para el tratamiento de la epilepsia. Adicionalmente, se ha empleado como anticonvulsivante, en el tratamiento de neuralgias, en el síndrome de privación alcohólica y en determinados desórdenes afectivos, neuropatía diabética y bipolaridad. Sin embargo, la carbamazepina tiene también algunos efectos secundarios que se pueden manifestar dependiendo de la dosis.

Los efectos tóxicos más frecuentes son los cutáneos y las reacciones alérgicas; otros efectos adversos son neurotoxicidad, toxicidad hepática, pancreática y reacciones metabólicas adversas. Las alteraciones hematológicas son infrecuentes y en general, incluyen complicaciones inespecíficas y efectos proliferativos o supresores en la médula ósea, siendo en particular, la anemia aplásica una complicación muy rara pero a menudo fatal durante la terapia con carbamazepina⁴⁶.

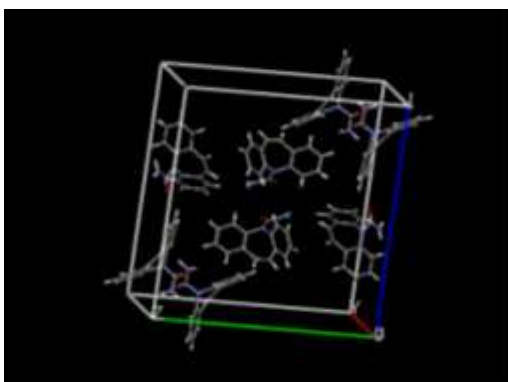
La CBZ como su metabolito activo, 10,11-Epóxido de Carbamazepina (E-CBZ) inhibe la entrada de sodio bloqueando selectivamente las descargas de alta frecuencia. Afecta más a las neuronas normales que propagan la descarga que a las del foco epiléptico e inhibe, a su vez, las descargas paroxísticas más que la transmisión fisiológica, por lo que no interfiere con las funciones cognitivas ni tiene acción sedante.⁴⁴

La farmacodinámica de la carbamazepina actúa sobre los canales de sodio, disminuyendo la entrada de sodio en la neurona y reduciendo las descargas neuronales de alta frecuencia. También parece tener efecto sobre los canales de potasio aumentando el flujo de potasio y disminuyendo el recambio GABA. Además del efecto anticonvulsivo tiene efectos anticolinérgico, anti neurálgico, antidiurético, relajante muscular y antiarrítmico⁴⁵.

3.1.7.1 Formas polimórficas de la carbamazepina. Actualmente se conocen cinco formas polimórficas de 5H-dibenzo-[b,f]-azepina-5-carboxamida (carbamazepina), denominadas como: Forma I, Forma II, Forma III Forma IV y Forma V.

La Forma I se obtiene a partir de una solución metanólica, mediante el método de evaporación de solvente a partir de la forma hidratada. La Forma I cristaliza en una celda triclínica *P*1 (No.1) con parámetros de celda: $a=5.1705(6) \text{ \AA}$; $b=20.574(2) \text{ \AA}$; $c= 22.245(2)\text{\AA}$; $\alpha=84.120(4)$; $\beta = 88.01(4)$; $\gamma = 85.19(4)$. La celda unidad para esta forma se compone de cuatro moléculas asimétricas que forman dímeros unidos por puentes de hidrógeno a través de la carboxamida donadora de H y aceptador carbonil, como se observa en la Figura 5. El patrón de difracción de rayos-X característico para esta forma presenta como principales intensidades de $2\theta = 7.92^\circ; 9.37^\circ; 12.28^\circ$ y 19.99° .

Figura 8. Forma I (triclínica)

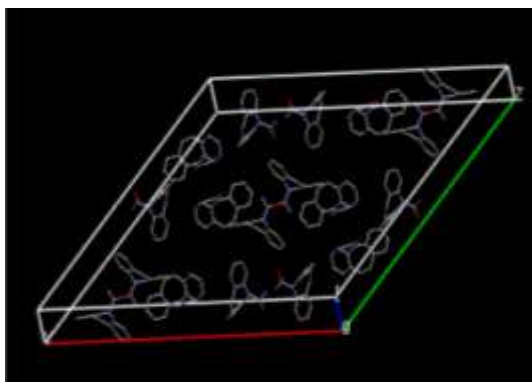


Fuente: Lowes 1987

La Forma II cristaliza en el sistema trigonal, con morfología acicular y grupo espacial *R*3 (No.146) , con parámetros de celda de: $a=35.454(3)\text{\AA}$; $b=35.454(3)\text{\AA}$; $c=5.253(1)\text{\AA}$; $\alpha=90^\circ$; $\beta=90^\circ$ y $\gamma=120^\circ$ y volumen de 5718.32 \AA^3 . Los estudios por

difracción de rayos-X de monocristales, mostraron que la forma II es un dímero centrosimétrico de enlaces de hidrógeno entre los grupos carboxamida. Estos dímeros son el resultado significativo de los “espacios vacíos” hexagonales dentro del cristal, como se observa en la Figura 6⁴⁷.

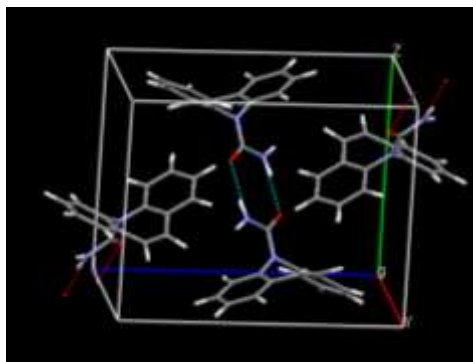
Figura 9. Forma II (trigonal)



Fuente: Lowes 1987

La Forma III cristaliza en el sistema monoclinico con grupo espacial primitiva $P2_1/n$ (No.14) con parámetros de celda: $a=7.534(1)\text{Å}$; $b=11.150(2)\text{Å}$; $c=13.917(3)\text{Å}$; $\alpha=90^\circ$; $\beta=92.94(4)$; $\gamma=90^\circ$ y $V= 1167.55 \text{ Å}^3$. Esta fue obtenida (con hábito cristalino prismático) por primera vez por Krahn en 1987 utilizando como solvente metanol. Su estructura se forma por dímeros centrosimétricos a través de enlaces intermoleculares de hidrógeno (Figura 7) entre los grupos carboxamido.

Figura 10. Forma monoclinica

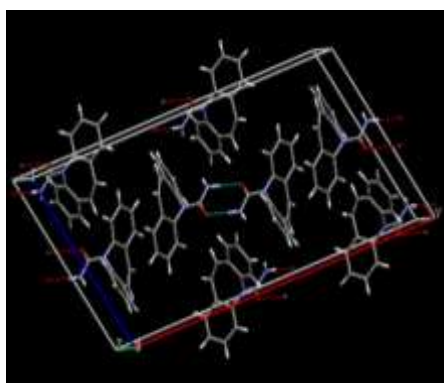


Fuente: Lowes 1987

Forma IV cristaliza en el sistema monoclinico centrado en las caras (Figura 8) y se obtuvo por medio de un proceso de cristalización llevado a cabo por Rustichelli en el 2000 mediante una solución de etanol añadiendo agua helada y enfriamiento de inmediato con baño María. Posteriormente se filtran los cristales y se secan en un desecador al vacío con sílica gel. Se puede distinguir de la Forma III por diferencias en sus espectros FTIR, donde se presentan señales a 773 y 765 cm^{-1} , en esta posición las otras formas polimórficas tienen una sola absorción máxima⁴⁷.

Se obtuvo que la forma cristalina IV cristaliza en el grupo espacial $C2/c$ (No.15) con parámetros de celda unidad de: $a=26.609(4)\text{Å}$; $b=6.9269(10)\text{Å}$; $c=13.957(2)\text{Å}$; $\alpha=90^\circ$; $\beta=120^\circ$; $\gamma=90^\circ$ y Volumen de 2421.93 Å^3 .

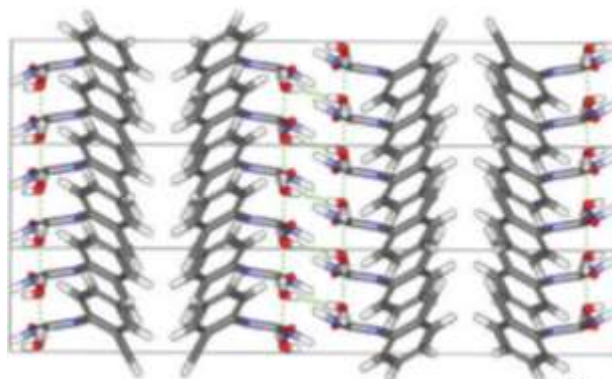
Figura 11. Forma monoclinica centrada en las caras



Fuente: Lowes 1987

La Forma V (Figura 9) se encuentra en forma dihidratada. Fue obtenida por Krahn a partir de la cristalización mediante la solución metanólica y etanólica con adición de agua destilada, enfriamiento durante 5 horas a 20°C posterior a una filtración y secado de 20°C durante 3 horas⁴⁷. La carbamazepina dihidratada ($\text{CBZ}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$) cristaliza en el sistema ortorrómbico con las siguientes parámetros de celda $a=19.834(7)$, $b=4.945(1)$, $c=28.826(9)$ Volumen = $2827(2) \text{ Å}^3$, $Z = 8$ y grupo espacial $Cmca$ (No.64)⁴⁸.

Figura 12. Forma Ortorrómica



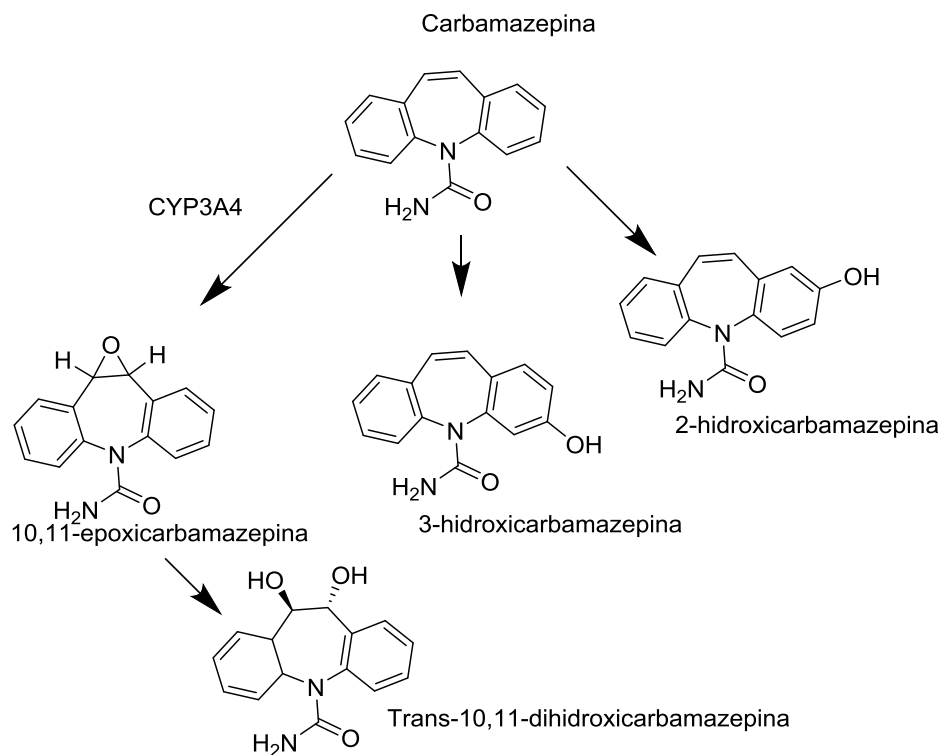
Fuente: Rodríguez, H.,N.2004

3.1.7.2 Farmacocinética de la carbamazepina. La CBZ se absorbe de forma irregular y lenta en el aparato digestivo debido a su mala solubilidad en los jugos digestivos. Debe administrarse con la comida. Alcanza la concentración plasmática máxima a las 8 horas de su administración oral. Se distribuye ampliamente en los tejidos biológicos y se une a proteínas plasmáticas, aproximadamente en un 75%.

Dado que induce su propio metabolismo, la semivida disminuye con la administración continuada. Su semivida se estima entre 18 y 55 horas en administración única y entre 10 y 20 horas durante el tratamiento. Se metaboliza casi completamente en el hígado. La vía de transformación principal es a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450⁴⁵.

3.1.7.3 Vía metabólica de la carbamazepina (CBZ). Luego de la administración oral de CBZ, el 72% se elimina por orina. Dentro de ese porcentaje, el 80% son metabolitos correspondientes a las tres rutas principales esquematizadas en la Figura 8. La más importante es la conversión a 10,11-epóxido por el citocromo P450 CYP3A4. Este metabolito es tan activo como el compuesto original y su concentración puede llegar al 50% de la de CBZ. Es convertido casi completamente en el 10,11-trans-diol correspondiente y éste se elimina por la orina en su forma libre o conjugados. Las otras dos rutas principales consisten en hidroxilaciones de los anillos aromáticos. Sólo un 2 ó 3% de la dosis oral se excreta como CBZ o E-CBZ sin metabolizar en la orina⁴⁴.

Figura 13. Vía metabólica de la CBZ



Fuente: Esperanza,R.,M.20011

3.1.7.4 Toxicidad de la CBZ .La intoxicación aguda con CBZ puede terminar en coma, irritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria. Durante los tratamientos prolongados los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, vértigo, visión borrosa, ataxia. Puede incrementarse la frecuencia de las convulsiones. También puede aparecer náuseas, vómitos, anemia aplásica, agranulocitosis reacciones de hipersensibilidad.

Interacciones farmacológicas: Fenobarbital, Fenitoína y Valproato pueden aumentar el metabolismo de la carbamazepina, esta a su vez, aumenta el metabolismo de la Fenitoína. La CBZ disminuye los niveles de Valproato y también los niveles de Haloperidol y su efecto terapéutico. El Propoxifeno y la Eritromicina pueden inhibir el metabolismo de la CBZ⁴⁹. Existen diferentes farmacias que comercializan CBZ en el mercado de la ciudad de Bucaramanga las cuales son: American generic (200 mg), MK (suspensión, tabletas 200 y 400 mg), Biogen (200 mg), Gentar (400 mg), La Sante (200 y 400 mg), Laproff (200 mg), Memphis (200 y 400 mg), Eposal (200 mg), Neugeron (200 mg), Singilex (suspensión, tabletas 200 mg), Tegretol (suspensión), Tegretol retard (200-400 mg), Vulsivan (400 mg)⁴⁶.

3.2 MARCO DE ANTECEDENTES

Rustichelli y colaboradores en el año 1999 realizaron un estudio estructural de la CBZ, encontrando tres formas polimórficas. Dichas formas polimórficas fueron caracterizadas utilizando las técnicas de Espectroscopía Infrarroja (IR), Difracción de Rayos-X (DRX) y Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC), dando lugar a la caracterización de tres polimorfos de la CBZ forma I (comercial), y las forma II y forma III. Adicionalmente, se encontró que las tres estructuras son anhidras, en esta investigación se determinó la existencia de pseudopolimorfismo⁵⁰.

Posteriormente, Meidong Lang en el año 2001 describió la existencia de un cuarto polimorfo de la carbamazepina (forma IV). El nuevo polimorfo presentó estabilidad a temperatura ambiente y se encontró que cristaliza en un grupo espacial C2/c.⁵¹

En el año 2002, Strachan y colaboradores realizaron un estudio teórico y espectrográfico de los polimorfos de la CBZ, donde se determinó que las Formas polimórficas I y II presentan una estructura rígida. Estudiaron los espectros infrarrojos mostrando diferencias notables principalmente en las frecuencias entre 1688 y 1396 cm^{-1} para la Forma I y para la forma III entre 1678 y 1388 cm^{-1} .

Ese mismo año, también se publicó un estudio comparativo entre los cuatro polimorfos anhidros de la CBZ, donde se mostraron los resultados de la primera caracterización integral de los cuatro polimorfos de la CBZ, por DRX, IR, DSC y TGA, este estudio fue realizado por Adam Grzesiak, Meidong Lang y colaboradores. Gracias a esta investigación se logró determinar que los cuatro polimorfos de la CBZ poseen igual fuerza en sus puentes de hidrogeno, tienen una conformación molecular similar y la diferencia de estabilidad entre cada uno de ellos es de 0.7 Kcal/mol⁵².

Zainette Rivera en el 2006 estudió la cristalización *in situ* de la CBZ, buscando determinar la influencia de los disolventes orgánicos en su cristalización. Para estudió en el polimorfo III de la CBZ, la dependencia de la solubilidad con la temperatura por los métodos de IR y Raman. La estructura cristalina fue caracterizada por DRX, microscopía electrónica de barrido y Raman, determinando de esta manera que los disolventes orgánicos si afectan el proceso de cristalización de los polimorfos de CBZ⁵³.

En el 2013 Donner y colaboradores presentaron un estudio de ecotoxicidad no solo de la carbamazepina, sino también de dos de sus principales y más tóxicos

fotoproductos de degradación a partir de la luz UV: acridina y acridona. Se realizó una comparación de la ecotoxicidad entre la solución inicial de la carbamazepina contra la solución obtenida durante la irradiación con la luz UV que contenían los fotoproductos. Se encontraron diferentes niveles tróficos y diferencias en los efectos de inhibición de la bioluminiscencia en la bacteria marina *Vibrio fischeri*, inhibición en el crecimiento del alga verde *Pseudokirchneriella sudcapitata* e inmovilización del crustáceo *D.magna*. Se concluyó que la solución inicial de CBZ resultó ser significativamente menos tóxica que la que contenía los fotoproductos. De igual forma determinaron que la acridona es menos tóxica que la acridina⁵⁴.

Otro estudio realizado en el 2013 en aguas de una planta de tratamiento con capacidad de 400.000 m³ por día en Quebec, Canadá. A aguas recolectada antes de la aplicación del tratamiento con luz UV, se le aplicó un proceso de ultrasonización, oxidación Fenton y ferro-sonización (combinación de ambos) donde la oxidación Fenton fue el proceso con mejor remoción de la carbamazepina (84 a 100%)⁵⁴.

En Colombia no se han realizado estudios como tal de la caracterización de la carbamazepina. Sin embargo como respuesta a la publicación de la lista de medicamentos con bioequivalencia crítica de la FDA (administración de medicamentos y alimentos), se llevó a cabo un estudio de bioequivalencia de dos tabletas de carbamazepina de liberación retardada, siendo las muestras de estudio la Carbamazepina MK Retard de Tecnoquímicas y el Tegretol Retard de Ciba Geigy elaborado en Colombia por Novartis como producto de referencia, se logrará determinar la bioequivalencia del medicamento genérico con respecto al medicamento patentado y los valores aceptados internacionalmente de C_{max} y del cálculo de área bajo la curva. Sin embargo no se puede determinar que se trate de la misma forma polimórfica al no tener un estudio de caracterización⁵⁵.

En el año 2000 en 12 voluntarios sanos se realizó un estudio de la bioequivalencia de dos formulaciones de tabletas de carbamazepina de liberación retardada. Este estudio permitió comparar la biodisponibilidad de la formulación de referencia Tegretol[®] Retard de Ciba Geigy elaborado en Colombia por Novartis y la formulación de prueba Carbamazepina MK, de Tecnoquímicas. Para evaluar la bioequivalencia se determinaron las curvas de concentración plasmática vs tiempo de las dos formulaciones y se calcularon las áreas bajo la curva (AUC) y las concentraciones máximas (C_{máx}). Para la formulación de prueba el intervalo de confianza del 90% para el AUC estuvo entre 95.7 y 100.7% y para el C_{máx} entre el 88.6 y 106.1% para ambas determinaciones el rango de aceptación, según las normas internacionales, esta entre 80 y 125% de la formulación de referencia. Esto demuestra la bioequivalencia de las dos formulaciones⁵⁵.

4. DISEÑO METODOLÓGICO

Basándose en la importancia del control de la estructura cristalina y la estabilidad del principio activo en la industria farmacéutica al momento de incluir una presentación farmacológica, se planteó la siguiente metodología, la cual conllevó el cumplimiento de los objetivos trazados. Se estudiaron 4 medicamentos en forma de comprimidos de CBZ genéricos, los cuales se nombraron laboratorios 1, 2, 3 y 4 y se encuentran en el mercado del área metropolitana de Bucaramanga. Con ellos se realizó el estudio planteado en esta investigación:

4.1 IDENTIFICACIÓN DE FASES CRISTALINAS DE PRESENTACIONES SÓLIDAS DE CARBAMAZEPINA.

Fundamentándose en el hecho de que la técnica de difracción de rayos-X de muestras policristalinas, es el método más útil en la identificación de fases cristalinas de los compuestos orgánicos y en particular los principios activos, en primera instancia se llevó a cabo estudios de identificación y caracterización cristalográfica de la carbamazepina tanto en el medicamento original como en los 4 medicamentos genéricos distribuidos en el área metropolitana de Bucaramanga. Para el cumplimiento de tal fin, se realizó el procedimiento mostrado a continuación.

4.1.1 Preparación de la muestra. Se tomaron aproximadamente 600 mg de CBZ de cada una de las presentaciones adquiridas, las cuales fueron cuidadosamente pulverizadas en un mortero de ágata. Posteriormente, cada una de los ítems de ensayo se montó en un portamuestra de polimetilmetacrilato (PMMA) mediante la técnica de llenado frontal.

4.1.2 Toma de datos. Se realizó en un difractómetro de polvo BRUKER D8. Se realizó en un difractómetro de polvo BRUKER D8 Advance equipado con un detector lineal LynexEye, filtro de níquel (Ni) en un rango de medición de 2 a 70° en ángulos de 2 theta (2θ) y con una razón de muestreo de 1 s/paso. El difractómetro utilizado para la toma de datos se encuentra ubicado en el Laboratorio de Rayos-X-PTG de la Universidad Industrial de Santander (UIS) – sede Guatiguará.

4.1.3 Identificación de la fase cristalina del principio activo y excipientes.

Inicialmente se determinó la forma cristalina del principio activo puro, el cual fue suministrado por la industria farmacéutica. Para esto se utilizó el programa especializado Crystallographica Search Match (CSM), cuyo objetivo principal es identificar el sistema cristalino de una muestra determinada mediante la comparación de su patrón de difracción con la base de datos PDF-2 de patrones de polvo. Posterior a la identificación de la forma cristalina de la CBZ pura, se determinaron las fases cristalinas de cada presentación de carbamazepina empleando el mismo programa.

4.2 PROCESO DE CRISTALIZACIÓN Y PURIFICACIÓN

Con la finalidad de separar el principio activo de los excipientes se llevó a cabo la cristalización de la Carbamazepina. El medicamento fue pulverizado en un mortero, seguidamente se disolvió en metanol, manteniendo la disolución a temperatura ambiente. Posteriormente se filtró a gravedad con un embudo de vidrio. La solución obtenida se colocó en un baño termostataado a 15°C hasta la precipitación de cristales de color blanco, los cuales se filtraron al vacío.

Una vez obtenido los cristales, se realizó una purificación mediante un lavado con agua fría eliminando de esta manera posibles excipientes remanentes en el fármaco.

4.3 BÚSQUEDA DE FORMAS POLIMÓRFICAS DE LA CARBAMAZEPINA.

Los estudios para encontrar nuevos arreglos cristalinos de la carbamazepina (polimorfos) se realizaron mediante el uso de recristalización por medio del método de enfriamiento de la solución, variando el solvente empleado en la cristalización. En la Tabla 2 se aprecian los solventes y las condiciones empleadas para este proceso. Esta actividad se realizó con el fin de obtener diversos arreglos cristalinos de la carbamazepina (polimorfos).

Cuadro 2. Condiciones del proceso de recristalización

Método de recristalización	Solvente	Temperatura (°C)
Enfriamiento de la solución (proceso de recristalización lento)	Diclorometano	15
	Metanol	
	Acetonitrilo	
	Acetona	

4.4 CARACTERIZACIÓN DE FASES POLIMÓRFICAS ENCONTRADAS.

Seguido del proceso de recristalización, se realizó la caracterización cristalográfica de las posibles formas cristalinas encontradas con el fin de determinar si se obtuvieron estructuras polimórficas ya reportadas o incluso la posibilidad de encontrar una nueva forma cristalina polimórfica de la carbamazepina.

Para esta actividad, se tuvo en cuenta la posición de 2 theta en cada una de las reflexiones de los perfiles de difracción obtenidos. Adicionalmente, se generaron los perfiles de difracción de las cinco formas cristalinas de la CBZ reportadas en la literatura (Forma I, Forma II, Forma III, Forma IV y Forma V) con ayuda del programa NBS*AIDS83,²⁶ para finalmente, compararlos con los difractogramas obtenidos experimentalmente. La preparación de la muestra y la toma de datos se realizó tal como se mencionó en los numerales 5.1.1 y 5.1.2 respectivamente. El proceso de identificación de la forma cristalina se realizó mediante la siguiente metodología:

- Tratamiento de datos: posterior a la toma de datos, se realizó el tratamiento de datos que incluye: alisamiento del perfil utilizando el método de Savitzky-Golay; eliminación del ruido de fondo o sustracción del background (método de Sonneveld y Visser); eliminación de la radiación $K\alpha_2$ utilizando el método de Ranchinger para finalmente determinar la posición (en ángulos de 2 theta) e intensidades de cada una de las reflexiones presentes en el perfil de difracción. Este tratamiento se realizó utilizando el programa especializado POWDERX³⁸.
- Determinación de las características cristalográficas: una vez identificadas las posiciones e intensidades de los máximos de difracción, se realizó un

proceso de indexado (asignación de los índices de Miller), el cual consistió en determinar el sistema cristalino, el volumen y las constantes de celda unidad (a , b , c , α , β y γ). Este proceso se realizó inicialmente considerando las 20 señales más intensas y con ayuda del programa de libre acceso DICVOL06, el cual se basa en el método de dicotomía de volumen (búsqueda del sistema cristalino de mayor a menor simetría y de menor a mayor volumen)³⁹.

- Estimación del mejor Grupo Espacial: con el total de las reflexiones indexadas y los valores de celda unidad encontrados anteriormente, se estimó el mejor grupo espacial con ayuda del programa CHEKCELL⁴¹.
- Refinamiento de las constantes de celda unidad: este proceso se realizó con el soporte del software especializado de libre acceso NBS*AIDS83⁴². Para este fin, fue necesario incluir el sistema cristalino, constantes de celda unidad (no refinadas) y el grupo espacial estimado anteriormente junto con el total de las reflexiones observadas en el perfil de difracción.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DEL PRINCIPIO ACTIVO DE CADA UNA DE LAS PRESENTACIONES DE LA CARBAMAZEPINA

La CBZ (5-dibenzo-2[b,f]-azepina-5-carboxiamida) se encuentra reportada en la literatura en cinco formas polimórficas las cuales cristalizan en sistemas cristalinos diferentes. En la Tabla 3 se muestra el sistema cristalino y los valores de las constantes de celda unidad (a , b , c , α , β y γ), grupo espacial, número de moléculas por celda unidad (Z) y volumen de celda unidad para cada forma cristalina.

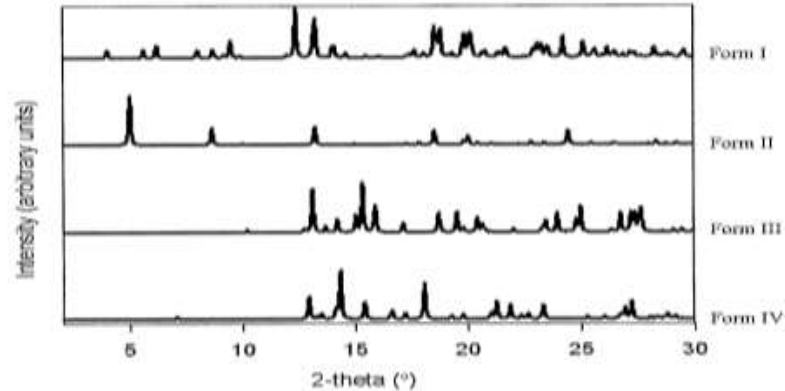
Cuadro 3. Patrones cristalinos de los polimorfos de la CBZ

Parámetros celda unidad	Forma I	Forma II	Forma III	FORMA IV	FORM V
Sistema Cristalino	Triclínico	Trigonal	Monoclínico	Monoclínico centrado en las caras	Ortorrónica
$a(\text{Å})$	5.1706(6)	35.454(3)	7.534(1)	26.609(4)	19.834(7)
$b(\text{Å})$	20.574(4)	35.454(3)	11.150(2)	6.9269(10)	4.945(1)
$c(\text{Å})$	22.245(2)	5.253(1)	13.917(3)	13.957(2)	28.826(9)
$\alpha(^{\circ})$	84.124(4)	90	90	90	90
$\beta(^{\circ})$	88.008(4)	90	92.94 (4)	109.702(2)	90
$\gamma(^{\circ})$	85.187(4)	120	90	90	90
Grupo Espacial	$P1$ (No.1)	$R3$ (No. 146)	$P21/n$ (No.14)	$C2/c$ (No.15)	$Cmca$ (No.64)
Z	8	18	4	8	8
Volumen (Å^3)	2344.82	5718.32	1167.55	2421.93	2827(2)

Fuente: Galvao, G.,W.2009

Los perfiles de difracción de rayos-X de los cinco (5) polimorfos reportados en la literatura se presentan en la Figura 11.

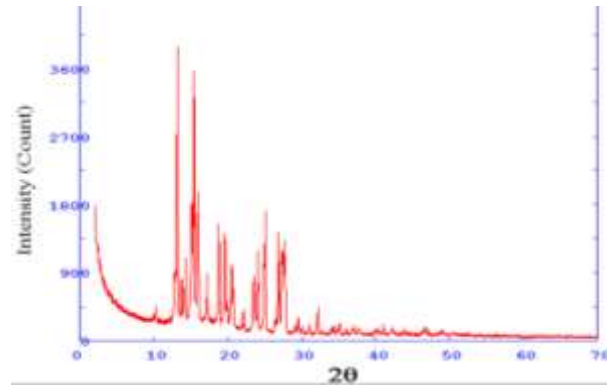
Figura 14. Difractogramas de las Formas cristalinas I, II, III, IV de la CBZ



Fuente: Wolff, P., M. 1968

La adquisición del principio activo en forma pura (carbamazepina) fue suministrado por la industria farmacéutica nacional. El perfil de difracción de rayos-X obtenido experimentalmente en el presente trabajo de investigación se presenta en la Figura 12 y corresponde al difractograma obtenido a partir del programa PowderX.

Figura 15. Perfil de DRX del principio activo CBZ



Fuente: Autora

Los valores obtenidos en el proceso de asignación de los índices de Miller (indexado) realizado con el programa Dicvol06, refleja que el principio activo puro cristalizó en el sistema monoclínico con constantes de celda mostradas en la Tabla 4. Adicionalmente, se apreció que los resultados de este proceso se asemejan a la forma cristalina III reportada en la literatura y comparada en la

Tabla 4. En el Anexo A se muestran los archivos de entrada (*.in) y salida (*.out) obtenidos en el indexado y en el Anexo 2 el archivo del refinamiento de las constantes de celda realizado con el programa NBS*AIDS83.

Cuadro 4. Resultados obtenidos del indexado del principio activo

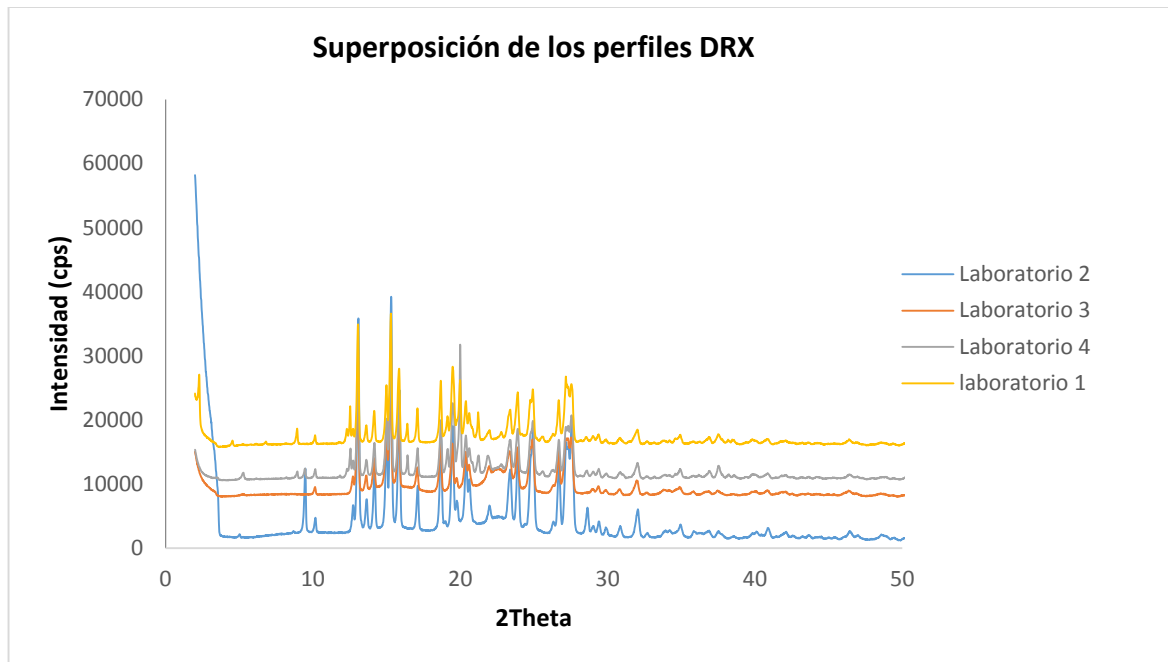
Parámetro	Experimental	Forma III
$a(\text{Å})$	7.5681(3)	7.534(1)
$b(\text{Å})$	11.155(4)	11.150(2)
$c(\text{Å})$	13.9254(4)	13.91(3)
$\alpha(^{\circ})$	90	90
$\beta(^{\circ})$	92.681(2)	92.94(4)
$\gamma(^{\circ})$	90	90
Volumen de celda (Å^3)	1174.3 (6)	1167.5 (5)
Grupo Espacial	$P2_1/m$ (No.11)	$P2_1/n$ (No.14)
$M_{(20)}$	20.5	
$F_{(30)}$	34.2	

Fuente: Autora

5.1 ANÁLISIS CUALITATIVO DE DIVERSAS PRESENTACIONES SÓLIDAS DE LA CARBAMAZEPINA.

Comprobada la forma cristalina del principio activo correspondiente al polimorfo de la Forma III, se procedió a identificar la forma cristalina y los excipientes de cada distribución farmacéutica estudiada. Para esto, se seleccionaron cuatro medicamentos de diversas casas farmacéuticas denominadas en este trabajo como laboratorio 1, laboratorio 2, laboratorio 3 y laboratorio 4. En la Figura 13 se aprecia la superposición de los perfiles de difracción obtenidos experimentalmente de los Laboratorios.

Figura 16. Superposición de los perfiles de DRX de Laboratorios estudiados

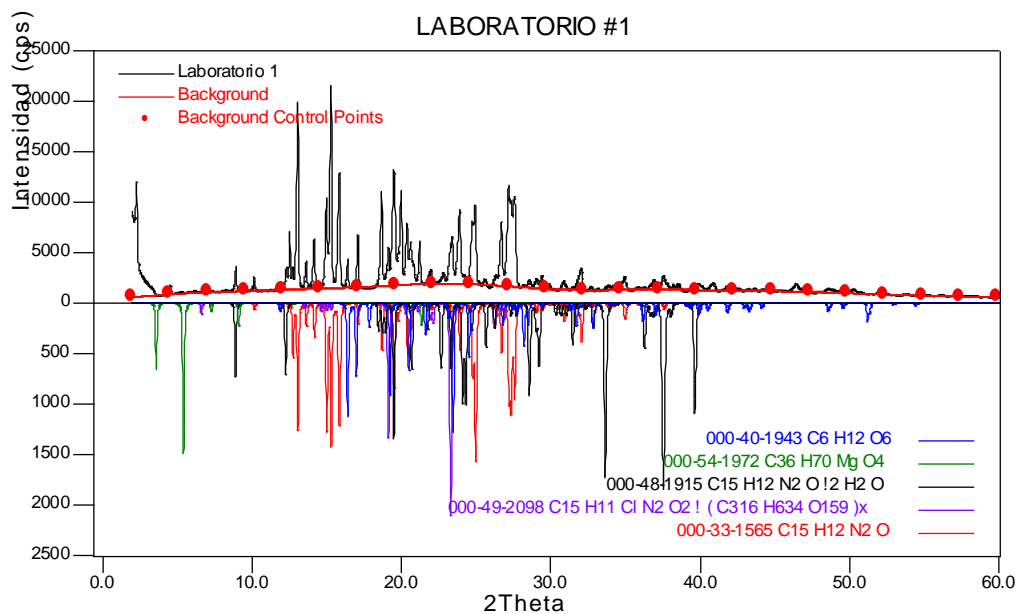


Fuente: Autora

Inicialmente en la superposición de los perfiles de difracción se puede apreciar que el Laboratorio 1 y el Laboratorio 4 son similares entre sí, pero a su vez presentan notables diferencias con los perfiles de los laboratorios 3 y 4 principalmente en las posiciones de 2 theta: 11.677°, 12.258°, 16.409°, 19.127°, 20.776°, 21.203° y 25.477°

Posteriormente, para identificar las fases cristalinas presentes en cada uno de las presentaciones farmacéuticas en estudio, se realizó un análisis cualitativo por medio del programa Crystallographica Search-Match mostrado en la Figura 14. De este estudio se aprecia que en el laboratorio 1 está presente la carbamazepina en su forma polimórfica III, la cual equivale a la misma forma cristalina del principio activo puro. Adicionalmente se aprecia en el perfil de difracción señales adicionales que corresponden a la presencia de estearato de magnesio, talco y polietilenglicol los cuales son excipientes comúnmente usados en presentaciones sólidas farmacéuticas como excipientes.

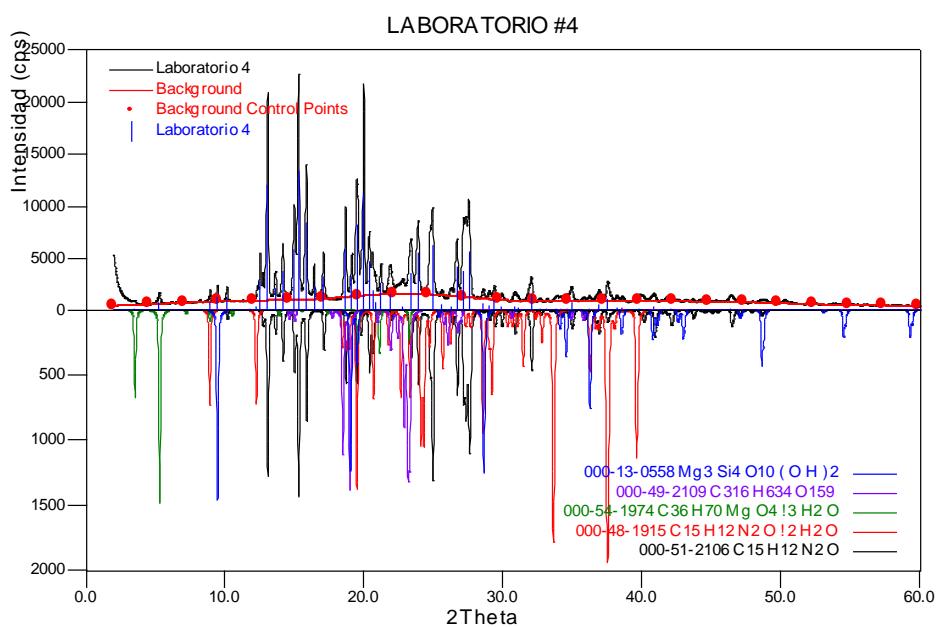
Figura 17. Identificación de las fases cristalinas en el laboratorio 1



Fuente: Autora

Por otro lado, se apreciaron unas reflexiones de baja intensidad que corresponden a otra forma polimórfica de la CBZ (Forma V dihidratada). Con esto se concluye que en la presentación sólida denominada Laboratorio 1 hay mezcla de formas polimórficas de la CBZ. En la Figura 15 se observa el estudio realizado para el laboratorio 4, en el cual se aprecia la equivalencia con el laboratorio 1.

Figura 18. Identificación de las fases cristalinas en el laboratorio 4

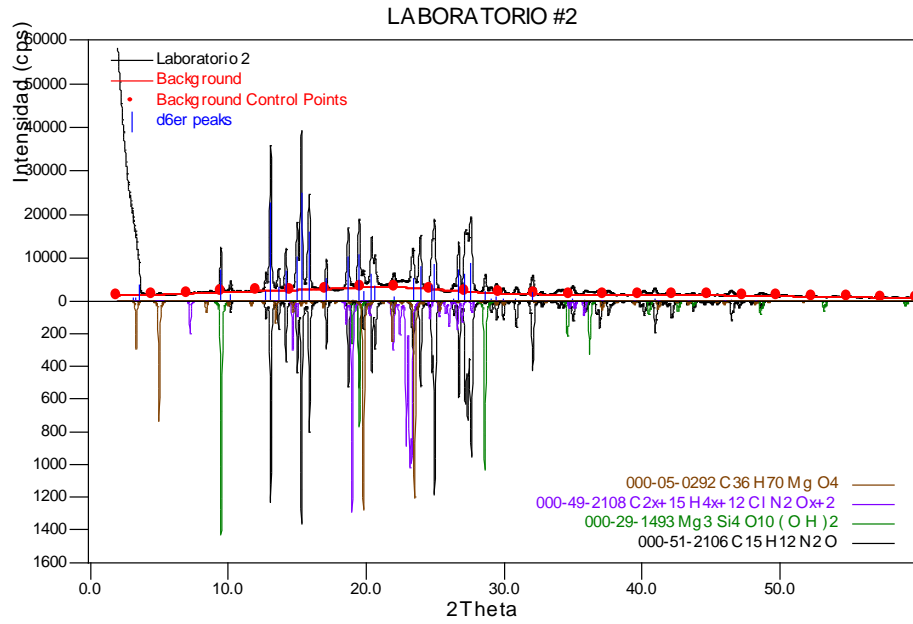


Fuente: Autora

Como se mostró en la Figura 13 (superposición de los perfiles de difracción) existe gran concordancia entre los difractogramas de los laboratorios 1 y 4. En el proceso de análisis cualitativo realizado para el laboratorio 4 se identificaron las mismas fases cristalinas que en el laboratorio 1. La diferencia notoria entre las dos presentaciones farmacéuticas se apreció en la presencia de celulosa (excipiente) en el laboratorio 1, la cual no estaba presente en el laboratorio 4.

De igual manera, se realizó el estudio de identificación de fases cristalinas para los laboratorios 2 y 3. En la Figura 16 se muestra de forma gráfica el resultado de este estudio para el laboratorio 2, en el cual se apreció tanto el principio activo (CBZ) como los excipientes presentes en esta formulación médica.

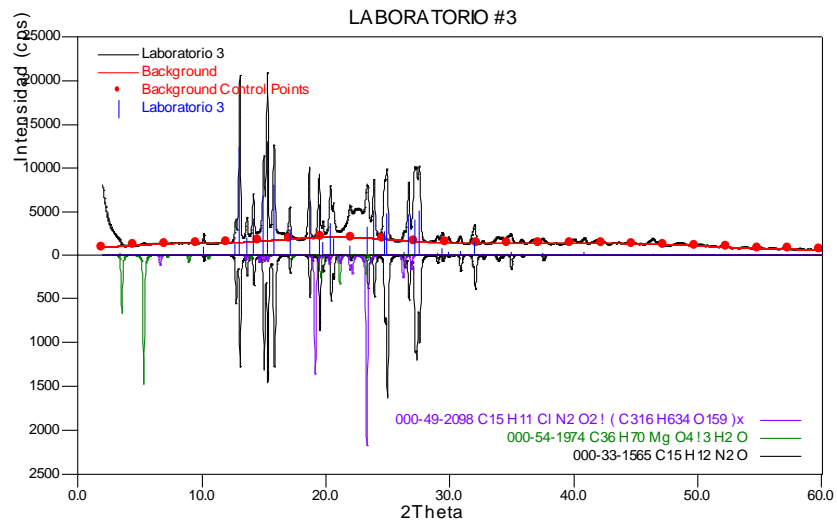
Figura 19. Identificación de las fases cristalinas en el Laboratorio 2



Fuente: Autora

En la Figura 17 se observa la identificación realizada para el laboratorio 3. En él se aprecia que la CBZ solo está presente en la forma monoclínica, al igual que en el laboratorio 2. La diferencia radica en la ausencia de talco como excipiente.

Figura 20. Identificación de las fases cristalinas en el Laboratorio 3



Fuente: Autora

En general, la diferencia entre los cuatro laboratorios en cuanto al sistema cristalino del principio activo está en que los laboratorios 1 y 4 presentan mezcla de polimorfos (Forma III +Forma V dihidratada) y los laboratorios 2 y 3 presentan únicamente la Forma III. En la Tabla 5 se observa las formas cristalinas presentes en cada uno de los laboratorios estudiados.

Cuadro 5. Comparación de principios activos

Laboratorio	Sistema cristalino	Grupo espacial
Puro	Monoclínico	$P21/n$ (N°. 14)
Lab1	Monoclínico + Otorrómbico	$P21/n$ (N°. 14) + Cmca (N°. 64)
Lab2	Monoclínico	$P21/n$ (N°. 14)
Lab3	Monoclínico	$P21/n$ (N°. 14)
Lab4	Monoclínico + Ortorrómbico	$P21/n$ (N°. 14) + Cmca (N°. 64)

Monoclínico: Beta carbamazepina
Ortorrómbico: Carbamazepina dihidratada.

Adicionalmente, en el perfil de difracción del laboratorio 2 se observaron señales correspondientes a excipientes como: estearato de magnesio, polietilenglicol, talco y una reflexión de baja intensidad correspondiente a 8.687° de 2θ atribuida a alguna impureza de la muestra que no pudo ser identificada.

Para el estudio de los excipientes, se observó que todas los laboratorios estudiados tienen estearato de magnesio y polietilenglicol. El talco es otro excipiente que se encuentra en los perfiles de difracción, exceptuando la presencia de este en el laboratorio 3. Adicionalmente, se observó presencia de celulosa únicamente en el laboratorio 1.

La presencia del talco o silicato de magnesio hidratado ($Mg_3Si_4O_{10}(H_2O)$), es útil en las presentaciones farmacéuticas sólidas, debido a que tiene características lubricantes y deslizantes, gracias a que los grupos silicatos (SiO_4) se encuentran uno encima de otro sin enlaces químicos, pero se mantienen unidos por fuerzas débiles de Van der Waals, lo que permite que se puedan deslizar fácilmente⁵⁶.

La celulosa, presente en el laboratorio 1, es utilizada como diluyente en los comprimidos, presentando también propiedades como lubricante. De igual forma se detectó la utilización de un agente aglutinante conocido como polietilenglicol o poli(óxido de etileno) 400 [$H(OCH_2CH_2)_nOH$]. Esta sustancia imparte cualidades

cohesivas a los materiales en polvo, asegurando que este permanezca intacto luego de la compresión, se debe suministrar la cantidad correcta del aglutinante ya que una cantidad insuficiente provocaría la fragmentación del comprimido⁵⁷.

Finalmente, el estearato de magnesio, presente en todos los laboratorios estudiados, se agrega frecuentemente como lubricante en comprimidos y tiene acción antifricción, antiadherente y deslizante. Evita la adhesión de los comprimidos en la superficie de los punzones y reduce la fricción entre las partículas. También mejora las características de flujo de una mezcla de polvo, donde se optimiza el orden de la adición y el proceso de mezclado de los materiales con la finalidad de máxima su efecto. En la Tabla 6 se aprecian los excipientes identificados para cada laboratorio en estudiado⁵⁷.

Cuadro 6. Excipientes identificados de los laboratorios en estudio

Excipientes	Lab1	Lab2	Lab3	Lab4
Talco	X	X		X
Esterato de magnesio	X	X	X	X
Polietilenglicol 400	X	X	X	X
Celulosa	X			

Fuente Autora

Una vez realizada la identificación de las fases cristalinas en los perfiles de difracción del principio activo y la determinación de los excipientes mediante el programa *Crystallographica Search-Match*, se realizó una comparación de los perfiles de difracción de la CBZ pura con los difractogramas de los laboratorios en estudio. Para ello se realizó, un indexado, estimación del grupo espacial y refinamiento de las constantes de celda unidad. En la Tabla 7 se aprecia el resultado del proceso de indexación en el cual se identificó la Forma III en cada uno de los perfiles estudiados. En los Anexos C al F se aprecia el archivo del refinamiento realizado para cada uno de los laboratorios.

Cuadro 7. Parámetros de celda unidad de la Forma III encontrados en cada uno de los laboratorios estudiados

Parámetro	Puro	Lab1	Lab2	Lab3	Lab4
$a(\text{Å})$	7.5326	7.5461	7.5493	7.5616	7.5629
$b(\text{Å})$	11.1579	11.1597	11.1729	11.1856	11.1861
$c(\text{Å})$	13.8860	13.8904	13.9593	13.9605	13.9414
$\alpha(^{\circ})$	90	90	90	90	90
$\beta(^{\circ})$	92.8944	92.9362	92.8812	92.8658	92.7824
$\gamma(^{\circ})$	90	90	90	90	90
Volumen (Å^3)	1165	1168	1176	1179	1178
Grupo Espacial	P2 ₁ /m	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	P2 ₁ /m
M ₍₂₀₎	14.7	25.9	36	20	17
F ₍₃₀₎	21.8	44.3	59	27	33

Fuente: Autora

En la comparación de los principios activos se esperaría para todas las formas farmacéuticas una sola fase cristalina correspondiente a la Forma III (identificada en el principio activo puro de carbamazepina).

Los laboratorios 2 y 3 presentan la fase cristalina correspondiente a la beta carbamazepina (forma esperada). En los estudios por difracción de rayos-X realizados a los laboratorios 1 y 4 se identificó la fase cristalina de la Forma III pero, adicionalmente se encontró la presencia de una fase cristalina dihidratada (Forma V), tal como se mostró en la Tabla 5. Con lo anterior se deduce que en los laboratorios 1 y 4 está presente una impureza farmacéutica, la cual puede afectar la biodisponibilidad y/o bioactividad del fármaco provocando la posibilidad de incrementar los efectos secundarios, afectar la actividad del fármaco, provocar toxicidad e incluso puede generar una nueva enfermedad por la ingesta inadecuada de la presentación farmacéutica.

5.2 PROCESO DE CRISTALIZACIÓN Y PURIFICACIÓN

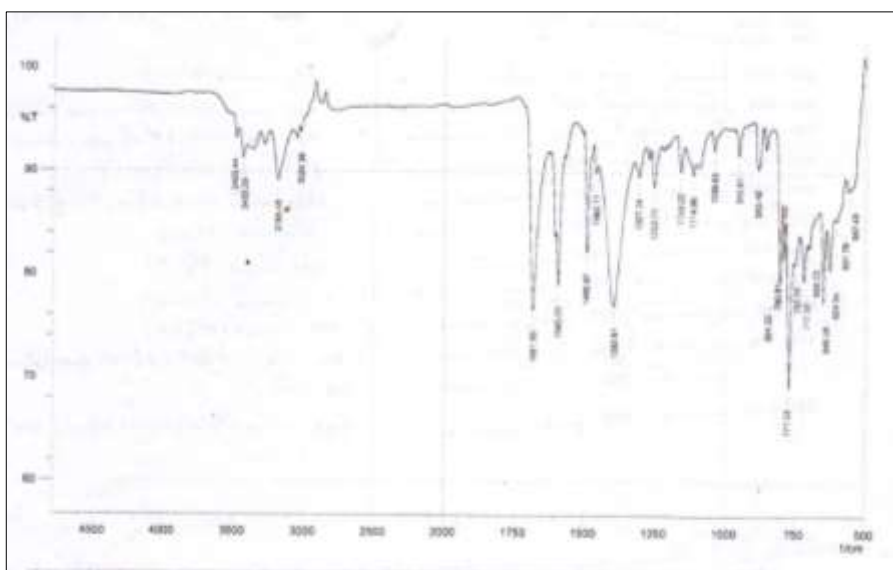
El proceso de cristalización y purificación de la carbamazepina consistió en disolver el fármaco en diferentes solventes (acetonitrilo, acetona, diclorometano y metanol), manteniendo la temperatura constante a 15°C en un baño termostático. El proceso de cristalización duró entre 2 y 4 días. Con esto, se lograron obtener sólidos de color blanco con punto de fusión entre 190-193 °C coincidente con el reportado para la CBZ (189 – 193°C)⁷¹.

Con la finalidad de identificar la presencia de los grupos funcionales de la CBZ, se realizó una caracterización molecular por Espectroscopia Infrarroja. En la Figura

18^a se aprecia el espectro obtenido experimentalmente y en la Figura 18^b el espectro reportado en la literatura.

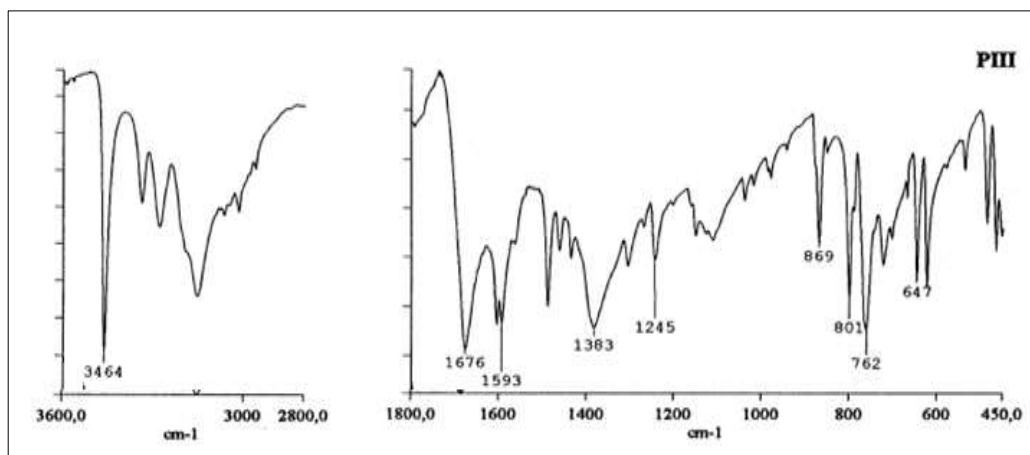
Figura 21. Comparación de espectros infrarrojo experimental y teórico

a) Espectro infrarrojo experimental



Fuente: Autora

b) Espectro infrarrojo obtenido de la literatura



FUENTE: Al-Badr A.2000

La espectroscopía infrarroja es una técnica ampliamente utilizada para identificar grupos funcionales presentes en un compuesto. Por lo cual, el objetivo del presente análisis consistió en asignar las bandas de vibración y tensión de los grupos funcionales presentes en la carbamazepina (CBZ).

En la Figura 18 correlacionada con la Tabla 8 se expone la comparación entre las principales bandas de absorción del espectro de IR para la región de los grupos funcionales tanto experimental como teórico característicos de la carbamazepina. Entre ellos se encuentran el grupo funcional amina N-H (estiramientos vibracionales de tensión tanto simétrica como asimétrica), las vibraciones de tensión del grupo C-H, las bandas de vibración de estiramiento para una amina aromática (C-N), las vibraciones de tensión C=C, la absorción de flexión del carbonilo C=O y finalmente, el modo de tijera de torsión del grupo funcional NH₂.

Cuadro 8. Bandas principales del espectro de Infrarrojo de la carbamazepina pura

Principales bandas en espectro teórico (cm ⁻¹)	Principales bandas en espectro experimental (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN
3464-3484	3433	N-H Tensión
3145-3156	3024	C-H Tensión
1676-1684	1681	C=O Flexión
1590-1593	1593	C=C Tensión
1383-1393	1392-1253	C-N Estiramiento
647	648	NH ₂ Tijera de torsión

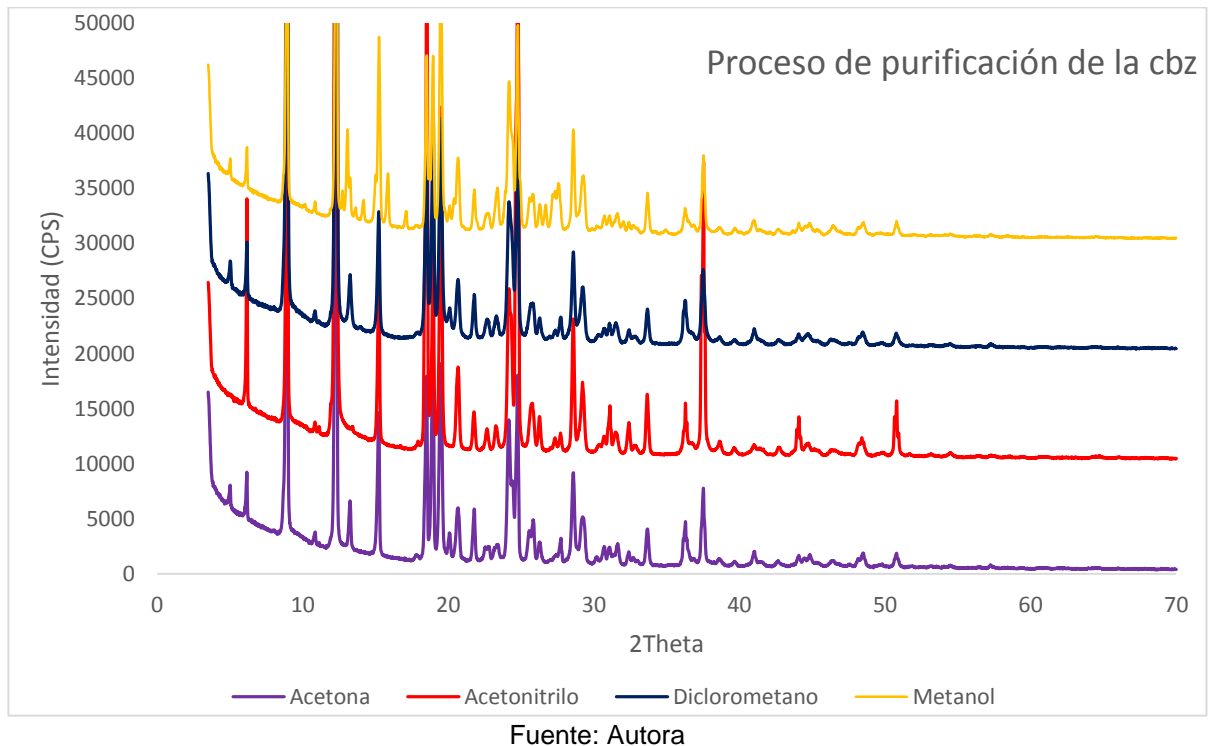
Fuente: Garay, M., A.2013

La totalidad de las señales presentes en el espectro IR experimental corresponden a grupos funcionales relacionados con la carbamazepina. Adicionalmente, se aprecia gran coincidencia con el espectro reportado en la literatura, por lo que se determinó que el compuesto analizado hace referencia a la CBZ.

5.3 CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DE LA CARBAMAZEPINA

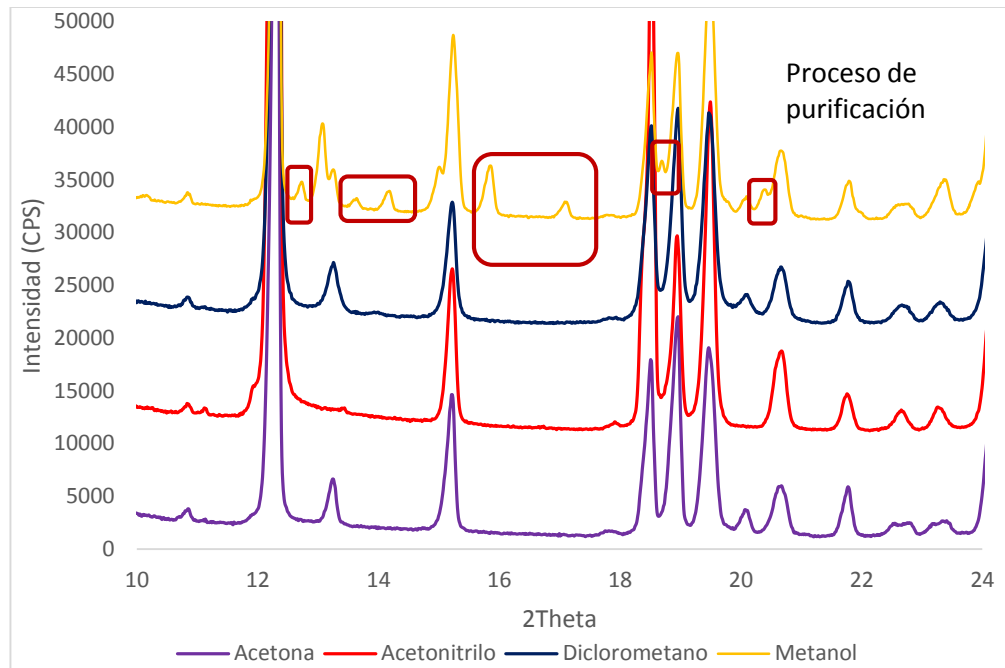
Posterior al proceso de cristalización en diversos solventes (acetona, acetonitrilo, metanol y diclorometano), se realizó la caracterización cristalográfica para cada uno de ellos por DRX de muestras policristalinas. La comparación de los difractogramas se realizó con el fin de estudiar el comportamiento polimórfico de la CBZ evaluando el efecto del solvente. En la Figura 19 se aprecia la superposición de los 4 perfiles obtenidos bajo estudio.

Figura 22. Superposición de los perfiles de difracción del estudio del comportamiento polimórfico



Inicialmente en la superposición de los perfiles de difracción se aprecia gran concordancia entre ellos. Se observan señales coincidentes entre los difractogramas obtenidos de la cristalización en acetona, acetonitrilo y diclorometano. Sin embargo, se evidenciaron notables diferencias en las señales del perfil de difracción obtenido del proceso realizado con metanol, principalmente en las posiciones de: 12.689° , 13.147° , 14.109° , 14.979° , 15.803° , 17.024° , 18.780° , 20.337° , 23.893° y 26.626° de 2Theta. En la Figura 20 se aprecia la superposición de los perfiles de difracción en la región de 10° a 24° de 2Theta en donde se evidencia las diferencias entre estos.

Figura 23. Superposición de los difractogramas en la región de 10° a 24° de 2Theta obtenidos en el proceso de cristalización



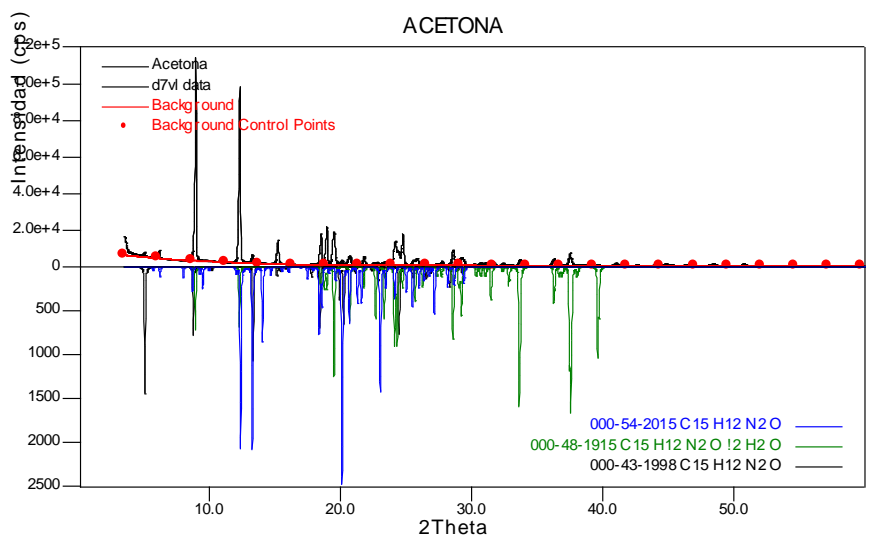
Fuente: Autora

Posteriormente, para determinar la(s) fase(s) cristalina(s) de la CBZ en cada perfil de difracción, se realizó la identificación mediante un análisis cualitativo por medio del programa Crystallographica Search-Match.

En la Figura 21 se aprecia el resultado de este estudio para el perfil obtenido en la cristalización realizada con acetona. Se encontró que en este proceso, la CBZ cristalizó en tres fases cristalinas las cuales son: alfa carbamazepina con sistema cristalino romboédrico correspondiente al color azul, carbamazepina dihidratada con sistema cristalino ortorrómbico, identificada con color verde y carbamazepina con sistema cristalino triclinico, representada con el color negro.

Para los perfiles de difracción obtenidos del proceso con acetonitrilo y diclorometano el estudio de identificación de fases cristalinas encontró que cristalizaron las mismas fases polimórficas que en la acetona.

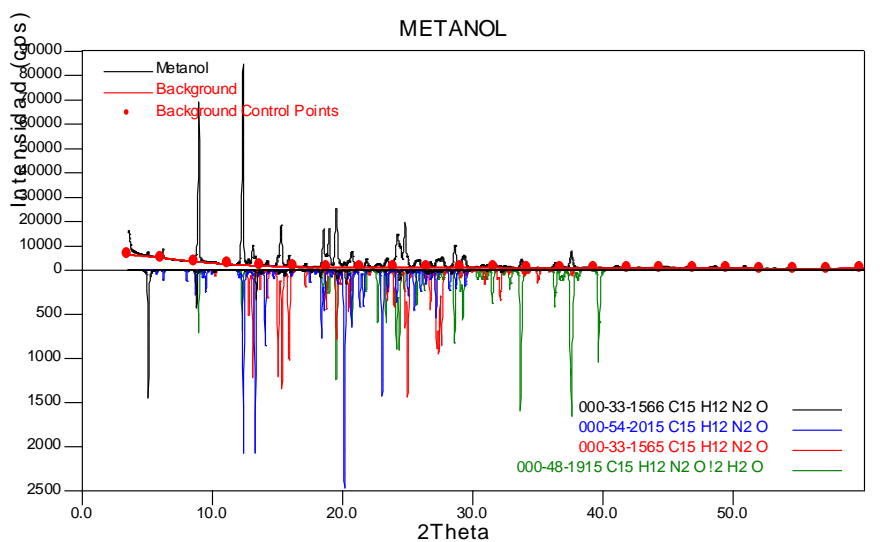
Figura 24. Perfil de difracción cristalización en acetona



Fuente: Autora

Caso particular ocurrió con el proceso de cristalización realizado con metanol (Figura 22), en el cual se presentaron las mismas fases cristalinas obtenidas para los procesos anteriores (alfa CBZ, CBZ dihidratada y CBZ). Sin embargo, a diferencia de ellos, se observaron en la posición de 2Thetas señales no coincidentes a los demás perfiles de difracción.

Figura 25. Perfil de difracción cristalización en metanol



Fuente: Autora

Para estas señales adicionales, se realizó el proceso de asignación de índices de Miller (indexado) mediante el programa Dicvol06, reflejando que las reflexiones hacen referencia a la fase cristalina beta carbamazepina con sistema cristalino monoclinico y constantes de celda mostradas en la Tabla 9.

Cuadro 9. Resultados obtenidos del indexado de la fase cristalina

Parámetro	beta carbamazepina
$a(\text{Å})$	7.532(3)
$b(\text{Å})$	11.159(4)
$c(\text{Å})$	13.877(4)
$\alpha(^{\circ})$	90
$\beta(^{\circ})$	92.860(2)
$\gamma(^{\circ})$	90
Volumen (Å^3)	1164.9 (2)
Grupo Espacial	$P2_1/n$ (No.14)

Fuente: Autora

De esta manera, se comprueba que el efecto del solvente tiene incidencia en la cristalización de polimorfos ya que se evidenciaron notables diferencias en los perfiles de difracción obtenidos con solventes polares apróticos (acetona, acetonitrilo y diclorometano) en comparación con el difractograma obtenido con metanol, el cual es un solvente polar prótico. Este cambio en la naturaleza del solvente generó la cristalización de una nueva fase cristalina (beta carbamazepina).

Por otro lado, se observó que bajo las condiciones de cristalización empleadas se evidenció el fenómeno de polimorfismo concomitante, el cual hace referencia a la obtención de diversas fases cristalinas de la carbamazepina bajo las mismas condiciones de cristalización.

6. CONCLUSIONES

- Se identificó que la forma cristalina del principio activo CBZ empleado en la industria farmacéutica nacional es el polimorfo Forma III, el cual cristaliza en el sistema monoclinico con constantes de celda de $a = 7.5681(3) \text{ \AA}$, $b = 11.155(4) \text{ \AA}$, $c = 13.9254(4) \text{ \AA}$, $\beta = 92.681^\circ (2)$ y volumen de celda unidad de $1174.3 (6) \text{ \AA}^3$.
- Mediante el estudio realizado por difracción de rayos-X de muestras policristalinas a 4 presentaciones sólidas de CBZ distribuidas en el área metropolitana de Bucaramanga, se encontró que todas ellas tienen presente la forma polimórfica denominada Forma III, tal como era de esperarse. Sin embargo, los denominados Laboratorio 1 y Laboratorio 4 presentaron adicionalmente una forma cristalina ortorrómbica con grupo espacial Cmca (Nº 64). Esta forma adicional hace referencia a una impureza polimórfica.
- En el análisis cualitativo realizado a los perfiles de difracción de los 4 laboratorios en estudio, se apreció que todos tienen como principales excipientes el esterato de magnesio y polietilenglicol. Adicionalmente, para los laboratorios 1, 2 y 4 se encontró Talco y en el laboratorio 1 celulosa.
- Se evaluó el efecto del solvente en la cristalización por el método de evaporación de solvente, encontrando diferencias notables en el proceso realizado con metanol (solvente polar prótico) con respecto a los solventes acetonitrilo, acetona y diclorometano (solventes polares apróticos), demostrando que la naturaleza del solvente juega un rol importante en la cristalización de polimorfos.
- Las condiciones de cristalización empleadas condujeron a la obtención de diversas fases cristalinas de la carbamazepina evidenciando el fenómeno de polimorfismo concomitante.
- La presencia de la fase cristalina ortorrómbica adicional de la carbamazepina en algunos medicamentos estudiados, puede afectar la bioactividad del principio activo, ocasionando que posiblemente se incrementen los efectos secundarios y/o disminuya la actividad del fármaco e incluso pueda ser inactivo o tóxico. Esto se conoce como impureza farmacéutica.

7. RECOMENDACIONES

- Realizar un análisis cuantitativo por DRX de muestras policristalinas de los laboratorios estudiados con el fin de conocer la composición porcentual tanto de cada fase cristalina del principio activo como de los excipientes.
- Establecer nuevas condiciones de cristalización con el fin de obtener formas cristalinas puras y la posibilidad de encontrar una nueva fase cristalina polimórfica de la carbamazepina (CBZ). Para esto se debe evaluar las demás condiciones del proceso como la temperatura, la agitación y presión, entre otras.
- Utilizar la CBZ como ligando en compuestos de coordinación con el fin de evaluar el aumento o disminución de la bioactividad (antiepiléptica) con respecto a su forma pura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Front, M. Diccionario Mosby Pocket de medicina, enfermería y ciencias de la salud. *Elsevier mosby* 2010, 6, 9-15.
2. Saéñz, D. C. Principios de farmacología general y administración de fármacos. Universidad de Costa Rica: Costa Rica, 1993, 49.
3. Cortes, H. H.; Martínez, Y. P.; Valencia, H. A. Fundamentos de cristalografía. Elizcom: Colombia, 2006,18.
4. Friedman, M. J.; Ghazala, Q. Convulsiones en los niños. *Elsevier saunders* 2006, 257-258.
5. Ruiz, R.; Abad, E. P. Manual de diagnóstico y terapéutica médica en atención primaria. Díaz de Santos: España. 3era ed., 2001, 335.
6. Arias, D. T. Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. Organización panamericana de la salud: Estados Unidos, 1999, 116.
7. Peretta, D. M. Reingeniería farmacéutica: principios y protocolos de la atención al paciente. Panamericana: Argentina, 2005, 151.
8. Gomez, M.,R.A. Hematología ,herramienta para el diagnóstico; Atlas de morfología celular, alteraciones y enfermedades relacionadas; Centro Editorial Javeriano(CEJA): Bogota, 2003; , pp 157-67.
9. Peretta, D. M. Reingeniería farmacéutica: principios y protocolos de la atención al paciente. Panamericana: Argentina, 2005, 151.

10. Zarranz, J. In *Trastornos motores por lesiones medulares*; Compendio de neurología; Harcourt: Madrid-España, 2001; pp 65-72.
11. Castrillo, A.,M; Álvarez, V.,E., Eds.; In *Endocrinología médica y metabolismo*; temas de patología médica; Universidad Ovideo: España- Asturias, 2007; Vol. 4, pp 420-257.
12. Rojo, I.,M.; Alacreu, B., J., Eds.; In *Lecciones de Neurocirugía*; Universidad de Ovideo: España- Asturias, 2006; , pp 485-447.
13. Pérez, R.,A. *Dolor neuropático*; Neuragía caso a caso; Panamericana: España, 2008; , pp 87-25.
14. Desiraju, G. R.; Vittal, J. J.; Ramanan, A. *Crystal engineering: a textbook*. World Scientific Publishing: Estados Unidos, 2011, 99.
15. Gil, P. G. *Medicina preventiva y salud pública*. Elsevier: España, 2001, 8.
16. Sáenz, D. C. *Principios de farmacología general y administración de fármacos*. Universidad de Costa Rica: Costa Rica, 1993, 53.
17. Dinnebier, R.; Billenge, Simo. *Powder Diffraction: Theory and practice*. RSC Publishing, EE.UU, 2008; Vol. 1; pp 582-494-496.
18. Botella, J. A.; Peiro, M. F.; Loreiro, G., D; Pituluaga, P.,L; Otaolauruchi, S.,J. *Análisis de la estabilidad de dos suspensiones orales de carbamazepina*. *Farm Hosp* 2011, 35, 28-29.

19. Sanchez, G.,Elizabeth; Jung, C.,Helgi; Yépez, M.,Lilián; Hernandez-Abad, V. Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica:revista Mexicana de ciencia farmacéuticas. 2007, 38, 57-76.
20. Harry, B. Polymorphism in pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Informa Healthcare: New York, 2009; Vol. 192, pp 656-16-20.
21. Hernandez, G.; Moreno, A.; Zaragoza, F.; Porras, A. Tratado de Medicina Farmacéutica; Medipharm; Panamericana: Madrid-España, 2011; pp 828 105-108.
22. Hilfiker, R. Polymorphism: in the pharmaceutical industry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim 2006, 433-438.
23. Lorenzo,P; A, Moreno.; I, Lizasoain.; J, C., Leza; M, A., Moro; A, P. Farmacología Básica y Clínica; Velázquez; Panamericana: Madrid, 2009; , pp 1368-1306-1307.
24. Aguirre, J. A. Medicamentos genéricos y originales. ¿Es lo mismo un original que una copia?.2005, 43, 277-279.
25. Sanchez, G.,Elizabeth; Jung, C.,Helgi; Yépez, M.,Lilián; Hernandez-Abad, V. Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica:revista Mexicana de ciencia farmacéuticas. 2007, 38, 57-76.
26. Montes, M.,Esther; Islán, M. polimorfismo farmacéutico:repercusiones industriales y farmacocinéticas. offarm 2006, 25, 95-98-100.
27. Marcilio, S. Beta-Lapachona:Estudios de Preformulación y Aproximaciones Tecnológicas para su Formulación. Universidad de Santiago de Compostela Facultad de Farmacia (USC): Santiago de Compostela, 2007; Vol. 1, pp 5-62-64.

28. Sáenz, D. C. Principios de farmacología general y administración de fármacos. Universidad de Costa Rica: Costa Rica, 1993, 53.
29. Prohens, R.; Puihjaner, C. Polimorfismo en la industria farmacéutica Unitat de Química Fina. Serveis científicotècnics 2007, 59-58.
30. Pinto, C. J. L. Estudio Mediante difracción de rayos-X del efecto del solvente y la temperatura en la cristalización de nuevos heterociclos 2-(alfa-Piridinil)-3-(alfa-Naftil)-1,3-Tiazolidin-4-ONA y 2-(alfa Naftil)-3-(alfa Piridinil)-1,3-Tiazolidin-4-ONA, Universidad Industrial de Santander (UIS), Bucaramanga, 2012.
31. Donald, E. S. Introducción a la cristalografía; Reverte: Barcelona, 1993; Vol. 2, pp 162-13.
32. Maza, J.; Mosquera, J.; Veira, J. Física del estado sólido; Universidad de Santiago Compostela: 2008; Vol. 1, pp 200-15,17,18.
33. Fuentes, C. L.; Montero, F. E. La relación estructura-simetría-propiedades en cristales y policristales; Reverte: Mexico, 2008; Vol. 1, pp 157-4-5.
34. Calahorra, V., C. Química general: introducción a la química teórica; Universidad de Salamanca: España, 1994; Vol. 1, pp 559-279.
35. Cortes, H.; Yepes, M., Pedro; Valencia, A. H. Fundamentos de Cristalografía. 2006, 1, 05/12/2015-80.
36. Kittle, C. Física del estado sólido; Reverte: España, 2003; Vol. 3, pp 781-35,36.
37. Maza, J.; Mosquera, J.; Veira, J. Física del estado sólido ejercicios resueltos. Manual universitarios. 2009, 11, 05/12/2015-32

38. Dong, C. PowderX: Windows-95-based program for powder X-ray diffraction data processing. *J. Appl. Crystallography*. 1998, 32, 838.
39. Jenkins, R.; Snyder, R.L. X-ray diffractometry, John Wiley & Son: New York. 1996, 138, 246-254.
40. Wolff, P.M. simplified criterion for the reality of powder pattern indexing. *En: J. Appl. Cryst. Vol. 1* 1968. p. 108-113.
41. Jean, L.; Bochu, B. chekcell: LMGP-Suite Suite of Programs for the interpretation of X-ray. Experiments, ENSP/Laboratoire des Matériaux et du Génie Physique, BP 46. 38042 Saint Martin d'Hères France.
42. Miguell, A. D.; Hubbard, C. R.; Stalick, J. K. NBS*AIDS83: A Fortran Program for Crystallographic Data Evaluation *Tech. Note 1141*. USA: National Bureau of Standards, 1991.
43. Pickering, W. F. Química analítica moderna; Reverte: Barcelona-Bogota- Buenos Aires-Caracas-Mexico., 1980; Vol. 1, pp 667-174.
44. Esperanza, R., María. La intercambiabilidad de medicamentos, consideraciones biofarmacéuticas y terapéuticas, Universidad Nacional de la Plata, Argentina, 2011.
45. Salazar.M; Peralta.C; Pastor, F. J. Tratado de psicofarmacología, bases y aplicación clínica; Panamericana: Buenos Aires- Bogota-Caracas-Madrid-Mexico- Porto Alegre, 2009; Vol. 2, pp 951-333-334.
46. Ruiz, A.; Restrepo, M.; Cuesta, F.; Giraldo, J.; Archbold, R.; Holguin, G. Estudio de bioequivalencia de dos formulaciones de tabletas de carbamazepina de liberación retardada. . *IATEIA* 2000, 13 núm 03, 131-139.

47. Galvao, G. W. carbamazepina en estado sólido susceptibilidad polimórfica, Centro Universitário de Anápolis, Universidad Católica de Goiás, Universidad Estatal de Goiás, Goiania-Go, 2009.
48. Rodríguez, H.,N.; Murphy, D. Surfactant-Facilitated Crystallization of Dihydrate Carbamazepine during Dissolution of Anhydrous Polymorph. *Journal of pharmaceutical sciences* 2004, 93, 449-457.
49. Piola, J. C.; Mastandrea, R. C. Guía Práctica para el monitoreo de fármacos y drogas de abuso; UNL: Santa Fe-Argentina, 2003; Vol. 1, pp 129-41.
50. Rustichelli, C.; Gamberini, G.; Ferioli, V.; Gamberini, M.; Ficarra, R.; Tommasini, S. Solid-state study of polymorphic drugs: carbamazepine. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2000, 23, 41-54.
51. Meidong, L.; Kampf, J. W.; Matzger, A., J Forma IV de la Carbamazepina. 2001, 91, 1186-1189.
52. Strachan, C. J.; Howell, S. L.; Rades, T.; Gordon, K. C. A theoretical and spectroscopic study of carbamazepine polymorphs. *J. Raman Spectrosc.* 2004, 35, 401-408.
53. I, Grzesiak.; L, Meidong.; K, Kimbum.; J, Matzger. Comparison of the Four Anhydrous Polymorphs of Carbamazepine and the Crystal Structure of Form I. Department of Chemistry and the Macromolecular Science and Engineering Program 2003, 2260-2271 .
54. Garay, A., Martinez Cuantificación de carbamazepina en efluentes hospitalarios por cromatografía de líquidos de alta solución y determinación de la cinética de degradación, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca Estado de México, 2013.

55. Mayer T, May T, Altenmüller M, Sandmann M, Wolf P. clinical problem with generic antiepileptic drugs. comparison of sustained release formulations of carbamazepine. *clin drug invest* 1999; 18: 17-26.
56. Jadhav, N. R.; Paradkar, A. R.; Salunkhe, N. H.; Karade, R. S.; Mane, G. G. Talc: a versatile pharmaceutical excipient. *J. Pharm. and Pharmaceut Sci.* 2013, 2, 4639-4660.
57. Peces, P.,D. Aplicación del sistema experto SeDeM a la optimización de la fabricación de medicamentos según ICH Q8,Q9 y Q10. 2014, 81-281.

ANEXOS

Anexo A. Archivos *.in y *.out del proceso de indexación para la CBZ pura

➤ Entrada de datos Dicvol04 para el principio activo carbamazepina

```
*** PURO ***  
20 2 0 0 0 0 1 0  
0. 0. 0. 0. 0. 0. 0.  
0. 0. 0. 0.  
0. 0. -1 1 1 0  
9.916  
13.720  
14.249  
15.087  
15.367  
15.930  
17.179  
19.565  
19.846  
20.451  
20.681  
22.072  
23.476  
24.007  
24.829  
25.037  
26.782  
27.256  
27.681  
29.503  
29.979  
30.943  
31.999  
32.145  
32.749  
34.289  
34.826  
35.007  
35.924  
36.742  
36.989  
37.630  
37.895  
40.188  
40.567  
40.984  
41.912  
42.220  
42.680  
43.359  
43.762  
44.366  
46.548  
48.696.
```

➤ Salida de datos Dicvol04 para el principio activo de la carbamazepina

```

*** PURO ***
-----
                                INPUT DATA
                                *****
EXPERIMENTAL                    EXPERIMENTAL
 2-THETA                          ERROR
    9.916                          0.030
   13.720                          0.030
   14.249                          0.030
   15.087                          0.030
   15.367                          0.030
   15.930                          0.030
   17.179                          0.030
   19.565                          0.030
   19.846                          0.030
   20.451                          0.030
   20.681                          0.030
   22.072                          0.030
   23.476                          0.030
   24.007                          0.030
   24.829                          0.030
   25.037                          0.030
   26.782                          0.030
   27.256                          0.030
   27.681                          0.030
   29.503                          0.030
*****
-----
PARAMETER LIMITS                VOLUME LIMITS
-----
| A MAXIMUM      = 25.00 A      |
| B MAXIMUM      = 25.00 A      |
| C MAXIMUM      = 25.00 A      |
| BETA MINIMUM   = 90.00 Deg.   |
| BETA MAXIMUM   = 125.00 Deg.  |
|
| VOLUME MINIMUM = 0.00 A**3   |
| VOLUME MAXIMUM = 2500.00 A**3|
|
-----
                                WAVELENGTH = 1.540598 A
LOWER FIGURE OF MERIT REQUIRED FOR PRINTED SOLUTION(S) : M( 20) = 10.0
MAXIMUM NUMBER OF ACCEPTED UNINDEXED LINES AMONG THE FIRST 20 INPUT LINES: (-) 1
*****
**
** ATTENTION   : VOS DONNEES SONT-ELLES IRREPROCHABLES ? **
** WARNING    : ARE YOUR DATA IRREPROACHABLE ?          **
**
*****
SELECTED OPTION  =====>  DICVOL04

=====
>>>> SEARCH OF SOLUTIONS WITH A ZERO ERROR ON INPUT DATA = -.053 Deg. 2Theta
>>>>
                                     Search No. 1 (1/2)
=====

SEARCH OF MONOCLINIC SOLUTION(S)
*****

SEARCH OF MONOCLINIC SOLUTION(S) WITHIN THE LIMITS ON LINEAR PARAMETERS
*****
(SLIGHT TOLERANCE ACCEPTED):  AMAX= 18.475  BMAX= 18.475  CMAX= 18.475

```

VOLUME DOMAIN BEING SCANNED :

=====

LOWER BOUND = 0.00 A**3 HIGHER BOUND = 400.00 A**3

DIRECT PARAMETERS : A=13.9002 B=11.1478 C= 7.5254 BETA= 92.885 VOLUME= 1164.63

STANDARD DEVIATIONS : 0.0034 0.0030 0.0024 0.023

REFINED ZERO-POINT SHIFT : 0.0107 deg. 2-theta

REDUCED CELL : A= 7.5654 B=11.1478 C=13.9002 BETA= 92.885 VOLUME=1164.63

H	K	L	DOBS	DCAL	DOBS-DCAL	2TH.OBS	2TH.CAL	DIF.2TH.
(1	1	0)	8.96073	*****	9.863		0.295
1	0	1	6.47399	6.47939	-0.00541	13.667	13.655	0.011
0	1	1	6.23391	6.23645	-0.00255	14.196	14.190	0.006
2	1	0	5.88826	5.89655	-0.00830	15.034	15.013	0.021
1	1	-1	5.78122	5.78003	0.00119	15.314	15.317	-0.003
0	2	0	5.57746	5.57760	-0.00014	15.877	15.876	0.000
1	2	0	5.17340	5.17574	-0.00233	17.126	17.118	0.008
2	1	1	4.54583	4.54631	-0.00049	19.512	19.510	0.002
0	2	1	4.48192	4.47944	0.00248	19.793	19.804	-0.011
2	2	0	4.35033	4.34835	0.00198	20.398	20.407	-0.009
1	2	-1	4.30234	4.30097	0.00137	20.628	20.635	-0.007
3	0	-1	4.03359	4.03409	-0.00050	22.019	22.016	0.003
3	1	-1	3.79489	3.79345	0.00144	23.423	23.432	-0.009
0	3	0	3.71196	3.71756	-0.00560	23.954	23.917	0.037
2	2	1		3.71363	-0.00167		23.943	0.011
1	3	0	3.59064	3.59108	-0.00044	24.776	24.773	0.003
0	1	2	3.56121	3.56252	-0.00131	24.984	24.975	0.009
3	2	0		3.56192	-0.00071		24.979	0.005
0	3	1	3.33255	3.33234	0.00021	26.729	26.731	-0.002
2	3	0	3.27554	3.27729	-0.00175	27.203	27.188	0.015
1	3	1	3.22611	3.22405	0.00207	27.628	27.646	-0.018
2	3	-1	3.03054	3.03069	-0.00015	29.450	29.448	0.002
4	1	1	2.98341	2.98077	0.00264	29.926	29.953	-0.027
2	2	-2	2.89246	2.88899	0.00347	30.890	30.928	-0.038
3	1	-2		2.89052	0.00195		30.911	-0.021
2	2	2	2.79922	2.80023	-0.00101	31.946	31.934	0.012
0	4	0	2.78682	2.78785	-0.00103	32.092	32.080	0.012
4	2	-1		2.78459	0.00223		32.118	-0.026
1	4	0	2.73670	2.73329	0.00341	32.696	32.738	-0.042
3	3	-1		2.73339	0.00331		32.737	-0.041
0	4	1	2.61704	2.61387	0.00317	34.236	34.279	-0.043
4	0	-2		2.61690	0.00014		34.238	-0.002
1	3	2	2.57784	2.57974	-0.00189	34.773	34.747	0.026
1	4	-1		2.57696	0.00089		34.785	-0.012
5	1	-1		2.57724	0.00061		34.781	-0.008
5	0	1	2.56491	2.56365	0.00126	34.954	34.972	-0.018
2	3	-2	2.50141	2.49971	0.00170	35.871	35.896	-0.025
5	1	1		2.49845	0.00297		35.915	-0.044
0	1	3	2.44750	2.44500	0.00250	36.689	36.728	-0.039
1	0	3		2.44473	0.00277		36.732	-0.043
2	4	1	2.43170	2.43222	-0.00052	36.936	36.928	0.008
4	1	2		2.42892	0.00278		36.980	-0.044
4	3	-1		2.43116	0.00054		36.944	-0.009
5	2	-1	2.39168	2.39259	-0.00092	37.577	37.562	0.015
4	3	1	2.37553	2.37754	-0.00201	37.842	37.809	0.033
5	1	-2	2.24494	2.24266	0.00229	40.135	40.178	-0.043
6	0	-1		2.24390	0.00104		40.154	-0.019
5	3	0	2.22481	2.22477	0.00004	40.514	40.515	-0.001
1	5	0	2.20310	2.20189	0.00121	40.931	40.954	-0.023
2	2	-3		2.20125	0.00185		40.967	-0.036
5	3	-1	2.15638	2.15709	-0.00071	41.859	41.844	0.014
2	2	3	2.14134	2.14200	-0.00066	42.167	42.153	0.014
4	3	-2		2.13966	0.00168		42.202	-0.035
5	1	2		2.14118	0.00016		42.170	-0.003
6	1	1		2.14066	0.00069		42.181	-0.014
1	5	-1	2.11929	2.11766	0.00163	42.627	42.661	-0.034

3	1	3		2.11929	0.00000		42.627	0.000
5	2	-2		2.11780	0.00149		42.658	-0.032
3	2	-3	2.08762	2.08777	-0.00015	43.306	43.303	0.003
1	3	-3	2.06930	2.06754	0.00177	43.709	43.748	-0.039
4	3	2		2.06786	0.00145		43.741	-0.032
4	4	1		2.07069	-0.00139		43.678	0.031
1	3	3	2.04249	2.04243	0.00006	44.313	44.314	-0.001
3	5	-1	1.95159	1.95156	0.00003	46.495	46.496	-0.001
4	2	-3		1.95053	0.00106		46.522	-0.027
7	1	0		1.95300	-0.00140		46.460	0.035
4	2	3	1.87031	1.86992	0.00039	48.643	48.654	-0.011
7	2	0		1.86886	0.00145		48.683	-0.040

```

* NUMBER OF LINES
.- LINES INPUT      = 44
.- LINES INDEXED   = 43
.- LINES CALCULATED = 212
* AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE FOR INDEXED LINES = -0.0020
* MEAN ABSOLUTE DISCREPANCIES
                                <Q> = 0.9347E-04
                                <DELTA(2-THETA)> = 0.1201E-01
MAX. ERROR ACCEPTED (DEG. 2-THETA) = 0.4500E-01
* FIGURES OF MERIT
1.- M( 20) = 20.1
2.- F( 20) = 39.8(0.0087, 58)
3.- F( 43) = 16.9(0.0120, 212)

```

Anexo B. Refinamiento de las constantes de celda para CBZ pura.

JCPDS - ICDD ** Edit Aids PC-90 ** Revision pc 90/02/28

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

IJOB	=	0	INCODN	=	0	IBK	=	0
IWHO	=	0	IOUT	=	2	IINPUT	=	0
IFRMT	=	0	ITHMX	=	0	ICOL	=	0
IXCD	=	0	IXPD	=	0	IPHKL	=	0
IDOLSQ	=	1						

```

*** MONOCLINIC ***
*** ;5/11/09 18:57:23
0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.
7.5699 11.1619 13.9313 92.708
P21/m 11 4 4E A- 1175.80
P21/m 11 4 1175.80
O
refpe.dat
T-2 1.00 .00 .00 / .00 1.00 .00 / .00 .00 1.00
1.00: .00 .00 1.00 / .00 -1.00 .00 / 1.00 .00 .00
INV .00 .00 1.00 / .00 -1.00 .00 / 1.00 .00 .00
7.570 11.162 13.931 90.00 92.71 90.00 1175.80
7.570 11.162 13.931 90.00 92.71 90.00 1175.80 33
13.931 11.162 7.570 90.00 92.71 90.00 1.2481 .6782
57.303 124.588 194.081 .000 -4.982 .000
1.5406 2
0.05
;5/11/09 0 0 pc 90/02/28
A B C Alpha Beta Gamma VOLUME
RECIPROCAL CELL
.13225E+00 .89590E-01 .71861E-01 89.99999 87.29199 89.99999 .850482E-03
DIRECT CELL
7.569900 11.161900 13.931300 90.00000 92.70800 90.00000 .117580E+04
1-THETA ANGLES THTMX = 20.0 NCYC = 2 TOLMN = .0250 TOLMX = .1000

```

THEMX = 25.2 DMIN = 1.806213 LAMBDA =1.5406000
 1 CONDITIONS for NON-EXTINCTION requested
 OK0 K = 2n

	A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME
RECIPROCAL CELL							
	.13228E+00	.89644E-01	.71890E-01	90.0000	87.3186	90.0000	.851527E-03
R C STNDRD ERRS							
	.32493E-04	.22669E-04	.29842E-04	.0000	.0263	.0000	
R C CORRECTIONS							
	.14777E-07	-.60598E-08	-.94349E-09	.0000	.0000	.0000	.582077E-10
DIRECT CELL							
	7.568140	11.155240	13.925450	90.0000	92.6814	90.0000	1174.361000
D C STNDRD ERRS							
	.001877	.002821	.005773	.0000	.0263	.0000	.440696
D C CORRECTIONS							
	-.000001	.000001	.000000	.0000	.0000	.0000	.000000

N	D calc	D obs	INT	<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS 2Theta	CALC 2Theta	DIFF 2Theta	FINL WT
				H	K	L	H	K	L				
1	13.9102						0	0	1		6.349		
2	8.7025	8.7054	0	0	1	1C	0	1	1	10.153	10.156	.003	1.0
3	7.5599						1	0	0		11.696		
4	6.9551	6.9685	0	0	0	2C	0	0	2	12.693	12.717	.024	1.0
5	6.7766						-1	0	1		13.054		
6	6.5156						1	0	1		13.579		
7	6.2581	6.2400	0	-1	1	0C	-1	1	0	14.182	14.141	-.041	1.0
8	5.9019	5.8937	0	0	1	2C	0	1	2	15.020	14.999	-.021	1.0
9	5.7917	5.7864	0	-1	1	1C	-1	1	1	15.300	15.286	-.014	1.0
10	5.6262	5.6200	0	1	1	1C	1	1	1	15.756	15.738	-.018	1.0
11	5.5776	5.5823	0	0	2	0C	0	2	0	15.863	15.876	.013	1.0
12	5.2421						-1	0	2		16.900		
13	5.1769	5.1776	0	0	2	1C	0	2	1	17.112	17.114	.002	1.0
14	5.0032						1	0	2		17.713		
15	4.7444	4.7433	0	-1	1	2C	-1	1	2	18.692	18.688	-.004	1.0
16	4.6367						0	0	3		19.126		
17	4.5650	4.5662	0	1	1	2C	1	1	2	19.424	19.429	.005	1.0
18	4.4883	4.4850	0	1	2	0C	1	2	0	19.779	19.765	-.014	1.0
19	4.3513	4.3533	0	0	2	2C	0	2	2	20.384	20.394	.010	1.0
20	4.3065	4.3046	0	-1	2	1C	-1	2	1	20.617	20.608	-.009	1.0
21	4.2816						0	1	3		20.729		
22	4.2372	4.2423	0	1	2	1C	1	2	1	20.923	20.949	.026	1.0
23	4.0376	4.0361	0	-1	0	3C	-1	0	3	22.005	21.997	-.008	1.0
24	3.8726	3.8715	0	1	0	3C	1	0	3	22.953	22.946	-.007	1.0
25	3.8198						-1	2	2		23.268		
26	3.7966	3.7971	0	-1	1	3C	-1	1	3	23.409	23.412	.003	1.0
27	3.7799						2	0	0		23.517		
28	3.7244						1	2	2		23.873		
29	3.6916						-2	0	1		24.088		
30	3.6584	3.6578	0	1	1	3C	1	1	3	24.314	24.310	-.004	1.0
31	3.6052	3.6019	0	2	0	1C	2	0	1	24.697	24.674	-.023	1.0
32	3.5923						0	3	1		24.764		
33	3.5800	3.5810	0	2	1	0C	2	1	0	24.844	24.851	.007	1.0
34	3.5656	3.5632	0	0	2	3C	0	2	3	24.970	24.953	-.017	1.0
35	3.5047						-2	1	1		25.394		
36	3.4776						0	0	4		25.595		
37	3.4305						2	1	1		25.952		
38	3.3883						-2	0	2		26.281		
39	3.3366	3.3343	0	1	3	0C	1	3	0	26.715	26.696	-.019	1.0
40	3.3200						0	1	4		26.832		
41	3.2792	3.2772	0	0	3	2C	0	3	2	27.189	27.172	-.017	1.0
42	3.2706						-1	2	3		27.245		
43	3.2599						-1	3	1		27.336		
44	3.2578						2	0	2		27.354		
45	3.2421	3.2459	0	-2	1	2C	-2	1	2	27.456	27.489	.033	1.0
46	3.2295	3.2277	0	1	3	1C	1	3	1	27.614	27.598	-.016	1.0
47	3.2170						-1	0	4		27.708		
48	3.1810						1	2	3		28.027		

117	2.2850						3	1	2				39.402		
118	2.2825						2	2	4				39.447		
119	2.2815						-3	2	1				39.466		
120	2.2699						0	1	6				39.676		
121	2.2694						2	3	3				39.684		
122	2.2631	2.2649	0	1	4	3C	1	4	3		39.766		39.800	.034	1.0
123	2.2589						-3	0	3				39.877		
124	2.2504	2.2515	0	3	2	1C	3	2	1		40.013		40.033	.020	1.0
125	2.2461						-1	0	6				40.113		
126	2.2455	2.2457	0	-2	1	5C	-2	1	5	M	40.121		40.125	.004	1.0
127	2.2441						2	4	0				40.150		
128	2.2276						0	3	5				40.461		
129	2.2252	2.2255	0	-2	4	1C	-2	4	1	M	40.500		40.506	.006	1.0
130	2.2139						-3	1	3				40.722		
131	2.2089	2.2088	0	-3	2	2C	-3	2	2		40.821		40.819	-.002	1.0
132	2.2059						2	4	1				40.877		
133	2.2029	2.2038	0	0	5	1C	0	5	1	M	40.917		40.935	.018	1.0
134	2.2019						-1	1	6				40.954		
135	2.1922						2	0	5				41.144		
136	2.1880						1	0	6				41.227		
137	2.1756	2.1758	0	0	4	4C	0	4	4		41.469		41.472	.003	1.0
138	2.1719						3	0	3				41.547		
139	2.1588						-1	3	5				41.810		
140	2.1535						3	2	2				41.918		
141	2.1533						-2	4	2				41.923		
142	2.1510	2.1505	0	2	1	5C	2	1	5	M	41.978		41.968	-.010	1.0
143	2.1471						1	1	6				42.049		
144	2.1423	2.1420	0	-2	3	4C	-2	3	4	M	42.153		42.147	-.006	1.0
145	2.1408						0	2	6				42.178		
146	2.1398						1	5	0				42.199		
147	2.1318						3	1	3				42.364		
148	2.1244						0	5	2				42.519		
149	2.1203	2.1200	0	-2	2	5C	-2	2	5	M	42.613		42.606	-.007	1.0
150	2.1192						-1	5	1				42.630		
151	2.1186						2	4	2				42.642		
152	2.1154						1	3	5				42.710		
153	2.1107						1	5	1				42.808		
154	2.1072						-1	4	4				42.883		
155	2.0937						-3	2	3				43.174		
156	2.0875	2.0883	0	-3	0	4C	-3	0	4	M	43.292		43.309	.017	1.0
157	2.0860						3	3	0				43.340		
158	2.0835						-1	2	6				43.395		
159	2.0756						2	3	4				43.570		
160	2.0748						-3	3	1				43.587		
161	2.0747						1	4	4				43.590		
162	2.0529						-1	5	2				44.077		
163	2.0518						-3	1	4				44.100		
164	2.0514						3	3	1				44.111		
165	2.0423						-2	4	3				44.316		
166	2.0402						2	2	5				44.364		
167	2.0376						1	5	2				44.424		
168	2.0369						1	2	6				44.442		
169	2.0239						3	2	3				44.743		
170	2.0197						-3	3	2				44.839		
171	2.0188						-2	0	6				44.861		
172	2.0104						0	5	3				45.058		
173	1.9983						2	4	3				45.346		
174	1.9966						3	0	4				45.387		
175	1.9872						0	0	7				45.615		
176	1.9865						-2	1	6				45.630		
177	1.9772						3	3	2				45.859		
178	1.9696						0	4	5				46.046		
179	1.9673						0	3	6				46.102		
180	1.9654						3	1	4				46.149		
181	1.9564						0	1	7				46.375		
182	1.9550						-3	2	4				46.408		
183	1.9528	1.9521	0	-1	5	3C	-1	5	3	M	46.481		46.466	-.015	1.0
184	1.9514						-2	3	5				46.501		

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = -.56
M(20) = 20.5 (DLIMIT = 3.5668, # POSSIBLE = 33)
X(20) = 0
F(30) = 34.2 (DELTA 2-Theta = .0139, # POSSIBLE = 63)

Anexo C. Refinamiento de las constantes de celda para el laboratorio 1.

JCPDS - ICDD ** Edit Aids PC-90 ** Revision pc 90/02/28

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

IJOB = 0 INCODN = 0 IBK = 0
IWHO = 0 IOUT = 2 IINPUT = 0
IFRMT = 0 ITHMX = 0 ICOL = 0
IXCD = 0 IXPDP = 0 IPHKL = 0
IDOLSQ = 1

*** MONOCLINIC *** ;5/11/12 20:30:42

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.
7.5437 11.1574 13.8845 92.927 CELL 1
4E A- ESDS 2
P21/n 14C 4 1167.11 SG-I 3
P21/n 14C 4 1167.11 SG-F 4
O FLGS 5
ag6.dat NAME 6
T-2 1.00 .00 .00 / .00 1.00 .00 / .00 .00 1.00 MATX
1.00: .00 .00 1.00 / .00 -1.00 .00 / 1.00 .00 .00 MATX C
INV .00 .00 1.00 / .00 -1.00 .00 / 1.00 .00 .00 MATX
7.544 11.157 13.884 90.00 92.93 90.00 1167.11 C-IN
7.544 11.157 13.884 90.00 92.93 90.00 1167.11 33 C-RD D
13.884 11.157 7.544 90.00 92.93 90.00 1.2444 .6761 C-CD E
56.907 124.488 192.779 .000 -5.348 .000 DOTM
1.5406 2 PDF1 F
0.05 PDF2 G
;5/11/12 0 0 pc 90/02/28 HIST K

	A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME
RECIPROCAL CELL	.13269E+00	.89608E-01	.72086E-01	90.0000	87.0638	90.0000	.856001E-03
R C STNDRD ERRS	.40350E-04	.19149E-04	.24768E-04	.0000	.0217	.0000	
R C CORRECTIONS	-.55425E-08	-.46428E-08	.48090E-08	.0000	.0000	.0000	.582077E-10
DIRECT CELL	7.546150	11.159730	13.890480	90.0000	92.9362	90.0000	1168.223000
D C STNDRD ERRS	.002326	.002385	.004749	.0000	.0217	.0000	.373489
D C CORRECTIONS	.000000	.000001	-.000002	.0000	.0000	.0000	-.000122

<AUTHOR >	<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL						
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT
1	8.6953	8.6951	0	0	1	1C	0	1	1	10.165	10.165	.000	1.0
2	6.9361	6.9391	0	0	0	2C	0	0	2	12.747	12.752	.005	1.0
3	6.7692	6.7673	0	-1	0	1C	-1	0	1	13.072	13.068	-.004	1.0
4	6.4843	6.4938	0	1	0	1C	1	0	1	13.625	13.645	.020	1.0
5	6.2455	6.2435	0	-1	1	0C	-1	1	0	14.174	14.169	-.005	1.0
6	5.8910	5.8988	0	0	1	2C	0	1	2	15.007	15.027	.020	1.0

7	5.7877	5.7842	0	-1	1	1C	-1	1	1	15.306	15.297	-.009	1.0
8	5.6066						1	1	1		15.794		
9	5.5799	5.5795	0	0	2	0C	0	2	0	15.871	15.870	-.001	1.0
10	5.1768	5.1800	0	0	2	1C	0	2	1	17.104	17.115	.011	1.0
11	4.7424	4.7431	0	-1	1	2C	-1	1	2	18.693	18.696	.003	1.0
12	4.5463	4.5497	0	1	1	2C	1	1	2	19.495	19.510	.015	1.0
13	4.4845	4.4801	0	-1	2	0C	-1	2	0	19.801	19.782	-.019	1.0
14	4.3477	4.3529	0	0	2	2C	0	2	2	20.386	20.411	.025	1.0
15	4.3056	4.3034	0	-1	2	1C	-1	2	1	20.623	20.612	-.011	1.0
16	4.2719	4.2657	0	0	1	3C	0	1	3	20.807	20.777	-.030	1.0
17	4.2295						1	2	1		20.987		
18	4.0345	4.0352	0	-1	0	3C	-1	0	3	22.010	22.014	.004	1.0
19	3.8543						1	0	3		23.057		
20	3.8194	3.8187	0	-1	2	2C	-1	2	2	23.275	23.271	-.004	1.0
21	3.7942	3.7987	0	-1	1	3C	-1	1	3	23.399	23.427	.028	1.0
22	3.7681						2	0	0		23.592		
23	3.7146	3.7175	0	1	2	2C	1	2	2	23.918	23.936	.018	1.0
24	3.6431						1	1	3		24.413		
25	3.5930	3.5911	0	0	3	1C	0	3	1	24.773	24.760	-.013	1.0
26	3.5701	3.5671	0	2	1	0C	2	1	0 M	24.942	24.921	-.021	1.0
27	3.5604						0	2	3		24.990		
28	3.4987						-2	1	1		25.438		
29	3.4681						0	0	4		25.666		
30	3.4176						2	1	1		26.052		
31	3.3846	3.3855	0	-2	0	2C	-2	0	2	26.303	26.311	.008	1.0
32	3.3357	3.3372	0	1	3	0C	1	3	0	26.691	26.703	.012	1.0
33	3.3118						0	1	4		26.899		
34	3.2782	3.2777	0	0	3	2C	0	3	2	27.185	27.180	-.005	1.0
35	3.2694						-1	2	3		27.255		
36	3.2601	3.2598	0	-1	3	1C	-1	3	1	27.337	27.334	-.003	1.0
37	3.2421						2	0	2		27.489		
38	3.2389	3.2349	0	-2	1	2C	-2	1	2 M	27.551	27.517	-.034	1.0
39	3.2266						1	3	1		27.623		
40	3.1713						1	2	3		28.115		
41	3.1228						-2	2	0		28.561		
42	3.1134						2	1	2		28.649		
43	3.0881	3.0860	0	-1	1	4C	-1	1	4	28.909	28.889	-.020	1.0
44	3.0746	3.0756	0	-2	2	1C	-2	2	1	29.009	29.018	.009	1.0
45	3.0331	3.0345	0	-1	3	2C	-1	3	2	29.411	29.424	.013	1.0
46	3.0192						2	2	1		29.563		
47	2.9798						1	3	2		29.963		
48	2.9788						1	1	4		29.974		
49	2.9455						0	2	4		30.320		
50	2.8984	2.8968	0	0	3	3C	0	3	3 M	30.843	30.825	-.018	1.0
51	2.8946						-2	1	3		30.866		
52	2.8938						-2	2	2		30.875		
53	2.8033						2	2	2		31.898		
54	2.7899	2.7908	0	0	4	0C	0	4	0	32.045	32.055	.010	1.0
55	2.7848						-1	2	4		32.116		
56	2.7618						2	1	3		32.391		
57	2.7352	2.7376	0	0	4	1C	0	4	1 M	32.685	32.715	.030	1.0
58	2.7348						-1	3	3		32.719		
59	2.7038						1	2	4		33.105		
60	2.6925						0	1	5		33.248		
61	2.6766						1	3	3		33.451		
62	2.6480						-1	0	5		33.824		
63	2.6473						-2	3	0		33.833		
64	2.6404						-2	2	3		33.924		
65	2.6195						-2	0	4		34.203		
66	2.6177	2.6182	0	-2	3	1C	-2	3	1 M	34.220	34.227	.007	1.0
67	2.6164						1	4	0		34.245		
68	2.5884						0	4	2		34.627		
69	2.5833						2	3	1		34.698		
70	2.5794						-1	4	1		34.751		
71	2.5764						-1	1	5		34.793		
72	2.5628						1	4	1		34.984		
73	2.5614						1	0	5		35.003		
74	2.5502						-2	1	4		35.162		

75	2.5384						2	2	3				35.331		
76	2.5367						0	3	4				35.356		
77	2.5034	2.5030	0	-2	3	2C	-2	3	2			35.847	35.841	-.006	1.0
78	2.4965						1	1	5				35.944		
79	2.4944						-3	0	1				35.976		
80	2.4890	2.4883	0	2	0	4C	2	0	4			36.067	36.055	-.012	1.0
81	2.4843						0	2	5				36.127		
82	2.4625						-1	4	2				36.457		
83	2.4508						3	1	0				36.638		
84	2.4500						3	0	1				36.651		
85	2.4441	2.4427	0	2	3	2C	2	3	2			36.763	36.742	-.021	1.0
86	2.4343						-3	1	1				36.895		
87	2.4338						1	4	2				36.903		
88	2.4318						-1	3	4				36.934		
89	2.4294						2	1	4				36.973		
90	2.3930						3	1	1				37.556		
91	2.3923						-1	2	5				37.568		
92	2.3888						0	4	3				37.624		
93	2.3773						1	3	4				37.812		
94	2.3712						-2	2	4				37.913		
95	2.3479						-3	1	2				38.304		
96	2.3339						-2	3	3				38.543		
97	2.3279						1	2	5				38.647		
98	2.3120						0	0	6				38.922		
99	2.2947						-1	4	3				39.228		
100	2.2906						3	2	0				39.301		
101	2.2772						-3	2	1				39.543		
102	2.2753						3	1	2				39.577		
103	2.2731						2	2	4				39.616		
104	2.2640						0	1	6				39.783		
105	2.2626						2	3	3				39.809		
106	2.2600						1	4	3				39.856		
107	2.2564						-3	0	3				39.923		
108	2.2441						-2	1	5				40.151		
109	2.2433						3	2	1				40.166		
110	2.2422						-2	4	0				40.186		
111	2.2242						-2	4	1				40.525		
112	2.2240						0	3	5				40.530		
113	2.2116						-3	1	3				40.766		
114	2.2060	2.2063	0	-3	2	2C	-3	2	2 M			40.869	40.875	.006	1.0
115	2.2036						0	5	1				40.921		
116	2.2030	2.2020	0	2	4	1C	2	4	1 M			40.953	40.934	-.019	1.0
117	2.1988						-1	1	6				41.014		
118	2.1738						0	4	4				41.507		
119	2.1614	2.1617	0	3	0	3C	3	0	3			41.751	41.757	.006	1.0
120	2.1572						-1	3	5				41.842		
121	2.1528	2.1523	0	-2	4	2C	-2	4	2			41.942	41.932	-.010	1.0
122	2.1455	2.1437	0	3	2	2C	3	2	2 M			42.119	42.082	-.037	1.0
123	2.1418						-2	3	4				42.158		
124	2.1409						2	1	5				42.175		
125	2.1401						1	5	0				42.193		
126	2.1389						1	1	6				42.218		
127	2.1359						0	2	6				42.279		
128	2.1247						0	5	2				42.514		
129	2.1220	2.1212	0	3	1	3C	3	1	3 M			42.587	42.570	-.017	1.0
130	2.1197						-1	5	1				42.618		
131	2.1192	2.1178	0	-2	2	5C	-2	2	5 M			42.658	42.628	-.030	1.0
132	2.1147						2	4	2				42.723		
133	2.1104						1	5	1				42.815		
134	2.1097						1	3	5				42.831		
135	2.1068						-1	4	4				42.893		
136	2.0918						-3	2	3				43.214		
137	2.0818						-3	3	0				43.432		
138	2.0810						-1	2	6				43.451		

REFLECTION SUMMARY for ENTIRE PATTERN:
ESTIMATED RESOLUTION = .050 deg 2-Theta

THEORETICAL # of LINES = 138
 THEORETICAL RESOLVABLE = 105
 UNIQUE OBSERVED LINES = 43

TOTAL LINES INPUT= 43
 NUMBER INDEXED= 43
 NUMBER UNINDEXED= 0
 NUMBER FLAGGED = 0

***** FOR INDEXED LINES *****

AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE = -.002
 # with DIFF > +0.05(2-Theta) = 0
 # with DIFF < -0.05(2-Theta) = 0

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = .68

M(20) = 25.9 (DLIMIT = 3.5768, # POSSIBLE = 25)
 X(20) = 0

F(30) = 44.3 (DELTA 2-Theta = .0130, # POSSIBLE = 52)

Anexo D. Refinamiento de las constantes de celda para el laboratorio 2.

JCPDS - ICDD ** Edit Aids PC-90 ** Revision pc 90/02/28

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

IJOB = 0	INCODN = 0	IBK = 0
IWHO = 0	IOUT = 2	IINPUT = 0
IFRMT = 0	ITHMX = 0	ICOL = 0
IXCD = 0	IXPD = 0	IPHKL = 0
IDOLSQ = 1		

*** MONOCLINIC *** ;5/11/10 16:59:57

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.

7.5492	11.1752	13.9617	92.893				CELL 1	
				4E A-			ESDS 2	
P21/n	14C	4			1176.36		SG-I 3	
P21/n	14C	4			1176.36		SG-F 4	
O							FLGS 5	
teg5.dat							NAME 6	
T-2	1.00	.00	.00 / .00	1.00	.00 / .00	.00	1.00	MATX
1.00:	.00	.00	1.00 / .00	-1.00	.00 / 1.00	.00	.00	MATX C
INV	.00	.00	1.00 / .00	-1.00	.00 / 1.00	.00	.00	MATX
	7.549	11.175	13.962	90.00	92.89	90.00	1176.36	C-IN
	7.549	11.175	13.962	90.00	92.89	90.00	1176.36	33 C-RD D
	13.962	11.175	7.549	90.00	92.89	90.00	1.2493	.6755 C-CD E
	56.990	124.885	194.929	.000	-5.320	.000		DOTM
	1.5406			2				PDF1 F
		0.05						PDF2 G
				;5/11/10	0 0 pc	90/02/28		HIST K
A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME		
RECIPROCAL CELL								
	.13263E+00	.89502E-01	.71727E-01	90.0000	87.1188	90.0000	.850371E-03	
R C STNDRD ERRS								
	.40262E-04	.17934E-04	.14502E-04	.0000	.0203	.0000		
R C CORRECTIONS								
	.76086E-08	.11556E-08	.23148E-08	.0000	.0000	.0000	.116415E-09	
DIRECT CELL								
	7.549326	11.172950	13.959330	90.0000	92.8812	90.0000	1175.957000	

D C STNDRD ERRS
 .002246 .002239 .002825 .0000 .0203 .0000 .335636
 D C CORRECTIONS
 -.000001 .000000 -.000001 .0000 .0000 .0000 -.000122

N	D calc	D obs	INT	<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL	
				H	K	L	H	K	L					
1	8.7186	8.7199	0	0	1	1C	0	1	1	10.136	10.138	.002	1.0	
2	6.9708	6.9685	0	0	0	2C	0	0	2	12.693	12.689	-.004	1.0	
3	6.7761	6.7781	0	-1	0	1C	-1	0	1	13.051	13.055	.004	1.0	
4	6.4968	6.5052	0	1	0	1C	1	0	1	13.601	13.619	.018	1.0	
5	6.2498	6.2580	0	1	1	0C	1	1	0	14.141	14.160	.019	1.0	
6	5.9142	5.9109	0	0	1	2C	0	1	2	14.976	14.968	-.008	1.0	
7	5.7938	5.7966	0	-1	1	1C	-1	1	1	15.273	15.280	.007	1.0	
8	5.6163						1	1	1		15.766			
9	5.5865	5.5897	0	0	2	0C	0	2	0	15.842	15.851	.009	1.0	
10	5.1857	5.1875	0	0	2	1C	0	2	1	17.079	17.085	.006	1.0	
11	4.7529	4.7506	0	-1	1	2C	-1	1	2	18.663	18.654	-.009	1.0	
12	4.5599	4.5604	0	1	1	2C	1	1	2	19.449	19.451	.002	1.0	
13	4.4886	4.4936	0	1	2	0C	1	2	0	19.741	19.763	.022	1.0	
14	4.3593	4.3562	0	0	2	2C	0	2	2	20.370	20.355	-.015	1.0	
15	4.3104	4.3108	0	-1	2	1C	-1	2	1	20.587	20.589	.002	1.0	
16	4.2909						0	1	3		20.684			
17	4.2358						1	2	1		20.955			
18	4.0481	4.0456	0	-1	0	3C	-1	0	3	21.953	21.939	-.014	1.0	
19	3.8702						1	0	3		22.961			
20	3.8264						-1	2	2		23.227			
21	3.8060	3.8056	0	-1	1	3C	-1	1	3	23.356	23.354	-.002	1.0	
22	3.7699						2	0	0		23.580			
23	3.7235	3.7244	0	1	2	2C	1	2	2	23.873	23.878	.005	1.0	
24	3.6570	3.6569	0	1	1	3C	1	1	3	24.320	24.319	-.001	1.0	
25	3.5981	3.5948	0	0	3	1C	0	3	1	24.747	24.723	-.024	1.0	
26	3.5727						0	2	3		24.903			
27	3.5720	3.5716	0	2	1	0C	2	1	0 M	24.910	24.907	-.003	1.0	
28	3.5006						-2	1	1		25.424			
29	3.4854						0	0	4		25.536			
30	3.4213						2	1	1		26.023			
31	3.3881	3.3869	0	-2	0	2C	-2	0	2	26.292	26.283	-.009	1.0	
32	3.3392	3.3387	0	-1	3	0C	-1	3	0	26.679	26.675	-.004	1.0	
33	3.3273						0	1	4		26.772			
34	3.2849	3.2816	0	0	3	2C	0	3	2 M	27.152	27.124	-.028	1.0	
35	3.2779						-1	2	3		27.183			
36	3.2638	3.2633	0	-1	3	1C	-1	3	1	27.307	27.303	-.004	1.0	
37	3.2484						2	0	2		27.435			
38	3.2423	3.2385	0	-2	1	2C	-2	1	2	27.520	27.488	-.032	1.0	
39	3.2311						1	3	1		27.585			
40	3.1813						1	2	3		28.025			
41	3.1249						2	2	0		28.541			
42	3.1192	3.1183	0	2	1	2C	2	1	2	28.603	28.594	-.009	1.0	
43	3.0995						-1	1	4		28.780			
44	3.0767	3.0785	0	-2	2	1C	-2	2	1	28.981	28.998	.017	1.0	
45	3.0380	3.0386	0	-1	3	2C	-1	3	2	29.370	29.376	.006	1.0	
46	3.0225						2	2	1		29.530			
47	2.9915	2.9912	0	1	1	4C	1	1	4	29.846	29.843	-.003	1.0	
48	2.9857						1	3	2		29.902			
49	2.9571						0	2	4		30.199			
50	2.9062						0	3	3		30.740			
51	2.8996	2.8991	0	-2	1	3C	-2	1	3 M	30.818	30.812	-.006	1.0	
52	2.8969						-2	2	2		30.841			
53	2.8082						2	2	2		31.841			
54	2.7937						-1	2	4		32.010			
55	2.7932	2.7923	0	0	4	0C	0	4	0 M	32.027	32.016	-.011	1.0	
56	2.7691						2	1	3		32.303			
57	2.7408						-1	3	3		32.646			
58	2.7388	2.7379	0	0	4	1C	0	4	1 M	32.681	32.670	-.011	1.0	
59	2.7139						1	2	4		32.979			
60	2.7054						0	1	5		33.086			
61	2.6836						1	3	3		33.362			

62	2.6591	2.6613	0	-1	0	5C	-1	0	5	33.649	33.678	.029	1.0
63	2.6495						2	3	0		33.804		
64	2.6447	2.6421	0	-2	2	3C	-2	2	3	33.901	33.867	-.034	1.0
65	2.6259						-2	0	4		34.117		
66	2.6199	2.6206	0	-2	3	1C	-2	3	1 M	34.188	34.197	.009	1.0
67	2.6193						1	4	0		34.206		
68	2.5928						0	4	2		34.566		
69	2.5868						-1	1	5		34.648		
70	2.5862						2	3	1		34.657		
71	2.5824						-1	4	1		34.709		
72	2.5735	2.5737	0	1	0	5C	1	0	5	34.831	34.834	.003	1.0
73	2.5661	2.5668	0	1	4	1C	1	4	1	34.927	34.937	.010	1.0
74	2.5562						-2	1	4		35.077		
75	2.5448						0	3	4		35.239		
76	2.5445						2	2	3		35.243		
77	2.5078						1	1	5		35.776		
78	2.5062	2.5053	0	-2	3	2C	-2	3	2 M	35.814	35.800	-.014	1.0
79	2.4974						2	0	4		35.930		
80	2.4954	2.4959	0	-3	0	1C	-3	0	1 M	35.953	35.960	.007	1.0
81	2.4948						0	2	5		35.969		
82	2.4661	2.4676	0	-1	4	2C	-1	4	2	36.380	36.402	.022	1.0
83	2.4520						3	1	0		36.619		
84	2.4520						3	0	1		36.620		
85	2.4481	2.4483	0	2	3	2C	2	3	2	36.676	36.680	.004	1.0
86	2.4385						-1	3	4		36.830		
87	2.4379						1	4	2		36.838		
88	2.4373						2	1	4		36.848		
89	2.4354	2.4363	0	-3	1	1C	-3	1	1 M	36.864	36.878	.014	1.0
90	2.4010						-1	2	5		37.426		
91	2.3950	2.3958	0	3	1	1C	3	1	1 M	37.510	37.523	.013	1.0
92	2.3941						0	4	3		37.538		
93	2.3848	2.3832	0	1	3	4C	1	3	4	37.715	37.689	-.026	1.0
94	2.3764	2.3786	0	-2	2	4C	-2	2	4	37.792	37.827	.035	1.0
95	2.3494						-3	1	2		38.279		
96	2.3375	2.3378	0	-2	3	3C	-2	3	3 M	38.476	38.482	.006	1.0
97	2.3374						1	2	5		38.483		
98	2.3236						0	0	6		38.721		
99	2.2990						-1	4	3		39.152		
100	2.2920						-3	2	0		39.277		
101	2.2800						2	2	4		39.493		
102	2.2784						-3	2	1		39.521		
103	2.2784						3	1	2		39.522		
104	2.2749	2.2756	0	0	1	6C	0	1	6	39.572	39.584	.012	1.0
105	2.2675						2	3	3		39.719		
106	2.2649						1	4	3		39.765		
107	2.2587						-3	0	3		39.880		
108	2.2506						-2	1	5		40.030		
109	2.2452						3	2	1		40.130		
110	2.2443						2	4	0		40.147		
111	2.2321						0	3	5		40.376		
112	2.2263						-2	4	1		40.486		
113	2.2139						-3	1	3		40.722		
114	2.2082						-1	1	6		40.832		
115	2.2076						-3	2	2		40.845		
116	2.2064						0	5	1		40.867		
117	2.2055						2	4	1		40.885		
118	2.1797						0	4	4		41.391		
119	2.1656	2.1649	0	3	0	3C	3	0	3 M	41.687	41.672	-.015	1.0
120	2.1641						-1	3	5		41.703		
121	2.1552	2.1557	0	-2	4	2C	-2	4	2	41.873	41.883	.010	1.0
122	2.1489						1	1	6		42.011		
123	2.1489						2	1	5		42.012		
124	2.1483						3	2	2		42.024		
125	2.1461						-2	3	4		42.069		
126	2.1454	2.1446	0	0	2	6C	0	2	6 M	42.100	42.083	-.017	1.0
127	2.1425						1	5	0		42.144		
128	2.1279						0	5	2		42.446		
129	2.1260						3	1	3		42.485		


```

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.
  7.5474 11.1769 13.9353          92.866
                                4E A-
P21/n      14C          4          1174.06
P21/n      14C          4          1174.06
O
recl.dat
T-2      1.00   .00   .00 / .00  1.00   .00 / .00   .00  1.00
1.00:    .00   .00  1.00 / .00 -1.00   .00 / 1.00   .00   .00
INV      .00   .00  1.00 / .00 -1.00   .00 / 1.00   .00   .00
  7.547 11.177 13.935 90.00 92.87 90.00 1174.06
  7.547 11.177 13.935 90.00 92.87 90.00 1174.06          33
13.935 11.177 7.547 90.00 92.87 90.00 1.2468   .6753
56.963 124.923 194.193   .000 -5.259   .000
  1.5406          2
                0.05
                    ;5/11/13 0 0 pc 90/02/28

```

```

A          B          C          Alpha          Beta          Gamma          VOLUME
RECIPROCAL CELL
.13241E+00 .89401E-01 .71720E-01  90.0000  87.1342  90.0000.847949E-03
R C STNDRD ERRS
.73956E-04 .33711E-04 .45546E-04   .0000   .0448   .0000
R C CORRECTIONS
.31898E-08 .60791E-08 .14036E-08   .0000   .0000   .0000.582077E-10
DIRECT CELL
  7.561574 11.185590 13.960550  90.0000  92.8658  90.00001179.316000
D C STNDRD ERRS
.004127   .004218   .008740   .0000   .0448   .0000   .688809
D C CORRECTIONS
.000000  -.000001   .000000   .0000   .0000   .0000   .000000
<AUTHOR > <PROGRAM>  OBS    CALC    DIFF  FINL
  N  D calc  D obs  INT  H  K  L  H  K  L  2Theta  2Theta  2Theta  WT
  1  8.7250  8.7380  0   0  1  1C  0  1  1  10.115  10.130  .015  1.0
  2  6.9715  6.9739  0   0  0  2C  0  0  2  12.683  12.687  .004  1.0
  3  6.7842  6.7947  0  -1  0  1C -1  0  1  13.019  13.039  .020  1.0
  4  6.5058  6.5176  0   1  0  1C  1  0  1  13.575  13.600  .025  1.0
  5  6.2591  6.2673  0  -1  1  0C -1  1  0  14.120  14.139  .019  1.0
  6  5.9165  5.9219  0   0  1  2C  0  1  2  14.948  14.962  .014  1.0
  7  5.8006  5.8117  0  -1  1  1C -1  1  1  15.233  15.262  .029  1.0
  8  5.6237
  9  5.5928
 10 5.1908  5.1981  0   0  2  1C  0  2  1  17.044  17.068  .024  1.0
 11 4.7564  4.7582  0  -1  1  2C -1  1  2  18.633  18.640  .007  1.0
 12 4.5644  4.5648  0   1  1  2C  1  1  2  19.430  19.432  .002  1.0
 13 4.4945  4.5038  0   1  2  0C  1  2  0  19.696  19.737  .041  1.0
 14 4.3625  4.3639  0   0  2  2C  0  2  2  20.334  20.340  .006  1.0
 15 4.3154  4.3162  0  -1  2  1C -1  2  1  20.561  20.565  .004  1.0
 16 4.2919
 17 4.2411  4.2401  0   1  2  1C  1  2  1  20.934  20.929  -.005  1.0
 18 4.0496  4.0494  0  -1  0  3C -1  0  3  21.932  21.931  -.001  1.0
 19 3.8727
 20 3.8298
 21 3.8077  3.8116  0  -1  1  3C -1  1  3  23.319  23.343  .024  1.0
 22 3.7761
 23 3.7274  3.7293  0   1  2  2C  1  2  2  23.841  23.853  .012  1.0
 24 3.6596
 25 3.6020  3.6034  0   0  3  1C  0  3  1  24.687  24.697  .010  1.0
 26 3.5777  3.5763  0  -2  1  0C -2  1  0 M 24.877  24.867  -.010  1.0
 27 3.5745
 28 3.5056
 29 3.4858
 30 3.4266
 31 3.3921  3.3887  0  -2  0  2C -2  0  2  26.278  26.251  -.027  1.0
 32 3.3433  3.3416  0  -1  3  0C -1  3  0  26.655  26.642  -.013  1.0
 33 3.3279
 34 3.2878  3.2850  0   0  3  2C  0  3  2 M 27.123  27.099  -.024  1.0

```


103	2.2818						3	1	2			39.460		
104	2.2753						0	1	6			39.578		
105	2.2700						2	3	3			39.672		
106	2.2671	2.2650	0	1	4	3C	1	4	3		39.764	39.725	-.039	1.0
107	2.2614						-3	0	3			39.831		
108	2.2518						-2	1	5			40.008		
109	2.2487						3	2	1			40.065		
110	2.2473	2.2475	0	2	4	0C	2	4	0	M	40.088	40.092	.004	1.0
111	2.2331						0	3	5			40.357		
112	2.2291						-2	4	1			40.433		
113	2.2165						-3	1	3			40.672		
114	2.2105						-3	2	2			40.787		
115	2.2089	2.2089	0	0	5	1C	0	5	1	M	40.818	40.819	.001	1.0
116	2.2086						-1	1	6			40.824		
117	2.2083						2	4	1			40.830		
118	2.1812	2.1801	0	0	4	4C	0	4	4		41.383	41.360	-.023	1.0
119	2.1686						3	0	3			41.612		
120	2.1652						-1	3	5			41.681		
121	2.1577						-2	4	2			41.832		
122	2.1514						3	2	2			41.959		
123	2.1506						2	1	5			41.977		
124	2.1497	2.1488	0	1	1	6C	1	1	6	M	42.013	41.996	-.017	1.0
125	2.1478						-2	3	4			42.033		
126	2.1460						0	2	6			42.072		
127	2.1450						-1	5	0			42.092		
128	2.1301						0	5	2			42.400		
129	2.1290						3	1	3			42.424		
130	2.1262						-2	2	5			42.482		
131	2.1246	2.1254	0	-1	5	1C	-1	5	1	M	42.499	42.516	.017	1.0
132	2.1205						2	4	2			42.601		
133	2.1185						1	3	5			42.643		
134	2.1155						1	5	1			42.706		
135	2.1133						-1	4	4			42.754		
136	2.0965						-3	2	3			43.114		
137	2.0898						-1	2	6			43.259		
138	2.0864						3	3	0			43.333		
139	2.0783						1	4	4			43.510		
140	2.0763						2	3	4			43.554		
141	2.0760						-3	3	1			43.560		
142	2.0584						-1	5	2			43.953		
143	2.0554						-3	1	4			44.019		
144	2.0510						3	3	1			44.120		
145	2.0472						-2	4	3			44.206		
146	2.0420	2.0419	0	1	5	2C	1	5	2	M	44.326	44.324	-.002	1.0
147	2.0404						2	2	5			44.360		
148	2.0396						1	2	6			44.378		
149	2.0248						-2	0	6			44.721		
150	2.0219						-3	3	2			44.788		
151	2.0219						3	2	3			44.788		
152	2.0158						0	5	3			44.932		
153	2.0000	2.0000	0	2	4	3C	2	4	3		45.306	45.307	.001	1.0
154	1.9924						-2	1	6			45.488		
155	1.9764						3	3	2			45.878		
156	1.9746						0	4	5			45.922		
157	1.9722						0	3	6			45.982		
158	1.9631						3	1	4			46.207		
159	1.9610						0	1	7			46.258		
160	1.9586						-3	2	4			46.318		
161	1.9582						-1	5	3			46.329		
162	1.9568						-2	3	5			46.364		
163	1.9502						-1	0	7			46.530		
164	1.9371	1.9379	0	1	5	3C	1	5	3	M	46.842	46.862	.020	1.0
165	1.9364						2	0	6			46.883		
166	1.9335						-3	3	3			46.955		
167	1.9283						-1	3	6			47.091		
168	1.9271						-1	4	5			47.120		
169	1.9247						2	5	0			47.184		
170	1.9212						-1	1	7			47.274		

Anexo F. Refinamiento de las constantes de celda para el laboratorio 4.

JCPDS - ICDD ** Edit Aids PC-90 ** Revision pc 90/02/28

Numerical Analysis Run

PARAMETERS as INPUT:

```

IJOB = 0          INCODN = 0          IBK = 0
IWHO = 0          IOUT = 2           IINPUT = 0
IFRMT = 0         ITHMX = 0          ICOL = 0
IXCD = 0          IXPD = 0           IPHKL = 0
IDOLSQ = 1
  
```

*** MONOCLINIC *** ;5/11/11 19:12:43

```

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.
7.5361 11.1592 13.9158          92.848          CELL 1
4E A-          ESDS 2
P21/m      11          4          1168.83      SG-I 3
P21/m      11          4          1168.83      SG-F 4
O
memp9.dat          FLGS 5
T-2      1.00      .00      .00 / .00      1.00      .00 / .00      .00      1.00      NAME 6
1.00:      .00      .00      1.00 / .00      -1.00      .00 / 1.00      .00      .00      MATX
INV      .00      .00      1.00 / .00      -1.00      .00 / 1.00      .00      .00      MATX
7.536 11.159 13.916 90.00 92.85 90.00 1168.83          C-IN
7.536 11.159 13.916 90.00 92.85 90.00 1168.83          33      C-RD D
13.916 11.159 7.536 90.00 92.85 90.00 1.2470 .6753      C-CD E
56.793 124.528 193.649 .000 -5.211 .000          DOTM
1.5406          2          PDF1 F
0.05          PDF2 G
;5/11/11 0 0 pc 90/02/28          HIST K
  
```

A	B	C	Alpha	Beta	Gamma	VOLUME							
RECIPROCAL CELL													
.13292E+00	.89695E-01	.72019E-01	90.0000	87.1582	90.0000	.857544E-03							
R C STNDRD ERRS													
.39217E-04	.25761E-04	.16034E-04	.0000	.0215	.0000								
R C CORRECTIONS													
-.51565E-08	-.54418E-08	-.16734E-08	.0000	.0000	.0000	*****							
DIRECT CELL													
7.532787	11.148910	13.902410	90.0000	92.8418	90.0000	1166.121000							
D C STNDRD ERRS													
.002241	.003202	.003081	.0000	.0215	.0000	.391188							
D C CORRECTIONS													
.000000	.000001	.000000	.0000	.0000	.0000	.000122							
<AUTHOR > <PROGRAM>													
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT
1	13.8853						0	0	1		6.360		
2	8.6934	8.6662	0	0	1	1C	0	1	1	10.199	10.167	-.032	1.0
3	7.5235						1	0	0		11.753		
4	6.9427	6.9342	0	0	0	2C	0	0	2	12.756	12.740	-.016	1.0
5	6.7567	6.7457	0	-1	0	1C	-1	0	1	13.114	13.092	-.022	1.0
6	6.4817	6.4801	0	1	0	1C	1	0	1	13.654	13.651	-.003	1.0
7	6.2364	6.2265	0	-1	1	0C	-1	1	0	14.213	14.190	-.023	1.0
8	5.8934	5.8871	0	0	1	2C	0	1	2	15.037	15.021	-.016	1.0
9	5.7784	5.7752	0	-1	1	1C	-1	1	1	15.330	15.322	-.008	1.0
10	5.6035						1	1	1		15.803		
11	5.5745	5.5726	0	0	2	0C	0	2	0	15.891	15.886	-.005	1.0
12	5.2332						-1	0	2		16.929		
13	5.1731	5.1683	0	0	2	1C	0	2	1	17.143	17.127	-.016	1.0
14	4.9806						1	0	2		17.794		
15	4.7372	4.7366	0	-1	1	2C	-1	1	2	18.719	18.716	-.003	1.0
16	4.6284	4.6268	0	0	0	3C	0	0	3	19.167	19.160	-.007	1.0

17	4.5475	4.5458	0	1	1	2C	1	1	2	19.512	19.505	-.007	1.0
18	4.4790	4.4864	0	1	2	0C	1	2	0	19.773	19.806	.033	1.0
19	4.3467	4.3472	0	0	2	2C	0	2	2	20.413	20.415	.002	1.0
20	4.2999	4.2999	0	-1	2	1C	-1	2	1	20.640	20.640	.000	1.0
21	4.2747						0	1	3		20.763		
22	4.2264	4.2216	0	1	2	1C	1	2	1	21.027	21.003	-.024	1.0
23	4.0324						-1	0	3		22.025		
24	3.8577						1	0	3		23.036		
25	3.8154						-1	2	2		23.296		
26	3.7920						-1	1	3		23.441		
27	3.7618						2	0	0		23.632		
28	3.7141	3.7173	0	1	2	2C	1	2	2	23.919	23.940	.021	1.0
29	3.6772						-2	0	1		24.184		
30	3.6457						1	1	3		24.396		
31	3.5899	3.5885	0	0	3	1C	0	3	1 M	24.791	24.781	-.010	1.0
32	3.5863						2	0	1		24.807		
33	3.5643	3.5653	0	2	1	0C	2	1	0 M	24.955	24.962	.007	1.0
34	3.5610						0	2	3		24.986		
35	3.4921						-2	1	1		25.486		
36	3.4713						0	0	4		25.642		
37	3.4140						2	1	1		26.080		
38	3.3784	3.3788	0	-2	0	2C	-2	0	2	26.356	26.360	.004	1.0
39	3.3320	3.3333	0	1	3	0C	1	3	0	26.723	26.734	.011	1.0
40	3.3144						0	1	4		26.878		
41	3.2764	3.2767	0	0	3	2C	0	3	2	27.193	27.195	.002	1.0
42	3.2672						-1	2	3		27.274		
43	3.2563	3.2571	0	-1	3	1C	-1	3	1	27.360	27.367	.007	1.0
44	3.2408						2	0	2		27.500		
45	3.2332	3.2309	0	-2	1	2C	-2	1	2	27.586	27.566	-.020	1.0
46	3.2240						1	3	1		27.647		
47	3.2132	3.2124	0	-1	0	4C	-1	0	4	27.748	27.741	-.007	1.0
48	3.1722						1	2	3		28.107		
49	3.1182						-2	2	0		28.604		
50	3.1120	3.1144	0	2	1	2C	2	1	2 M	28.640	28.662	.022	1.0
51	3.0942						1	0	4		28.831		
52	3.0875						-1	1	4		28.895		
53	3.0695						-2	2	1		29.068		
54	3.0300	3.0318	0	-1	3	2C	-1	3	2	29.437	29.455	.018	1.0
55	3.0160						2	2	1		29.595		
56	2.9927	2.9932	0	-2	0	3C	-2	0	3	29.826	29.831	.005	1.0
57	2.9815						1	1	4		29.946		
58	2.9785						1	3	2		29.976		
59	2.9467						0	2	4		30.308		
60	2.8978	2.8980	0	0	3	3C	0	3	3	30.829	30.832	.003	1.0
61	2.8904	2.8901	0	-2	1	3C	-2	1	3 M	30.916	30.913	-.003	1.0
62	2.8892						-2	2	2		30.926		
63	2.8508						2	0	3		31.352		
64	2.8018						2	2	2		31.916		
65	2.7872	2.7894	0	0	4	0C	0	4	0 M	32.061	32.087	.026	1.0
66	2.7838						-1	2	4		32.127		
67	2.7771	2.7770	0	0	0	5C	0	0	5	32.209	32.208	-.001	1.0
68	2.7620						2	1	3		32.388		
69	2.7328						-1	3	3		32.745		
70	2.7327						0	4	1		32.745		
71	2.7054						1	2	4		33.086		
72	2.6947						0	1	5		33.220		
73	2.6764						1	3	3		33.454		
74	2.6482	2.6504	0	-1	0	5C	-1	0	5	33.792	33.820	.028	1.0
75	2.6437						-2	3	0		33.880		
76	2.6368	2.6393	0	-2	2	3C	-2	2	3	33.939	33.972	.033	1.0
77	2.6166						-2	0	4		34.242		
78	2.6139						-2	3	1		34.279		
79	2.6136						1	4	0		34.282		
80	2.5866						0	4	2		34.652		
81	2.5806	2.5786	0	2	3	1C	2	3	1 M	34.762	34.734	-.028	1.0
82	2.5766						-1	4	1		34.790		
83	2.5766						-1	1	5		34.791		
84	2.5643	2.5654	0	1	0	5C	1	0	5	34.947	34.963	.016	1.0

85	2.5605						1	4	1				35.016		
86	2.5474						-2	1	4				35.203		
87	2.5382						2	2	3				35.334		
88	2.5368						0	3	4				35.354		
89	2.5078						3	0	0				35.776		
90	2.4998						-2	3	2				35.895		
91	2.4990						1	1	5				35.906		
92	2.4903						2	0	4				36.036		
93	2.4896						-3	0	1				36.047		
94	2.4857						0	2	5				36.106		
95	2.4601						-1	4	2				36.495		
96	2.4468						3	0	1				36.700		
97	2.4467						3	1	0				36.701		
98	2.4425						2	3	2				36.766		
99	2.4323						1	4	2				36.927		
100	2.4306						-1	3	4				36.953		
101	2.4304						2	1	4				36.956		
102	2.4298						-3	1	1				36.967		
103	2.3970						-3	0	2				37.491		
104	2.3920	2.3935	0	-1	2	5C	-1	2	5	M	37.547	37.571	.024	1.0	
105	2.3899						3	1	1				37.606		
106	2.3877						0	4	3				37.642		
107	2.3779						1	3	4				37.803		
108	2.3686						-2	2	4				37.957		
109	2.3434						-3	1	2				38.381		
110	2.3309						-2	3	3				38.595		
111	2.3296						1	2	5				38.617		
112	2.3222						3	0	2				38.746		
113	2.3142						0	0	6				38.884		
114	2.2928						-1	4	3				39.262		
115	2.2891						-2	0	5				39.329		
116	2.2871						-3	2	0				39.365		
117	2.2737						2	2	4				39.605		
118	2.2734						3	1	2				39.612		
119	2.2732						-3	2	1				39.615		
120	2.2659	2.2648	0	0	1	6C	0	1	6		39.769	39.748	-.021	1.0	
121	2.2620						2	3	3				39.820		
122	2.2592						1	4	3				39.870		
123	2.2522						-3	0	3				39.999		
124	2.2434	2.2454	0	-1	0	6C	-1	0	6	M	40.127	40.163	.036	1.0	
125	2.2423						-2	1	5				40.184		
126	2.2405						3	2	1				40.219		
127	2.2395						2	4	0				40.237		
128	2.2246						0	3	5				40.519		
129	2.2212						-2	4	1				40.582		
130	2.2076						-3	1	3				40.843		
131	2.2020						-3	2	2				40.952		
132	2.2016						0	5	1				40.961		
133	2.2007						2	4	1				40.977		
134	2.1993						-1	1	6				41.004		
135	2.1831						2	0	5				41.323		
136	2.1818						1	0	6				41.350		
137	2.1734						0	4	4				41.517		
138	2.1606	2.1599	0	3	0	3C	3	0	3		41.788	41.774	-.014	1.0	
139	2.1567	2.1564	0	-1	3	5C	-1	3	5		41.859	41.853	-.006	1.0	
140	2.1500	2.1489	0	-2	4	2C	-2	4	2		42.012	41.990	-.022	1.0	
141	2.1436						3	2	2				42.120		
142	2.1424						2	1	5				42.145		
143	2.1411	2.1416	0	1	1	6C	1	1	6	M	42.162	42.171	.009	1.0	
144	2.1395						-2	3	4				42.206		
145	2.1379						1	5	0				42.239		
146	2.1374						0	2	6				42.249		
147	2.1230						0	5	2				42.549		
148	2.1211	2.1219	0	3	1	3C	3	1	3	M	42.573	42.589	.016	1.0	
149	2.1175						-2	2	5				42.665		
150	2.1175						-1	5	1				42.666		
151	2.1132						2	4	2				42.756		
152	2.1106						1	3	5				42.811		

153	2.1085						1	5	1								42.856		
154	2.1055						-1	4	4								42.921		
155	2.0882						-3	2	3								43.293		
156	2.0824						-3	0	4								43.419		
157	2.0812						-1	2	6								43.446		
158	2.0788						-3	3	0								43.499		
159	2.0709						1	4	4								43.673		
160	2.0688						2	3	4								43.721		
161	2.0684						-3	3	1								43.730		
162	2.0513						-1	5	2								44.112		
163	2.0470						-3	1	4								44.209		
164	2.0436						3	3	1								44.287		
165	2.0396						-2	4	3								44.378		
166	2.0351						1	5	2								44.482		
167	2.0328						2	2	5								44.536		
168	2.0317						1	2	6								44.561		
169	2.0162						-2	0	6								44.922		
170	2.0145						3	2	3								44.961		
171	2.0143						-3	3	2								44.966		
172	2.0088						0	5	3								45.096		
173	1.9930						2	4	3								45.475		
174	1.9866						3	0	4								45.628		
175	1.9840						-2	1	6								45.691		
176	1.9836						0	0	7								45.701		
177	1.9693						3	3	2								46.052		
178	1.9673						0	4	5								46.103		
179	1.9645						0	3	6								46.173		
180	1.9558	1.9566	0	3	1	4C	3	1	4		46.370		46.389	.019	1.0				
181	1.9529						0	1	7								46.461		
182	1.9513						-1	5	3								46.502		
183	1.9508						-3	2	4								46.516		
184	1.9490	1.9492	0	-2	3	5C	-2	3	5	M	46.555		46.560	.005	1.0				
185	1.9420						-1	0	7								46.739		
186	1.9305	1.9315	0	1	5	3C	1	5	3	M	47.007		47.033	.026	1.0				
187	1.9289						2	0	6								47.075		
188	1.9261						-3	3	3								47.147		
189	1.9206						-1	3	6								47.291		
190	1.9198	1.9199	0	-1	4	5C	-1	4	5	M	47.309		47.310	.001	1.0				
191	1.9181						-2	5	0								47.355		
192	1.9131						-1	1	7								47.486		
193	1.9089						-3	0	5								47.598		
194	1.9077						-2	4	4								47.631		
195	1.9066						-2	5	1								47.658		
196	1.9006						2	1	6								47.818		
197	1.8960						-2	2	6								47.942		
198	1.8950						1	0	7								47.968		
199	1.8936						2	5	1								48.007		
200	1.8871						1	4	5								48.182		
201	1.8823						2	3	5								48.312		
202	1.8815						-3	1	5								48.335		
203	1.8815						1	3	6								48.336		

REFLECTION SUMMARY for ENTIRE PATTERN:
ESTIMATED RESOLUTION = .050 deg 2-Theta

THEORETICAL # of LINES = 203
THEORETICAL RESOLVABLE = 146
UNIQUE OBSERVED LINES = 48

TOTAL LINES INPUT= 48
NUMBER INDEXED= 48
NUMBER UNINDEXED= 0
NUMBER FLAGGED = 0

***** FOR INDEXED LINES *****

AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE = .001
with DIFF > +0.05(2-Theta) = 0

```

# with DIFF < -0.05(2-Theta) = 0

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = -.05

M(20) = 20.6 (DLIMIT = 3.3663, # POSSIBLE = 38)
X(20) = 0

F(30) = 40.6 (DELTA 2-Theta = .0119, # POSSIBLE = 62)

```

Anexo G Refinamiento de las constantes de celda para el solvente del metanol

JCPDS - ICDD ** Edit Aids PC-90 ** Revision pc 90/02/28

Numerical Analysis Run
+ with D-Spacing Generation

PARAMETERS as INPUT:

```

IJOB = 2          INCODN = 0          IBK = 0
IWHO = 0          IOUT = 2           IINPUT = 0
IFRMT = 0         ITHMX = 70         ICOL = 0
IXCD = 0          IXPDP = 0          IPHKL = 0
IDOLSQ = 0

```

*** MONOCLINIC *** ;6/ 2/17 18:40:10

```

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.
 7.5322 11.1586 13.8773          92.858          CELL 1
                                     4E A-          ESDS 2
P21/n      14C          4          1164.92        SG-I 3
P21/n      14C          4          1164.92        SG-F 4
O                                                  FLGS 5
metm.dat                                         NAME 6
T-2  1.00  .00  .00 / .00  1.00  .00 / .00  .00  1.00        MATX
1.00: .00  .00  1.00 / .00 -1.00 .00 / 1.00  .00  .00        MATX C
INV   .00  .00  1.00 / .00 -1.00 .00 / 1.00  .00  .00        MATX
 7.532 11.159 13.877 90.00 92.86 90.00 1164.92          C-IN
 7.532 11.159 13.877 90.00 92.86 90.00 1164.92          33 C-RD D
13.877 11.159 7.532 90.00 92.86 90.00 1.2436 .6750      C-CD E
56.734 124.514 192.579 .000 -5.212 .000                DOTM
 1.5406                                                  PDF1 F
                                     ;6/ 2/17 0 0 pc 90/02/28      HIST K
2-THETA(MAX)= 70.00 D(MIN)= 1.342982 LAMBDA =1.5406000
2 CONDITIONS for NON-EXTINCTION requested
H0L      H+L = 2n
OK0      K = 2n

```

<AUTHOR >		<PROGRAM>			OBS		CALC		DIFF		FINL		2Theta		WT
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT		
1	8.6918						0	1	1			10.169			
2	6.9300						0	0	2			12.764			
3	6.7544						-1	0	1			13.097			
4	6.4777						1	0	1			13.659			
5	6.2377						-1	1	0			14.187			
6	5.8871						0	1	2			15.037			
7	5.7783						-1	1	1			15.322			
8	5.6022						1	1	1			15.806			
9	5.5793						0	2	0			15.872			
10	5.1757						0	2	1			17.118			
11	4.7346						-1	1	2			18.727			
12	4.5437						1	1	2			19.521			
13	4.4813						-1	2	0			19.796			
14	4.3459						0	2	2			20.419			
15	4.3016						-1	2	1			20.632			
16	4.2686						0	1	3			20.793			
17	4.2274						1	2	1			20.998			

18	4.0274	-1	0	3	22.053
19	3.8522	1	0	3	23.070
20	3.8151	-1	2	2	23.297
21	3.7882	-1	1	3	23.465
22	3.7614	2	0	0	23.634
23	3.7131	1	2	2	23.946
24	3.6413	1	1	3	24.426
25	3.5924	0	3	1	24.763
26	3.5644	-2	1	0	24.962
27	3.5584	0	2	3	25.004
28	3.4921	-2	1	1	25.487
29	3.4650	0	0	4	25.689
30	3.4134	2	1	1	26.085
31	3.3772	-2	0	2	26.369
32	3.3342	1	3	0	26.715
33	3.3091	0	1	4	26.922
34	3.2773	0	3	2	27.188
35	3.2655	-1	2	3	27.288
36	3.2582	-1	3	1	27.351
37	3.2388	2	0	2	27.517
38	3.2324	-2	1	2	27.573
39	3.2256	1	3	1	27.633
40	3.1700	1	2	3	28.127
41	3.1188	-2	2	0	28.598
42	3.1105	2	1	2	28.677
43	3.0836	-1	1	4	28.932
44	3.0701	-2	2	1	29.062
45	3.0309	-1	3	2	29.447
46	3.0162	2	2	1	29.593
47	2.9790	1	3	2	29.972
48	2.9772	1	1	4	29.989
49	2.9435	0	2	4	30.341
50	2.8973	0	3	3	30.838
51	2.8891	-2	2	2	30.926
52	2.8889	-2	1	3	30.929
53	2.8011	2	2	2	31.924
54	2.7896	0	4	0	32.058
55	2.7814	-1	2	4	32.156
56	2.7597	2	1	3	32.416
57	2.7348	0	4	1	32.719
58	2.7325	-1	3	3	32.748
59	2.7026	1	2	4	33.120
60	2.6902	0	1	5	33.277
61	2.6758	1	3	3	33.462
62	2.6448	-2	3	0	33.866
63	2.6442	-1	0	5	33.874
64	2.6360	-2	2	3	33.982
65	2.6156	1	4	0	34.255
66	2.6148	-2	3	1	34.266
67	2.6143	-2	0	4	34.273
68	2.5878	0	4	2	34.634
69	2.5813	2	3	1	34.725
70	2.5784	-1	4	1	34.765
71	2.5729	-1	1	5	34.842
72	2.5622	1	4	1	34.993
73	2.5600	1	0	5	35.024
74	2.5453	-2	1	4	35.231
75	2.5368	2	2	3	35.354
76	2.5353	0	3	4	35.375
77	2.5003	-2	3	2	35.887
78	2.4951	1	1	5	35.964
79	2.4894	-3	0	1	36.050
80	2.4874	2	0	4	36.080
81	2.4825	0	2	5	36.154
82	2.4612	-1	4	2	36.477
83	2.4466	3	1	0	36.703
84	2.4463	3	0	1	36.708
85	2.4426	2	3	2	36.765

86	2.4332	1	4	2	36.912
87	2.4297	-3	1	1	36.968
88	2.4295	-1	3	4	36.970
89	2.4278	2	1	4	36.997
90	2.3895	3	1	1	37.612
91	2.3894	-1	2	5	37.614
92	2.3881	0	4	3	37.636
93	2.3765	1	3	4	37.827
94	2.3673	-2	2	4	37.979
95	2.3431	-3	1	2	38.386
96	2.3308	-2	3	3	38.597
97	2.3267	1	2	5	38.667
98	2.3100	0	0	6	38.958
99	2.2932	-1	4	3	39.254
100	2.2872	3	2	0	39.362
101	2.2734	-3	2	1	39.612
102	2.2726	3	1	2	39.626
103	2.2719	2	2	4	39.639
104	2.2620	0	1	6	39.819
105	2.2614	2	3	3	39.831
106	2.2594	1	4	3	39.867
107	2.2515	-3	0	3	40.014
108	2.2407	-2	4	0	40.215
109	2.2404	3	2	1	40.220
110	2.2401	-2	1	5	40.226
111	2.2227	0	3	5	40.555
112	2.2224	-2	4	1	40.560
113	2.2070	-3	1	3	40.856
114	2.2033	0	5	1	40.926
115	2.2020	-3	2	2	40.953
116	2.2017	2	4	1	40.959
117	2.1960	-1	1	6	41.069
118	2.1729	0	4	4	41.525
119	2.1592	3	0	3	41.801
120	2.1551	-1	3	5	41.885
121	2.1508	-2	4	2	41.973
122	2.1432	3	2	2	42.129
123	2.1397	2	1	5	42.200
124	2.1396	1	5	0	42.204
125	2.1388	-2	3	4	42.219
126	2.1376	1	1	6	42.243
127	2.1343	0	2	6	42.313
128	2.1243	0	5	2	42.522
129	2.1199	3	1	3	42.614
130	2.1190	-1	5	1	42.632
131	2.1158	-2	2	5	42.701
132	2.1137	2	4	2	42.745
133	2.1100	1	5	1	42.824
134	2.1088	1	3	5	42.850
135	2.1052	-1	4	4	42.926
136	2.0879	-3	2	3	43.300
137	2.0792	-3	3	0	43.490
138	2.0786	-1	2	6	43.504
139	2.0704	1	4	4	43.684
140	2.0688	-3	3	1	43.720
141	2.0677	2	3	4	43.745
142	2.0526	-1	5	2	44.084
143	2.0460	-3	1	4	44.232
144	2.0439	3	3	1	44.282
145	2.0400	-2	4	3	44.370
146	2.0362	1	5	2	44.457
147	2.0307	2	2	5	44.585
148	2.0289	1	2	6	44.626
149	2.0146	-3	3	2	44.960
150	2.0137	-2	0	6	44.980
151	2.0137	3	2	3	44.981
152	2.0095	0	5	3	45.079
153	1.9930	2	4	3	45.475

154	1.9817	-2	1	6	45.748
155	1.9692	3	3	2	46.054
156	1.9663	0	4	5	46.127
157	1.9624	0	3	6	46.225
158	1.9543	3	1	4	46.427
159	1.9521	-1	5	3	46.483
160	1.9501	-3	2	4	46.534
161	1.9496	0	1	7	46.546
162	1.9480	-2	3	5	46.587
163	1.9387	-1	0	7	46.822
164	1.9311	1	5	3	47.019
165	1.9261	-3	3	3	47.147
166	1.9261	2	0	6	47.148
167	1.9193	2	5	0	47.324
168	1.9191	-1	4	5	47.330
169	1.9188	-1	3	6	47.338
170	1.9101	-1	1	7	47.566
171	1.9078	-2	5	1	47.628
172	1.9076	-2	4	4	47.634
173	1.9075	-3	0	5	47.634
174	1.8980	2	1	6	47.888
175	1.8946	2	5	1	47.979
176	1.8941	-2	2	6	47.993
177	1.8917	1	0	7	48.058
178	1.8861	1	4	5	48.208
179	1.8809	2	3	5	48.352
180	1.8807	4	0	0	48.357
181	1.8803	-3	1	5	48.369
182	1.8795	1	3	6	48.391
183	1.8762	0	5	4	48.480
184	1.8701	3	2	4	48.647
185	1.8674	3	3	3	48.724
186	1.8660	0	2	7	48.763
187	1.8651	1	1	7	48.788
188	1.8649	3	4	0	48.793
189	1.8619	-2	5	2	48.877
190	1.8598	0	6	0	48.937
191	1.8574	-3	4	1	49.004
192	1.8566	2	4	4	49.027
193	1.8546	-4	1	0	49.084
194	1.8502	-4	1	1	49.208
195	1.8432	0	6	1	49.405
196	1.8393	3	4	1	49.519
197	1.8384	-4	0	2	49.544
198	1.8377	2	5	2	49.564
199	1.8321	-1	5	4	49.725
200	1.8313	-1	2	7	49.748
201	1.8264	4	1	1	49.891
202	1.8206	2	2	6	50.060
203	1.8178	-3	4	2	50.142
204	1.8163	-3	3	4	50.188
205	1.8151	3	0	5	50.222
206	1.8139	-4	1	2	50.258
207	1.8090	1	5	4	50.403
208	1.8054	1	6	0	50.512
209	1.8050	-3	2	5	50.525
210	1.7962	0	6	2	50.789
211	1.7930	-1	6	1	50.885
212	1.7926	4	0	2	50.898
213	1.7916	3	1	5	50.929
214	1.7915	1	2	7	50.931
215	1.7886	-2	5	3	51.019
216	1.7876	1	6	1	51.052
217	1.7843	3	4	2	51.152
218	1.7822	-4	2	0	51.218
219	1.7792	0	4	6	51.310
220	1.7783	-4	2	1	51.338
221	1.7709	-2	3	6	51.569

222	1.7699	4	1	2	51.599
223	1.7684	-2	4	5	51.645
224	1.7667	-2	1	7	51.700
225	1.7572	4	2	1	52.001
226	1.7567	2	5	3	52.016
227	1.7522	-1	6	2	52.158
228	1.7520	-3	4	3	52.164
229	1.7512	3	3	4	52.191
230	1.7511	-4	1	3	52.195
231	1.7478	0	3	7	52.301
232	1.7465	-1	4	6	52.342
233	1.7460	-4	2	2	52.357
234	1.7420	1	6	2	52.487
235	1.7384	0	5	5	52.606
236	1.7325	0	0	8	52.798
237	1.7261	3	2	5	53.009
238	1.7252	0	6	3	53.038
239	1.7220	-3	1	6	53.146
240	1.7192	-1	3	7	53.238
241	1.7178	2	4	5	53.285
242	1.7167	1	4	6	53.321
243	1.7120	0	1	8	53.480
244	1.7104	2	3	6	53.535
245	1.7075	3	4	3	53.632
246	1.7067	4	2	2	53.660
247	1.7055	-1	5	5	53.701
248	1.7038	-2	2	7	53.759
249	1.6974	-2	5	4	53.978
250	1.6973	-3	3	5	53.979
251	1.6972	2	1	7	53.985
252	1.6925	4	1	3	54.145
253	1.6898	-4	2	3	54.240
254	1.6886	-4	0	4	54.281
255	1.6884	-1	6	3	54.287
256	1.6874	-1	1	8	54.323
257	1.6862	1	3	7	54.366
258	1.6822	1	5	5	54.504
259	1.6784	-4	3	0	54.640
260	1.6751	-4	3	1	54.755
261	1.6748	1	6	3	54.766
262	1.6696	-4	1	4	54.951
263	1.6682	-3	4	4	55.001
264	1.6671	2	6	0	55.039
265	1.6671	3	5	0	55.040
266	1.6636	-3	2	6	55.167
267	1.6617	-3	5	1	55.234
268	1.6611	2	5	4	55.255
269	1.6595	-2	6	1	55.312
270	1.6574	4	3	1	55.390
271	1.6546	0	2	8	55.493
272	1.6518	1	1	8	55.594
273	1.6509	2	6	1	55.628
274	1.6487	3	5	1	55.707
275	1.6481	-4	3	2	55.731
276	1.6412	2	2	7	55.985
277	1.6403	3	1	6	56.019
278	1.6387	0	6	4	56.079
279	1.6370	4	2	3	56.141
280	1.6332	-3	5	2	56.282
281	1.6328	-2	4	6	56.299
282	1.6323	-1	2	8	56.315
283	1.6313	3	3	5	56.356
284	1.6291	-2	6	2	56.438
285	1.6194	4	0	4	56.805
286	1.6173	3	4	4	56.885
287	1.6162	-4	2	4	56.929
288	1.6148	4	3	2	56.981
289	1.6146	0	4	7	56.989

290	1.6128	2	6	2	57.060
291	1.6124	-2	3	7	57.076
292	1.6090	-1	6	4	57.206
293	1.6088	3	5	2	57.215
294	1.6050	0	5	6	57.362
295	1.6043	-2	0	8	57.390
296	1.6026	4	1	4	57.455
297	1.6005	-4	3	3	57.539
298	1.6000	1	2	8	57.557
299	1.5971	-2	5	5	57.672
300	1.5933	1	6	4	57.823
301	1.5931	-3	0	7	57.832
302	1.5920	-1	4	7	57.874
303	1.5896	3	2	6	57.972
304	1.5880	-2	1	8	58.036
305	1.5850	-3	5	3	58.155
306	1.5850	2	4	6	58.156
307	1.5836	0	7	1	58.210
308	1.5809	-1	5	6	58.320
309	1.5793	-2	6	3	58.384
310	1.5782	-3	3	6	58.430
311	1.5777	-4	1	5	58.452
312	1.5771	-3	1	7	58.475
313	1.5746	-3	4	5	58.576
314	1.5705	0	3	8	58.745
315	1.5657	1	4	7	58.943
316	1.5595	2	5	5	59.199
317	1.5595	-1	7	0	59.202
318	1.5594	-4	4	0	59.203
319	1.5590	2	3	7	59.219
320	1.5587	1	5	6	59.232
321	1.5572	2	6	3	59.296
322	1.5568	-4	4	1	59.312
323	1.5554	4	3	3	59.370
324	1.5552	4	2	4	59.379
325	1.5535	0	7	2	59.451
326	1.5518	3	5	3	59.523
327	1.5515	-1	7	1	59.537
328	1.5514	-1	3	8	59.538
329	1.5479	1	7	1	59.688
330	1.5446	2	0	8	59.828
331	1.5444	0	6	5	59.838
332	1.5426	4	4	1	59.915
333	1.5418	-2	2	8	59.948
334	1.5376	-4	3	4	60.130
335	1.5350	-4	4	2	60.240
336	1.5324	-4	2	5	60.355
337	1.5319	-3	2	7	60.377
338	1.5300	2	1	8	60.458
339	1.5255	0	1	9	60.654
340	1.5248	-1	7	2	60.687
341	1.5237	-1	0	9	60.734
342	1.5236	1	3	8	60.738
343	1.5221	-3	5	4	60.805
344	1.5214	3	4	5	60.836
345	1.5212	-1	6	5	60.846
346	1.5181	1	7	2	60.985
347	1.5176	3	0	7	61.005
348	1.5154	-2	6	4	61.102
349	1.5146	3	3	6	61.140
350	1.5097	-1	1	9	61.358
351	1.5081	4	4	2	61.432
352	1.5075	4	1	5	61.457
353	1.5069	0	7	3	61.485
354	1.5061	-2	4	7	61.522
355	1.5046	1	6	5	61.588
356	1.5038	-5	0	1	61.624
357	1.5038	3	1	7	61.627

358	1.4964	-4	4	3	61.965
359	1.4954	-4	0	6	62.009
360	1.4951	-2	5	6	62.026
361	1.4941	1	0	9	62.068
362	1.4938	-3	6	0	62.085
363	1.4911	-5	1	0	62.210
364	1.4904	-5	1	1	62.243
365	1.4899	-3	6	1	62.264
366	1.4895	2	6	4	62.284
367	1.4886	2	2	8	62.324
368	1.4878	5	0	1	62.360
369	1.4848	4	3	4	62.503
370	1.4845	0	2	9	62.517
371	1.4832	3	5	4	62.578
372	1.4822	-1	7	3	62.624
373	1.4822	-4	1	6	62.626
374	1.4811	0	5	7	62.676
375	1.4809	1	1	9	62.684
376	1.4805	3	6	1	62.704
377	1.4781	-3	4	6	62.818
378	1.4748	5	1	1	62.975
379	1.4731	-2	3	8	63.055
380	1.4729	1	7	3	63.063
381	1.4728	-5	1	2	63.072
382	1.4718	0	4	8	63.119
383	1.4699	-1	2	9	63.209
384	1.4693	-3	6	2	63.239
385	1.4679	4	2	5	63.306
386	1.4677	2	7	0	63.313
387	1.4649	-4	3	5	63.451
388	1.4644	-3	3	7	63.472
389	1.4644	3	2	7	63.473
390	1.4636	-1	5	7	63.513
391	1.4625	-2	7	1	63.564
392	1.4623	2	4	7	63.574
393	1.4594	4	4	3	63.719
394	1.4581	2	5	6	63.779
395	1.4566	2	7	1	63.854
396	1.4561	-1	4	8	63.880
397	1.4527	5	2	0	64.047
398	1.4521	-5	0	3	64.075
399	1.4520	-5	2	1	64.079
400	1.4514	3	6	2	64.110
401	1.4500	-3	5	5	64.177
402	1.4486	0	6	6	64.247
403	1.4482	0	7	4	64.269
404	1.4475	-3	1	8	64.303
405	1.4446	-4	4	4	64.449
406	1.4444	-4	2	6	64.456
407	1.4433	1	2	9	64.513
408	1.4431	5	1	2	64.521
409	1.4430	1	5	7	64.525
410	1.4428	-2	6	5	64.537
411	1.4416	-2	7	2	64.600
412	1.4400	-5	1	3	64.681
413	1.4387	-2	1	9	64.746
414	1.4381	-4	5	0	64.772
415	1.4376	5	2	1	64.799
416	1.4361	-4	5	1	64.876
417	1.4357	-5	2	2	64.895
418	1.4339	-3	6	3	64.990
419	1.4330	1	4	8	65.033
420	1.4308	-1	6	6	65.144
421	1.4302	2	7	2	65.174
422	1.4276	-1	7	4	65.309
423	1.4265	2	3	8	65.366
424	1.4255	3	4	6	65.420
425	1.4249	4	5	1	65.449

426	1.4241	4	0	6	65.490
427	1.4229	0	3	9	65.554
428	1.4189	-4	5	2	65.758
429	1.4166	1	7	4	65.881
430	1.4149	2	6	5	65.970
431	1.4143	1	6	6	66.001
432	1.4127	4	1	6	66.089
433	1.4123	-3	2	8	66.107
434	1.4101	5	0	3	66.225
435	1.4100	-1	3	9	66.229
436	1.4091	3	6	3	66.275
437	1.4082	5	2	2	66.323
438	1.4082	4	3	5	66.324
439	1.4082	3	5	5	66.326
440	1.4067	-2	7	3	66.402
441	1.4053	-5	2	3	66.480
442	1.4052	3	3	7	66.487
443	1.4041	-2	2	9	66.544
444	1.4005	4	4	4	66.734
445	1.3989	5	1	3	66.821
446	1.3976	4	5	2	66.894
447	1.3960	-2	5	7	66.981
448	1.3949	-5	1	4	67.040
449	1.3948	0	8	0	67.044
450	1.3948	5	3	0	67.046
451	1.3942	-5	3	1	67.078
452	1.3910	2	7	3	67.250
453	1.3907	-2	4	8	67.268
454	1.3900	2	1	9	67.308
455	1.3883	-4	5	3	67.403
456	1.3880	-4	1	7	67.416
457	1.3878	0	8	1	67.428
458	1.3875	-4	3	6	67.446
459	1.3868	-3	6	4	67.484
460	1.3865	1	3	9	67.502
461	1.3860	0	0	10	67.528
462	1.3838	-4	4	5	67.651
463	1.3834	-3	4	7	67.672
464	1.3825	3	1	8	67.720
465	1.3819	0	7	5	67.756
466	1.3814	5	3	1	67.782
467	1.3799	4	2	6	67.869
468	1.3798	-5	3	2	67.875
469	1.3754	0	1	10	68.117
470	1.3736	-3	5	6	68.220
471	1.3715	1	8	0	68.342
472	1.3685	0	5	8	68.509
473	1.3674	0	8	2	68.573
474	1.3671	5	2	3	68.591
475	1.3662	-2	6	6	68.639
476	1.3660	-1	8	1	68.653
477	1.3652	-1	7	5	68.700
478	1.3650	-1	1	10	68.710
479	1.3636	1	8	1	68.793
480	1.3633	-5	2	4	68.808
481	1.3610	-2	7	4	68.940
482	1.3609	2	5	7	68.945
483	1.3589	-3	3	8	69.061
484	1.3587	2	2	9	69.073
485	1.3585	4	5	3	69.084
486	1.3572	3	6	4	69.163
487	1.3569	-4	2	7	69.179
488	1.3559	-1	5	8	69.239
489	1.3556	0	6	7	69.256
490	1.3553	5	3	2	69.272
491	1.3532	1	7	5	69.396
492	1.3527	-5	3	3	69.426
493	1.3518	3	2	8	69.479

494	1.3516	-2	3	9	69.489
495	1.3513	2	4	8	69.506
496	1.3509	-5	0	5	69.531
497	1.3482	0	4	9	69.689
498	1.3477	-1	8	2	69.719
499	1.3466	-4	5	4	69.785
500	1.3457	5	1	4	69.837
501	1.3453	3	7	0	69.863
502	1.3451	0	2	10	69.872
503	1.3430	1	8	2	69.997

REFLECTION SUMMARY for ENTIRE PATTERN:

ESTIMATED RESOLUTION = .050 deg 2-Theta

THEORETICAL # of LINES = 188
 THEORETICAL RESOLVABLE = 126
 UNIQUE OBSERVED LINES = 21

TOTAL LINES INPUT= 21
 NUMBER INDEXED= 21
 NUMBER UNINDEXED= 0
 NUMBER FLAGGED = 0

***** FOR INDEXED LINES *****

AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE = -.007
 # with DIFF > +0.05(2-Theta) = 0
 # with DIFF < -0.05(2-Theta) = 0

C/SIGMA (NON-RANDOM ERROR TEST) = .95

M(20) = 5.4 (DLIMIT = 2.3307, # POSSIBLE = 164)
 X(20) = 0

** WARNING ==>

M(20) < 10 indicates that the CELL is SUSPECT ****

F(21) = 8.0 (DELTA 2-Theta = .0146, # POSSIBLE = 180)