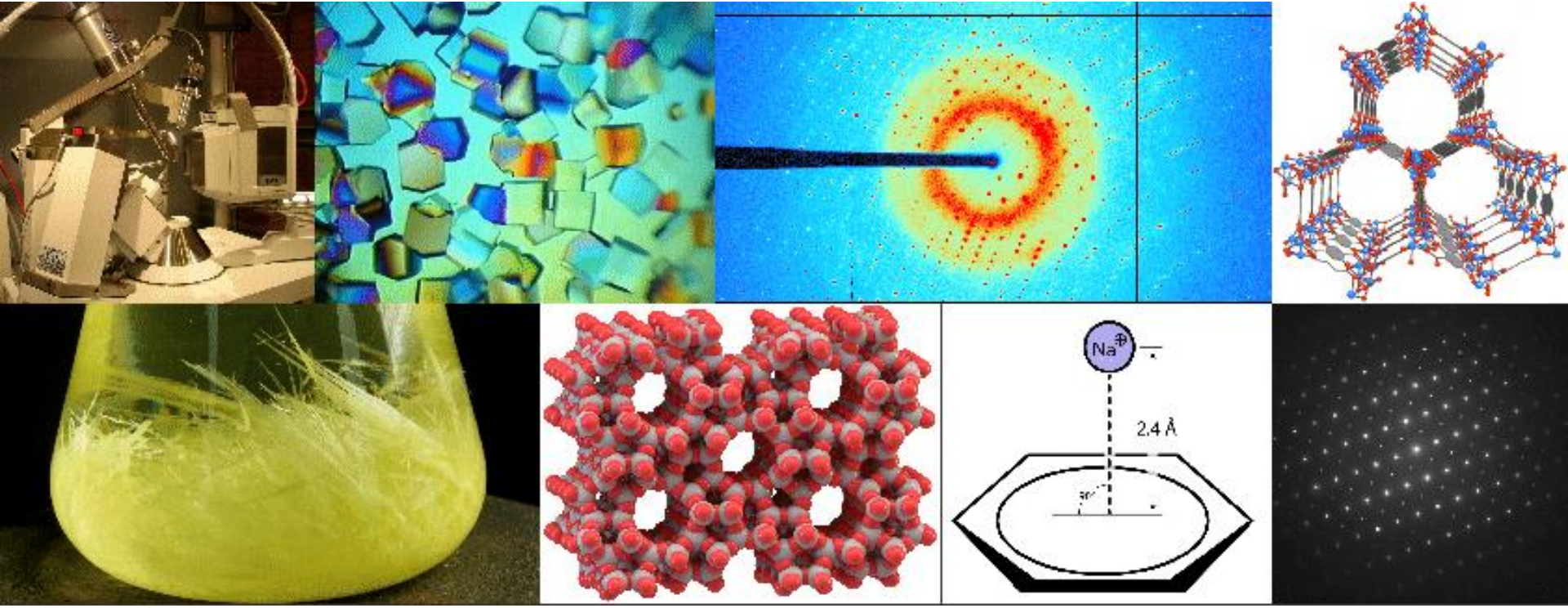
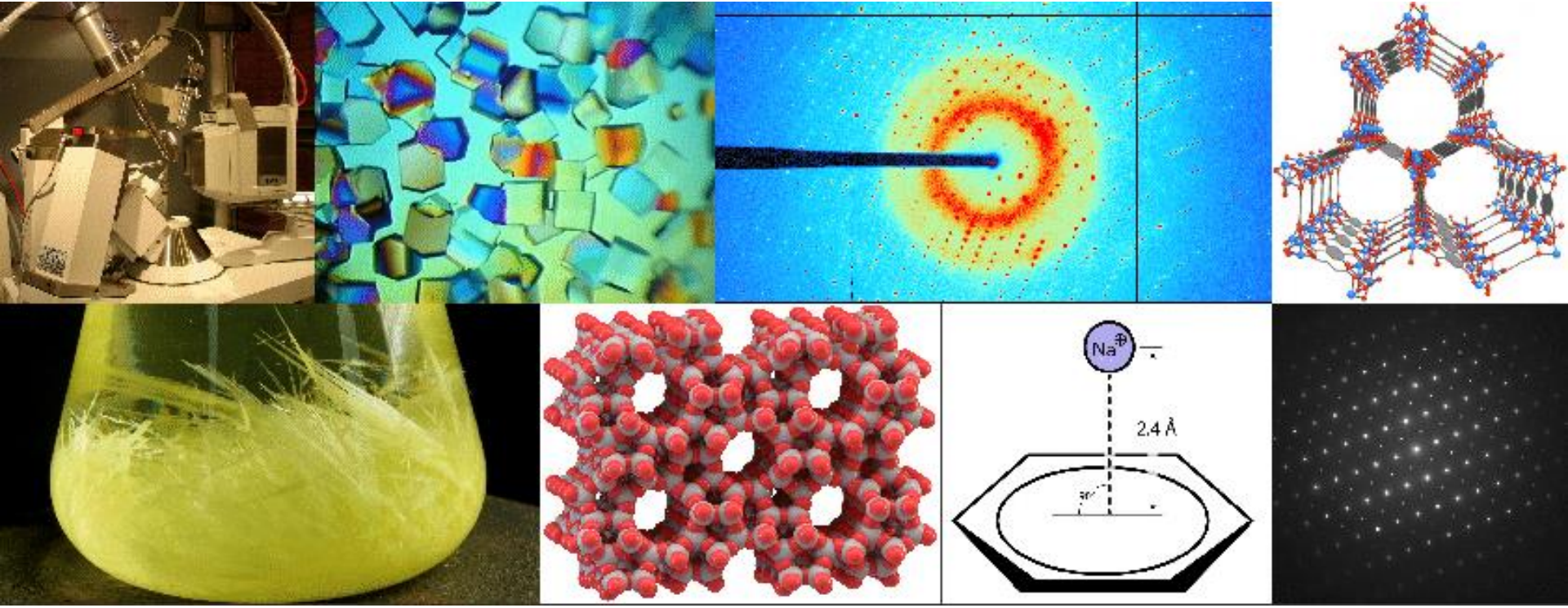


Programa de Actualización| ANUAL| 2018

CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y ANÁLISIS DE PROPIEDADES DE SÓLIDOS CRISTALINOS: POLIMORFOS, SOLVATOS, COCRISTALES Y SALES

Florencia Di Salvo | Sebastián Suárez

Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, FCEN, UBA



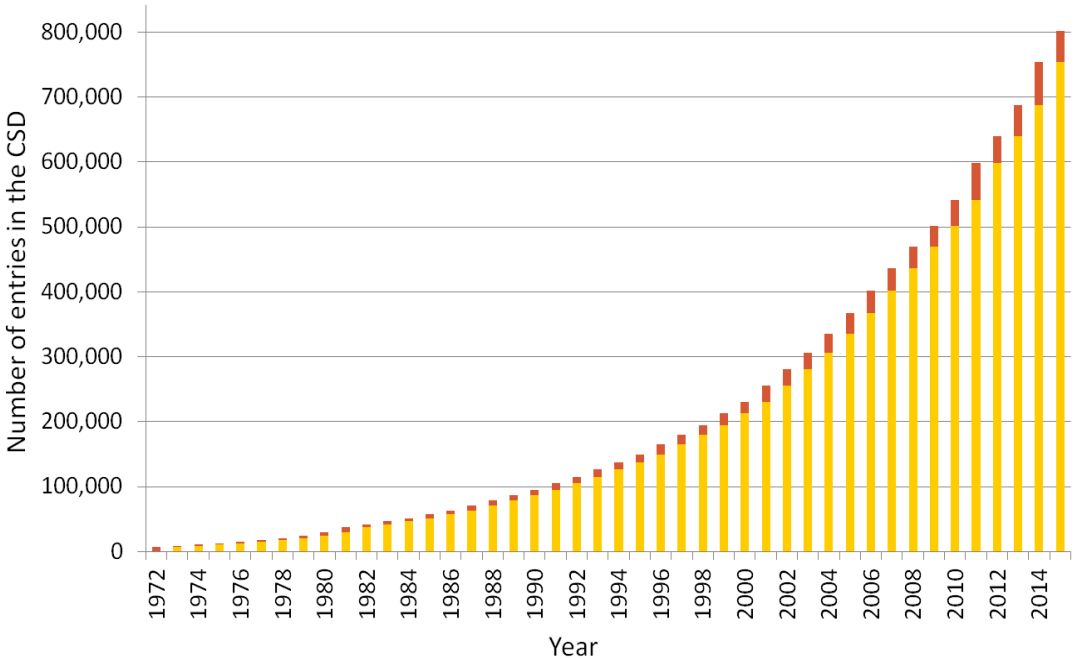
Programa de Actualización| Marzo - Abril| 2018

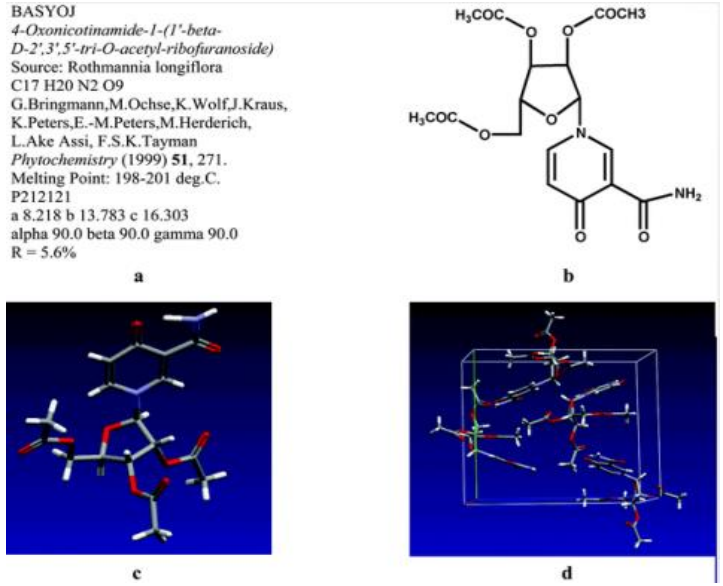
Módulo 1: Estructura molecular. Tipos de sólidos. Interacciones intermoleculares. Redes cristalinas, elementos y operaciones de simetría en sólidos cristalinos.

Florencia Di Salvo | Sebastián Suárez

Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, FCEN, UBA

Base de Datos





Cambridge Structural Data Base (CSD)

La base de datos de Cambridge contiene los datos estructurales cristalográficos derivados de estudios de difracción de rayos X o neutrones en compuestos orgánicos, organometalicos y complejos metálicos. Esta base de datos excluye proteínas, polímeros de alto peso molecular y sales puramente inorgánicas. Cada una de las entradas se identifica con un código de referencia de **8 caracteres (REFCODe)** y contiene información bibliográfica que especifica la referencia de la revista, autores y nombre del compuesto

Base de Datos

Understanding Polymorph Stability using Full Interaction Maps

An understanding of the relative stabilities of observed crystal forms may be gained by examining how satisfied the preferred intermolecular interactions are in the lattice.

An understanding of the relative stability of a compound's crystal form can be crucial if it is a candidate for a drug product. There have been occurrences in which a later emergence of a more stable polymorphic form has caused withdrawal of a drug product from the market, costing the manufacturers hundreds of millions of dollars; ritonavir is the classic example of this[1]. Use of the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) Full Interaction Maps tool can help bolster this understanding and mitigate this risk.

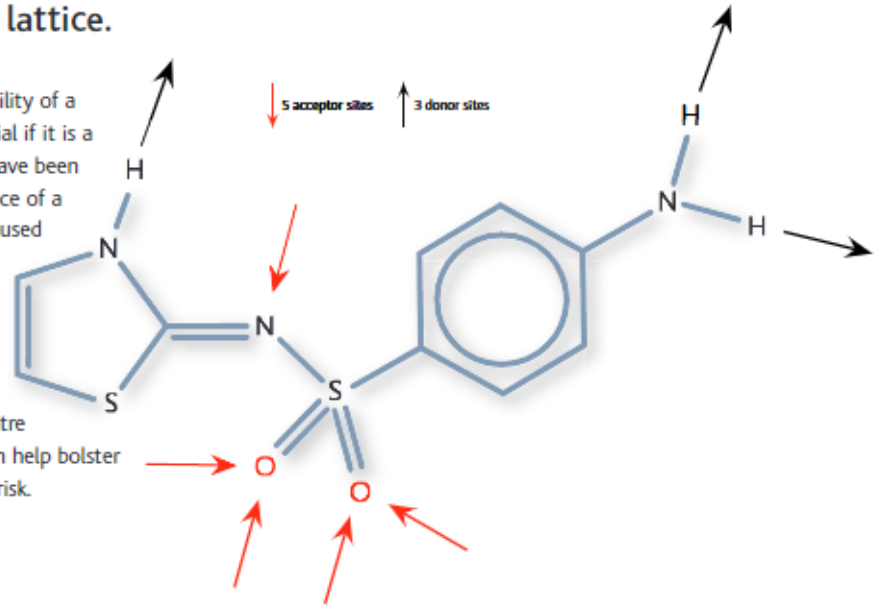


Fig. 1: The 2D chemical structure of sulfathiazole, showing available acceptor and donor interactions

Base de Datos

Designing a New Multi-Component API Form Based on a Known Structure

Aim

This use case addresses the topic of how to design new multi-component, crystalline forms of an API purely based on the knowledge of one or more existing forms. The production of new multi-component forms will allow the physico-chemical properties of the solid to be modified (e.g. solubility, crystal habit and stability) without changing the biological efficacy of the API compound. If an isostructural series of API forms can be generated in this way, then tuning of physical properties may even be feasible.

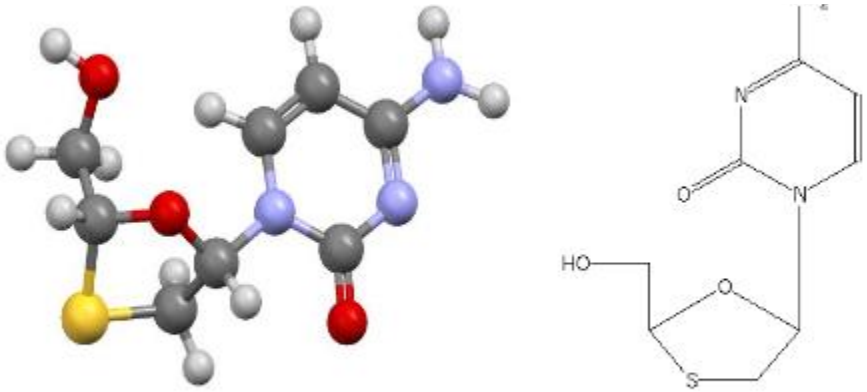
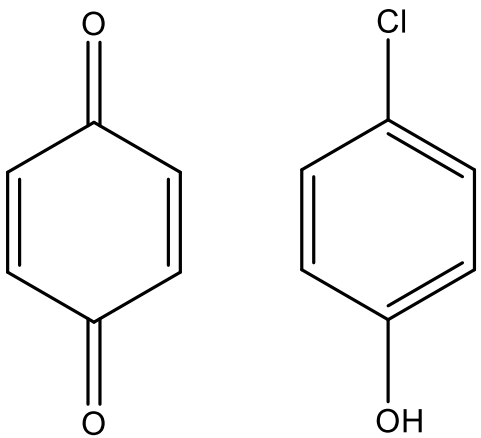
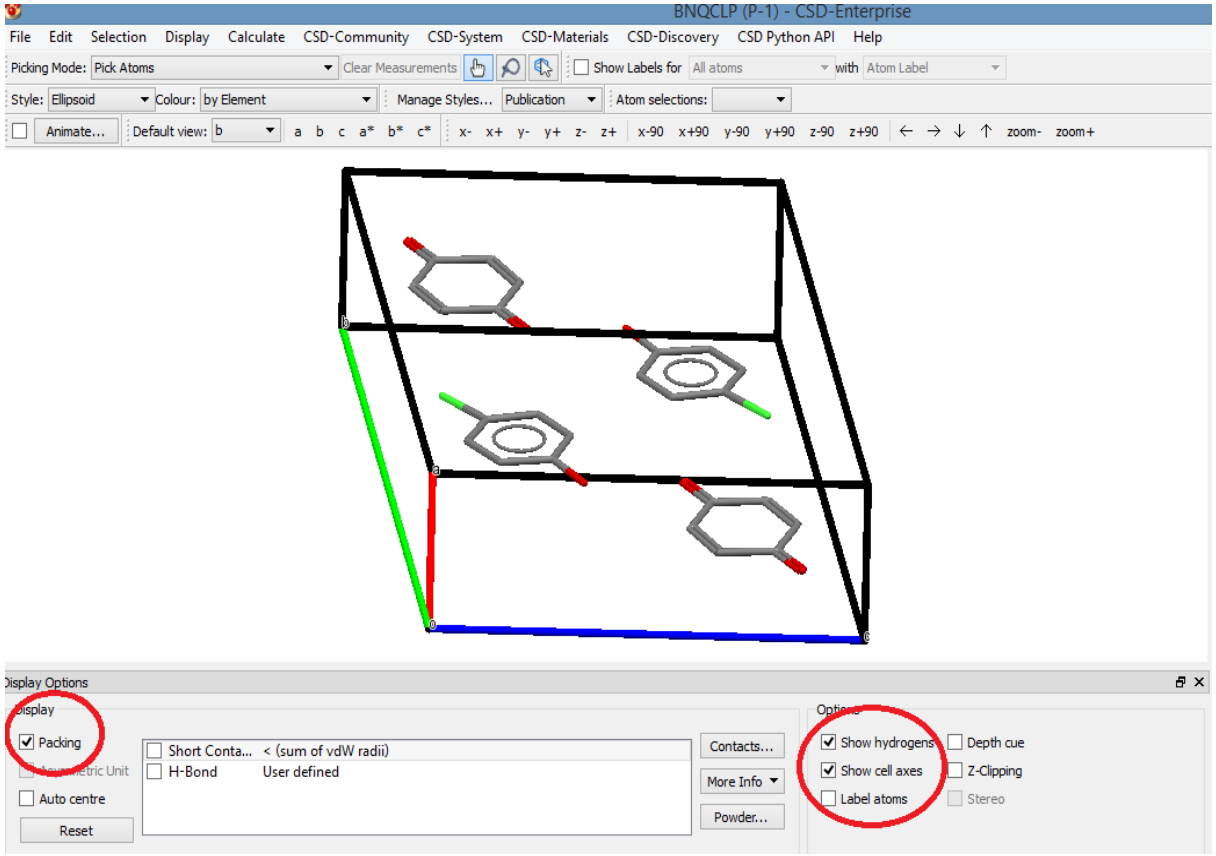


Figure 1 - Lamivudine chemical structure

Mercury

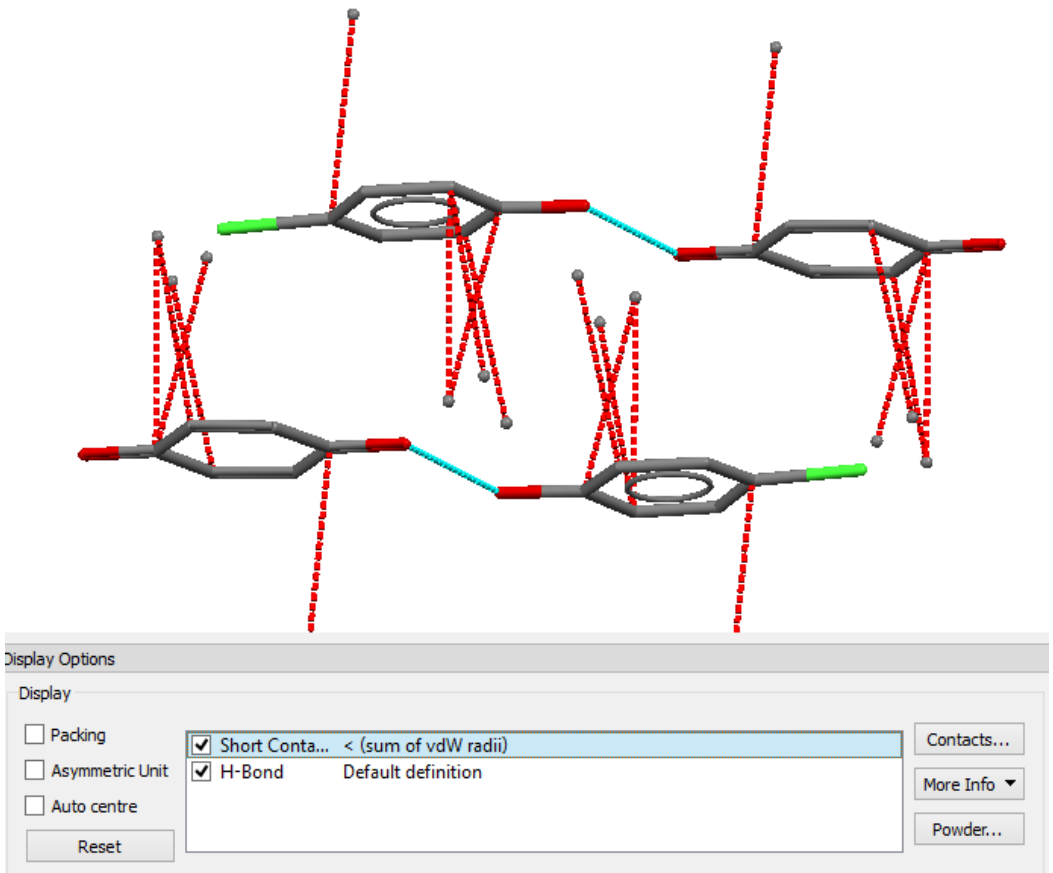
Se buscaran interacciones intermoleculares en el co-cristal de *p*-benzoquinona y *p*-clorofenol.





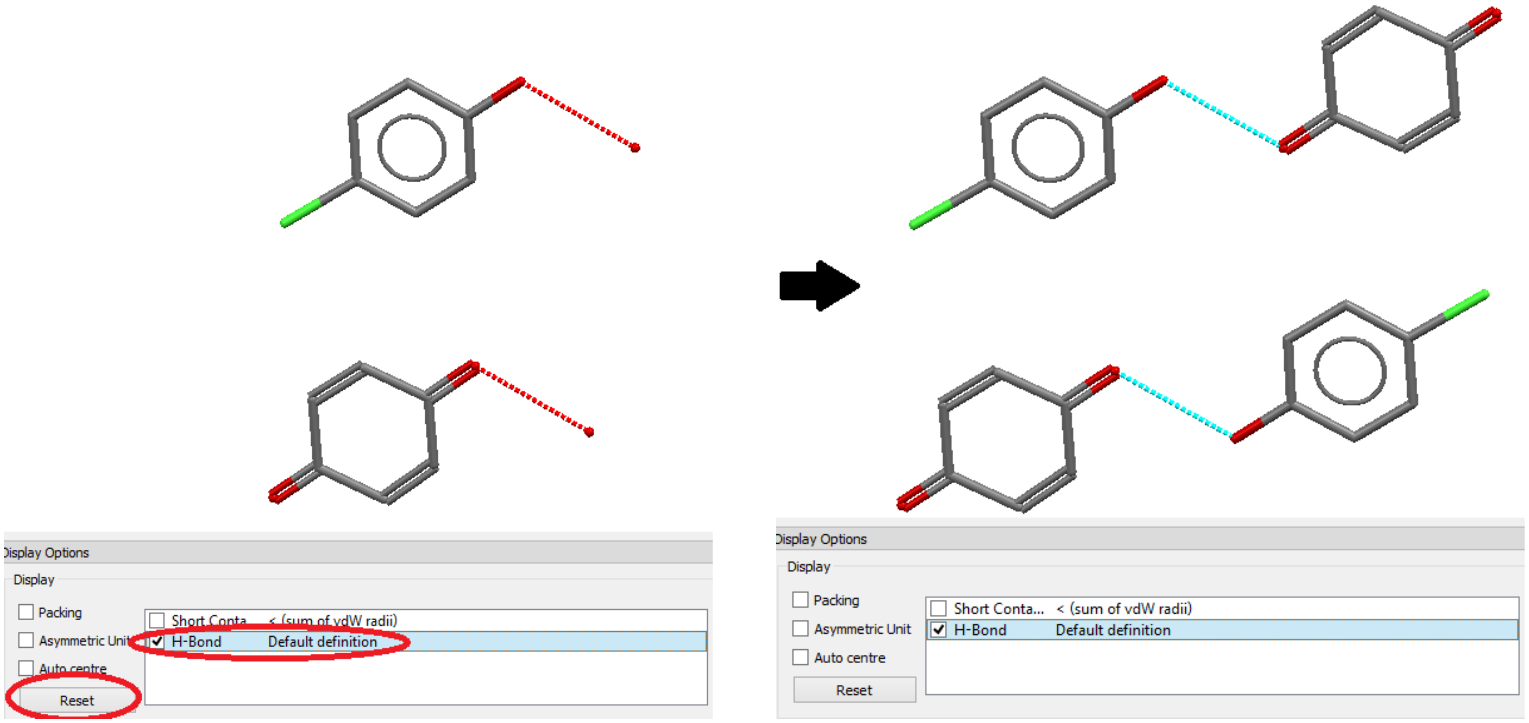
Mercury

Se buscaran interacciones intermoleculares en el co-cristal de *p*-benzoquinona y *p*-clorofenol.



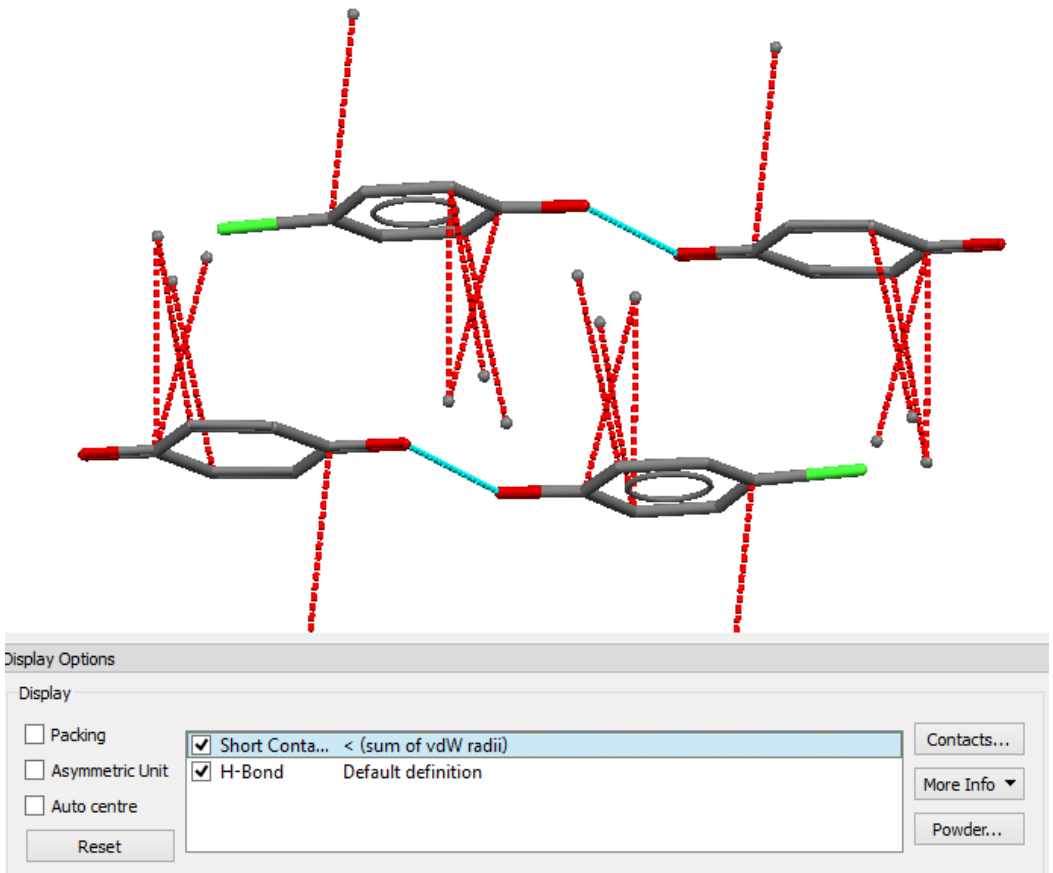
Mercury

Se buscaran interacciones intermoleculares en el co-cristal de *p*-benzoquinona y *p*-clorofenol.



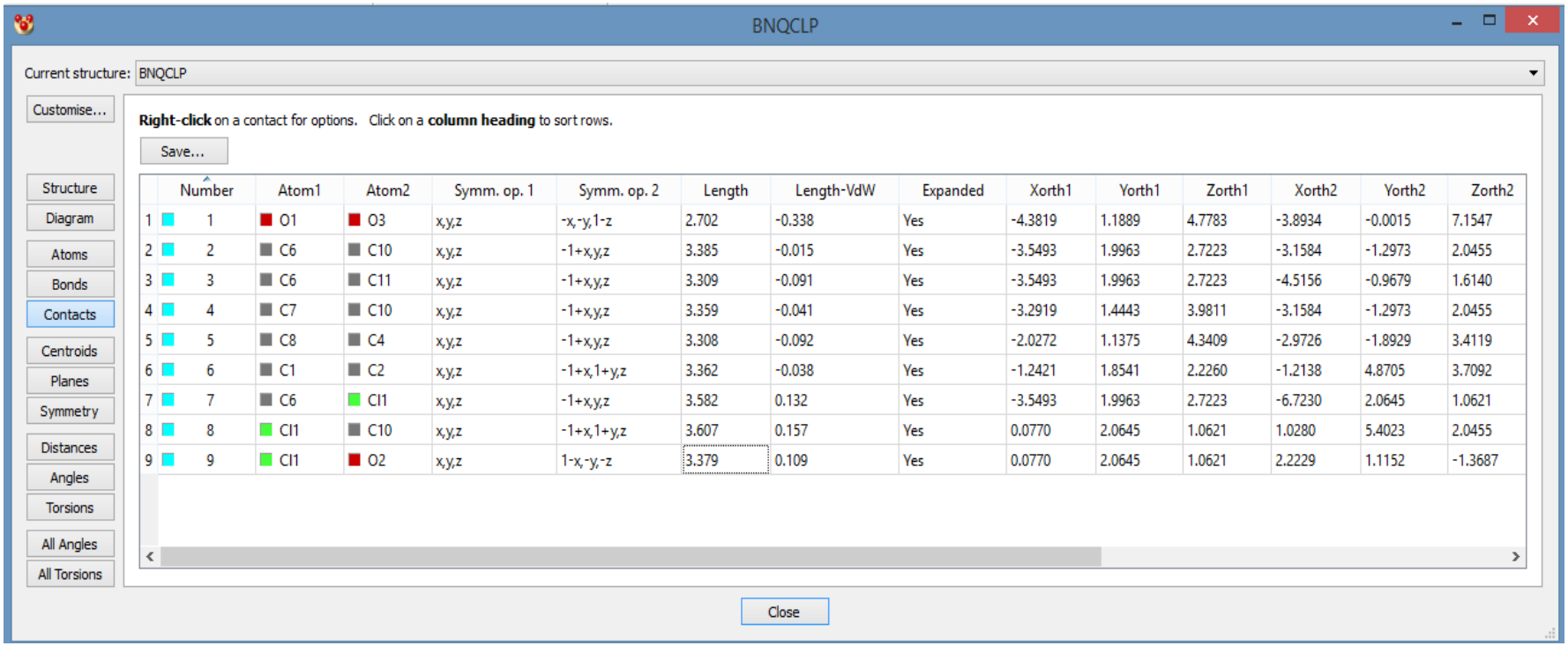
Mercury

Se buscaran interacciones intermoleculares en el co-cristal de *p*-benzoquinona y *p*-clorofenol.



Mercury

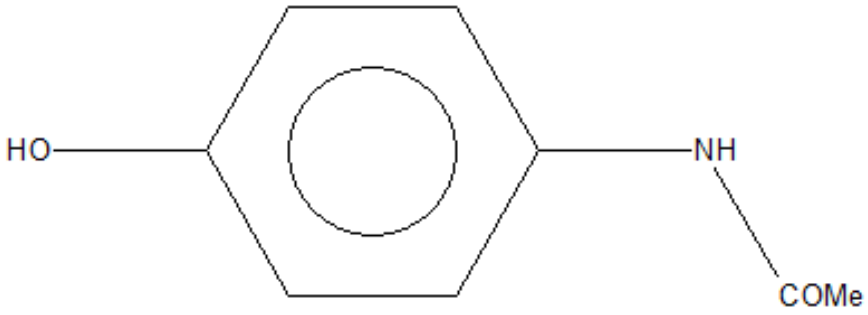
Se buscaran interacciones intermoleculares en el co-cristal de *p*-benzoquinona y *p*-clorofenol.



	Number	Atom1	Atom2	Symm. op. 1	Symm. op. 2	Length	Length-VdW	Expanded	Xorth1	Yorth1	Zorth1	Xorth2	Yorth2	Zorth2
1	1	O1	O3	x,y,z	-x,-y,1-z	2.702	-0.338	Yes	-4.3819	1.1889	4.7783	-3.8934	-0.0015	7.1547
2	2	C6	C10	x,y,z	-1+x,y,z	3.385	-0.015	Yes	-3.5493	1.9963	2.7223	-3.1584	-1.2973	2.0455
3	3	C6	C11	x,y,z	-1+x,y,z	3.309	-0.091	Yes	-3.5493	1.9963	2.7223	-4.5156	-0.9679	1.6140
4	4	C7	C10	x,y,z	-1+x,y,z	3.359	-0.041	Yes	-3.2919	1.4443	3.9811	-3.1584	-1.2973	2.0455
5	5	C8	C4	x,y,z	-1+x,y,z	3.308	-0.092	Yes	-2.0272	1.1375	4.3409	-2.9726	-1.8929	3.4119
6	6	C1	C2	x,y,z	-1+x,1+y,z	3.362	-0.038	Yes	-1.2421	1.8541	2.2260	-1.2138	4.8705	3.7092
7	7	C6	Cl1	x,y,z	-1+x,y,z	3.582	0.132	Yes	-3.5493	1.9963	2.7223	-6.7230	2.0645	1.0621
8	8	Cl1	C10	x,y,z	-1+x,1+y,z	3.607	0.157	Yes	0.0770	2.0645	1.0621	1.0280	5.4023	2.0455
9	9	Cl1	O2	x,y,z	1-x,-y,-z	3.379	0.109	Yes	0.0770	2.0645	1.0621	2.2229	1.1152	-1.3687

Interacciones y Polimorfos

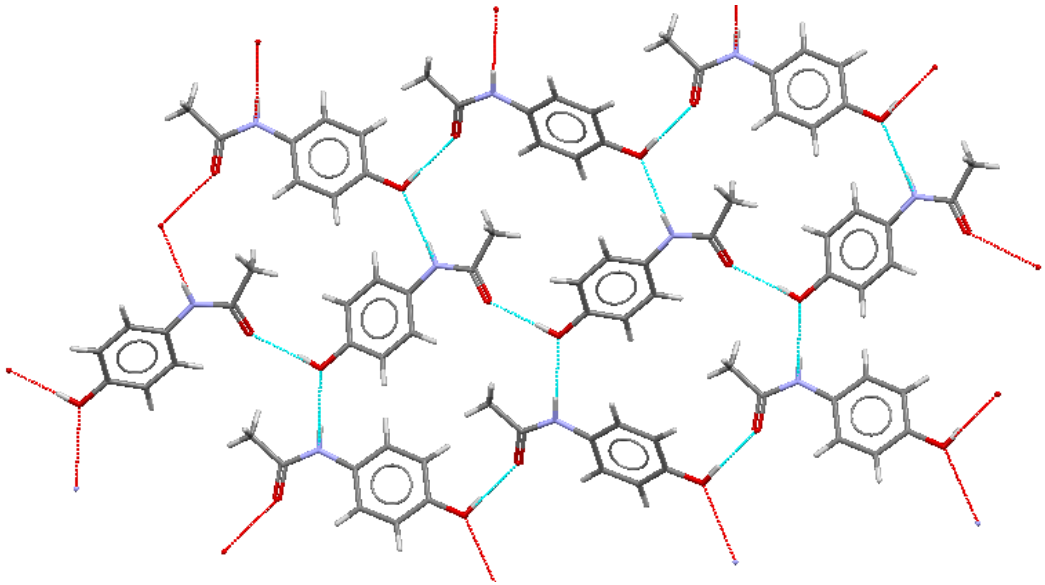
Acetaminofen – Paracetamol
3 Polimorfos principales, de los cuales 2 tienen su estructura reportadas
Más de 25 cocristales e hidratos

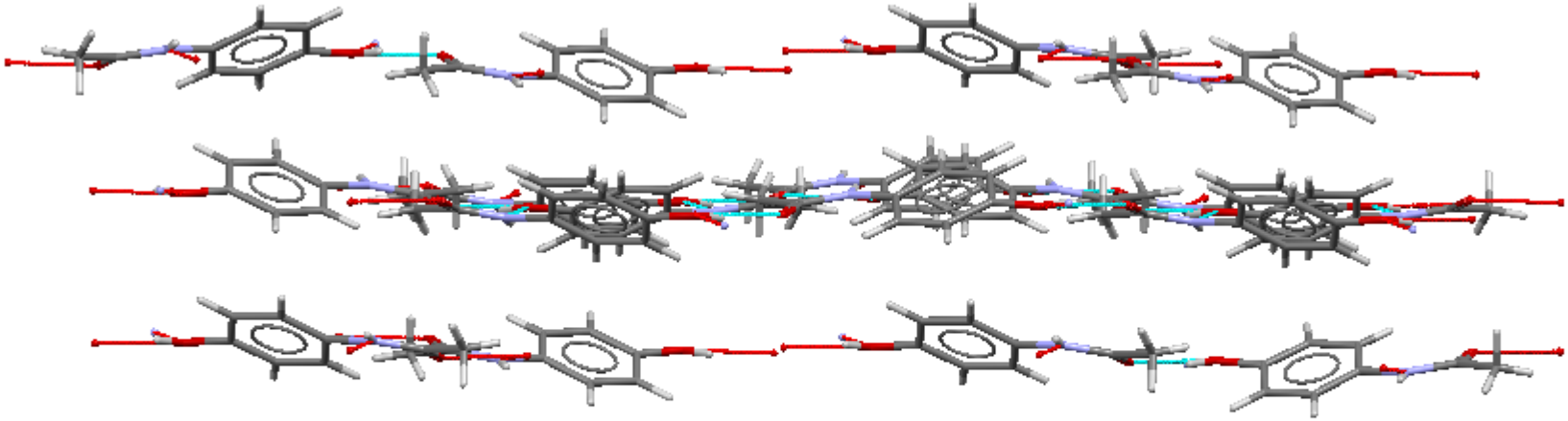


HXACAN.cif

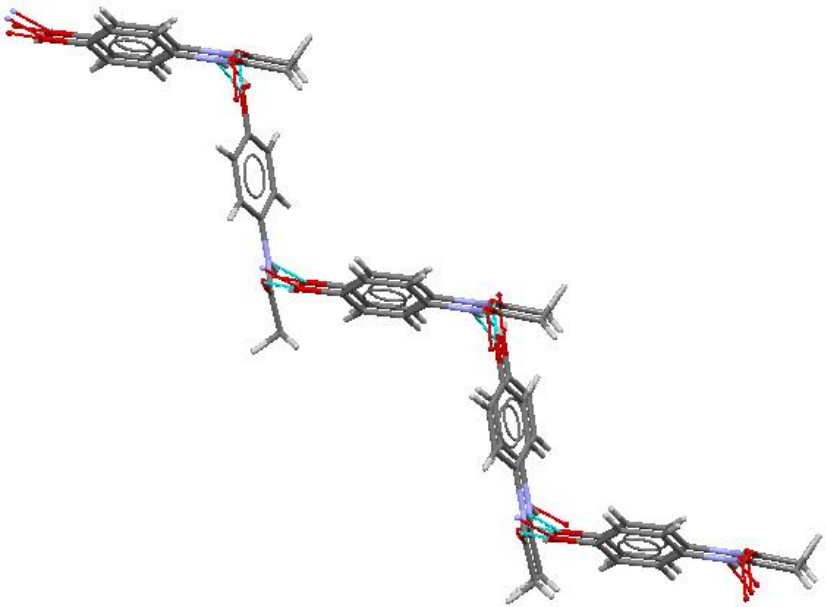
Evaluar las interacciones en los 2 polimorfos, y su packing 3D

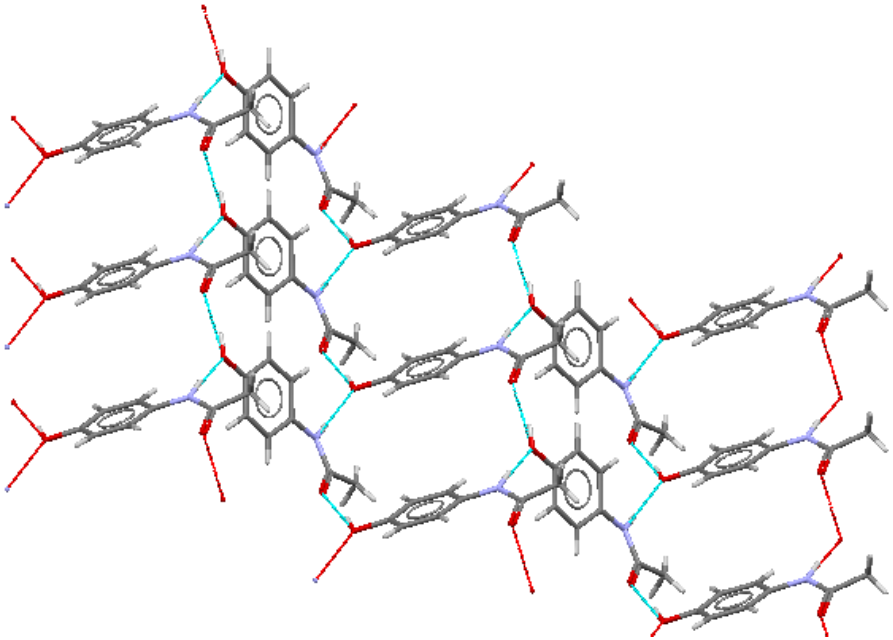
Interacciones y Polimorfos





Interacciones y Polimorfos





Interacciones y Cocristales

CrystEngComm

RSC Publishing

PAPER

View Article Online
View Journal

'Masked synthons' in crystal engineering: insulated components in acetaminophen cocrystal hydrates†

Cite this: DOI: 10.1039/c3ce40159f

John R. G. Sander,[a] Dejan-Krešimir Bučar,[a] Rodger F. Henry,[b] Brittany N. Giangiorgi,[a] Geoff G. Z. Zhang*[c] and Leonard R. MacGillivray*[a]

Received 24th January 2013,
Accepted 31st January 2013

DOI: 10.1039/c3ce40159f

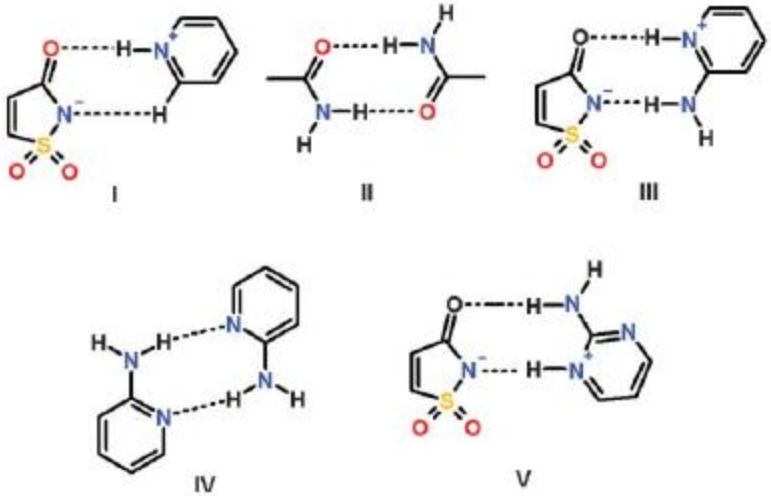
www.rsc.org/crystengcomm

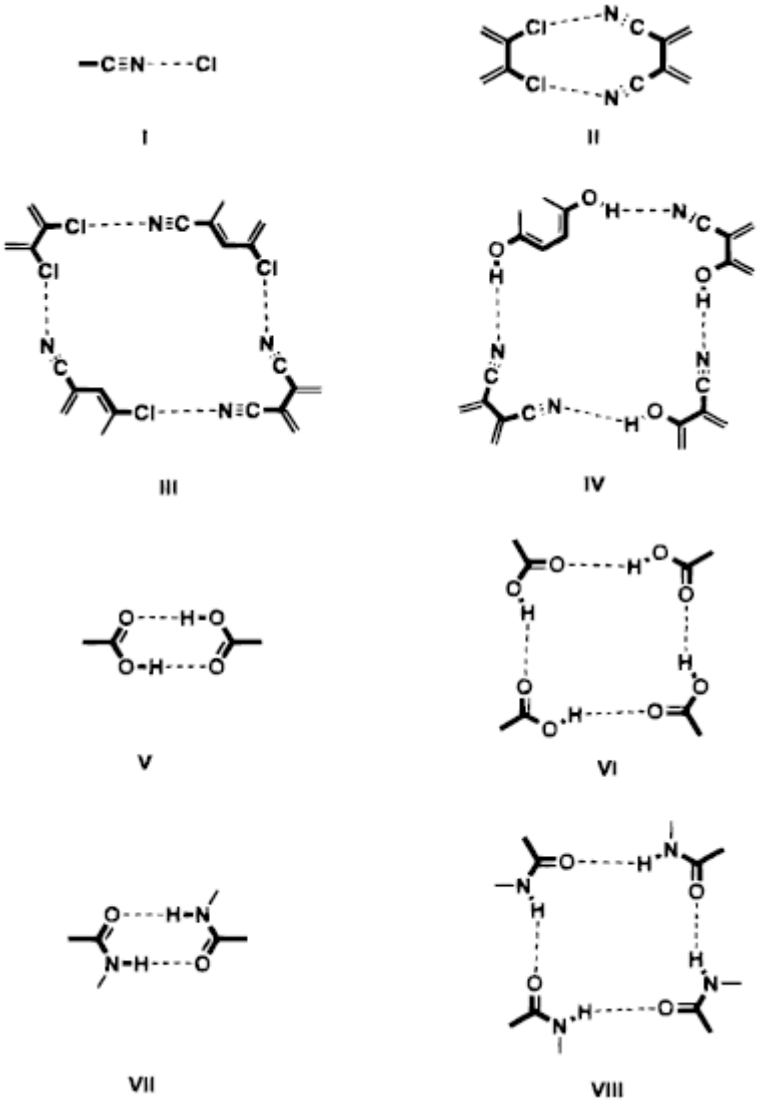
A series of cocrystals of acetaminophen and *trans*-1,2-bis(4-pyridyl)ethylene are reported wherein there is a lack of direct hydrogen-bonding between the components owing to interjected water molecules. A survey of the Cambridge Structural Database demonstrates that interjected water molecules involving cocrystals with similar components are rare. We term the lack of interaction as a 'masked synthon', which we aim to contribute to the development of synthon theory in organic solid-state chemistry.

Sinton

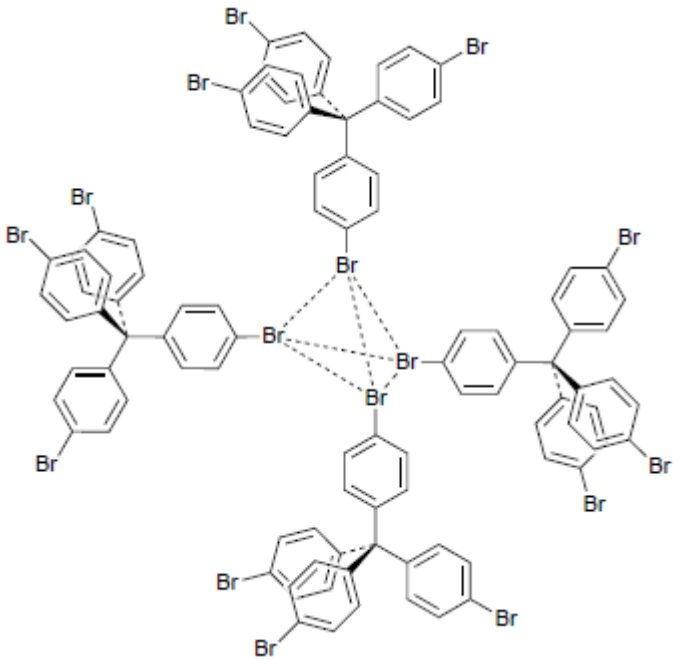
c3ce40159f.cif

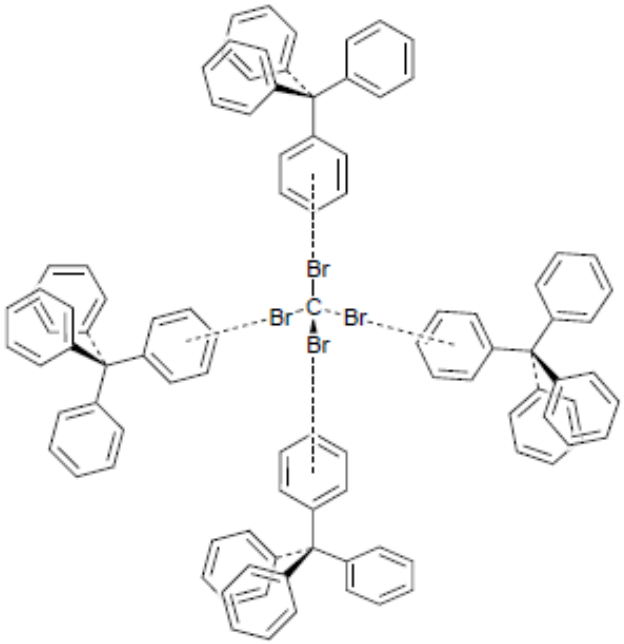
Sinton





Sinton





Interacciones y Cocristales

CrystEngComm

RSC Publishing

PAPER

View Article Online
View Journal

'Masked synthons' in crystal engineering: insulated components in acetaminophen cocrystal hydrates†

Cite this: DOI: 10.1039/c3ce40159f

John R. G. Sander,[a] Dejan-Krešimir Bučar,[a] Rodger F. Henry,[b] Brittany N. Giangiorgi,[a] Geoff G. Z. Zhang*[c] and Leonard R. MacGillivray*[a]

Received 24th January 2013,
Accepted 31st January 2013

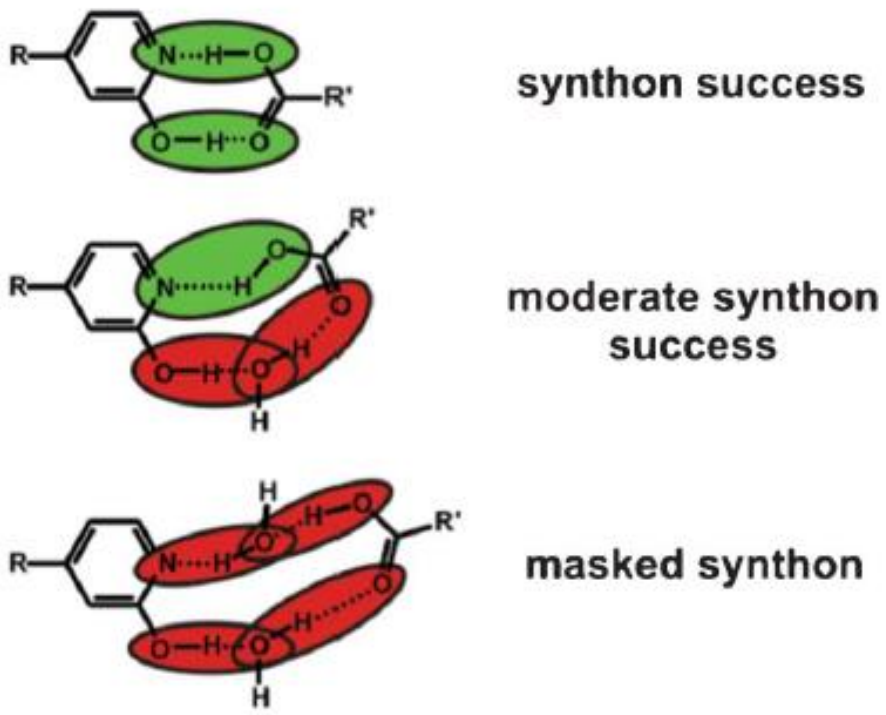
DOI: 10.1039/c3ce40159f

www.rsc.org/crystengcomm

A series of cocrystals of acetaminophen and *trans*-1,2-bis(4-pyridyl)ethylene are reported wherein there is a lack of direct hydrogen-bonding between the components owing to interjected water molecules. A survey of the Cambridge Structural Database demonstrates that interjected water molecules involving cocrystals with similar components are rare. We term the lack of interaction as a 'masked synthon', which we aim to contribute to the development of synthon theory in organic solid-state chemistry.

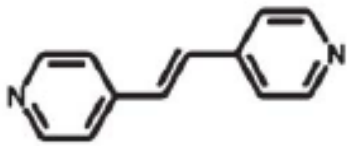
c3ce40159f.cif

Interacciones y Cocristales

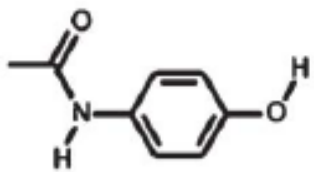


Scheme 1 Comparisons of supramolecular synthons.

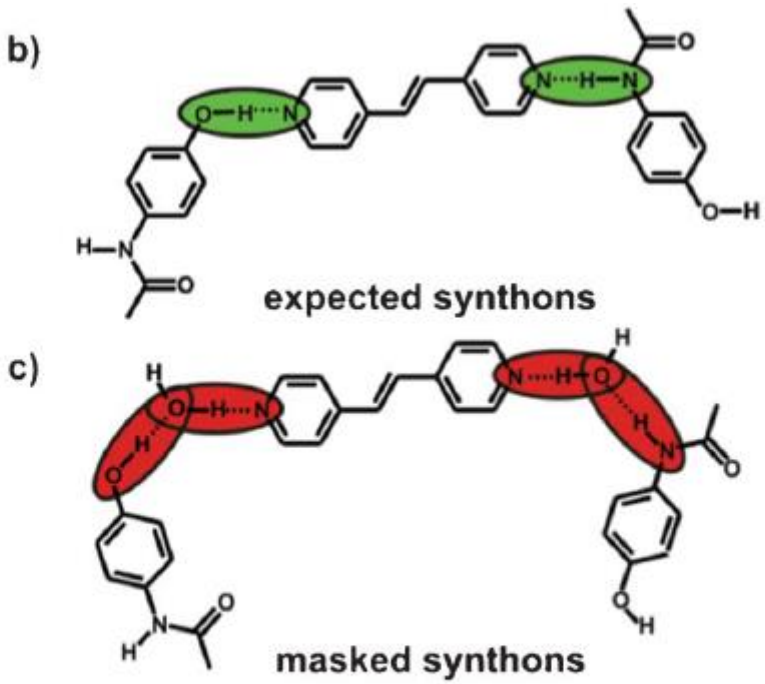
Interacciones y Cocristales



BPE



APAP



Scheme 2 (a) APAP and BPE, (b) expected heterosynthons, and (c) masked synthons formed by interjected water molecules.

Interacciones y Cocristales

Fig. 1 X-ray structure of **1**: (a) 2D network viewed along *a*-axis and (b) schematics of water molecules.

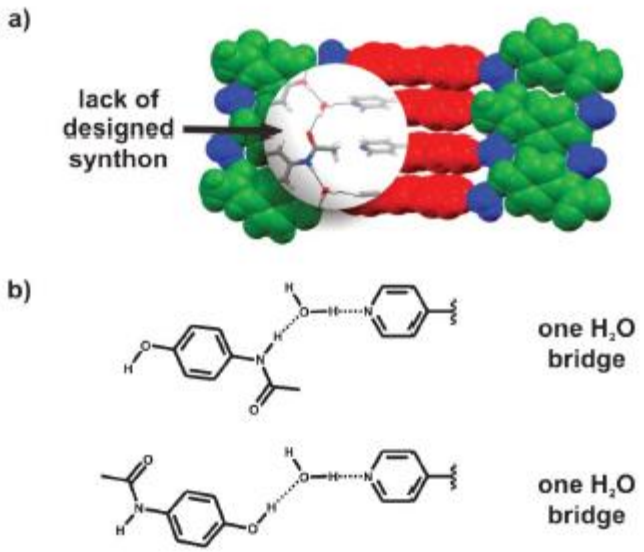


Fig. 2 X-ray structure of **2**: (a) along *a*-axis to show 2D network (free pyridyl group also present in solid) and (b) water bridges.

Interacciones y Cocristales

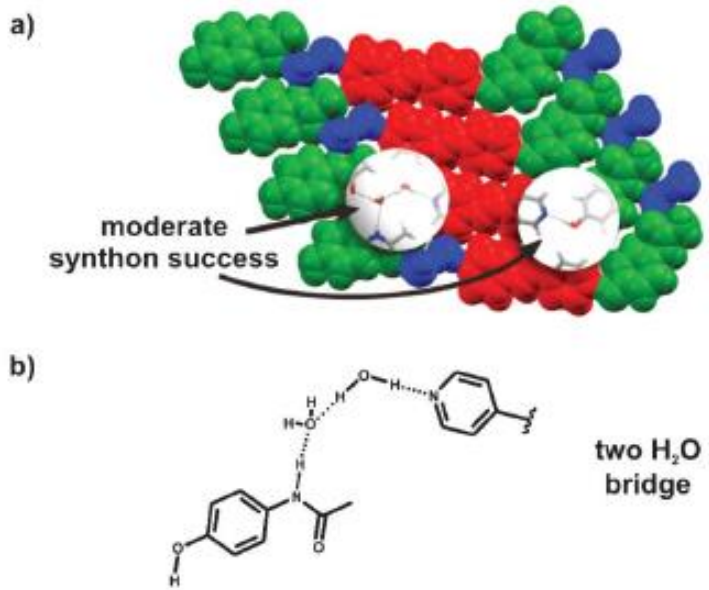
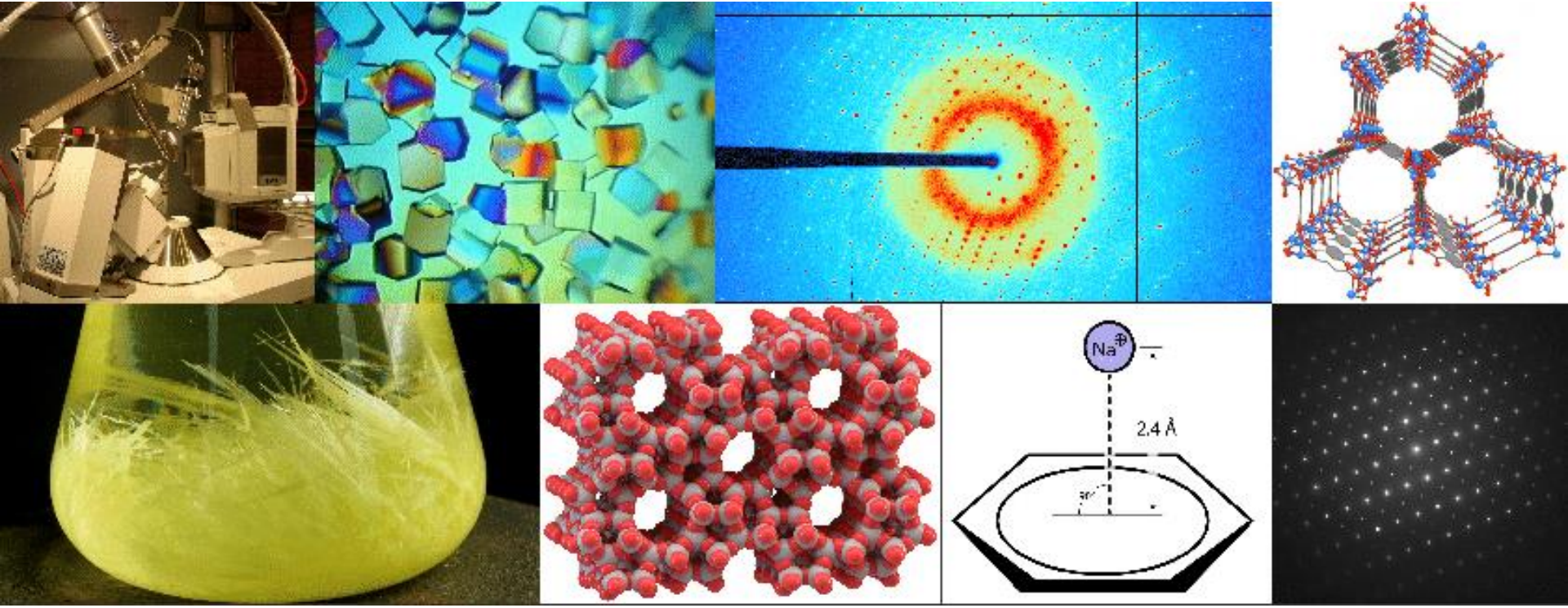


Fig. 3 (a) X-ray structure of **3** along *c*-axis to reveal 2D sheets composed of wave-like chains and (b) a water dimer that bridges the amide-to-pyridine heterosynthon.

Fig. 4 X-ray structure of **4** showing 1D ladder along *c*-axis.

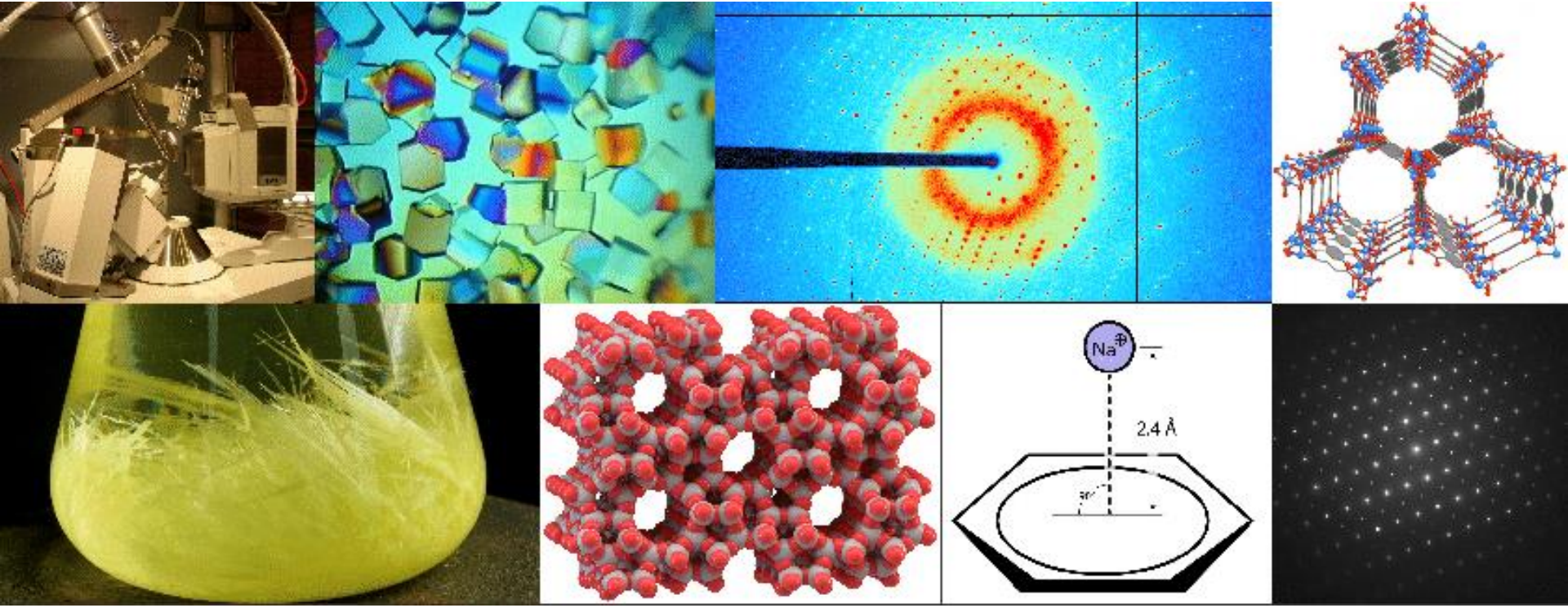


Programa de Actualización| ANUAL| 2018

ACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y ANÁL PROPIEDADES DE SÓLIDOS CRISTALIN MORFOS, SOLVATOS, COCRISTALES Y S

Florencia Di Salvo | Sebastián Suárez

Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, FCEN, UBA



Programa de Actualización| Marzo - Abril| 2018

Módulo 1: Estructura molecular. Tipos de sólidos. Interacciones intermoleculares. Redes cristalinas, elementos y operaciones de simetría en sólidos cristalinos.

Florencia Di Salvo | Sebastián Suárez

Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, FCEN, UBA

Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

Objetivos Generales

- Aprender a elaborar una curva de solubilidad
- Aprender a utilizar una curva de solubilidad y analizar el tipo de material cristalino obtenido en cada región de la misma
- Obtención de monocristales por la técnica de crecimiento en semilla
- Obtención de polimorfos por técnicas de fusión y cristalización diferencial en solución

Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 1. Curva de solubilidad y variables en experimentos de cristalización de nitrato de potasio (KNO_3)

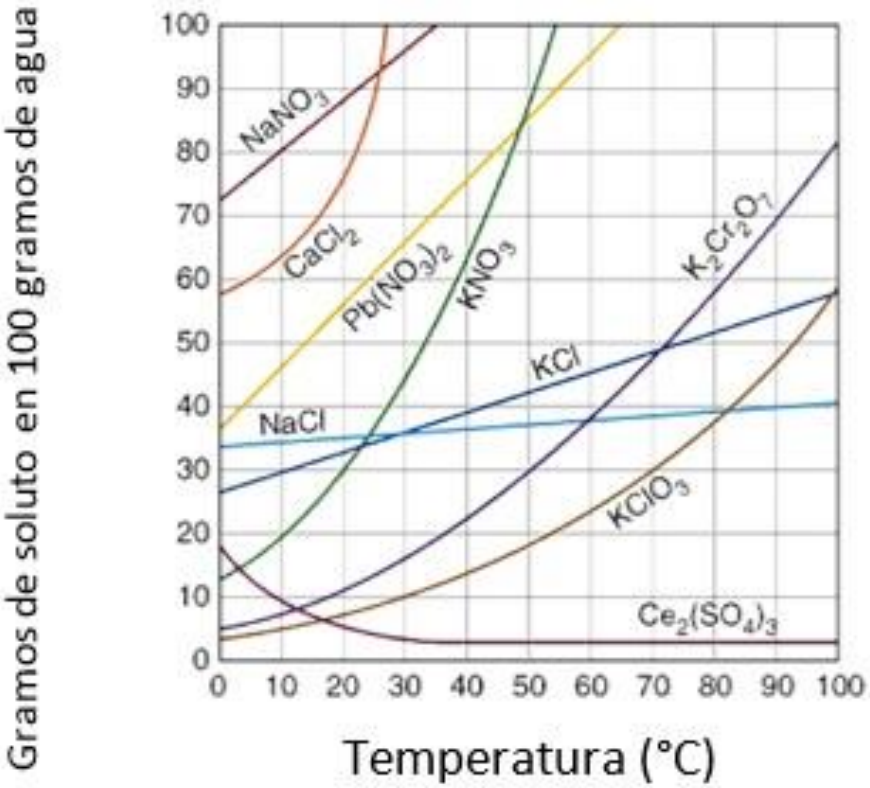
Tubo #	Masa KNO_3(s) (g)	Masa H_2O (g)	C (g KNO_3/100 g agua)	Observación a TA luego de preparar la mezcla	T de obtención de solución homogénea	Método de enfriamiento	Observación a TA luego de enfriar
1	0,5	3 mL					
2	1,5	3 mL					
3	2,5	3 mL					
4	3	3 mL					
5	4	3 mL					
6	5	3 mL					

Considerar para el análisis las curvas vi

Tubo #	Masa KNO_3(s) (g)	Masa H_2O (g)	C (g KNO_3/100 g agua)	Observación a TA luego de preparar la mezcla	T de obtención de solución homogénea	Método de enfriamiento	Observación a TA luego de enfriar
1	0,5	3 mL					
2	1,5	3 mL					
3	2,5	3 mL					
4	3	3 mL					
5	4	3 mL					
6	5	3 mL					

Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 2. Obtención de monocristales de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ por método de semilla



El tipo de curva de solubilidad determina el tipo de crecimiento cristalino a probar en solución

$KClO_3$
Enfriar solución sobresaturada

NaCl
Evaporación solvente

Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

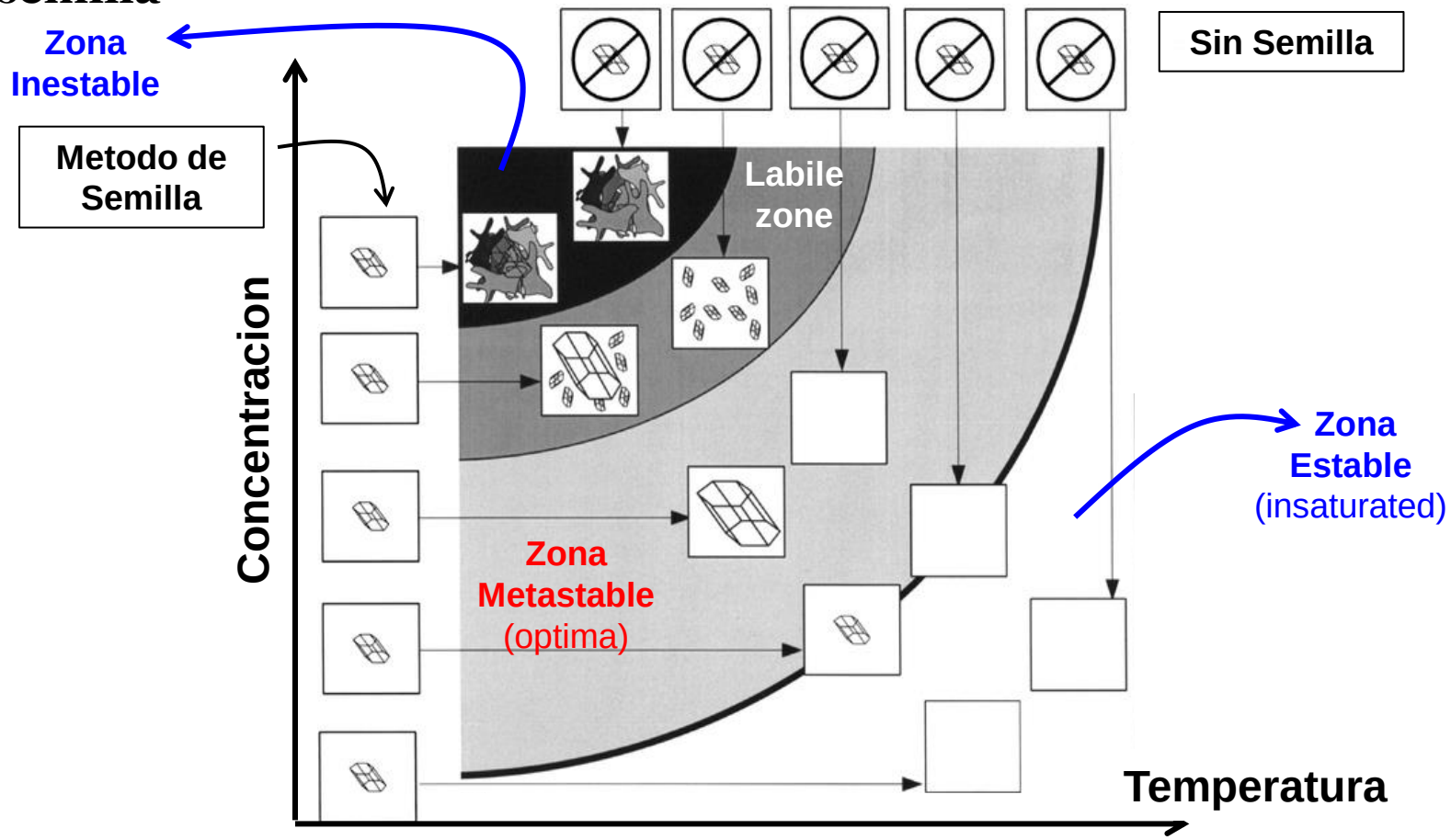
PARTE 2. Obtención de monocristales de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ por método de semilla

$CuSO_4$

$CuSO_4 \cdot 5H_2O$

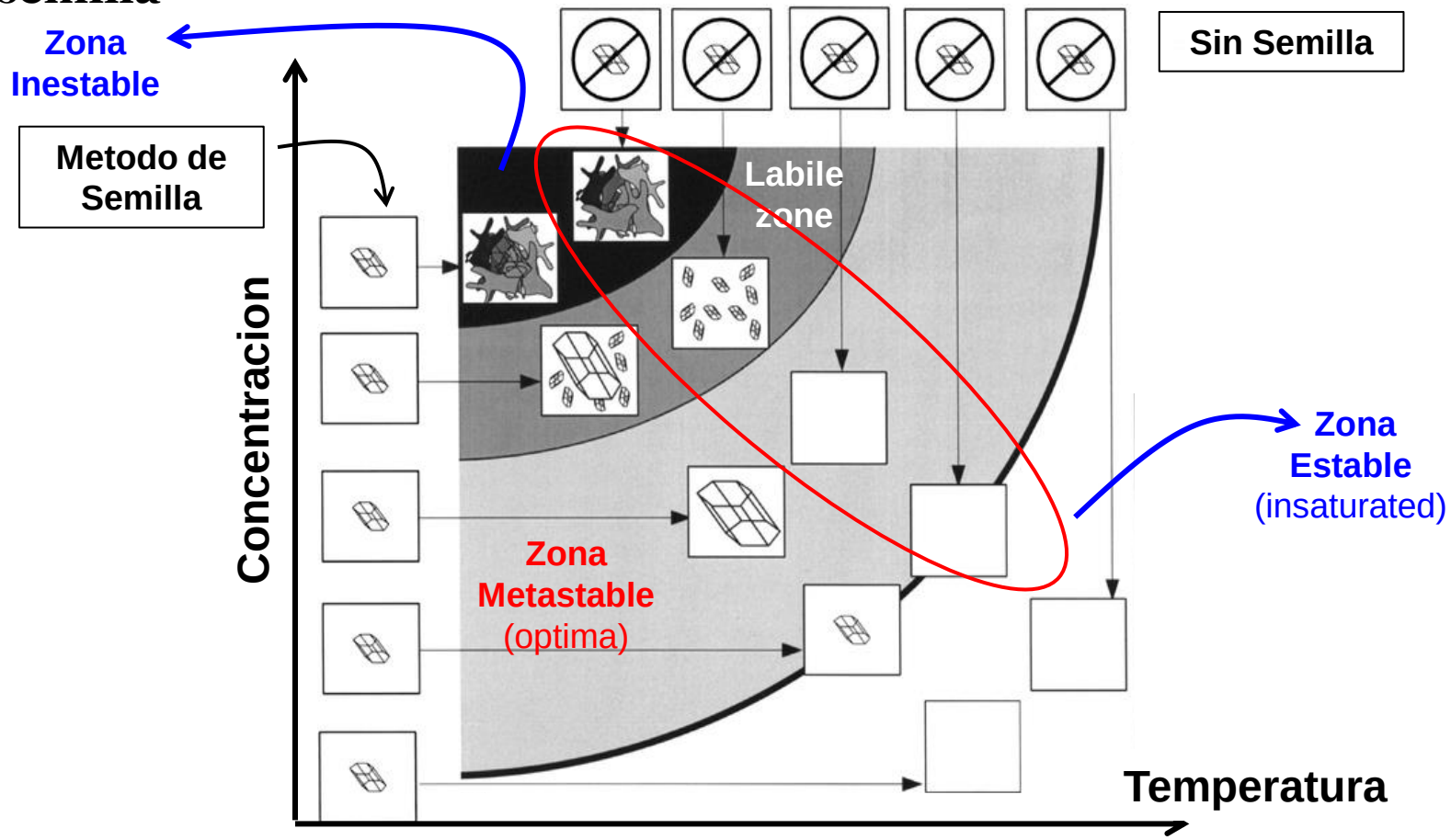
Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 2. Obtención de monocristales de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ por método de semilla



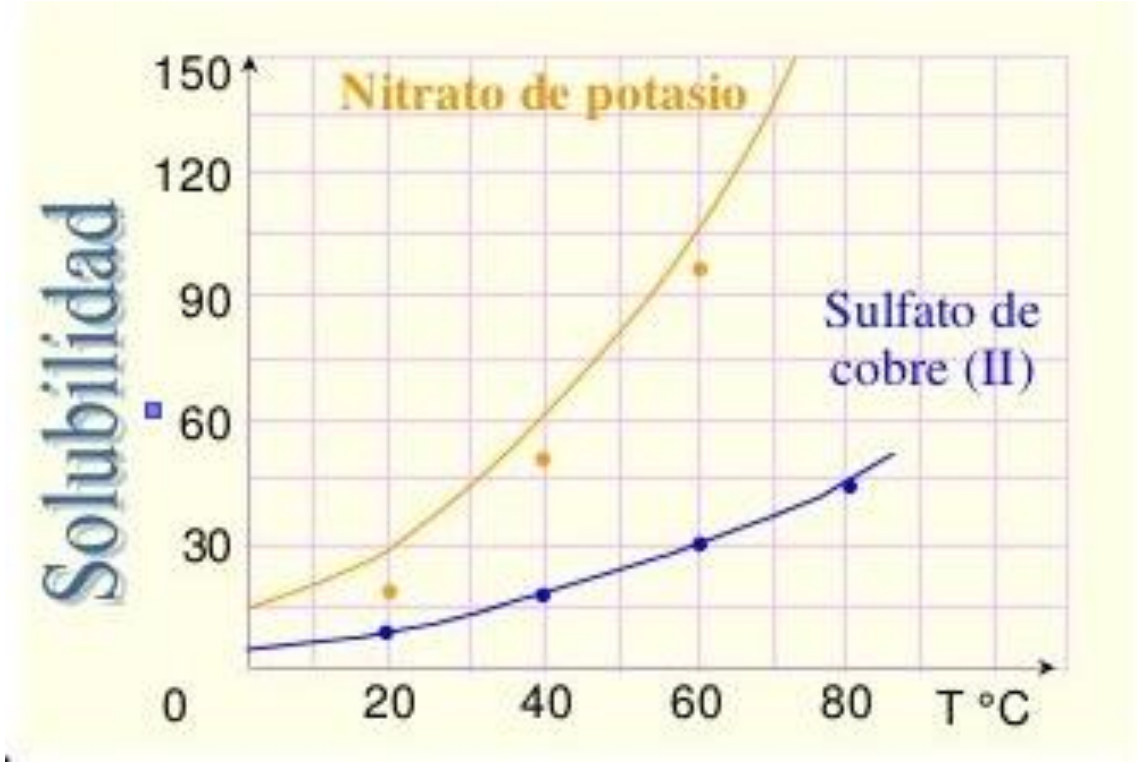
Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 2. Obtención de monocristales de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ por método de semilla



Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 2. Obtención de monocristales de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ por método de semilla



A 25 °C la solubilidad es 25 gr/100 m

↓

Se calcula la sobresaturacion deseada a esa temperatura p.ej. 10% → 27.5 gr/100 ml

↓

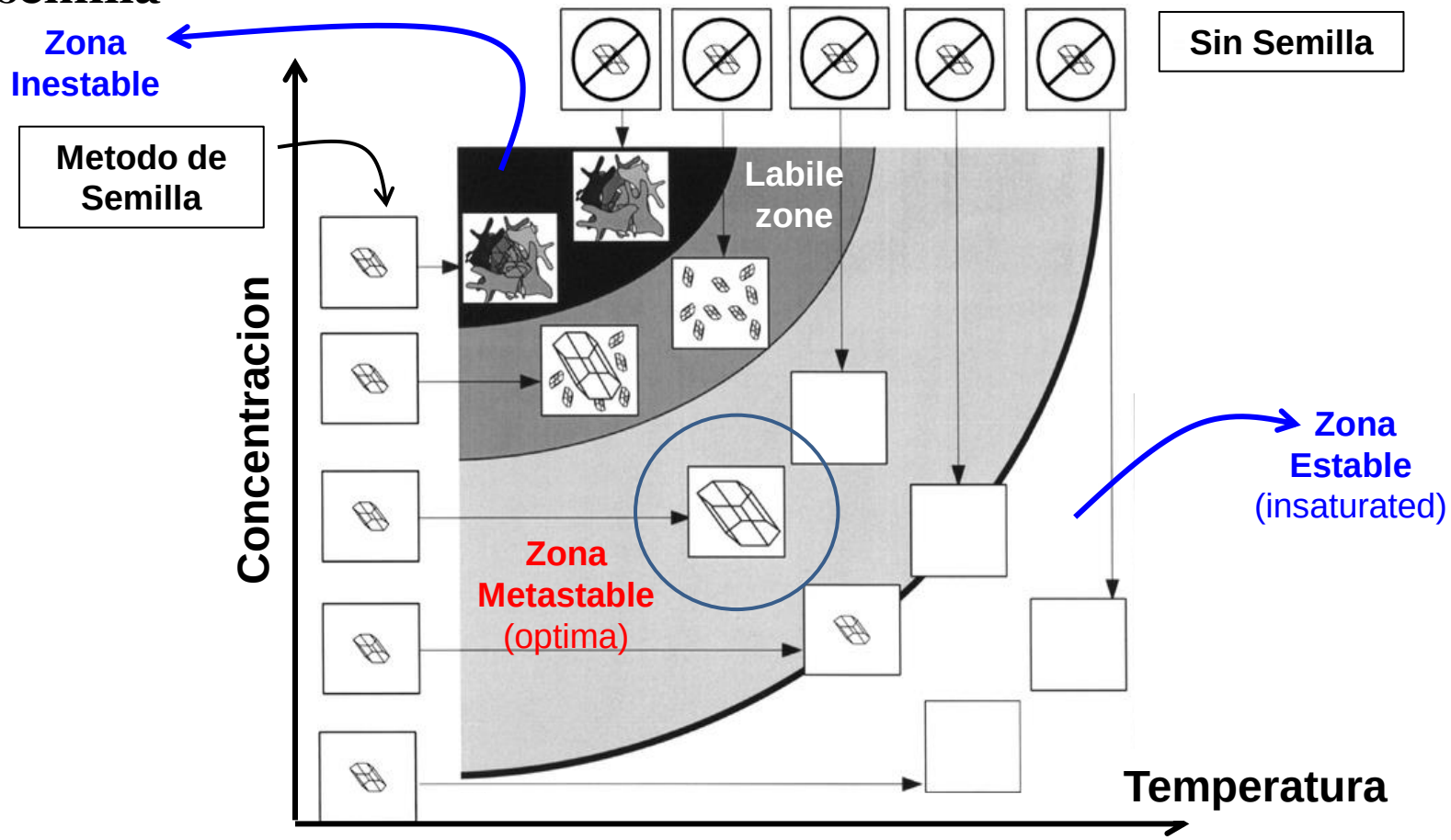
Se prepara la solución y se calienta para su completa disolución

↓

Se deja evolucionar nuevamente a temperatura ambiente

Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 2. Obtención de monocristales de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ por método de semilla



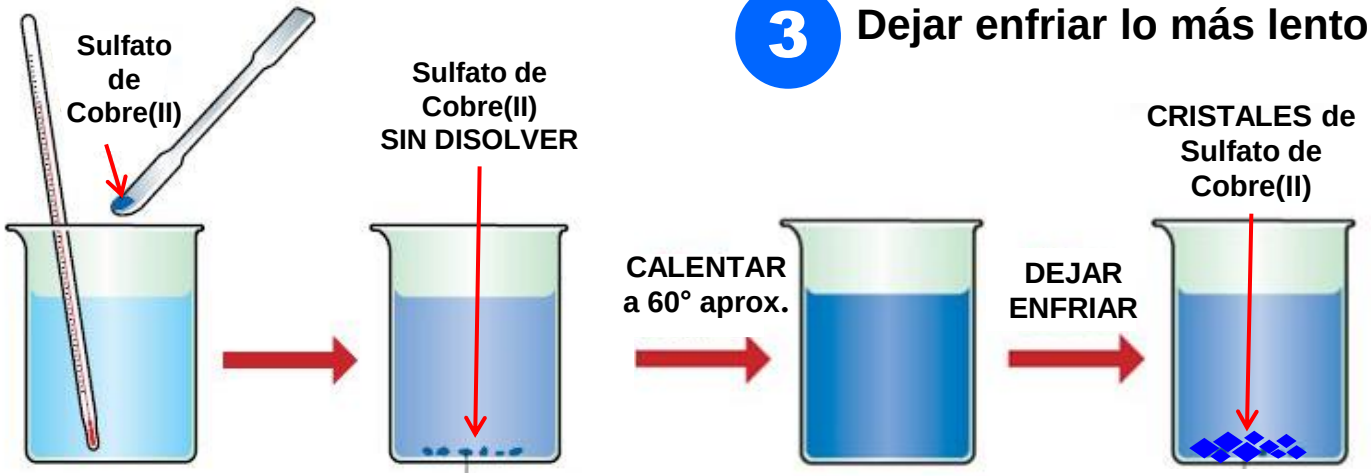
Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

Una técnica muy exitosa para obtener **MONOCRISTALES** es la que utiliza una "semilla" (cristal pequeño que servirá de "molde" para el crecimiento del cristal de mayor tamaño).

1 **Preparar una solución sobre-sobresaturada de SULFATO de COBRE a temperatura ambiente**

2 **Calentar la solución a 60° aproximadamente, hasta lograr que todo el sólido esté disuelto**

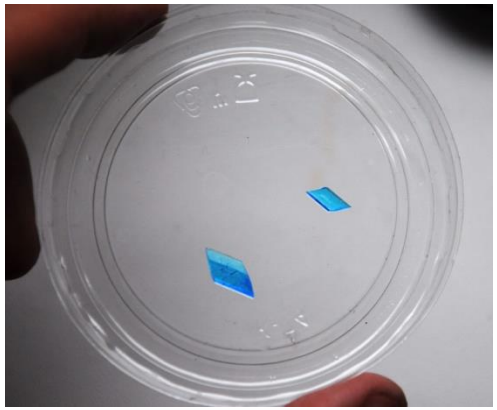
3 **Dejar enfriar lo más lento posible**



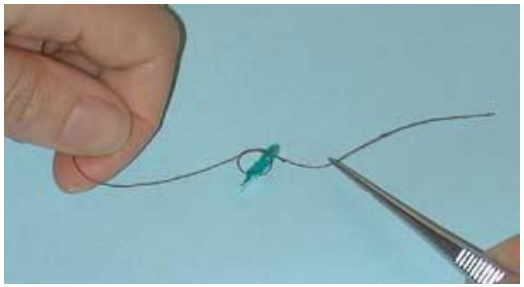
4 **Con cuidado, retirar los CRISTALES obtenidos**

Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

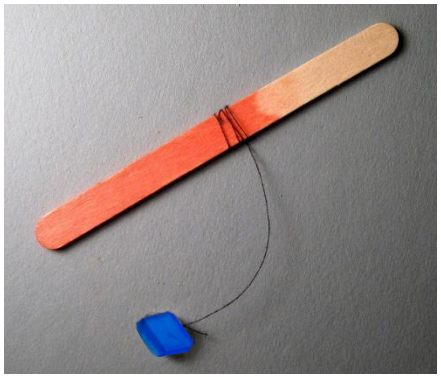
5 Elegir los CRISTALES más perfectos



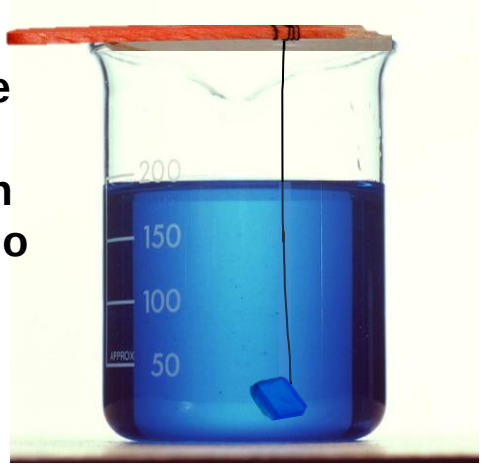
6 Con mucho cuidado sujetar el CRISTAL ELEGIDO (“semilla”) con un hilo o tanza. Se lo puede atar o pegar con un adhesivo adecuado.



7 Sujetar el hilo con el CRISTAL en una varilla y preparar una solución como se describe en los pasos 1 y 2

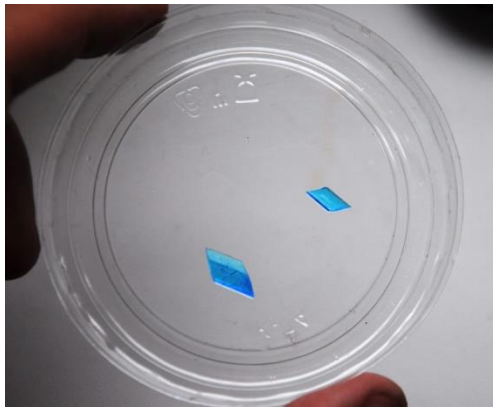


8 Colocar la varilla en la parte superior del vaso y sumergir el hilo con el CRISTAL en la solución.
Dejar que el sistema se enfríe lentamente. El solvente también se irá evaporando lentamente, favoreciendo el crecimiento del CRISTAL

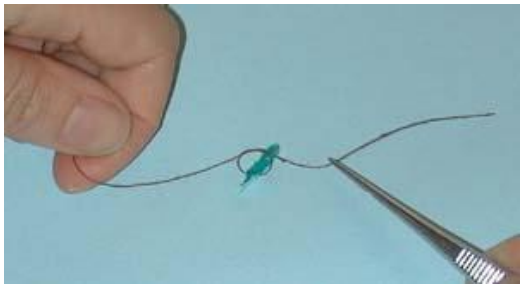


Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

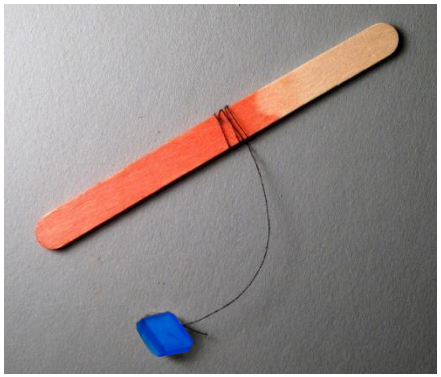
5 Elegir los CRISTALES más perfectos



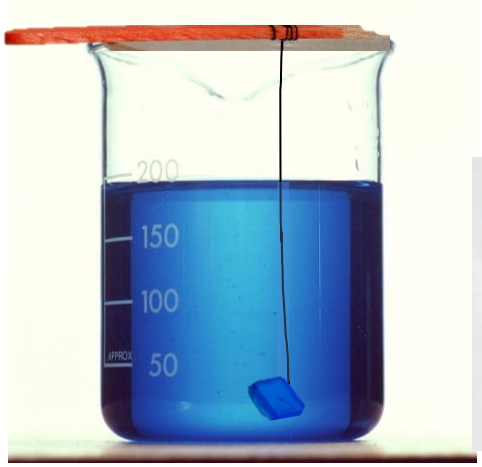
6 Con mucho cuidado sujetar el CRISTAL ELEGIDO (“semilla”) con un hilo o tanza. Se lo puede atar o pegar con un adhesivo adecuado.



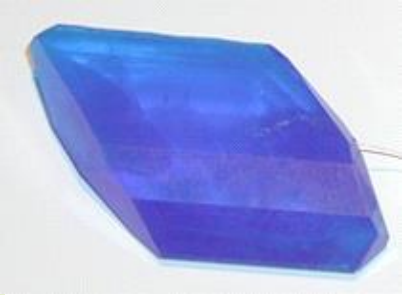
7 Sujetar el hilo con el CRISTAL en una varilla y preparar una solución como se describe en los pasos 1 y 2



8

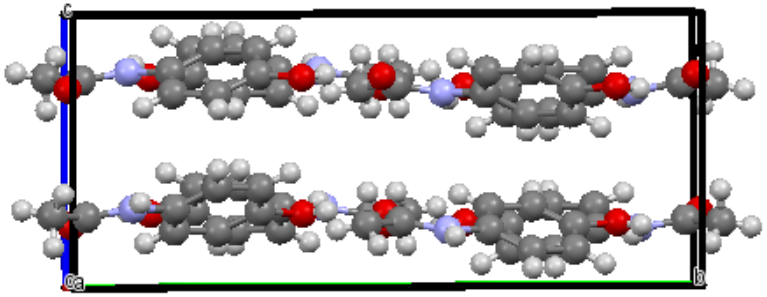


9 El resultado: hermosos MONOCRISTALES de SULFATO de COBRE

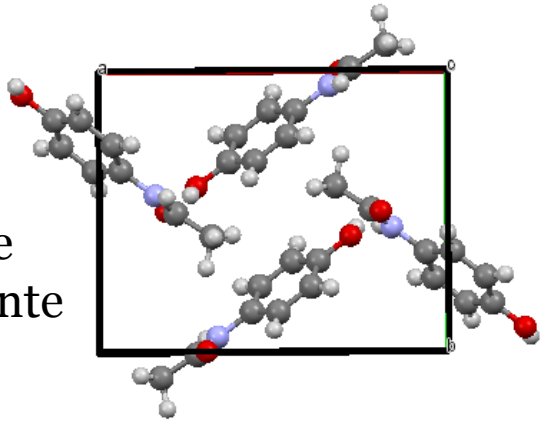


Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 3. Crecimiento de cristales de polimorfos de acetaminofen



Polimorfo II
Ortorrómbico



Polimorfo I
Monoclínico
Termodinámicamente estable
Es el que se usa comercialmente

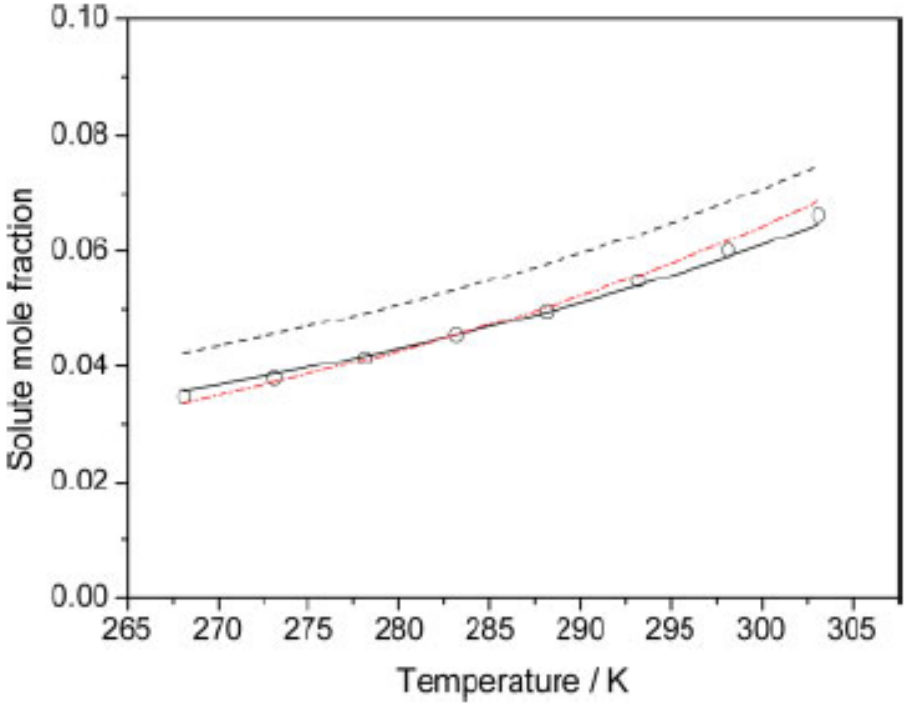
Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 3. Crecimiento de cristales de polimorfos de acetaminofen

- **Polimorfo Monoclínico**
- **Polimorfo Ortorrombico – Semillas**
- **Polimorfo Ortorrombico – Monocristales**
- **Polimorfo Ortorrombico – Policristales y amorfo**

Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 3. Crecimiento de cristales de polimorfos de acetaminofen



Curva de solubilidad paracetamol en etanol

Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 3. Crecimiento de cristales de polimorfos de acetaminofen

Polimorfo Monoclínico

- Disuelva 15 mg en un ml en agua, caliente suavemente hasta total disolución. Deje reposar hasta la próxima clase.
  Dato: 1.3 gr/100 ml a 22 °C

- Disuelva 80 mg en 0.5 ml en etanol, caliente suavemente hasta total disolución. Deje reposar hasta la próxima clase en un recipiente tapado con un pequeño orificio para permitir la evaporación del solvente.
  Concentración: 160 mg/ml → 0.160 gr/ml

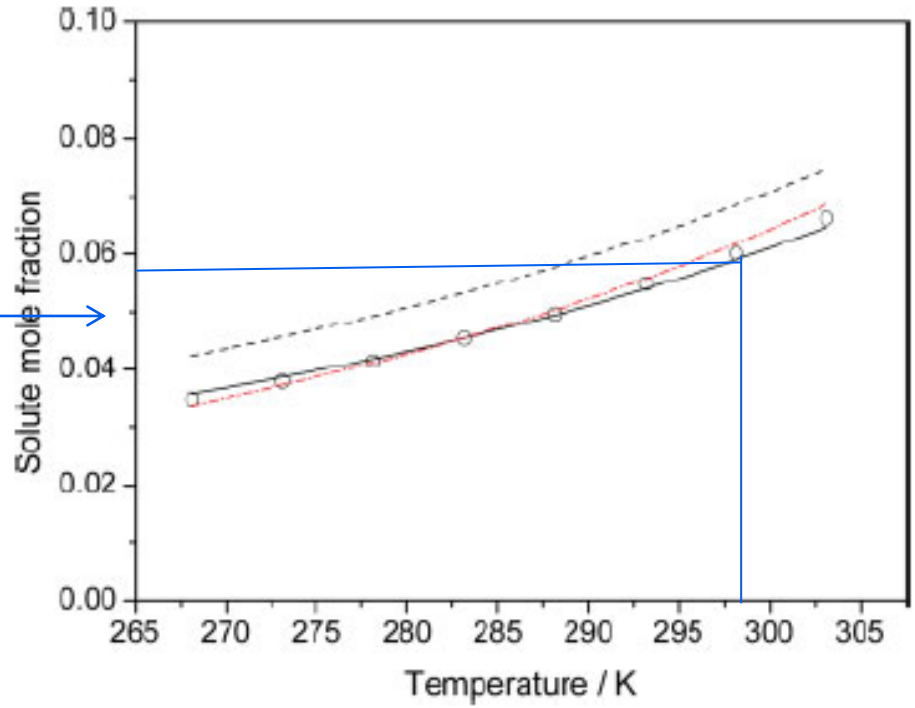
Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 3. Crecimiento de cristales de polimorfos de acetaminofen

Moles soluto

$$\frac{5}{5+95} = 0.05$$

Moles totales



Curva de solubilidad paracetamol en etanol

5 moles paracetamol → 755 gr

95 moles etanol → 5531 ml

0.136 gr/ml
a 22 °C en IMS

Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 3. Crecimiento de cristales de polimorfos de acetaminofen

Polimorfo Ortorrombico – Semillas

Coloque 5 mg del acetaminofén sobre un porta objeto, y caliente hasta fusión (180 °C). Luego, colocarlo sobre un bloque de aluminio para favorecer el enfriamiento rápido hasta temperatura ambiente. Luego colóquelo en la lupa y observe la formación del polimorfo ortorrómbico.

Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 3. Crecimiento de cristales de polimorfos de acetaminofen

Polimorfo Ortorrombico – Monocristales

Calentar una gota de alcohol bencílico (alrededor de 1 ml) en un portaobjetos de microscopio a aproximadamente 50 °C y añadir paracetamol hasta que no se disuelva más. Luego la gota se calienta hasta aproximadamente 80 °C para asegurar la disolución completa del paracetamol. El portaobjetos se enfría rápidamente, para lograr una solución sobresaturada, colocándolo en un bloque de aluminio preenfriado a 0 °C en hielo. La gota enfriada se debe sembrar con algunos microgramos de la forma II (preparada a partir del fundido recristalizado - semilla) y se deja sin cubrir. El portaobjetos del microscopio se mantiene a 0 °C, examinándolo periódicamente, utilizando el microscopio óptico, para controlar el crecimiento de cristales en forma de aguja II. Después de aproximadamente 15 minutos, los cristales más grandes (entre 100 y 200 m de longitud) se aíslan de la gota usando una aguja de acero y **se secan con un trozo de papel de filtro**.

Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

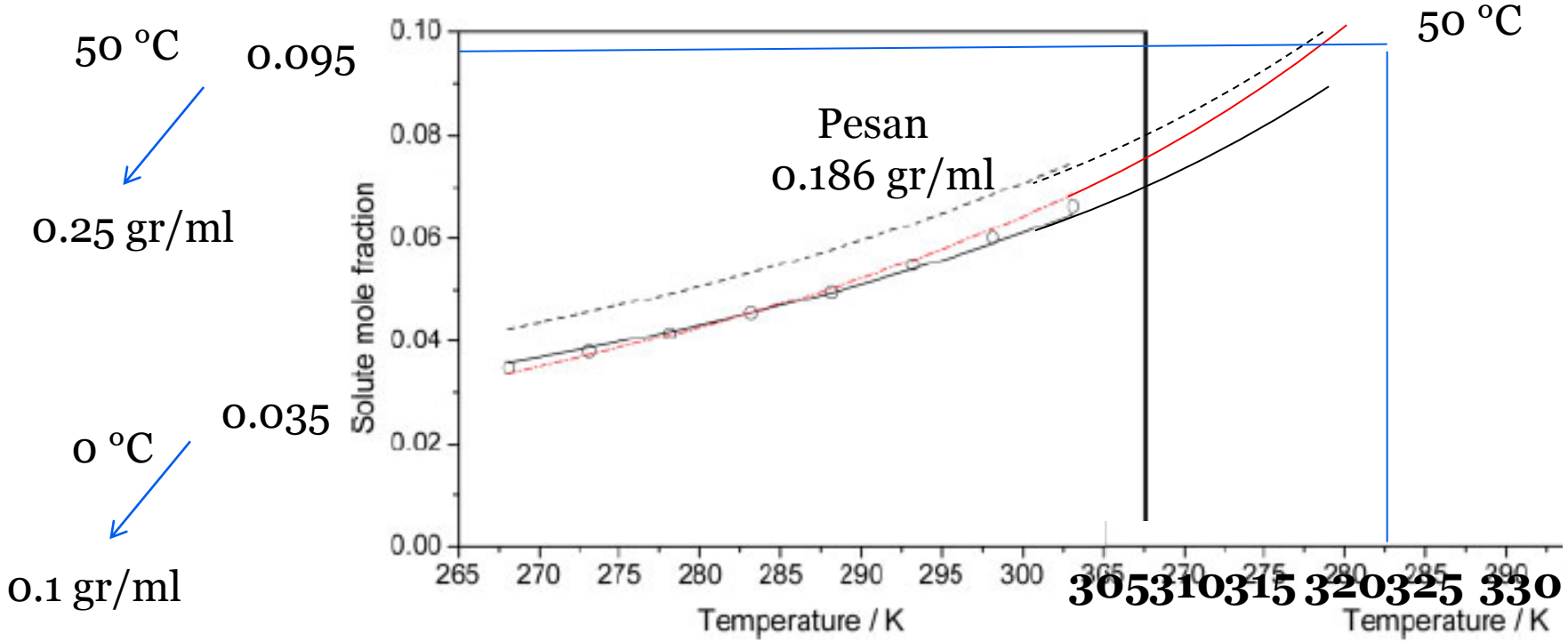
PARTE 3. Crecimiento de cristales de polimorfos de acetaminofen

Polimorfo Ortorrombico – Policristales y amorfo

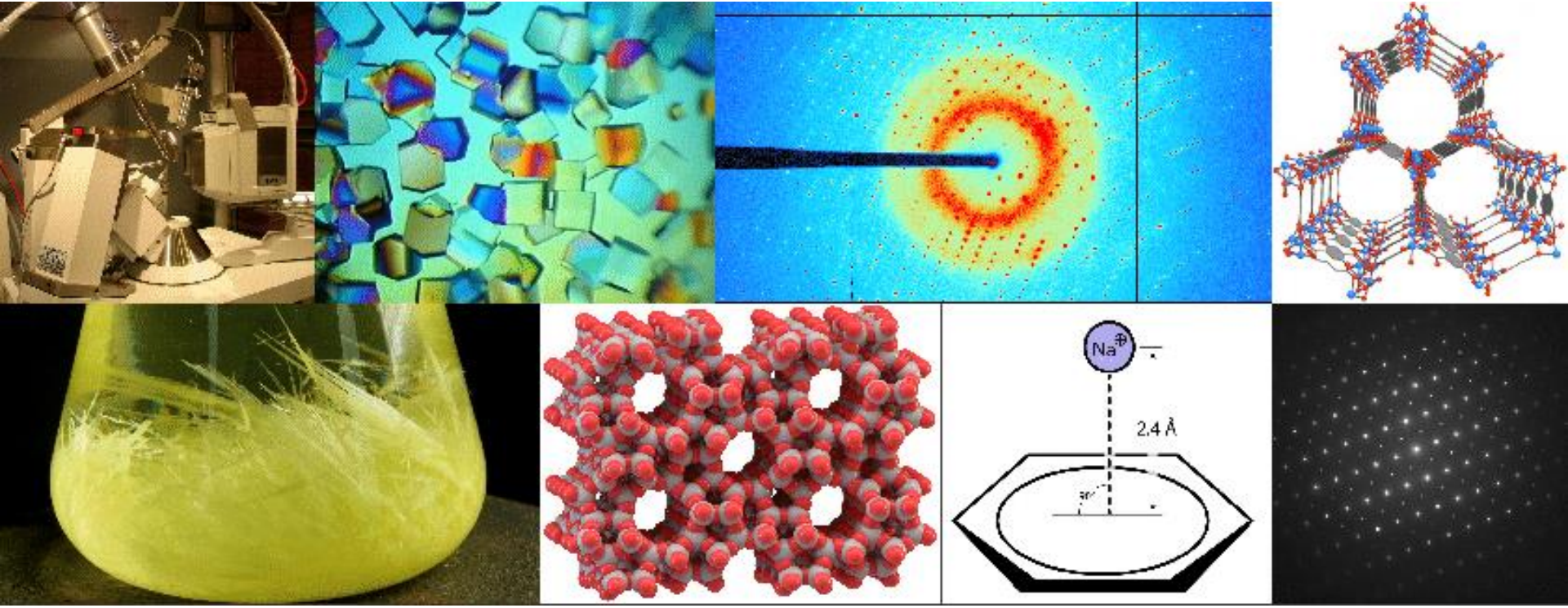
- Coloque 186 mg de acetaminofén en 1 ml de IMS, y caliente hasta disolución completa (unos 50 °C).
- Coloque la solución en un baño hielo a 0 °C durante 10 minutos. Luego, incorpore unas pequeñas cantidades de las **semillas del polimorfo II** obtenidas previamente.
- La solución sembrada se deja en reposo a 0 °C, con mezcla ocasional suave. La precipitación y el crecimiento de los cristales de la forma II ocurren rápidamente (generalmente dentro de los 10 min de la siembra).
- Después de 15-20 minutos de la siembra, los cristales precipitados de la forma II deben ser retirados de las aguas madres. Para ello, centrifugar 5 minutos, quitar el sobre nadante y secar bajo suave corriente de nitrógeno.

Trabajo Práctico: Cristalización y Crecimiento Cristalino

PARTE 3. Crecimiento de cristales de polimorfos de acetaminofen



Curva de solubilidad paracetamol en etanol

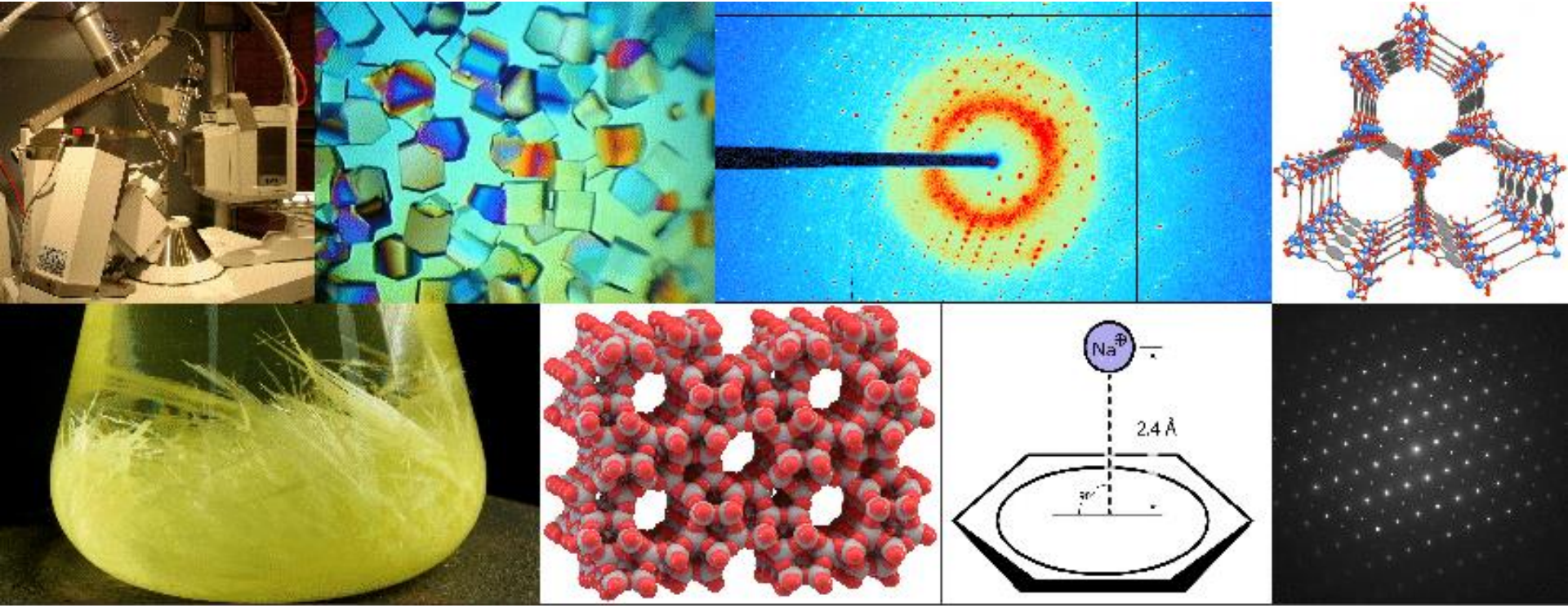


Programa de Actualización| ANUAL| 2018

ACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y ANÁL PROPIEDADES DE SÓLIDOS CRISTALIN MORFOS, SOLVATOS, COCRISTALES Y S

Florencia Di Salvo | Sebastián Suárez

Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, FCEN, UBA



Programa de Actualización| Marzo - Abril| 2018

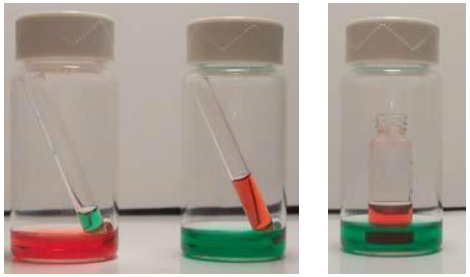
MICROSCOPÍA DE POLARIZACIÓN SELECCIÓN Y MANIPULACIÓN DE CRISTALES

Florencia Di Salvo | Sebastián Suárez

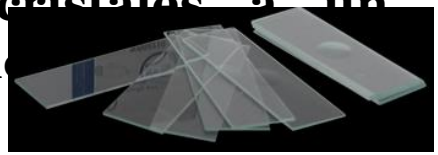
Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, FCEN, UBA

OBTENCIÓN DE MUESTRAS CRISTALINAS

- **En general el material cristalino (monocristales) se obtienen por la aplicación de algún proceso de cristalización (ver clases III y V).**



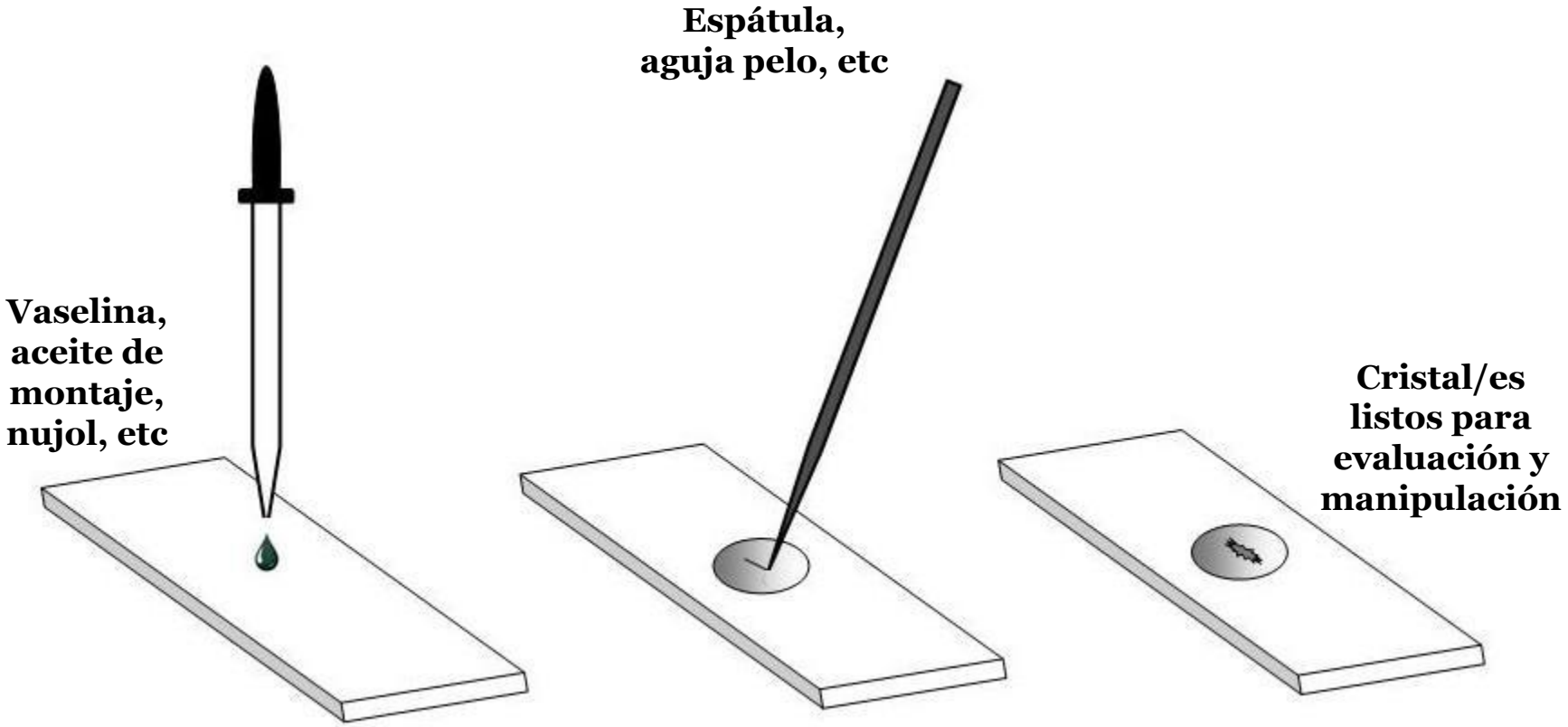
- **Una vez, obtenido, evaluar cuál es la mejor manera de transportar los cristales a un recipiente apto para visualizarlo utilizando lupa.**



- **Tener en cuenta lo siguiente:**
  - **T a la cual los cristales fueron obtenidos**
  - **Sensibilidad del material (T, condiciones ambientes, etc.)**
  - **Ciertos cristales que al removerlos de sus aguas madres, pierden solvente de cristalización y con ello pierden sus propiedades cristalinas.**

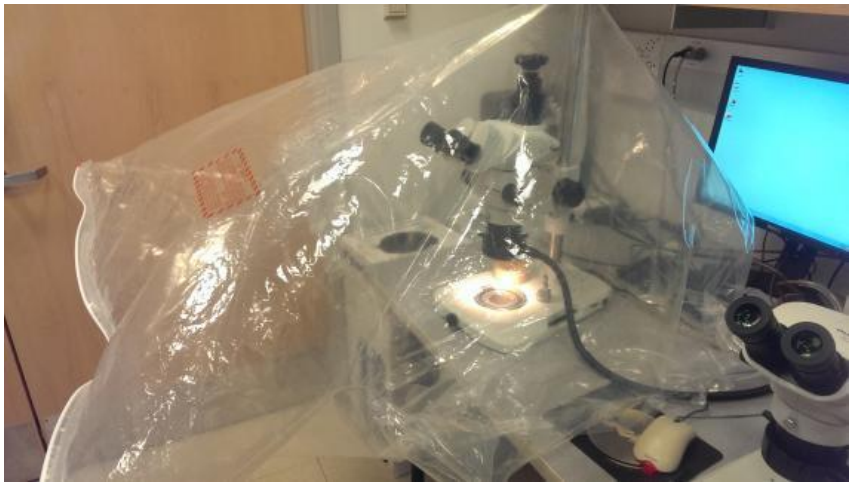
ANALISIS DE MUESTRAS CRISTALINAS

- **Traspaso de los cristales desde la solución al porta o placa de petri para evaluación y montaje.**



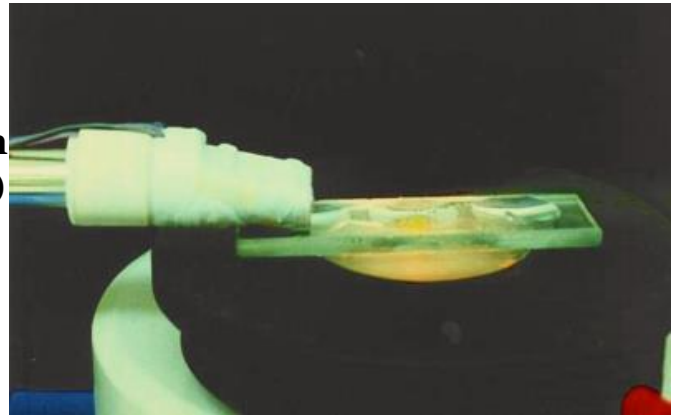
ANALISIS DE MUESTRAS CRISTALINAS

- **Formas de trabajo con cristales sensibles o que pierden sus propiedades al perder solvente**



https://xray.uchicago.edu/page/microscopes

Corriente N_2(g) fría



Platina microscopio y cristal en porta

Capilares para DRX

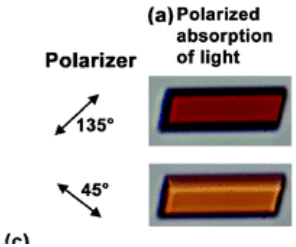
ANALISIS DE MUESTRAS CRISTALINAS

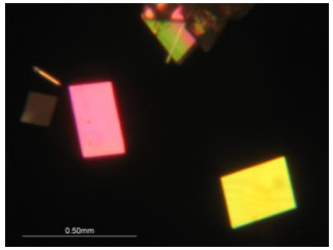
Un cristal es UN MONOCRITAL cuando…

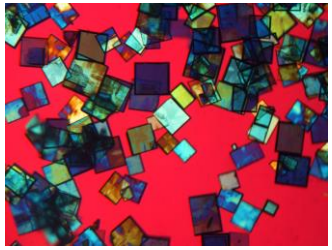
La red cristalina está bien definida y mantiene unidades de repetición en las 3 dimenciones (a esta altura ya lo vimos varias veces…)

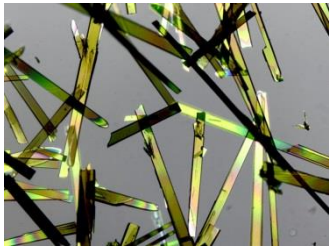
Sus propiedades son:

- **Extinguen la luz polarizada mediante la rotación**

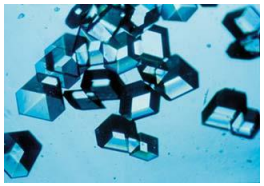


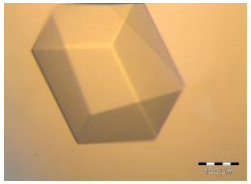


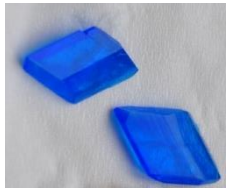


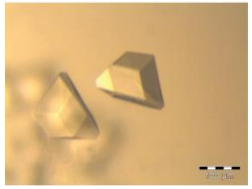


- **Son traslúcidos (por más que presenten color)**
- **Pueden brillar. Hay ausencias de fracturas o defectos**
- **Presentan formas regulares, fases claras, bordes y vértices definidos.**









ANALISIS DE MUESTRAS CRISTALINAS

Un cristal NO ES UN MONOCRITAL cuando…

Hay ausencia de unidades de repetición en 3 dimenciones

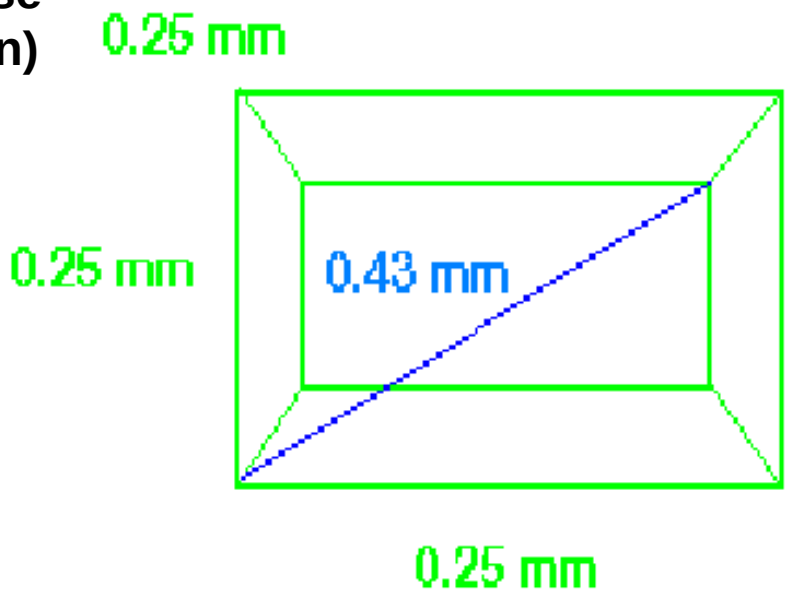
Algunas de las propiedades y caracter;isticas de las muestras que no son monocristales son:

- **Observación de dos o más patrones de extinción mediante la rotación de la luz polarizada**
- **Una vez que se realiza el tratamiento de datos, relaciones de simetría entre dos o mas redes definidas.**

ANALISIS DE MUESTRAS CRISTALINAS

Tamaño de monocristales "estándar" para estudiar por DRX de monocristal

- **Tamaño debería ser: 0,25 x 0,25 x 0,25 mm de lado para un cristal perfectamente simétrico**
- **Diagonal ~ 0,43 mm**
- **Cristales más pequeños pueden analizarse igual**
- **Cristales más grandes pueden cortarse (ver luego elementos de manipulación)**



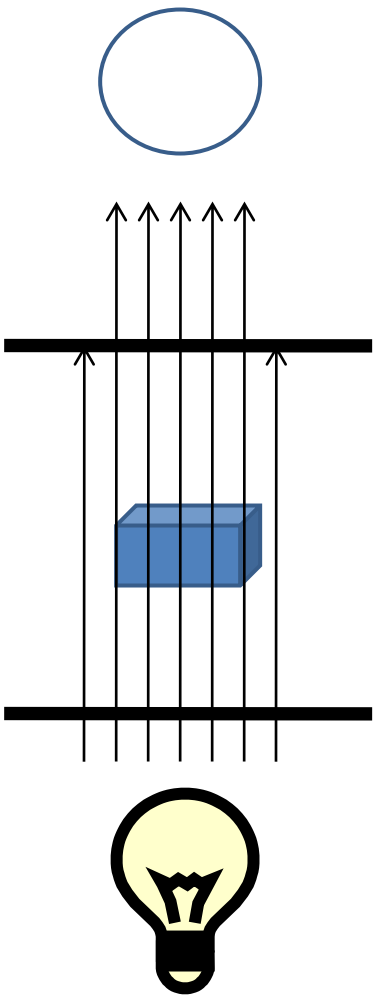
EVALUACIÓN DE MONOCRISTALES

- Clasificar el material cristalino
- Observar cualidades (aspecto y tipo de muestra cristalina)
- Analizar las propiedades discutidas
- Estimar tamaño (no hace falta luz polarizada)

LUPA de POLARIZACION
- posibilidad de tener “luz fría“
- distancia apropiada para manipulación

MICROSCOPIO de POLARIZACION
- No sirve para manipulación y montaje, solo para analisis de muestras cristalinas

MICROSCOPIA DE POLARIZACIÓN



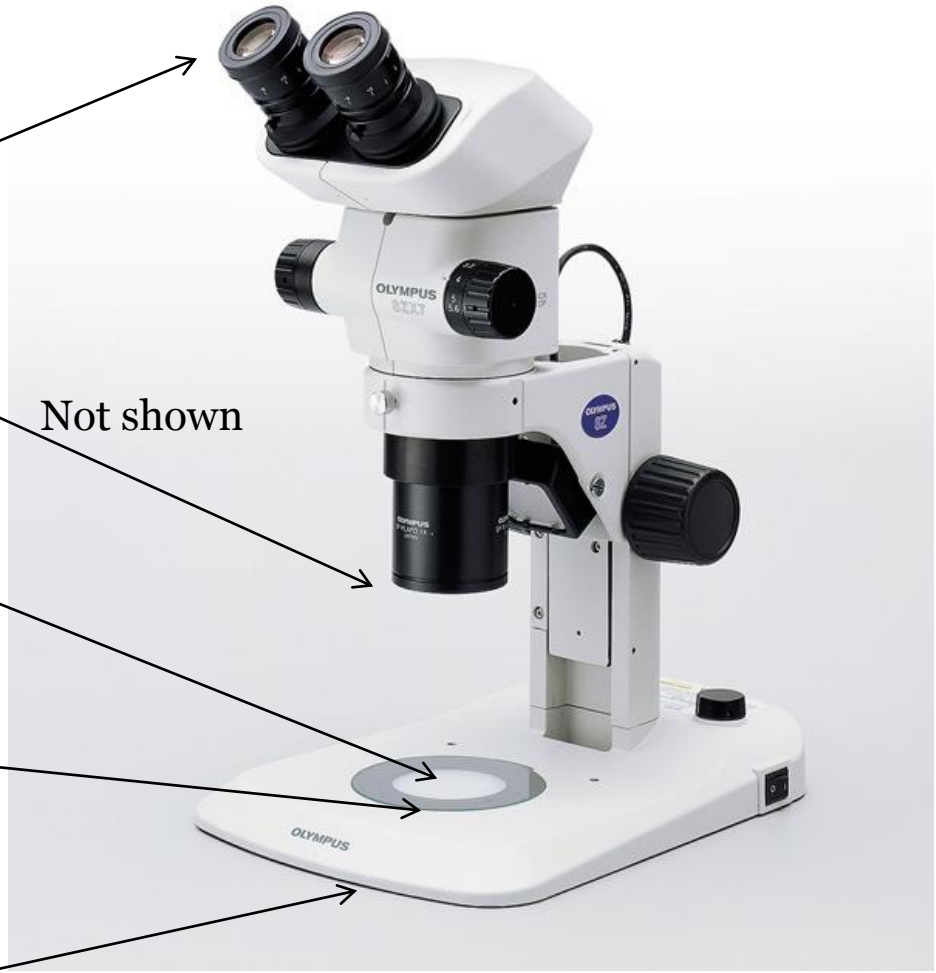
Ocular/ Cámara

Analizador

Muestra

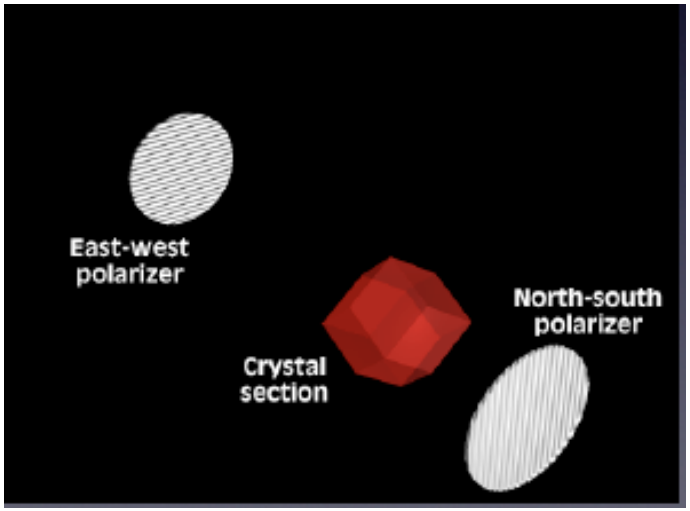
Polarizador

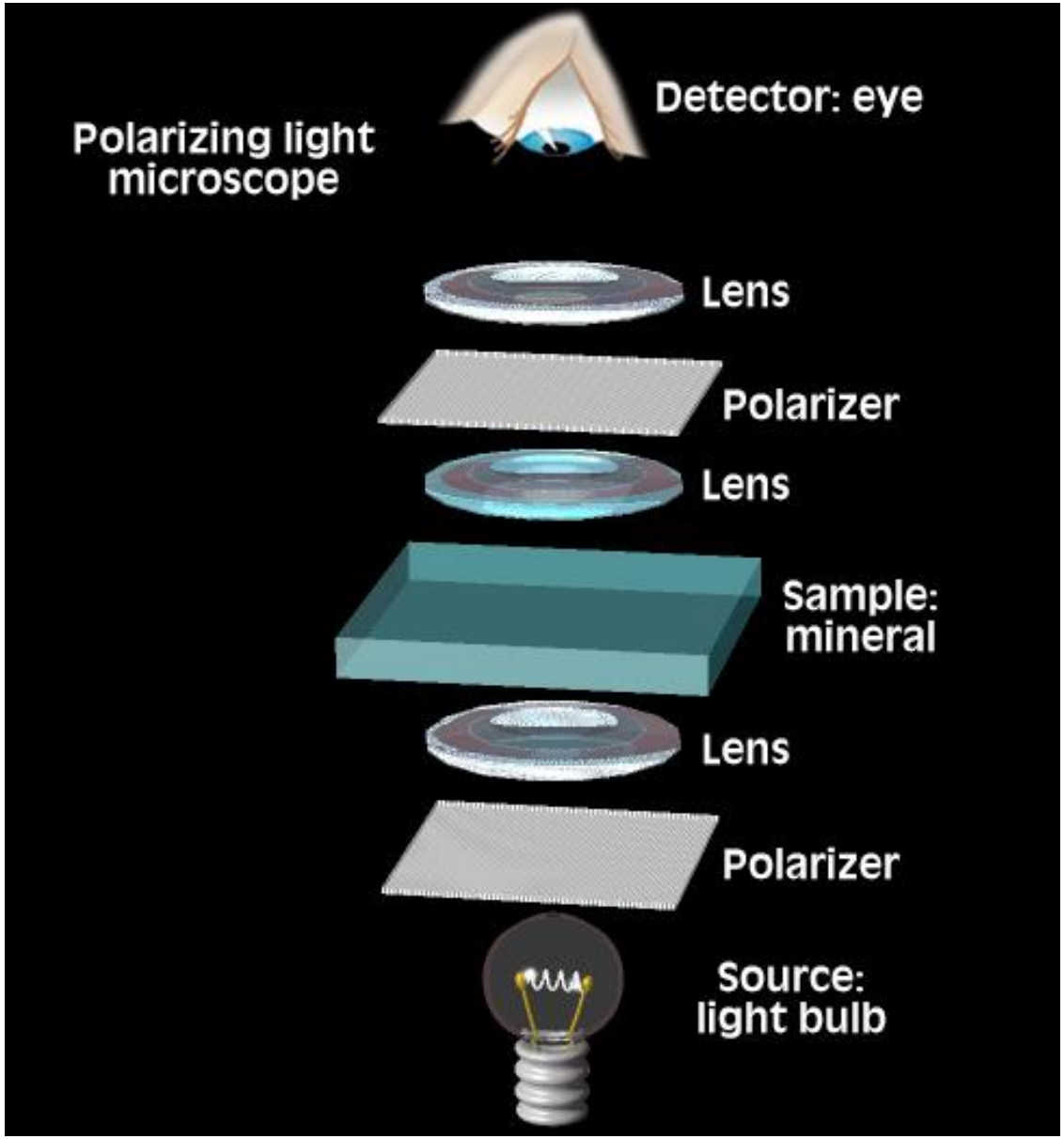
Fuente de luz



MICROSCOPIA DE POLARIZACIÓN

Polarizadores: Son dispositivos ópticos que permiten convertir la luz normal (no-polarizada) en luz con un estado de polarización único

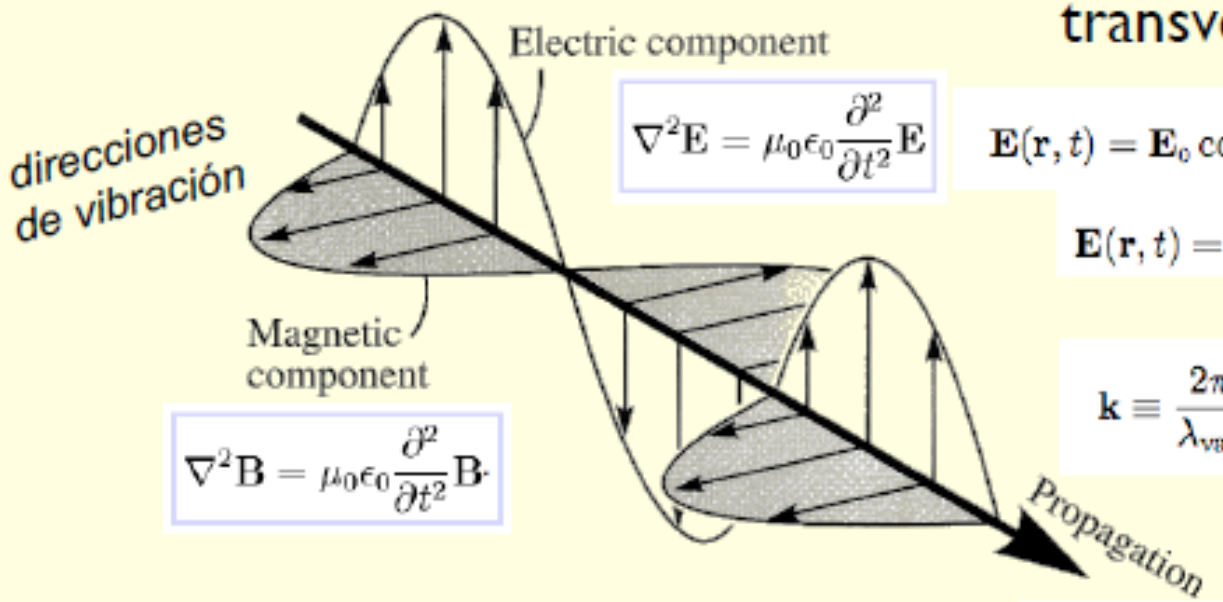




MICROSCOPIA DE POLARIZACIÓN

Componentes de la radiación electromagnética

Ondas transversales



$$\nabla^2 \mathbf{E} = \mu_0 \epsilon_0 \frac{\partial^2}{\partial t^2} \mathbf{E}$$

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}, t) = \mathbf{E}_0 \cos(\mathbf{k} \cdot \mathbf{r} - \omega t + \phi)$$

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}, t) = \mathbf{E}_0 e^{i(\mathbf{k} \cdot \mathbf{r} - \omega t)}$$

$$\mathbf{k} \equiv \frac{2\pi}{\lambda_{\text{vac}}} \hat{\mathbf{u}}$$

$$\nabla^2 \mathbf{B} = \mu_0 \epsilon_0 \frac{\partial^2}{\partial t^2} \mathbf{B}.$$

$$c = \frac{1}{\sqrt{\varepsilon_0 \mu_0}}$$

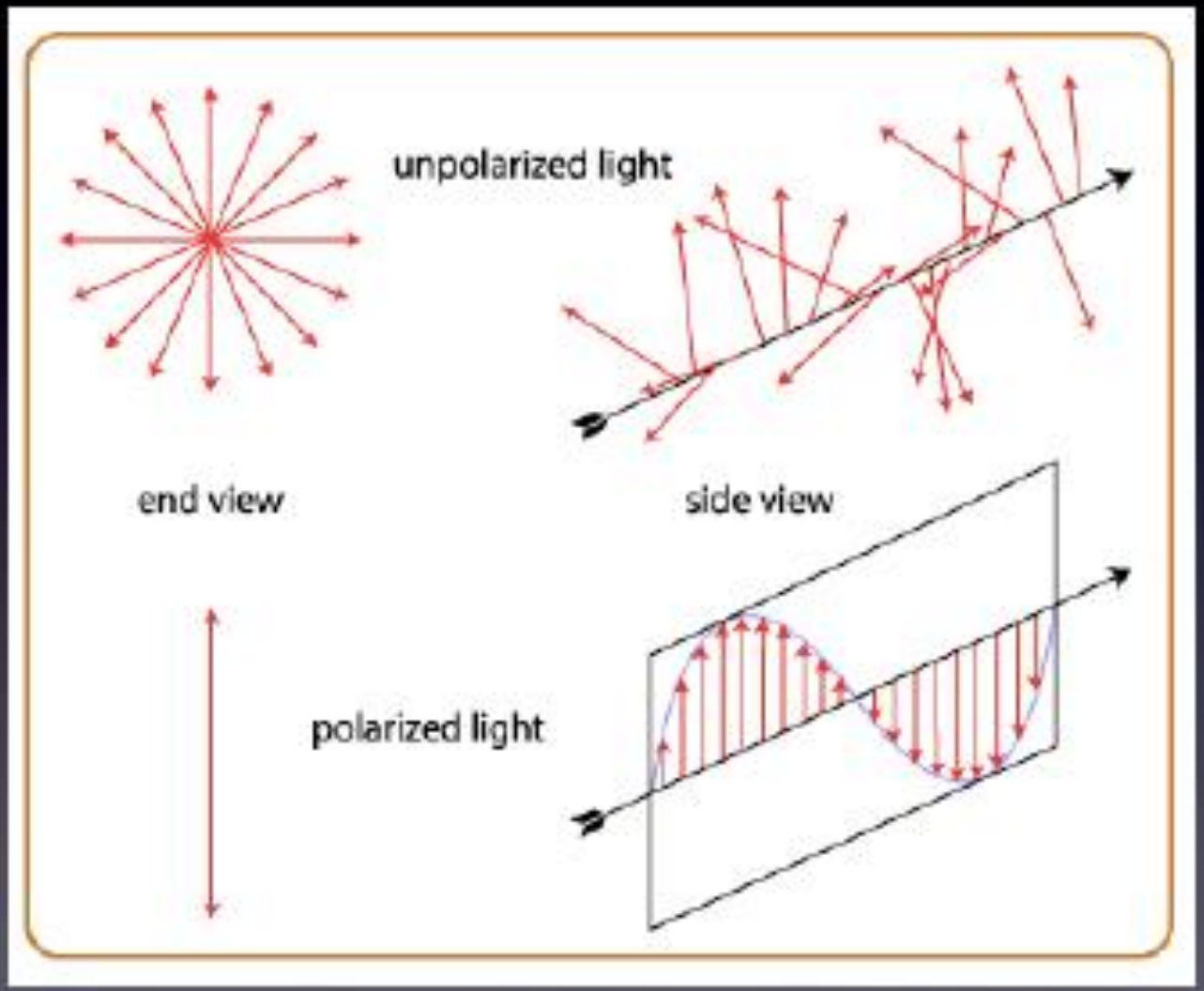
ε_0 = electric permittivity

μ_0 = magnetic permeability

$$\mathbf{S} = \mathbf{E} \times \mathbf{H} = \frac{1}{\mu_0} \mathbf{E} \times \mathbf{B},$$

Vector de Poynting (flujo de energía)

MICROSCOPIA DE POLARIZACIÓN

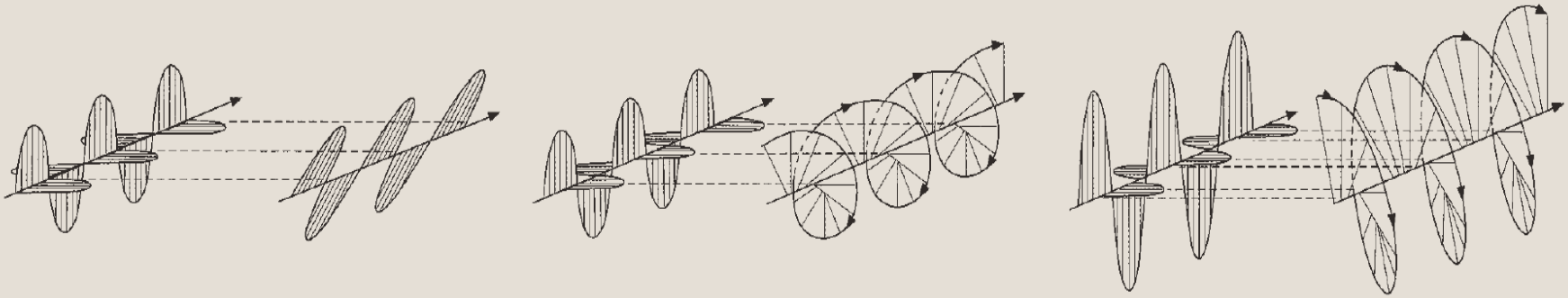


la luz vibra en todas direcciones (NO POLARIZADA)

la luz vibra sólo en ciertas direcciones (POLARIZADA)

MICROSCOPIA DE POLARIZACIÓN

δ= Fase (DESFASEAJE ENTRE ONDAS)



δ = 0° or 180°

a. linearly polarized light

δ = 90°

b. circularly polarized light

0° <δ<180 °,δ ≠90°

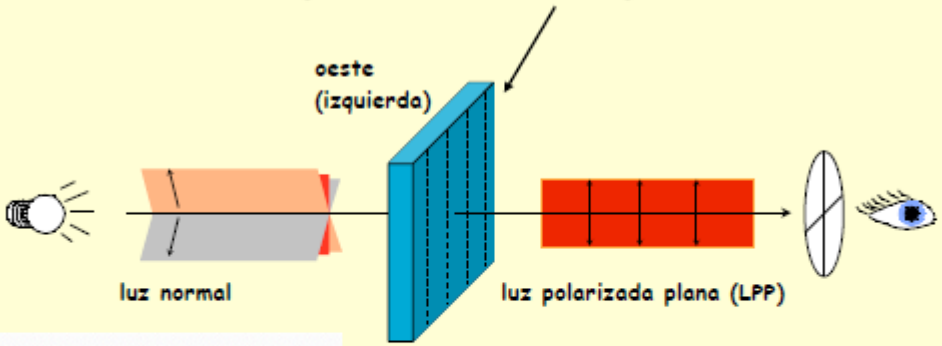
c. elliptically polarized light

Each figure on the left-hand side shows decomposition of each polarized light into two mutual perpendicular linearly polarized light.

http://www.olympusamerica.com/files/seg_polar_basic_theory.p

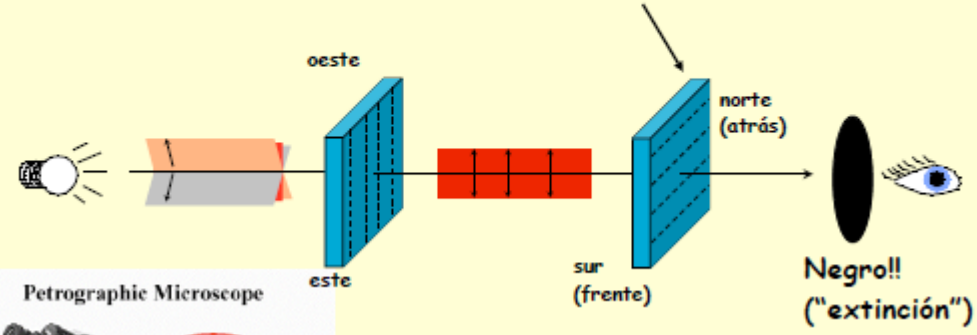
MICROSCOPIA DE POLARIZACIÓN

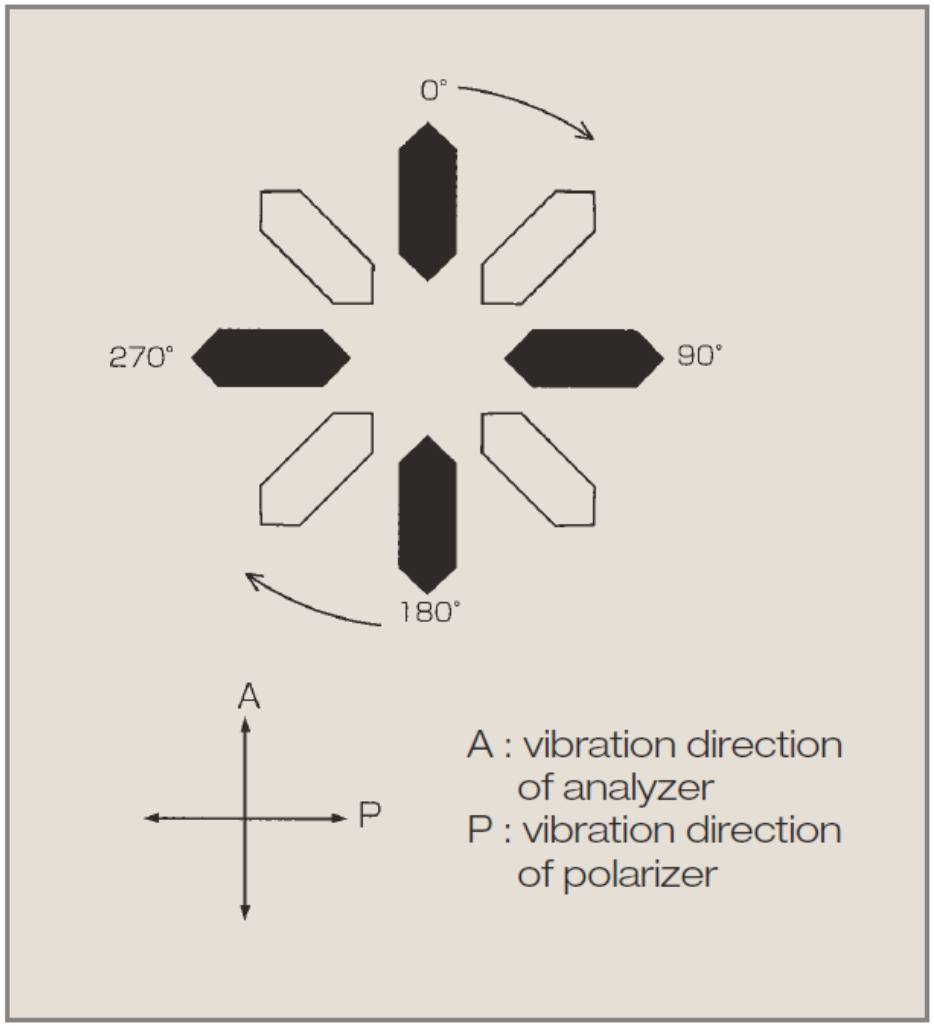
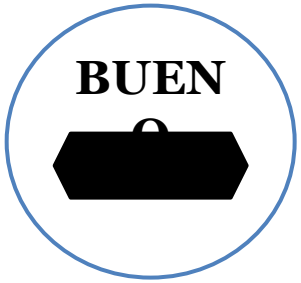
1) Cuando la luz normal pasa a través del **polarizador inferior (POLARIZADOR; EW)**



Sólo la componente EW de la luz pasa a tarvés del polarizador, por ende? la **intensidad de la luz disminuye**

2) Ahora insertamos el **polarizador superior (ANALIZADOR; NS)**



MICROSCOPIA DE POLARIZACIÓN

El uso de luz polarizada permite una evaluación rápida de la calidad de la muestra y desvela la presencia de tweens (maclas). La exploración depende de la birefringencia entre las dos direcciones de vibración permitidas en muchas proyecciones de muchos cristales. La propiedad clave es la indicatriz óptica.