

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

**INFLUENCIA DE LA FORMA CRISTALINA DE LOS MEDICAMENTOS DE
OMEPRAZOL EN LA SALUD PÚBLICA**

**MELISSA FERNANDA GONZÁLEZ CÁRDENAS
MITZI JOANA BARROS GUERRA**

**UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS
DIVISION DE INGENIERIAS Y ARQUITECTURA
FACULTAD DE QUÍMICA AMBIENTAL
BUCARAMANGA
2015**

**INFLUENCIA DE LA FORMA CRISTALINA DE LOS MEDICAMENTOS DE
OMEPRAZOL EN LA SALUD PÚBLICA**

**MELISSA FERNANDA GONZÁLEZ CÁRDENAS
MITZI JOANA BARROS GUERRA**

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***

**UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS
DIVISION DE INGENIERIAS Y ARQUITECTURA
FACULTAD DE QUÍMICA AMBIENTAL
BUCARAMANGA
2015**

Nota de aceptación

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Ciudad, y fecha (día, mes y año)

DEDICATORIA

A Dios y a la Virgen por haberme guiado e iluminado en todo momento, porque gracias a ellos tuve la paciencia y la oportunidad de hacer realidad este sueño.

A mi padre José Antonio González Villamizar, Rudy Quintero, por su esfuerzo, dedicación, cariño y apoyo incondicional para culminar con satisfacción este proyecto de mi vida tan importante.

A mis hermanos Camilo, Daniel y Andrea, quienes día a día me brindan su apoyo.

A mi compañera de proyecto, Mitzi Barros y familia, por ese apoyo, paciencia y esfuerzo para lograr tan anhelada meta.

Melissa González Cárdenas

DEDICATORIA

A Dios por darme la fortaleza, paciencia y fe para realizar este proyecto y culminar exitosamente mis estudios profesionales.

A mi madre LIBRADA por creer en mí, regalarme su comprensión y ser el mejor ejemplo de una mujer emprendedora, luchadora y capaz de salir adelante.

A mi padre LUIS ALFONSO por ser mi horizonte y enseñarme cada día la importancia de la responsabilidad y excelencia de una persona intachable.

A mi hermano JOAN por su apoyo y regalarme sonrisas a cada momento.

A mi amiga y compañera MELISSA por su incansable lucha en realizar este proyecto.

Mitzí J. Barros Guerra

AGRADECIMIENTOS

A Dios quien nos regala la oportunidad de vivir cada día, llenándonos de las mejores y más lindas bendiciones.

Al Doctor Hernando Alberto Camargo García quien con sus conocimientos, experiencias y su disposición nos apoyó y orientó para lograr este proyecto.

Al Doctor José Antonio Henao Martínez por su codirección en el trabajo y por sus enseñanzas sobre la técnica de Difracción de Rayos-X.

A los profesores Ciro Eduardo Roza Correa y José Hernando Quintana por sus valiosos aportes y evaluación de este proyecto de investigación.

A los miembros 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.

A los miembros del Laboratorio de Difracción de Rayos-X de la Universidad Industrial de Santander sede Parque Tecnológico de Guatiguará, por su colaboración en los análisis cristalográficos 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.

A todas las personas que colaboraron y apoyaron esta idea de investigación, en especial a nuestros amigos Luisa Fernanda Suarez y Cristian Camilo Rosas Rueda.

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN.....	20
1. INFLUENCIA DE LA FORMA CRISTALINA DE LOS MEDICAMENTOS DE OMEPRAZOL EN LA SALUD PÚBLICA	21
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
1.2 JUSTIFICACIÓN	23
1.3 OBJETIVOS	24
1.3.1 OBJETIVO GENERAL	24
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
2. MARCO REFERENCIAL	25
2.1 MARCO TEÓRICO	25
2.1.1 Polimorfismo	25
2.1.2 Cristalografía	27
2.1.3 Difracción de Rayos-X	30
2.1.4 Omeprazol	33
2.2 MARCO DE ANTECEDENTES.....	37
3. DISEÑO METODOLÓGICO	40
3.1 CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DEL PRINCIPIO ACTIVO DE CADA UNA DE LAS PRESENTACIONES DE OMEPRAZOL	40
3.1.1 Análisis por Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas.	40
3.2 ANÁLISIS CUALITATIVO DE DIVERSAS PRESENTACIONES SÓLIDAS DE OMEPRAZOL	41
3.2.1 Análisis comparativo de las formas cristalinas del omeprazol	41
3.3 PROCESO DE CRISTALIZACIÓN Y PURIFICACIÓN	42
3.3.1 Búsqueda de formas polimórficas del omeprazol	42
3.4 EVALUACIÓN DE LAS REPERCUSIONES Y CONSECUENCIAS POR EL USO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN LA SALUD HUMANA	42
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	43
4.1 CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DEL PRINCIPIO ACTIVO DE CADA UNA DE LAS PRESENTACIONES DE OMEPRAZOL	43
4.2 ANÁLISIS CUALITATIVO DE DIVERSAS PRESENTACIONES SÓLIDAS DE OMEPRAZOL	45
4.2.1 Análisis comparativo de las formas cristalinas presente en los Laboratorios farmacéuticos estudiados de omeprazol	49
4.3 PROCESO DE CRISTALIZACIÓN Y PURIFICACIÓN	53
4.4 EVALUACIÓN DE LAS REPERCUSIONES Y CONSECUENCIAS POR EL USO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN LA SALUD HUMANA	63
4.4.1 Generalidades de la encuesta “Opinión sobre el uso de medicamentos genéricos”	63
4.4.2 Características de la población participante de la encuesta	63
4.4.3 Resultados y análisis de las encuestas	63
5. CONCLUSIONES	67

6.	DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS	68
7.	CRONOGRAMA DE TRABAJO	70
8.	PRESUPUESTO	71
	BIBLIOGRAFÍA	72
	ANEXOS	76

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Clases de simetría en los sistemas cristalinos.	29
Cuadro 2. Parámetros de la celda unidad de la Forma cristalina A, B, y C de omeprazol.	43
Cuadro 3. Resultados obtenidos del indexado del principio activo.	44
Cuadro 4. Comparación de los valores de 2 Theta (2θ) de los perfiles de Laboratorios 1, 2, 3, 4, 5, y 6.	50
Cuadro 5. Identificación de las constantes de la celda unidad del perfil de difracción del Laboratorio 5.	51
Cuadro 6. Bandas principales del espectro de Infrarrojo de omeprazol.	55
Cuadro 7. Valores de absorbancia de las diferentes concentraciones de sodio. ...	57
Cuadro 8. Picos más destacados del espectro FT-IR experimental omeprazol sódico.	59
Cuadro 9. Comparación de las características cristalográficas de la sal sódica experimental y teóricas.	61
Cuadro 10. Presupuesto global del proyecto por fuentes de financiación.	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Formas polimórficas de la carbamazepina.	26
Figura 2. Determinación por CDB de polimorfos de carbamazepina.	27
Figura 3. Las 14 redes o celdillas de Bravais.	29
Figura 4. Ley de Bragg.	30
Figura 5. Estructura molecular de 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil] metil] sulfinil]-1H-bencimidazol.	33
Figura 6. Estructura química del enantiómero (S)-omeprazol.	34
Figura 7. Vías de metabolismo del omeprazol.	35
Figura 8. Difractogramas de DRX de la forma A, B y C de omeprazol.	43
Figura 9. Perfil de DRX del principio activo omeprazol.	44
Figura 10. Superposición de los perfiles de DRX de Laboratorios estudiados.	45
Figura 11. Vista intervalo 2Theta de 4,0 – 29,0 de la superposición de los perfiles de difracción.	46
Figura 12. Identificación de las fases cristalinas en el perfil de difracción del Laboratorio 1.	47
Figura 13. Estructura química de la sacarosa.	48
Figura 14. Estructura química de silicato de magnesio hidratado (Talco).	48
Figura 15. Comparación de termogramas obtenidos por CDB del Laboratorio 1 y Laboratorio 3.	53
Figura 16. Sólido coloreado obtenido por recristalización de OPZ en etanol.	53
Figura 17. Espectro FT-IR obtenido experimental por recristalización de OPZ en etanol.	54
Figura 18. Espectro FT-IR obtenido de la literatura de omeprazol puro.	55
Figura 19. Curva de calibración para la determinación de sodio en el compuesto de omeprazol obtenida por AAS.	57
Figura 20. Espectro FT-IR obtenido experimental por recristalización de OPZ en NaOH.	58
Figura 21. Espectro FT-IR obtenido de la literatura de la sal sódica de OPZ.	59
Figura 22. Espectro DRX obtenido experimentalmente por recristalización de OPZ en NaOH.	60
Figura 23. Espectro de DRX obtenido de la literatura de la sal sódica de OPZ Forma A (superior) y Forma B (inferior).	60
Figura 24. Termograma obtenido por CDB para la sal de sodio de omeprazol. ...	62
Figura 25. Resultado pregunta No. 1 de encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.	64
Figura 26. Resultado pregunta No. 2 de encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.	64
Figura 27. Resultado pregunta No. 3 de encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.	65
Figura 28. Resultado pregunta No. 4 de encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.	65

Figura 29. Resultado pregunta No. 5 de encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.	66
---	----

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Entrada y salida de datos del proceso de indexado mediante el programa DICVOL04.....	76
Anexo B. Refinamiento de las constantes de celda para la forma cristalina A de OPZ (NBS*AIDS83).	82
Anexo C. Refinamiento de las constantes de celda para la forma B del OPZ (NBS*AIDS83).....	91
Anexo D. Refinamiento de las constantes de celda para la forma 1C del OPZ (NBS*AIDS83).....	101
Anexo E. Refinamiento de las constantes de celda para la forma 2C del OPZ (NBS*AIDS83).....	110
Anexo F. Graficas obtenidas mediante el programa Search-Match de los Laboratorios 2, 3, 4, 5 y 6 de omeprazol.	120
Anexo G. Encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.	125

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia
OPZ	Omeprazol
IR	Espectroscopía Infrarroja
DRX	Difracción de Rayos-X
ERGE	Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico
CDB	Calorimetría Diferencial de Barrido
CONPES	Consejo Nacional de Política Económica y Social
OMS	Organización Mundial de la Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
FORAM	Formato de Reporte de Eventos Adversos a Medicamentos
FWHM	Full Width at Half Maximum
PMMA	Polimetilmetacrilato
CMS	Crystallographica Search-Match
ICCD	Centro Internacional para la Difracción de Datos
DCS	Differential Scanning Calorimetry
AAS	Espectroscopia de absorción atómica

GLOSARIO

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 acción.¹

CELDA UNIDAD: Es la unidad estructural más pequeña y que por empaquetamiento al azar, se construye el sólido total. La celda unidad está constituida por un paralelepípedo con aristas de longitud a , b , y c , y ángulos α , β y γ .²

EFFECTO SECUNDARIO: Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primario de un medicamentos, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción.³

ENANTIÓMEROS: Los enantiómeros son los isómeros ópticos que son imágenes especulares que no se pueden superponer.⁴

ENFERMEDAD DE REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE): La ERGE consiste en el movimiento de contenido gástrico y/o duodenal hacia el esófago en ausencia de vomito o eructo. Es un fenómeno fisiológico que ocurre después de las comidas y durante un breve espacio de tiempo.⁵

ESOFAGITIS: Es un proceso inflamatorio agudo o crónico, con lesión anatópática, de cualquier etiología, que afecta a la mucosa esofágica. Cuando es causada por la ERGE se denomina esofagitis por reflujo o péptica.⁶

EXCIPIENTE: Es aquella sustancia no activa e inerte, que se añade a los fármacos para servirles de vehículo. Los excipientes se emplean con el fin de posibilitar la preparación y estabilidad de estos, los cuales permiten la administración del fármaco en dosis (pastillas, comprimidos y sustancias líquidas).⁷

FÁRMACO: Se define como toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo.⁸

FARMACODINAMICA: Estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos y de sus mecanismos de acción.⁸

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 corporales.⁸

FARMACOVIGILANCIA: Es la ciencia y el 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 vacunas.⁹

HELICOBACTER PYLORI: Es una bacteria perteneciente a la clase *Epsilon* Proteobacteria, que posee la capacidad de poder persistir dentro del ambiente extremadamente ácido del estómago, una barrera efectiva para impedir la colonización gástrica por la mayoría de las especies bacterianas.¹⁰

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 bioequivalencia.¹¹

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 aunque también cumple para las formas polimórficas, que aporta datos propios de seguridad y eficacia terapéutica del principio activo.¹¹

MEZCLA RACÉMICA: Es llamada también una mezcla 50/50 de enantiómeros. Los dos componentes hacen girar la luz polarizada en un plano por igual pero en sentidos opuestos, una mezcla racémica es ópticamente inactiva, es decir no hace girar la luz polarizada en un plano.⁴

POLIMORFISMO: Es la capacidad en que un compuesto presenta una distribución de todos sus átomos en una red cristalina diferente.¹²

POLIMORFO: Los polimorfos son cristales en el que un compuesto químico toma diferentes arreglos moleculares.¹²

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 salud.¹³

ÚLCERAS DUODENALES: Son erosiones inflamatorias de la mucosa duodenal. La mayoría ocurre en la pared posterior de la porción superior del duodeno, tres centímetros en el interior del píloro.¹⁴

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 concentración.¹⁵

RESUMEN

Los principios activos presentes en los medicamentos pueden tener diversos arreglos cristalinos llamados polimorfos, los cuales tienen propiedades farmacológicas diferentes entre ellos. El control del polimorfismo es de vital importancia debido a que el suministro de una forma cristalina inadecuada conlleva a problemas de salud al ser humano, debido a la toxicidad o la inactividad del fármaco. Es por esta razón, que en la industria farmacéutica se debe controlar, entre otras cosas, el proceso de cristalización del principio activo junto con las variables que esto implica (temperatura, solvente, agitación, etc.). La industria de los medicamentos genéricos ha incursionado en el mercado mundial, logrando un alto consumo a bajo precio pero a costo de la salud del ser humano, debido principalmente al aumento de los efectos secundarios y colaterales que provoca suministrar una prescripción inadecuada.¹⁶

A raíz de ellos, existen afectaciones graves a la salud pública, debido a que estos medicamentos no presentan la misma garantía que los originales (patentados) siendo la población de los estratos sociales más bajos los más afectados por el consumo de dichos genéricos debido a la poca o nula posibilidad de acceder a los medicamentos originales. Es por esta razón que se pretende realizar un estudio cristalográfico comparativo de seis marcas de omeprazol genérico, con el propósito de identificar la forma cristalina de cada principio activo, sus excipientes y la incidencia en la salud pública del consumo de medicamentos de baja calidad. La metodología empleada se basa en la técnica de Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas, en conjunto con programas de análisis implementados por este método.

PALABRAS CLAVES: biodisponibilidad, cristalografía, omeprazol, polimorfismo farmacéutico, principio activo, salud pública.

ABSTRACT

The active ingredient of drugs can have different crystalline forms called polymorphs which have different pharmacological properties between them. The control of the polymorphism is vital importance because the supply of a forms crystalline inadequate carries to problems of human's health, because to the toxicity or the stagnation of the medicament. It is for this reason, which in the pharmaceutical industry must controlled the process of crystallization of the active ingredient and the variables that this implies (temperature, solvent, agitation, etc.). The generic's industry has penetrated on the world market, when achieving a high place but affecting human's health , because principally to the increase of collateral effects that it provokes to supply a inadequate prescription.

For this, serious affectations exist to the public health, because these medicines do not present the same guarantee that original (patented) where the population of the lowest social stratum are most affected by the consumption of generic sayings due to small or void possibility of ability of buy the original medicines. It is for this reason that it intends to conduct a comparative crystallographic study of six brands of generic omeprazole, with the purpose of identifying the crystalline form of each active ingredient, excipients and the impact on public health of consuming low quality medicines. The methodology is based on the technique of X-ray diffraction of polycrystalline samples, in conjunction with analysis programs implemented by this method.

KEYWORDS: bioavailability, crystallography, omeprazole, pharmaceutical polymorphism, active, public health.

INTRODUCCIÓN

El polimorfismo hace referencia a la capacidad que tiene los principios activos de adoptar diferentes configuraciones espaciales, y, a cada configuración del mismo compuesto se le denomina polimorfo. Los fármacos pueden llegar a presentar dos o más polimorfos, los cuales son estructuras químicamente idénticas pero que pueden diferir principalmente en su biodisponibilidad, ocasionando daños en la salud humana. El polimorfismo afecta al mundo de la industria farmacéutica por sus consecuencias farmacocinéticas y farmacodinámicas donde se genera un sinnúmero de importantes patentes y conflictos derivados de este fenómeno. Por ello, el estudio estructural de los principios activos y los excipientes que componen el medicamento tanto original como genérico, permite identificar y comparar características físicas, químicas y biológicas, que asemejen o difieran en ambos casos.

En esta investigación se plantea la necesidad de realizar un estudio estructural comparativo por medio de Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas del omeprazol, medicamento que se distribuye en el área metropolitana de Bucaramanga en diversas presentaciones genéricas comercializadas por diferentes laboratorios farmacéuticos. Bajo esta técnica se pretende comparar cada genérico con el fin de determinar la influencia de la forma cristalina de los fármacos en la salud pública mediante sondeo de opiniones de especialistas en el tema. Esto se lleva a cabo mediante análisis estructural del principio activo patentado y de los excipientes que constituyen cada presentación de omeprazol y finalmente, hacer un estudio preliminar en la búsqueda de nuevos polimorfo del medicamento aplicando un proceso de recristalización bajo el método de evaporación de solvente con variaciones de temperatura y solvente.

1. INFLUENCIA DE LA FORMA CRISTALINA DE LOS MEDICAMENTOS DE OMEPRAZOL EN LA SALUD PÚBLICA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) es un reflujo ácido-estomacal que afecta entre el 15% y el 20% de la población en general, aunque solo en el 10% de ellos, los síntomas provocan un deterioro significativo en su calidad de vida.¹⁷

Actualmente en el mercado existe un sin número de medicamentos especializados o no para controlar dicha enfermedad. Uno de ellos, de alto interés y consumo es el omeprazol, distribuido de forma libre en el mercado nacional por diversos laboratorios, tanto en su forma comercial como en formas genéricas.¹⁸

En los estudios de farmacovigilancia, el Omeprazol se ha identificado como un medicamento que presenta efectos secundarios muy frecuentes provenientes de su principio activo. Cefalea, rash cutáneo y diarrea son secuelas que produce el repetitivo uso del medicamento. En varios países se han notificado casos de confusión y leucopenia. Sin embargo, el medicamento sigue como objeto de estudio por las posibilidades de contraer tumores carcinoides por efecto de esta terapia prolongada.¹⁹

Según el Consejo Nacional de Política Económica y Social (CONPES), el problema central de la industria farmacéutica radica en el acceso inequitativo de los medicamentos a la población y la calidad de la atención. Esto va de la mano con la inadecuada manipulación de los medicamentos, las dificultades de disponibilidad, el insuficiente suministro de medicamentos y el escaso sistema de vigilancia. Precisamente en éste último ítem se aprecia que no se tiene un control riguroso sobre la distribución de medicamentos, y por lo tanto no se tiene control suficiente sobre las formulaciones genéricas.²⁰

La industria farmacéutica hace una gran inversión en tiempo y dinero para buscar un nuevo compuesto biológicamente activo que pueda ser empleado como fármaco, el cual ha cumplido previamente con una serie de etapas de aprobación *in vitro* e *in vivo* antes de ser incluido en el mercado. Estos nuevos compuestos bioactivos quedan protegidos bajo una patente, lo que le proporciona a la empresa creadora la exclusividad de su distribución en el mercado por un periodo de 20 años.¹ Las industrias genéricas al finalizar este periodo reproducen a bajos costos un fármaco con propiedades semejantes y en un principio bioequivalente. Sin embargo, el control de las formas cristalinas de los principios activos, llamado polimorfismo, y el uso adecuado de los excipientes hace que dichos medicamentos genéricos no presenten la misma efectividad que los originales debido a que se pueden producir efectos secundarios o colaterales no contemplados que generen nuevos problemas a la salud pública.²¹

Otro aspecto que amerita gran atención es el control de precios de los medicamentos. Si bien, es importante que se regulen los precios en el mercado nacional, la inclusión de nuevos medicamentos genéricos no debe afectar la calidad del fármaco y por consiguiente la calidad de vida de las personas al suministrarles medicamentos con biodisponibilidad diferente al original o con excipientes de baja calidad que aumenten significativamente los efectos colaterales.²⁰

Dicho esto, la presente investigación se centra en estudiar no solo la forma cristalina del principio activo de los medicamentos de omeprazol distribuidos en el mercado local (Área metropolitana de Bucaramanga), sino también la identificación y la caracterización de los excipientes que componen el medicamento para finalmente estudiar los efectos negativos que causa sobre los pacientes y evaluar la vigilancia, los riesgos y daños en la salud pública.

La importancia de los medicamentos sólidos suministrados se basa en controlar la forma cristalina específica. De aquí, la capacidad de los principios activos para adoptar diferentes formas cristalinas.²² Precisamente el estudio del polimorfismo es la base de esta investigación, donde se evaluarán las posibles formas polimórficas del principio activo y se comparan con las formas cristalinas reportadas en la literatura.

1.2 JUSTIFICACIÓN

El reflujo gastroesofágico (ERGE) es una enfermedad que produce morbilidad y mortalidad; es causante de altos costos económicos en servicios médicos y alteraciones en la calidad de vida de pacientes que presentan esta complicación. Frecuentemente, en adultos es donde se desarrolla esta enfermedad por consecuencias de mala alimentación y hasta por la edad.¹⁷

El diagnóstico temprano de esta enfermedad es vital, ya que se evita graves alteraciones en la salud. Para tratar esta enfermedad, existen medicamentos que con su actividad secretora disminuyen la acidez estomacal. Precisamente el omeprazol reduce la secreción de ácido gástrico, además actúa rápidamente y produce un control mediante la inhibición reversible de la secreción ácida del estómago.¹⁷

En el mercado farmacéutico, los laboratorios genéricos existentes, en su afán de minimizar costos, no realizan los estudios de bioequivalencia necesarios para incluir un medicamento genérico en el mercado, trayendo como consecuencia variaciones negativas en el tratamiento de enfermedades debido a que se altera la estructura cristalina del principio activo y los excipientes del medicamento (en particular el omeprazol).²³ Los medicamentos genéricos carentes de estudios de bioequivalencia son los que afectan principalmente la salud de los pacientes, lo que con lleva a la formación de un alto números de patentes y conflictos a raíz de la competencia laboral.²⁴

Esta inclusión de medicamentos genéricos conlleva problemas graves de salud pública, afecta en gran parte a personas de bajos recursos que encuentran en los genéricos una economía viable y a grandes rasgos, confiable. Es evidente, que los medicamentos son determinantes en la salud de los ciudadanos y por consiguiente en la calidad de vida, de ellos depende en gran medida la capacidad que hoy tiene la medicina de evitar o modificar el curso natural de las enfermedades, de prevenirlas o de hacer su peso más liviano. Por tanto, el consumo de los genéricos puede llegar a ser un indicador de la prevalencia de ciertas enfermedades como la ERGE.²⁵

Por ello, se hace necesario un estudio cristalino que abarque comparaciones del diversas presentaciones de omeprazol, con el fin de demostrar las repercusiones y consecuencias que provoca el uso de medicamentos genéricos en la salud de los pacientes.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar la forma cristalina de diversas presentaciones de Omeprazol por medio de Difracción de Rayos-X, con el fin de estimar las posibles repercusiones en la salud pública.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las características cristalográficas del principio activo (omeprazol) de diversos laboratorios de distribución del Área Metropolitana de Bucaramanga por medio de DRX de muestras policristalinas.
- Realizar un proceso de recristalización del omeprazol, por el método de evaporación de solvente, con el fin de evaluar las posibles diferencias de las formas cristalinas con las reportadas en la literatura.
- Identificar la importancia del consumo de medicamentos comerciales en la salud pública teniendo en cuenta la opinión de especialistas de diversos centros de salud.

2. MARCO REFERENCIAL

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 Polimorfismo

El polimorfismo es la capacidad o habilidad que tiene una sustancia de existir en varias formas cristalinas (diferente disposición espacial). El carbono presenta diversas formas cristalinas como diamante, grafito, nanotubos y fullerenos, donde cada uno con presenta propiedades físicas diferentes.²⁶ Por otro lado, el polimorfismo farmacéutico se define como la capacidad de los principios activos para adoptar diferentes configuraciones espaciales. Es por esta razón que el estudio del polimorfismo es de vital importancia en la industria farmacéutica, ya que puede llegar a afectar tanto la estabilidad como la velocidad de absorción del principio activo.²⁷

La obtención de polimorfos puede ser consecuencia de variaciones en el proceso de cristalización, tales como el método de cristalización (evaporación del solvente, enfriamiento de la solución, etc.), la escogencia del solvente, agitación, temperatura y presión, entre otras. En éste proceso, existe la posibilidad que el solvente se encuentre fuertemente ligado con el sólido cristalino, provocando que moléculas de solvente queden dentro de la estructura cristalina del sólido. A estos se les llama solvatos. La industria farmacéutica considera que los solvatos, también llamados pseudopolimorfos, en algunos casos son polimorfos y por tanto son sometidos a protección bajo una patente.²⁶

2.1.1.1 Identificación de polimorfos

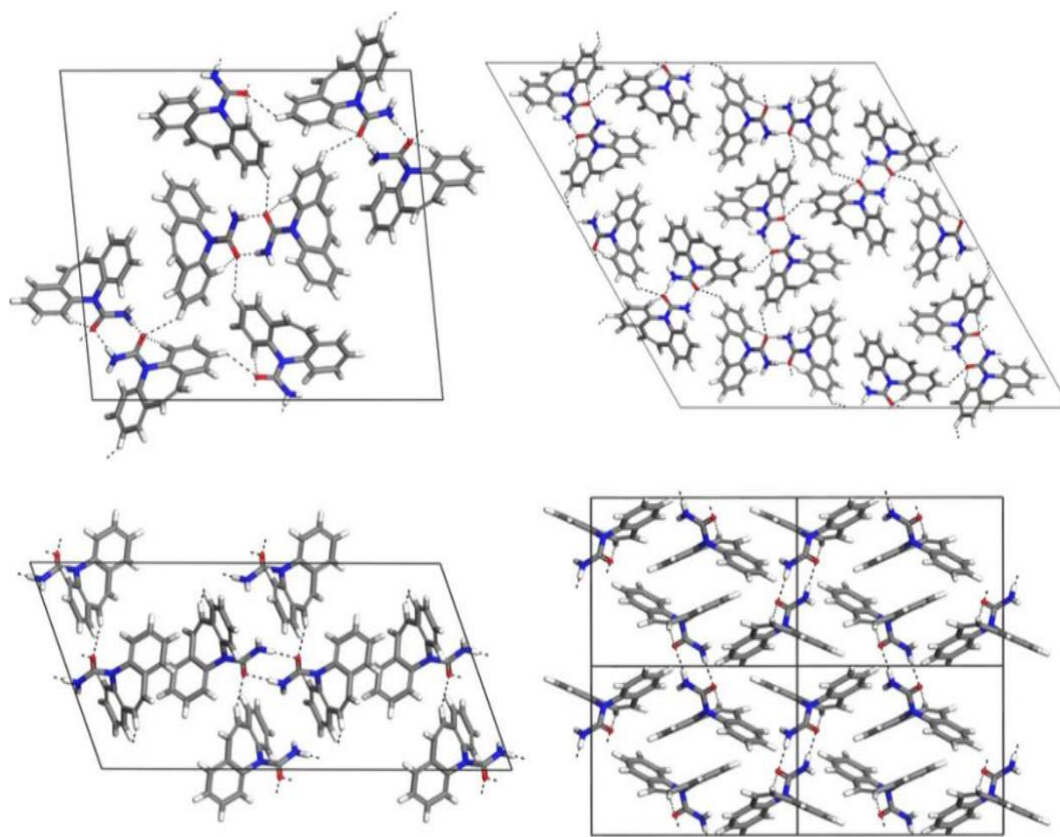
Para la identificación de diversos polimorfos en una muestra cristalina, existen diversas técnicas experimentales que van desde la más sencillas como diferencias en la coloración y hábito cristalino, hasta los métodos de análisis más complejos y utilizados como la técnica de Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas. La gran utilidad de ésta técnica se basa en que cada forma cristalina presenta un perfil de difracción diferente a las otras del mismo compuesto, conocido como la “huella digital”. Las diferencias en los difractogramas permiten la identificación de fases cristalinas de los excipientes y el principio activo tanto en su aspecto cualitativo como cuantitativo. La Difracción de Rayos-X de monocristales nos permite una descripción estructural más detallada de las distintas modificaciones de un polimorfo, como posiciones atómicas, longitudes y ángulos de enlace y ángulos de torsión.²⁷

Adicionalmente, existen otras técnicas de caracterización de polimorfos complementarias para la identificación de polimorfos, como la medida del índice de refracción y velocidad de disolución, análisis térmicos (TGA y DSC), análisis por

medio de un microscopio óptico de luz polarizada, Espectroscopía Raman e Infrarrojo (IR) y Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Un ejemplo de la afectación del polimorfismo en los medicamentos es sobre el reconocido antiepiléptico carbamazepina. Actualmente se le han identificado cuatro polimorfos mostrados en la Figura 1, los cuales tienen propiedades farmacéuticas diferentes.²⁸

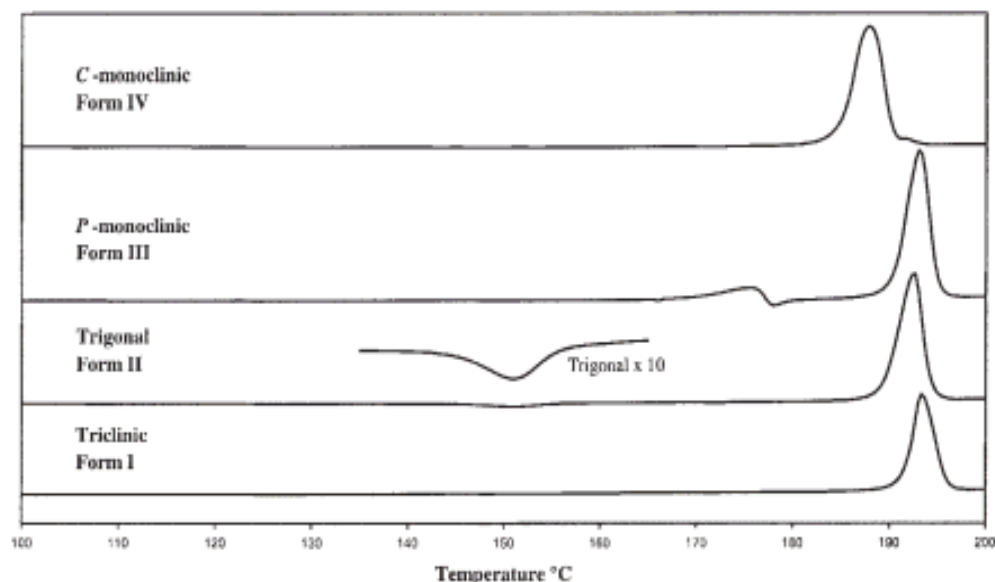
Figura 1. Formas polimórficas de la carbamazepina.²⁸



FUENTE: Manzano; Delgado; Morales.

Los polimorfos de la carbamazepina presentan diferentes propiedades térmicas y espectroscópicas. Según los termogramas obtenidos por Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB), mostrados en la Figura 2, los cristales presentan diferentes puntos de fusión; el polimorfo IV mostró una endoterma a los 185°C mientras que el polimorfo I a los 190°C.²⁹

Figura 2. Determinación por CDB de polimorfos de carbamazepina.²⁹



FUENTE: Sánchez; Jung; Yépez; Hernández.

2.1.2 Cristalografía

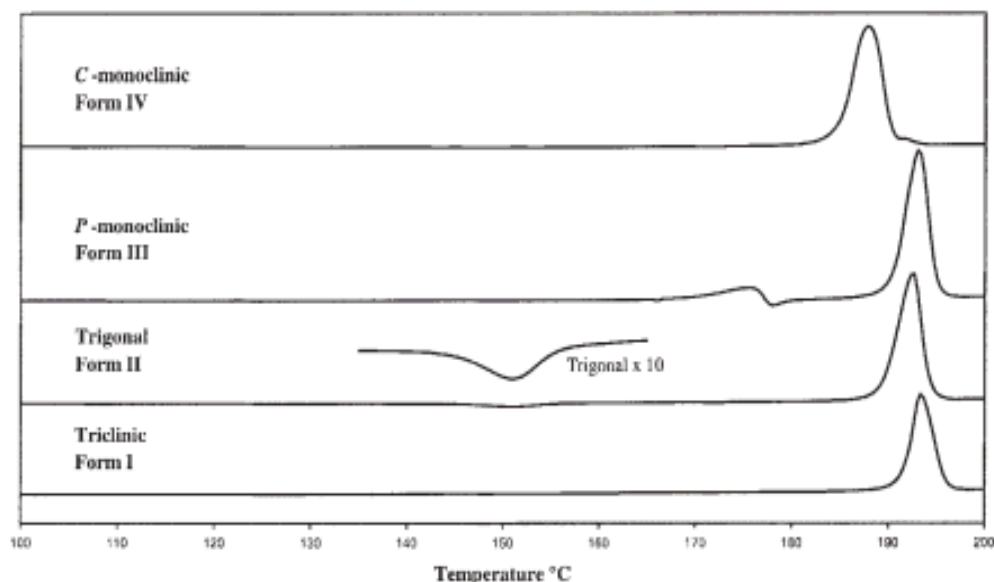
La cristalografía es la ciencia que estudia los cristales tanto en su estructura como en sus propiedades. Los cristales han sido materia de estudio durante cientos de años ya que gracias a ellos se suministra nueva información química.³⁰

2.1.2.1 Sistemas cristalinos

Los cristales han sido clasificados gracias a la cristalografía por medio de la disposición que estos presentan en sus formas exteriores. Se han obtenido diferentes clases de simetría como formas de agrupar los elementos: centros, ejes y planos, es decir, en total son 32 clases de arreglos cristalinos (grupos puntuales) que se pueden clasificar en 7 sistemas cristalinos (Cuadro 1).³¹

En el siglo XIX, el físico Francés Auguste Bravais demostró que todas las simetrías posibles de las redes tridimensionales no son 7 sino 14 celdas elementales, las cuales a su honor se llamaron *celdillas* o *redes de Bravais*. Estas celdas se construyeron a partir de los 7 sistemas cristalinos, pero esta vez se asociaron con una serie de puntos (nudos) que no solo se situaban en los vértices, sino en el centro de la celda o en el centro de las caras (Figura 3).³² La combinación de las 14 redes de Bravais con los 7 sistemas cristalinos conduce a 32 combinaciones conocidas como los grupos puntuales, en los que se puede detectar de forma visual o morfológica la simetría asociada con cada cristal. Llevando esto al plano tridimensional e incluyendo elementos de simetría traslacional, encontramos 230 arreglos a los cuales se les llama grupos espaciales.³³

Figura 3. Determinación por CDB de polimorfos de carbamazepina.²⁹



FUENTE: Sánchez; Jung; Yépez; Hernández.

2.1.3 Cristalografía

La cristalografía es la ciencia que estudia los cristales tanto en su estructura como en sus propiedades. Los cristales han sido materia de estudio durante cientos de años ya que gracias a ellos se suministra nueva información química tanto en compuestos como en nuevos elementos.³⁰

2.1.3.1 Sistemas cristalinos

Los cristales han sido clasificados gracias a la cristalografía por medio de la disposición que estos presentan en sus formas exteriores. Se han obtenido diferentes clases de simetría como formas de agrupar los elementos: centros, ejes y planos, es decir, en total son 32 clases de arreglos cristalinos (grupos puntuales) que se pueden clasificar en 7 sistemas cristalinos (Cuadro 1).³¹

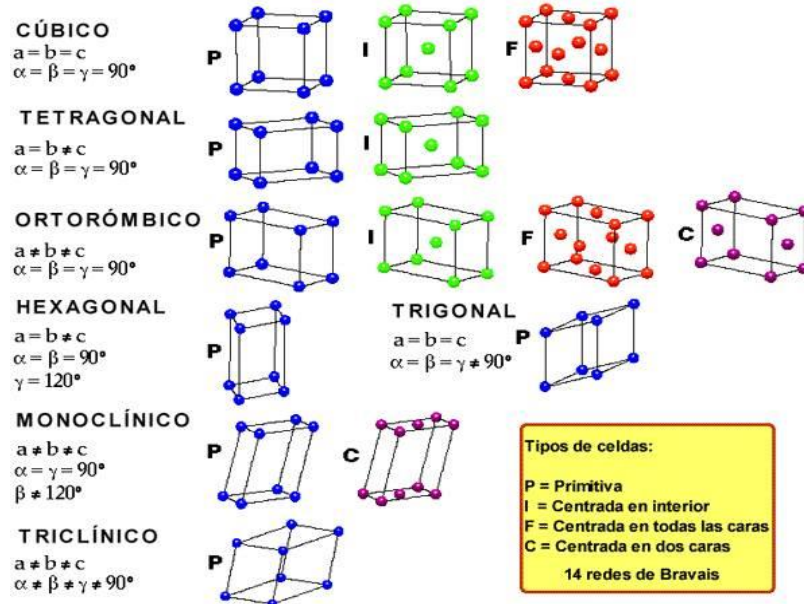
En el siglo XIX, el físico Francés Auguste Bravais demostró que todas las simetrías posibles de las redes tridimensionales no son 7 sino 14 celdas elementales, las cuales a su honor se llamaron *celdillas o redes de Bravais*. Estas celdas se construyeron a partir de los 7 sistemas cristalinos, pero esta vez se asociaron con una serie de puntos (nudos) que no solo se situaban en los vértices, sino en el centro de la celda o en el centro de las caras (Figura 3).³² La combinación de las 14 redes de Bravais con los 7 sistemas cristalinos conduce a 32 combinaciones conocidas como los grupos puntuales, en los que se puede detectar de forma visual o morfológica la simetría asociada con cada cristal. Llevando esto al plano

tridimensional e incluyendo elementos de simetría traslacional, encontramos 230 arreglos a los cuales se les llama grupos espaciales.³³

Cuadro 1. Clases de simetría en los sistemas cristalinos.³¹

Sistema	Poliedro de referencia o forma primitiva	Ejemplo
1. Cúbico	Cubo. Formas derivadas: octaedro y tetraedro	NaCl, CaCO
2. Hexagonal	Prisma recto de base hexagonal regular	Grafito, ZnS (Wurtzite)
3. Tetragonal	Prisma recto de base cuadrada	Sn (blanco) TiO ₂
4. Romboédrico	Romboedro (paralelepípedo de 6 caras en forma de paralelogramos o rombos)	CaCO ₃ (calcita) Al ₂ O ₃
5. Ortorrómbico	Prisma recto de base en forma de paralelogramo	S (ortorrómbico), BaSO ₄
6. Monoclínico	Prisma oblicuo de base rectangular	FeSO ₄ · 7H ₂ O, S (monoclínico)
7. Triclínico o anórtico	Paralelepípedo cualquiera	CuSO ₄ · 5H ₂ O

Figura 4. Las 14 redes o celdillas de Bravais.³²



FUENTE: Bercero, J. R.; Barroso, S.; López, A. M.

2.1.4 Difracción de Rayos-X

Esta técnica es usada para la determinación de las características estructurales en compuestos sólidos, incluyendo posiciones atómicas, longitudes y ángulos de enlace y ángulos de torsión. En los últimos años esta técnica ha venido tomando importancia no en solo la industria farmacéutica sino también en avances en biología molecular para determinar las estructuras de las moléculas como proteínas y los ácidos nucleicos.³³

2.1.4.1 Ley de Bragg

El descubrimiento de la difracción de rayos-X fue obra de W. H. Bragg y su hijo W. L. Bragg, los cuales encontraron que la geometría del proceso es análoga a la reflexión de luz por un espejo plano. W.L. Bragg explicó los haces difractados de un cristal. Donde creo una formula llamado la ley de Bragg la cual es simple.³⁴

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad \text{Ecuación No. 1}$$

Dónde:

λ es la longitud de onda del haz incidente,

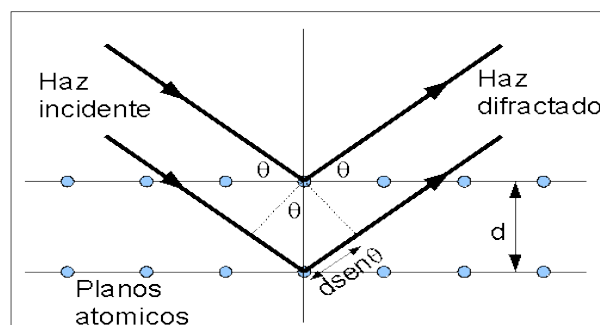
d es la distancia interplanar,

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

n es un número entero, denominado orden de difracción

La radiación incidente está contenida en el plano del papel. Donde la diferencia de trayectos corresponde a los rayos reflejados en planos adyacentes $2d \sin \theta$, midiéndose θ a partir del plano. Se produce una interferencia constructiva de la radiación procedentes de planos sucesivos cuando la diferencia de trayectos es un numero entero n de la longitud de onda λ así como se observa en la Figura 4.

Figura 5. Ley de Bragg.³⁴



FUENTE: Albella, J. M.

La ley de Bragg puede reproducirse únicamente en longitudes de onda $\lambda < 2d$. Es por esta razón que no se usa en luz visible. Esta ley es una consecuencia de la periodicidad de la red.

2.1.4.2 Índices de Miller

Los índices de Miller son las posiciones y orientaciones de cada familia de planos respecto a los ejes cristalográficos que vienen dadas por los índices de h, k, l , donde cada familia de planos paralelos divide a los ejes en un número entero de partes iguales. Un plano reticular está definido por los índices de Miller y estos se obtienen calculando las intersecciones (h, k, l), o un número de translaciones, con los tres ejes fundamentales del cristal.³⁴

2.1.4.3 Técnicas de Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas

Es uno de los métodos más utilizados en la Difracción de Rayos-X donde sus aplicaciones son variadas. Dentro del rango de aplicaciones se encuentra la identificación de sustancias cristalinas, análisis cuantitativo, el estudio de soluciones sólidas metálicas, estudio de textura, determinación del tamaño de los cristalitos, entre otras.

Una gran aplicación de este método es en la caracterización cristalográfica, donde se asignan índices hkl a cada una de las reflexiones del perfil de difracción y posteriormente se realiza la determinación de los parámetros de celdas, que en algunos casos, nos conducen a las resoluciones de la estructura cristalina.³⁵

- Tratamiento de datos: El tratamiento de datos consiste en extraer los datos útiles a partir del perfil de difracción. Para esto contamos con diferentes programas especializados descritos a continuación
- **PowderX**

Es un programa que se creó para facilitar el estudio de los perfiles de Difracción de Rayos-X. Este programa es usado para asignar los máximos de difracción de cada perfil mediante las siguientes operaciones: ³⁶

- Alisamiento del perfil de difracción (*smoothing*): Es un proceso estadístico de la constante de datos introduce dispersiones aleatorias durante la formación de cada uno de los picos. Este proceso se lleva a cabo tomando una cierta cantidad de datos, donde el punto intermedio de datos es reemplazado por el promedio y luego el número de datos a seguir trabajando es incrementado en dato repitiendo el proceso hasta que el perfil de difracción sea suavizado. El ajuste del perfil se realiza mediante el uso de polinomios cuadrados que intervienen como filtros digitales que

realizan la interpolación entre los puntos seleccionados. A este proceso se le conoce como el método de mínimos cuadrados de Savitzky-Golay el cual establece los valores de a , b y c .³⁷

- Eliminación del ruido de fondo: La radiación que incide sobre la muestra puede ser difractada, donde llega a producir una radiación secundaria adicional a la radiación proveniente de la fuente. Es por esta razón, que la interpretación del difractograma va a depender de la resolución del patrón y la relación señal/ruido.³⁷
- Eliminación de $K\alpha_2$: El proceso de la obtención de datos los Rayos-X incidentes constan de dos componentes $K\alpha$ ($K\alpha_1$ y $K\alpha_2$). Estas dos componentes se manifiestan en el perfil de difracción como dobletes y por tal razón se hace 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 . Para la eliminación del $K\alpha_2$ se utiliza el método de Ranchinger, en donde se calcula el promedio de intensidades para las radiaciones $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$ por mínimos cuadrados sobre todo el perfil de difracción.³⁷
- Asignación de máximo de difracción: Es un proceso que se basa en el valor de intensidad umbral que se le asigna al programa. Los perfiles con mayor intensidad o igual al del umbral son identificados por medio de la Anchura a media altura, abreviada FWHM (del inglés Full Width at Half Maximu).³⁷

• Dicvol06

Es un programa de indexación de perfiles de Rayos-X de muestras policristalinas basado en el método prueba-error. En él se incluye la búsqueda en los 7 sistemas cristalinos: cúbico, tetragonal, hexagonal, trigonal, rómbico, monoclinico y triclínico. Para identificar la mejor solución hay que considerar al menos tres criterios: ³⁸

- El sistema cristalino al que pertenece la solución
- El valor de la Figura de Mérito $M_{(N)}$ de cada celda elemental candidata
- El número de máximos que cada celda no puede indexar.

Las figuras de mérito de Wolff $M_{(N)}$ es un número que mide el promedio de la diferencia entre las posiciones (espaciados reticulares) de los n máximos que introducimos como datos y las posiciones de los máximos teóricos que se calculan a partir de los parámetros de la celda solución. Cuanto mayor sea $M_{(N)}$ mejor indexado estará el diagrama de Difracción de Rayos-X. La figura de mérito de Wolf, está dado por la Ecuación No. 2.³⁸ La ecuación No. 3 es la figura de mérito (F_N) de Smith & Snyder y de Wolff, adoptada por la Sociedad Americana de Cristalografía, la Unión Internacional de Cristalografía y el Centro Internacional para la Difracción de Datos (ICDD), con el fin de estimar cuantitativamente la calidad de los resultados del proceso de indexado y parámetros de la celda unidad obtenidos. ³⁹

$$M_{(20)} = \frac{d_{20}^{*2}}{2 * |\Delta d^2| * N_{pos}} \quad \text{Ecuación No. 2}$$

$$F_N = \frac{1}{|\Delta 2\theta|} * \frac{N}{N_{poss}} \quad \text{Ecuación No. 3}$$

- **Checkcell**

Mediante el programa Checkcell se refinan los parámetros de la celda hallados por el anterior procedimiento. Este programa nos permite encontrar el mejor grupo espacial.⁴⁰

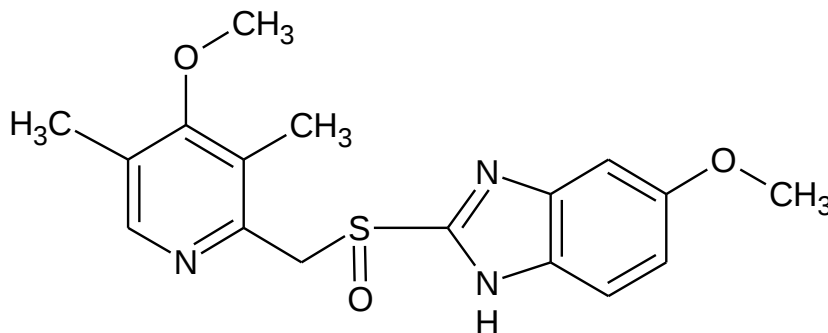
- **NBS*AIDS83**

Una vez seleccionado la solución del sistema de cristalización y de los parámetros de la celda unidad. Este programa refina los datos con el grupo espacial y las constantes de celda, con el propósito de comparar las reflexiones teóricas generadas por el programa y las reflexiones observadas en el difractograma.⁴¹

2.1.5 Omeprazol

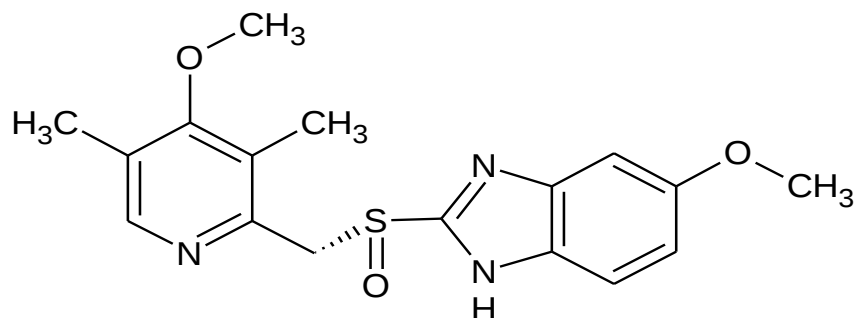
El omeprazol (OPZ, 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol) está compuesto por una fusión entre benceno e imidazol (Ver Figura 5). Es un fármaco metabolizado en el hígado del cuerpo humano.⁴² Es un inhibidor de la secreción de ácido gástrico en el cuerpo humano como resultado de bloquear irreversiblemente el sistema enzimático de Hidrogeno/Potasio adenosina trifosfata.⁴²

Figura 6. Estructura molecular de 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-bencimidazol.



Estructuralmente, el omeprazol contiene un átomo de azufre tricoordinado en una estructura piramidal, por lo tanto puede existir en dos diferentes formas ópticamente activas, (*S*)-omeprazol (Figura 6) y (*R*)-omeprazol. Ambos enantiómeros poseen similar efecto inhibitorio en la formación de ácido en glándulas gástricas, pero el (*R*)-omeprazol es hidroxilado estereoselectivamente en el citocromo P450 por la enzima del hígado CYP2C19 (Citocromo P450, Familia 2, Subfamilia C, polipéptido 19).⁴³

Figura 7. Estructura química del enantiómero (S)-omeprazol.



La vida media de eliminación en plasma de (R)-omeprazol es inferior a una hora. Los dos principales metabolitos en plasma son hidroximeprazol y sulfona, de los cuales ninguno contribuye a la actividad antisecretora. Combate enfermedades como el tratamiento de las úlceras duodenales y gástricas, esofagitis por reflujo y el síndrome de Zollinger-Ellison, a ellas aplicadas en dosis de 20-80 mg.⁴⁴

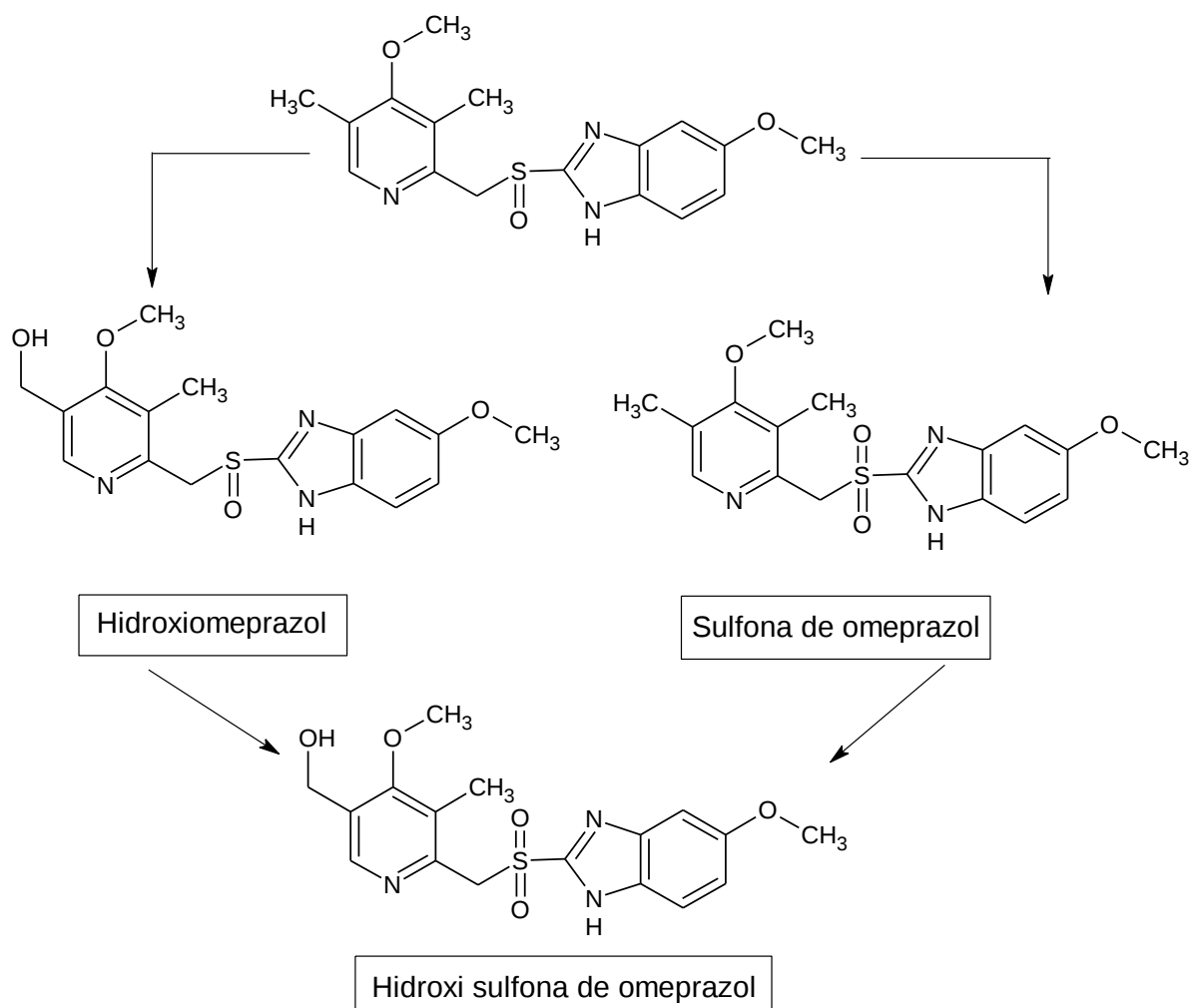
2.1.5.1 Tratamiento biológico con omeprazol

El OPZ es un inhibidor prototípico de la bomba de protones que se une covalentemente e inhibe la H^+/K^+ -ATPasa, necesaria para la acidificación de la célula parietal. El estómago tiene un ambiente ácido (para permitir la digestión), pH de 2 a 3 en personas adultas, y pH 4 en bebés gestantes. Esta acción, evita la elaboración de ácido y aumenta el pH del lumen estomacal, lo cual es un destacado componente en el tratamiento de la gastritis. Esta última, precisada como la inflamación de la mucosa estomacal donde predomina la bacteria *Helicobacter pylori urealytic*, es una situación clínica común relacionada con la infección local de la mucosa gástrica.⁴¹ En los seres humanos, el uso de Omeprazol solo como un tratamiento para la gastritis por *H. pylori*, aumenta la inflamación de la mucosa. A su vez, esta inflamación prolongada destruye las glándulas gástricas y conduce a la hipergastrinemia persistente (conocida también como gastritis atrófica), la cual como resultante de la terapia con Omeprazol por infección crónica de *H. pylori* se ha relacionado con altos riesgos de displasia de la mucosa y a cáncer gástrico.⁴⁵

2.1.5.2 Metabolismo del omeprazol

Como se mencionó anteriormente, el omeprazol es metabolizado en el hígado del cuerpo humano. Sin embargo, este metabolismo puede seguir dos vías diferentes como se presenta en la Figura 7. El primer camino es hasta llegar al centro quiral y formar hidroximeprazol. Esta formación está influenciada por la enzima CYP2C19 y es la vía preferencial del metabolismo. En este caso, el centro quiral no se ve afectado. El segundo camino metabólico, en menor medida, es llevado a cabo por la enzima CYP3A4 para formar omeprazol-sulfona. En este caso, el azufre está oxidado e hidroxilado por la enzima CYP2C19.⁴⁶

Figura 8. Vías de metabolismo del omeprazol.⁴⁶



FUENTE: Bruni, A.; Castro, M.

2.1.5.3 Formas cristalinas de omeprazol

Actualmente, se conocen tres formas cristalinas de 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (omeprazol) denominadas como Forma A, Forma B y Forma C. La Forma A fue preparada a partir de 55,8 g de omeprazol en una mezcla de metanol y amoníaco (25%) a temperatura ambiente. El proceso fue tratado a oscuridad y agitación durante aproximadamente 45 horas. Finalmente, el filtrado se sometió a secado bajo presión a 30°C durante 18 horas. Se obtuvo un rendimiento de 43,9 g.⁴⁷

Por otro lado la Forma B descrita por Ohishi y colaboradores, se empleó similar mezcla de solventes de la Forma A pero se alteraron las condiciones de temperatura a 50°C. Esta solución que contenía 50 g de omeprazol, se filtró y se enfrió a 0°C durante 20 minutos. El filtrado se secó durante 24 horas a 40°C bajo presión reducida y se obtuvo un rendimiento de 39 g.⁴⁷

La Forma A de omeprazol exhibe propiedades ventajosas frente a la Forma B, debido a que es termodinámicamente más estable, posee una mejor estabilidad química especialmente frente a la luz y es menos higroscópica, es decir que absorbe menos humedad del medio donde se encuentra.⁴⁷

Para la obtención de la Forma C, se realizó una oxidación de 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tiol]-1H-benzimidazol con ácido 3-cloroperoxibenzoico donde se obtuvieron 125 g de omeprazol crudo. Esta solución se disolvió en una mezcla de 100 mL de metilamina y 125 mL de acetona a temperatura ambiente con constante agitación durante 1 hora para su posterior enfriamiento en el intervalo de temperatura de -10 hasta -15°C. El producto se separó por filtración y se obtuvo un rendimiento de 79%.⁴⁷

2.1.5.4 Farmacovigilancia en Colombia

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la farmacovigilancia es la disciplina que detecta, evalúa y previene los efectos adversos y otros problemas relacionados con los medicamentos. El uso de medicamentos por la población es cada vez mayor debido principalmente a la inversión de la industria farmacéutica en publicidad dirigida a la comunidad y a médicos. La respuesta de los pacientes a los medicamentos es variada dependiendo de la categoría del fármaco. Se estima que entre el 20 y 75% de los pacientes no presentan una respuesta terapéutica, y llegan a presentar Reacciones Adversas al Medicamento (RAM). Estas causan morbilidad o discapacidades, pueden producir o prolongar la hospitalización y representan un alto costo para nuestro sistema de salud.⁴⁸

En Colombia la farmacovigilancia ha avanzado significativamente; sin embargo, en la última década las tiendas farmacéuticas no comunican información relevante en los programas de farmacovigilancia. La Resolución 1403 de 2007 regula la farmacovigilancia y designa la responsabilidad al fabricante, a los integrantes del Sistema General de Seguridad Social en Salud, los establecimientos farmacéuticos, los programas de la salud, el personal técnico que maneje medicamentos, pacientes, autoridades de control y del sector y la comunidad en general. Antes de ser comercializado, los medicamentos deben ser evaluados bajo estudios pre-clínicos de experimentación in vitro e in vivo, con el fin de verificar el comportamiento en términos de eficacia y seguridad en seres humanos.⁴⁹

2.2 MARCO DE ANTECEDENTES

La historia del polimorfismo farmacéutico se inicia cuando Mitscherling en el año de 1882, durante el estudio de arseniatos y fosfatos observó que las dos composiciones idénticas cristalizaban con diferentes formas, esto llevó a demostrar que algunas especies químicas son capaces de agruparse en el espacio cristalino de forma distinta.⁵⁰ Ochenta y cinco años después, en 1967, se realizaron varios estudios del palmitato de cloranfenicol como una sustancia policristalina. Este estudio fue llevado a cabo por Aguiar y colaboradores, los cuales dieron a conocer la existencia de diversas estructuras cristalinas que no solo mostraban cambios en la cinética de disolución, sino que también involucraban diferentes parámetros de biodisponibilidad.

El polimorfismo en términos generales, estudia el comportamiento de compuestos orgánicos e inorgánicos cuando éstos cristalizan en diferentes formas sólidas. Es por esta razón, que éste fenómeno es de gran importancia en la industria farmacéutica, química y alimenticia ya que este se convierte en una herramienta primordial en la ingeniería de sólidos.⁵¹

En la industria farmacéutica el tema más relevante es el estado sólido de los compuestos cristalinos y en especial de los fármacos, debido a que estos pueden exhibir en varias formas polimórficas. En el año 1990 Borka y Haleblan publicaron una lista de diversos compuestos farmacéuticos que incluían 614 principios activos y 23 excipientes que presentaban propiedades farmacéuticas. Dentro de esta lista se encuentra el paracetamol, el cual cristaliza en dos formas diferentes generando así dos polimorfos con propiedades fisicoquímicas diferentes.⁵²

Las propiedades de las formas polimórficas son particulares para cada uno de ellos, así como existen formas con propiedades biológicas deseadas, existen arreglos cristalinos (polimorfos) con propiedades indeseables tales como el grado de solubilidad, fluidez, comprensibilidad y biodisponibilidad. Un claro ejemplo de la producción de un polimorfo con propiedades indeseables es el ritonavir, usado para tratamientos de personas con VIH/SIDA el cual tuvo que ser suspendido de la industria farmacéutica ya que presentó un polimorfo adicional que producía una inadecuada disolución del medicamento. Este polimorfo trajo consigo unas contraindicaciones las cuales producían a las personas pancreatitis y desarrollaban hipertrigliceridemia. Es por esta razón que los pacientes tratados con este inhibidor de la proteasa HIV tuvieron que sustituirlo por cápsulas líquidas, mientras el laboratorio rediseñaba una nueva cristalización del ritonavir libre de polimorfos indeseables.⁵²

El omeprazol se ha utilizado durante más de una década en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la acidez estomacal, se metaboliza principalmente

por una enzima polimórfica citocromo P450 (CYP), CYP2C19. Básicamente, el omeprazol es una composición racémica de sus dos isómeros ópticos *S*-omeprazol (Esomeprazol) y *R*-Omeprazol. El *S*-Omeprazol es metabolizado a menor grado que el *R*-Omeprazol por CYP2C19, por tanto el inhibidor de Esomeprazol sobre la secreción de ácido gástrico es mayor que el isómero *R*.⁵³

Los medicamentos genéricos, debido a su “esencial similitud”, son terapéuticamente intercambiables con los nombres de la marca original y representan una alternativa atractiva para los Servicios Nacionales de Salud para controlar el aumento de los gastos. Además, las bioequivalencias terapéuticas están garantizadas por las pruebas de bioequivalencias. Con este estudio, después de la expiración de la patente, los medicamento genéricos pueden confiar en los resultados y mostrar seguridad en la eficacia del fármaco garantizando la calidad y bioequivalencias.⁵⁴ Sin embargo, estudios comparativos realizados a medicamentos originales y genéricos ha desarrollado grandes desaciertos en el mercado farmacéutico.

En el año 2006 Pamela Crawford en apoyo de sus colaboradores, definieron que el Valproato o llamado también Ácido Valpróico, utilizado como medicamento para el tratamiento de la epilepsia y trastorno bipolar, presentaba efectos secundarios generando convulsiones y problemas gastrointestinales después del cambio del medicamento original a una formulación genérica. En reconocimiento a esta cuestión, la FDA (Food and Drug Administration) ha enumerado al Valproato entre otros tantos, como producto con restricciones a la sustitución genérica.⁵¹ Similar caso ocurrió con la Fenitoína, antiepiléptico de uso común. En los años 1960 y 1970, muchos periódicos de Australia reportaron diferencias en la farmacocinética del medicamento original (Dilantin) y la Fenitoína genérica, debido a cambios en los excipientes que originaron problemas clínicos y toxicidades fuera de lo normal sobre los pacientes.⁵⁵

En publicaciones recientes se han estudiado diversos medicamentos con esta problemática. En el año 2010, Omar Vesga y profesores del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Universidad de Antioquia en Medellín corroboraron la equivalencia farmacéutica en 11 genéricos con el producto original de Oxacilina, medicamento contra el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram positivas en particular las especies de estafilococos. El estudio reveló que 4 de los productos genéricos fallaron en su equivalencia terapéutica in vivo, el cual muestra diferencias significativas en cuanto a concentraciones bactericidas, inhibitoria mínima y concentración del ingrediente activo en comparación con el medicamento original. No obstante, los autores recomiendan que se deba realizar una evaluación a los criterios que dieron aprobación a estos genéricos.⁵⁶

Medicamentos de suma importancia que atacan parásitos como el Plasmodium, por ejemplo, causante de la malaria o paludismo, han sido estudiados por Difracción de Rayos-X. En el año 2014, los investigadores Horosanskaia y Seidel-Morgenstern

complementaron la existencia de polimorfismo sobre la Artemisinina, medicamento considerado como el más eficaz contra la malaria según la Organización Mundial de La Salud. La investigación produjo la existencia de dos modificaciones enantioméricas del medicamento; una de ellas es estable a bajas temperaturas: ortorrómbica, y la triclinica es termodinámicamente estable a altas temperaturas, aproximadamente 130°C.⁵⁷

Para controlar esta problemática relacionada con los medicamentos, en Colombia existe desde el año 1997, un programa de farmacovigilancia encabezado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). De los primeros logros obtenidos por este programa, se destaca la creación del FORAM, llamado así por sus siglas Formato de Reporte de Evento Adversos a Medicamentos y también conocido como “tarjeta azul”. Este formato estaba basado en el documento propuesto por el Council for International Organizations of Medical Sciences, y posteriormente en el 2004 fue modificado según la Agencia Española del Medicamento.⁵⁸

La farmacovigilancia ha contribuido al desarrollo de regulaciones relacionadas con la autorización de comercialización de medicamentos nuevos y a la aparición de efectos secundarios posterior a su consumo. Los casos más relevantes sobre ello es la talidomida, medicamento que fue comercializado entre los años 1958 y 1963 como analgésico para las náuseas durante el embarazo, generó cerca de 4000 casos de focomelia debido a su uso y originaba muertes cardiovasculares. Recientemente, el retiro del mercado de efalizumab en el año 2005 por su asociación con efectos neurológicos a los pacientes para la curación de psoriasis.⁵⁹

En casos referentes a omeprazol, en el año 2012 Toshiyuki Sakaeda y colaboradores determinaron 818 eventos adversos de este medicamento relacionado con hipomagnesemia sobre los pacientes, de un total de 1.644.220 informes almacenados en herramientas de farmacovigilancia oficiales. Este estudio fue presentado al Sistema de Información de Acontecimientos Adversos, de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos.⁶⁰

3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DEL PRINCIPIO ACTIVO DE CADA UNA DE LAS PRESENTACIONES DE OMEPRAZOL

En la industria farmacéutica es de vital importancia el estudio del fenómeno del polimorfismo durante la obtención de un producto o de un principio activo. La técnica de difracción de Rayos-X de muestras policristalinas constituye actualmente el mejor camino para la identificación de los diferentes polimorfos. Con base en esto, la caracterización cristalográfica del principio activo se planteó como la primera actividad en la presente investigación.

3.1.1 Análisis por Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas.

Para la determinación de la fase cristalina del principio activo se realizaron las actividades descritas a continuación:

- Preparación de la muestra: las presentaciones farmacéuticas del Omeprazol distribuido en el área metropolitana de Bucaramanga son en forma de cápsulas. Para la preparación de la muestra se tomaron aproximadamente 200 mg de OPZ de cada una de las presentaciones analizadas, 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.
- Toma de datos: se realizó utilizando 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 0.6 s/paso. El difractómetro utilizado se encuentra ubicado en el Laboratorio de Rayos-X del Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander (UIS).
- Corrección de datos: una vez realizada la toma de datos de Difracción de Rayos-X de polvo, los datos obtenidos se sometieron a correcciones que implicaron: alisamiento del perfil de difracción usando el método de Savitzky-Golay⁶², eliminación del ruido de fondo (background) mediante el método de Sonneveld y Visser⁶³, eliminación de $K\alpha_2$ por el método de Ranchinger⁶⁴ y la asignación de los máximos de difracción. Esto se realizó utilizando el programa especializado de dominio público POWDERX.
- Indexado de los perfiles de difracción: el proceso de asignación de los índices de Miller a los máximos de difracción se llevó a cabo por medio del programa de Dicvol06⁶⁵ usando inicialmente, las veinte (20) reflexiones más intensas

en las posiciones de 2θ . Este programa está basado en la asignación del sistema cristalino mediante una búsqueda de mayor a menor simetría y a su vez de menor a mayor volumen.

- Búsqueda del mejor grupo espacial: mediante el programa CHEKCELL⁶⁶ se estimó el mejor grupo espacial, utilizando el total de las reflexiones indexadas por el Dicvol06.
- Refinamiento de las constantes de celda: con la información del grupo espacial y el indexado realizado anteriormente, se realizó el refinamiento o cálculo de los mejores valores de las constantes de la celda unidad. Para llevar a cabo esta actividad, se utilizó la totalidad de las reflexiones observadas en cada perfil de difracción mediante el uso del programa especializado NBS*AIDS83⁶¹.

3.2 ANÁLISIS CUALITATIVO DE DIVERSAS PRESENTACIONES SÓLIDAS DE OMEPRAZOL

Posterior a la identificación de la forma cristalina del OPZ puro, se realizó un análisis cualitativo de fases cristalinas mediante la técnica de Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas, esto con el fin de determinar la presencia del principio activo y los excipientes que componen cada uno de los medicamentos estudiados. La preparación de la muestra y la toma de datos se realizaron según la metodología mostrada en la sección 3.1.

Para la determinación de las fases cristalinas de cada presentación de Omeprazol se empleó el programa especializado Crystallographica Search-Match (CSM) cuyo objetivo principal es identificar las fases cristalinas de una muestra determinada mediante la comparación de su patrón de difracción contra la base de datos PDF-2 de patrones de polvo.

3.2.1 Análisis comparativo de las formas cristalinas del omeprazol

Posterior a la caracterización cristalográfica del principio activo del Omeprazol, se llevó a cabo la comparación de las formas cristalinas de cada una de las presentaciones sólidas estudiadas. Para evaluar las diferencias y/o similitudes en las formas cristalinas, se tuvo en cuenta la posición de 2θ en cada una de las reflexiones de los perfiles de difracción.

Adicionalmente, se generaron los perfiles de difracción de las tres formas cristalinas de omeprazol reportadas en la literatura (Forma A, Forma B y Forma C) con ayuda del programa NBS*AIDS83,⁶¹ para compararlos con los difractogramas obtenidos experimentalmente.

3.3 PROCESO DE CRISTALIZACIÓN Y PURIFICACIÓN

Con el fin de separar el principio activo de los excipientes, se llevó a cabo una cristalización del Omeprazol. El fármaco fue pulverizado en un mortero de porcelana. Posteriormente, se disolvió en acetonitrilo, etanol y/o metanol (a temperatura ambiente) y se filtró por gravedad con un embudo de vidrio. La solución obtenida se colocó en baño de hielo hasta obtener cristales. Finalmente se filtró a vacío y se pesó el sólido obtenido.

Adicionalmente, se empleó una solución básica (pH = 11) de hidróxido de sodio (0,3 M) como otra alternativa para el proceso de purificación y cristalización del omeprazol.

3.3.1 Búsqueda de formas polimórficas del omeprazol

Para la obtención de otros arreglos cristalinos del omeprazol (polimorfos), se efectuó una recrystalización mediante el proceso de enfriamiento de la solución. El proceso de recrystalización se realizó en un baño termostático manteniendo la temperatura en 15°C, con el objeto de asegurar un proceso de cristalización lento. Se emplearon solventes polares próticos como el metanol, etanol y apróticos como la acetona y acetonitrilo con el fin de evaluar la incidencia de la naturaleza del solvente en el proceso.

- Caracterización cristalográfica de las formas polimórficas encontradas: una vez realizada la recrystalización, en caso de encontrar nuevos arreglos cristalinos, se procedió con el estudio cristalográfico de las formas cristalinas encontradas. Se conocerá si el estudio arrojó formas polimórficas reportadas en literaturas o, la posibilidad de descubrir una nueva forma cristalina o amorfa del Omeprazol.

3.4 EVALUACIÓN DE LAS REPERCUSIONES Y CONSECUENCIAS POR EL USO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN LA SALUD HUMANA

Como actividad final del trabajo de investigación se confrontaron las opiniones de especialistas acerca del uso de medicamentos genéricos y sus repercusiones en la salud pública. Esta actividad se llevó a cabo mediante encuestas y/o entrevistas en diversos centros de salud del Área Metropolitana de Bucaramanga (Ver Anexo G).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DEL PRINCIPIO ACTIVO DE CADA UNA DE LAS PRESENTACIONES DE OMEPRAZOL

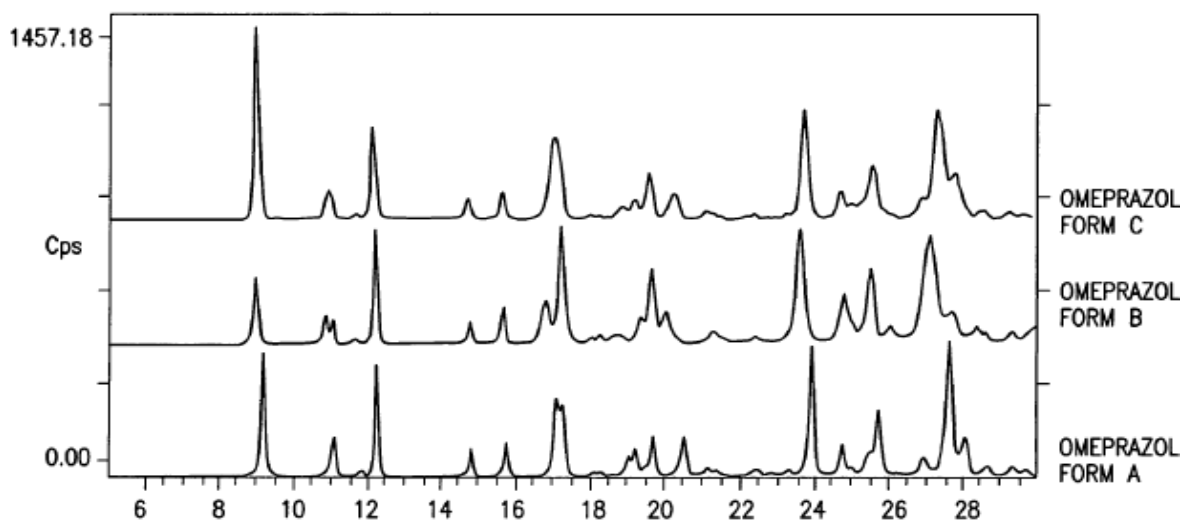
Actualmente, existen reportadas en la literatura tres formas cristalinas de 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (omeprazol) denominadas como Forma A, Forma B y Forma C, las cuales cristalizan en el sistema triclinico y grupo espacial $P\bar{1}$. En el Cuadro 2 se muestra los valores de las constantes de celda unidad (a , b , c , α , β y γ) para cada forma cristalina. Los perfiles de Difracción de Rayos-X de estos polimorfos se presentan en la Figura 8. Los perfiles de difracción de las Formas cristalinas difieren en la mayoría de sus reflexiones.

Cuadro 2. Parámetros de la celda unidad de la Forma cristalina A, B, y C de omeprazol.

Parámetros de la celda unidad	Forma A	Forma B	Forma C
$a(\text{\AA})$	9,729(4)	9,694(10)	9,705 – 9,740
$b(\text{\AA})$	10,410(4)	10,257(10)	10,335 – 10,375
$c(\text{\AA})$	10,468(3)	10,717(6)	10,525 – 10,590
$\alpha(^{\circ})$	90,77(3)	91,76(7)	90,05 – 91,15
$\beta(^{\circ})$	111,51(3)	112,14(7)	111,70 – 111,90
$\gamma(^{\circ})$	116,78(3)	115,56(5)	116,25 – 116,50

FUENTE: Hafner, M. N.; Eopar, A.; Podobnik, B.; Cizerle, B. A.; Kosak, A.⁶⁷

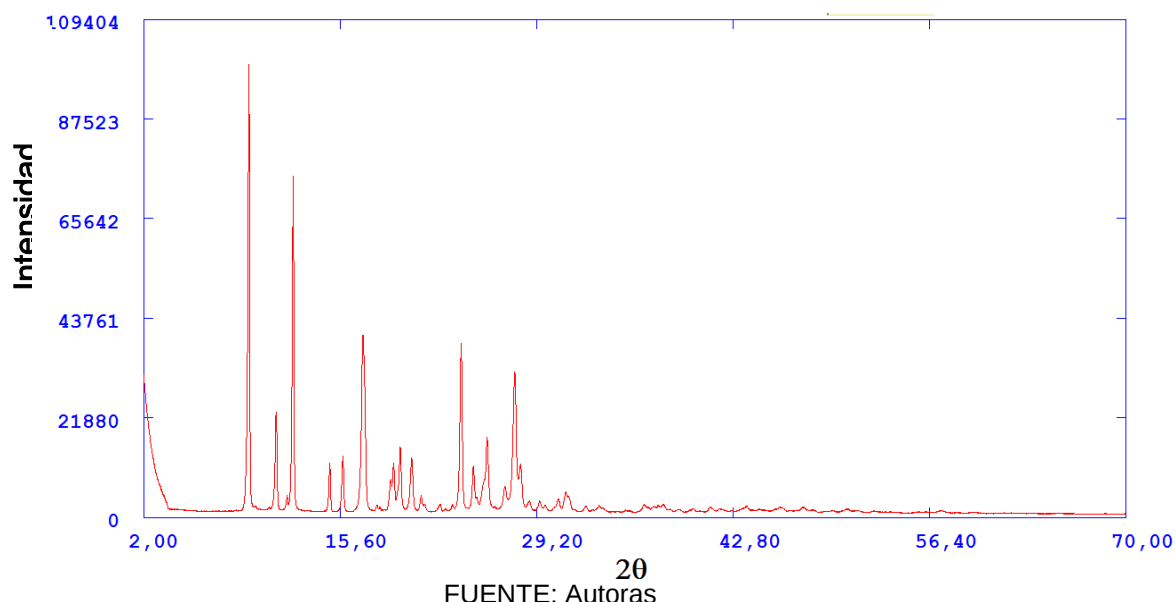
Figura 9. Difractogramas de DRX de la forma A, B y C de omeprazol.



FUENTE: Hafner, M. N.; Eopar, A.; Podobnik, B.; Cizerle, B. A.; Kosak, A.⁶⁷

El principio activo (Omeprazol) fue suministrado por parte de la industria farmacéutica. El perfil de Difracción de Rayos-X obtenido por medio del programa POWDER-X se presenta en la Figura 9.

Figura 10. Perfil de DRX del principio activo omeprazol.



El resultado del proceso de indexado mostró que el compuesto cristaliza en el sistema triclinico con volumen de celda de $V = 860,80 \text{ \AA}^3$, y con constantes de celda descritas en el Cuadro 3. Adicionalmente se realizó la comparación con la Forma cristalina A con los resultados experimentales. En el Anexo A se relacionan los datos de entrada (*.in) y de salida (*.out) obtenidos en el proceso de indexado.

Cuadro 3. Resultados obtenidos del indexado del principio activo.

Parámetro	Experimental	Forma A
$a(\text{\AA})$	9,727 (5)	9,729(4)
$b(\text{\AA})$	10,393 (4)	10,410(4)
$c(\text{\AA})$	10,495 (5)	10,468(3)
$\alpha(^{\circ})$	90,89 (4)	90,77(3)
$\beta(^{\circ})$	111,62 (4)	111,51(3)
$\gamma(^{\circ})$	116,60 (4)	116,78(3)
$M_{(20)}$	20,8	
$F_{(30)}$	79,6 (0,0114; 33)	

Una vez comprobada que la forma cristalina del principio activo omeprazol corresponde a la Forma polimórfica A, se procedió a determinar la forma cristalina y los excipientes de cada distribución farmacéutica estudiada.

4.2 ANÁLISIS CUALITATIVO DE DIVERSAS PRESENTACIONES SÓLIDAS DE OMEPAZOL

Teniendo como base los resultados del numeral 4.1 donde se identificó la forma cristalina del principio activo, se realizó una superposición de los perfiles de DRX de los seis (6) Laboratorios estudiados (Figura 10 y Figura 11), denominados en este trabajo como Laboratorio 1, Laboratorio 2, Laboratorio 3, Laboratorio 4, Laboratorio 5 y Laboratorio 6, con el fin de identificar la similitud entre ellos y corroborar que pueden pertenecer a la misma forma cristalina. En la Figura 11 se encuentran señaladas las reflexiones que difieren en todos los perfiles de difracción.

Figura 11. Superposición de los perfiles de DRX de Laboratorios estudiados.

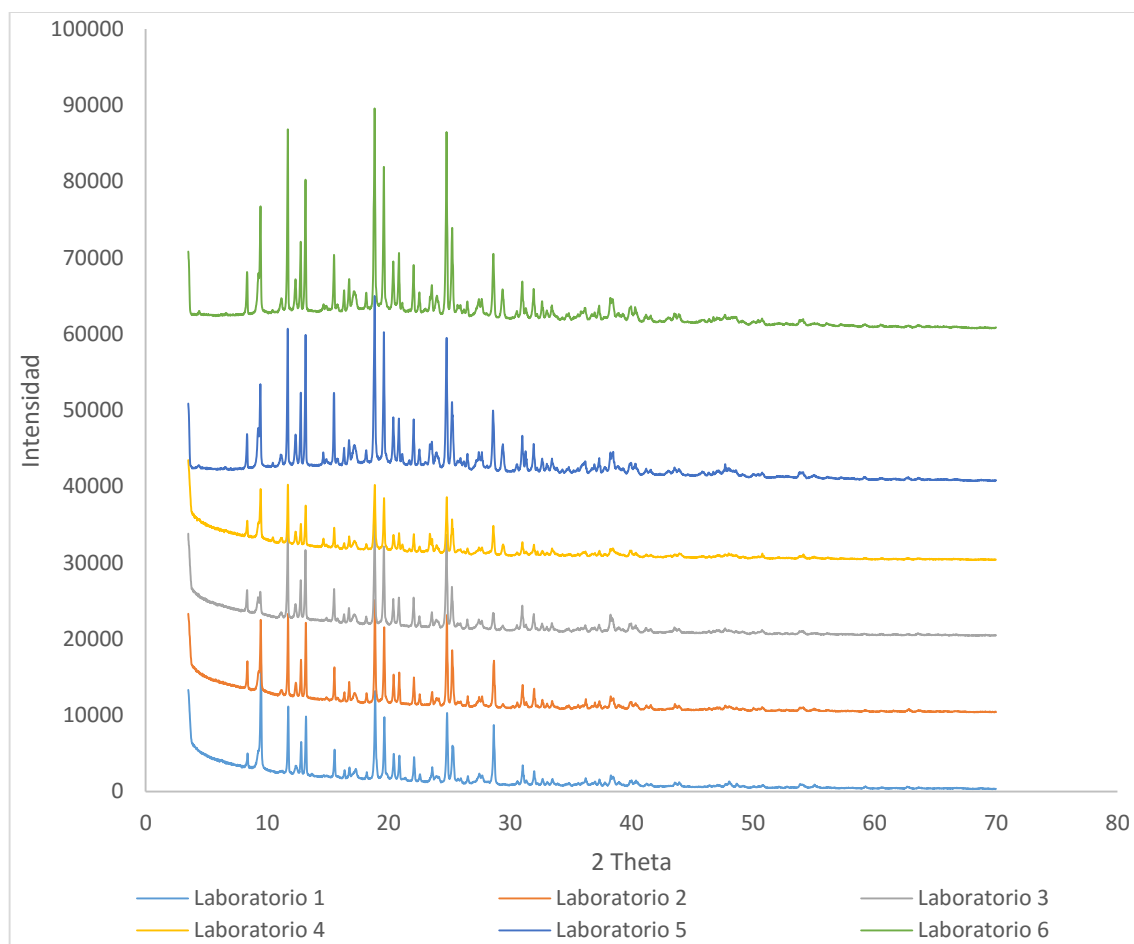
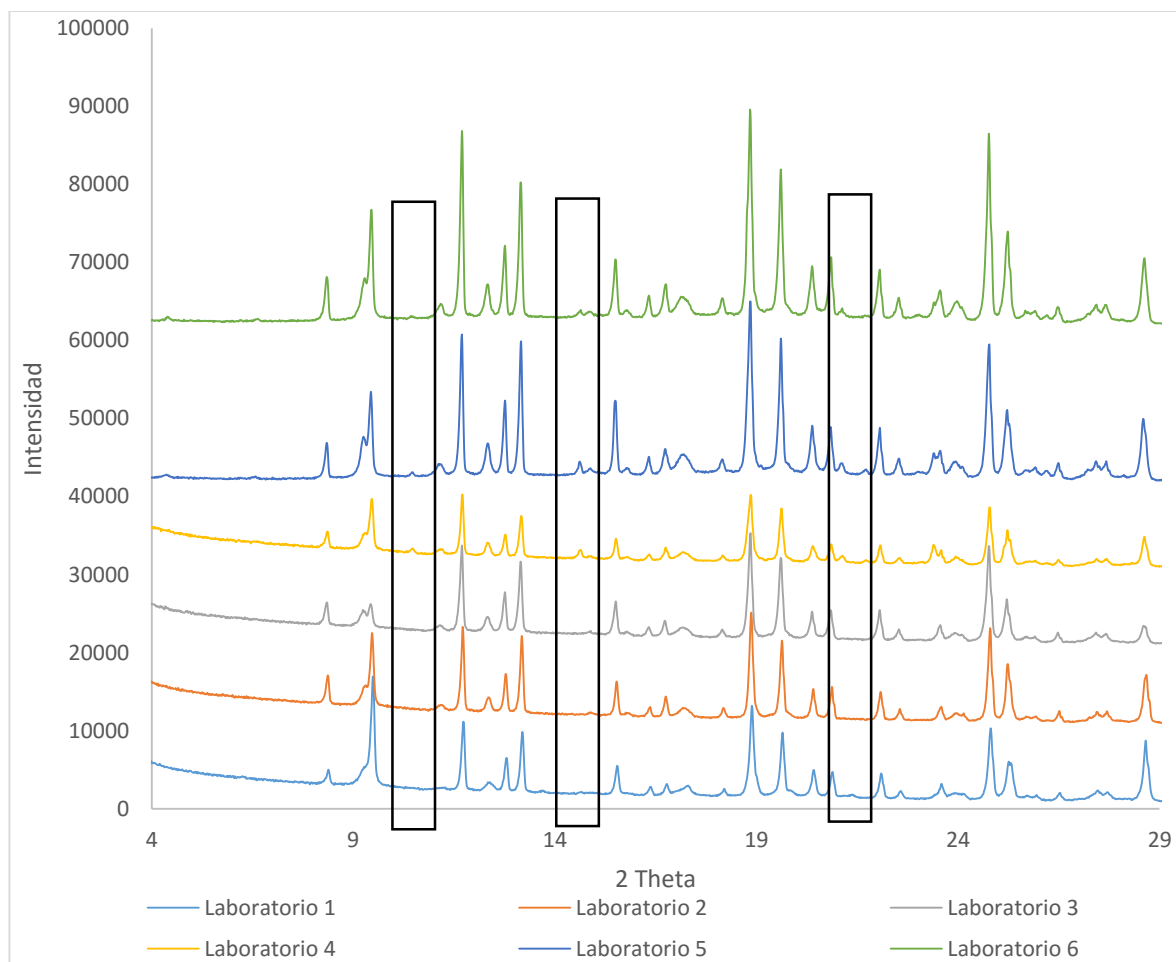


Figura 12. Vista intervalo 2Theta de 4,0 – 29,0 de la superposición de los perfiles de difracción.

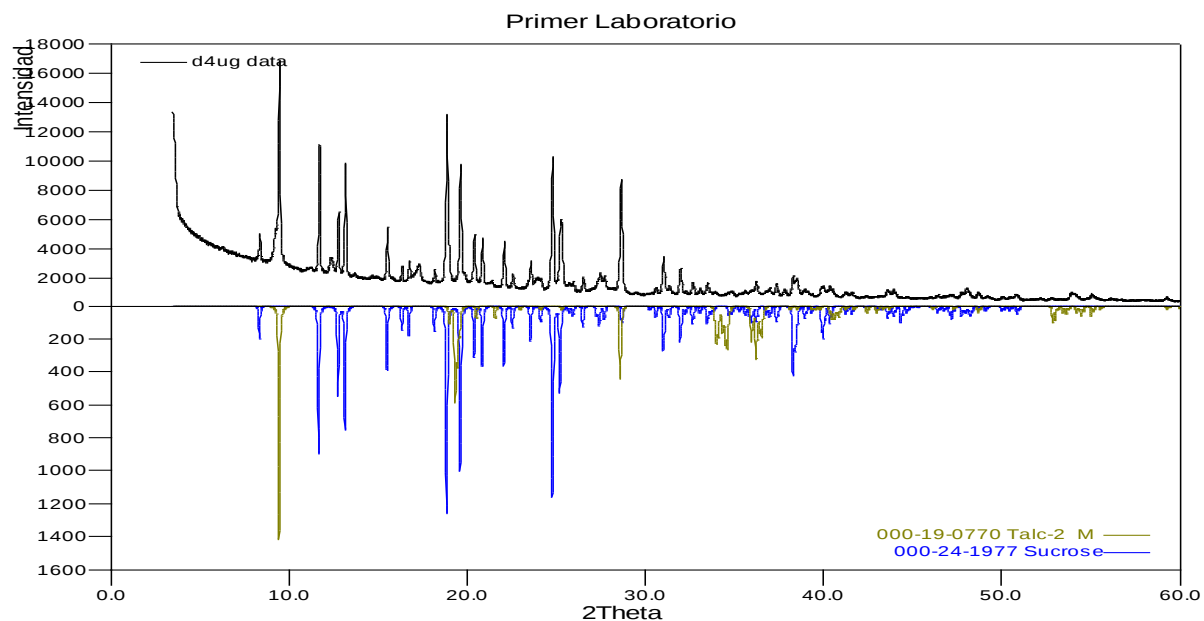


De las gráficas anteriores se puede apreciar gran similitud en los perfiles obtenidos para todos los Laboratorios estudiados. Sin embargo existen señales que difieren en la presentación de algunos perfiles, y que se estima pueden pertenecer a impurezas. Las señales del Laboratorio 5 y Laboratorio 6 son más intensas debido a las condiciones en que se realizó su medición, estas no fueron las mismas para los restantes de Laboratorios.

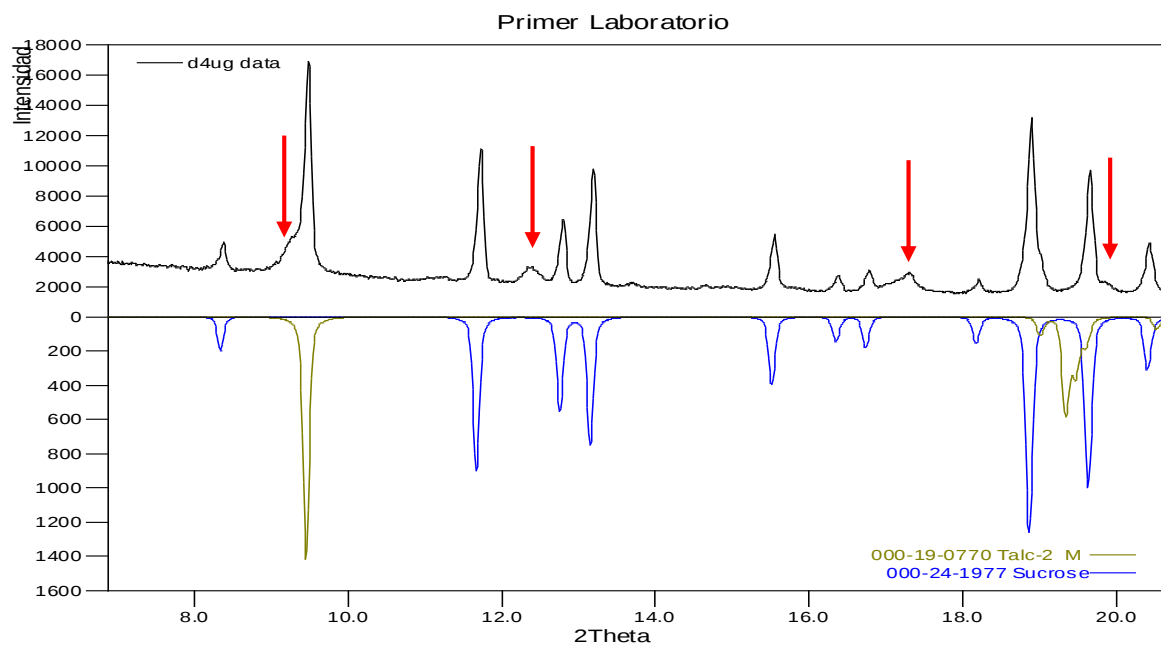
Para la identificación de los excipientes se realizó un análisis comparativo con el programa *Crystallographica Search-Match*. En la Figura 12 se muestra el análisis comparativo del perfil de difracción del Laboratorio 1 y la identificación de sus posibles excipientes. Las señales correspondientes al principio activo se encuentran señaladas con una flecha roja.

Figura 13. Identificación de las fases cristalinas en el perfil de difracción del Laboratorio 1.

(a) Vista general de excipientes del Laboratorio 1.



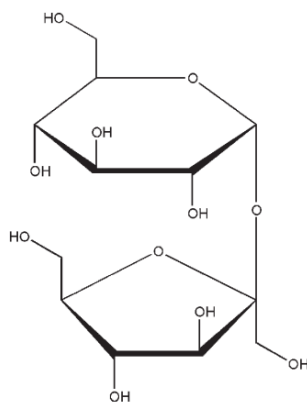
(b) Vista intervalo 2Theta 8,0 - 20,0 del Laboratorio 1.



Para los perfiles de DRX de los Laboratorios 2, 3, 4, 5 y 6 se encontraron principalmente los mismos excipientes que en el Laboratorio 1. Los análisis cualitativos realizados se observan en el Anexo F.

En las formulaciones de estos medicamentos se presenta excipientes como la sacarosa y el talco. El compuesto que se estima se encuentra en mayor proporción es la sacarosa (Figura 13), esta actúa como aglutinante y agente de recubrimiento en tabletas o formulaciones farmacéuticas.⁶⁸

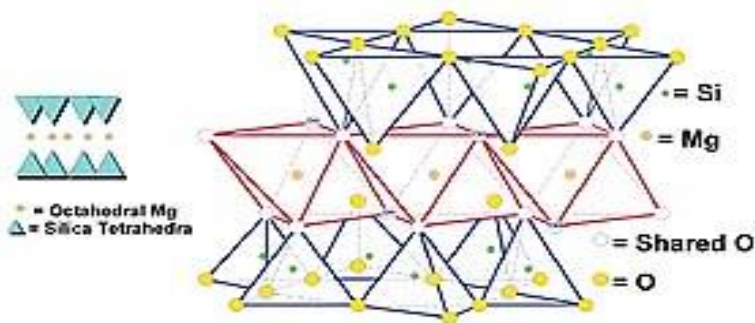
Figura 14. Estructura química de la sacarosa.



FUENTE: Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Quinn, M. E.⁶⁸

Por otro lado, se aprecian reflexiones que confirman la presencia de talco. Este compuesto es silicato de magnesio hidratado con fórmula química $Mg_3Si_4O_{10}(H_2O)$, es inerte a los ácidos diluidos y es hidrófobo. El talco es indispensable por su característica lubricante en todo tipo de formulaciones farmacéuticas, ello debido 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 fácilmente. En la escala de 1-10 de Mohs, este compuesto muestra una dureza de valor de uno.⁶⁹ Su estructura química se muestra la Figura 14.

Figura 15. Estructura química de silicato de magnesio hidratado (Talco).



FUENTE: Carty, W. M.⁷⁰

4.2.1 Análisis comparativo de las formas cristalinas presente en los Laboratorios farmacéuticos estudiados de omeprazol.

Debido a que en la base de datos de la *Powder Diffraction File* (PDF-2) no se encuentra registro de ninguna fase cristalina del omeprazol, una vez determinados los excipientes del medicamento se identificó la forma cristalina del principio activo con las reflexiones restantes, es decir, aquellas que no fueron asignadas a los excipientes y mostradas con flechas de color rojo en la Figura 12 y Anexo F. El análisis comparativo realizado se aprecia en la Cuadro 4 mostrado a continuación.

Cuadro 4. Comparación de los valores de 2 Theta (2θ) de los perfiles de Laboratorios 1, 2, 3, 4, 5, y 6

Principio activo	Laboratorio 1		Laboratorio 2		Laboratorio 3		Laboratorio 4		Laboratorio 5		Laboratorio 6	
2θ	2θ	Δ2θ	2θ	Δ2θ	2θ	Δ2θ	2θ	Δ2θ	2θ	Δ2θ	2θ	Δ2θ
9,274	9,279	0,005	9,304	0,003	9,265	0,009	9,280	0,006	9,288	0,014	9,292	0,018
11,160	11,177	0,017	11,170	0,010	11,164	0,004	11,154	0,006	11,173	0,013	11,163	0,003
11,915	11,921	0,006	**	**	11,900	0,015	11,912	0,003	11,958	0,043	11,926	0,011
12,328	12,348	0,020	12,353	0,002	12,330	0,002	12,322	0,006	12,334	0,006	12,334	0,006
**	12,353	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
14,858	14,849	0,009	14,858	0,000	14,867	0,009	14,848	0,010	14,835	0,023	14,859	0,001
15,774	15,793	0,019	15,759	0,015	15,780	0,006	15,768	0,006	15,778	0,004	15,768	0,006
17,146	17,113	0,033	17,179	0,033	17,149	0,003	17,154	0,008	17,121	0,025	17,108	0,038
**	17,310	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
17,326	17,324	0,002	**	**	17,316	0,01	17,322	0,004	17,335	0,009	**	**
18,140	18,199	0,059	**	**	18,152	0,012	18,146	0,006	18,135	0,005	18,135	0,005
18,350	**	**	**	**	18,349	0,001	18,398	0,048	**	**	**	**
18,640	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
19,075	**	**	19,056	0,002	19,076	0,001	19,064	0,011	**	**	**	**
19,271	**	**	19,286	0,015	19,270	0,001	19,294	0,023	**	**	**	**
19,745	19,785	0,040	19,766	0,021	**	**	**	**	19,714	0,031	19,612	0,133
20,531	20,435	0,096	20,547	0,016	20,530	0,001	20,413	0,118	20,525	0,006	20,506	0,025
21,182	21,193	0,011	21,172	0,010	21,170	0,012	21,125	0,057	21,153	0,029	21,159	0,023
21,430	21,435	0,005	21,405	0,025	21,438	0,008	21,395	0,035	21,536	0,106	21,582	0,152
22,520	22,575	0,055	**	**	22,530	0,010	22,541	0,021	22,527	0,007	22,524	0,004
22,880	22,835	0,045	**	**	22,876	0,004	22,817	0,063	22,882	0,002	22,874	0,006
23,960	23,937	0,023	23,912	0,048	23,947	0,013	23,954	0,006	23,952	0,008	23,967	0,007
24,800	24,808	0,008	24,793	0,007	24,766	0,034	24,782	0,018	24,763	0,037	24,765	0,035
**	**	**	24,993	**	**	**	**	**	**	**	**	**
25,560	**	**	25,543	0,017	**	**	**	**	25,583	0,023	25,564	0,004
25,755	25,715	0,040	25,766	0,011	25,726	0,029	25,768	0,013	25,754	0,001	25,755	0,000
26,974	26,975	0,001	26,956	0,018	26,989	0,015	26,674	0,300	26,971	0,003	26,937	0,003
27,652	27,681	0,029	27,691	0,039	27,658	0,006	27,674	0,022	27,689	0,037	27,653	0,001
28,069	28,040	0,029	28,032	0,037	28,074	0,005	28,078	0,009	28,075	0,006	28,066	0,003
**	**	**	28,663	**	**	**	**	**	**	**	**	**
**	**	**	29,380	**	**	**	**	**	**	**	**	**
**	**	**	30,677	**	**	**	**	**	**	**	**	**
31,206	31,290	0,084	31,261	0,055	31,286	0,080	31,274	0,068	31,291	0,085	31,229	0,023
**	**	**	31,399	**	**	**	**	**	**	**	**	**
**	37,829	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
**	53,890	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**

.** Valores de 2θ no coincidentes entre los Laboratorios

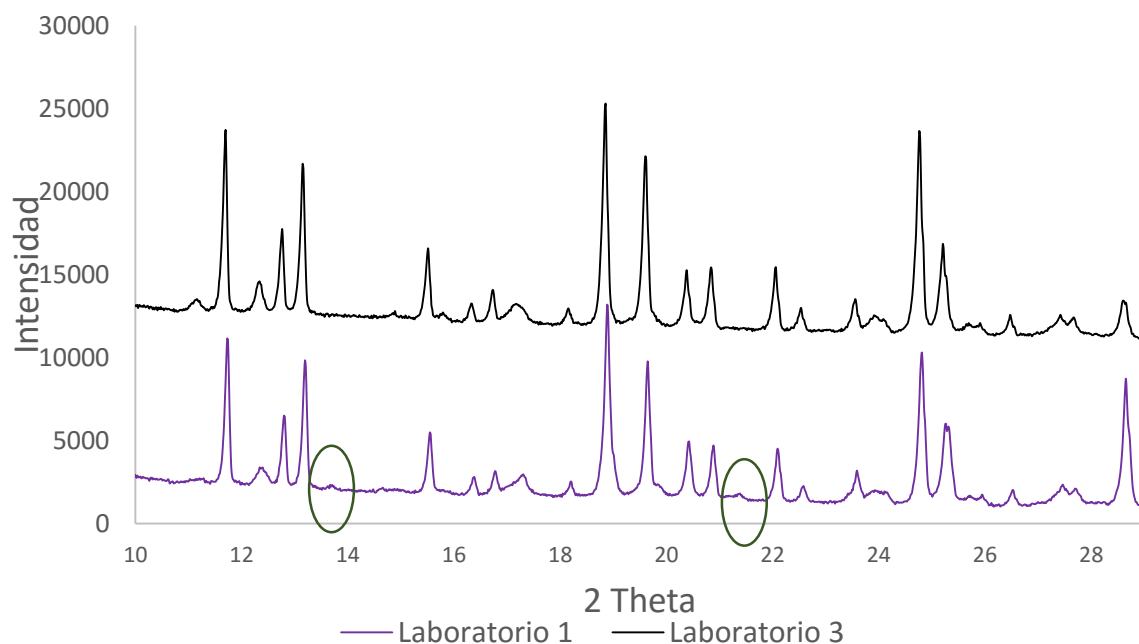
De la tabla anterior se aprecia total coincidencia en la posición de los máximos de difracción de los Laboratorios 2, 3, 4, 5 y 6. En el proceso de indexado de dichas reflexiones se obtuvo que la forma cristalina del principio activo es la Forma A, con caracterización cristalográfica mostrada en el Cuadro 5. Las figuras de mérito M_{20} y F_{24} son valores bajos, debido a las pocas reflexiones correspondientes al principio activo en los perfiles de difracción de los Laboratorios.

Cuadro 5. Identificación de las constantes de la celda unidad del perfil de difracción del Laboratorio 5.

Parámetro	Lab. 1	Lab. 2	Lab. 3	Lab. 4	Lab. 5	Lab. 6	Forma A
a (Å)	9,710 (6)	9,730 (1)	9,721 (4)	9,730 (5)	9,700 (8)	9,734 (5)	9,729(4)
b (Å)	10,407 (9)	10,421 (1)	10,397 (5)	10,432 (7)	10,454 (1)	10,410 (5)	10,410(4)
c (Å)	10,506 (1)	10,487 (1)	10,508 (7)	10,488 (6)	10,456 (9)	10,479 (8)	10,468(3)
α (°)	90,86 (5)	90,91 (5)	90,87 (3)	90,72 (5)	90,74 (6)	90,80 (3)	90,77(3)
β (°)	111,57 (7)	111,51 (7)	111,59(4)	111,57 (5)	111,47 (7)	111,53 (5)	111,51(3)
γ (°)	116,67 (5)	116,60 (5)	116,72(3)	116,77 (4)	116,83 (6)	116,77 (3)	116,78(3)
$M_{(20)}$	14,0	8,4	23,6	9,0	12,2	9,3	
$F_{(24)}$	22,1 (0,0126;79)	15,9 (0,0194;81)	30,2 (0,0102 ;78)	14,5 (0,0207;80)	14,9 (0,0193;86)	16,0 (0,0168;78)	

Adicionalmente se observa que en el Laboratorio 1 hay unas reflexiones que no coinciden con la forma polimórfica A, por lo que se puede estimar la presencia de otra fase cristalina no identificada como se observa en la Figura 15 donde se realiza la superposición con el Laboratorio 3.

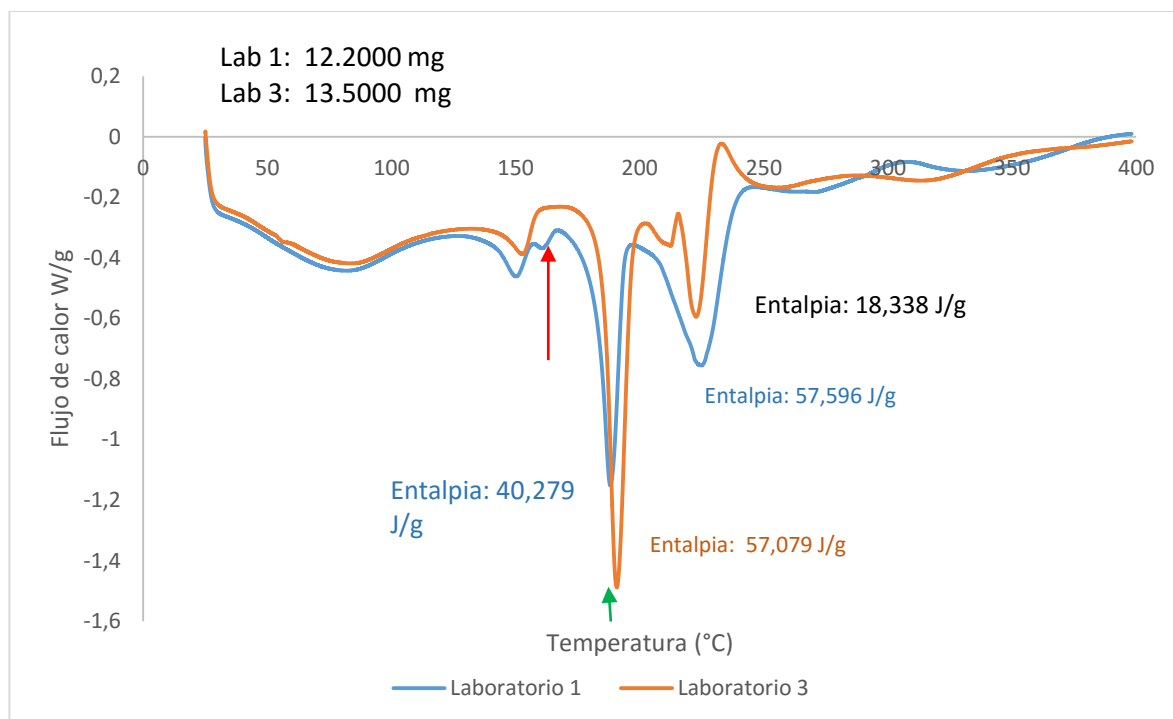
Figura 15. Superposición de perfiles de Laboratorio 1 y Laboratorio 3.



Para la identificación de la forma cristalina del principio activo del Laboratorio 1, se soportó en la técnica experimental de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB), la cual permite determinar la cantidad de calor que absorbe (endotérmico) o libera (exotérmico) una muestra.

En la Figura 16 se aprecia las endotermas correspondientes al Laboratorio 1 (azul) y Laboratorio 3 (anaranjado) con sus debidos excipientes. El Laboratorio 1 presenta dos endotermas en el rango de 150-160 °C, lo cual permite inferir que el Laboratorio 1 presenta dos formas cristalinas tanto la Forma A como posiblemente la Forma C. La endoterma más alta hace referencia a la sacarosa (flecha verde) con una temperatura de 186 °C, la cual coincide con el punto de fusión teórico y se encuentra presente en los dos termogramas.

Figura 16. Comparación de termogramas obtenidos por CDB del Laboratorio 1 y Laboratorio 3.



4.3 PROCESO DE CRISTALIZACIÓN Y PURIFICACIÓN

Inicialmente la cristalización y purificación de omeprazol se basó en disolver el fármaco en acetonitrilo, etanol y metanol, evaluando el efecto de la temperatura en el proceso (variaciones entre 15°C y 60°C). Con ello, se pretendía eliminar los excipientes de omeprazol y obtener cristales puros con un buen rendimiento. Sin embargo, con este proceso, se lograron obtener sólidos de color púrpura (Ver Figura 17) con punto de fusión de 296 – 298 °C que no coinciden con el reportado por ninguna forma cristalina del OPZ (153 – 157°C).⁷¹

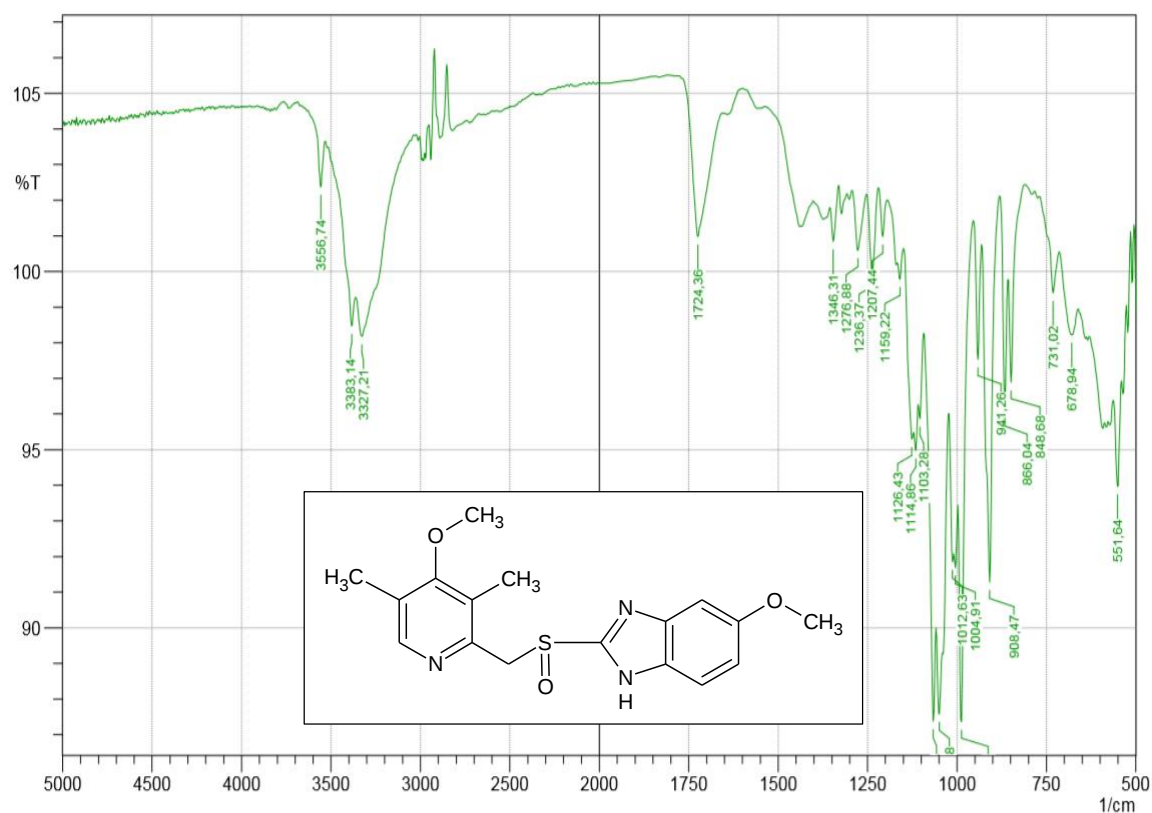
Figura 16. Sólido coloreado obtenido por recrystalización de OPZ en etanol.



Fuente: Autoras

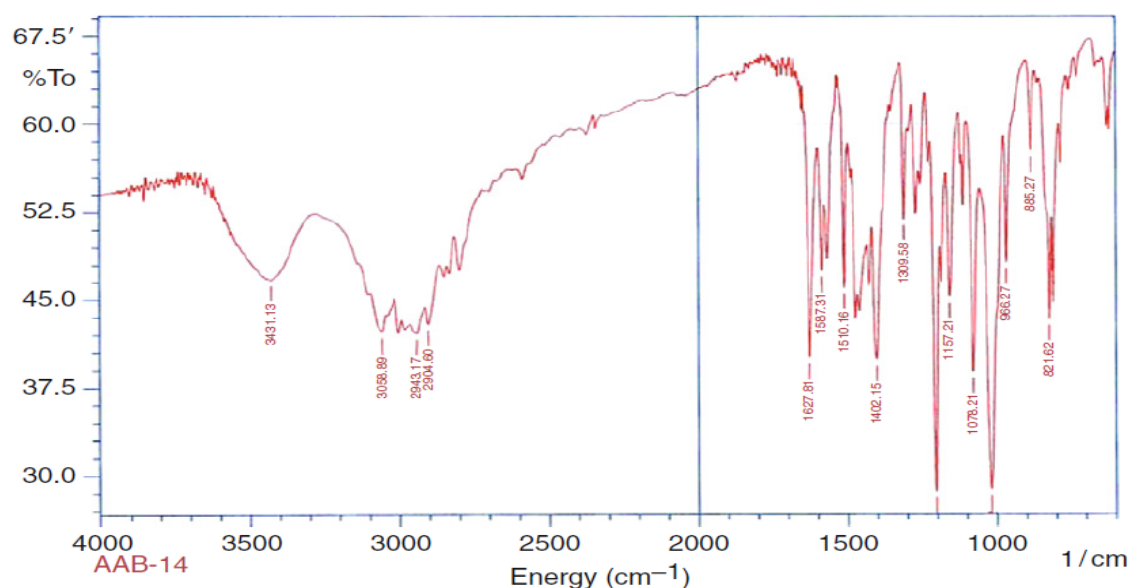
Por otro lado, se realizó la caracterización molecular por espectroscopía infrarroja (FT-IR) con el fin de evaluar la presencia de los principales grupos funcionales del OPZ. En la Figura 18 se muestra uno de los espectros FT-IR del compuesto obtenido experimentalmente y en la Figura 19 el espectro reportado en la literatura. Se aprecia que las señales no corresponden a OPZ. En el Cuadro 6 se expone una comparación entre las principales bandas de los espectros tanto experimental como teórico.

Figura 17. Espectro FT-IR obtenido experimental por recrystalización de OPZ en etanol.



La banda del espectro de infrarrojo más destacada pertenece al grupo funcional N-H y la correspondiente al grupo sulfinil S=O del centro de la molécula de omeprazol.

Figura 18. Espectro FT-IR obtenido de la literatura de omeprazol puro.



FUENTE: Al-Badr A.; Abdullah, A. ⁷²

Cuadro 6. Bandas principales del espectro de Infrarrojo de omeprazol.

FRECUENCIA (cm ⁻¹) REPORTADO EN LA LITERATURA	FRECUENCIA (cm-1) OBTENIDO EXPERIMENTALMENTE	ASIGNACIÓN
3431	3556	N-H Tensión
3058	****	C-H (aromático) Tensión
2943 y 2904	3383 y 3327	C-H Tensión
1627	****	C=C Tensión
1587	****	C=N Tensión
1510	****	CH ₂ Flexión
1402 y 1309	****	CH Flexión
1050 y 1150	1050 y 1056	C-O
1020 y 1090	1049	S=O
966, 885 y 821	908	C-H Flexión

FUENTE: Al-Badr A.; Abdullah, A. ⁷²

La mayoría de las señales del espectro IR no corresponden a grupos funcionales relacionados con el omeprazol, por lo que se determina que no es el compuesto.

Además de ello, el espectro experimental presenta interferencias probablemente de CO₂.

Como resultado de la caracterización inicial realizada, se puede apreciar que no corresponde al principio activo. Esto se debe principalmente a la presencia de solventes orgánicos (incluso en forma de trazas), que en conjunto con la humedad, el calor y la luz alteran la estabilidad del OPZ.⁷³

El Omeprazol es una base débil y por lo tanto es gastrolabil, esto implica que su exposición a la acidez gástrica lo degrada y haga impredecible su biodisponibilidad. Además de excipientes, el Omeprazol contiene algunos polímeros que logran la liberación del principio activo en el lugar indicado del cuerpo humano. Algunas de estas macromoléculas contienen en su estructura polimérica, grupos de ácidos libres. La cantidad de estos últimos, influyen en la degradación del fármaco.⁷⁴

Fácilmente, el OPZ se degrada a pH neutro y en medio ácido con una vida media de menos de 10 minutos. A diferencia de la estabilidad a pH igual a 11 donde la vida media de degradación del fármaco es de 300 días aproximadamente. Por ello, las formulaciones orales de este medicamento son protegidas drásticamente para que su principio activo no se altere antes de llegar al intestino delgado y hacer su acción farmacológica.⁷³

Basado en lo anterior, se realizó un nuevo proceso de cristalización del omeprazol en una solución básica con pH igual a 11. Se empleó hidróxido de sodio (NaOH) en concentración de 0,3 M manteniendo la temperatura constante en 15°C. Al cabo de una semana se obtuvieron cristales blancos, los cuales fueron filtrados al vacío y secados para su posterior caracterización. Como primera medida se realizó la determinación del punto de fusión y se encontró que su valor está entre 239 – 242 °C para el proceso realizado con NaOH.

Debido a que el valor experimental no corresponde con el reportado en la literatura para el OPZ, se estimó que el proceso de cristalización bajo estas condiciones condujo a una derivatización del compuesto, obteniendo la respectiva sal de sodio. Para soportar esta hipótesis, se realizaron estudios de identificación elemental de sodio por análisis de absorción atómica, infrarrojo y calorimetría diferencial de barrido. El valor teórico reportado en la literatura para la sal sódica de OPZ es 225-232 °C.⁷⁵

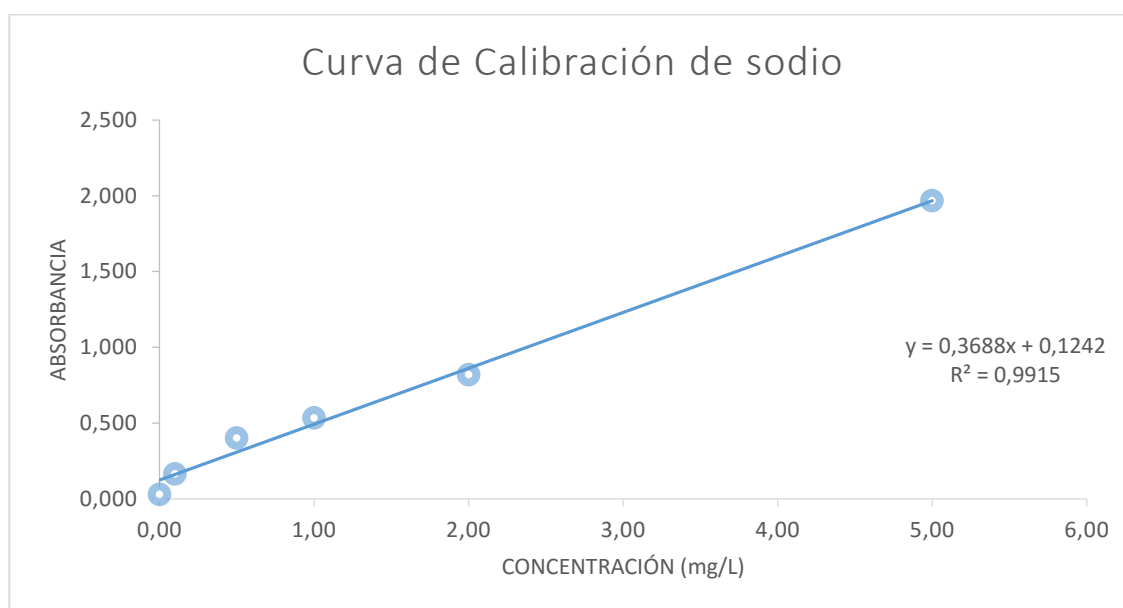
La espectrometría de absorción atómica (AAS, de sus siglas en inglés, *Absortion Atomic Spectrofotometry*) es una técnica analítica empleada para la detección y determinación de elementos químicos como el sodio. Inicialmente, se purgó el equipo con el fin que eliminar cualquier sustancia desconocida, posteriormente se acondicionaron los parámetros del equipo de *THERMO SCIENTIFIC*, con una llama de aire-acetileno y se empleó una lámpara de sodio.

La curva de calibración para la determinación de sodio en la muestra se elaboró con concentraciones de patrón de sodio y agua acidulada equivalente a 0,1; 0,5; 1,0; 2,0 y 5,0 mg/L. La toma de datos para la elaboración de la curva de calibración se realizó por triplicado para cada concentración. En el Cuadro 7 se reportan los valores de absorbancia para cada una de las concentraciones. La curva de calibración obtenida por el promedio del triplicado de las concentraciones se representa en la Figura 20.

Cuadro 7. Valores de absorbancia de las diferentes concentraciones de sodio.

Concentración (mg/L)	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3	Valor Promedio
0,00	0,00	0,020	0,030	0,030
0,10	0,160	0,165	0,170	0,165
0,50	0,393	0,402	0,405	0,401
1,00	0,527	0,532	0,545	0,534
2,00	0,800	0,855	0,802	0,819
5,00	1,752	1,806	1,800	1,968

Figura 19. Curva de calibración para la determinación de sodio en el compuesto de Omeprazol obtenida por AAS.



Como ecuación de la recta se encontró:

$$y = 0,3688x + 0,1242$$

Ecuación No. 4

Con base en la Ecuación (4) y el valor de absorbancia obtenido experimentalmente para la muestra (0,6535), se determinó que la concentración de sodio presente en la muestra en estudio es de 0,3652 mg/L.

Debido a la identificación del elemento sodio, se puede estimar que se obtuvieron sales de OPZ. Como análisis complementario se realizó un estudio por espectrofotometría de infrarrojo con el fin de identificar los grupos funcionales característicos. En la Figura 21 se observa el espectro FT-IR obtenido experimentalmente y en la Figura 22 el espectro teórico de la sal sódica de OPZ, donde se observa la banda correspondiente a N-H por encima de 3000 cm^{-1} . En el Cuadro 8 se aprecian los picos más destacados del espectro de infrarrojo.

Figura 20. Espectro FT-IR obtenido experimental por recrystalización de OPZ en NaOH.

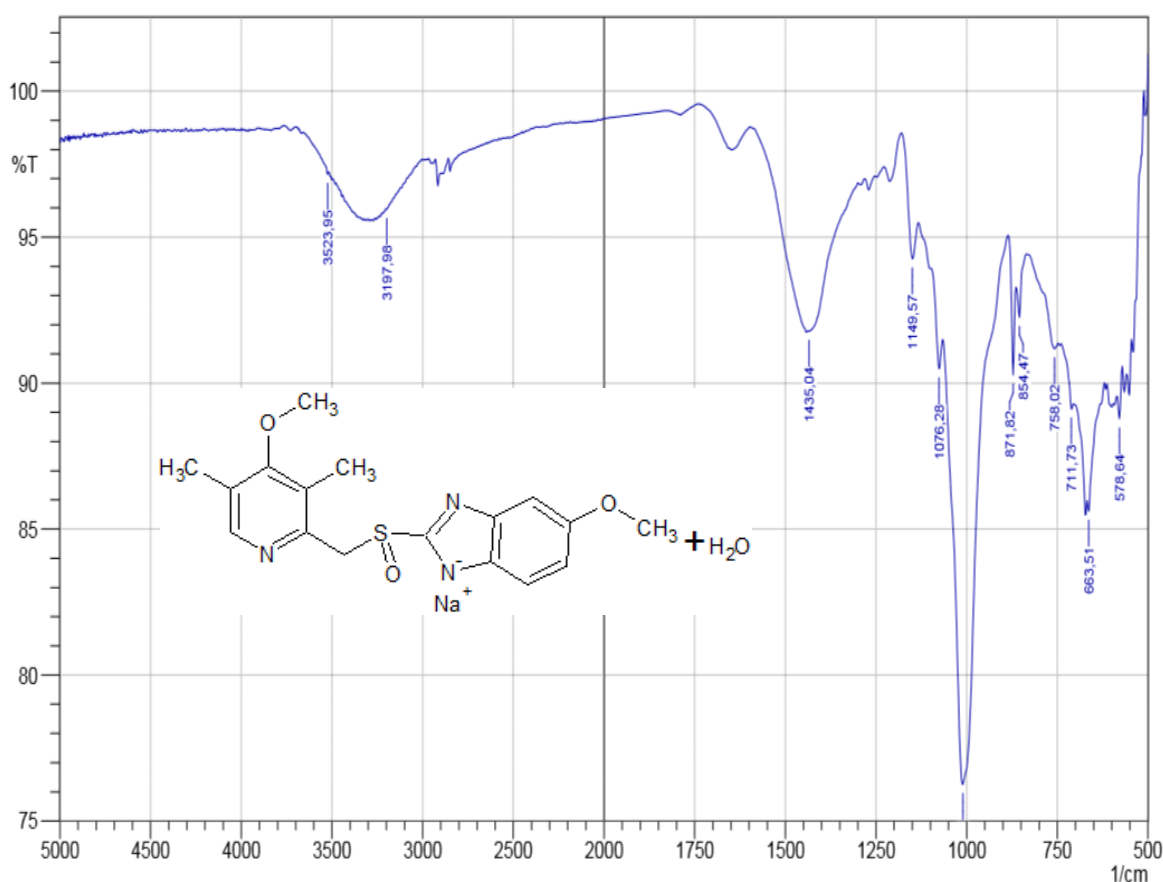
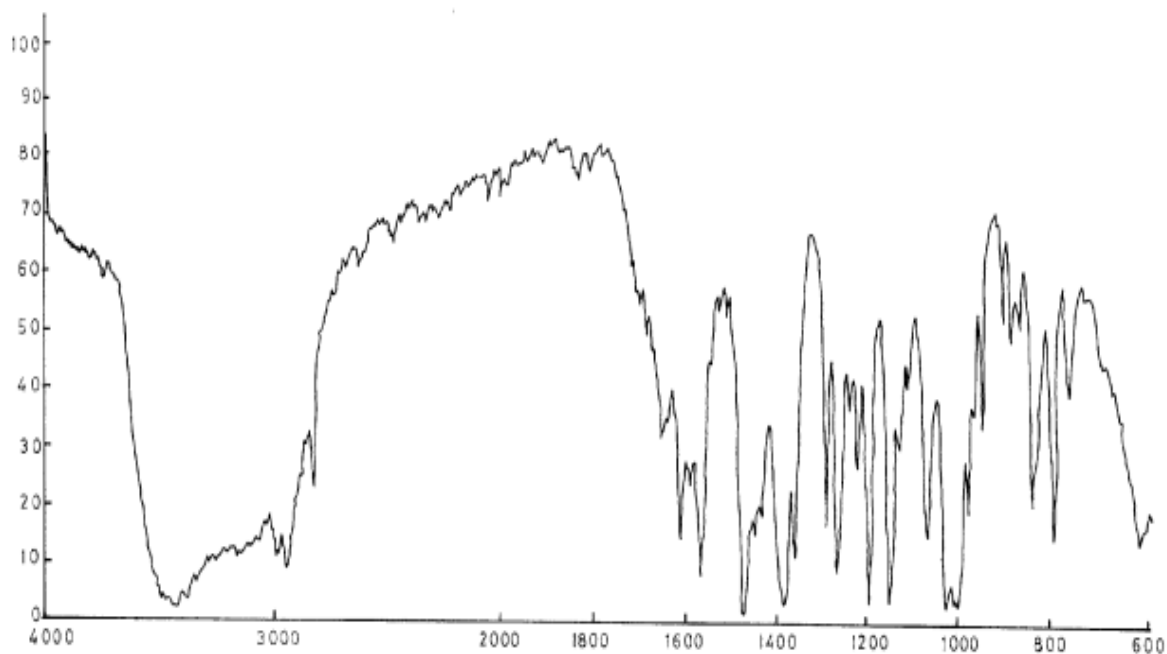


Figura 212. Espectro FT-IR obtenido de la literatura de la sal sódica de OPZ.



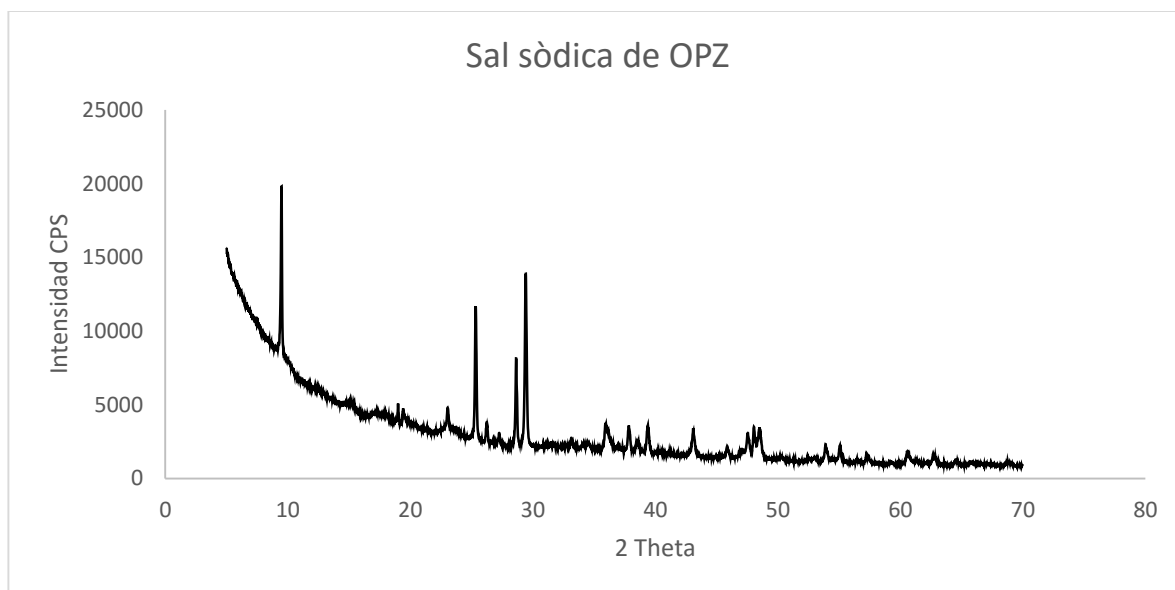
FUENTE: Palomo, C. A.⁷⁵

Cuadro 8. Picos más destacados del espectro FT-IR experimental omeprazol sódico.

FRECUENCIA (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN
1149	C-N
**	C-H (aromático) Tensión
1149	C-H Tensión
**	C=C Tensión
1650	C=N Tensión
1435	CH ₂ Flexión
3197	N-H
1076	C-O
1019	S=O

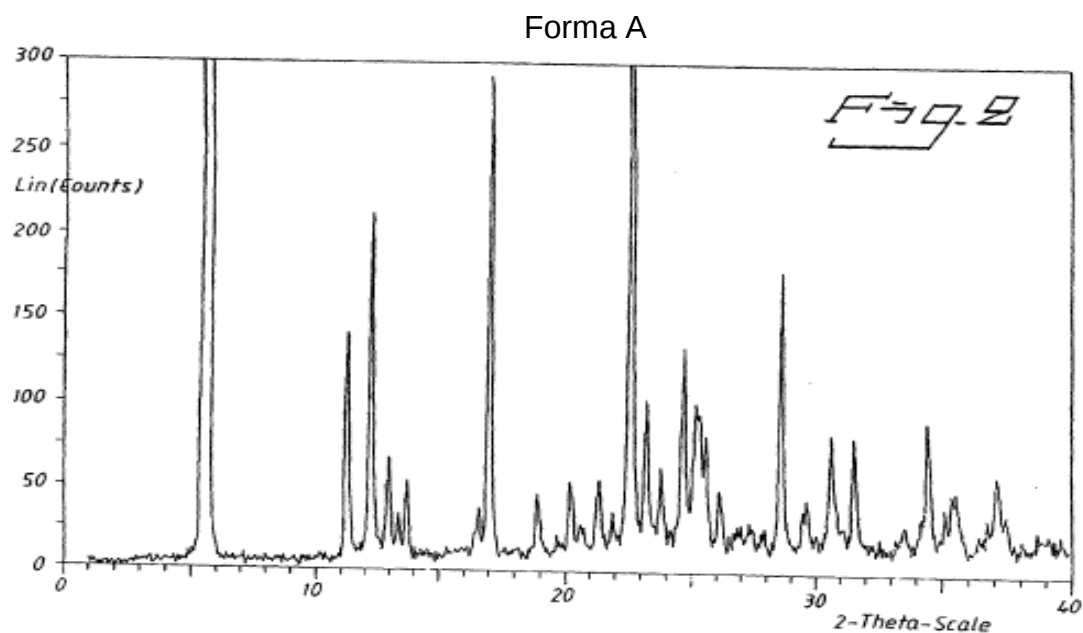
El perfil de Difracción de Rayos-X de la sal sódica de omeprazol obtenido por medio del programa POWDER-X se presenta en la Figura 23.

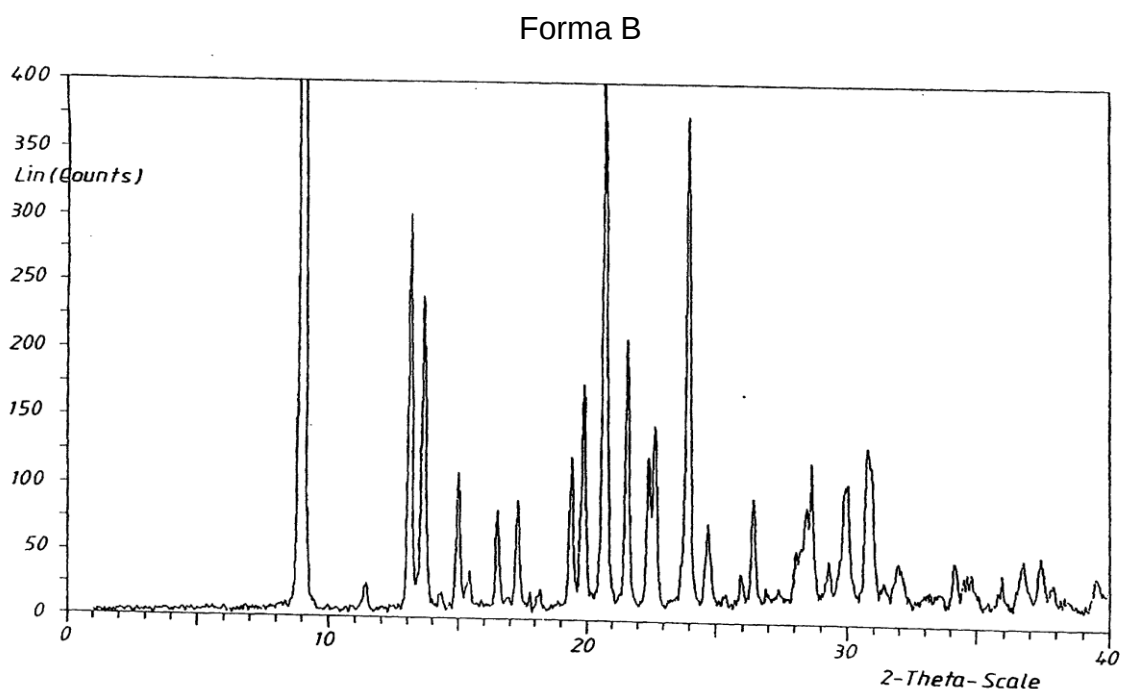
Figura 223. Espectro DRX obtenido experimentalmente por recristalización de OPZ en NaOH.



Según la literatura, existen dos formas cristalinas reportadas para la sal sódica de OPZ. En la Figura 24 se aprecian los perfiles reportados para las dos formas cristalinas.

Figura 234. Perfil de DRX obtenido de la literatura de la sal sódica de OPZ Forma A (superior) y Forma B (inferior).





Considerando las Figuras 23 y 24 se observa que los perfiles de difracción teóricos son diferentes al obtenido experimentalmente. Del proceso de indexado realizado para el difractograma de la sal sódica se obtuvo que ésta cristaliza en el sistema monoclinico, con grupo espacial $P2_1/n$ (No. 14) y volumen de celda unidad de $1299,46 \text{ \AA}^3$. Las constantes de celda unidad se aprecian en el Cuadro 9 junto con los datos cristalográficos de las dos formas polimórficas reportadas en la literatura para la sal en estudio.

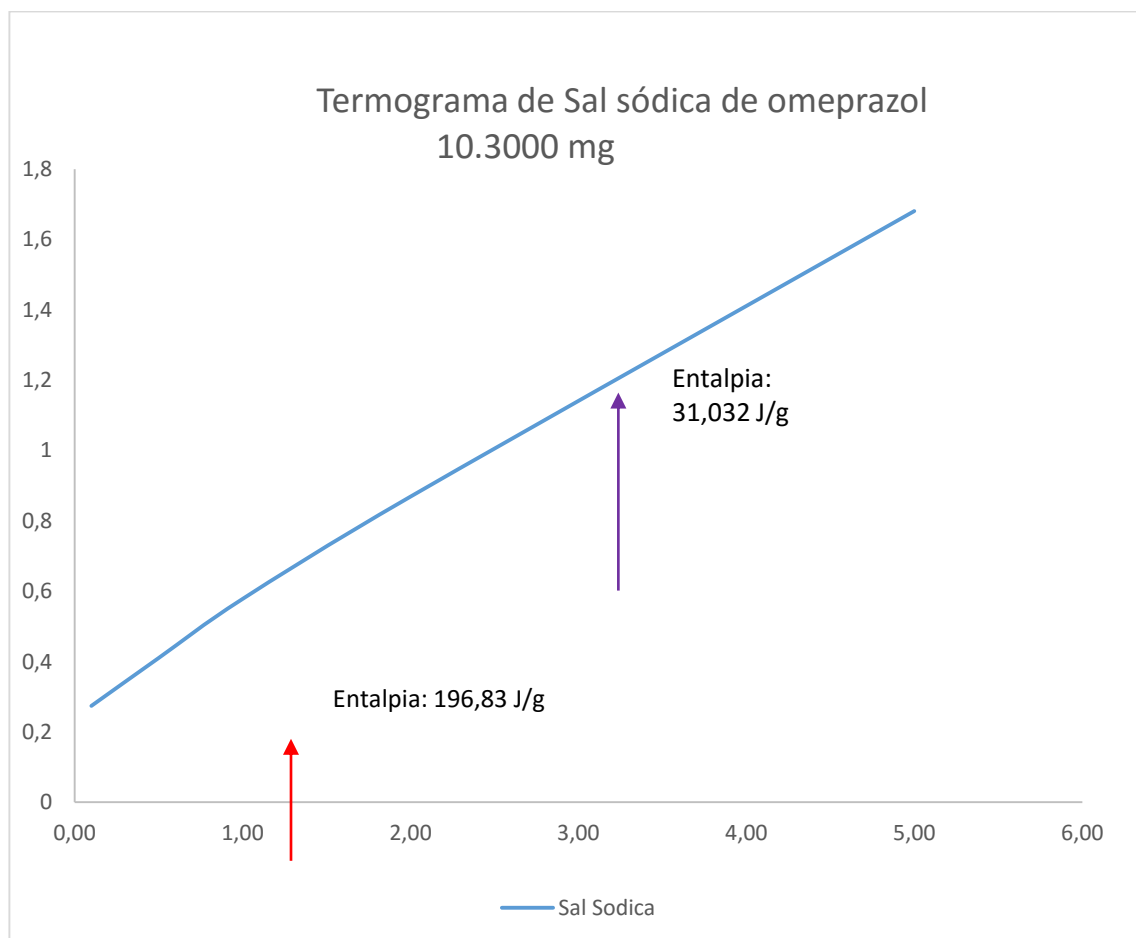
Cuadro 9. Comparación de las características cristalográficas de la sal sódica experimental y teóricas.

Parámetro de la celda unidad	Forma A omeprazol sódico	Forma B omeprazol sódico	Experimental
a(Å)	15,757 (3)	15,086 (6)	17,098(1)
b(Å)	8,126 (1)	9,441 (3)	4,255 (1)
c(Å)	15,671 (6)	12,835 (4)	19,236 (2)
B(°)	94,21 (2)	94,41 (3)	103,781 (9)
M(22)			15,6
F(30)			28,7(0,0137 , 76)

Con este estudio se estima que posiblemente se haya encontrado una estructura polimórfica de la sal sódica del OPZ debido a las diferencias en las constantes de celda unidad del perfil indexado con los reportados en la literatura. Finalmente se

realizó un análisis calorimétrico (CDB) para soportar la formación de una nueva forma cristalina. En la Figura 25 se observa el termograma de la sal sódica de omeprazol.

Figura 24. Termograma obtenido por CDB para la sal de sodio de omeprazol.



En el termograma de la Figura 25 se estima que la muestra registra la presencia de agua (flecha rojo) posiblemente adherida a la sal sódica de OPZ debido a la endoterma observada en el rango de 248- 250°C (señalado con la flecha color morado) correspondiente al punto de fusión de la sal. Se confirmaría una nueva forma polimórfica de la sal de omeprazol por medio de análisis termogravimétrico, el cual no se logró realizar.

4.4 EVALUACIÓN DE LAS REPERCUSIONES Y CONSECUENCIAS POR EL USO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN LA SALUD HUMANA

4.4.1 Generalidades de la encuesta “Opinión sobre el uso de medicamentos genéricos”

La encuesta de opinión identificó las repercusiones y consecuencias que provoca el uso de medicamentos genéricos en la salud pública. El formato de indagación estaba conformado por seis (6) preguntas, donde dos de estas eran de respuesta abierta (Ver Anexo G). Las fechas de aplicación fueron los días 6 y 9 de julio del año 2015 por las autoras de este proyecto de investigación. Las variables recogidas fueron las siguientes: demográficas (edad y sexo), profesión (rama de especialización) y empresa donde labora.

4.4.2 Características de la población participante de la encuesta

La encuesta se aplicó a diez (10) médicos. Del total de encuestados, cinco eran empleados de la E.P.S de la Caja de Compensación Familiar de La Guajira (Comfaguajira) sede Riohacha, un médico de la E.P.S. Saludcoop y otro de la I.P.S. Coomultasan en la ciudad de Bucaramanga, un médico situado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Centro Diagnostico de Especialistas (CEDES) en la ciudad de Riohacha y un especialista en otorrinolaringología del Hospital Nuestra Señora de Los Remedios de Riohacha.

Los criterios de selección de la población fueron basados por sus conocimientos en el área de medicina y afines, especialmente en el uso y/o formulaciones de medicamentos genéricos. El rango de edad fue 27 – 57 años y la edad promedio de participantes fue de 40 años, lo que relacionaba una larga experiencia laboral. El 70% de los encuestados pertenecía al sexo masculino.

4.4.3 Resultados y análisis de las encuestas

Sin duda alguna, los medicamentos genéricos son utilizados en todo el mundo con el fin de que la población tenga acceso a ellos y optimizar sus gastos. La mayoría de este tipo de formulaciones presenta bioequivalencias al medicamento comercial (original), pero difieren en los tipos y cantidades de excipientes que presente lo que difiere en su eficacia contra las enfermedades.

Sin embargo, estas formulaciones genéricas son recetadas por el 90% de los médicos a sus pacientes (Figura 25), a sabiendas que el medicamento comercial presenta mejor eficacia en el tratamiento de enfermedades, como lo afirma el 70% de los encuestados (Figura 26).

Figura 25. Resultado pregunta No. 1 de encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos

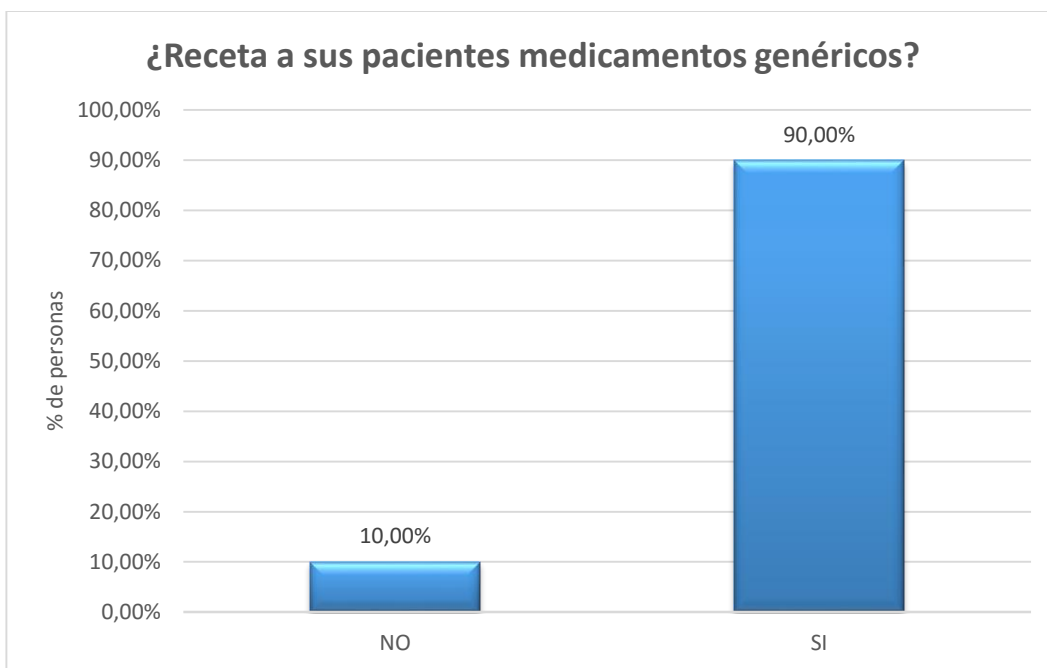
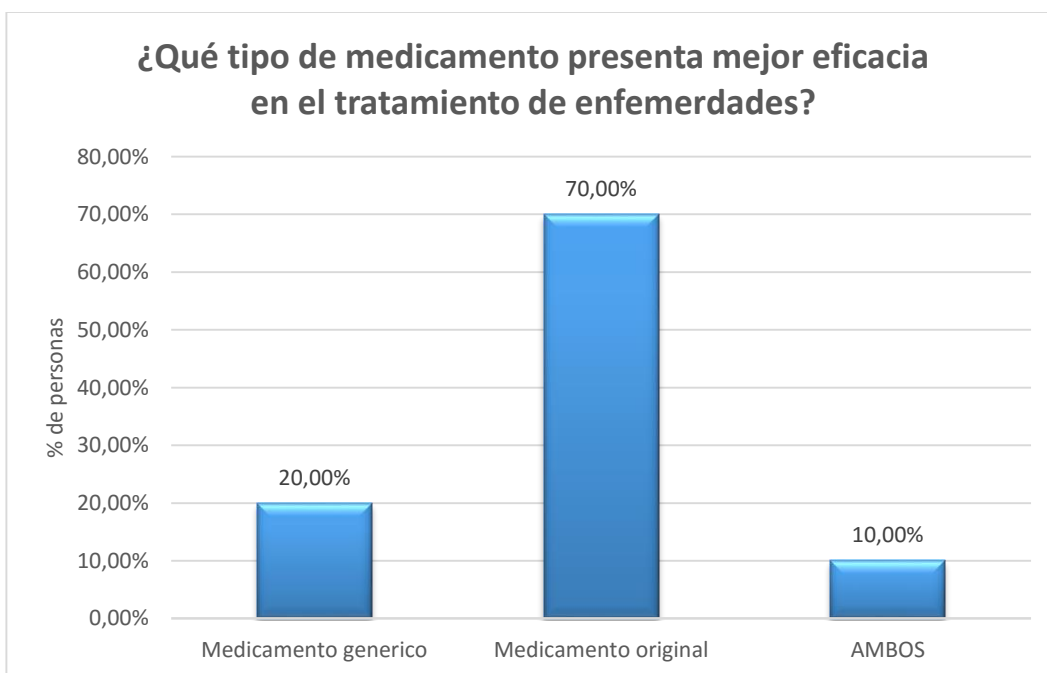
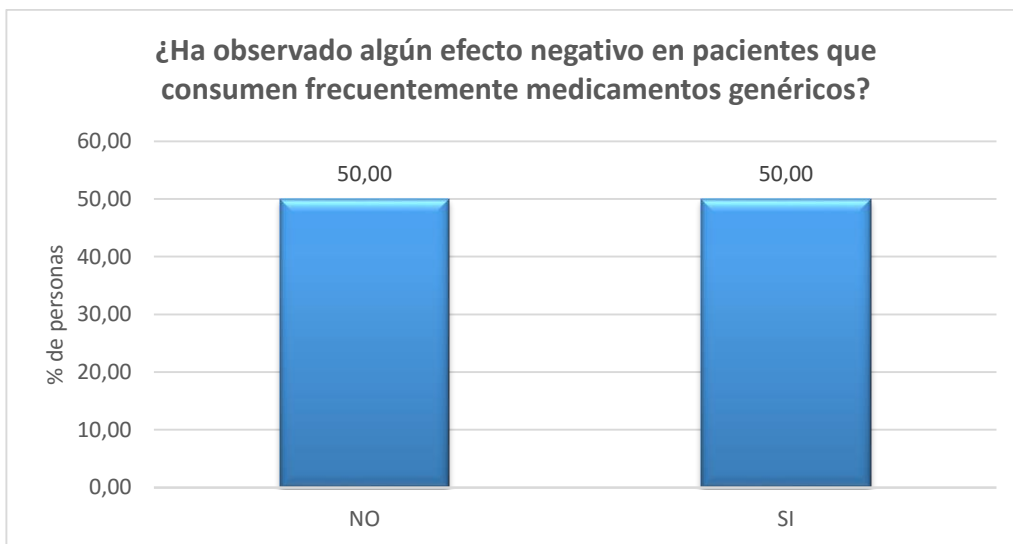


Figura 26. Resultado pregunta No. 2 de encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.



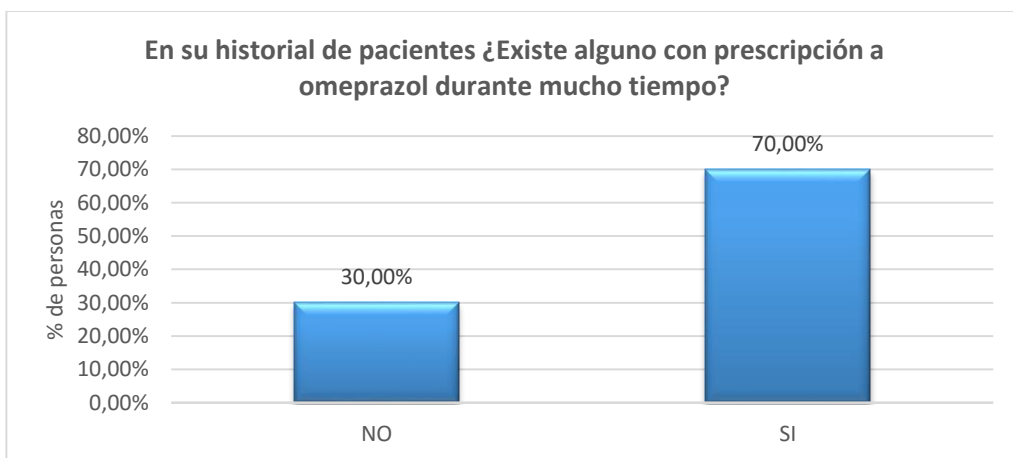
Pese a que los medicamentos genéricos son aprobados y autorizados con su registro INVIMA, no se descarta el efecto negativo que puede tener en la salud pública su uso prolongado. Los especialistas en el tema, han detectado en sus pacientes algún tipo de repercusión proveniente del consumo de formulaciones genéricas, y más aún en el caso de fármacos comunes como el omeprazol.

Figura 27. Resultado pregunta No. 3 de encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.



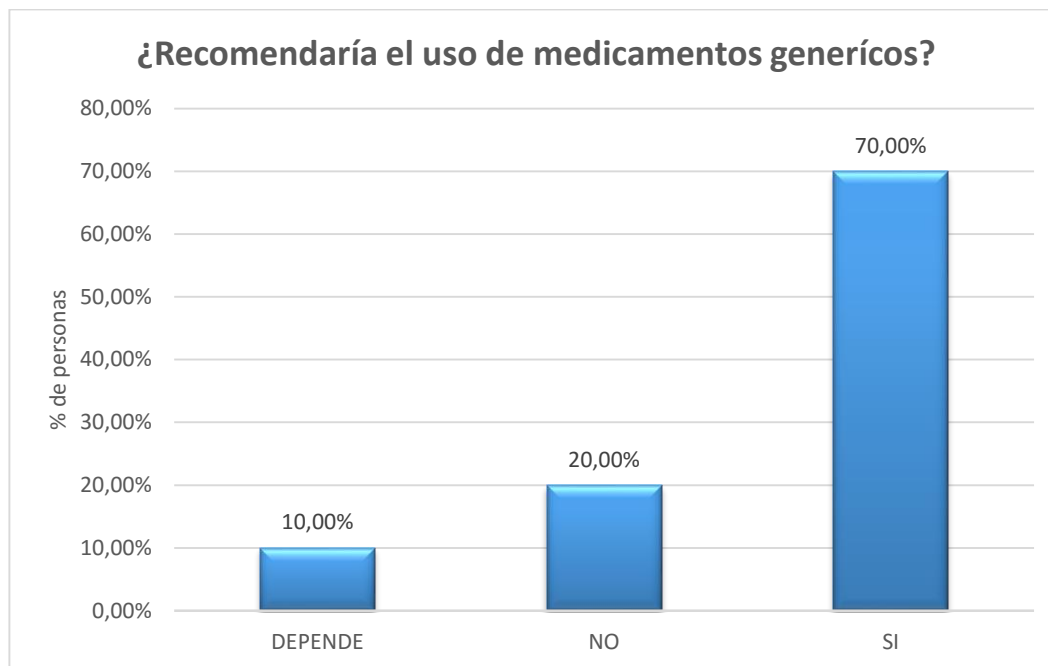
Además de ello, está demostrado que el consumo repetitivo de omeprazol ocasiona daños en la salud incorporando la aparición de otras enfermedades como la diabetes.

Figura 28. Resultado pregunta No. 4 de encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.



Ignorantes de los problemas que ocasiona el consumo de medicamentos genéricos, los médicos en general continúan recomendando y recetando dichas formulaciones.

Figura 29. Resultado pregunta No. 5 de encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.



Aunque los médicos ubicados en Empresas Prestadoras de Salud (E.P.S.) no tienen autorización para entregar a sus pacientes medicamentos originales, sino que se encuentran en la obligación de únicamente recetar el medicamento; estos especialistas están en libre condición de sugerir el consumo de medicamentos más eficaces contra el tratamiento de enfermedades. De aquí, la influencia de las formas cristalinas correctas que se estén suministrando en cada medicamento.

5. CONCLUSIONES

- ✓ Mediante la técnica de Difracción de Rayos-X se logró determinar que seis medicamentos distribuidos en el Área Metropolitana de Bucaramanga son suministrados bajo la Forma cristalina A de omeprazol. Sin embargo, es importante destacar que el Laboratorio 1 en particular, tenía algunas reflexiones adicionales que no corresponden a la Forma A, por lo que se presume que se trate de presencia de la Forma C. Los análisis térmicos soporta esta deducción. Se recomienda realizar Análisis Termogravimétricos (TGA) que confirmen la presencia de otra forma cristalina en el Laboratorio 1.
- ✓ En el proceso de caracterización realizado al principio activo de Omeprazol, se obtuvo un sistema cristalino triclinico y grupo espacial $P\bar{1}$, (No. 2) con constantes de celda $a= 9,727(5) \text{ \AA}$; $b= 10,393(4) \text{ \AA}$; $c=10,495(5) \text{ \AA}$; $\alpha=90,89^\circ$ (4); $\beta=111,62^\circ$ (4); $\gamma=116,60^\circ$ (4) y volumen de celda de $860.80 \text{ \AA}^3$.
- ✓ El excipiente en mayor proporción presente en las formulaciones médicas de Omeprazol es la sacarosa, lo que se estima puede mostrar afectaciones a la población diabética a largo plazo. Sin embargo, muestra la ventaja de compactación del medicamento, lo que puede dar lugar a una desintegración lenta del mismo. Otro excipiente hallado es el talco (silicato de magnesio hidratado) el cual es usado principalmente en las formulaciones médicas por sus características deslizantes y lubricantes.
- ✓ En el proceso de recrystalización en solventes orgánicos como etanol, acetonitrilo y metanol ocasionó la degradación del omeprazol. Las alteraciones de sus propiedades físicas (como el color) fueron corroboradas mediante espectroscopía infrarroja.
- ✓ En el proceso de recrystalización realizado en una solución básica a pH 11 con hidróxido de sodio, se logró la obtención de la sal sódica de omeprazol mediante un proceso de derivatización, lo que se corroboró con estudios por CDB y se obtuvo el punto de fusión de $248 - 250^\circ\text{C}$.
- ✓ Se estima que en el proceso de recrystalización se obtuvo una nueva forma polimórfica de la sal sódica, la cual cristaliza en el sistema monoclinico con constantes de celda $a= 17.098 (1) \text{ \AA}$; $b=74,255 (1) \text{ \AA}$; $c=19,236 (2) \text{ \AA}$; $\beta=103,781 (9)^\circ$ y volumen de celda de $1299.46 \text{ \AA}^3$.
- ✓ Con la opinión de profesionales en el área de la salud se pudo deducir que la principal razón en la prescripción de medicamentos genéricos es la parte económica, argumentando que es una opción viable para la gente de escasos recursos. Sin embargo, es necesario que la gente conozca la

importancia de consumir medicamentos originales y exigirlos a su entidad prestadora del servicio médico.

6. DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los medios de divulgación más factibles para esta investigación son:

- Trabajo de grado escrito para la Universidad Santo Tomas.
- Presentación de los resultados del trabajo en el V encuentro nacional de semilleros e investigadores USTA 2015 a realizarse en el mes de noviembre del presente año.

7. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividad*	Tiempo estimado (meses)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisión bibliográfica												
3.1												
3.2												
3.3												
3.4												
Informe final												

* Actividades

3.1 Caracterización cristalográfica del principio activo de cada presentación de Omeprazol.

3.2 Análisis cualitativo de diversas presentaciones solidas de omeprazol.

3.3 Proceso de cristalización y purificación.

3.4 Evaluación de las repercusiones y consecuencias por el uso de genéricos en la salud humana.

8. PRESUPUESTO

Cuadro 10. Presupuesto global del proyecto por fuentes de financiación.

Materiales	Fuente	Valor (en miles de pesos)
Materiales de vidrio en general	GINMEA - USTA	1.000,00
Reactivos: metanol, etanol, acetona y acetonitrilo		
Medicamentos	AUTORES	200,00
Difracción de Rayos-X de muestras policristalinas	GIQUE - UIS	1.000,00
Papelería	GINMEA - USTA	200,00
TOTAL		2.400,00

BIBLIOGRAFÍA

1. Saénz, D. C. Principios de farmacología general y administración de fármacos. Universidad de Costa Rica: Costa Rica, **1993**, 49.
2. Cortes, H. H.; Martínez, Y. P.; Valencia, H. A. Fundamentos de cristalografía. Elizcom: Colombia, **2006**, 18.
3. Arias, D. T. Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. Organización panamericana de la salud: Estados Unidos, **1999**, 91.
4. Bailey, P. S.; Bailey, C. A. Química orgánica: conceptos y aplicaciones. Pearson Educación, **1998**, 197.
5. Ruiz, R.; Abad, E. P. Manual de diagnóstico y terapéutica médica en atención primaria. Díaz de Santos: España. 3era ed., **2001**, 335.
6. Sociedad Española de Patología Digestiva. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Arán: España, **2007**, 13.
7. Arias, D. T. Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. Organización panamericana de la salud: Estados Unidos, **1999**, 114.
8. Arias, D. T. Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. Organización panamericana de la salud: Estados Unidos, **1999**, 116.
9. Betes, M. T.; Duran, H. M.; Mestres, M. C.; Norgués, L. M. Farmacología para fisioterapeutas. Panamericana: España, **2008**, 49.
10. Macenlle, G. R. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la población general adulta de la provincia de Ourense y estudio de factores de riesgo asociados. Universidad de Santiago de Compostela: España, **11**.
11. Peretta, D. M. Reingeniería farmacéutica: principios y protocolos de la atención al paciente. Panamericana: Argentina, **2005**, 151.
12. Desiraju, G. R.; Vittal, J. J.; Ramanan, A. Crystal engineering: a textbook. World Scientific Publishing: Estados Unidos, **2011**, 99.
13. Gil, P. G. Medicina preventiva y salud pública. Elsevier: España, **2001**, 8.
14. Moore, K. L.; Dalley, A. F. Anatomía con orientación clínica. Panamericana: México, **2008**, 264.
15. Sáenz, D. C. Principios de farmacología general y administración de fármacos. Universidad de Costa Rica: Costa Rica, **1993**, 53.
16. Tait, K. Industria Farmacéutica. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo, **1998**, 79.
17. Castro, F. M.; Rojas, M. F. Enfermedad Por Reflujo Gastroesofágico (ERGE); Unidad de Enfermedades Digestivas de la Universidad de Valme. Sevilla, **2010**, 87.
18. Parga, J. S.; Sosa, J. E.; Redondo, C. C.; Pavón, R. V. Enfermedad Por Reflujo Gastroesofágico: Tratamiento. *Información terapéutica del Sistema nacional de Salud*, **1999**, 23, 97–103.
19. Baos, V. Los Efectos Adversos Más Frecuentes de Los 20 Principios Activos Más Consumidos En El SNS Durante 2000. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, **2001**, 25, 161–168.
20. Documento Consejo Nacional de Política Económica y Social, CONPES Social: política farmacéutica nacional. Abril de **2013**.

21. González, I. A. Patentes farmacéuticas y medicamentos genéricos. *Pharmaceutical Care*. **2000**, 2, 162- 163.
22. López, M. J.; Muñoz, R. M.; Ramos, B. S.; Latorre, F.; Sánchez, D.; Seguridad de medicamentos: Importancia del proceso de selección de medicamentos en la prevención de los errores de medicación. *Farmacia hospitalaria*, **2003**, 27, 72-73.
23. Maton, P. Omeprazole. *J. Med. Chem.* **1991**, 324, 965-975.
24. Áfrican, M.; Molina, E. Polimorfismo farmacéutico, repercusiones industriales y farmacocinéticas. *Farmacocinética*. **2006**, 25, 95-96.
25. De Abajo, F. J. El medicamento como solución y como problema para la salud pública: Una breve incursión a los objetivos de la farmacoepidemiología. *Rev Española de Salud Pública*. **2001**, 75, 281-284.
26. Áfrican, M.; Molina, E. Polimorfismo farmacéutico, repercusiones industriales y farmacocinéticas. *Farmacocinética*. **2006**, 25, 98-99.
27. Prohens, R.; Puigjaner, C. Polimorfismo en la industria farmacéutica. *El farmacéutico*, **2007**, 373, 58-68.
28. Rodríguez, B. S.; Price, C. P.; Jayasankar, A.; Matzger, A. J.; Rodríguez, N. H. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: A supramolecular perspective. *J. Advanced Drug Delivery Reviews*, **2004**, 56, 241-274.
29. Sánchez, E. G.; Jung, H. C.; Yépez, L. M.; Hernández, V. Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica. *Cienc Farmacéuticas*, **2007**, 38, 57-76.
30. Carter, C. W.; Sweet, R. M. Macromolecular Crystallography. *Gulf Professional Publishing*, **2003**, 374, 3-7.
31. Pierre, G.M. Química general. Reverté: Barcelona. **1979**, 29.
32. Bercero, J. R.; Barroso, S.; López, A. M. Introducción al conocimiento de los materiales y sus aplicaciones. Uned: España. **2010**, 87.
33. Bermúdez, J.; Polonio, J. Métodos de Difracción de Rayos-X. Ed. Pirámide: España. **1981**, 31-61.
34. Albella, J. M. Introducción a la ciencia de materiales: técnicas de preparación y caracterización. CSIC Press: España. **1993**, 524-551.
35. Gando, N. Caracterización estructural, morfológica del compuesto cuaternario AgIn₄GaTe₈. Venezuela, **2011**, 83.
36. DONG, C. PowderX: Windows-95-based program for powder X-ray diffraction data processing. *J. Appl. Crystallogr.* **1998**, 32, 838
37. Jenkins, R.; Snyder, R.L. X-ray diffractometry, John Wiley & Son: New York. **1996**, 138, 246-254.
38. Boultif, A. and Loüer, D. Indexing of powder diffraction patterns of low symmetry lattices by successive dichotomy method. *J. Appl. Crystallogr.* **2004**, 37, 724–731.
39. Jenkins, R.; Snyder, R. L. Introduction to X-Ray Powder Diffractometry. John Wiley & Sons: Canada, **2012**, 183, 315.
40. 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.
41. MIGUELL, A. D.; HUBBARD, C. R.; STALICK, J. K. NBS*AIDS83: A Fortran Program for Crystallographic Data EvaluationTech. Note 1141. USA: National Bureau of Standards, **1991**.

42. Dexian, K.; Bing, L.; Han, Y.; Zheng, X.; Xuechou, Z.; Qinglu, L.; Chim, Y.; Chen G. Omeprazole as a strong coreactant in the electrochemiluminescence of Ru(bpy)₃²⁺. *Int J Soc Electrochem.* **2014**, 123, 111-116.
43. Bonato, P. S.; Paías, F. O. Enantioselective analysis of omeprazole in pharmaceutical formulations by Chiral High-Performance Liquid Chromatography and Capillary Electrophoresis. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2004**, 15, 318-323.
44. Bendas, E.; Abdelbary, A. Instantaneous enteric nano-encapsulation of omeprazole: Pharmaceutical and pharmacological evaluation. *Int J Pharm.* **2014**, 468, 97-104.
45. Kohler, J.; Blass, A.; Liu, J.; Tai, K.; Soybel, D. Antioxidant pre-treatment prevents omeprazole-induced toxicity in an in vitro model of infectious gastritis. *Free Radical Biology & Medicine*, **2010**, 49, 786-791.
46. Bruni, A.; Castro, M. F. Theoretical study of Omeprazole behavior: Racemization barrier and decomposition reaction. *Int J of Quantum chem.* **2007**, 108, 1098- 1009.
47. Löqvist, K. M.; Sundén, G. G.; Ymén, I. S. Crystalline form of omeprazole. U.S. Patent 6,150,380, Nov 21, **2000**.
48. Castillo, D. D.; Cárdenas, M. G.; Sabogal, J. S. Implementación de un programa de farmacovigilancia en establecimientos farmacéuticos minoristas de la ciudad de Bogotá D.C. durante el I semestre de 2013. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA: Bogotá, **2013**, 13-15.
49. Franco, G. A. La última reforma del sistema general de seguridad social en salud colombiana. *Rev. salud pública.* **2012**, 14, 865-877
50. Garland, M. T. Polimorfismo farmacéutico: Pharmaceutical Polymorphism: Chile, **2007**, 192.
51. Garlan, M. T.; Polimorfismo farmacéutico: Pharmaceutical Polymorphism: Chile, **2007**, 193-194.
52. Áfrican, M.; Molina, E. Polimorfismo farmacéutico, repercusiones industriales y farmacocinéticas. *Farmacocinética.* **2006**, 25, 96.
53. Anderson, T.; Rohss, K.; Bredberg, E.; Hassam, A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* **2001**, 15, 1563-1569.
54. Motola, D.; Ponti, D. F. Generic versus Brand-name medicinal products: Are they really interchangeable?. *Dig Liver Dis.* **2006**, 39, 560-562.
55. Crawford, P.; Feely, M. A.; Kramer, G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs?. *Seizure.* **2006**, 15, 165-176.
56. Rodríguez, C.; Agudelo, M.; Zuluaga, A.F.; Vesga, O. In vitro and in vivo comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacilin. *Biomed central.* **2010**, 10, 153-167.
57. Horosanskaia, E.; Morgensem, A.; Lorenz, H. Investigation of dug polymorphism: Case of artemisinin. *Thermochimica.* **2014**, 578, 74-81.
58. Calderón, O. C.; Urbina, B. A. La farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia. *Médicas UIS.* **2010**, 24, 57-73.
59. Machado, A. J.; Giraldo, G. C.; Moncada, E. J. Farmacovigilancia activa en pacientes afiliados al Sistema general de seguridad social en salud. *Revista de salud pública.* **2010**, 12, 580-588.

60. Tumara, T.; Sakaeda, T.; Kadoyama, K.; Okuno, Y. Omeprazole and Esomeprazole associated Hypomagnesaemia: Data Mining of the Public Version of the FDA adverse Event Reporting System. *Int. J. Med. Sci.* **2012**, 9, 322-326.
61. Miguell, A. D.; Hubberd, C. R.; Stalick, J. K. NBS AIDS80: A FORTRAN program for crystallographic data evaluation. National Bureau of Standards, **1981**, 1141.
62. Savitzky, A.; Golay, M. J. Smoothing and Differentiation of Data by Simplified least Squares Procedures. *Analytical Chemistry*, **1964**, 8, 1627-1639.
63. Sonneveld, E. J.; Visser, J. W. Automatic collection of powder diffraction data from photographs. *J. Appl. Crystallogr.*, **1975**, 8, 1-7.
64. Rachinger, W. A. A correction for the $\alpha_1 \alpha_2$ Doublet in the Measurement of Widths of X-Ray Diffraction Lines. *J. Sci. Instrum.*, **1948**, 25, 254.
65. Boultif, A.; Louer, D. Indexing of powder diffraction patterns of low symmetry lattices by successive dichotomy method. *J. App. Crystallogr.*, **2004**, 37, 724-731.
66. Laugier, J.; Bochu, B. CHECKCELL: LMGP-Suite of programs for the interpretation of X-ray, experiments. Laboratoire des Matériaux et du Génie Physique, BP 46. **2002**. Disponible en linea [<http://www.inpg.fr/LMGP>] [<http://www.ccp14.ac.uk/tutorial/lmgrp/>]
67. Hafner, M. N.; Eopar, A.; Podobnik, B.; Cizerle, B. A.; Kosak, A. Crystalline form of omeprazole. E.P. Patent 1,300,360, Nov 22, **2006**.
68. Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Quinn, M. E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association: Reino Unido. 6thed., **2009**, 703-704.
69. 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.
70. Carty, W. M. Materials and Equipment Whitewares: Ceramic Engineering and Science Proceedings. Jhon Wiley and Sons: Estados Unidos, **2009**; vol 22, 46-47
71. Al-Badr A.; Abdullah, A. Profiles of drugs substances, excipients, and related methodology. Academic Press: Reino Unido, vol 25. **2010**, 171.
72. Al-Badr A.; Abdullah, A. Profiles of drugs substances, excipients, and related methodology. Academic Press: Reino Unido, vol 25. **2010**, 172-173.
73. Debregeas, P.; Leduc, G.; Oury, P.; Suplie, P. Microgranulos de omeprazol protegidos gástricamente, procedimiento para su preparación y preparaciones farmacéuticas. E.S. Patent 2,189,232, Agosto 10, **1998**.
74. Riedel, A.; Leopold, C. S. Quantification of omeprazole degradation by enteric coating polymers: an UV-VIS spectroscopy study. *J. Pharmazie*, **2005**, 60, 126-130.
75. Palomo, C. A. Procedimiento para preparar sales alcalinas de omeprazol. E.S. Patente 2,023,778, Feb 01, **1992**.
76. Gustavsson, A.; Kjellbom, K.; Ymen, I. Crystalline form of omeprazole sodium salt. E.P. 0991641 B1, Abr 12, **2000**.

ANEXOS

Anexo A. Entrada y salida de datos del proceso de indexado mediante el programa DICVOL04

➤ Entrada de datos Dicvol04 para el principio activo omeprazol

*** OPZ PURO ***

20 2 0 0 0 0 1
0. 0. 0. 0. 0. 0. 0.
0. 0. 0. 0.
0. 0. -1 1 1
9.274
9.770
10.688
11.160
11.218
11.915
12.328
14.858
15.774
17.146
17.213
17.326
18.140
18.350
18.640
19.075
19.087
19.271
19.603
19.745
19.751
20.424
20.531
21.182
21.201
21.430
21.493
22.421
22.520
22.880
23.369
23.468
23.960
24.782
24.800
25.062
25.434
25.560
25.755
25.856
26.268
26.974
27.039
27.652
28.069
31.206

Salida de datos Dicvol04 para el principio activo omeprazol

*** OPZ PURO ***

INPUT DATA

EXPERIMENTAL 2-THETA	EXPERIMENTAL ERROR
10.0	0.0
10.5	0.0
11.0	0.0
11.5	0.0
12.0	0.0
12.5	0.0
13.0	0.0
13.5	0.0
14.0	0.0
14.5	0.0
15.0	0.0
15.5	0.0
16.0	0.0
16.5	0.0
17.0	0.0
17.5	0.0
18.0	0.0
18.5	0.0
19.0	0.0
19.5	0.0
20.0	0.0
20.5	0.0
21.0	0.0
21.5	0.0
22.0	0.0
22.5	0.0
23.0	0.0
23.5	0.0
24.0	0.0
24.5	0.0
25.0	0.0
25.5	0.0
26.0	0.0
26.5	0.0
27.0	0.0
27.5	0.0
28.0	0.0
28.5	0.0
29.0	0.0
29.5	0.0
30.0	0.0
30.5	0.0
31.0	0.0
31.5	0.0
32.0	0.0
32.5	0.0
33.0	0.0
33.5	0.0
34.0	0.0
34.5	0.0
35.0	0.0
35.5	0.0
36.0	0.0
36.5	0.0
37.0	0.0
37.5	0.0
38.0	0.0
38.5	0.0
39.0	0.0
39.5	0.0
40.0	0.0
40.5	0.0
41.0	0.0
41.5	0.0
42.0	0.0
42.5	0.0
43.0	0.0
43.5	0.0
44.0	0.0
44.5	0.0
45.0	0.0
45.5	0.0
46.0	0.0
46.5	0.0
47.0	0.0
47.5	0.0
48.0	0.0
48.5	0.0
49.0	0.0
49.5	0.0
50.0	0.0
50.5	0.0
51.0	0.0
51.5	0.0
52.0	0.0
52.5	0.0
53.0	0.0
53.5	0.0
54.0	0.0
54.5	0.0
55.0	0.0
55.5	0.0
56.0	0.0
56.5	0.0
57.0	0.0
57.5	0.0
58.0	0.0
58.5	0.0
59.0	0.0
59.5	0.0
60.0	0.0
60.5	0.0
61.0	0.0
61.5	0.0
62.0	0.0
62.5	0.0
63.0	0.0
63.5	0.0
64.0	0.0
64.5	0.0
65.0	0.0
65.5	0.0
66.0	0.0
66.5	0.0
67.0	0.0
67.5	0.0
68.0	0.0
68.5	0.0
69.0	0.0
69.5	0.0
70.0	0.0
70.5	0.0
71.0	0.0
71.5	0.0
72.0	0.0
72.5	0.0
73.0	0.0
73.5	0.0
74.0	0.0
74.5	0.0
75.0	0.0
75.5	0.0
76.0	0.0
76.5	0.0
77.0	0.0
77.5	0.0
78.0	0.0
78.5	0.0
79.0	0.0
79.5	0.0
80.0	0.0
80.5	0.0
81.0	0.0
81.5	0.0
82.0	0.0
82.5	0.0
83.0	0.0
83.5	0.0
84.0	0.0
84.5	0.0
85.0	0.0
85.5	0.0
86.0	0.0
86.5	0.0
87.0	0.0
87.5	

9.274	0.030
9.770	0.030
10.688	0.030
11.160	0.030
11.218	0.030
11.915	0.030
12.328	0.030
14.858	0.030
15.774	0.030
17.146	0.030
17.213	0.030
17.326	0.030
18.140	0.030
18.350	0.030
18.640	0.030
19.075	0.030
19.087	0.030
19.271	0.030
19.603	0.030
19.745	0.030

----- VOLUME LIMITS -----

```
| VOLUME MINIMUM = 0.00 A**3 |
| VOLUME MAXIMUM = 2500.00 A**3 |
```

WAVELENGTH = 1.540598 Å

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 = -.013 Deg. 2Theta

```

>>>> Search No. 1 (1/1)

SEARCH OF TRICLINIC SOLUTION(S)

VOLUME DOMAIN BEING SCANNED :

LOWER BOUND = 851.01 A**3 HIGHER BOUND = 1581.87 A**3

TRICLINIC SYSTEM

DIRECT PARAMETERS AND THEIR STANDARD DEVIATIONS :
A=10.5026 B=10.5730 C= 9.7289 ALP= 61.389 BET=111.653 GAM=110.664 VOL= 860.69
0.0067 0.0078 0.0065 0.051 0.056 0.063
REFINED ZERO-POINT SHIFT : 0.0063 deg. 2-theta

REDUCED CELL :
A= 9.7289 B=10.3887 C=10.5026 ALP= 90.779 BET=111.653 GAM=116.688 VOL= 860.69

H K L DOBS DCAL DOBS-DCAL 2TH.OBS 2TH.CAL DIF.2TH.

1	0	0	9.54150	9.53764	0.00386	9.261	9.265	-0.004
0	1	0	9.05755	9.06872	-0.01117	9.757	9.745	0.012
0	0	1	8.28063	8.28871	-0.00807	10.675	10.665	0.010
1	-1	-1	7.93105	7.93302	-0.00198	11.147	11.144	0.003
0	1	1	7.89013	7.89355	-0.00342	11.205	11.200	0.005
1	-1	0	7.42960	7.41983	0.00976	11.902	11.918	-0.016
1	0	-1	7.18135	7.18085	0.00050	12.315	12.316	-0.001
1	1	0	5.96267	5.95926	0.00341	14.845	14.854	-0.009
1	0	1	5.61814	5.61453	0.00361	15.761	15.771	-0.010
0	1	-1	5.17121	5.17085	0.00037	17.133	17.134	-0.001
2	-1	-1	5.15122	5.14775	0.00347	17.200	17.212	-0.012
1	1	1	5.11785	5.11544	0.00241	17.313	17.321	-0.008
0	2	1	4.88983	4.88632	0.00351	18.127	18.140	-0.013
1	-1	-2	4.83430	4.83659	-0.00229	18.337	18.328	0.009
2	0	0	4.75969	4.76720	-0.00751	18.627	18.598	0.030
2	-1	0	4.65204	4.65358	-0.00155	19.062	19.056	0.006
	2	0	-1	4.65047	0.00157		19.069	-0.006
2	-1	0	4.64914	4.65358	-0.00445	19.074	19.056	0.018
	2	0	-1	4.65047	-0.00133		19.069	0.006
1	1	-1	4.60513	4.60106	0.00407	19.258	19.275	-0.017
0	2	0	4.52783	4.53289	-0.00506	19.590	19.568	0.022
1	-2	0	4.49557	4.48666	0.00890	19.732	19.772	-0.040
	1	-1	1	4.49139	0.00418		19.751	-0.019

* NUMBER OF LINES
.- LINES INPUT = 20
.- LINES INDEXED = 20
.- LINES CALCULATED = 22
* MEAN ABSOLUTE DISCREPANCIES
<Q> = 0.4429E-04
<DELTA(2-THETA)> = 0.1058E-01
MAX. ERROR ACCEPTED (DEG. 2-THETA) = 0.4500E-01
* FIGURES OF MERIT
1.- M(20) = 25.4
2.- F(20) = 85.9(0.0106, 22)

THE SOLUTION IS NOW USED TO TRY TO INDEX ALL INPUT 46 LINES :

DIRECT PARAMETERS AND THEIR STANDARD DEVIATIONS :
A=10.5049 B=10.5835 C= 9.7325 ALP= 61.423 BET=111.612 GAM=110.704 VOL= 862.32
0.0030 0.0031 0.0028 0.022 0.024 0.023
REFINED ZERO-POINT SHIFT :-0.0017 deg. 2-theta

REDUCED CELL :
A= 9.7325 B=10.4015 C=10.5049 ALP= 90.865 BET=111.612 GAM=116.678 VOL= 862.32

H K L DOBS DCAL DOBS-DCAL 2TH.OBS 2TH.CAL DIF.2TH.

1	0	0	9.54150	9.53135	0.01015	9.261	9.271	-0.010
0	1	0	9.05755	9.07061	-0.01306	9.757	9.743	0.014
0	0	1	8.28063	8.29041	-0.00978	10.675	10.663	0.013
1	-1	-1	7.93105	7.93026	0.00079	11.147	11.148	-0.001
0	1	1	7.89013	7.89165	-0.00153	11.205	11.203	0.002
1	-1	0	7.42960	7.42576	0.00383	11.902	11.908	-0.006
1	0	-1	7.18135	7.17627	0.00508	12.315	12.324	-0.009
1	1	0	5.96267	5.95665	0.00602	14.845	14.860	-0.015

1	0	1	5.61814	5.61736	0.00078	15.761	15.763	-0.002
0	1	-1	5.17121	5.17469	-0.00348	17.133	17.122	0.012
2	-1	-1	5.15122	5.14653	0.00469	17.200	17.216	-0.016
1	1	1	5.11785	5.11494	0.00291	17.313	17.323	-0.010
0	2	1	4.88983	4.88724	0.00259	18.127	18.137	-0.010
1	-1	-2	4.83430	4.83594	-0.00164	18.337	18.331	0.006
2	0	0	4.75969	4.76612	-0.00643	18.627	18.602	0.025
2	-1	0	4.65204	4.65621	-0.00417	19.062	19.045	0.017
	2	0	-1	4.64762	0.00442		19.080	-0.018
2	-1	0	4.64914	4.65621	-0.00707	19.074	19.045	0.029
	2	0	-1	4.64762	0.00152		19.080	-0.006
1	1	-1	4.60513	4.60106	0.00407	19.258	19.275	-0.017
0	2	0	4.52783	4.53571	-0.00788	19.590	19.556	0.034
1	-2	0	4.49557	4.49174	0.00383	19.732	19.749	-0.017
	1	-1	1	4.49641	-0.00084		19.728	0.004
1	-2	0	4.49421	4.49174	0.00248	19.738	19.749	-0.011
	1	-1	1	4.49641	-0.00219		19.728	0.010
1	-2	-2	4.34752	4.34775	-0.00023	20.411	20.410	0.001
2	-2	-1	4.32509	4.32273	0.00236	20.518	20.530	-0.011
1	0	-2	4.19353	4.19147	0.00206	21.169	21.180	-0.011
1	0	-2	4.18982	4.19147	-0.00165	21.188	21.180	0.008
0	0	2	4.14553	4.14554	-0.00001	21.417	21.417	0.000
2	-1	-2	4.13352	4.13532	-0.00180	21.480	21.471	0.009
2	-2	-2	3.96439	3.96544	-0.00105	22.408	22.402	0.006
0	2	2	3.94717	3.94613	0.00104	22.507	22.513	-0.006
2	1	0	3.88584	3.88599	-0.00015	22.867	22.866	0.001
1	2	1	3.80558	3.80540	0.00018	23.356	23.357	-0.001
1	2	0	3.78974	3.78884	0.00090	23.455	23.461	-0.006
2	-2	0	3.71298	3.71315	-0.00017	23.947	23.946	0.001
1	1	2	3.59159	3.59551	-0.00392	24.769	24.742	0.027
	2	0	-2	3.58839	0.00320		24.792	-0.022
2	0	-2	3.58902	3.58839	0.00063	24.787	24.792	-0.004
2	1	-1	3.55207	3.55474	-0.00267	25.049	25.030	0.019
1	-3	-1	3.50093	3.49697	0.00396	25.421	25.450	-0.029
	1	0	2	3.50359	-0.00266		25.402	0.020
	3	-1	-1	3.50036	0.00058		25.425	-0.004
2	1	1	3.48395	3.48375	0.00020	25.547	25.549	-0.001
2	-1	1	3.45800	3.45885	-0.00085	25.742	25.736	0.006
0	2	-1	3.44471	3.44131	0.00341	25.843	25.869	-0.026
(	1	-3	-2)	3.39159	*****	26.255		0.063
0	1	-2	3.30436	3.30362	0.00073	26.961	26.967	-0.006
	1	-2	1	3.30529	-0.00094		26.953	0.008
0	3	1	3.29656	3.29730	-0.00074	27.026	27.020	0.006
3	-2	-2	3.22482	3.22254	0.00228	27.639	27.659	-0.020
	3	-1	-2	3.22411	0.00071		27.645	-0.006
	3	-1	0	3.22543	-0.00061		27.634	0.005
3	0	0	3.17783	3.17751	0.00032	28.056	28.059	-0.003
1	-3	-3	2.86503	2.86291	0.00212	31.193	31.217	-0.024
	2	-3	-3	2.86841	-0.00339		31.155	0.038

* NUMBER OF LINES
 .- LINES INPUT = 46
 .- LINES INDEXED = 45
 .- LINES CALCULATED = 78
 * AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE FOR INDEXED LINES = -0.0006
 * MEAN ABSOLUTE DISCREPANCIES
 $\langle Q \rangle = 0.4854E-04$
 $\langle \Delta(2-THETA) \rangle = 0.9542E-02$
 MAX. ERROR ACCEPTED (DEG. 2-THETA) = 0.4500E-01
 * FIGURES OF MERIT
 1.- $M(20) = 22.6$
 2.- $F(20) = 75.8(0.0115, 23)$
 3.- $F(45) = 60.5(0.0095, 78)$

TRICLINIC SYSTEM
 DIRECT PARAMETERS AND THEIR STANDARD DEVIATIONS :

A=10.4773 B=10.4124 C= 9.7375 ALP=116.764 BET=111.341 GAM= 90.814 VOL= 862.96
 0.0099 0.0112 0.0093 0.161 0.098 0.112
 REFINED ZERO-POINT SHIFT :-0.0121 deg. 2-theta

REDUCED CELL :
 A= 9.7375 B=10.4124 C=10.4773 ALP= 90.814 BET=111.341 GAM=116.764 VOL= 862.96

H K L DOBS DCAL DOBS-DCAL 2TH.OBS 2TH.CAL DIF.2TH.

1	0	0	9.54150	9.52015	0.02135	9.261	9.282	-0.021
0	1	0	9.05755	9.07005	-0.01250	9.757	9.744	0.013
0	1	-1	8.28063	8.29830	-0.01766	10.675	10.652	0.023
0	0	1	7.93105	7.90262	0.02843	11.147	11.187	-0.040
	1	0	-1	7.90153	0.02952		11.189	-0.042
0	0	1	7.89013	7.90262	-0.01250	11.205	11.187	0.018
	1	0	-1	7.90153	-0.01140		11.189	0.016
1	-1	0	7.42960	7.40840	0.02119	11.902	11.936	-0.034
1	1	-1	7.18135	7.16509	0.01626	12.315	12.343	-0.028
1	1	0	5.96267	5.96304	-0.00037	14.845	14.844	0.001
1	-1	1	5.61814	5.62585	-0.00771	15.761	15.739	0.022
0	2	-1	5.17121	5.17755	-0.00634	17.133	17.112	0.021
(	1	0	1)	5.15122	*****	17.200		0.080
1	0	1	5.11785	5.12746	-0.00961	17.313	17.281	0.033
	2	0	-1	5.12656	-0.00871		17.284	0.030
0	1	1	4.88983	4.89271	-0.00288	18.127	18.116	0.011
1	1	-2	4.83430	4.83281	0.00149	18.337	18.343	-0.006
2	0	0	4.75969	4.76319	-0.00351	18.627	18.613	0.014
2	-1	0	4.65204	4.64695	0.00509	19.062	19.083	-0.021
2	-1	0	4.64914	4.64695	0.00219	19.074	19.083	-0.009
	2	1	-1	4.63938	0.00976		19.115	-0.041
1	2	-1	4.60513	4.60244	0.00269	19.258	19.270	-0.011
0	1	-2	4.52783	4.52363	0.00420	19.590	19.609	-0.018
	0	2	0	4.53786	-0.01003		19.546	0.044
1	-2	0	4.49557	4.48682	0.00875	19.732	19.771	-0.039
	1	-2	1	4.49819	-0.00263		19.721	0.012

* NUMBER OF LINES
 .- LINES INPUT = 20
 .- LINES INDEXED = 19
 .- LINES CALCULATED = 23
 * MEAN ABSOLUTE DISCREPANCIES
 <Q>=0.6833E-04
 <DELTA(2-THETA)>=0.1848E-01
 MAX. ERROR ACCEPTED (DEG. 2-THETA)=0.4500E-01
 * FIGURES OF MERIT
 1.- M(19) = 15.7
 2.- F(19) = 44.7(0.0185, 23)

THE SOLUTION IS NOW USED TO TRY TO INDEX ALL INPUT 46 LINES :

=====

DIRECT PARAMETERS AND THEIR STANDARD DEVIATIONS :
 A=10.5049 B=10.4015 C= 9.7325 ALP=116.678 BET=111.612 GAM= 90.865 VOL= 862.32
 0.0030 0.0027 0.0028 0.023 0.024 0.024
 REFINED ZERO-POINT SHIFT :-0.0017 deg. 2-theta

REDUCED CELL :
 A= 9.7325 B=10.4015 C=10.5049 ALP= 90.865 BET=111.612 GAM=116.678 VOL= 862.32

H K L DOBS DCAL DOBS-DCAL 2TH.OBS 2TH.CAL DIF.2TH.

1	0	0	9.54150	9.53135	0.01015	9.261	9.271	-0.010
0	1	0	9.05755	9.07061	-0.01306	9.757	9.743	0.014
0	1	-1	8.28063	8.29041	-0.00978	10.675	10.663	0.013
1	0	-1	7.93105	7.93026	0.00079	11.147	11.148	-0.001
0	0	1	7.89013	7.89165	-0.00153	11.205	11.203	0.002
1	-1	0	7.42960	7.42576	0.00384	11.902	11.908	-0.006

1	1	-1	7.18135	7.17627	0.00508	12.315	12.324	-0.009
1	1	0	5.96267	5.95665	0.00602	14.845	14.860	-0.015
1	-1	1	5.61814	5.61736	0.00078	15.761	15.763	-0.002
0	2	-1	5.17121	5.17469	-0.00348	17.133	17.122	0.012
2	0	-1	5.15122	5.14653	0.00469	17.200	17.216	-0.016
1	0	1	5.11785	5.11494	0.00291	17.313	17.323	-0.010
0	1	1	4.88983	4.88724	0.00259	18.127	18.137	-0.010
1	1	-2	4.83430	4.83594	-0.00164	18.337	18.331	0.006
2	0	0	4.75969	4.76612	-0.00643	18.627	18.602	0.025
2	-1	0	4.65204	4.65621	-0.00417	19.062	19.045	0.017
	2	1	-1	4.64762	0.00442		19.080	-0.018
2	-1	0	4.64914	4.65621	-0.00707	19.074	19.045	0.029
	2	1	-1	4.64762	0.00152		19.080	-0.006
1	2	-1	4.60513	4.60106	0.00407	19.258	19.275	-0.017
0	2	0	4.52783	4.53571	-0.00788	19.590	19.556	0.034
1	-2	0	4.49557	4.49174	0.00383	19.732	19.749	-0.017
	1	-2	1	4.49641	-0.00084		19.728	0.004
1	-2	0	4.49421	4.49174	0.00248	19.738	19.749	-0.011
	1	-2	1	4.49641	-0.00219		19.728	0.010
1	0	-2	4.34752	4.34775	-0.00023	20.411	20.410	0.001
2	-1	-1	4.32509	4.32273	0.00236	20.518	20.530	-0.011
1	2	-2	4.19353	4.19147	0.00206	21.169	21.180	-0.011
1	2	-2	4.18982	4.19147	-0.00165	21.188	21.180	0.008
0	2	-2	4.14553	4.14554	-0.00001	21.417	21.417	0.000
2	1	-2	4.13352	4.13532	-0.00180	21.480	21.471	0.009
2	0	-2	3.96439	3.96544	-0.00105	22.408	22.402	0.006
0	0	2	3.94717	3.94613	0.00104	22.507	22.513	-0.006
2	1	0	3.88584	3.88599	-0.00015	22.867	22.866	0.001
1	1	1	3.80558	3.80540	0.00018	23.356	23.357	-0.001
1	2	0	3.78974	3.78884	0.00090	23.455	23.461	-0.006
2	-2	0	3.71298	3.71315	-0.00017	23.947	23.946	0.001
1	-1	2	3.59159	3.59551	-0.00392	24.769	24.742	0.027
	2	2	-2	3.58839	0.00320		24.792	-0.022
2	2	-2	3.58902	3.58839	0.00063	24.787	24.792	-0.004
2	2	-1	3.55207	3.55474	-0.00267	25.049	25.030	0.019
1	-2	-1	3.50093	3.49697	0.00396	25.421	25.450	-0.029
	1	-2	2	3.50359	-0.00266		25.402	0.020
	3	0	-1	3.50036	0.00058		25.425	-0.004
2	0	1	3.48395	3.48375	0.00020	25.547	25.549	-0.001
2	-2	1	3.45800	3.45885	-0.00085	25.742	25.736	0.006
0	3	-1	3.44471	3.44131	0.00341	25.843	25.869	-0.026
	(1	-1	-2)	3.39159	*****		26.255	0.063
0	3	-2	3.30436	3.30362	0.00073	26.961	26.967	-0.006
	1	-3	1	3.30529	-0.00094		26.953	0.008
0	2	1	3.29656	3.29730	-0.00074	27.026	27.020	0.006
3	-1	0	3.22482	3.22543	-0.00061	27.639	27.634	0.005
	3	0	-2	3.22254	0.00228		27.659	-0.020
	3	1	-2	3.22411	0.00071		27.645	-0.006
3	0	0	3.17783	3.17751	0.00032	28.056	28.059	-0.003
1	0	-3	2.86503	2.86291	0.00212	31.193	31.217	-0.024
	2	0	-3	2.86841	-0.00339		31.155	0.038

* NUMBER OF LINES
 .- LINES INPUT = 46
 .- LINES INDEXED = 45
 .- LINES CALCULATED = 78
 * AVERAGE 2-Theta DIFFERENCE FOR INDEXED LINES = -0.0006
 * MEAN ABSOLUTE DISCREPANCIES
 <Q> = 0.4854E-04
 <DELTA(2-THETA)> = 0.9542E-02
 MAX. ERROR ACCEPTED (DEG. 2-THETA) = 0.4500E-01
 * FIGURES OF MERIT
 1.- M(20) = 22.6
 2.- F(20) = 75.8(0.0115, 23)
 3.- F(45) = 60.5(0.0095, 78)

ITERATION NUMBER AT EACH DICHOTOMY :

107 67 12 6 4 7 22 1

END OF SEARCH FOR TRICLINIC SOLUTIONS

--- T O T A L CALCULATION TIME : 0.630 SEC

DICVOL04 : USEFUL REFERENCES

- * BOULTIF, A. & LOUER, D. (2004). J. APPL. CRYST. 37, 724-731.
- * LOUER, D. & LOUER, M. (1972). J. APPL. CRYST. 5, 271-275.
- * BOULTIF, A. & LOUER, D. (1991). J. APPL. CRYST. 24, 987-993.

Anexo B. Refinamiento de las constantes de celda para la forma cristalina A de OPZ (NBS*AIDS83).

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 IXPB = 0 IPHKL = 0
IDOLSQ = 0

*** ANORTHIC *** ;5/ 6/16 17:06:01

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.
10.410 10.468 9.729 111.51 116.78 90.77 CELL 1

49E B- ESDS 2

P-1 2 2 859.95 SG-I 3

P-1 2 2 859.95 SG-F 4

O FLGS 5

OPZFORMAA NAME 6

T-2 .00 .00 1.00 / 1.00 .00 .00 / .00 1.00 .00 MATX

1.00: 1.00 .00 .00 / .00 1.00 .00 / .00 .00 1.00 MATX C

10.410 10.468 9.729 111.51 116.78 90.77 859.95 C-IN

9.729 10.410 10.468 90.77 111.51 116.78 859.95 44 C-RD D

10.410 10.468 9.729 111.51 116.78 90.77 .9945 .9294 C-CD E

94.653 108.368 109.579 -1.464 -37.342 -45.633 DOTM

1.5406 PDF1 F

;5/ 6/16 0 0 pc 90/02/28 HIST K

** D/HKL-GENERATION LIMITED TO 700 REFLECTIONS - 2Theta(MAX) DECREASED

2-THETA(MAX)= 67.80 D(MIN)= 1.381153 LAMBDA =1.5406000

0 CONDITIONS for NON-EXTINCTION requested

<AUTHOR>		<PROGRAM>		OBS	CALC	DIFF	FINL
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	WT
1	9.5110			0	1	0	9.291
2	9.0759			1	0	0	9.737
3	8.2979			-1	0	1	10.653
4	7.9095			0	-1	1	11.178
5	7.8922			0	0	1	11.202
6	7.4102			-1	1	0	11.933
7	7.1728			-1	-1	1	12.330
8	5.9572			1	1	0	14.859
9	5.6148			-1	1	1	15.771
10	5.2120			1	-1	1	16.998
11	5.1798			-2	0	1	17.105
12	5.1283			0	-2	1	17.278
13	5.1141			0	1	1	17.326

14	4.8873	1	0	1	18.137
15	4.8334	-1	-1	2	18.341
16	4.7555	0	2	0	18.644
17	4.6428	-1	2	0	19.101
18	4.6394	-1	-2	1	19.115
19	4.6044	-2	-1	1	19.261
20	4.5380	2	0	0	19.546
21	4.5168	-1	0	2	19.639
22	4.4954	-2	1	1	19.733
23	4.4880	-2	1	0	19.766
24	4.3427	0	-1	2	20.434
25	4.3086	1	-2	1	20.598
26	4.1935	-2	-1	2	21.169
27	4.1489	-2	0	2	21.399
28	4.1274	-1	-2	2	21.513
29	3.9548	0	-2	2	22.464
30	3.9461	0	0	2	22.514
31	3.8829	1	2	0	22.885
32	3.8061	1	1	1	23.353
33	3.7910	2	1	0	23.447
34	3.7523	-1	2	1	23.693
35	3.7051	-2	2	0	23.999
36	3.5959	-1	1	2	24.739
37	3.5864	-2	-2	2	24.806
38	3.5539	-2	-2	1	25.036
39	3.5043	-2	1	2	25.396
40	3.4938	2	-1	1	25.474
41	3.4885	0	-3	1	25.513
42	3.4811	0	2	1	25.569
43	3.4543	-2	2	1	25.770
44	3.4442	-3	0	1	25.847
45	3.3802	1	-1	2	26.346
46	3.3068	-3	0	2	26.941
47	3.3054	-3	1	1	26.953
48	3.2977	2	0	1	27.017
49	3.2785	1	-3	1	27.178
50	3.2711	1	-2	2	27.240
51	3.2618	2	-2	1	27.320
52	3.2409	-3	-1	2	27.499
53	3.2344	-1	-3	1	27.556
54	3.2161	-1	3	0	27.716
55	3.2156	-1	-3	2	27.720
56	3.2114	0	-3	2	27.757
57	3.2022	0	1	2	27.839
58	3.1898	-1	-1	3	27.949
59	3.1835	-2	-1	3	28.005
60	3.1753	-3	-1	1	28.079
61	3.1703	0	3	0	28.124
62	3.1151	-1	-2	3	28.634
63	3.1053	1	0	2	28.725
64	3.0807	-3	1	0	28.960
65	3.0369	-2	-2	3	29.387
66	3.0253	3	0	0	29.502
67	3.0178	-3	1	2	29.577
68	3.0012	-2	0	3	29.745
69	2.9786	2	2	0	29.975
70	2.9409	-1	0	3	30.369
71	2.9092	-2	3	0	30.707
72	2.9074	1	2	1	30.727
73	2.8779	-2	-3	2	31.050
74	2.8764	-3	2	1	31.067
75	2.8740	-3	-2	2	31.094
76	2.8689	1	-3	2	31.150
77	2.8634	0	-2	3	31.211
78	2.8610	0	-1	3	31.239
79	2.8474	-3	-1	3	31.391
80	2.8447	-3	2	0	31.422
81	2.8386	2	1	1	31.491
82	2.8107	1	3	0	31.812
83	2.8074	-2	2	2	31.850
84	2.7976	-1	2	2	31.965
85	2.7932	2	-3	1	32.017
86	2.7742	-1	-3	3	32.242
87	2.7660	-3	0	3	32.341
88	2.7478	-1	3	1	32.560
89	2.7391	-2	-3	1	32.667
90	2.7190	3	1	0	32.915

91	2.7099	-3	-2	1	33.028
92	2.6911	-3	-2	3	33.266
93	2.6703	-2	3	1	33.532
94	2.6698	-2	-3	3	33.539
95	2.6538	1	1	2	33.747
96	2.6365	0	-3	3	33.976
97	2.6307	0	0	3	34.052
98	2.6217	-2	1	3	34.173
99	2.6144	2	-1	2	34.271
100	2.6060	2	-2	2	34.386
101	2.5956	0	-4	1	34.528
102	2.5913	0	3	1	34.587
103	2.5899	-4	0	2	34.606
104	2.5797	-3	2	2	34.747
105	2.5708	3	-1	1	34.871
106	2.5641	0	-4	2	34.965
107	2.5571	0	2	2	35.065
108	2.5457	1	-4	1	35.226
109	2.5395	-1	1	3	35.316
110	2.5350	-4	0	1	35.379
111	2.5252	-1	-4	2	35.522
112	2.5172	-4	-1	2	35.639
113	2.5169	-4	1	1	35.642
114	2.5126	3	-2	1	35.706
115	2.4985	-3	1	3	35.914
116	2.4810	-4	1	2	36.176
117	2.4701	-3	3	0	36.342
118	2.4607	1	-2	3	36.485
119	2.4520	3	0	1	36.620
120	2.4483	-1	-4	1	36.677
121	2.4436	2	0	2	36.749
122	2.4322	-3	-3	2	36.928
123	2.4319	-1	4	0	36.932
124	2.4232	2	-3	2	37.071
125	2.4229	1	-1	3	37.075
126	2.4167	-2	-2	4	37.173
127	2.4137	1	-4	2	37.221
128	2.4092	-4	-1	3	37.294
129	2.4090	-3	3	1	37.297
130	2.4071	-2	-1	4	37.327
131	2.3927	-4	0	3	37.561
132	2.3909	-3	-3	3	37.589
133	2.3872	-4	-1	1	37.649
134	2.3777	0	4	0	37.805
135	2.3705	2	3	0	37.925
136	2.3678	2	2	1	37.970
137	2.3641	-1	-4	3	38.033
138	2.3602	-1	-2	4	38.097
139	2.3436	1	-3	3	38.377
140	2.3427	-4	2	1	38.393
141	2.3352	3	2	0	38.521
142	2.3339	-3	-1	4	38.543
143	2.3283	2	-4	1	38.639
144	2.3227	-4	1	0	38.737
145	2.3214	-2	4	0	38.759
146	2.3197	-2	-4	2	38.788
147	2.3195	-1	-1	4	38.792
148	2.3113	-3	-2	4	38.936
149	2.3088	3	-3	1	38.979
150	2.3071	0	-4	3	39.009
151	2.3022	-4	-2	2	39.095
152	2.3007	0	1	3	39.122
153	2.2961	1	3	1	39.204
154	2.2824	-2	-3	4	39.448
155	2.2821	-4	-2	3	39.454
156	2.2690	4	0	0	39.692
157	2.2688	-2	-4	3	39.695
158	2.2678	-2	3	2	39.713
159	2.2630	-3	-3	1	39.801
160	2.2630	-1	-3	4	39.802
161	2.2584	-2	0	4	39.886
162	2.2493	1	0	3	40.053
163	2.2477	-4	2	2	40.084
164	2.2440	-4	2	0	40.153
165	2.2407	-4	1	3	40.214
166	2.2343	-1	3	2	40.334
167	2.2246	-2	2	3	40.517

168	2.2245	-3	0	4	40.519
169	2.2228	1	2	2	40.552
170	2.2170	3	1	1	40.663
171	2.1877	1	4	0	41.233
172	2.1847	-2	-4	1	41.291
173	2.1784	2	1	2	41.417
174	2.1730	-3	2	3	41.524
175	2.1714	0	-2	4	41.557
176	2.1676	-3	3	2	41.633
177	2.1671	-3	-3	4	41.641
178	2.1600	-1	0	4	41.785
179	2.1543	2	-4	2	41.902
180	2.1518	-1	4	1	41.952
181	2.1486	-1	2	3	42.018
182	2.1445	-4	-2	1	42.102
183	2.1379	-2	4	1	42.237
184	2.1375	-4	-1	4	42.245
185	2.1267	1	-4	3	42.470
186	2.1182	0	-3	4	42.649
187	2.1156	0	-1	4	42.706
188	2.1071	4	1	0	42.885
189	2.1067	3	-2	2	42.895
190	2.1020	-3	4	0	42.996
191	2.0968	-4	-2	4	43.108
192	2.0912	-4	3	1	43.229
193	2.0882	0	-5	2	43.294
194	2.0880	3	-1	2	43.297
195	2.0831	0	3	2	43.406
196	2.0806	-5	0	2	43.459
197	2.0745	-4	0	4	43.595
198	2.0734	2	-2	3	43.619
199	2.0711	-1	-4	4	43.670
200	2.0679	-4	-3	3	43.739
201	2.0677	-3	-4	3	43.744
202	2.0676	-4	3	0	43.748
203	2.0637	-2	-4	4	43.834
204	2.0550	0	-5	1	44.029
205	2.0523	0	4	1	44.091
206	2.0511	1	-5	1	44.117
207	2.0459	3	-4	1	44.235
208	2.0453	-1	-5	2	44.249
209	2.0450	-3	-4	2	44.257
210	2.0438	-5	1	2	44.282
211	2.0343	-4	-3	2	44.500
212	2.0342	-2	1	4	44.502
213	2.0299	-3	1	4	44.602
214	2.0295	2	-1	3	44.613
215	2.0289	-5	0	3	44.625
216	2.0269	3	-3	2	44.671
217	2.0248	1	-5	2	44.720
218	2.0222	2	-3	3	44.782
219	2.0214	-5	-1	2	44.799
220	2.0204	4	-1	1	44.824
221	2.0182	-5	-1	3	44.876
222	2.0171	-4	2	3	44.901
223	2.0167	-3	4	1	44.910
224	2.0119	1	1	3	45.024
225	2.0118	4	-2	1	45.026
226	2.0062	-5	1	1	45.159
227	1.9999	-1	-5	3	45.309
228	1.9952	-5	0	1	45.420
229	1.9857	3	3	0	45.650
230	1.9842	0	-5	3	45.686
231	1.9814	2	3	1	45.756
232	1.9785	0	2	3	45.826
233	1.9783	3	0	2	45.831
234	1.9782	-4	3	2	45.833
235	1.9774	0	-4	4	45.854
236	1.9730	0	0	4	45.960
237	1.9681	-4	-3	4	46.082
238	1.9605	-1	-5	1	46.272
239	1.9583	-3	-4	4	46.326
240	1.9520	-5	1	3	46.483
241	1.9511	3	2	1	46.508
242	1.9504	2	-5	1	46.524
243	1.9478	-1	5	0	46.592
244	1.9429	-1	1	4	46.715

245	1.9426	4	0	1	46.722
246	1.9415	2	4	0	46.752
247	1.9385	-2	-2	5	46.828
248	1.9323	-5	2	1	46.987
249	1.9317	-4	1	4	47.003
250	1.9301	-3	-2	5	47.043
251	1.9282	1	-2	4	47.092
252	1.9249	-5	2	2	47.178
253	1.9237	-5	-2	3	47.210
254	1.9232	-2	-5	3	47.221
255	1.9199	4	-3	1	47.309
256	1.9137	-2	-5	2	47.470
257	1.9078	1	-3	4	47.627
258	1.9066	2	0	3	47.658
259	1.9066	-2	5	0	47.659
260	1.9044	-2	-3	5	47.718
261	1.9037	-3	-1	5	47.737
262	1.9033	-5	-1	1	47.746
263	1.9031	2	2	2	47.753
264	1.9022	0	5	0	47.776
265	1.9018	-3	-4	1	47.786
266	1.8955	4	2	0	47.956
267	1.8952	-5	-1	4	47.964
268	1.8946	2	-4	3	47.980
269	1.8945	-2	-1	5	47.982
270	1.8879	-5	-2	2	48.160
271	1.8873	-2	3	3	48.177
272	1.8847	-4	-3	1	48.248
273	1.8824	1	-5	3	48.312
274	1.8806	2	-5	2	48.359
275	1.8797	-3	-3	5	48.385
276	1.8792	1	4	1	48.398
277	1.8778	3	-4	2	48.435
278	1.8761	-2	4	2	48.482
279	1.8735	1	3	2	48.554
280	1.8723	1	-1	4	48.589
281	1.8716	-3	3	3	48.607
282	1.8668	-5	0	4	48.740
283	1.8631	-1	-2	5	48.844
284	1.8581	-5	1	0	48.983
285	1.8526	-4	4	0	49.140
286	1.8506	-5	-2	4	49.196
287	1.8483	-1	-3	5	49.261
288	1.8471	-1	-5	4	49.296
289	1.8413	-1	4	2	49.461
290	1.8411	-4	-2	5	49.466
291	1.8342	-4	4	1	49.666
292	1.8333	-3	4	2	49.690
293	1.8333	-4	-1	5	49.692
294	1.8325	-4	-4	3	49.713
295	1.8322	-5	2	0	49.722
296	1.8264	-2	-5	4	49.890
297	1.8249	-1	3	3	49.936
298	1.8177	1	-4	4	50.145
299	1.8152	5	0	0	50.221
300	1.8144	3	1	2	50.244
301	1.8135	-5	2	3	50.270
302	1.8095	-3	2	4	50.389
303	1.8091	-3	0	5	50.403
304	1.8090	-1	-1	5	50.404
305	1.8045	4	1	1	50.538
306	1.8035	-2	-4	5	50.570
307	1.8023	-2	-5	1	50.605
308	1.7980	-5	3	1	50.733
309	1.7979	-2	2	4	50.737
310	1.7939	0	-5	4	50.859
311	1.7935	-3	5	0	50.870
312	1.7932	-4	-4	4	50.880
313	1.7894	3	-5	1	50.997
314	1.7890	0	1	4	51.007
315	1.7868	-2	0	5	51.075
316	1.7862	1	5	0	51.094
317	1.7832	-4	3	3	51.187
318	1.7829	-4	-3	5	51.196
319	1.7819	-3	-5	3	51.227
320	1.7770	-4	-4	2	51.379
321	1.7760	-5	-3	3	51.409

322	1.7745	-5	1	4	51.456
323	1.7744	4	-4	1	51.459
324	1.7717	1	2	3	51.543
325	1.7693	-2	5	1	51.616
326	1.7693	-1	-4	5	51.619
327	1.7685	-3	-4	5	51.643
328	1.7634	-1	5	1	51.804
329	1.7618	-4	0	5	51.855
330	1.7609	-5	3	2	51.882
331	1.7595	-5	-2	1	51.925
332	1.7576	1	0	4	51.986
333	1.7558	3	-2	3	52.043
334	1.7522	-4	2	4	52.160
335	1.7469	4	-2	2	52.329
336	1.7469	-5	-3	4	52.329
337	1.7454	-5	3	0	52.377
338	1.7442	0	-6	2	52.415
339	1.7422	2	1	3	52.483
340	1.7405	0	4	2	52.536
341	1.7389	-3	-5	4	52.587
342	1.7373	3	-3	3	52.640
343	1.7373	-3	-5	2	52.640
344	1.7303	0	-3	5	52.868
345	1.7294	0	-2	5	52.898
346	1.7284	2	-5	3	52.933
347	1.7271	-4	4	2	52.974
348	1.7266	-6	0	3	52.993
349	1.7234	4	-1	2	53.099
350	1.7221	-6	0	2	53.142
351	1.7211	-1	2	4	53.174
352	1.7194	1	-6	2	53.233
353	1.7188	-5	-3	2	53.252
354	1.7163	5	1	0	53.335
355	1.7162	3	-1	3	53.339
356	1.7135	-6	1	2	53.431
357	1.7130	4	-3	2	53.445
358	1.7111	-3	5	1	53.510
359	1.7094	0	-6	3	53.567
360	1.7074	-6	-1	3	53.635
361	1.7070	1	-6	1	53.649
362	1.7069	-1	-6	3	53.653
363	1.7065	-1	-6	2	53.666
364	1.7064	-5	-1	5	53.669
365	1.7049	3	3	1	53.721
366	1.7047	0	3	3	53.727
367	1.7021	-1	0	5	53.815
368	1.7004	3	-5	2	53.875
369	1.7003	-5	-2	5	53.876
370	1.7002	3	4	0	53.881
371	1.6969	0	-6	1	53.993
372	1.6950	0	5	1	54.058
373	1.6904	-6	1	3	54.220
374	1.6901	2	-2	4	54.230
375	1.6881	2	-3	4	54.297
376	1.6839	1	-5	4	54.444
377	1.6826	2	4	1	54.490
378	1.6818	4	3	0	54.518
379	1.6766	0	-4	5	54.702
380	1.6762	-6	-1	2	54.715
381	1.6753	-4	-4	5	54.748
382	1.6741	0	-1	5	54.790
383	1.6730	-3	1	5	54.831
384	1.6666	5	-2	1	55.060
385	1.6658	3	-4	3	55.086
386	1.6637	-2	-5	5	55.163
387	1.6615	-6	-1	4	55.243
388	1.6599	5	-1	1	55.298
389	1.6596	-5	0	5	55.311
390	1.6590	-6	1	1	55.333
391	1.6589	2	-6	1	55.335
392	1.6584	2	3	2	55.355
393	1.6542	1	-6	3	55.508
394	1.6534	-6	0	4	55.536
395	1.6527	-6	2	2	55.562
396	1.6491	-4	-4	1	55.693
397	1.6489	-5	3	3	55.699
398	1.6488	4	0	2	55.703

399	1.6477	-1	-5	5	55.743
400	1.6472	-2	-6	3	55.762
401	1.6464	-4	1	5	55.793
402	1.6441	-2	1	5	55.875
403	1.6433	-5	2	4	55.908
404	1.6430	-5	-3	5	55.918
405	1.6419	-4	5	0	55.958
406	1.6416	-6	0	1	55.968
407	1.6411	4	2	1	55.989
408	1.6409	2	-1	4	55.996
409	1.6393	2	-6	2	56.056
410	1.6380	-6	-2	3	56.104
411	1.6376	-5	4	1	56.119
412	1.6356	2	-4	4	56.194
413	1.6349	3	2	2	56.219
414	1.6335	2	5	0	56.271
415	1.6326	-1	-6	4	56.307
416	1.6316	-1	-6	1	56.343
417	1.6309	4	-4	2	56.370
418	1.6291	3	0	3	56.438
419	1.6271	-6	2	1	56.514
420	1.6253	-3	-5	5	56.581
421	1.6238	5	-3	1	56.640
422	1.6227	-3	-5	1	56.682
423	1.6218	-1	6	0	56.716
424	1.6207	-5	4	0	56.756
425	1.6205	-6	-2	4	56.765
426	1.6195	-3	4	3	56.803
427	1.6190	-2	4	3	56.823
428	1.6185	-3	-2	6	56.842
429	1.6172	-2	-6	2	56.891
430	1.6141	-4	-5	3	57.010
431	1.6132	1	1	4	57.043
432	1.6111	-3	-3	6	57.124
433	1.6106	-5	-4	4	57.144
434	1.6097	-4	-5	4	57.178
435	1.6096	-5	-4	3	57.182
436	1.6094	4	-5	1	57.190
437	1.6083	-6	2	3	57.235
438	1.6080	-2	6	0	57.244
439	1.6078	-2	-6	4	57.253
440	1.6057	0	-6	4	57.335
441	1.6056	5	0	1	57.340
442	1.6055	-4	5	1	57.341
443	1.6023	1	4	2	57.469
444	1.6011	0	2	4	57.516
445	1.6008	-3	3	4	57.526
446	1.5983	-6	1	4	57.626
447	1.5980	-2	-3	6	57.639
448	1.5971	-5	-3	1	57.675
449	1.5949	-2	-2	6	57.760
450	1.5917	-4	-2	6	57.885
451	1.5894	-2	5	2	57.981
452	1.5877	-6	-2	2	58.048
453	1.5867	-5	4	2	58.088
454	1.5860	5	2	0	58.115
455	1.5852	0	6	0	58.149
456	1.5836	1	5	1	58.213
457	1.5828	-2	3	4	58.244
458	1.5821	1	-3	5	58.274
459	1.5819	0	-5	5	58.280
460	1.5803	-3	-1	6	58.343
461	1.5794	-6	-1	1	58.382
462	1.5784	0	0	5	58.420
463	1.5750	-4	-3	6	58.562
464	1.5727	-3	5	2	58.655
465	1.5716	-5	1	5	58.697
466	1.5716	1	-2	5	58.699
467	1.5707	-4	4	3	58.735
468	1.5703	-4	3	4	58.755
469	1.5694	2	2	3	58.788
470	1.5693	-1	4	3	58.794
471	1.5678	-1	1	5	58.857
472	1.5659	3	-6	1	58.936
473	1.5649	-4	-1	6	58.975
474	1.5602	-3	-4	6	59.172
475	1.5588	3	-5	3	59.228

476	1.5585	-1	5	2	59.243
477	1.5575	1	3	3	59.282
478	1.5575	-2	-4	6	59.282
479	1.5561	2	-6	3	59.344
480	1.5549	-6	-1	5	59.391
481	1.5547	-6	3	2	59.403
482	1.5544	-4	-5	2	59.413
483	1.5537	-6	3	1	59.441
484	1.5527	2	0	4	59.487
485	1.5499	1	-4	5	59.605
486	1.5490	-2	-1	6	59.640
487	1.5483	-5	-4	5	59.670
488	1.5476	-3	6	0	59.701
489	1.5465	-3	-6	3	59.749
490	1.5464	-6	1	0	59.754
491	1.5457	-5	-4	2	59.781
492	1.5452	2	-5	4	59.805
493	1.5429	-4	-5	5	59.903
494	1.5419	5	-4	1	59.944
495	1.5411	-6	-2	5	59.977
496	1.5411	4	1	2	59.980
497	1.5404	-6	2	0	60.010
498	1.5403	-6	-3	4	60.013
499	1.5389	-1	-3	6	60.075
500	1.5380	-3	-6	4	60.112
501	1.5348	-6	-3	3	60.250
502	1.5343	1	-6	4	60.270
503	1.5281	-6	0	5	60.543
504	1.5280	-2	-6	1	60.545
505	1.5272	-1	-2	6	60.583
506	1.5245	3	-6	2	60.700
507	1.5230	-3	2	5	60.767
508	1.5217	-5	-2	6	60.825
509	1.5209	1	-1	5	60.859
510	1.5208	-1	3	4	60.864
511	1.5192	4	-5	2	60.934
512	1.5185	-4	-4	6	60.967
513	1.5162	5	1	1	61.068
514	1.5141	3	1	3	61.159
515	1.5127	-4	5	2	61.226
516	1.5127	6	0	0	61.226
517	1.5123	-2	-6	5	61.241
518	1.5114	-4	2	5	61.284
519	1.5112	-1	-4	6	61.292
520	1.5089	-6	2	4	61.395
521	1.5088	-1	-6	5	61.399
522	1.5075	1	6	0	61.456
523	1.5069	4	-2	3	61.486
524	1.5066	-5	-1	6	61.498
525	1.5056	-3	0	6	61.544
526	1.5038	-2	6	1	61.625
527	1.5035	4	-3	3	61.638
528	1.5006	-4	0	6	61.772
529	1.4987	-5	3	4	61.856
530	1.4985	-5	-3	6	61.867
531	1.4985	-6	3	3	61.870
532	1.4980	-3	-6	2	61.890
533	1.4960	-6	3	0	61.983
534	1.4949	3	4	1	62.035
535	1.4928	-2	2	5	62.131
536	1.4918	-1	6	1	62.176
537	1.4905	0	-7	2	62.238
538	1.4897	-6	-3	5	62.272
539	1.4893	4	4	0	62.292
540	1.4885	3	-3	4	62.329
541	1.4877	0	5	2	62.368
542	1.4870	-7	0	3	62.400
543	1.4865	0	-7	3	62.422
544	1.4860	-6	-2	1	62.444
545	1.4847	-5	4	3	62.505
546	1.4836	5	-2	2	62.558
547	1.4829	1	-7	2	62.591
548	1.4827	0	4	3	62.600
549	1.4826	-2	-5	6	62.605
550	1.4822	1	-5	5	62.625
551	1.4820	-5	5	0	62.632
552	1.4817	3	-2	4	62.650

553	1.4786	-1 -1 6	62.792
554	1.4782	4 3 1	62.813
555	1.4768	-3 -5 6	62.879
556	1.4767	-1 -7 3	62.882
557	1.4767	-5 5 1	62.886
558	1.4755	-3 6 1	62.940
559	1.4753	-3 -6 5	62.953
560	1.4750	-6 -3 2	62.965
561	1.4738	3 5 0	63.021
562	1.4736	4 -1 3	63.033
563	1.4715	-7 1 3	63.130
564	1.4706	5 -3 2	63.177
565	1.4705	-2 0 6	63.181
566	1.4668	-7 -1 3	63.359
567	1.4664	-6 1 5	63.377
568	1.4658	-5 -5 4	63.404
569	1.4655	0 -6 5	63.418
570	1.4647	-7 1 2	63.457
571	1.4642	4 -4 3	63.482
572	1.4640	3 3 2	63.495
573	1.4635	1 2 4	63.517
574	1.4623	-7 0 2	63.577
575	1.4617	0 1 5	63.605
576	1.4613	5 -1 2	63.626
577	1.4606	-5 2 5	63.656
578	1.4603	-7 0 4	63.672
579	1.4598	3 -4 4	63.698
580	1.4589	-1 -7 2	63.740
581	1.4581	-7 -1 4	63.781
582	1.4574	1 -7 1	63.813
583	1.4574	1 -7 3	63.815
584	1.4566	-5 0 6	63.854
585	1.4546	-4 6 0	63.951
586	1.4543	-6 4 1	63.968
587	1.4537	2 4 2	63.996
588	1.4528	2 5 1	64.040
589	1.4500	-1 -5 6	64.179
590	1.4494	-4 -5 1	64.209
591	1.4485	4 -6 1	64.252
592	1.4479	-5 -5 3	64.283
593	1.4476	0 -3 6	64.299
594	1.4468	5 3 0	64.339
595	1.4464	6 1 0	64.358
596	1.4443	-1 -7 4	64.463
597	1.4436	0 -7 1	64.498
598	1.4429	2 1 4	64.534
599	1.4422	0 6 1	64.567
600	1.4421	-5 -4 6	64.575
601	1.4407	3 -1 4	64.644
602	1.4406	1 0 5	64.650
603	1.4390	-4 -6 4	64.730
604	1.4385	-5 -4 1	64.753
605	1.4382	-6 4 2	64.770
606	1.4380	2 -7 2	64.782
607	1.4373	5 -5 1	64.815
608	1.4370	-6 -4 4	64.831
609	1.4362	3 -6 3	64.871
610	1.4346	-5 -5 5	64.953
611	1.4345	2 -6 4	64.958
612	1.4344	2 -7 1	64.960
613	1.4339	-4 -5 6	64.989
614	1.4335	-7 2 2	65.007
615	1.4329	0 -7 4	65.039
616	1.4317	0 -4 6	65.099
617	1.4305	0 -2 6	65.162
618	1.4303	-2 -7 3	65.174
619	1.4295	2 -3 5	65.212
620	1.4291	-7 1 4	65.230
621	1.4288	0 3 4	65.250
622	1.4276	-1 2 5	65.309
623	1.4266	-7 -1 2	65.362
624	1.4257	-4 -6 3	65.409
625	1.4247	5 -4 2	65.457
626	1.4237	-6 -2 6	65.511
627	1.4236	-7 2 3	65.518
628	1.4229	-7 -2 4	65.553
629	1.4227	-5 5 2	65.562

630	1.4223	-6	4	0	65.582
631	1.4199	-2	-7	4	65.709
632	1.4193	4	2	2	65.739
633	1.4184	-6	-1	6	65.786
634	1.4183	-3	4	4	65.794
635	1.4181	6	-2	1	65.804
636	1.4164	-6	-4	3	65.889
637	1.4153	-3	5	3	65.947
638	1.4149	-7	-2	3	65.968
639	1.4147	2	-2	5	65.982
640	1.4132	-4	6	1	66.060
641	1.4126	2	-4	5	66.092
642	1.4114	-4	1	6	66.153
643	1.4111	-6	-4	5	66.173
644	1.4107	-7	1	1	66.193
645	1.4103	4	0	3	66.214
646	1.4086	-3	1	6	66.304
647	1.4083	5	2	1	66.319
648	1.4080	5	0	2	66.336
649	1.4080	-2	5	3	66.336
650	1.4078	2	3	3	66.348
651	1.4070	6	-1	1	66.389
652	1.4069	-3	-6	1	66.394
653	1.4058	-4	-6	5	66.452
654	1.4053	2	6	0	66.477
655	1.4037	-4	4	4	66.564
656	1.4030	-7	-1	5	66.603
657	1.4029	-1	0	6	66.607
658	1.4015	-6	3	4	66.681
659	1.4012	3	-5	4	66.697
660	1.3988	-2	4	4	66.828
661	1.3982	6	-3	1	66.862
662	1.3978	-6	-3	6	66.880
663	1.3977	-7	2	1	66.890
664	1.3967	4	-5	3	66.942
665	1.3966	4	-6	2	66.948
666	1.3959	-1	-7	1	66.986
667	1.3957	2	-7	3	66.998
668	1.3951	-2	-7	2	67.029
669	1.3932	-7	0	1	67.133
670	1.3919	1	-6	5	67.205
671	1.3918	1	5	2	67.209
672	1.3899	3	2	3	67.314
673	1.3898	-7	0	5	67.319
674	1.3891	-4	5	3	67.358
675	1.3882	-1	7	0	67.408
676	1.3881	1	-7	4	67.413
677	1.3873	-3	-3	7	67.454
678	1.3871	-2	-6	6	67.468
679	1.3861	-7	-2	5	67.521
680	1.3861	-2	7	0	67.521
681	1.3860	0	-5	6	67.530
682	1.3858	-5	-5	2	67.538
683	1.3837	0	-1	6	67.654
684	1.3830	-6	0	6	67.695
685	1.3817	-4	-3	7	67.765
686	1.3815	-6	2	5	67.776
687	1.3812	-5	1	6	67.796

Anexo C. Refinamiento de las constantes de celda para la forma B del OPZ (NBS*AIDS83).

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 IXPB = 0 IPHKL = 0
 IDOLSQ = 0

```

*****
*** ANORTHIC ***      *** ;5/ 6/16 16:59:24

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.
10.686 10.608 9.666 119.75 112.02 68.33 CELL 1
      48E B-      ESDS 2
P-1    2      2      1.332 1.335      858.75 SG-I 3
P-1    2      2      858.75 SG-F 4
O      FLGS 5
OPZFORMAB NAME 6
T-2 .00 .00 1.00 / .00 -1.00 -1.00 / 1.00 .00 .00 MATX
1.00: .00 -1.00 -1.00 / 1.00 .00 .00 / .00 .00 1.00 MATX C
INV .00 1.00 .00 / -1.00 .00 -1.00 / .00 .00 1.00 MATX
10.686 10.608 9.666 119.75 112.02 68.33 858.75 C-IN
9.666 10.208 10.686 91.65 112.02 115.55 858.75 44 C-RD D
10.208 10.686 9.666 112.02 115.55 91.65 .9553 .9045 C-CD E
93.432 104.200 114.191 -3.131 -38.727 -42.551 DOTM
1.5406 PDF1 F
;5/ 6/16 0 0 pc 90/02/28 HIST K
** D/HKL-GENERATION LIMITED TO 700 REFLECTIONS - 2Theta(MAX) DECREASED
2-THETA(MAX)= 67.83 D(MIN)= 1.380511 LAMBDA =1.5406000
0 CONDITIONS for NON-EXTINCTION requested

<AUTHOR > <PROGRAM> OBS CALC DIFF FINL
N D calc D obs INT H K L H K L 2Theta 2Theta 2Theta WT
1 9.6464 1 0 0 9.160
2 8.9681 0 1 0 9.855
3 8.1517 0 0 1 10.845
4 8.0160 -1 -1 1 11.029
5 7.8758 0 -1 1 11.226
6 7.4707 1 1 0 11.837
7 7.1152 -1 0 1 12.430
8 5.9294 -1 1 0 14.929
9 5.6044 1 0 1 15.800
10 5.2529 -1 -2 1 16.865
11 5.2345 -2 -1 1 16.925
12 5.1182 1 -1 1 17.312
13 5.0739 0 1 1 17.464
14 4.8759 0 -2 1 18.179
15 4.8232 2 0 0 18.380
16 4.8054 -1 -1 2 18.449
17 4.7196 2 1 0 18.787
18 4.6651 -2 0 1 19.008
19 4.5263 -1 1 1 19.597
20 4.4840 0 2 0 19.784
21 4.4763 0 -1 2 19.818
22 4.4741 1 2 0 19.828
23 4.4557 1 1 1 19.911
24 4.3890 -2 -2 1 20.216
25 4.3593 -1 -2 2 20.356
26 4.1453 -2 -1 2 21.419
27 4.1220 -1 0 2 21.541
28 4.0759 0 0 2 21.788
29 4.0080 -2 -2 2 22.161
30 3.9379 0 -2 2 22.561
31 3.8941 -2 1 0 22.818
32 3.7966 1 -2 1 23.412
33 3.7764 2 0 1 23.539
34 3.7528 -1 2 0 23.690
35 3.7353 2 2 0 23.802
36 3.5805 1 -1 2 24.847
37 3.5596 -3 -1 1 24.996
38 3.5576 -2 0 2 25.010
39 3.5296 -2 1 1 25.211
40 3.4982 2 -1 1 25.442
41 3.4967 -1 -3 1 25.452
42 3.4705 1 0 2 25.648
43 3.4629 2 1 1 25.705
44 3.3941 -1 -3 2 26.236
45 3.3805 0 2 1 26.343
46 3.3506 -3 -2 1 26.583
47 3.3118 -2 -3 2 26.899
48 3.2934 -2 -3 1 27.052
49 3.2814 0 -3 1 27.153
50 3.2727 3 1 0 27.227
51 3.2726 -3 -2 2 27.228

```

52	3.2679	-3	0	1	27.268
53	3.2656	1	2	1	27.287
54	3.2516	-3	-1	2	27.407
55	3.2385	0	1	2	27.521
56	3.2155	3	0	0	27.721
57	3.1969	1	-2	2	27.885
58	3.1766	-1	-2	3	28.068
59	3.1738	-1	1	2	28.092
60	3.1443	-1	-1	3	28.362
61	3.1206	-2	-2	3	28.581
62	3.1199	-1	2	1	28.588
63	3.1019	0	-3	2	28.758
64	3.0591	1	3	0	29.169
65	3.0152	-2	-1	3	29.603
66	2.9894	0	3	0	29.865
67	2.9759	1	1	2	30.004
68	2.9647	-2	2	0	30.119
69	2.9645	0	-1	3	30.122
70	2.9504	3	2	0	30.269
71	2.9234	0	-2	3	30.555
72	2.9231	-3	-3	2	30.558
73	2.9088	2	-2	1	30.712
74	2.8838	-2	-3	3	30.985
75	2.8789	-3	0	2	31.039
76	2.8686	2	2	1	31.154
77	2.8639	-1	-3	3	31.206
78	2.8477	2	3	0	31.388
79	2.8387	-3	-3	1	31.490
80	2.8319	-2	1	2	31.567
81	2.8291	-3	1	0	31.600
82	2.8234	1	-3	1	31.665
83	2.8022	2	0	2	31.911
84	2.7996	2	-1	2	31.942
85	2.7976	-3	-2	3	31.964
86	2.7945	-1	0	3	32.002
87	2.7746	3	0	1	32.237
88	2.7398	-3	1	1	32.658
89	2.7172	0	0	3	32.937
90	2.6929	3	1	1	33.244
91	2.6876	-1	3	0	33.310
92	2.6778	-2	2	1	33.436
93	2.6720	-3	-3	3	33.511
94	2.6694	-3	-1	3	33.544
95	2.6522	-2	0	3	33.769
96	2.6486	1	-3	2	33.816
97	2.6459	-4	-1	1	33.852
98	2.6265	-2	-4	2	34.109
99	2.6253	0	-3	3	34.125
100	2.6184	-1	-4	2	34.218
101	2.6172	-4	-2	2	34.233
102	2.6104	3	-1	1	34.326
103	2.6017	-4	-2	1	34.444
104	2.6000	1	-1	3	34.467
105	2.5651	2	1	2	34.951
106	2.5633	-1	-4	1	34.977
107	2.5611	-4	-1	2	35.008
108	2.5591	2	-2	2	35.036
109	2.5369	0	2	2	35.352
110	2.5285	1	-2	3	35.473
111	2.5210	-2	-4	1	35.583
112	2.4920	0	3	1	36.012
113	2.4902	3	3	0	36.038
114	2.4842	1	3	1	36.128
115	2.4793	-2	-4	3	36.201
116	2.4782	-4	0	1	36.218
117	2.4744	4	1	0	36.276
118	2.4670	1	0	3	36.389
119	2.4664	-4	-3	2	36.397
120	2.4651	-1	2	2	36.417
121	2.4577	-3	-4	2	36.532
122	2.4421	1	2	2	36.773
123	2.4380	0	-4	2	36.838
124	2.4358	0	-4	1	36.871
125	2.4281	-1	-4	3	36.993
126	2.4198	3	2	1	37.124
127	2.4140	-3	1	2	37.216
128	2.4116	4	0	0	37.255

129	2.4027	-2 -2 4	37.398
130	2.3950	-4 -2 3	37.523
131	2.3858	-1 -2 4	37.672
132	2.3754	-3 -4 3	37.845
133	2.3736	-4 -3 1	37.874
134	2.3717	-3 0 3	37.905
135	2.3700	-3 2 0	37.933
136	2.3608	-2 -3 4	38.087
137	2.3602	2 -3 1	38.097
138	2.3598	4 2 0	38.104
139	2.3581	-1 1 3	38.133
140	2.3481	-4 -3 3	38.302
141	2.3471	-1 3 1	38.318
142	2.3443	0 1 3	38.365
143	2.3326	-4 0 2	38.567
144	2.3314	-3 -4 1	38.587
145	2.3279	2 3 1	38.647
146	2.3158	-2 3 0	38.857
147	2.3116	-1 -3 4	38.930
148	2.3034	3 -2 1	39.075
149	2.3024	1 4 0	39.091
150	2.2997	-1 -1 4	39.140
151	2.2956	1 -3 3	39.212
152	2.2828	-2 -1 4	39.441
153	2.2812	-4 -1 3	39.471
154	2.2806	-3 -2 4	39.480
155	2.2752	3 0 2	39.578
156	2.2751	-3 -3 4	39.580
157	2.2632	-2 2 2	39.798
158	2.2492	-3 2 1	40.056
159	2.2471	0 -4 3	40.096
160	2.2435	3 -1 2	40.161
161	2.2420	0 4 0	40.190
162	2.2405	-2 1 3	40.218
163	2.2381	0 -2 4	40.262
164	2.2370	2 4 0	40.283
165	2.2278	2 2 2	40.457
166	2.2213	2 -3 2	40.581
167	2.2164	2 -1 3	40.674
168	2.2063	-4 1 0	40.869
169	2.2056	1 1 3	40.883
170	2.2012	1 -4 1	40.968
171	2.1945	-4 -4 2	41.099
172	2.1944	-4 1 1	41.101
173	2.1939	0 -1 4	41.111
174	2.1796	-2 -4 4	41.392
175	2.1762	4 0 1	41.461
176	2.1712	1 -4 2	41.560
177	2.1691	3 1 2	41.602
178	2.1653	-4 -4 3	41.678
179	2.1621	4 1 1	41.742
180	2.1582	2 0 3	41.821
181	2.1507	-3 -1 4	41.974
182	2.1499	0 -3 4	41.991
183	2.1452	2 -2 3	42.088
184	2.1369	-3 -4 4	42.259
185	2.1315	-5 -2 2	42.370
186	2.1286	4 3 0	42.431
187	2.1154	-1 -4 4	42.710
188	2.1152	-2 3 1	42.714
189	2.1147	-2 -5 2	42.724
190	2.0972	-1 0 4	43.098
191	2.0948	-5 -2 1	43.150
192	2.0931	-5 -1 1	43.187
193	2.0922	-4 -3 4	43.207
194	2.0919	3 3 1	43.213
195	2.0895	3 -2 2	43.265
196	2.0862	-1 -5 2	43.338
197	2.0853	-2 -5 3	43.357
198	2.0818	-1 4 0	43.433
199	2.0769	-5 -1 2	43.541
200	2.0756	-4 -4 1	43.569
201	2.0739	3 4 0	43.608
202	2.0726	-4 -2 4	43.635
203	2.0707	-5 -3 2	43.679
204	2.0704	4 -1 1	43.685
205	2.0634	-4 0 3	43.840

206	2.0610	-2	0	4	43.895
207	2.0457	-3	-5	2	44.240
208	2.0444	-3	-5	3	44.270
209	2.0412	-4	1	2	44.342
210	2.0409	-3	1	3	44.349
211	2.0401	0	3	2	44.367
212	2.0379	0	0	4	44.417
213	2.0348	4	2	1	44.489
214	2.0321	-1	-5	3	44.553
215	2.0311	-5	-2	3	44.575
216	2.0237	-5	-3	3	44.746
217	2.0200	1	-2	4	44.833
218	2.0109	1	3	2	45.048
219	2.0106	-2	-5	1	45.053
220	2.0104	-3	2	2	45.058
221	2.0102	-1	-5	1	45.064
222	2.0082	1	-1	4	45.110
223	2.0082	1	-4	3	45.112
224	2.0040	-4	-4	4	45.211
225	1.9973	2	1	3	45.371
226	1.9905	-5	-3	1	45.533
227	1.9868	0	2	3	45.625
228	1.9862	-5	0	1	45.640
229	1.9814	-1	3	2	45.755
230	1.9811	5	1	0	45.762
231	1.9800	3	-3	1	45.790
232	1.9796	1	4	1	45.799
233	1.9768	2	-3	3	45.869
234	1.9765	-3	3	0	45.876
235	1.9746	-1	2	3	45.923
236	1.9734	3	2	2	45.951
237	1.9709	0	-5	2	46.012
238	1.9690	0	-4	4	46.061
239	1.9633	0	4	1	46.201
240	1.9537	-4	-1	4	46.441
241	1.9471	-4	2	0	46.610
242	1.9426	-3	0	4	46.722
243	1.9408	-5	-1	3	46.770
244	1.9399	2	-4	1	46.791
245	1.9397	5	2	0	46.796
246	1.9374	-2	-5	4	46.856
247	1.9351	1	-3	4	46.916
248	1.9301	-5	0	2	47.043
249	1.9293	5	0	0	47.065
250	1.9292	-2	-3	5	47.068
251	1.9290	-3	-5	1	47.072
252	1.9278	0	-5	1	47.104
253	1.9257	-3	-5	4	47.158
254	1.9243	-4	-5	3	47.193
255	1.9216	-5	-4	3	47.264
256	1.9201	-5	-4	2	47.303
257	1.9185	1	2	3	47.345
258	1.9160	2	4	1	47.411
259	1.9109	-2	-2	5	47.545
260	1.9045	1	0	4	47.715
261	1.9042	-4	-5	2	47.722
262	1.9040	2	3	2	47.728
263	1.9039	0	-5	3	47.730
264	1.9020	-3	-3	5	47.781
265	1.8987	-4	2	1	47.869
266	1.8983	2	-4	2	47.881
267	1.8889	4	-2	1	48.134
268	1.8882	4	0	2	48.153
269	1.8875	3	-1	3	48.171
270	1.8861	-2	2	3	48.211
271	1.8819	-1	-2	5	48.323
272	1.8816	-1	-3	5	48.333
273	1.8764	-2	4	0	48.476
274	1.8756	3	-3	2	48.498
275	1.8743	-1	-5	4	48.534
276	1.8726	-1	4	1	48.581
277	1.8724	-5	-3	4	48.584
278	1.8681	3	0	3	48.704
279	1.8677	4	4	0	48.716
280	1.8671	-3	-2	5	48.731
281	1.8667	-3	3	1	48.744
282	1.8621	-2	-4	5	48.872

283	1.8554	-1	1	4	49.061
284	1.8549	-2	3	2	49.075
285	1.8542	-3	-4	5	49.094
286	1.8530	4	-1	2	49.128
287	1.8443	4	3	1	49.375
288	1.8430	-4	-5	4	49.412
289	1.8424	4	1	2	49.428
290	1.8417	-5	-2	4	49.448
291	1.8403	1	5	0	49.490
292	1.8298	0	1	4	49.791
293	1.8267	3	-2	3	49.883
294	1.8242	-5	-4	4	49.955
295	1.8221	2	5	0	50.017
296	1.8208	5	3	0	50.055
297	1.8205	-5	-4	1	50.065
298	1.8184	-4	1	3	50.127
299	1.8149	-5	1	1	50.230
300	1.8142	-2	1	4	50.250
301	1.8140	-2	-1	5	50.255
302	1.8088	-4	-3	5	50.411
303	1.8061	1	-5	2	50.492
304	1.8045	-1	-1	5	50.540
305	1.8036	-5	1	0	50.566
306	1.8036	-1	-4	5	50.567
307	1.7971	2	-1	4	50.761
308	1.7936	0	5	0	50.868
309	1.7928	3	4	1	50.893
310	1.7920	5	1	1	50.917
311	1.7916	2	2	3	50.928
312	1.7914	-4	-5	1	50.935
313	1.7903	2	-2	4	50.970
314	1.7897	1	-5	1	50.986
315	1.7893	0	-2	5	50.999
316	1.7861	-5	0	3	51.097
317	1.7848	1	-4	4	51.136
318	1.7848	5	0	1	51.137
319	1.7822	-4	-4	5	51.216
320	1.7798	-6	-2	2	51.292
321	1.7788	-4	0	4	51.322
322	1.7753	3	1	3	51.429
323	1.7741	0	-3	5	51.467
324	1.7694	2	-4	3	51.613
325	1.7648	-4	2	2	51.759
326	1.7641	-4	-2	5	51.781
327	1.7619	-2	-6	3	51.851
328	1.7619	-3	-1	5	51.851
329	1.7614	-5	-5	3	51.867
330	1.7580	-6	-3	2	51.974
331	1.7557	0	-5	4	52.047
332	1.7518	3	3	2	52.173
333	1.7510	-3	-6	3	52.198
334	1.7491	4	-2	2	52.259
335	1.7484	-2	-6	2	52.282
336	1.7481	-3	2	3	52.291
337	1.7452	1	1	4	52.383
338	1.7448	-6	-3	3	52.396
339	1.7444	3	5	0	52.409
340	1.7427	-5	-1	4	52.464
341	1.7420	-6	-2	1	52.487
342	1.7410	-5	1	2	52.519
343	1.7403	-3	-5	5	52.543
344	1.7380	1	-5	3	52.618
345	1.7359	0	-1	5	52.686
346	1.7356	-6	-2	3	52.695
347	1.7352	2	0	4	52.708
348	1.7344	-2	4	1	52.736
349	1.7337	-6	-1	2	52.758
350	1.7330	-2	-5	5	52.782
351	1.7315	4	2	2	52.832
352	1.7310	5	2	1	52.849
353	1.7301	-5	-5	2	52.878
354	1.7273	-6	-1	1	52.969
355	1.7221	-3	-6	2	53.143
356	1.7186	-1	-6	2	53.258
357	1.7184	-3	1	4	53.265
358	1.7169	2	-3	4	53.317
359	1.7160	-1	-6	3	53.346

360	1.7134	-5	-5	4	53.434
361	1.7117	5	-1	1	53.490
362	1.7061	3	-3	3	53.681
363	1.7020	-3	-6	4	53.820
364	1.6987	3	-4	1	53.932
365	1.6976	-4	3	0	53.970
366	1.6970	-2	-6	4	53.989
367	1.6954	-1	5	0	54.046
368	1.6953	0	-4	5	54.049
369	1.6949	-3	3	2	54.062
370	1.6933	-6	-3	1	54.118
371	1.6930	-4	-5	5	54.128
372	1.6913	0	3	3	54.188
373	1.6907	-6	-4	3	54.209
374	1.6903	0	4	2	54.224
375	1.6863	-4	-6	3	54.363
376	1.6860	1	4	2	54.373
377	1.6852	4	-3	1	54.401
378	1.6753	-6	-4	2	54.749
379	1.6751	-5	-3	5	54.754
380	1.6742	-1	0	5	54.786
381	1.6730	-1	-5	5	54.828
382	1.6713	-1	3	3	54.889
383	1.6695	-2	0	5	54.954
384	1.6694	-3	4	0	54.957
385	1.6660	-5	-4	5	55.079
386	1.6659	-6	-1	3	55.082
387	1.6623	-4	-1	5	55.212
388	1.6615	-2	-6	1	55.242
389	1.6612	5	4	0	55.251
390	1.6605	1	3	3	55.278
391	1.6587	-6	-3	4	55.343
392	1.6579	1	-2	5	55.373
393	1.6566	3	-4	2	55.418
394	1.6559	-4	-6	4	55.444
395	1.6537	-6	0	1	55.524
396	1.6493	-1	-6	1	55.686
397	1.6490	6	1	0	55.695
398	1.6467	-4	-6	2	55.781
399	1.6446	-1	4	2	55.859
400	1.6424	-1	-6	4	55.941
401	1.6417	-5	2	0	55.965
402	1.6410	4	4	1	55.992
403	1.6407	0	-6	2	56.003
404	1.6397	-4	3	1	56.042
405	1.6377	3	2	3	56.116
406	1.6370	1	5	1	56.141
407	1.6364	6	2	0	56.165
408	1.6363	-6	-4	4	56.167
409	1.6342	1	-3	5	56.247
410	1.6340	-6	0	2	56.254
411	1.6328	2	4	2	56.297
412	1.6309	-5	-5	1	56.370
413	1.6303	0	0	5	56.390
414	1.6291	2	-5	1	56.437
415	1.6282	2	-5	2	56.472
416	1.6280	-5	-2	5	56.480
417	1.6275	4	5	0	56.498
418	1.6263	1	-1	5	56.542
419	1.6258	-6	-2	4	56.562
420	1.6257	-3	-6	1	56.565
421	1.6254	-1	2	4	56.577
422	1.6253	0	-6	3	56.581
423	1.6253	-5	2	1	56.583
424	1.6237	4	-1	3	56.642
425	1.6234	2	1	4	56.655
426	1.6224	4	0	3	56.690
427	1.6201	5	3	1	56.778
428	1.6192	0	2	4	56.813
429	1.6173	-3	0	5	56.885
430	1.6165	0	5	1	56.918
431	1.6113	2	5	1	57.116
432	1.6103	1	-5	4	57.156
433	1.6090	-5	1	3	57.209
434	1.6077	6	0	0	57.256
435	1.6067	4	-3	2	57.296
436	1.6056	-2	3	3	57.339

437	1.6053	-2 -3 6	57.352
438	1.6042	-5 0 4	57.394
439	1.6032	-5 -5 5	57.433
440	1.6027	5 0 2	57.451
441	1.6018	-3 -3 6	57.488
442	1.5985	2 -4 4	57.619
443	1.5956	3 -1 4	57.733
444	1.5955	-3 -4 6	57.736
445	1.5954	-6 -4 1	57.739
446	1.5940	5 -2 1	57.795
447	1.5924	-3 -6 5	57.859
448	1.5921	0 -6 1	57.870
449	1.5914	-4 2 3	57.900
450	1.5912	-4 1 4	57.908
451	1.5889	-6 -5 3	57.998
452	1.5883	-2 -4 6	58.023
453	1.5869	-2 2 4	58.079
454	1.5866	2 3 3	58.092
455	1.5863	4 3 2	58.103
456	1.5848	5 1 2	58.161
457	1.5837	-5 -6 3	58.207
458	1.5803	3 -2 4	58.346
459	1.5788	-3 4 1	58.405
460	1.5764	-2 -6 5	58.504
461	1.5752	0 -5 5	58.554
462	1.5741	4 -2 3	58.596
463	1.5732	6 3 0	58.634
464	1.5722	-2 -2 6	58.676
465	1.5707	5 -1 2	58.734
466	1.5706	4 1 3	58.739
467	1.5701	-5 -6 4	58.762
468	1.5698	1 2 4	58.773
469	1.5685	-2 5 0	58.825
470	1.5661	2 -5 3	58.927
471	1.5660	-4 -6 5	58.932
472	1.5658	-1 -3 6	58.937
473	1.5648	-6 -5 4	58.978
474	1.5618	1 -4 5	59.103
475	1.5617	3 0 4	59.108
476	1.5603	-4 -4 6	59.166
477	1.5600	-2 4 2	59.181
478	1.5588	-3 -2 6	59.228
479	1.5574	3 -4 3	59.289
480	1.5562	-4 -3 6	59.338
481	1.5550	-6 0 3	59.387
482	1.5547	-1 5 1	59.400
483	1.5543	-6 -5 2	59.416
484	1.5509	0 -6 4	59.560
485	1.5505	-4 -6 1	59.578
486	1.5500	-5 2 2	59.599
487	1.5482	1 0 5	59.674
488	1.5466	-6 -1 4	59.742
489	1.5456	3 5 1	59.786
490	1.5446	-1 -2 6	59.827
491	1.5433	3 4 2	59.884
492	1.5416	-3 -5 6	59.957
493	1.5411	-6 1 1	59.977
494	1.5403	-1 -4 6	60.012
495	1.5397	-5 -6 2	60.040
496	1.5373	-5 -1 5	60.141
497	1.5323	1 -6 2	60.357
498	1.5307	1 6 0	60.428
499	1.5303	-4 3 2	60.446
500	1.5299	-6 -4 5	60.462
501	1.5298	-4 0 5	60.468
502	1.5295	2 6 0	60.480
503	1.5275	-6 -3 5	60.567
504	1.5257	-2 -5 6	60.649
505	1.5243	6 1 1	60.710
506	1.5234	-6 1 0	60.747
507	1.5228	-1 1 5	60.776
508	1.5217	5 2 2	60.822
509	1.5215	-1 -6 5	60.832
510	1.5201	-7 -2 2	60.896
511	1.5198	3 -3 4	60.908
512	1.5189	-4 -5 6	60.946
513	1.5175	-7 -3 3	61.010

514	1.5155	-7 -3 2	61.099
515	1.5130	2 -2 5	61.208
516	1.5124	-3 2 4	61.237
517	1.5111	-3 -7 3	61.295
518	1.5107	6 0 1	61.315
519	1.5101	-2 1 5	61.343
520	1.5093	1 -6 3	61.379
521	1.5090	-2 -7 3	61.391
522	1.5088	-3 3 3	61.400
523	1.5076	-4 -2 6	61.454
524	1.5054	-6 1 2	61.555
525	1.5029	-5 -6 5	61.666
526	1.5027	1 -6 1	61.677
527	1.5024	-7 -2 3	61.688
528	1.4983	0 1 5	61.877
529	1.4980	-3 -7 4	61.890
530	1.4977	2 -1 5	61.903
531	1.4974	-2 -1 6	61.917
532	1.4970	5 -2 2	61.935
533	1.4949	6 2 1	62.033
534	1.4947	0 6 0	62.043
535	1.4941	5 5 0	62.068
536	1.4926	4 -4 1	62.139
537	1.4921	0 -3 6	62.163
538	1.4914	3 6 0	62.197
539	1.4904	-5 -4 6	62.239
540	1.4901	-7 -4 3	62.256
541	1.4895	-6 -5 5	62.285
542	1.4879	2 2 4	62.356
543	1.4872	3 1 4	62.388
544	1.4863	-7 -2 1	62.431
545	1.4863	2 -3 5	62.434
546	1.4863	4 -3 3	62.434
547	1.4859	-2 -7 4	62.449
548	1.4857	5 4 1	62.461
549	1.4852	3 3 3	62.483
550	1.4829	-6 -2 5	62.594
551	1.4824	-7 -1 2	62.614
552	1.4824	-4 4 0	62.617
553	1.4822	0 -2 6	62.623
554	1.4821	-1 -1 6	62.630
555	1.4816	-2 -7 2	62.651
556	1.4814	4 2 3	62.664
557	1.4783	-5 -3 6	62.809
558	1.4773	-3 -1 6	62.854
559	1.4773	-4 -7 3	62.854
560	1.4752	-5 3 0	62.955
561	1.4752	6 4 0	62.955
562	1.4747	-4 -7 4	62.980
563	1.4745	-1 -5 6	62.989
564	1.4739	-3 -7 2	63.019
565	1.4715	-6 -5 1	63.132
566	1.4714	-1 -7 3	63.137
567	1.4698	3 -5 1	63.212
568	1.4698	-7 -4 2	63.212
569	1.4693	-7 -3 4	63.238
570	1.4687	-7 -1 1	63.264
571	1.4645	-2 5 1	63.466
572	1.4639	-7 -3 1	63.498
573	1.4630	-6 -6 3	63.541
574	1.4628	-3 1 5	63.550
575	1.4624	-5 -5 6	63.570
576	1.4618	-7 -4 4	63.599
577	1.4617	0 -4 6	63.604
578	1.4616	-6 -6 4	63.611
579	1.4612	2 -5 4	63.629
580	1.4597	3 -5 2	63.703
581	1.4582	1 -5 5	63.777
582	1.4576	5 -3 1	63.805
583	1.4575	0 4 3	63.807
584	1.4574	6 -1 1	63.816
585	1.4552	-1 -7 2	63.921
586	1.4544	4 -4 2	63.960
587	1.4544	-5 1 4	63.963
588	1.4532	4 5 1	64.023
589	1.4531	-3 -6 6	64.026
590	1.4530	-3 4 2	64.028

591	1.4508	-5	-6	1	64.137
592	1.4485	-7	-1	3	64.255
593	1.4458	-5	3	1	64.390
594	1.4456	1	4	3	64.398
595	1.4439	2	0	5	64.481
596	1.4419	-4	-6	6	64.584
597	1.4416	1	1	5	64.596
598	1.4416	1	5	2	64.597
599	1.4409	-1	-7	4	64.634
600	1.4400	1	-6	4	64.677
601	1.4394	-6	0	4	64.707
602	1.4389	0	-6	5	64.735
603	1.4384	-7	-2	4	64.760
604	1.4383	-3	-7	5	64.765
605	1.4374	-5	2	3	64.809
606	1.4368	-1	4	3	64.838
607	1.4364	0	5	2	64.858
608	1.4344	0	-1	6	64.962
609	1.4343	4	4	2	64.968
610	1.4337	-3	5	0	64.998
611	1.4335	-4	-7	2	65.008
612	1.4319	-2	-6	6	65.087
613	1.4300	0	3	4	65.186
614	1.4294	6	3	1	65.218
615	1.4287	-5	-2	6	65.253
616	1.4287	-1	6	0	65.255
617	1.4281	3	-4	4	65.285
618	1.4280	5	3	2	65.291
619	1.4266	-7	-5	3	65.361
620	1.4266	-1	3	4	65.363
621	1.4265	-4	4	1	65.365
622	1.4263	-4	-7	5	65.378
623	1.4262	-6	1	3	65.382
624	1.4258	-4	-1	6	65.401
625	1.4238	4	6	0	65.503
626	1.4236	2	-4	5	65.518
627	1.4230	-5	0	5	65.545
628	1.4217	5	0	3	65.615
629	1.4206	-5	-7	4	65.674
630	1.4194	-6	-6	2	65.737
631	1.4189	-2	-7	5	65.762
632	1.4178	4	-1	4	65.816
633	1.4176	-7	-5	4	65.827
634	1.4160	-4	2	4	65.914
635	1.4154	-6	-6	5	65.942
636	1.4154	2	5	2	65.945
637	1.4152	-7	0	1	65.956
638	1.4150	5	-1	3	65.962
639	1.4146	-6	2	0	65.988
640	1.4143	-5	-7	3	66.002
641	1.4124	-6	2	1	66.101
642	1.4117	2	-6	2	66.139
643	1.4114	-2	-7	1	66.155
644	1.4111	-7	0	2	66.168
645	1.4111	7	1	0	66.168
646	1.4105	7	2	0	66.202
647	1.4065	-7	-4	1	66.413
648	1.4060	-6	-1	5	66.442
649	1.4059	3	-5	3	66.446
650	1.4056	0	-7	3	66.460
651	1.4032	2	4	3	66.589
652	1.4028	1	3	4	66.611
653	1.4011	4	0	4	66.705
654	1.4008	-1	5	2	66.720
655	1.4004	-5	-6	6	66.739
656	1.3998	4	-2	4	66.775
657	1.3997	0	-7	2	66.778
658	1.3988	-6	-4	6	66.827
659	1.3979	0	-5	6	66.880
660	1.3976	1	-3	6	66.893
661	1.3976	5	-3	2	66.894
662	1.3973	-4	3	3	66.909
663	1.3972	-2	0	6	66.913
664	1.3967	-1	-7	1	66.944
665	1.3966	1	-2	6	66.947
666	1.3966	2	-6	1	66.950
667	1.3964	-3	-7	1	66.959

668	1.3935	5	1	3	67.114
669	1.3932	-7	-5	2	67.134
670	1.3931	-2	3	4	67.135
671	1.3926	-7	-4	5	67.167
672	1.3921	1	6	1	67.195
673	1.3918	-1	0	6	67.210
674	1.3900	-4	1	5	67.309
675	1.3880	3	2	4	67.417
676	1.3874	-2	4	3	67.452
677	1.3873	6	0	2	67.456
678	1.3855	2	-6	3	67.556
679	1.3851	-5	-7	5	67.578
680	1.3837	-7	-3	5	67.654
681	1.3831	2	6	1	67.689
682	1.3825	6	1	2	67.719
683	1.3825	-6	-5	6	67.724
684	1.3824	-1	-6	6	67.729
685	1.3818	-6	-3	6	67.764

Anexo D. Refinamiento de las constantes de celda para la forma 1C del OPZ (NBS*AIDS83).

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	IXPD =	0	IPHLK =	0
		IDOLSQ =	0		

*** ANORTHIC *** ;5/ 6/16 17:12:16

```

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.
9.705 10.335 10.525 90.95 111.70 116.25 CELL 1
      49E B-      ESDS 2
P-1    2      2      858.91 SG-I 3
P-1    2      2      858.91 SG-F 4
O                      FLGS 5
OPZFORMA1C            NAME 6
T-2    1.00 .00 .00 / .00 1.00 .00 / .00 .00 1.00 MATX
1.00: .00 1.00 .00 / .00 .00 1.00 / 1.00 .00 .00 MATX C
INV    .00 .00 1.00 / 1.00 .00 .00 / .00 1.00 .00 MATX
9.705 10.335 10.525 90.95 111.70 116.25 858.91 C-IN
9.705 10.335 10.525 90.95 111.70 116.25 858.91 44 C-RD D
10.335 10.525 9.705 111.70 116.25 90.95 .9819 .9221 C-CD E
94.187 106.812 110.776 -1.803 -37.768 -44.362 DOTM
1.5406 PDF1 F
      ;5/ 6/16 0 0 pc 90/02/28 HIST K
** D/HKL-GENERATION LIMITED TO 700 REFLECTIONS - 2Theta(MAX) DECREASED
2-THETA(MAX)= 67.83 D(MIN)= 1.380598 LAMBDA =1.5406000
0 CONDITIONS for NON-EXTINCTION requested

```

<AUTHOR>		<PROGRAM>		OBS	CALC	DIFF	FINL
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	WT
1	9.5480			0	0	1	9.255
2	9.0501			0	1	0	9.765
3	8.2377			-1	1	0	10.731
4	7.9430			-1	0	1	11.130
5	7.8972			1	0	0	11.195
6	7.4174			0	-1	1	11.922
7	7.1511			-1	1	1	12.368
8	5.9569			0	1	1	14.860
9	5.6028			1	-1	1	15.805
10	5.2296			-1	-1	1	16.940
11	5.1568			-1	0	2	17.182
12	5.1395			-1	2	0	17.240
13	5.1193			1	0	1	17.308
14	4.8940			1	1	0	18.112
15	4.8226			-2	1	1	18.382

16	4.7740	0	0	2	18.571
17	4.6584	0	-1	2	19.036
18	4.6468	-1	1	2	19.084
19	4.5797	-1	2	1	19.366
20	4.5250	0	2	0	19.602
21	4.5023	-2	1	0	19.702
22	4.4810	0	-2	1	19.797
23	4.4733	1	-2	1	19.832
24	4.3519	-2	0	1	20.390
25	4.3308	-1	-1	2	20.491
26	4.1662	-2	2	1	21.310
27	4.1309	-2	1	2	21.494
28	4.1188	-2	2	0	21.558
29	3.9715	-2	0	2	22.368
30	3.9486	2	0	0	22.499
31	3.8898	0	1	2	22.844
32	3.8103	1	1	1	23.327
33	3.7847	0	2	1	23.487
34	3.7552	1	-1	2	23.674
35	3.7087	0	-2	2	23.975
36	3.5897	2	-1	1	24.783
37	3.5755	-2	2	2	24.882
38	3.5480	-1	2	2	25.078
39	3.5072	-1	0	3	25.375
40	3.4986	-1	-2	1	25.438
41	3.4876	2	-2	1	25.520
42	3.4875	1	0	2	25.521
43	3.4497	1	-2	2	25.805
44	3.4220	-1	3	0	26.018
45	3.3899	-2	-1	1	26.269
46	3.2989	1	2	0	27.006
47	3.2968	-1	-1	3	27.024
48	3.2878	1	-3	1	27.100
49	3.2859	-2	-1	2	27.116
50	3.2795	-2	3	0	27.169
51	3.2713	-1	-2	2	27.239
52	3.2443	-1	1	3	27.470
53	3.2287	0	-1	3	27.605
54	3.2285	-2	0	3	27.607
55	3.2251	-2	1	3	27.637
56	3.2166	-2	3	1	27.711
57	3.2040	2	0	1	27.823
58	3.1861	-3	1	1	27.982
59	3.1827	0	0	3	28.013
60	3.1683	-3	2	1	28.142
61	3.1588	-1	3	1	28.229
62	3.1165	-3	1	2	28.620
63	3.1104	2	1	0	28.677
64	3.0737	0	-3	1	29.027
65	3.0279	-3	2	2	29.476
66	3.0167	0	3	0	29.588
67	2.9982	2	-3	1	29.775
68	2.9867	-3	2	0	29.892
69	2.9784	0	2	2	29.977
70	2.9361	-3	1	0	30.419
71	2.9167	0	-2	3	30.627
72	2.9118	1	1	2	30.679
73	2.8849	-2	-1	3	30.973
74	2.8776	-2	2	3	31.054
75	2.8716	-3	0	2	31.120
76	2.8681	1	-3	2	31.159
77	2.8651	-3	0	1	31.192
78	2.8600	-2	3	2	31.250
79	2.8427	0	-3	2	31.444
80	2.8396	1	2	1	31.479
81	2.8268	-3	3	1	31.626
82	2.8178	0	1	3	31.729
83	2.8046	-1	-2	3	31.883
84	2.8014	2	-2	2	31.921
85	2.7971	2	-1	2	31.971
86	2.7805	-3	1	3	32.167
87	2.7533	1	-1	3	32.493
88	2.7459	-3	3	0	32.584
89	2.7406	-1	2	3	32.648
90	2.7130	0	3	1	32.990
91	2.7019	-1	3	2	33.129
92	2.6764	-3	3	2	33.454

93	2.6724	1 -2 3	33.506
94	2.6682	-3 2 3	33.560
95	2.6571	2 1 1	33.704
96	2.6477	-3 0 3	33.828
97	2.6324	3 0 0	34.030
98	2.6202	-2 -2 1	34.194
99	2.6148	-2 -2 2	34.266
100	2.6124	3 -2 1	34.299
101	2.6088	-1 0 4	34.347
102	2.5975	1 0 3	34.502
103	2.5784	-2 0 4	34.765
104	2.5713	-1 -3 1	34.864
105	2.5698	-2 4 0	34.886
106	2.5696	2 -3 2	34.888
107	2.5597	2 0 2	35.028
108	2.5596	-1 -1 4	35.029
109	2.5365	3 -1 1	35.358
110	2.5349	-2 1 4	35.381
111	2.5209	-1 4 0	35.584
112	2.5158	-1 -3 2	35.659
113	2.5042	1 -4 1	35.830
114	2.4992	-2 4 1	35.904
115	2.4841	3 -3 1	36.129
116	2.4725	0 -3 3	36.306
117	2.4694	-3 -1 2	36.352
118	2.4641	2 -4 1	36.433
119	2.4570	-1 1 4	36.541
120	2.4511	1 3 0	36.632
121	2.4470	2 2 0	36.697
122	2.4419	0 -1 4	36.776
123	2.4340	-2 -2 3	36.899
124	2.4286	-3 -1 1	36.985
125	2.4280	-2 -1 4	36.994
126	2.4267	-2 3 3	37.014
127	2.4113	-4 2 2	37.260
128	2.4073	1 -3 3	37.324
129	2.3995	-4 2 1	37.451
130	2.3898	-3 4 1	37.607
131	2.3870	0 0 4	37.654
132	2.3837	-3 3 3	37.708
133	2.3757	-1 4 1	37.839
134	2.3731	-3 4 0	37.883
135	2.3730	0 2 3	37.883
136	2.3724	-3 1 4	37.894
137	2.3697	1 2 2	37.939
138	2.3611	-4 1 2	38.083
139	2.3546	-3 -1 3	38.192
140	2.3392	-1 -2 4	38.453
141	2.3343	1 -4 2	38.536
142	2.3327	0 3 2	38.565
143	2.3292	0 -2 4	38.624
144	2.3234	-2 2 4	38.725
145	2.3205	-4 3 1	38.775
146	2.3188	-3 0 4	38.804
147	2.3181	-4 1 1	38.816
148	2.3168	0 -4 1	38.840
149	2.3145	-1 -3 3	38.880
150	2.3018	3 0 1	39.102
151	2.3006	1 1 3	39.125
152	2.3001	-4 3 2	39.132
153	2.2899	-2 4 2	39.315
154	2.2808	-4 2 3	39.477
155	2.2716	-3 2 4	39.644
156	2.2672	-3 4 2	39.725
157	2.2670	2 -2 3	39.727
158	2.2668	-4 1 3	39.732
159	2.2625	0 4 0	39.810
160	2.2606	-1 3 3	39.845
161	2.2528	3 1 0	39.989
162	2.2512	-4 2 0	40.020
163	2.2405	0 -4 2	40.218
164	2.2366	2 -4 2	40.291
165	2.2362	2 -1 3	40.298
166	2.2258	2 1 2	40.496
167	2.2250	3 -4 1	40.510
168	2.2201	3 -2 2	40.604
169	2.2164	1 3 1	40.675

170	2.2122	-4	3	0	40.756
171	2.1941	0	1	4	41.107
172	2.1886	-1	2	4	41.215
173	2.1807	2	2	1	41.371
174	2.1760	-4	0	2	41.465
175	2.1654	-2	-2	4	41.676
176	2.1647	3	-3	2	41.691
177	2.1637	2	-3	3	41.710
178	2.1604	-4	3	3	41.777
179	2.1580	-4	1	0	41.826
180	2.1574	1	-1	4	41.838
181	2.1477	3	-1	2	42.035
182	2.1420	1	-2	4	42.154
183	2.1383	-3	-1	4	42.229
184	2.1371	-1	4	2	42.254
185	2.1251	-4	0	3	42.505
186	2.1217	-4	4	1	42.577
187	2.1181	-4	0	1	42.653
188	2.1114	-2	-3	2	42.794
189	2.1065	0	-3	4	42.899
190	2.1020	0	4	1	42.996
191	2.0996	-2	0	5	43.046
192	2.0910	-2	-3	1	43.233
193	2.0874	1	-4	3	43.311
194	2.0861	2	0	3	43.338
195	2.0831	-4	4	2	43.405
196	2.0800	-3	-2	2	43.473
197	2.0771	-4	1	4	43.538
198	2.0671	0	-4	3	43.759
199	2.0659	-2	5	0	43.784
200	2.0658	-3	3	4	43.787
201	2.0655	-4	2	4	43.795
202	2.0650	-1	0	5	43.804
203	2.0620	-1	-1	5	43.873
204	2.0594	-4	4	0	43.930
205	2.0587	-3	4	3	43.946
206	2.0578	1	0	4	43.966
207	2.0539	-2	1	5	44.053
208	2.0528	-1	-3	4	44.079
209	2.0443	-2	3	4	44.273
210	2.0368	-2	-1	5	44.443
211	2.0341	-3	-2	1	44.506
212	2.0334	-2	-3	3	44.521
213	2.0306	-3	-2	3	44.586
214	2.0304	2	-5	1	44.590
215	2.0290	4	-2	1	44.624
216	2.0275	-2	4	3	44.658
217	2.0206	4	-3	1	44.818
218	2.0194	-1	-4	1	44.847
219	2.0183	1	-3	4	44.873
220	2.0143	3	1	1	44.968
221	2.0124	-3	5	0	45.012
222	2.0123	-1	-4	2	45.015
223	2.0083	-3	1	5	45.109
224	2.0081	-2	5	1	45.112
225	2.0066	3	-4	2	45.148
226	2.0022	-3	5	1	45.254
227	1.9966	1	-5	1	45.387
228	1.9951	-3	0	5	45.425
229	1.9857	-4	0	4	45.650
230	1.9856	0	3	3	45.653
231	1.9852	-1	5	0	45.662
232	1.9838	1	2	3	45.696
233	1.9800	2	3	0	45.789
234	1.9799	3	0	2	45.793
235	1.9743	4	0	0	45.929
236	1.9724	2	-4	3	45.976
237	1.9679	-1	1	5	46.087
238	1.9599	-1	-2	5	46.285
239	1.9585	-4	4	3	46.321
240	1.9558	0	-1	5	46.389
241	1.9558	-4	3	4	46.390
242	1.9513	1	3	2	46.503
243	1.9449	0	2	4	46.665
244	1.9414	4	-1	1	46.753
245	1.9411	1	4	0	46.762
246	1.9376	3	-5	1	46.850

247	1.9354	-5	2	2	46.908
248	1.9337	-4	-1	2	46.950
249	1.9279	-3	2	5	47.102
250	1.9249	1	-5	2	47.179
251	1.9227	-5	3	2	47.235
252	1.9222	-1	-4	3	47.249
253	1.9197	4	-4	1	47.314
254	1.9186	-2	2	5	47.344
255	1.9151	-4	-1	3	47.435
256	1.9147	2	-5	2	47.444
257	1.9137	0	-2	5	47.470
258	1.9107	-3	5	2	47.551
259	1.9097	3	2	0	47.576
260	1.9096	0	0	5	47.580
261	1.9052	2	2	2	47.697
262	1.9040	-3	-2	4	47.727
263	1.9033	-5	2	3	47.748
264	1.9023	-1	3	4	47.772
265	1.8954	-5	3	1	47.957
266	1.8947	-1	5	1	47.978
267	1.8933	-3	-1	5	48.014
268	1.8924	0	4	2	48.040
269	1.8909	-2	-2	5	48.079
270	1.8904	-5	2	1	48.093
271	1.8858	3	-2	3	48.218
272	1.8854	-2	-3	4	48.229
273	1.8835	1	1	4	48.281
274	1.8809	-1	4	3	48.351
275	1.8798	-4	5	1	48.383
276	1.8778	-2	5	2	48.436
277	1.8776	2	-2	4	48.442
278	1.8764	2	1	3	48.474
279	1.8760	-4	-1	1	48.486
280	1.8746	-5	3	3	48.526
281	1.8676	3	-3	3	48.719
282	1.8638	-5	1	2	48.825
283	1.8543	0	-4	4	49.089
284	1.8541	-4	1	5	49.098
285	1.8531	0	-5	1	49.123
286	1.8517	-4	5	0	49.163
287	1.8507	-5	1	3	49.192
288	1.8441	2	-1	4	49.380
289	1.8371	-4	5	2	49.582
290	1.8336	1	-4	4	49.682
291	1.8328	2	-3	4	49.704
292	1.8305	-5	4	2	49.771
293	1.8303	-4	2	5	49.779
294	1.8285	0	-5	2	49.829
295	1.8279	-3	4	4	49.847
296	1.8263	-4	-1	4	49.896
297	1.8255	3	-1	3	49.919
298	1.8219	-5	4	1	50.024
299	1.8156	2	3	1	50.208
300	1.8100	0	5	0	50.374
301	1.8085	-5	1	1	50.418
302	1.8067	-1	2	5	50.473
303	1.8046	-5	2	4	50.537
304	1.8035	4	-3	2	50.568
305	1.8032	1	4	1	50.578
306	1.8027	3	-5	2	50.592
307	1.8027	-4	0	5	50.593
308	1.8015	-5	3	0	50.630
309	1.7987	0	-3	5	50.713
310	1.7964	-1	-3	5	50.782
311	1.7948	4	-2	2	50.831
312	1.7935	1	-5	3	50.871
313	1.7919	0	1	5	50.921
314	1.7899	4	0	1	50.980
315	1.7878	-4	4	4	51.046
316	1.7829	-3	3	5	51.196
317	1.7828	-5	2	0	51.198
318	1.7782	-1	-4	4	51.341
319	1.7771	3	-4	3	51.374
320	1.7747	-5	4	3	51.450
321	1.7740	-2	4	4	51.471
322	1.7738	1	-2	5	51.477
323	1.7738	3	1	2	51.479

324	1.7734	-5	1	4	51.491
325	1.7685	1	-1	5	51.642
326	1.7669	-3	5	3	51.693
327	1.7661	-5	3	4	51.718
328	1.7617	4	-5	1	51.857
329	1.7604	-3	-3	2	51.899
330	1.7601	4	1	0	51.907
331	1.7544	2	-5	3	52.090
332	1.7536	-2	0	6	52.114
333	1.7532	-1	5	2	52.126
334	1.7513	-5	4	0	52.189
335	1.7493	-2	-4	2	52.252
336	1.7444	3	2	1	52.410
337	1.7438	4	-4	2	52.430
338	1.7438	2	0	4	52.431
339	1.7436	0	-5	3	52.435
340	1.7432	-3	-3	3	52.448
341	1.7393	-4	3	5	52.575
342	1.7389	-2	3	5	52.589
343	1.7379	-3	-2	5	52.621
344	1.7367	-4	5	3	52.661
345	1.7348	-5	0	3	52.723
346	1.7324	-5	0	2	52.801
347	1.7293	-2	-1	6	52.903
348	1.7249	2	-4	4	53.050
349	1.7247	-2	-4	1	53.057
350	1.7205	4	-1	2	53.195
351	1.7194	-3	-3	1	53.232
352	1.7189	-3	0	6	53.247
353	1.7167	-2	-4	3	53.322
354	1.7157	-1	-1	6	53.355
355	1.7146	-3	1	6	53.392
356	1.7141	1	-3	5	53.410
357	1.7140	-2	1	6	53.413
358	1.7132	-3	6	0	53.440
359	1.7121	-2	5	3	53.476
360	1.7119	0	5	1	53.483
361	1.7110	-2	6	0	53.514
362	1.7082	-2	-3	5	53.610
363	1.7064	3	0	3	53.668
364	1.7059	1	3	3	53.688
365	1.7050	-1	0	6	53.718
366	1.7029	2	-6	1	53.789
367	1.7015	0	3	4	53.838
368	1.7012	-5	1	0	53.847
369	1.7000	1	0	5	53.889
370	1.6950	-4	-2	2	54.061
371	1.6946	-3	6	1	54.075
372	1.6944	-4	-2	3	54.080
373	1.6936	-5	5	1	54.107
374	1.6929	-4	-1	5	54.133
375	1.6884	-5	5	2	54.287
376	1.6854	1	2	4	54.392
377	1.6824	-5	0	4	54.498
378	1.6805	0	4	3	54.566
379	1.6781	3	-6	1	54.651
380	1.6759	-5	0	1	54.728
381	1.6727	-3	-3	4	54.839
382	1.6700	-5	4	4	54.935
383	1.6671	-1	-2	6	55.041
384	1.6670	5	-3	1	55.044
385	1.6666	-5	2	5	55.060
386	1.6660	-2	6	1	55.078
387	1.6659	-1	-5	2	55.085
388	1.6640	-3	-1	6	55.152
389	1.6605	2	2	3	55.276
390	1.6584	-1	-5	1	55.355
391	1.6531	-5	1	5	55.547
392	1.6523	-3	2	6	55.574
393	1.6515	1	-6	1	55.604
394	1.6495	2	4	0	55.679
395	1.6484	-2	-2	6	55.719
396	1.6478	-4	6	1	55.740
397	1.6478	-1	4	4	55.741
398	1.6475	-5	5	0	55.751
399	1.6450	0	-4	5	55.842
400	1.6444	-4	-2	1	55.864

401	1.6439	2	-6	2	55.885
402	1.6429	-4	-2	4	55.920
403	1.6418	3	-5	3	55.963
404	1.6410	5	-2	1	55.992
405	1.6404	1	4	2	56.014
406	1.6398	-4	6	0	56.038
407	1.6397	-4	1	6	56.042
408	1.6380	-1	1	6	56.105
409	1.6378	5	-4	1	56.110
410	1.6372	0	2	5	56.135
411	1.6361	2	3	2	56.174
412	1.6356	-2	-4	4	56.191
413	1.6356	1	-5	4	56.193
414	1.6340	-1	6	0	56.252
415	1.6336	4	-5	2	56.268
416	1.6333	-5	5	3	56.281
417	1.6313	3	3	0	56.353
418	1.6285	0	-1	6	56.461
419	1.6271	-3	6	2	56.512
420	1.6253	-5	3	5	56.582
421	1.6246	-1	3	5	56.609
422	1.6243	-1	-5	3	56.619
423	1.6221	-2	2	6	56.701
424	1.6208	1	-6	2	56.754
425	1.6207	0	-5	4	56.755
426	1.6192	3	-2	4	56.815
427	1.6181	3	-3	4	56.857
428	1.6151	4	1	1	56.973
429	1.6144	0	-2	6	56.999
430	1.6142	-4	0	6	57.004
431	1.6141	-1	-4	5	57.009
432	1.6137	-6	3	2	57.027
433	1.6126	-3	4	5	57.069
434	1.6125	-4	2	6	57.070
435	1.6083	-4	6	2	57.233
436	1.6075	-6	3	3	57.264
437	1.6075	-4	4	5	57.266
438	1.6069	1	-4	5	57.290
439	1.6052	2	1	4	57.356
440	1.6040	-3	5	4	57.400
441	1.6039	-4	5	4	57.407
442	1.6037	1	5	0	57.412
443	1.6020	4	0	2	57.480
444	1.5982	3	-6	2	57.628
445	1.5974	4	-3	3	57.660
446	1.5973	-6	2	3	57.667
447	1.5931	-6	2	2	57.833
448	1.5931	-1	5	3	57.833
449	1.5917	2	-2	5	57.885
450	1.5913	0	0	6	57.902
451	1.5886	-5	0	5	58.011
452	1.5876	1	1	5	58.052
453	1.5871	-5	-1	3	58.072
454	1.5861	4	-6	1	58.109
455	1.5842	-6	4	2	58.188
456	1.5832	2	-5	4	58.229
457	1.5828	0	5	2	58.242
458	1.5814	4	-2	3	58.301
459	1.5794	5	0	0	58.379
460	1.5794	-2	6	2	58.382
461	1.5754	-5	-1	2	58.546
462	1.5752	-6	3	1	58.554
463	1.5739	2	-3	5	58.606
464	1.5726	-1	6	1	58.659
465	1.5726	-1	-3	6	58.659
466	1.5713	3	2	2	58.709
467	1.5707	3	-1	4	58.736
468	1.5686	-6	4	3	58.821
469	1.5677	3	-4	4	58.859
470	1.5670	5	-1	1	58.890
471	1.5662	-3	-3	5	58.920
472	1.5650	-3	-2	6	58.971
473	1.5650	4	-4	3	58.973
474	1.5616	2	-1	5	59.113
475	1.5615	5	-5	1	59.117
476	1.5595	3	1	3	59.198
477	1.5583	-6	2	4	59.252

478	1.5582	-6	3	4	59.253
479	1.5571	-6	4	1	59.302
480	1.5560	-5	-1	4	59.347
481	1.5552	4	2	0	59.379
482	1.5538	-2	4	5	59.437
483	1.5531	-4	-2	5	59.469
484	1.5528	0	-3	6	59.481
485	1.5492	1	-6	3	59.633
486	1.5489	-3	3	6	59.645
487	1.5482	2	-6	3	59.674
488	1.5466	-6	2	1	59.742
489	1.5437	-1	-5	4	59.868
490	1.5431	-4	-1	6	59.895
491	1.5423	-5	6	1	59.927
492	1.5421	0	-6	1	59.934
493	1.5419	-2	5	4	59.946
494	1.5415	2	4	1	59.961
495	1.5414	-5	5	4	59.967
496	1.5405	-6	1	3	60.003
497	1.5403	-5	4	5	60.015
498	1.5401	-4	3	6	60.022
499	1.5369	0	-6	2	60.161
500	1.5324	-1	2	6	60.356
501	1.5320	-2	-3	6	60.372
502	1.5306	-4	6	3	60.432
503	1.5293	-5	6	2	60.488
504	1.5278	-6	1	2	60.557
505	1.5266	-3	6	3	60.609
506	1.5246	-2	-4	5	60.693
507	1.5236	-5	-1	1	60.741
508	1.5209	4	-1	3	60.857
509	1.5188	5	-3	2	60.953
510	1.5163	-5	2	6	61.064
511	1.5159	-5	6	0	61.082
512	1.5159	3	3	1	61.083
513	1.5147	-5	1	6	61.133
514	1.5146	1	5	1	61.141
515	1.5140	-6	1	4	61.164
516	1.5140	-6	4	4	61.167
517	1.5125	0	1	6	61.232
518	1.5125	2	-4	5	61.234
519	1.5122	-6	5	2	61.248
520	1.5098	-3	-4	2	61.353
521	1.5083	0	6	0	61.420
522	1.5082	1	-2	6	61.428
523	1.5075	-3	-4	3	61.460
524	1.5051	5	-4	2	61.568
525	1.5008	-6	3	0	61.764
526	1.5006	-2	3	6	61.771
527	1.4991	4	-6	2	61.841
528	1.4982	-2	0	7	61.879
529	1.4969	-6	5	1	61.943
530	1.4965	1	-1	6	61.960
531	1.4964	1	3	4	61.965
532	1.4947	-3	0	7	62.041
533	1.4937	0	-6	3	62.089
534	1.4934	-4	-3	3	62.102
535	1.4934	-6	4	0	62.105
536	1.4921	4	-5	3	62.162
537	1.4912	-2	-1	7	62.203
538	1.4911	3	-6	3	62.209
539	1.4909	2	0	5	62.219
540	1.4907	5	-2	2	62.228
541	1.4903	-6	5	3	62.246
542	1.4892	0	4	4	62.296
543	1.4891	-5	-1	5	62.303
544	1.4855	-4	-3	2	62.469
545	1.4847	-6	2	5	62.506
546	1.4847	3	0	4	62.508
547	1.4846	-2	-5	2	62.509
548	1.4837	-3	1	7	62.556
549	1.4835	0	-5	5	62.564
550	1.4807	-1	6	2	62.697
551	1.4805	3	-5	4	62.704
552	1.4798	-5	6	3	62.737
553	1.4790	1	-3	6	62.776
554	1.4785	-6	1	1	62.798

555	1.4782	1	4	3	62.812
556	1.4769	-5	3	6	62.876
557	1.4766	-6	3	5	62.890
558	1.4766	1	-5	5	62.891
559	1.4762	-3	7	0	62.910
560	1.4758	0	3	5	62.928
561	1.4756	-3	-4	1	62.935
562	1.4726	-5	0	6	63.080
563	1.4725	-2	-5	3	63.085
564	1.4690	-3	-4	4	63.250
565	1.4689	-2	6	3	63.255
566	1.4681	-6	2	0	63.296
567	1.4660	-3	-1	7	63.396
568	1.4656	-4	-3	4	63.415
569	1.4654	-2	1	7	63.427
570	1.4653	2	3	3	63.429
571	1.4651	4	1	2	63.442
572	1.4647	-1	-1	7	63.461
573	1.4624	5	0	1	63.571
574	1.4620	-4	5	5	63.592
575	1.4616	-2	-5	1	63.609
576	1.4613	3	-7	1	63.626
577	1.4584	0	-4	6	63.767
578	1.4564	-3	7	1	63.863
579	1.4562	2	-7	1	63.871
580	1.4559	2	2	4	63.887
581	1.4557	5	-6	1	63.897
582	1.4557	1	2	5	63.898
583	1.4539	-6	1	5	63.984
584	1.4536	-2	7	0	64.003
585	1.4535	-1	-4	6	64.005
586	1.4528	5	-5	2	64.040
587	1.4516	1	-6	4	64.100
588	1.4510	-4	1	7	64.128
589	1.4506	-6	0	3	64.147
590	1.4503	-1	0	7	64.166
591	1.4496	-1	4	5	64.198
592	1.4485	-4	7	0	64.253
593	1.4475	-6	5	0	64.302
594	1.4466	1	0	6	64.347
595	1.4464	-4	7	1	64.357
596	1.4459	-2	-2	7	64.382
597	1.4450	-3	5	5	64.429
598	1.4449	0	5	3	64.434
599	1.4448	4	2	1	64.436
600	1.4436	-3	-3	6	64.497
601	1.4436	-4	-3	1	64.499
602	1.4426	0	6	1	64.548
603	1.4425	5	1	0	64.554
604	1.4424	-4	-2	6	64.556
605	1.4415	-1	-2	7	64.604
606	1.4408	-4	0	7	64.641
607	1.4401	-1	-5	5	64.675
608	1.4388	-4	4	6	64.739
609	1.4364	-1	5	4	64.861
610	1.4358	-6	0	4	64.890
611	1.4357	-6	5	4	64.895
612	1.4353	-3	2	7	64.916
613	1.4342	-5	-2	3	64.973
614	1.4341	2	-6	4	64.979
615	1.4326	-6	0	2	65.055
616	1.4314	-6	4	5	65.117
617	1.4302	-5	5	5	65.176
618	1.4300	-4	6	4	65.187
619	1.4299	4	0	3	65.193
620	1.4276	-2	-5	4	65.310
621	1.4272	5	-1	2	65.330
622	1.4260	2	-7	2	65.391
623	1.4260	-3	4	6	65.392
624	1.4248	-4	2	7	65.452
625	1.4214	0	-6	4	65.632
626	1.4213	2	-5	5	65.633
627	1.4198	2	4	2	65.713
628	1.4185	-2	7	1	65.781
629	1.4183	-5	-2	2	65.790
630	1.4182	4	-7	1	65.795
631	1.4182	-5	-2	4	65.797

632	1.4168	-1	-6	2	65.869
633	1.4167	4	-3	4	65.878
634	1.4155	1	-4	6	65.940
635	1.4155	3	-3	5	65.941
636	1.4147	3	-7	2	65.982
637	1.4134	-6	6	2	66.049
638	1.4124	-4	7	2	66.103
639	1.4117	3	4	0	66.136
640	1.4108	-3	6	4	66.188
641	1.4096	3	2	3	66.252
642	1.4094	-1	3	6	66.261
643	1.4091	3	-2	5	66.275
644	1.4089	0	2	6	66.286
645	1.4080	2	5	0	66.337
646	1.4078	-6	6	1	66.346
647	1.4077	-4	-3	5	66.351
648	1.4072	1	5	2	66.379
649	1.4059	-3	7	2	66.446
650	1.4054	6	-4	1	66.473
651	1.4052	-1	-6	1	66.483
652	1.4052	-5	4	6	66.483
653	1.4046	1	-7	1	66.515
654	1.4046	6	-3	1	66.517
655	1.4038	-3	-2	7	66.558
656	1.4035	-5	6	4	66.577
657	1.4025	-6	1	0	66.630
658	1.4023	-2	-4	6	66.640
659	1.4022	-3	-4	5	66.647
660	1.4014	-1	1	7	66.687
661	1.4007	4	-4	4	66.726
662	1.3998	-2	2	7	66.773
663	1.3991	-5	-1	6	66.814
664	1.3985	4	-2	4	66.842
665	1.3978	-1	-6	3	66.884
666	1.3962	-4	-1	7	66.968
667	1.3946	2	1	5	67.054
668	1.3942	4	-6	3	67.076
669	1.3939	0	-1	7	67.095
670	1.3923	1	-7	2	67.184
671	1.3917	0	-2	7	67.213
672	1.3913	3	3	2	67.234
673	1.3913	-5	7	1	67.235
674	1.3909	-6	0	5	67.256
675	1.3902	-6	2	6	67.294
676	1.3887	-6	6	3	67.378
677	1.3880	3	-4	5	67.416
678	1.3871	-1	7	0	67.468
679	1.3857	-1	-3	7	67.546
680	1.3850	-6	0	1	67.581
681	1.3848	-7	3	3	67.592
682	1.3840	-2	5	5	67.638

Anexo E. Refinamiento de las constantes de celda para la forma 2C del OPZ (NBS*AIDS83).

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	IXPD =	0	IPHL =	0
		IDOLSQ =	0		

*** ANORTHIC *** ;5/ 6/16 17:18:59

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.	
9.740 10.375 10.590 91.15 111.90 116.50	CELL 1
48E B-	ESDS 2

P-1 2 2 865.90 SG-I 3
 P-1 2 2 865.90 SG-F 4
 O FLGS 5
 OPZFORMA2C NAME 6
 T-2 1.00 .00 .00 / .00 1.00 .00 / .00 .00 1.00 MATX
 1.00: .00 1.00 .00 / .00 .00 1.00 / 1.00 .00 .00 MATX C
 INV .00 .00 1.00 / 1.00 .00 .00 / .00 1.00 .00 MATX
 9.740 10.375 10.590 91.15 111.90 116.50 865.90 C-IN
 9.740 10.375 10.590 91.15 111.90 116.50 865.90 44 C-RD D
 10.375 10.590 9.740 111.90 116.50 91.15 .9797 .9197 C-CD E
 94.868 107.641 112.148 -2.205 -38.472 -45.089 DOTM
 1.5406 PDF1 F
 ;5/ 6/16 0 0 pc 90/02/28 HIST K
 ** D/HKL-GENERATION LIMITED TO 700 REFLECTIONS - 2Theta(MAX) DECREASED
 2-THETA(MAX)= 67.62 D(MIN)= 1.384327 LAMBDA =1.5406000
 0 CONDITIONS for NON-EXTINCTION requested

		<AUTHOR >			<PROGRAM>			OBS	CALC	DIFF	FINL		
N	D calc	D obs	INT	H	K	L	H	K	L	2Theta	2Theta	2Theta	WT
1	9.5747						0	0	1		9.229		
2	9.0477						0	1	0		9.768		
3	8.2775						-1	1	0		10.679		
4	7.9834						-1	0	1		11.074		
5	7.8826						1	0	0		11.216		
6	7.4663						0	-1	1		11.843		
7	7.1840						-1	1	1		12.311		
8	5.9434						0	1	1		14.894		
9	5.6228						1	-1	1		15.748		
10	5.2389						-1	-1	1		16.910		
11	5.1916						-1	0	2		17.066		
12	5.1621						-1	2	0		17.164		
13	5.1089						1	0	1		17.344		
14	4.8781						1	1	0		18.171		
15	4.8432						-2	1	1		18.303		
16	4.7874						0	0	2		18.519		
17	4.6892						0	-1	2		18.910		
18	4.6638						-1	1	2		19.014		
19	4.5886						-1	2	1		19.328		
20	4.5239						0	2	0		19.608		
21	4.5101						-2	1	0		19.668		
22	4.5003						1	-2	1		19.711		
23	4.4992						0	-2	1		19.716		
24	4.3577						-2	0	1		20.363		
25	4.3576						-1	-1	2		20.363		
26	4.1873						-2	2	1		21.201		
27	4.1552						-2	1	2		21.367		
28	4.1388						-2	2	0		21.453		
29	3.9917						-2	0	2		22.253		
30	3.9413						2	0	0		22.541		
31	3.8861						0	1	2		22.866		
32	3.7951						1	1	1		23.421		
33	3.7758						0	2	1		23.543		
34	3.7668						1	-1	2		23.600		
35	3.7332						0	-2	2		23.816		
36	3.5920						-2	2	2		24.767		
37	3.5919						2	-1	1		24.767		
38	3.5516						-1	2	2		25.053		
39	3.5282						-1	0	3		25.221		
40	3.5020						2	-2	1		25.414		
41	3.5004						-1	-2	1		25.425		
42	3.4847						1	0	2		25.541		
43	3.4702						1	-2	2		25.650		
44	3.4322						-1	3	0		25.939		
45	3.3880						-2	-1	1		26.284		
46	3.3203						-1	-1	3		26.829		
47	3.3049						1	-3	1		26.957		
48	3.2964						-2	3	0		27.028		
49	3.2963						-2	-1	2		27.029		
50	3.2900						1	2	0		27.081		
51	3.2852						-1	-2	2		27.121		
52	3.2549						-1	1	3		27.378		
53	3.2500						-2	0	3		27.421		
54	3.2473						0	-1	3		27.444		
55	3.2441						-2	1	3		27.472		
56	3.2297						-2	3	1		27.597		
57	3.1959						2	0	1		27.894		
58	3.1932						-3	1	1		27.919		

59	3.1916	0	0	3	27.933
60	3.1820	-3	2	1	28.019
61	3.1616	-1	3	1	28.203
62	3.1304	-3	1	2	28.490
63	3.1006	2	1	0	28.770
64	3.0818	0	-3	1	28.950
65	3.0440	-3	2	2	29.317
66	3.0159	0	3	0	29.596
67	3.0151	2	-3	1	29.605
68	2.9958	-3	2	0	29.799
69	2.9717	0	2	2	30.046
70	2.9372	-3	1	0	30.408
71	2.9371	0	-2	3	30.409
72	2.9031	1	1	2	30.774
73	2.9017	-2	-1	3	30.789
74	2.8892	-2	2	3	30.925
75	2.8863	1	-3	2	30.957
76	2.8795	-3	0	2	31.033
77	2.8686	-2	3	2	31.154
78	2.8651	-3	0	1	31.192
79	2.8576	0	-3	2	31.277
80	2.8412	-3	3	1	31.462
81	2.8287	1	2	1	31.604
82	2.8227	-1	-2	3	31.674
83	2.8178	0	1	3	31.730
84	2.8114	2	-2	2	31.804
85	2.7987	2	-1	2	31.952
86	2.7968	-3	1	3	31.974
87	2.7614	1	-1	3	32.396
88	2.7592	-3	3	0	32.422
89	2.7433	-1	2	3	32.615
90	2.7076	0	3	1	33.057
91	2.7016	-1	3	2	33.133
92	2.6897	-3	3	2	33.284
93	2.6868	1	-2	3	33.320
94	2.6832	-3	2	3	33.367
95	2.6611	-3	0	3	33.652
96	2.6469	2	1	1	33.839
97	2.6275	3	0	0	34.095
98	2.6227	-1	0	4	34.159
99	2.6194	-2	-2	2	34.204
100	2.6181	3	-2	1	34.222
101	2.6170	-2	-2	1	34.236
102	2.5976	1	0	3	34.500
103	2.5958	-2	0	4	34.525
104	2.5837	2	-3	2	34.691
105	2.5810	-2	4	0	34.728
106	2.5771	-1	-1	4	34.783
107	2.5715	-1	-3	1	34.861
108	2.5544	2	0	2	35.102
109	2.5488	-2	1	4	35.183
110	2.5353	3	-1	1	35.375
111	2.5263	-1	4	0	35.506
112	2.5231	-1	-3	2	35.552
113	2.5145	1	-4	1	35.679
114	2.5068	-2	4	1	35.792
115	2.4950	3	-3	1	35.966
116	2.4888	0	-3	3	36.059
117	2.4776	2	-4	1	36.227
118	2.4724	-3	-1	2	36.307
119	2.4647	-1	1	4	36.424
120	2.4544	0	-1	4	36.582
121	2.4457	1	3	0	36.717
122	2.4449	-2	-2	3	36.729
123	2.4447	-2	-1	4	36.732
124	2.4390	2	2	0	36.821
125	2.4325	-2	3	3	36.923
126	2.4254	-3	-1	1	37.035
127	2.4230	1	-3	3	37.073
128	2.4216	-4	2	2	37.095
129	2.4065	-4	2	1	37.337
130	2.4012	-3	4	1	37.422
131	2.3947	-3	3	3	37.529
132	2.3937	0	0	4	37.544
133	2.3874	-3	1	4	37.646
134	2.3856	-3	4	0	37.677
135	2.3767	-1	4	1	37.822

136	2.3693	0	2	3	37.946
137	2.3678	-4	1	2	37.971
138	2.3635	-3	-1	3	38.042
139	2.3611	1	2	2	38.083
140	2.3558	-1	-2	4	38.171
141	2.3475	1	-4	2	38.311
142	2.3446	0	-2	4	38.360
143	2.3336	-3	0	4	38.549
144	2.3319	-2	2	4	38.577
145	2.3307	-4	3	1	38.598
146	2.3269	0	3	2	38.663
147	2.3265	-1	-3	3	38.670
148	2.3211	0	-4	1	38.765
149	2.3205	-4	1	1	38.774
150	2.3118	-4	3	2	38.927
151	2.2960	1	1	3	39.205
152	2.2960	3	0	1	39.205
153	2.2943	-2	4	2	39.236
154	2.2930	-4	2	3	39.259
155	2.2840	-3	2	4	39.419
156	2.2772	-4	1	3	39.543
157	2.2765	-3	4	2	39.556
158	2.2744	2	-2	3	39.593
159	2.2619	0	4	0	39.821
160	2.2599	-1	3	3	39.857
161	2.2551	-4	2	0	39.947
162	2.2501	2	-4	2	40.038
163	2.2496	0	-4	2	40.048
164	2.2462	3	1	0	40.112
165	2.2380	2	-1	3	40.264
166	2.2371	3	-4	1	40.282
167	2.2240	3	-2	2	40.530
168	2.2202	-4	3	0	40.602
169	2.2180	2	1	2	40.644
170	2.2089	1	3	1	40.819
171	2.1954	0	1	4	41.082
172	2.1911	-1	2	4	41.165
173	2.1789	-4	0	2	41.407
174	2.1788	-2	-2	4	41.408
175	2.1749	2	-3	3	41.486
176	2.1732	3	-3	2	41.521
177	2.1720	-4	3	3	41.543
178	2.1719	2	2	1	41.547
179	2.1636	1	-1	4	41.713
180	2.1574	-4	1	0	41.839
181	2.1526	1	-2	4	41.937
182	2.1504	-3	-1	4	41.981
183	2.1465	3	-1	2	42.062
184	2.1360	-1	4	2	42.277
185	2.1324	-4	4	1	42.352
186	2.1323	-4	0	3	42.354
187	2.1212	0	-3	4	42.587
188	2.1168	-4	0	1	42.679
189	2.1135	-2	-3	2	42.751
190	2.1131	-2	0	5	42.758
191	2.1009	1	-4	3	43.019
192	2.0984	0	4	1	43.072
193	2.0936	-4	4	2	43.175
194	2.0890	-4	1	4	43.275
195	2.0882	-2	-3	1	43.294
196	2.0833	2	0	3	43.401
197	2.0805	-3	-2	2	43.461
198	2.0788	0	-4	3	43.499
199	2.0776	-4	2	4	43.525
200	2.0751	-1	0	5	43.581
201	2.0751	-1	-1	5	43.581
202	2.0745	-3	3	4	43.594
203	2.0734	-2	5	0	43.619
204	2.0694	-4	4	0	43.707
205	2.0662	-1	-3	4	43.778
206	2.0659	-3	4	3	43.785
207	2.0643	-2	1	5	43.821
208	2.0590	1	0	4	43.938
209	2.0512	-2	-1	5	44.115
210	2.0486	-2	3	4	44.175
211	2.0403	2	-5	1	44.364
212	2.0402	-2	-3	3	44.365

213	2.0359	-3 -2 3	44.463
214	2.0310	4 -2 1	44.578
215	2.0309	1 -3 4	44.579
216	2.0303	-3 -2 1	44.594
217	2.0301	-2 4 3	44.597
218	2.0267	4 -3 1	44.678
219	2.0223	-3 5 0	44.779
220	2.0209	-3 1 5	44.813
221	2.0192	-1 -4 1	44.851
222	2.0173	3 -4 2	44.897
223	2.0165	-1 -4 2	44.916
224	2.0128	-2 5 1	45.002
225	2.0104	-3 5 1	45.058
226	2.0086	-3 0 5	45.102
227	2.0071	3 1 1	45.137
228	2.0032	1 -5 1	45.230
229	1.9958	-4 0 4	45.406
230	1.9884	-1 5 0	45.584
231	1.9845	2 -4 3	45.681
232	1.9811	0 3 3	45.762
233	1.9779	1 2 3	45.840
234	1.9751	3 0 2	45.910
235	1.9741	2 3 0	45.935
236	1.9739	-1 1 5	45.940
237	1.9738	-1 -2 5	45.941
238	1.9706	4 0 0	46.019
239	1.9681	-4 4 3	46.083
240	1.9663	-4 3 4	46.126
241	1.9650	0 -1 5	46.160
242	1.9483	3 -5 1	46.577
243	1.9442	1 3 2	46.681
244	1.9430	0 2 4	46.712
245	1.9414	-5 2 2	46.753
246	1.9395	4 -1 1	46.801
247	1.9378	-3 2 5	46.845
248	1.9374	1 4 0	46.855
249	1.9341	1 -5 2	46.940
250	1.9340	-4 -1 2	46.942
251	1.9310	-5 3 2	47.021
252	1.9302	-1 -4 3	47.042
253	1.9283	4 -4 1	47.090
254	1.9258	2 -5 2	47.156
255	1.9255	0 -2 5	47.162
256	1.9252	-2 2 5	47.172
257	1.9193	-4 -1 3	47.323
258	1.9169	-3 5 2	47.386
259	1.9150	0 0 5	47.439
260	1.9128	-3 -2 4	47.494
261	1.9116	-5 2 3	47.528
262	1.9059	-3 -1 5	47.678
263	1.9041	-2 -2 5	47.727
264	1.9035	3 2 0	47.742
265	1.9021	-1 3 4	47.779
266	1.9018	-5 3 1	47.786
267	1.8976	2 2 2	47.900
268	1.8952	-2 -3 4	47.964
269	1.8951	-1 5 1	47.966
270	1.8939	-5 2 1	47.998
271	1.8892	-4 5 1	48.126
272	1.8889	3 -2 3	48.135
273	1.8879	0 4 2	48.161
274	1.8840	-5 3 3	48.267
275	1.8834	2 -2 4	48.284
276	1.8813	1 1 4	48.340
277	1.8802	-2 5 2	48.370
278	1.8793	-1 4 3	48.396
279	1.8743	3 -3 3	48.533
280	1.8730	-4 -1 1	48.569
281	1.8711	2 1 3	48.620
282	1.8670	-5 1 2	48.734
283	1.8666	0 -4 4	48.747
284	1.8658	-4 1 5	48.768
285	1.8615	-4 5 0	48.890
286	1.8568	-5 1 3	49.020
287	1.8558	0 -5 1	49.050
288	1.8460	2 -1 4	49.325
289	1.8459	1 -4 4	49.330

290	1.8456	-4	5	2	49.339
291	1.8417	2	-3	4	49.449
292	1.8413	-4	2	5	49.462
293	1.8396	-5	4	2	49.509
294	1.8344	0	-5	2	49.659
295	1.8338	-4	-1	4	49.677
296	1.8335	-3	4	4	49.685
297	1.8300	-5	4	1	49.785
298	1.8247	3	-1	3	49.941
299	1.8142	-5	2	4	50.251
300	1.8138	-4	0	5	50.262
301	1.8132	3	-5	2	50.280
302	1.8111	0	-3	5	50.341
303	1.8095	0	5	0	50.388
304	1.8092	-1	2	5	50.400
305	1.8092	-5	1	1	50.400
306	1.8091	-1	-3	5	50.401
307	1.8087	2	3	1	50.415
308	1.8081	4	-3	2	50.431
309	1.8061	-5	3	0	50.492
310	1.8041	1	-5	3	50.551
311	1.7979	1	4	1	50.738
312	1.7960	-4	4	4	50.796
313	1.7960	4	-2	2	50.796
314	1.7936	0	1	5	50.867
315	1.7898	-3	3	5	50.983
316	1.7882	-1	-4	4	51.032
317	1.7861	3	-4	3	51.098
318	1.7856	4	0	1	51.114
319	1.7844	-5	2	0	51.149
320	1.7839	-5	4	3	51.163
321	1.7819	1	-2	5	51.225
322	1.7817	-5	1	4	51.233
323	1.7759	-5	3	4	51.413
324	1.7758	-2	4	4	51.415
325	1.7735	1	-1	5	51.486
326	1.7715	-3	5	3	51.550
327	1.7710	4	-5	1	51.564
328	1.7676	3	1	2	51.673
329	1.7653	2	-5	3	51.742
330	1.7641	-2	0	6	51.780
331	1.7599	-3	-3	2	51.914
332	1.7582	-5	4	0	51.969
333	1.7553	4	1	0	52.061
334	1.7520	-1	5	2	52.165
335	1.7520	0	-5	3	52.166
336	1.7510	4	-4	2	52.198
337	1.7502	-2	-4	2	52.223
338	1.7484	-4	3	5	52.280
339	1.7483	-3	-2	5	52.285
340	1.7463	-3	-3	3	52.349
341	1.7439	-4	5	3	52.426
342	1.7424	-2	3	5	52.475
343	1.7424	2	0	4	52.476
344	1.7412	-2	-1	6	52.515
345	1.7386	-5	0	3	52.600
346	1.7376	3	2	1	52.631
347	1.7351	2	-4	4	52.713
348	1.7333	-5	0	2	52.772
349	1.7305	-3	0	6	52.863
350	1.7259	-1	-1	6	53.017
351	1.7249	-3	1	6	53.049
352	1.7242	1	-3	5	53.071
353	1.7224	-2	-4	1	53.132
354	1.7220	-2	1	6	53.144
355	1.7210	-2	-4	3	53.178
356	1.7207	-3	6	0	53.188
357	1.7190	-2	-3	5	53.245
358	1.7185	4	-1	2	53.262
359	1.7161	-2	6	0	53.343
360	1.7159	-3	-3	1	53.349
361	1.7132	-2	5	3	53.439
362	1.7127	-1	0	6	53.457
363	1.7100	2	-6	1	53.547
364	1.7094	0	5	1	53.568
365	1.7030	3	0	3	53.787
366	1.7022	-4	-1	5	53.812

367	1.7021	-5	5	1	53.814
368	1.7016	1	0	5	53.832
369	1.7005	-3	6	1	53.872
370	1.7002	1	3	3	53.882
371	1.7001	-5	1	0	53.885
372	1.6984	0	3	4	53.944
373	1.6970	-5	5	2	53.990
374	1.6966	-4	-2	3	54.004
375	1.6940	-4	-2	2	54.095
376	1.6888	-5	0	4	54.276
377	1.6868	3	-6	1	54.346
378	1.6816	1	2	4	54.527
379	1.6789	-5	4	4	54.620
380	1.6789	-3	-3	4	54.622
381	1.6784	-1	-2	6	54.638
382	1.6764	-5	2	5	54.708
383	1.6764	0	4	3	54.711
384	1.6756	-3	-1	6	54.738
385	1.6744	-5	0	1	54.781
386	1.6702	5	-3	1	54.929
387	1.6691	-2	6	1	54.970
388	1.6685	-1	-5	2	54.991
389	1.6625	-5	1	5	55.207
390	1.6604	-3	2	6	55.281
391	1.6602	-2	-2	6	55.290
392	1.6581	-1	-5	1	55.365
393	1.6565	0	-4	5	55.424
394	1.6559	1	-6	1	55.443
395	1.6555	-5	5	0	55.459
396	1.6555	-4	6	1	55.460
397	1.6546	2	2	3	55.490
398	1.6524	2	-6	2	55.570
399	1.6513	3	-5	3	55.611
400	1.6503	-4	1	6	55.649
401	1.6482	-4	6	0	55.726
402	1.6481	-4	-2	4	55.728
403	1.6464	-1	4	4	55.793
404	1.6463	1	-5	4	55.798
405	1.6450	2	4	0	55.844
406	1.6435	5	-4	1	55.900
407	1.6428	-1	1	6	55.924
408	1.6426	-2	-4	4	55.932
409	1.6421	4	-5	2	55.953
410	1.6414	-5	5	3	55.975
411	1.6414	5	-2	1	55.976
412	1.6409	-4	-2	1	55.994
413	1.6365	0	2	5	56.161
414	1.6361	-1	6	0	56.174
415	1.6356	0	-1	6	56.192
416	1.6349	1	4	2	56.221
417	1.6346	-5	3	5	56.230
418	1.6314	-3	6	2	56.351
419	1.6303	0	-5	4	56.390
420	1.6297	-1	-5	3	56.415
421	1.6295	2	3	2	56.421
422	1.6275	-2	2	6	56.499
423	1.6274	1	-6	2	56.503
424	1.6260	3	3	0	56.554
425	1.6250	-4	0	6	56.593
426	1.6248	-1	3	5	56.602
427	1.6247	-1	-4	5	56.604
428	1.6237	0	-2	6	56.644
429	1.6235	3	-3	4	56.650
430	1.6220	-4	2	6	56.705
431	1.6218	3	-2	4	56.715
432	1.6191	-6	3	2	56.817
433	1.6175	1	-4	5	56.881
434	1.6170	-3	4	5	56.898
435	1.6148	-4	6	2	56.981
436	1.6144	-6	3	3	56.998
437	1.6144	-4	4	5	56.998
438	1.6099	-4	5	4	57.173
439	1.6097	4	1	1	57.179
440	1.6075	-3	5	4	57.267
441	1.6074	3	-6	2	57.268
442	1.6026	-6	2	3	57.455
443	1.6017	2	1	4	57.491

444	1.6012	1	5	0	57.513
445	1.6011	4	-3	3	57.517
446	1.5979	4	0	2	57.639
447	1.5967	-5	0	5	57.690
448	1.5966	-6	2	2	57.693
449	1.5965	2	-2	5	57.697
450	1.5958	0	0	6	57.725
451	1.5948	4	-6	1	57.762
452	1.5933	2	-5	4	57.825
453	1.5913	-1	5	3	57.905
454	1.5910	-6	4	2	57.915
455	1.5889	-5	-1	3	57.997
456	1.5867	1	1	5	58.088
457	1.5838	-1	-3	6	58.204
458	1.5822	4	-2	3	58.267
459	1.5810	2	-3	5	58.316
460	1.5808	-2	6	2	58.325
461	1.5794	0	5	2	58.381
462	1.5791	-6	3	1	58.395
463	1.5765	5	0	0	58.498
464	1.5763	-6	4	3	58.507
465	1.5755	-3	-2	6	58.538
466	1.5752	3	-4	4	58.552
467	1.5747	-5	-1	2	58.573
468	1.5743	-3	-3	5	58.587
469	1.5727	-1	6	1	58.652
470	1.5709	4	-4	3	58.726
471	1.5705	3	-1	4	58.745
472	1.5686	5	-5	1	58.822
473	1.5661	-6	3	4	58.926
474	1.5652	-6	2	4	58.963
475	1.5651	3	2	2	58.967
476	1.5650	5	-1	1	58.969
477	1.5635	2	-1	5	59.031
478	1.5631	0	-3	6	59.051
479	1.5628	-6	4	1	59.063
480	1.5604	-5	-1	4	59.161
481	1.5604	-4	-2	5	59.162
482	1.5574	2	-6	3	59.286
483	1.5573	1	-6	3	59.292
484	1.5553	-2	4	5	59.375
485	1.5547	3	1	3	59.402
486	1.5546	-3	3	6	59.404
487	1.5529	-4	-1	6	59.476
488	1.5511	-1	-5	4	59.552
489	1.5503	4	2	0	59.587
490	1.5502	-5	6	1	59.591
491	1.5488	-5	5	4	59.649
492	1.5484	-6	2	1	59.665
493	1.5484	-5	4	5	59.669
494	1.5478	-4	3	6	59.692
495	1.5441	-6	1	3	59.850
496	1.5438	0	-6	1	59.861
497	1.5426	-2	-3	6	59.913
498	1.5424	-2	5	4	59.924
499	1.5409	0	-6	2	59.988
500	1.5368	-5	6	2	60.163
501	1.5361	2	4	1	60.195
502	1.5360	-4	6	3	60.200
503	1.5347	-1	2	6	60.254
504	1.5332	-2	-4	5	60.321
505	1.5295	-3	6	3	60.479
506	1.5293	-6	1	2	60.489
507	1.5257	-5	2	6	60.649
508	1.5242	-5	1	6	60.713
509	1.5238	-5	6	0	60.731
510	1.5220	-6	4	4	60.810
511	1.5211	5	-3	2	60.850
512	1.5211	2	-4	5	60.852
513	1.5209	-5	-1	1	60.858
514	1.5196	-6	5	2	60.918
515	1.5195	-6	1	4	60.920
516	1.5193	4	-1	3	60.929
517	1.5147	1	-2	6	61.135
518	1.5144	0	1	6	61.147
519	1.5106	1	5	1	61.317
520	1.5099	3	3	1	61.349

521	1.5097	5	-4	2	61.360
522	1.5092	-3	-4	3	61.380
523	1.5090	-3	-4	2	61.390
524	1.5080	0	6	0	61.438
525	1.5075	4	-6	2	61.457
526	1.5067	-2	0	7	61.494
527	1.5045	-3	0	7	61.594
528	1.5036	-6	5	1	61.633
529	1.5036	-2	3	6	61.634
530	1.5034	-6	3	0	61.645
531	1.5010	-2	-1	7	61.753
532	1.5007	1	-1	6	61.768
533	1.5001	3	-6	3	61.795
534	1.4997	0	-6	3	61.811
535	1.4995	4	-5	3	61.821
536	1.4979	-6	5	3	61.893
537	1.4979	-6	4	0	61.894
538	1.4955	-5	-1	5	62.005
539	1.4944	-4	-3	3	62.057
540	1.4933	0	-5	5	62.109
541	1.4926	-6	2	5	62.140
542	1.4921	-3	1	7	62.162
543	1.4921	1	3	4	62.164
544	1.4906	5	-2	2	62.232
545	1.4904	2	0	5	62.242
546	1.4889	3	-5	4	62.310
547	1.4872	1	-3	6	62.389
548	1.4866	-5	6	3	62.419
549	1.4865	1	-5	5	62.422
550	1.4859	0	4	4	62.453
551	1.4854	-5	3	6	62.475
552	1.4850	-2	-5	2	62.492
553	1.4848	-6	3	5	62.502
554	1.4840	-4	-3	2	62.537
555	1.4823	3	0	4	62.619
556	1.4818	-3	7	0	62.641
557	1.4814	-5	0	6	62.663
558	1.4796	-1	6	2	62.748
559	1.4784	-6	1	1	62.804
560	1.4763	-3	-1	7	62.905
561	1.4753	-2	-5	3	62.950
562	1.4737	0	3	5	63.025
563	1.4733	-3	-4	4	63.046
564	1.4732	1	4	3	63.049
565	1.4728	-1	-1	7	63.072
566	1.4726	-3	-4	1	63.077
567	1.4719	-2	1	7	63.114
568	1.4693	-2	6	3	63.237
569	1.4691	-4	-3	4	63.247
570	1.4686	-6	2	0	63.272
571	1.4685	0	-4	6	63.274
572	1.4681	3	-7	1	63.294
573	1.4669	-4	5	5	63.350
574	1.4637	-1	-4	6	63.509
575	1.4633	5	-6	1	63.527
576	1.4615	2	-7	1	63.615
577	1.4609	-6	1	5	63.646
578	1.4607	-3	7	1	63.653
579	1.4604	1	-6	4	63.670
580	1.4603	-4	1	7	63.671
581	1.4601	4	1	2	63.683
582	1.4598	-2	-5	1	63.698
583	1.4597	2	3	3	63.701
584	1.4590	5	-5	2	63.736
585	1.4589	5	0	1	63.739
586	1.4572	-2	7	0	63.824
587	1.4565	-1	0	7	63.860
588	1.4561	-2	-2	7	63.877
589	1.4555	-4	7	0	63.909
590	1.4535	-6	5	0	64.005
591	1.4533	1	2	5	64.018
592	1.4526	-6	0	3	64.052
593	1.4525	-3	-3	6	64.053
594	1.4525	-4	7	1	64.057
595	1.4516	2	2	4	64.101
596	1.4508	-4	-2	6	64.137
597	1.4508	-1	-2	7	64.139

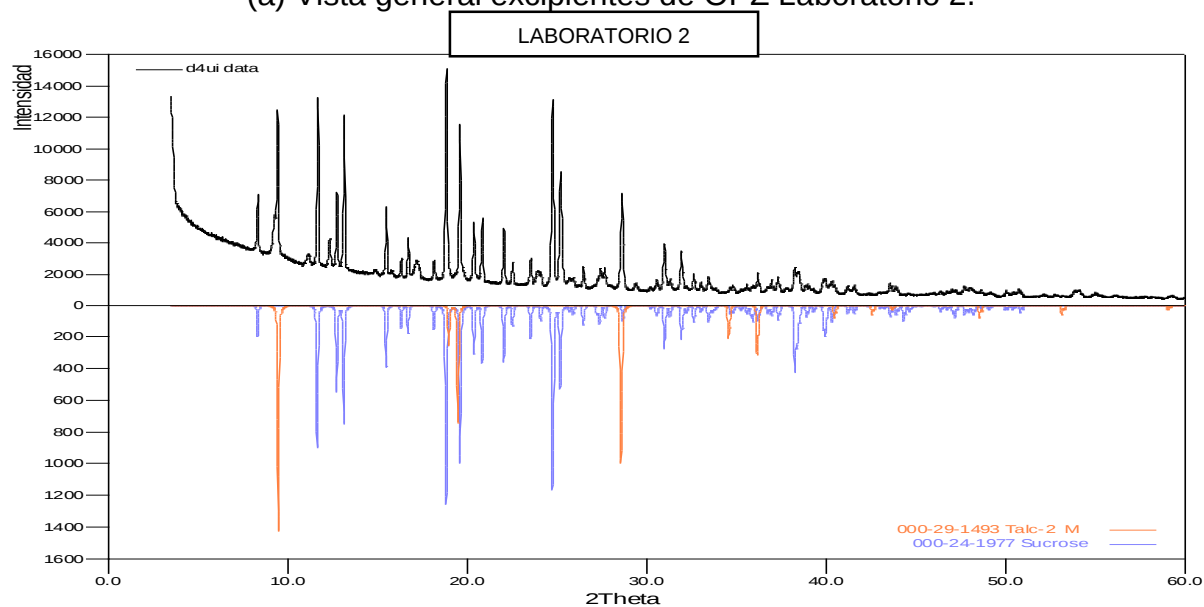
598	1.4505	-4	0	7	64.152
599	1.4486	-1	4	5	64.247
600	1.4486	-1	-5	5	64.250
601	1.4484	1	0	6	64.256
602	1.4476	-3	5	5	64.296
603	1.4446	-4	4	6	64.446
604	1.4433	-6	5	4	64.515
605	1.4432	2	-6	4	64.519
606	1.4419	-3	2	7	64.581
607	1.4414	0	5	3	64.610
608	1.4407	0	6	1	64.643
609	1.4402	-4	-3	1	64.669
610	1.4397	-6	0	4	64.692
611	1.4395	4	2	1	64.705
612	1.4393	-6	4	5	64.714
613	1.4387	5	1	0	64.745
614	1.4368	-5	5	5	64.841
615	1.4348	-5	-2	3	64.941
616	1.4346	-1	5	4	64.952
617	1.4343	-4	6	4	64.968
618	1.4330	-4	2	7	65.035
619	1.4326	2	-7	2	65.052
620	1.4326	-2	-5	4	65.054
621	1.4326	-6	0	2	65.055
622	1.4303	2	-5	5	65.170
623	1.4297	-3	4	6	65.203
624	1.4288	0	-6	4	65.249
625	1.4265	4	0	3	65.366
626	1.4258	4	-7	1	65.403
627	1.4251	5	-1	2	65.437
628	1.4245	1	-4	6	65.469
629	1.4223	3	-7	2	65.582
630	1.4211	-5	-2	4	65.646
631	1.4206	-2	7	1	65.673
632	1.4206	-6	6	2	65.673
633	1.4200	3	-3	5	65.704
634	1.4197	4	-3	4	65.720
635	1.4186	-1	-6	2	65.778
636	1.4173	-4	7	2	65.842
637	1.4169	-5	-2	2	65.867
638	1.4148	-6	6	1	65.974
639	1.4143	2	4	2	65.999
640	1.4137	-3	-2	7	66.032
641	1.4132	-4	-3	5	66.059
642	1.4128	-3	6	4	66.079
643	1.4124	-5	4	6	66.102
644	1.4115	3	-2	5	66.151
645	1.4113	-2	-4	6	66.159
646	1.4099	-1	3	6	66.233
647	1.4094	-5	6	4	66.260
648	1.4090	6	-4	1	66.282
649	1.4089	-3	7	2	66.286
650	1.4089	0	2	6	66.287
651	1.4083	-3	-4	5	66.318
652	1.4078	1	-7	1	66.347
653	1.4074	3	4	0	66.369
654	1.4067	-5	-1	6	66.405
655	1.4063	6	-3	1	66.428
656	1.4057	-4	-1	7	66.455
657	1.4057	4	-4	4	66.457
658	1.4055	-1	1	7	66.467
659	1.4049	-1	-6	1	66.499
660	1.4045	2	5	0	66.520
661	1.4043	3	2	3	66.533
662	1.4043	-2	2	7	66.534
663	1.4028	1	5	2	66.613
664	1.4021	4	-6	3	66.652
665	1.4016	-1	-6	3	66.678
666	1.4012	-6	1	0	66.697
667	1.3997	0	-1	7	66.779
668	1.3993	4	-2	4	66.799
669	1.3992	0	-2	7	66.805
670	1.3984	-6	2	6	66.849
671	1.3982	-5	7	1	66.863
672	1.3971	1	-7	2	66.920
673	1.3965	-6	0	5	66.950
674	1.3958	-6	6	3	66.993

675	1.3954	-1	-3	7	67.014
676	1.3943	3	-4	5	67.073
677	1.3924	2	1	5	67.174
678	1.3897	-7	3	3	67.326
679	1.3885	-1	7	0	67.388
680	1.3856	3	3	2	67.548
681	1.3856	-5	1	7	67.550
682	1.3855	-5	7	0	67.553
683	1.3851	-6	3	6	67.579

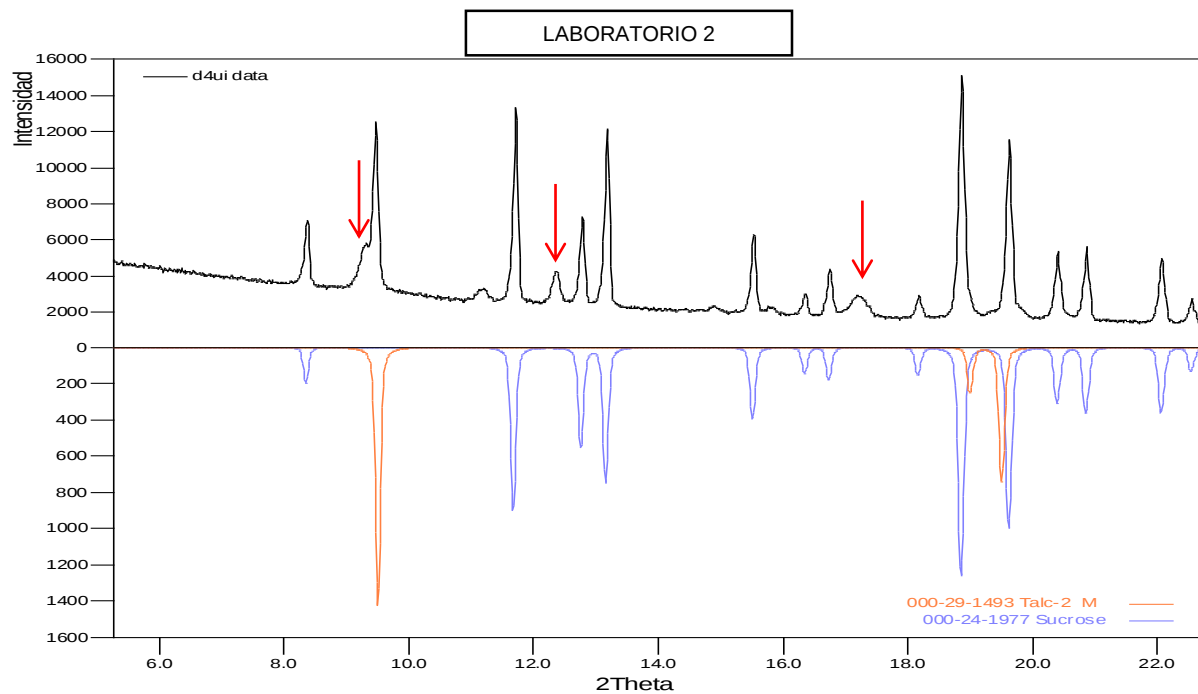
Anexo F. Graficas obtenidas mediante el programa Search-Match de los Laboratorios 2, 3, 4, 5 y 6 de omeprazol.

Laboratorio 2.

(a) Vista general excipientes de OPZ Laboratorio 2.

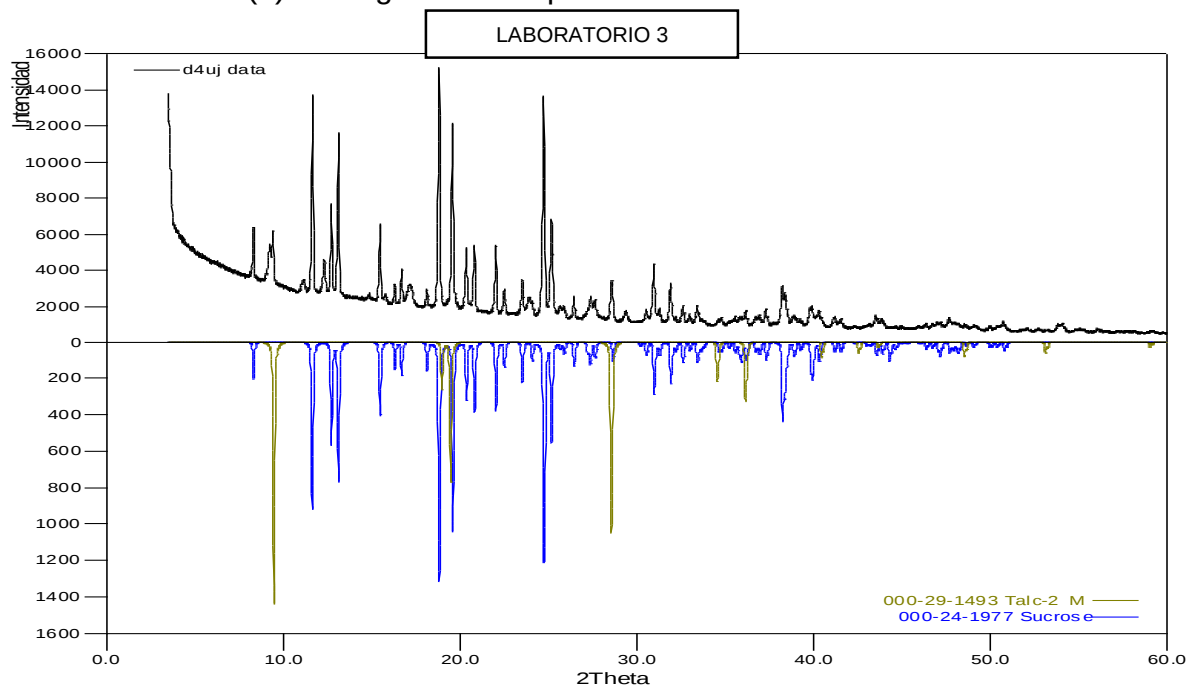


(b) Vista intervalo 2Theta 6,0 – 22,0 de OPZ Laboratorio 2.

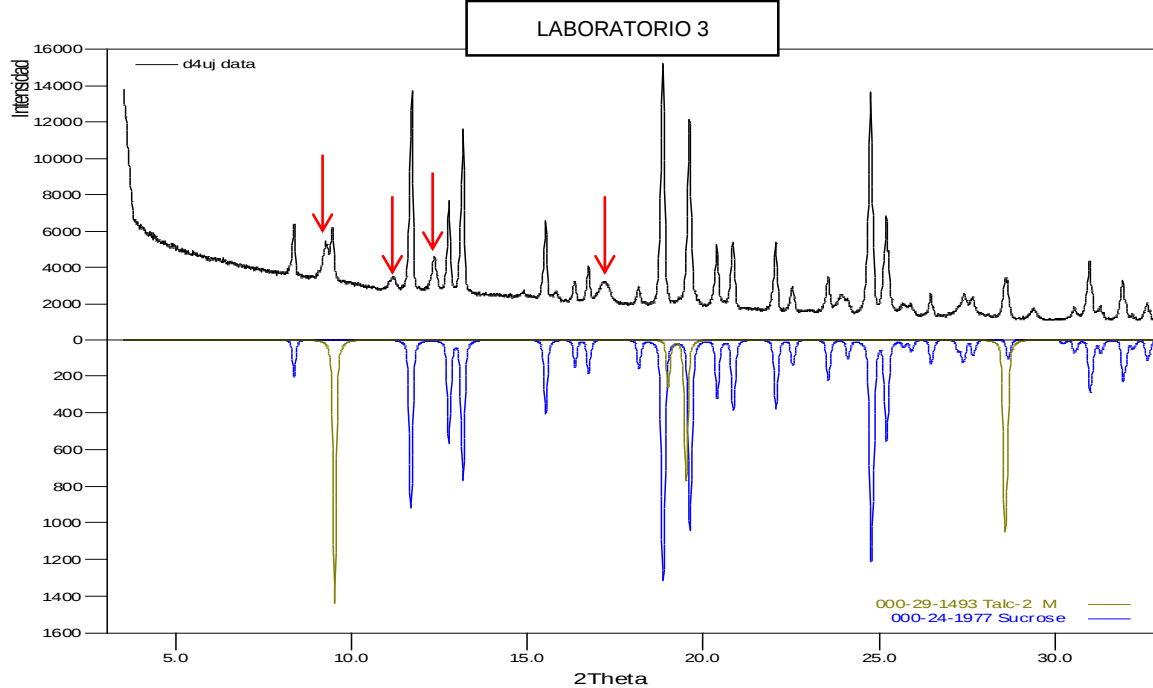


Laboratorio 3.

(a) Vista general excipientes de OPZ Laboratorio 3.

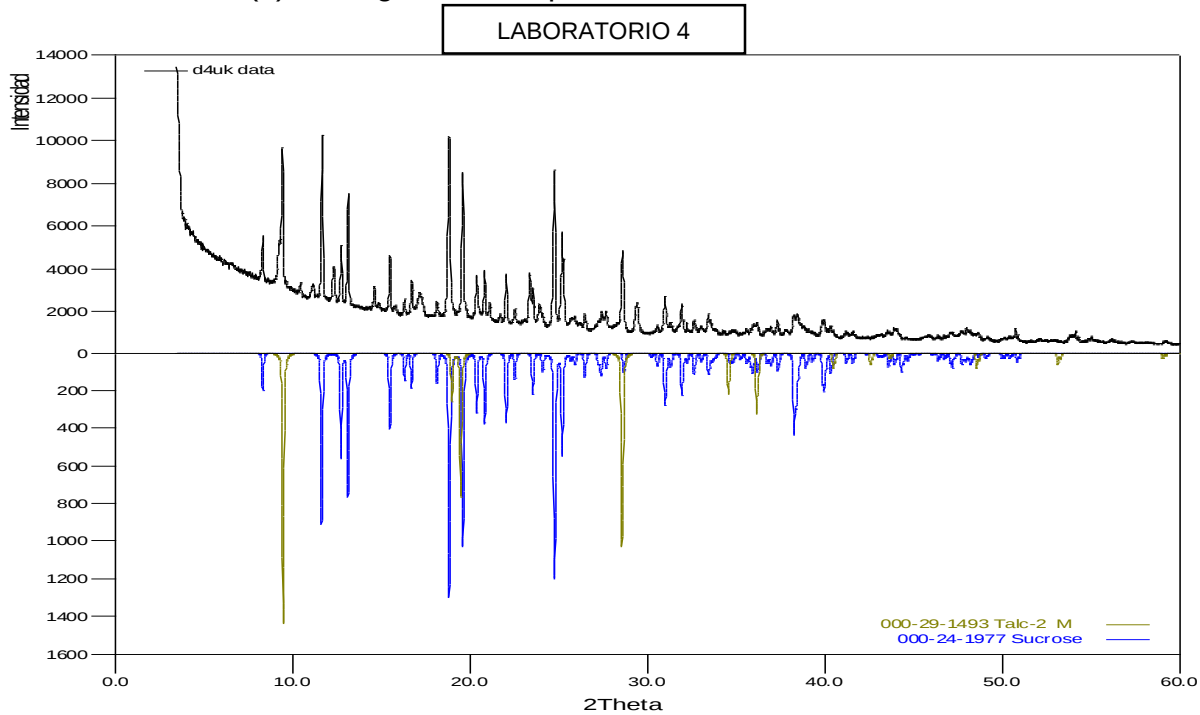


Vista intervalo 2Theta 5,0 – 30,0 de OPZ Laboratorio 3.

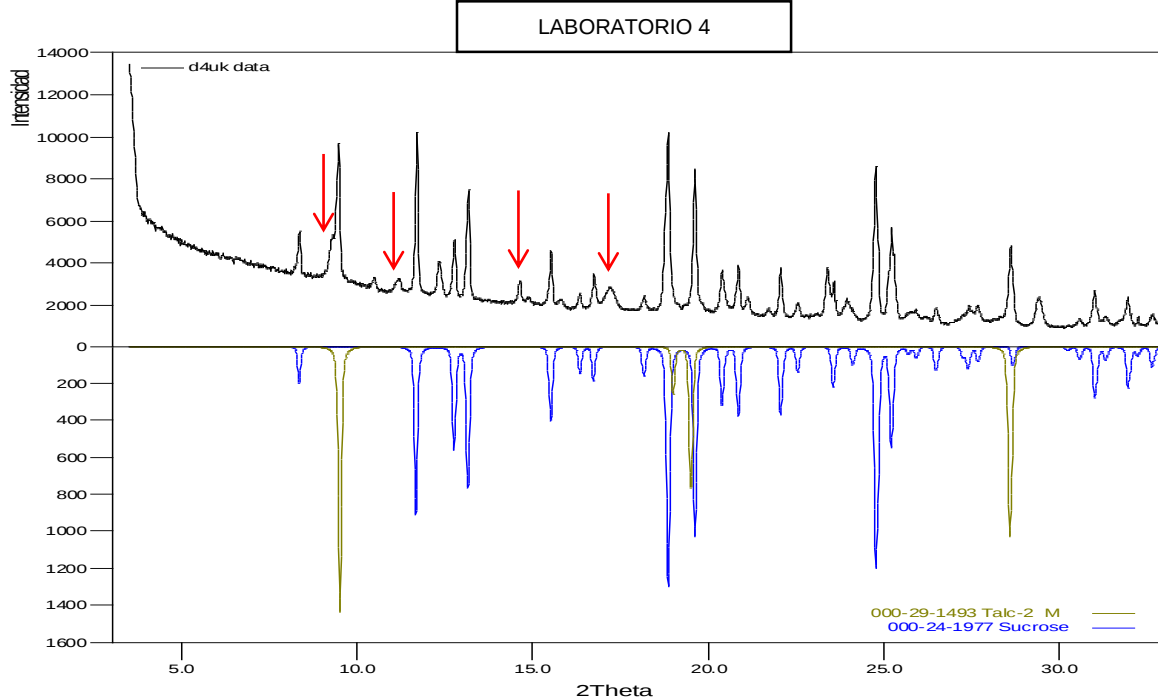


Laboratorio 4.

(a) Vista general excipientes de OPZ Laboratorio 4.

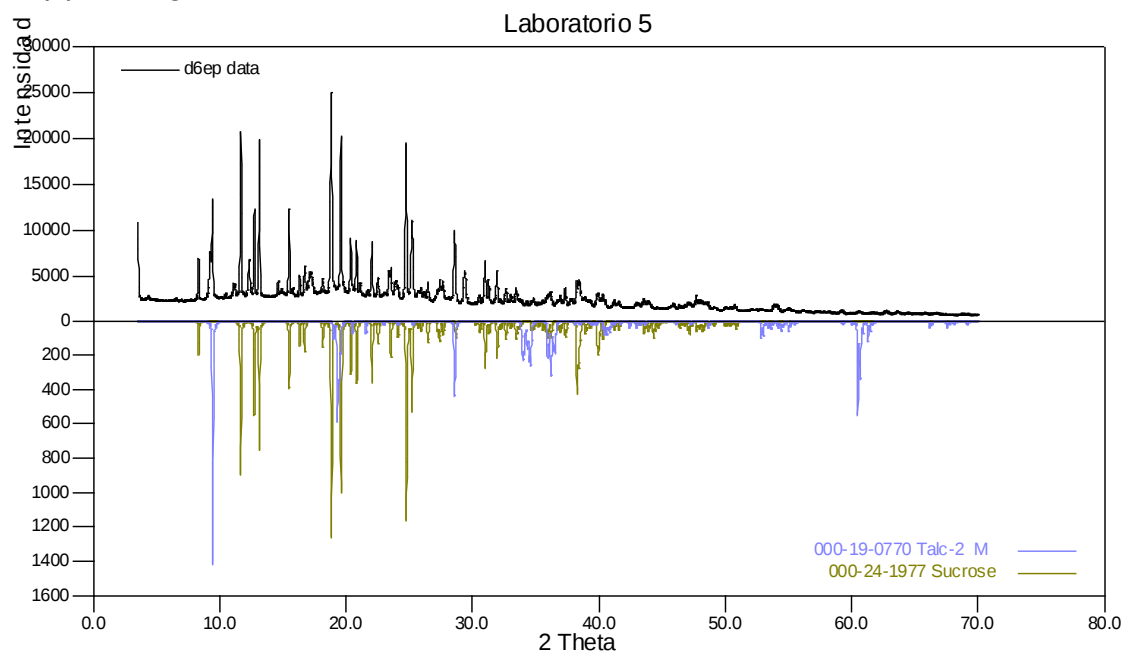


(b) Vista intervalo 2Theta 5,0 - 30,0 de OPZ Laboratorio 4.

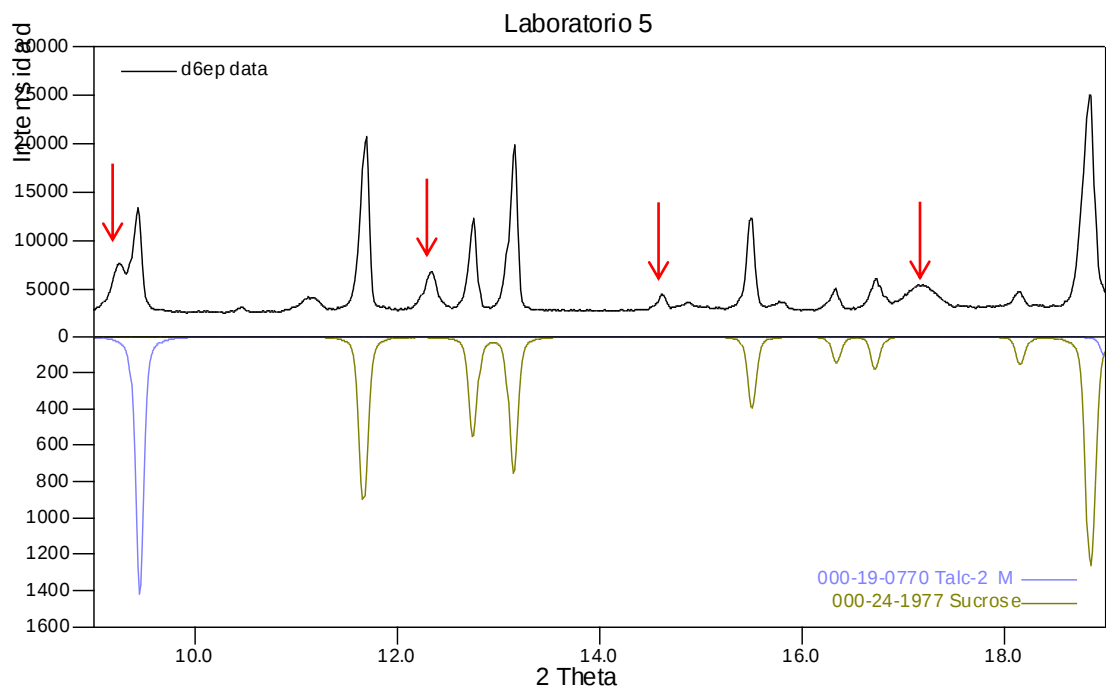


Laboratorio 5.

(a) Vista general DRX Laboratorio 5

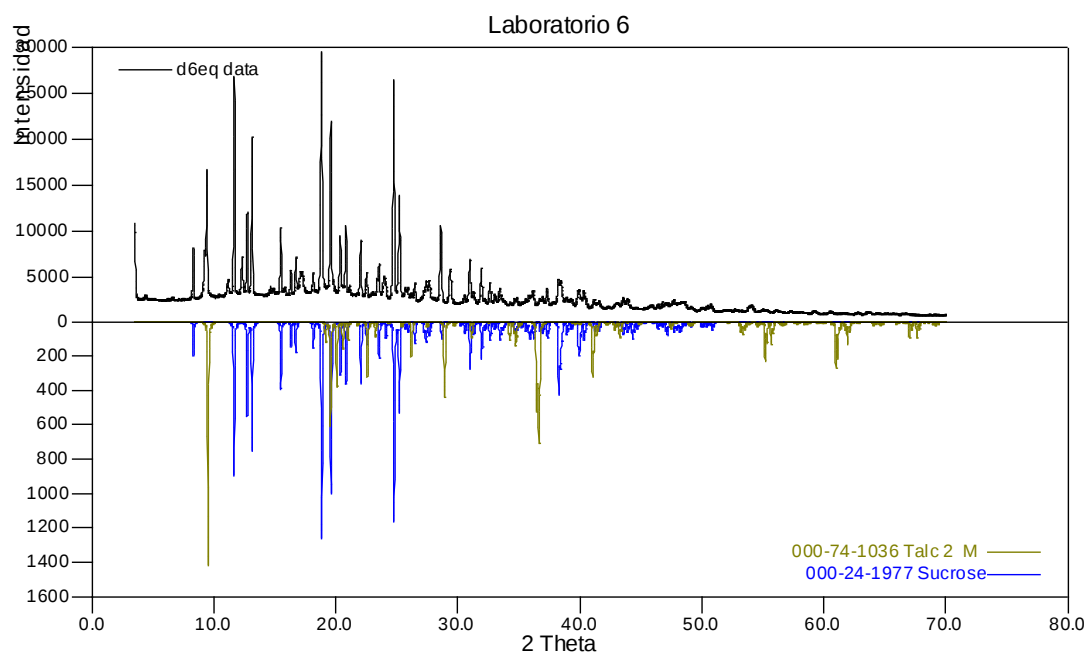


(b) Vista intervalo de 5,0 – 19,0 en 2Theta de OPZ del Laboratorio 5.

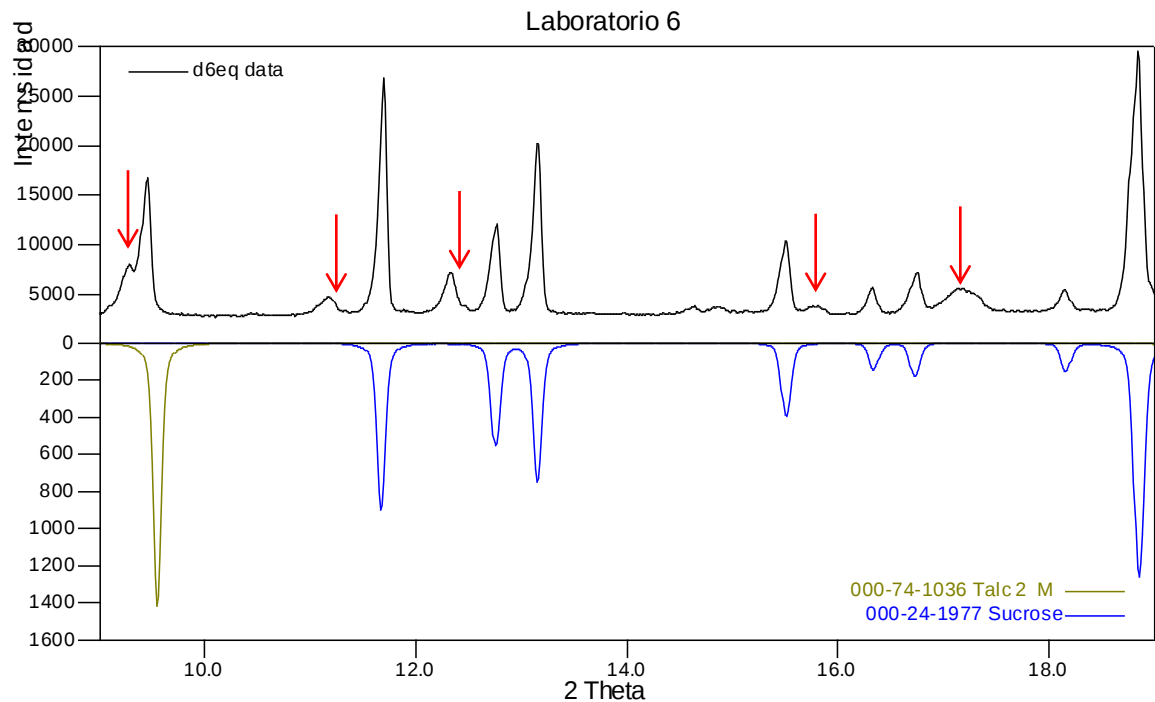


Laboratorio 6.

(a). Vista general excipientes de OPZ Laboratorio 6.



(b). Vista intervalo 2Theta 5,0 - 30,0 de OPZ Laboratorio 6.



Anexo G. Encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.

Profesión	
Edad	
Sexo	
Empresa donde labora	

Objetivo: Identificar las repercusiones y consecuencias que provoca el uso de medicamentos genéricos en la salud pública.

1. ¿Receta a sus pacientes medicamentos genéricos?

SI _____
NO _____

2. Según su experiencia ¿Qué tipo de medicamento presenta mejor eficacia en el tratamiento de enfermedades?

Medicamento original _____
Medicamento genérico _____

3. ¿Ha observado algún efecto negativo en pacientes que consumen frecuentemente medicamentos genéricos?

SI ____ ¿Cuáles?

NO ____

4. En su historial de pacientes ¿Existe alguno con prescripción a omeprazol durante mucho tiempo?

SI ____

NO ____

5. ¿Qué repercusiones a la salud pública implica el uso de medicamentos genéricos?

6. ¿Recomendaría el uso de medicamentos genéricos? ¿Por qué?

Encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.

Profesión	medica
Edad	30
Sexo	FEMENINO
Empresa donde labora	Saludcoop

Objetivo: Identificar las repercusiones y consecuencias que provoca el uso de medicamentos genéricos en la salud pública.

1. ¿Receta a sus pacientes medicamentos genéricos?

SI X
NO

2. Según su experiencia ¿Qué tipo de medicamento presenta mejor eficacia en el tratamiento de enfermedades?

Medicamento original X
Medicamento genérico

3. ¿Ha observado algún efecto negativo en pacientes que consumen frecuentemente medicamentos genéricos?

SI ¿Cuáles?
NO X

4. En su historial de pacientes ¿Existe alguno con prescripción a omeprazol durante mucho tiempo?

SI X
NO

5. ¿Qué repercusiones a la salud pública implica el uso de medicamentos genéricos? LA Recuperación es un poco mas lenta.

6. ¿Recomendaría el uso de medicamentos genéricos? ¿Porque?
No los recomendaría la mejor opción son los medicamentos originales.

Encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.

Profesión	Medico General
Edad	27 años
Sexo	Femenino
Empresa donde labora	Comp Sagunco

Objetivo: Identificar las repercusiones y consecuencias que provoca el uso de medicamentos genéricos en la salud pública.

1. ¿Receta a sus pacientes medicamentos genéricos?

SI ☒
NO ☐

2. Según su experiencia ¿Qué tipo de medicamento presenta mejor eficacia en el tratamiento de enfermedades?

Medicamento original ☐
Medicamento genérico ☒

3. ¿Ha observado algún efecto negativo en pacientes que consumen frecuentemente medicamentos genéricos?

SI ☐ ¿Cuáles?
NO ☒

4. En su historial de pacientes ¿Existe alguno con prescripción a omeprazol durante mucho tiempo?

SI ☒
NO ☐

5. ¿Qué repercusiones a la salud pública implica el uso de medicamentos genéricos?

6. ¿Recomendaría el uso de medicamentos genéricos? ¿Por qué?

Si, por el beneficio diario al ciudadano al pagar menos sin que por ello baje la calidad y la eficacia del genérico

Encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.

Profesión	Médico General
Edad	28
Sexo	Fem
Empresa donde labora	Coomutrasan

Objetivo: Identificar las repercusiones y consecuencias que provoca el uso de medicamentos genéricos en la salud pública.

1. ¿Receta a sus pacientes medicamentos genéricos?

SI ☒
NO ☐

2. Según su experiencia ¿Qué tipo de medicamento presenta mejor eficacia en el tratamiento de enfermedades?

Medicamento original ☒
Medicamento genérico ☐

3. ¿Ha observado algún efecto negativo en pacientes que consumen frecuentemente medicamentos genéricos?

SI ☐ ¿Cuáles?
NO ☒

4. En su historial de pacientes ¿Existe alguno con prescripción a omeprazol durante mucho tiempo?

SI ☒
NO ☐

5. ¿Qué repercusiones a la salud pública implica el uso de medicamentos genéricos?

Ninguna.

6. ¿Recomendaría el uso de medicamentos genéricos? ¿Porque? Si.

Depende del ambito de la consulta, el tipo de paciente.

Encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.

Profesión	<i>Medico</i>
Edad	<i>25 años</i>
Sexo	<i>Masculino</i>
Empresa donde labora	<i>UCI Clínica CEDES</i>

Objetivo: Identificar las repercusiones y consecuencias que provoca el uso de medicamentos genéricos en la salud pública.

1. ¿Receta a sus pacientes medicamentos genéricos?

SI ☒
NO ☐

2. Según su experiencia ¿Qué tipo de medicamento presenta mejor eficacia en el tratamiento de enfermedades?

Medicamento original ☒
Medicamento genérico ☐

3. ¿Ha observado algún efecto negativo en pacientes que consumen frecuentemente medicamentos genéricos?

SI ☒ ¿Cuáles? *Falta de eficacia*
NO ☐

4. En su historial de pacientes ¿Existe alguno con prescripción a omeprazol durante mucho tiempo?

SI ☒
NO ☐

5. ¿Qué repercusiones a la salud pública implica el uso de medicamentos genéricos?

Si son genéricos q' no reúnen las dosis y requerimientos reales es un delicado la situación tanto para pacientes como para el sistema de salud

6. ¿Recomendaría el uso de medicamentos genéricos? ¿Por qué?

Si, dependiendo de q' base farmacológica sean para tener seguridad sobre el cumplimiento de la dosis real.

Encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.

Profesión	Medico
Edad	31 años
Sexo	masculino
Empresa donde labora	Comfy Guadalupe

Objetivo: Identificar las repercusiones y consecuencias que provoca el uso de medicamentos genéricos en la salud pública.

1. ¿Receta a sus pacientes medicamentos genéricos?

SI ☒
NO ☐

2. Según su experiencia ¿Qué tipo de medicamento presenta mejor eficacia en el tratamiento de enfermedades?

Medicamento original ☒
Medicamento genérico ☐

3. ¿Ha observado algún efecto negativo en pacientes que consumen frecuentemente medicamentos genéricos?

SI ☒ ¿Cuáles? manera
NO ☐

4. En su historial de pacientes ¿Existe alguno con prescripción a omeprazol durante mucho tiempo?

SI ☐
NO ☒

5. ¿Qué repercusiones a la salud pública implica el uso de medicamentos genéricos?

ninguna

6. ¿Recomendaría el uso de medicamentos genéricos? ¿Por qué?

si - disminucion de costos

Encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.

Profesión	MEXICO
Edad	38 años
Sexo	MASculino
Empresa donde labora	CONTRATISTA

Objetivo: Identificar las repercusiones y consecuencias que provoca el uso de medicamentos genéricos en la salud pública.

1. ¿Receta a sus pacientes medicamentos genéricos?

SI ☐
NO ☒

2. Según su experiencia ¿Qué tipo de medicamento presenta mejor eficacia en el tratamiento de enfermedades?

Medicamento original ☒
Medicamento genérico ☐

3. ¿Ha observado algún efecto negativo en pacientes que consumen frecuentemente medicamentos genéricos?

SI ☒ ¿Cuáles? Por respuesta al tratamiento.
NO ☐

4. En su historial de pacientes ¿Existe alguno con prescripción a omeprazol durante mucho tiempo?

SI ☐
NO ☒

5. ¿Qué repercusiones a la salud pública implica el uso de medicamentos genéricos?

Continuo excesivo de foros sin ningún efecto ocasionando patologías.
consecuente con el uso de medicamentos genéricos, en el caso de los medicamentos.

6. ¿Recomendaría el uso de medicamentos genéricos? ¿Por qué?

No porque no están contribuyendo con la salud del pte. ya que se necesita mucho dinero de los usuarios a medicamentos para poder disminuir su efecto.

Encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.

Profesión	David Becerra Pombo
Edad	49
Sexo	M.
Empresa donde labora	Confijin

Objetivo: Identificar las repercusiones y consecuencias que provoca el uso de medicamentos genéricos en la salud pública.

1. ¿Receta a sus pacientes medicamentos genéricos?

SI ☒
NO ☐

2. Según su experiencia ¿Qué tipo de medicamento presenta mejor eficacia en el tratamiento de enfermedades?

Medicamento original ☐
Medicamento genérico ☒

3. ¿Ha observado algún efecto negativo en pacientes que consumen frecuentemente medicamentos genéricos?

SI ☒ ¿Cuáles? Tolerancia.
NO ☐

4. En su historial de pacientes ¿Existe alguno con prescripción a omeprazol durante mucho tiempo?

SI ☒
NO ☐

5. ¿Qué repercusiones a la salud pública implica el uso de medicamentos genéricos?

Depende del laboratorio.

6. ¿Recomendaría el uso de medicamentos genéricos? ¿Por qué?

Recurrir a los mismos reconocidos

Encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.

Profesión	Otorinolaringólogo
Edad	53 años
Sexo	MASCULINO
Empresa donde labora	HOSPITAL HERMAN SERRA de las Romeros

Objetivo: Identificar las repercusiones y consecuencias que provoca el uso de medicamentos genéricos en la salud pública.

1. ¿Receta a sus pacientes medicamentos genéricos?

SI X
NO

2. Según su experiencia ¿Qué tipo de medicamento presenta mejor eficacia en el tratamiento de enfermedades?

Medicamento original X
Medicamento genérico

3. ¿Ha observado algún efecto negativo en pacientes que consumen frecuentemente medicamentos genéricos?

SI X ¿Cuáles? poco efectivos en su acción. (algunos)
NO

4. En su historial de pacientes ¿Existe alguno con prescripción a omeprazol durante mucho tiempo?

SI X
NO

5. ¿Qué repercusiones a la salud pública implica el uso de medicamentos genéricos?

ESO DEPENDE DEL MEDICAMENTO Y DEL TIEMPO DE USO

6. ¿Recomendaría el uso de medicamentos genéricos? ¿Por qué?

SI, pero no todo el mundo puede comprar los medicamentos genéricos

Encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.

Profesión	MD
Edad	45
Sexo	masculino
Empresa donde labora	particular

Objetivo: Identificar las repercusiones y consecuencias que provoca el uso de medicamentos genéricos en la salud pública.

1. ¿Receta a sus pacientes medicamentos genéricos?

SI X
NO

2. Según su experiencia ¿Qué tipo de medicamento presenta mejor eficacia en el tratamiento de enfermedades?

Medicamento original X
Medicamento genérico

3. ¿Ha observado algún efecto negativo en pacientes que consumen frecuentemente medicamentos genéricos?

SI X ¿Cuáles? - Tratamientos mas largos
NO - Absorción poco Eficaz

4. En su historial de pacientes ¿Existe alguno con prescripción a omeprazol durante mucho tiempo?

SI X
NO

5. ¿Qué repercusiones a la salud pública implica el uso de medicamentos genéricos? Ninguna

6. ¿Recomendaría el uso de medicamentos genéricos? ¿Porque?

SI - Son mas Absegurables a la población

Encuesta de opinión sobre el uso de medicamentos genéricos.

Profesión	MEDICA
Edad	30
Sexo	FEMENINO
Empresa donde labora	SELVOCOOP.

Objetivo: Identificar las repercusiones y consecuencias que provoca el uso de medicamentos genéricos en la salud pública.

1. ¿Receta a sus pacientes medicamentos genéricos?

SI X
NO _____

2. Según su experiencia ¿Qué tipo de medicamento presenta mejor eficacia en el tratamiento de enfermedades?

Medicamento original X
Medicamento genérico _____

3. ¿Ha observado algún efecto negativo en pacientes que consumen frecuentemente medicamentos genéricos?

SI _____ ¿Cuáles?
NO X

4. En su historial de pacientes ¿Existe alguno con prescripción a omeprazol durante mucho tiempo?

SI X
NO _____

5. ¿Qué repercusiones a la salud pública implica el uso de medicamentos genéricos? LA Recuperación es un poco mas lenta.

6. ¿Recomendaría el uso de medicamentos genéricos? ¿Porque?

No los recomiendo, la mejor opción son los medicamentos originales.