

Estudio estructural, polimórfico y supramolecular del Cloruro de Biperideno por Difracción  
de Rayos X de Polvo (DRX-P)

Autor

Nelson Daniel Pimiento Santos

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Químico

Director

José Antonio Henao Martínez

PhD. Química

Codirector

Robert Antonio Toro Hernández

PhD. Química

Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE)

Escuela de Química

Facultad de Ciencias

Universidad Industrial de Santander

Bucaramanga

2025

**Dedicatoria**

*A mis queridos padres, Martha Isabel y Nelson Mauricio; a mis hermanos, Jesús David y*

*Emanuel Camilo; a mi adorada nona, Adela; y a mis tíos, Graciela y Gonzalo.*

*Los quiero.*

### **Agradecimientos**

A Dios, el principal guía de esta experiencia maravillosa y quien ha dado respuesta a mi vocación.

A mis directores, PhD. José Antonio Henao Martínez y PhD. Robert Antonio Toro Hernández, por brindarme la oportunidad de vincularme a sus líneas de investigación, por su apoyo y por ser maestros ejemplares que siempre tendré como referentes en mi vida académica y profesional.

A los profesores Analio Dugarte, Miguel Delgado y Graciela Díaz, de la Universidad de Los Andes (Mérida, Venezuela), al programa LAAAMP y al proyecto STREAMLINE Insight del ESRF en Grenoble, Francia, por el respaldo fundamental para la obtención, procesamiento y análisis de los datos de Sincrotrón.

Al Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE), con mención a Gusseppe Albarracín, al Laboratorio de Rayos X, al Semillero INNOVAMAT, a los docentes de la Escuela de Química y a la Vicerrectoría de Investigación y Extensión de la Universidad Industrial de Santander (UIS), por su contribución en mi formación. Extiendo también mi gratitud a los docentes y directivos del Colegio Integrado Pedro Santos en Pinchote, Santander, en especial a las profesoras Veneranda Herrera, Carmen Velandia y Fidelina Cáceres, cuyo apoyo y motivación fueron determinantes para iniciar mi camino profesional.

A mis compañeros de universidad: Valentina Ordóñez, Stiven Santos, Felipe Márquez, Miguel Martínez, Carolina Tirado, Daniela Díaz, Juan Juez, Joveinys Jiménez, Kerly López, Pedro Jaimes, Laura Romero, Danna Jaimes, Juliana Flórez, Carlos Carvajal, Paula Rentería, Alejandra Duarte, Fernando Acevedo, Camilo Mantilla, Dayalma Bonet y demás, por todo lo que compartimos durante estos años.

Finalmente, a mi familia, amigos y a todas las personas que, de una u otra forma, contribuyeron a la realización de este proyecto. A todos, mil gracias.

## Tabla de contenido

	Pág.
Introducción .....	13
1. Planteamiento del problema.....	16
2. Justificación .....	17
3. Hipótesis .....	18
4. Objetivos.....	18
4.1. Objetivo general.....	18
4.2. Objetivos específicos .....	18
5. Marco teórico.....	19
5.1. Química del estado sólido.....	19
5.1.1. Relación estructura- propiedad .....	19
5.1.2. La estructura cristalina.....	20
5.1.3. Cristales moleculares .....	22
5.1.4. Simetría molecular .....	23
5.1.4.1. Estereoisomería.....	25
5.1.5. Grupos espaciales.....	25
5.1.6. Polimorfismo.....	26
5.2. Química supramolecular .....	27
5.2.1. Interacciones intermoleculares.....	27
5.3. Técnicas de cristalización .....	32
5.4. Estudio del estado sólido en fármacos .....	34
5.5. Técnicas de caracterización de fármacos .....	35
5.5.1. Difracción de Rayos X (DRX).....	35
5.5.1.1. Partes de un equipo de difracción de Rayos X .....	36
5.5.1.2. Métodos de difracción de Rayos X.....	37
5.5.1.3. Pasos para hacer una determinación estructural por DRX.....	40
5.5.2. Análisis complementarios .....	42
5.5.2.1. Espectroscopía infrarroja .....	43
5.5.2.2. Análisis Termicogravimétrico y de Calorimetría Diferencial de barrido .....	45
5.5.3. Análisis supramolecular .....	47
5.5.3.1. Superficies de Hirshfeld.....	47
5.5.3.2. Huellas dactilares.....	48
5.5.3.3. Mapas de interacción .....	48
5.5.3.4. Morfología .....	48
6. Antecedentes.....	49
7. Metodología.....	51
7.1. Caracterización de la materia prima .....	51
7.1.1. Análisis por FT-IR.....	52
7.1.2. Análisis Térmico TGA-DSC.....	53
7.1.3. Toma y Registro de Datos de Difracción de rayos X en polvo.....	53
7.1.4. Toma y Registro de Datos de Difracción de rayos X con radiación de Sincrotrón.....	54
7.2. Cristalizaciones .....	55

7.2.1.	Pruebas de solubilidad y evaporación de solvente.....	55
7.2.2.	Evaporación de una mezcla solvente/antisolvente.....	56
7.2.3.	Difusión de vapor.....	56
7.3.	Determinación y validación de la estructura cristalina mediante difracción de rayos X de polvo.....	57
7.4.	Análisis estructural y supramolecular .....	58
8.	Resultados y Análisis .....	59
8.1.	Análisis complementarios .....	59
8.1.1.	Espectroscopía infrarroja (FT-IR).....	59
8.1.2.	Análisis TGA-DSC .....	62
8.2.	Determinación estructural del BPR-Cl .....	64
8.2.1.	Visualización comparativa de los difractogramas.....	64
8.2.2.	Indexado de los patrones de difracción de la muestra de BPR-Cl.....	67
8.2.3.	Determinación del grupo espacial.....	68
8.2.4.	Análisis WPPD de los patrones de difracción.....	69
8.2.5.	Resolución de la estructura cristalina del BPR-Cl.....	70
8.2.6.	Refinamiento Rietveld de la estructura cristalina .....	72
8.2.7.	Validación estructural.....	74
8.3.	Análisis de las cristalizaciones de la muestra de BPR-Cl.....	75
8.4.	Análisis estructural y geométrico.....	81
8.4.1.	Estructura molecular .....	81
8.4.2.	Análisis geométrico de la celda unidad y del grupo espacial.....	87
8.4.3.	Descripción de los enlaces de hidrógeno .....	90
8.4.4.	Descripción de las interacciones $\pi \cdots \pi$ .....	94
8.4.5.	Descripción de las interacciones $H \cdots \pi$ .....	94
8.5.	Análisis supramolecular .....	96
8.5.1.	Superficies de Hirshfeld.....	96
8.5.2.	Huellas dactilares .....	102
8.5.3.	Mapas de interacción .....	104
8.5.4.	Morfología .....	106
9.	Conclusiones .....	108
10.	Recomendaciones .....	109
11.	Divulgación.....	110
	Referencias bibliográficas.....	114
	Apéndices.....	122

**Lista de Tablas**

	Pág.
Tabla 1. <i>Tipos de materiales dependientes de la composición química y el tipo de enlace con las energías respectivas.</i> .....	20
Tabla 2. <i>Tipos de planos de deslizamiento y su descripción.</i> .....	24
Tabla 3. <i>Asignación de máximos de absorción a cada grupo funcional del BPR-Cl.</i> .....	60
<i>Asignación de máximos de absorción a cada grupo funcional del BPR-Cl. Continuación.</i> .....	61
Tabla 4. <i>Soluciones del indexado de los patrones de polvo de BPR-Cl en DICVOL14</i> .....	68
Tabla 5. <i>Soluciones del indexado de los patrones de polvo de BPR-Cl en Conograph.</i> .....	68
Tabla 6. <i>Resultados del WPPD por el método de Pawley.</i> .....	69
Tabla 7. <i>Mejores soluciones de la estructura cristalina del BPR-Cl para la celda unidad ortorrómbica con grupo espacial Fdd2.</i> .....	71
Tabla 8. <i>Resultados del Refinamiento Rietveld.</i> .....	73
Tabla 9. <i>Información cristalográfica obtenida del proceso de validación estructural.</i> .....	75
Tabla 10. <i>Ensayos de cristalización del Cloruro de Biperideno.</i> .....	76
Tabla 11. <i>Elementos de simetría asociados a cada dirección cristalográfica.</i> .....	89
Tabla 12. <i>Descripción de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento del BPR-Cl.</i> .....	90
Tabla 13. <i>Descripción de las nuevas interacciones encontradas con Crystal Xplorer.</i> .....	98

## Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. <i>Diagrama molecular del Cloruro de Biperideno.</i> .....	14
Figura 2. <i>Diagrama molecular del Biperideno</i> .....	14
Figura 3. <i>Las 14 redes de Bravais y su distribución en cada uno de los 7 sistemas cristalinos</i> ..	22
Figura 4. <i>Hielo como ejemplo de cristal molecular y en distinto sistema</i> .....	23
Figura 5. <i>Nomenclatura del enlace de hidrógeno</i> .....	29
Figura 6. <i>Componentes de un equipo de Difracción de Rayos X</i> .....	37
Figura 7. <i>Esquema general de generación de radiación sincrotrón</i> .....	39
Figura 8. <i>Representación de un equipo FT-IR ATR</i> .....	44
Figura 9. <i>Esquema de un equipo TGA</i> .....	46
Figura 10. <i>Esquema general de un equipo DSC</i> .....	47
Figura 11. <i>Presentación comercial del BPR-Cl</i> .....	49
Figura 12. <i>Diagrama de flujo de la metodología</i> .....	51
Figura 13. <i>Muestra de Cloruro de Biperideno</i> .....	52
Figura 14. <i>Equipo JASCO FT/IR-4X®</i> .....	52
Figura 15. <i>Equipo Analizador Discovery TGA 5500</i> .....	53
Figura 16. <i>Equipo BRUKER D8 ADVANCE</i> .....	54
Figura 17. <i>Difractómetro de polvo de la línea ID22 del ESRF</i> .....	55
Figura 18. <i>Microscopio de luz polarizada OPTIKA</i> .....	57
Figura 19. <i>Espectro FT-IR de la muestra</i> .....	60
Figura 20. <i>Comparación de espectros FT-IR</i> .....	62
Figura 21. <i>Curva de análisis térmico TGA</i> .....	63
Figura 22. <i>Curva de análisis térmico DSC</i> .....	64
Figura 22. <i>Patrón de difracción de polvo de la muestra de BPR-Cl 2208-90</i> .....	64
Figura 23. <i>Patrón de difracción de polvo de la muestra de BPR-Cl con la línea ID22 del ESRF65</i>	
Figura 24. <i>Comparación de los difractogramas obtenidos en el laboratorio de Rayos X y en el ESRF de la muestra de BPR-Cl</i> .....	66
Figura 25. <i>Comparación del patrón de la muestra 2208-90 con el patrón de la PDF-5+ número de tarjeta 00-43-1743</i> .....	67
Figura 26. <i>Modelo molecular del BPR-Cl generado con ChemSketch en formato .mol</i> .....	70
Figura 27. <i>Similitudes de empaquetamiento de las mejores soluciones estructurales del BPR-Cl</i> 72	
Figura 28. <i>Ajuste de los patrones de difracción de las muestras de BPR-Cl</i> .....	74
Figura 29. <i>Comparaciones de los patrones de DRX-P de los sólidos de los ensayos que mostraron cristalización con el patrón de la muestra 2208-90</i> .....	80
Figura 30. <i>Unidad asimétrica del Cloruro de Biperideno</i> .....	81
Figura 31. <i>Anillo de Piperidina en el BPR-Cl</i> .....	82
Figura 32. <i>Descripción geométrica del biciclohepteno en el BPR-Cl</i> .....	83
Figura 33. <i>Anillo de fenilo en el BPR-Cl</i> .....	85
Figura 34. <i>Intersección de planos formado por anillos con átomos de hibridación <math>sp^2</math> en el BPR-Cl</i> .....	86
Figura 35. <i>Cadena C6-C7-C8 del BPR-Cl</i> .....	87
Figura 36. <i>Empaquetamiento cristalino del BPR-Cl en la celda unidad</i> .....	88
Figura 37. <i>Elementos de simetría relacionados en el empaquetamiento del BPR-Cl</i> .....	89
Figura 38. <i>Enlaces de hidrógeno presentes en el empaquetamiento del BPR-Cl</i> .....	91

Figura 39. Motivos formados a partir de la cooperatividad de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento del BPR-Cl.....	93
Figura 40. Interacción $\pi \cdots \pi$ oblicua en el empaquetamiento del BPR-Cl .....	94
Figura 41. Interacción $H \cdots \pi$ oblicua en el empaquetamiento del BPR-Cl .....	95
Figura 42. Interacciones $\pi \cdots \pi$ e $H \cdots \pi$ que forman la cadena helicoidal paralela a b .....	95
Figura 43. Interacciones observadas con las superficies de Hirshfeld $d_{norm}$ e índice de forma en el Cl.....	97
Figura 44. Interacciones observadas con las superficies de Hirshfeld $d_{norm}$ e índice de forma en el BPR.....	98
Figura 45. Visualización de las nuevas interacciones en Diamond.....	100
Figura 46. Superficies de Hirshfeld de Curvatura en el BPR-Cl.....	101
Figura 47. Huellas dactilares del BPR-Cl .....	103
Figura 48. Motivo espina de bacalao formado a partir de las interacciones $\pi \cdots \pi$ e $H \cdots \pi$ .....	104
Figura 49. Mapas de Interacción en el empaquetamiento del BPR-Cl.....	105
Figura 50. Hábito cristalino del BPR-Cl .....	107
Figura 51. Constancia y reconocimiento de participación en la Feria de Investigación UIS 2025.....	111
Figura 52. Certificado de participación en el I Congreso Nacional de Química del Capitulo Colombiano de la ACS.....	112
Figura 53. Carta de aceptación LAPDiC.....	113
Figura 54. Carta de aceptación LACA-ABCr .....	114

### Lista de Apéndices

Apéndice A. Resultados de los indexados de las 4 soluciones de la celda unidad .....	122
Apéndice B. Resultados de las soluciones estructurales con el programa EXPO para cada uno de los ensayos .....	124
Apéndice C. Distancias y ángulos de enlace de la estructura de Cloruro de Biperideno con datos de la muestra (BPR-Cl)-ID22-ESRF .....	125

### Glosario

**ACS:** *American Chemical Society*

**API:** Ingrediente Farmacéuticamente Activo

**ATR-IR:** Espectroscopía Infrarroja de Reflectancia Total Atenuada

**BPR:** Biperideno

**BPR-Cl:** Cloruro de Biperideno

**CAS:** *Chemical Abstracts Service*

**CF:** Función de costo

**CIF:** *Crystallographic information file*

**CSD:** Base de datos Estructural de Cambridge

**CSP:** *Crystal Structure Prediction*

**CCDC:** *Cambridge Crystallographic Data Centre*

**DMF:** Dimetilformamida

**DMSO:** Dimetilsulfóxido

**DRX:** Difracción de Rayos X

**DRX-M:** Difracción de Rayos X de Monocristal

**DRX-P:** Difracción de Rayos X de Polvo

**DRX-S:** Difracción de Rayos X de radiación de Sincrotrón

**DSC:** Calorimetría diferencial de Barrido

**EM:** Espectrometría de masas

**ESRF:** *European Synchrotron Radiation Facility*

**F<sub>n</sub>:** Figura de Mérito de Smith y Snyder

**FIM:** *Full Interaction Maps*

**FT-IR:** Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier

**HS:** Superficie de Hirshfeld

**ICDD:** Centro internacional de datos de Difracción

**IR:** Espectroscopía infrarroja

**M<sub>n</sub>:** Figura de Mérito de Wolff

**M<sub>n</sub><sup>wu</sup>:** Figura de Mérito de Celda unidad de Wolff

**M<sub>n</sub><sup>rev</sup>:** Figura de mérito invertida

**M<sub>n</sub><sup>sym</sup>:** Figura de mérito simétrica

**NIST:** *National Institute of Standards and Technology*

**PDF:** Base de datos de Difracción de Polvo de la ICDD

**R<sub>p</sub>:** Factor de perfil

**R<sub>wp</sub>:** Factor de perfil ponderado

**R<sub>exp</sub>:** Factor de perfil esperado

**RMN:** Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

**RMSCD:** *Root Mean Square Cartesian Displacement*

**TGA:** Análisis Termicogravimétrico

**TP:** Temperatura del pico

**WPPD:** Descomposición del patrón de polvo completo

**χ<sup>2</sup>:** Bondad del ajuste

## Resumen

**Título:** Estudio estructural, polimórfico y supramolecular del Cloruro de Biperideno por Difracción de Rayos X de Polvo (DRX-P) \*

**Autor:** Nelson Daniel Pimiento Santos \*\*

**Palabras Clave:** Cloruro de Biperideno, Estructura Cristalina, Supramolecular, Difracción de Rayos X, Caracterización Farmacéutica, Sincrotrón

**Descripción:** La limitada biodisponibilidad de medicamentos esenciales, identificada por la OMS como una amenaza creciente para la salud pública global, ha impulsado un mayor interés en la caracterización estructural, el polimorfismo y la química supramolecular de los ingredientes farmacéuticos activos (APIs). Este estudio aborda la caracterización en estado sólido del cloruro de biperideno (BPR-Cl), un fármaco antiparkinsoniano cuya estructura cristalina no había sido reportada. La estructura fue determinada mediante difracción de rayos X en polvo con datos de laboratorio y radiación de sincrotrón, que se complementó con espectroscopía infrarroja (IR) y análisis térmico TGA-DSC. El difractograma obtenido concuerda con el patrón no indexado de baja calidad, de la base de datos PDF-5+ (00-043-1743). La indexación con el programa Conograph con datos del ESRF sugiere un sistema ortorrómbico, grupo espacial  $Fdd2$  #43, con parámetros de celda:  $a = 21,653$  Å,  $b = 58,342$  Å y  $c = 5,9829$  Å,  $V = 7590,18$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 16$ , y figuras de mérito  $M_{20} = 1002,6$ ;  $M^{wu} = 904,26$ ;  $M^{rev} = 6,3515$  y  $M^{sym} = 6367,8$ . Los espectros IR confirmaron la presencia de los grupos funcionales característicos. Térmicamente, el compuesto mostró una pérdida de masa del 83.487% entre 140 °C y 315 °C, debido a la fusión con descomposición que se evidenció en la temperatura del pico del endoterma a 294.13 °C. La recristalización bajo diferentes condiciones generó cristales con la misma fase ortorrómbica. La solución estructural se realizó usando EXPO14, y se refinó mediante el método de Rietveld en Topas. El empaquetamiento está definido por enlaces de hidrógeno entre  $BPR^+$  y  $Cl^-$ , formando ejes helicoidales paralelos al eje  $a$  y cadenas lineales en  $c$ , así como contactos  $\pi \cdots \pi$  e  $H \cdots \pi$ , que forman el empaquetamiento como espina de bacalao alrededor de  $b$ . Los análisis de superficie de Hirshfeld, huellas dactilares y mapas de interacción confirmaron estos contactos, siendo predominantes las interacciones  $H \cdots H$ ,  $Cl \cdots H$ ,  $C \cdots H$  y  $O \cdots H$ . La morfología mostró una proyección del hábito en agujas, lo que fue consistente con los ensayos de cristalización.

---

\*Trabajo de Grado

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Química. Director: José Antonio Henao Martínez. PhD. Química. Codirector: Robert Antonio Toro Hernández. PhD. Química.

### Abstract

**Title:** Structural, polymorphic and supramolecular study of Biperidene Chloride by X-Ray Powder Diffraction (P-XRD) \*

**Author:** Nelson Daniel Pimiento Santos\*\*

**Key Words:** Biperiden Chloride, Crystal Structure, Supramolecular, X-Ray Diffraction, Pharmaceutical Characterization, Synchrotron

**Description:** The limited bioavailability of essential medicines, identified by the WHO as a growing threat to global public health, has increased interest in the structural characterization, polymorphism, and supramolecular chemistry of active pharmaceutical ingredients (APIs). This study focuses on the solid-state characterization of biperiden hydrochloride (BPR-Cl), an antiparkinsonian drug whose crystal structure had not been previously reported. Structural determination was performed by powder X-ray diffraction with both laboratory and synchrotron radiation data, complemented by infrared (IR) spectroscopy and TGA-DSC thermal analysis. The obtained diffraction pattern matches the unindexed low-quality pattern reported in the PDF-5+ database (00-043-1743). Indexing with the Conograph program using ESRF data suggests an orthorhombic system, space group  $Fdd2$  (#43), with the following cell parameters:  $a = 21,653 \text{ \AA}$ ,  $b = 58,342 \text{ \AA}$ ,  $c = 5,9829 \text{ \AA}$ ,  $V = 7590,18 \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 16$ , and Figures of Merit  $M_{20} = 1002,6$ ;  $M^{wu} = 904,26$ ;  $M^{rev} = 6,3515$  and  $M^{sym} = 6367,8$ . The IR spectra confirmed the characteristic bands of the functional groups present. Thermally, BPR-Cl exhibited a mass loss of 83,487% between 140 °C and 315 °C, associated with melting and decomposition at a peak temperature of 294,13 °C. Recrystallization under different conditions yielded crystals of the same orthorhombic phase. The structure was solved using EXPO14 and refined via the Rietveld method in Topas. The molecular packing is governed by strong hydrogen bonds between BPR<sup>+</sup> and chloride ions, forming linear chains along the c-axis and helical axes parallel to a.  $\pi \cdots \pi$  and  $H \cdots \pi$  contacts further stabilize the structure, generating a herringbone-like packing arrangement along b. Hirshfeld surface analysis, fingerprint plots, and interaction maps confirmed these contacts, with  $H \cdots H$ ,  $Cl \cdots H$ ,  $C \cdots H$ , and  $O \cdots H$  interactions being predominant, highlighting the relevance of dispersion and hydrogen-bonding forces. The morphology revealed a needle-like crystal habit projection, consistent with the crystallization experiments.

---

\*Degree Work

\*\* Faculty of Sciences. School of Chemistry. Chemistry. Director: José Antonio Henao Martínez. PhD. Chemistry. Co-director: Robert Antonio Toro Hernández. PhD. Chemistry.

## Introducción

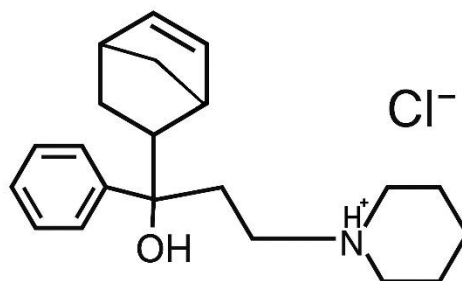
La caracterización de la estructura cristalina de los fármacos es fundamental en los campos de la química, la farmacología y la ciencia de los materiales. A nivel microscópico, las interacciones intermoleculares desempeñan un papel crucial en el comportamiento de los fármacos, generando variaciones significativas en sus propiedades fisicoquímicas. No obstante, a pesar de su relevancia, existe una notable escasez de información sobre la estructura cristalina de numerosos compuestos farmacéuticos en revisiones bibliográficas y bases de datos especializadas.

Esta carencia representa un desafío significativo para los investigadores y limita el avance en el entendimiento integral de dichos compuestos, tal como es el caso del Cloruro de Biperideno (BPR-Cl) (ver figura 1). Este fármaco es ampliamente utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, donde contribuye a mitigar síntomas como los temblores y la rigidez muscular. Investigaciones recientes han explorado ciertos complejos sintetizados a partir del Biperideno (BPR) es decir, la base libre de la sal (ver figura 2), debido a su potencial efecto en algunos tipos de adenocarcinomas (Rao et al., 2013).

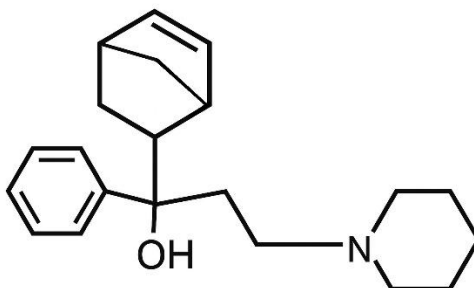
A pesar de su relevancia clínica, la caracterización del BPR-Cl se ha limitado principalmente a técnicas como Resonancia Magnética Nuclear (RMN  $^1\text{H}$ ), Espectroscopia Infrarroja (IR) y Espectrometría de Masas (EM). Esta limitada caracterización deja un vacío en el entendimiento de su estructura cristalina y sus propiedades asociadas debido a que sólo existe un reporte de un patrón no indexado y de baja resolución en la *Powder Diffraction File* (PDF) y no hay reportes estructurales en la base de datos de Cambridge (CSD).

**Figura 1.**

*Diagrama molecular del Cloruro de Biperideno.*

**Figura 2.**

*Diagrama molecular del Biperideno*



Las técnicas de Difracción de Rayos X (DRX) han experimentado avances notables en las últimas décadas, consolidándose como una herramienta esencial para el análisis estructural de materiales farmacéuticos. Los progresos en instrumentación y programas computacionales han mejorado considerablemente la capacidad para analizar estos materiales mediante métodos como la difracción en polvo convencional o mejor aún con radiación de Sincrotrón. En comparación con estándares globalmente armonizados, como el Capítulo General (941) de la Farmacopea de los Estados Unidos que aborda la caracterización de sólidos cristalinos y parcialmente cristalinos mediante DRX, se han resuelto numerosos problemas históricos relacionados con el análisis farmacéutico gracias a combinaciones optimizadas de técnicas e instrumentación. Estos avances

han incrementado la velocidad del análisis entre 100 y 1000 veces, permitiendo obtener resultados más rápidos y eficientes durante las mediciones (Fawcett et al., 2019).

En consecuencia, esta investigación llevó a cabo la determinación de la estructura del Cloruro de Biperideno mediante difracción de rayos X (DRX), en conjunto con las técnicas complementarias como la Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR), Análisis Térmicogravimétrico (TGA) y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), siendo todas ellas herramientas que permiten obtener información sobre la naturaleza química, estabilidad, organización de las moléculas en el estado sólido y las interacciones intermoleculares que afectan las propiedades fisicoquímicas y farmacéuticas del compuesto.

## 1. Planteamiento del problema

La caracterización cristalina de los ingredientes farmacéuticos activos (APIs por sus siglas en inglés) es esencial en la investigación científica, ya que las características de estos materiales dependen no solo de su naturaleza química, sino también de la organización de los átomos o moléculas en el estado sólido.

Así mismo, uno de los fenómenos del estado sólido de interés en la industria farmacéutica, es el polimorfismo, definido como la capacidad de una sustancia para existir en más de un arreglo cristalino y es una propiedad común en los compuestos farmacéuticos (Byrn et al., 1999). Lo anterior, influye en las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas de los APIs, como son la solubilidad, velocidad de disolución, temperatura de fusión, biodisponibilidad entre otros, que tienen implicaciones importantes al momento de fabricar estos productos, comercializarlos y dosificarlos (Hickey y Giovagnoli, 2018), en donde se debe buscar respuestas óptimas a nivel de eficiencia, eficacia, efectividad y seguridad de un medicamento (Canchis et al., 2010).

El Cloruro de Biperideno (BPR-Cl) es un fármaco utilizado para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson, del cual no se conoce su estructura cristalina. Este API no posee reportes estructurales en las bases de datos cristalográficas y de posibles polimorfos, únicamente se encuentra un reporte de un patrón de difracción de rayos X de polvo, con baja resolución y no indexado en la base de datos de polvo (PDF) y en la base de datos de Cambridge (CSD) existen dos reportes para la base libre (BPR) y algunas de sus sales orgánicas, lo que se convierte en un asunto de estudio e importancia, ya que según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2022) el Parkinson es un problema de salud pública y los medicamentos utilizados para el tratamiento, merecen análisis y evaluaciones .

Lo anterior, genera preguntas tales como, ¿Cuál es la estructura cristalina del Cloruro de Biperideno?, ¿Qué o cuáles polimorfos se comercializan de una casa farmacéutica?, ¿Cómo cristaliza el Cloruro de Biperideno a diferentes condiciones?, ¿Qué geometría espacial adoptan las moléculas de Cloruro de Biperideno? y ¿Qué interacciones supramoleculares se evidencian en el Cloruro de Biperideno? Esta problemática puede ser abordada desde los campos de la ciencia de los materiales, la química analítica y la cristalografía, que son ramas en las que un químico profesional puede desempeñarse.

## 2. Justificación

La industria farmacéutica ha experimentado un notable avance en los últimos años, pero el proceso de llevar un medicamento al mercado sigue siendo un desafío. Para lograrlo, es necesario cumplir con estrictos parámetros de calidad, que incluyen identidad, pureza, contenido y propiedades químicas, físicas y biológicas. Algunas de estas propiedades están intrínsecamente relacionadas con la estructura cristalina del principio activo, lo que resalta la importancia de una caracterización cristalográfica precisa para garantizar la seguridad y eficacia del producto farmacéutico.

La caracterización cristalográfica del Cloruro de Biperideno (BPR-Cl) es esencial, debido a la escasez de información estructural disponible en las bases de datos cristalográficas y la literatura científica. Aunque existen estudios sobre la base libre Biperideno y algunas de sus sales (Coddington, 1986) no se disponen de datos cristalográficos específicos del BPR-Cl, excepto un patrón de difracción en polvo no indexado y de baja resolución (Bernstein y Zevin, 2004). Esta investigación no solo contribuirá al enriquecimiento de las bases de datos PDF y CSD, sino que también será un aporte sobre el estudio de la química estructural y supramolecular del BPR-Cl. Esto será útil para futuras investigaciones y creación de patentes, que puedan mejorar la

comprensión y aplicación de este compuesto en diversas áreas científicas, lo cual es crucial para su aplicación en distintas formulaciones farmacéuticas que pueden ser optimizadas, comercializadas y suministradas a pacientes.

Además, la propuesta enfrenta desafíos actuales en la ciencia de materiales, la farmacología y la crisis de los medicamentos, en donde el análisis de APIs es importante para el desarrollo farmacéutico a nivel nacional e internacional con análisis robustos y datos de calidad, alineando a su vez la misión y visión de la Universidad Industrial de Santander enfrentando problemáticas locales.

### **3. Hipótesis**

Mediante la técnica de difracción de rayos X (DRX) por el método de polvo, es posible caracterizar, determinar la estructura cristalina y realizar el estudio supramolecular del Cloruro de Biperideno la cual no se encuentra reportada en las bases de datos y la literatura.

### **Objetivos**

#### **4.1. Objetivo general**

- Determinar la estructura cristalina del Cloruro de Biperideno utilizando la técnica de difracción de rayos X por el método de polvo y estudiar su química supramolecular.

#### **4.2. Objetivos específicos**

- Resolver la estructura cristalina de una muestra de Cloruro de Biperideno por la técnica de difracción de rayos X en polvo.
- Ensayar diferentes condiciones de cristalización de posibles nuevos polimorfos de Cloruro de Biperideno.
- Realizar el estudio supramolecular de la estructura del Cloruro de Biperideno.

## **5. Marco teórico**

### **5.1. Química del estado sólido**

#### **5.1.1. Relación estructura- propiedad**

Según Atkins (2010), las estructuras y propiedades de los materiales, se fundamentan en la naturaleza de los enlaces que mantienen unidas a sus partículas. Las sustancias con enlaces covalentes, iónicos o metálicos tienden a mantenerse unidas, debido a que se requiere una considerable cantidad de energía para romper estos enlaces. Por otro lado, existen sustancias formadas por moléculas finitas, que carecen de electrones adicionales para enlazarse con otras moléculas. En este caso, la unión entre ellas se establece a través de interacciones débiles, que resulta en puntos de fusión y ebullición característicos dependiendo de la cantidad de energía requerida para romper este tipo de enlaces, lo que explica por qué las sustancias son sólidas, líquidas o gaseosas a temperatura ambiente.

En estado sólido, los materiales no están compuestos por partículas discretas, sino que forman diagramas moleculares que se representa químicamente mediante la mínima relación de átomos constituyentes de una red. Las propiedades y características de los materiales están intrínsecamente relacionadas con el tipo de átomos que los componen, la estructura adoptada y las fuerzas químicas que los unen. La organización de las partículas, ya sean átomos o iones, puede ser ordenada o desordenada, que influye en su comportamiento. En la siguiente tabla se detalla la relación que existe entre la composición de los distintos tipos de materiales y los enlaces que los conforman.

**Tabla 1.**

*Tipos de materiales dependientes de la composición química y el tipo de enlace con las energías respectivas.*

<b>Material</b>	<b>Composición</b>	<b>Tipo de enlace</b>	<b>Energía de enlace [kJ/mol]</b>
Cristal covalente	Átomos no metálicos	Covalente	100-1100
Cristal metálico	Átomos metálicos	Metálico	50-2000
Cristal iónico	Átomos y iones metálicos y no metálicos	Iónico	200-1500
Cristal molecular	Moléculas	Fuerzas intermoleculares	<160

Así las cosas, según Callister y Rethwisch (2020) y Smith y Hashemi (2023), a los materiales se les da aplicación en diferentes contextos científicos y tecnológicos, debido a su comportamiento y características, que están determinadas directa o indirectamente con las propiedades derivadas por la estructura, tales como:

- **Propiedades mecánicas:** resistencia, dureza, elasticidad, ductilidad y tenacidad
- **Propiedades eléctricas:** resistividad y conductividad
- **Propiedades térmicas:** conductividad, expansión y difusividad
- **Propiedades ópticas:** transparencia, opacidad y refracción
- **Propiedades químicas:** reactividad, corrosión y estabilidad
- **Propiedades morfológicas:** densidad, porosidad y tamaño de cristalito

### 5.1.2. La estructura cristalina

Un ordenamiento regular da lugar a cristales, donde se puede identificar un patrón geométrico básico conocido como celda unidad, que se repite en el espacio tridimensional. Cada

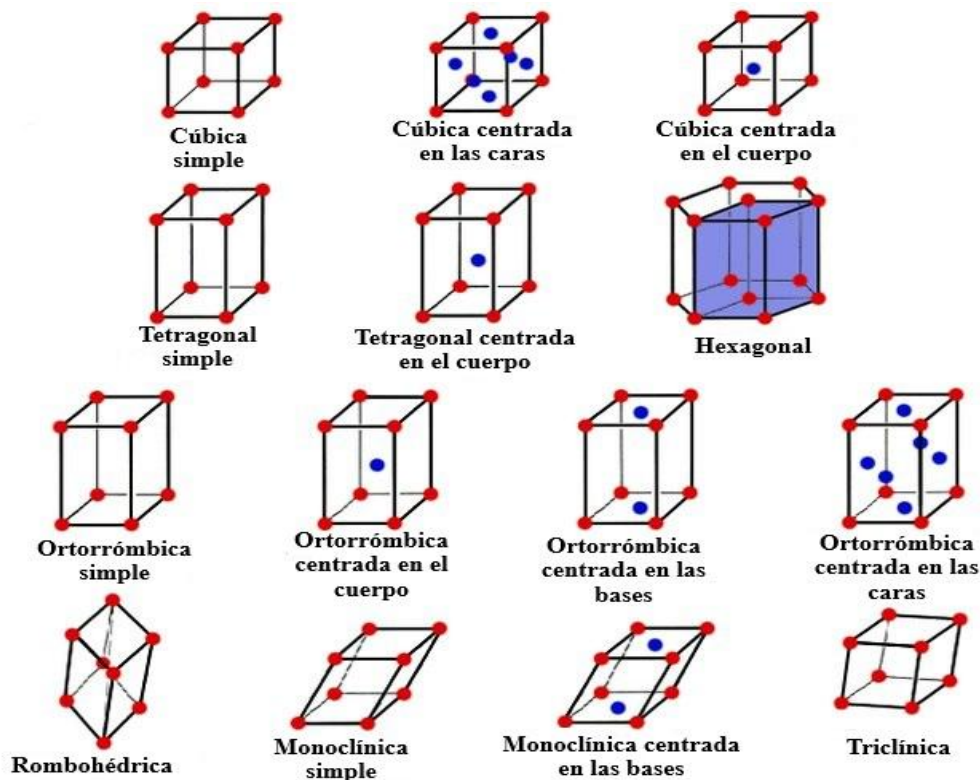
sustancia cristaliza en una forma específica, lo que permite, a través del análisis geométrico, determinar su identidad así tengan o no, la misma composición química, dando lugar a polimorfos y alótropos.

Los cristales pueden ser grandes y visibles, o pequeños y no perceptibles a simple vista. La cristalización ocurre isotérmicamente con la correspondiente pérdida de energía, resultando en un estado sólido donde los átomos ocupan posiciones fijas y solo vibran. Esta disposición se denomina red cristalina, y la celda unitaria representa la unidad estructural más básica de dicha red (Brown et al., 2018).

Las redes de Bravais describen las 14 configuraciones posibles de distribución de partículas dentro de estas celdas unitarias, clasificándose en tipos como primitiva (P), centrada en el cuerpo (I), centrada en las caras (F) y centrada en las bases (B) (ver figura 3). Estas configuraciones son fundamentales para entender las propiedades físicas y químicas de los materiales cristalinos.

**Figura 3.**

*Las 14 redes de Bravais y su distribución en cada uno de los 7 sistemas cristalinos*



*Nota. Tomado y adaptado de Marçal (2015).*

### 5.1.3. Cristales moleculares

Como el material estudiado en esta investigación corresponde a una sal orgánica formada por una molécula orgánica (Biperideno) y un halógeno (Cloro), resulta importante definir el concepto de cristales moleculares. Estos se encuentran constituidos por moléculas discretas unidas mediante fuerzas intermoleculares relativamente débiles (se abordarán en la sección 5.2.1. de este documento), en lugar de enlaces covalentes o iónicos.

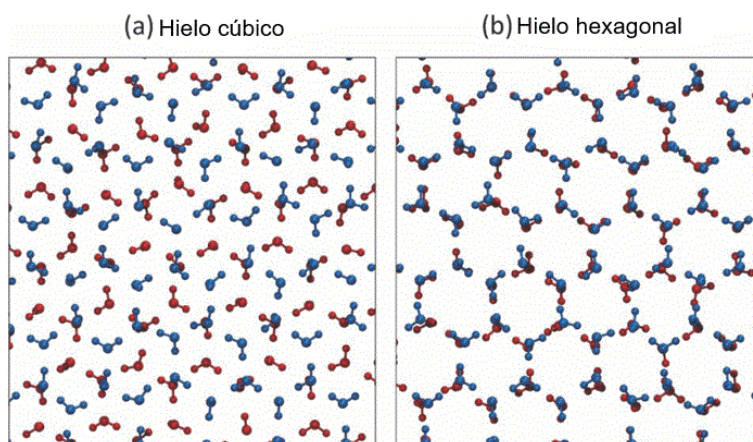
Este tipo de sólidos forman redes periódicas en las que las moléculas conservan su integridad química y pueden rotar o vibrar con cierta libertad dentro del cristal. Lo anterior les confiere propiedades físicas características, como puntos de fusión y ebullición bajos en

comparación con los cristales iónicos o covalentes. Asimismo, suelen ser blandos, frágiles y actúan como aislantes eléctricos, aunque en el caso del BPR-Cl, al tratarse de una sal, esta propiedad merece un análisis más detallado.

Un ejemplo clásico de cristal molecular es el H<sub>2</sub>O. En estado sólido (hielo), sus moléculas se unen mediante enlaces de hidrógeno, los cuales permiten la formación de distintos polimorfos que pueden cristalizar en sistemas cristalinos cúbico o hexagonal (ver figura 4).

#### Figura 4.

*Hielo como ejemplo de cristal molecular y en distinto sistema*



*Nota: Tomado y adoptado de Seo y Jang, 2012.*

#### 5.1.4. Simetría molecular

La simetría puede entenderse como la repetición regular de patrones en un objeto. En química, sin embargo, su definición se orienta más hacia la posibilidad de transformar un sistema de manera que todos sus aspectos queden indistinguibles del punto de partida. En las moléculas, la simetría es fundamental para comprender varias de sus propiedades físicas, su comportamiento espectroscópico y su estereoquímica.

Aunque las moléculas son dinámicas, para analizar su simetría se suelen considerar modelos rígidos e ideales. En este contexto, se definen los llamados elementos de simetría, que

permiten realizar operaciones como rotaciones, reflexiones, inversiones o traslaciones, obteniendo una configuración equivalente a la original (Cotton,1990). Los principales son:

- **Eje de rotación ( $C_n$ ):** rotación de  $360^\circ/n$ , donde n representa el orden del eje, que deja la molécula superpuesta consigo misma (por ejemplo,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ).
- **Plano de simetría ( $\sigma$ ):** reflexión en un plano que genera una imagen superpuesta de la molécula ya sea de forma horizontal, vertical o diagonal con respecto al eje de mayor orden.
- **Centro de inversión (i):** punto en el cual, si se trazan coordenadas (x,y,z), estas se transforman en (-x, -y, -z).
- **Eje de rotación impropia ( $S_n$ ):** combinación de una rotación seguida de una reflexión en un plano perpendicular al eje.
- **Plano de deslizamiento:** reflexión en un plano seguida de una traslación paralela a él.

Existen varios tipos de plano de deslizamiento como se mencionan en la tabla 2:

**Tabla 2.**

*Tipos de planos de deslizamiento y su descripción*

Tipo	Símbolo	Traslación
Axiales	a	a/2
	b	b/2
	c	c/2
Diagonales	n	(a+b)/2; (b+c)/2; (a+c)/2
Diamante	d	(a+b)/4; (b+c)/4; (a+c)/4

- **Eje helicoidal ( $n_t$ ):** rotación alrededor de un eje seguida de una traslación a lo largo de ese mismo eje, donde n representa el orden de la rotación y t es la traslación t/n a lo largo de una dirección cristalográfica.

#### 5.1.4.1. Estereoisomería

En química orgánica, la estereoisomería hace referencia a aquellos compuestos que, aun compartiendo la misma fórmula molecular y el mismo tipo de conectividad entre sus átomos, difieren en la disposición espacial de estos. Esta diferencia tridimensional es la que otorga a las moléculas propiedades ópticas características y una marcada selectividad al momento de participar en reacciones químicas o en procesos de ensamblaje molecular.

Un aspecto central al hablar de estereoisomería es la presencia de carbonos quirales, es decir, átomos de carbono enlazados a cuatro sustituyentes diferentes. Estos centros quirales dan lugar a diferentes configuraciones espaciales que se describen mediante las notaciones R/S, D/L o +/-, entre otras. Asimismo, existen casos de estereoisomería que no necesariamente requieren de un centro quiral, como la isomería cis/trans (o E/Z) en dobles enlaces y la disposición axial o ecuatorial en sistemas cíclicos (Eliel y Wilen, 1994).

La importancia de la estereoisomería es especialmente notoria en el campo de la bioquímica y la farmacéutica, ya que la naturaleza es altamente selectiva frente a la orientación espacial de las moléculas. Un enantiómero puede ser biológicamente activo mientras que su imagen especular puede ser inerte o incluso tóxica. Esta especificidad estereoquímica también se observa en enzimas, hormonas, carbohidratos y aminoácidos, que solo funcionan adecuadamente en configuraciones determinadas.

#### 5.1.5. Grupos espaciales

Los 230 grupos espaciales surgen al combinar los 14 tipos de redes de Bravais con los elementos de simetría puntuales y de traslación. Estos están recopilados y descritos de forma sistemática en el volumen A de las *Tablas Internacionales de Cristalografía* donde se ordenan del 1 al 230, iniciando con los sistemas triclinicos (menor simetría) y finalizando con los cúbicos

(mayor simetría). Para nombrarlos, existen dos sistemas de notación el de Schoenflies y el de Hermann–Mauguin.

La notación Hermann–Mauguin combina una letra que identifica el tipo de red de Bravais (P, I, F, R, C, A, B) y un conjunto de símbolos que representan los elementos de simetría principales que se pueden observar a lo largo de cada una de las direcciones cristalográficas.

En las tablas, cada grupo espacial se ilustra mediante diagramas que muestran los elementos de simetría presentes y cómo estos actúan sobre una unidad asimétrica, que permiten describir gráficamente cómo las operaciones de simetría generan toda la estructura cristalina a partir de una unidad básica.

#### **5.1.6. Polimorfismo**

En un compendio de artículos y capítulos de ScienceDirect, define al polimorfismo como la capacidad de un mismo compuesto de cristalizar en más de una estructura cristalina, conservando su composición química, pero adoptando distintas disposiciones moleculares en la red. En compuestos orgánicos, este fenómeno es particularmente común y se refleja en variaciones significativas de propiedades físicas como punto de fusión, solubilidad, densidad y características ópticas que se estudian en la sección 5.1.1. de este documento. La determinación del grupo espacial resulta determinante, pues establece la simetría del ordenamiento molecular en el cristal.

Desde el punto de vista termodinámico, la estabilidad de los polimorfos está regida por la energía libre de Gibbs, pues la forma más estable corresponde al mínimo de energía, aunque se pueden formar polimorfos metaestables, favorecidos por factores cinéticos o por las condiciones de cristalización, que con el tiempo pueden transformarse en la fase estable (Bernstein, 1987).

Sin embargo, el polimorfismo sigue siendo difícil de predecir. Su complejidad se debe al delicado balance de interacciones intermoleculares que se estudian en la sección 5.2.1, la simetría de la

molécula y variables experimentales como solvente, temperatura, presión o velocidad de evaporación, las cuales determinan qué polimorfo se obtiene. Además, resulta imposible establecer a priori cuántas formas puede adoptar un compuesto dado.

En los últimos años se han desarrollado métodos de *Crystal Structure Prediction* (CSP) que permiten explorar posibles empaquetamientos y calcular sus energías relativas. Aunque aún presentan limitaciones, han mostrado resultados prometedores en competiciones internacionales como la *Blind Test* de la *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC), aportando al avance en la caracterización y comprensión de este fenómeno (Hunnisett et al., 2024).

## 5.2. Química supramolecular

De acuerdo con Steed y Atwood (2021, pp. 98-120), la química supramolecular se define como la rama de la química que estudia las interacciones no covalentes entre moléculas, tales como los enlaces iónicos, los enlaces de hidrógeno, los apilamientos aromáticos y diversos efectos atractivos o repulsivos. El término, acuñado por Lehn en 1978, evolucionó desde el estudio de sistemas anfitrión-invitado hasta abarcar fenómenos como el autoensamblaje y el diseño de dispositivos moleculares, convirtiéndose en un campo esencial para el desarrollo de nuevos materiales. En este trabajo se prestará atención a las interacciones que resultan fundamentales para comprender el comportamiento estructural de los compuestos orgánicos.

### 5.2.1. Interacciones intermoleculares

- **Interacciones ion-ion:** es una fuerza intermolecular que se da entre especies cargadas (iones), tiene energías que pueden ir desde los 200 a los 1500 kJ/mol, sigue la ley de Coulomb (ver ecuación 1) en donde  $E$  representa la energía potencial,  $q_1$  y  $q_2$  son las cargas de las partículas,  $\epsilon$  es la permitividad del solvente o medio,  $\epsilon_0$  es la permitividad del vacío y  $r$  la distancia interatómica.

$$E = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon\epsilon_0 r} \quad (1)$$

- **Interacciones ion-dipolo:** ocurren cuando un ion se une a una molécula polar, con una fuerza que varía entre 50 y 200 kJ/mol. Matemática y físicamente este tipo de interacción también sigue la ley de Coulomb, pero cambiando una de las cargas por el momento dipolar (ver ecuación 2). donde  $\theta$  es el ángulo entre el dipolo y la carga puntual y  $\mu$  es el momento dipolar ( $\mu = q_1$ ).

$$E = \frac{\mu q_2 \cos \theta}{4\pi\epsilon\epsilon_0 r^2} \quad (2)$$

- **Interacciones dipolo-dipolo y  $n \rightarrow \pi^*$ :** la primera interacción, se refiere a atracción electrostática entre moléculas polares, mientras que  $n \rightarrow \pi^*$  entre electrones no enlazantes y un orbital antienlazante  $\pi^*$ . Las energías de este tipo de interacciones, dependen en gran medida de la orientación y generalmente son débiles, oscilando entre 4 y 25 kJ/mol. La energía de interacción para dipolos se puede describir mediante el modelo electrostático (ver ecuación 3. donde  $q_1$  y  $q_2$  son remplazados por los momentos dipolares  $\mu_1$  y  $\mu_2$ ), que se expresa como:

$$E = \frac{-\mu_1 \mu_2 (3 \cos^2 \theta - 1)}{4\pi\epsilon_0 \epsilon r^3} \quad (3)$$

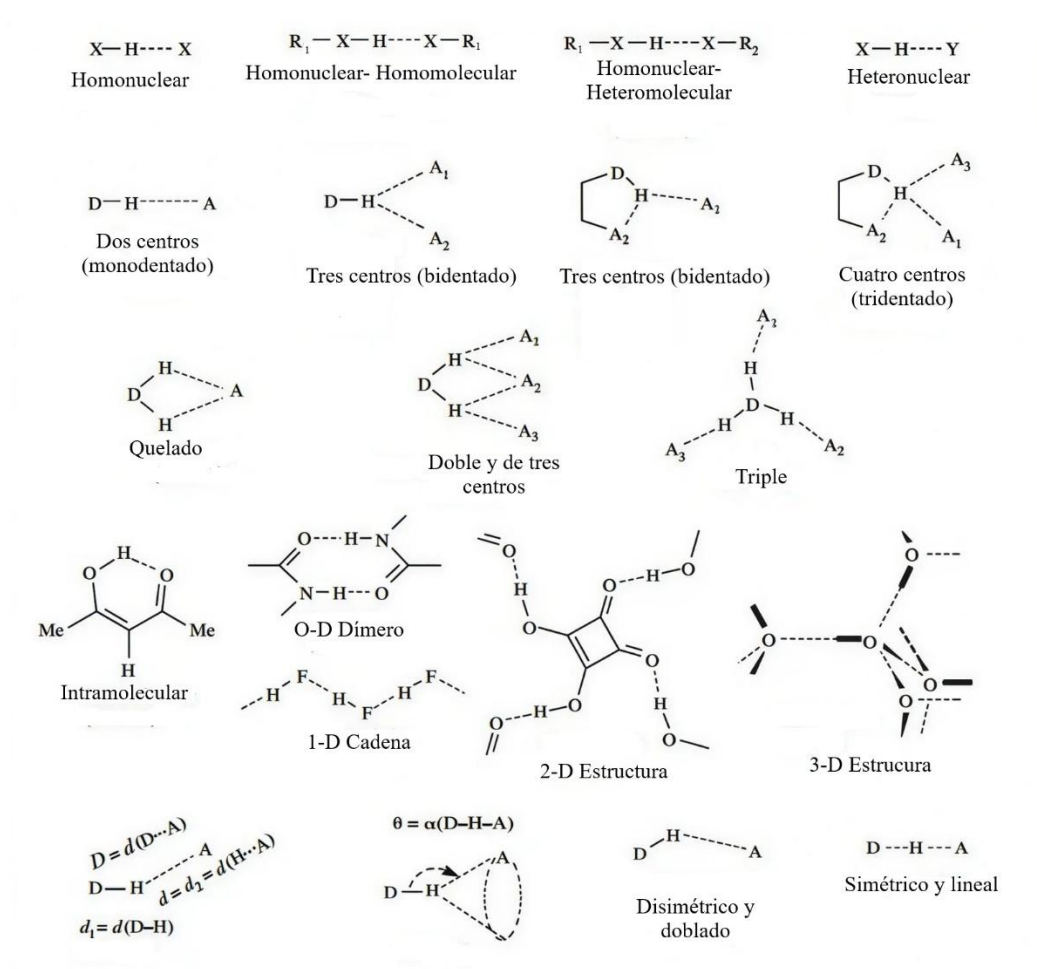
- **Enlace de hidrógeno:** es una interacción atractiva que se forma entre un átomo de hidrógeno unido a un átomo electronegativo (X-H) y un átomo o grupo de átomos electronegativos (A) en la misma o en otra molécula. Este fenómeno se considera un tipo especial de interacción dipolo-dipolo y ha sido conocido desde al menos 1939. La definición actual de la IUPAC, de 2011, establece que el enlace de hidrógeno es evidenciado por la formación de un enlace entre el donante (D) y el aceptador (A), donde generalmente el donante es un átomo electronegativo

como el oxígeno (O) o nitrógeno (N) y el aceptador puede tener un par de electrones libres. En términos de energía, los enlaces de hidrógeno suelen tener una energía que oscila entre 4 y 60 kJ/mol, aunque algunos compuestos ácidos tienen energías de enlace que alcanzan hasta 161.5 kJ/mol.

Debido a que los enlaces de hidrógeno, adoptan varias geometrías, existen diversas maneras de nombrarlos según sus características y las uniones que se formen. Por ello, se adoptó una nomenclatura para poderlos diferenciar, en la figura 5, se explica más a detalle esta situación.

**Figura 5.**

*Nomenclatura del enlace de hidrógeno*



Nota. Tomado y adaptado de (Gilli & Gilli, 2009).

- **Interacción catión $\cdots\pi$ :** la carga positiva del catión se atrae hacia la densidad electrónica del sistema  $\pi$ . Puede ser tan fuerte como un enlace de hidrógeno, dependiendo del catión y del sistema aromático, en donde los grupos electrófilos debilitan la interacción, mientras que grupos donantes la fortalecen.
- **Interacción anión $\cdots\pi$ :** estas interacciones, aunque intuitivamente podrían parecer repulsivas, resultan atractivas debido a la diferencia de carga entre el anión y el anillo aromático neutro. Se ha demostrado que los aniones se sitúan en posiciones desplazadas respecto a los anillos aromáticos, con distancias entre el anión y el carbono que llegan a ser tan cortas como 2.93 Å.
- **Interacciones  $\pi\cdots\pi$ :** también conocidas como interacciones de apilamiento  $\pi$ , ocurren entre anillos aromáticos, especialmente cuando uno es relativamente rico en electrones y el otro es deficiente. Existen dos tipos generales de interacciones  $\pi$ : cara a cara y borde a cara, aunque se conocen diversas geometrías intermedias. Las interacciones borde a cara suelen considerarse formas débiles de enlaces de hidrógeno C-H $\cdots\pi$ , donde los átomos de hidrógeno ligeramente deficientes en electrones interactúan con la nube  $\pi$  rica en electrones de otro anillo aromático. Sin embargo, a diferencia de los enlaces de hidrógeno, las interacciones en sistemas aromáticos son predominantemente interacciones de dispersión.
- **Interacciones dipolares inducidas y polarizabilidad:** cuando una molécula o ion se aproxima a otra especie, se genera una interacción que depende de la polarizabilidad, es decir, la capacidad de las moléculas para crear una separación de carga en sus nubes electrónicas. La perturbación de una molécula o ion no polar por uno polar puede dar lugar a interacciones electrostáticas. Las interacciones catión- $\pi$  y anión- $\pi$  presentan un componente significativo inducido por iones. Asimismo, las interacciones entre una molécula con un dipolo permanente y una molécula no polar, pero polarizable se conocen como interacciones dipolo-dipolo

inducido. En este caso, el campo eléctrico del dipolo induce un dipolo en la molécula polarizable. La energía de interacción está regida por la ecuación 4. donde  $\alpha$  representa el factor de separación de cargas.

$$E = \frac{-2\mu_1^2\alpha_2}{(4\pi\epsilon_0\epsilon)^2r^6} \quad (4)$$

- **Fuerzas de Van der Waals y empaquetamiento compacto de cristales:** las interacciones de Van der Waals, que incluyen las interacciones dipolo inducido-dipolo inducido, resultan de la polarización de la nube electrónica por la proximidad de núcleos adyacentes, generando una atracción electrostática débil y no direccional, pero aumenta con áreas de contacto grandes. Se dividen en términos de dispersión (London) y repulsión por intercambio. La interacción de dispersión es atractiva y disminuye rápidamente con la distancia, mientras que la repulsión tiene incidencia en la forma molecular. Además, el empaquetamiento cercano en estructuras cristalinas maximiza estas interacciones al minimizar espacios vacíos (Kitaigorodskii, 1961).
- **Enlace halógeno:** según la definición de IUPAC de 2013, un enlace de halógeno se establece cuando hay una interacción atractiva neta entre una región electrofílica asociada con un átomo de halógeno y una región nucleofílica en otra entidad molecular. La geometría del complejo formado es lineal (160-180°) y las distancias entre el halógeno y el aceptor son significativamente menores que la suma de los radios de Van der Waals.
- **Interacciones metalofílicas y enlaces secundarios:** las interacciones metalofílicas son atracciones no covalentes que ocurren entre átomos de metales pesados, especialmente en los casos de oro y plata. Estas interacciones se consideran interacciones de "cáscara cerrada" y son comparables en fuerza a los enlaces de hidrógeno moderados. Se originan por efectos de correlación electrónica y se ven intensificadas por efectos relativistas en elementos pesados, lo que provoca un acortamiento significativo de las distancias entre átomos.

- **Enlace mecánico:** es una forma de unión en la que dos o más partes componentes están entrelazadas en el espacio, de tal manera que no se separan sin romper o distorsionar enlaces químicos covalentes. A diferencia de otras interacciones supramoleculares, este tipo de enlace no depende de atracciones estabilizadoras, sino que su fuerza está determinada por el enlace covalente más débil que mantiene unida a la molécula interconectada mecánicamente. El enlace mecánico da lugar al campo de la topología química y al isomerismo topológico, donde las supermoléculas difieren en su entrelazado espacial sin poder interconvertirse o sin romper enlaces químicos.
- **Interacciones covalentes dinámicas:** la química covalente dinámica se refiere a interacciones en las que los enlaces covalentes se rompen y se forman rápidamente, permitiendo que los sistemas alcancen un equilibrio termodinámico.

### 5.3. Técnicas de cristalización

En el artículo de Sommer (2024) titulado “*How to grow crystals for X-ray crystallography*”, se enfatiza la importancia del crecimiento de cristales de alta calidad, ya que es fundamental para la cristalografía de rayos X, que es escalable y selectiva, permitiendo obtener de forma aislada un material, aspecto que es crucial en la farmacéutica.

Este proceso implica cultivar cristales que sean lo suficientemente grandes y de calidad adecuada como factor decisivo. Existen diversas técnicas para hacer los cultivos, que pueden ser accesibles en laboratorios que incluyen enfoques convencionales y métodos más sistemáticos.

El proceso comienza con una evaluación de la solubilidad, sensibilidad, estabilidad química y termodinámica del compuesto. La solubilidad se evalúa utilizando soluciones líquidas, que son el medio más común y conveniente para el crecimiento de cristales. Una forma efectiva es crear una serie de viales con pequeñas cantidades del material y diferentes disolventes. Se

comienza con disolventes de rápida evaporación para facilitar la recuperación del material y se avanza hacia disolventes polares hasta observar una solubilidad significativa. La elección de disolventes como DMF o DMSO se reserva para situaciones en las que no se obtienen resultados con otros disolventes, ya que son difíciles de eliminar. Después se debe elegir la técnica de cristalización más adecuada, con miras a la utilización económica y la reutilización del material, algunas de estas son:

- **Evaporación lenta de solvente:** se prepara una solución del material y se deja evaporar el solvente. Algunas desventajas son la existencia de un secado rápido, así como el proceso de recolección que puede degradar o destruir los cristales. Se deben tener en cuenta los efectos de la solvatación y la degradación del compuesto de interés debido a la interacción con el oxígeno y el vapor de agua en el laboratorio, por ende, es recomendable hacer este proceso en cámaras selladas y también bajo refrigeración, para tener un mejor control cinético.
- **Evaporación de mezcla solvente/antisolvente:** es una técnica de cristalización que combina un solvente de mayor solubilidad con un antisolvente que debe ser de menor solubilidad, pero miscible con el solvente. Este método permite una evaporación lenta, evitando que la muestra se seque por completo. A medida que disminuye el volumen del solvente, la solubilidad del analito también disminuye, favoreciendo la formación de cristales. Al igual que en el anterior caso, para favorecer más el control se recomienda trabajar bajo refrigeración y evitar las interacciones con la humedad del ambiente.
- **Difusión de vapor:** es un método suave y versátil de crecimiento de cristales, realizado en un montaje de viales anidados. El analito se disuelve en un disolvente poco volátil dentro del vial interno, mientras que el vial externo contiene un disolvente más volátil y miscible

en el cual el analito es poco soluble. Con el tiempo, el vapor del disolvente externo se transfiere al interno, reduciendo la solubilidad del analito hasta inducir su cristalización.

#### **5.4. Estudio del estado sólido en fármacos**

La caracterización estructural de un principio activo farmacéutico (API) es fundamental porque la forma cristalina afecta sus propiedades fisicoquímicas y condiciona aspectos clave de la farmacocinética, como la velocidad y el grado de absorción, la distribución en los tejidos, así como su metabolismo y excreción. A su vez, estas características influyen en la farmacodinámica, ya que modulan la interacción del fármaco con su diana biológica y, en consecuencia, la intensidad y duración de la respuesta terapéutica. Diferentes polimorfos pueden mostrar variaciones en solubilidad y biodisponibilidad, lo cual repercute directamente en la eficacia del fármaco al producir el efecto esperado en condiciones ideales, en su efectividad al aplicarse en la práctica clínica y en su eficiencia al relacionar los beneficios terapéuticos con los recursos empleados. Además, un conocimiento detallado de la estructura cristalina contribuye a garantizar la seguridad del API, evitando la presencia de formas no deseadas que puedan comprometer la estabilidad, calidad y reproducibilidad del tratamiento (Gui, 2023).

Según Fawcett et al. (2019), los análisis de difracción de rayos X en polvo se han convertido en una herramienta esencial en la caracterización de materiales farmacéuticos, gracias a los avances en instrumentación, aplicaciones de software y contenido de bases de datos.

A lo largo de las últimas dos décadas, estas mejoras han abordado muchos de los problemas históricos referentes a la caracterización de sólidos cristalinos y parcialmente cristalinos.

Uno de los avances más significativos ha sido la reducción drástica en los límites de detección, dado que la naturaleza de los ingredientes activos (API) y excipientes a menudo son compuestos de bajo peso molecular.

Asimismo, la preparación de muestras es un aspecto crítico en la difracción de rayos X, pues tabletas y cápsulas deben triturarse en polvo fino para evitar errores por orientación preferencial de los cristales. Los análisis se apoyan en bases de datos como el PDF, que reúne patrones de difracción de miles de fármacos y excipientes, facilitando la identificación en formulaciones complejas mediante índices de similitud. No obstante, la presencia de estructuras desordenadas y alteraciones en la celda unitaria sigue siendo un reto importante en la caracterización de API.

## 5.5. Técnicas de caracterización de fármacos

### 5.5.1. Difracción de Rayos X (DRX)

La difracción ocurre cuando un haz de rayos X incide sobre los electrones de los átomos de un cristal, que provoca que la radiación se disperse. Este fenómeno funciona por la interferencia constructiva de ondas y para esto, es necesario que la diferencia de camino entre ellas, sea un múltiplo entero de la longitud de onda que se puede observar en la Ley de Bragg (ver ecuación 5), que establece una relación matemática entre el ángulo de difracción y la distancia entre planos atómicos en un cristal que, a su vez, está ligado con los índices de Miller ( $h$ ,  $k$  y  $l$ ) que representan la orientación y dirección espacial de cada plano cristalográfico de una red. Por otra parte, los rayos X tienen longitudes de onda del orden de 0.1 a 10 Å, lo que es comparable a las distancias interatómicas en los cristales, permitiendo que la técnica sea extremadamente útil para estudiar la estructura atómica y molecular (Bergström, 2015).

$$n\lambda = 2 d_{h,k,l} \sin \theta \quad (5)$$

donde:

- $n$  es un entero (orden de difracción)

- $\lambda$  es la longitud de onda
- $d$  es la distancia entre los planos atómicos
- $h, k, l$  son los índices de Miller relacionados con las direcciones  $x, y, z$  en el espacio
- $\theta$  es el ángulo de incidencia

#### 5.5.1.1. Partes de un equipo de difracción de Rayos X

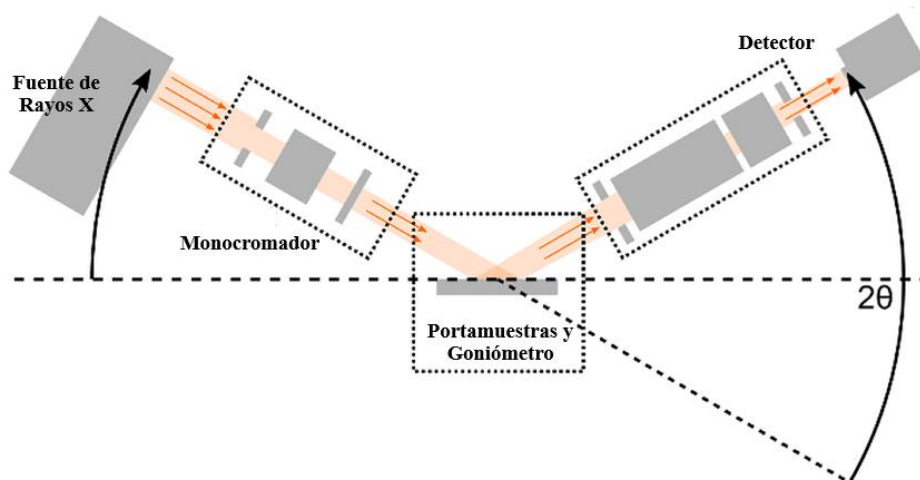
Un equipo de difracción de DRX convencional (ver figura 6), se compone principalmente de:

- **Fuente de rayos X:** generalmente es un tubo que contiene un ánodo metálico (Cu, Ni, Mo, etc) que, al aplicar un alto voltaje, los electrones chocan contra el ánodo generando radiación por efecto fotoeléctrico, proveniente de los niveles más energéticos de los electrones de un átomo. Contiene también un sistema de refrigeración, a menudo utilizado  $N_2$  líquido para evitar el sobrecalentamiento de la fuente.
- **Monocromador:** seleccionan una longitud de onda específica ( $K_\alpha$ ) y elimina radiación no deseada en el análisis ( $K_\beta$ ). Estos filtros principalmente están fabricados con Ni o grafito.
- **Porta-muestras:** su función principal es sostener la muestra y existen de varios tipos que dependen del método por el cual se realice el análisis.
- **Goniómetro:** es un sistema de alta precisión que permite mover la muestra y el detector en ángulos definidos de  $2\theta$ .
- **Detector:** registra la intensidad de los Rayos X que son difractados en función del ángulo. Los tipos de detectores más utilizados son los de área, contadores puntuales o proporcionales de gas.
- **Sistema de control y adquisición de datos:** un software permite cambiar las condiciones con las que se realicen los análisis. También recolecta los datos que llegan al detector y se

entrega el registro por medio de difractogramas, que relaciona la intensidad o cuentas con un plano específico que se encuentra en función de  $2\theta$ .

### Figura 6.

*Componentes de un equipo de Difracción de Rayos X*



*Nota. Tomado y adaptado de Harrington y Santiso (2021).*

#### 5.5.1.2. Métodos de difracción de Rayos X

Existen varios métodos de difracción de rayos X, que varían según la geometría del experimento y el tipo de muestra, a continuación, se nombran algunos.

- **Difracción de Rayos X de Monocristal (DRX-M):** aunque este método no fue empleado en la metodología y el análisis de este trabajo, es importante resaltar su relevancia. Una vista general de este método, puede encontrarse en *ScienceDirect Topics: Biochemistry, Genetics and Molecular Biology* en la sección Single Crystal X-Ray Diffraction. En este contexto, la difracción de rayos X de monocristal (DRX-M) consiste en dirigir el haz de rayos X sobre un único cristal de alta calidad para obtener información precisa y exacta de su estructura, reduciendo la superposición de reflexiones y proporciona mapas claros de la red recíproca, lo que permite determinar con gran precisión las posiciones atómicas. Para este tipo de análisis se utilizan diferentes porta-muestras diseñados para sostener cristales

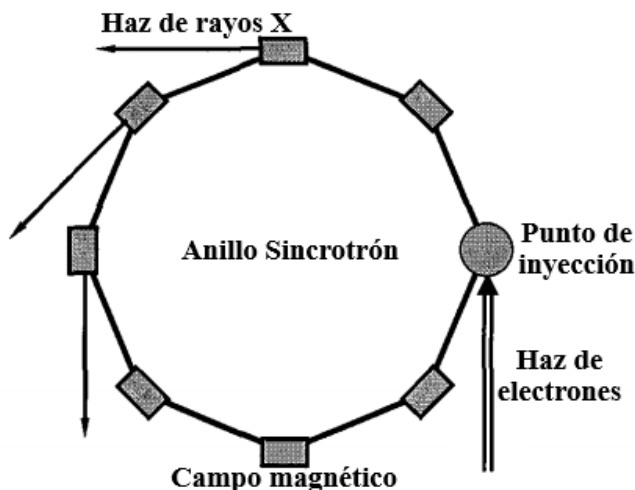
muy pequeños de manera estable; los más comunes son los capilares de vidrio o de cuarzo, así como los *loops*, que son diminutos lazos de polímero o nylon montados en una varilla. Estos *loops* sujetan el cristal por tensión superficial, tras haber sido adherido previamente con parafina o resina, y permiten además que la muestra se enfríe con nitrógeno líquido.

- **Difracción de Rayos X de Polvo (DRX-P):** se utiliza para analizar muestras en forma de microcristales o polvo. Este método resulta especialmente valioso para materiales multifásicos, ya que permite identificar y caracterizar sólidos cristalinos que no pueden obtenerse como monocristales, tales como cerámicas y compuestos farmacéuticos. Para su preparación, la muestra se pulveriza mediante molienda hasta alcanzar un tamaño de partícula adecuado (generalmente entre 1 y 50 micras) y se coloca en un porta-muestras, procurando obtener partículas con orientaciones aleatorias (Patente española n.º ES2330396A1, 2009). Los porta-muestras más comunes incluyen los de plato y de anillo, adecuados para contener el polvo compactado; los capilares de vidrio o cuarzo; los diseñados para muestras especiales como las arcillas, que permiten orientar las láminas cristalinas; y los de fondo cero (0 background), elaborados en materiales como silicio monocristalino. Los patrones de difracción de polvo contienen la información estructural de manera promediada, lo que puede ocasionar solapamiento de reflexiones y limitar la detección precisa de posiciones atómicas. Sin embargo, en los últimos años este inconveniente se ha mitigado gracias a los avances en la resolución instrumental y en los métodos de determinación, como se señala en la sección 5.5.1.3 de este documento.
- **Difracción de Rayos X de Polvo con Radiación de Sincrotrón (DRX-S):** la radiación sincrotrón es una forma de radiación electromagnética generada por la aceleración centrípeta de partículas cargadas como electrones, que se mueven en una trayectoria curva,

generalmente dentro de un campo magnético (ver figura 7). Esta aceleración provoca la emisión de radiación en un amplio rango del espectro electromagnético. Debido a sus características, la radiación sincrotrón se utiliza como una herramienta avanzada en difracción de rayos X, destacándose por su densidad fotónica y capacidad de ajuste en longitud de onda. Estas propiedades permiten analizar estructuras atómicas y moleculares con alta resolución, permitiendo encontrar estructuras complejas con celdas grandes y estudiar defectos estructurales, incluso haciendo estas determinaciones mediante DRX-P pues permite hacer refinamientos avanzado en donde se obtienen parámetros más confiables. Además, se utiliza en estudios a alta presión, análisis de interfaces en películas delgadas, estudios in situ y operando, micro y nano difracción (Helliwell, 2010).

**Figura 7.**

*Esquema general de generación de radiación sincrotrón*



*Nota. Tomado y adaptado de Pecharsky y Zavalij (2005, p. 112)*

Un sistema de DRX-S incorpora la fuente de radiación (como un ondulator) que emite el haz intenso; este pasa por una cabina óptica con monocromador y lentes

transfocadores para seleccionar la energía y enfocar el haz; luego, el difractómetro posiciona y orienta con precisión la muestra, que se encuentra en capilares rotatorios o en placas planas; la radiación dispersada atraviesa un analizador multicristal, que mejora la resolución angular; finalmente, el detector captura el patrón de difracción, permitiendo así reconstruir la estructura del material.

### 5.5.1.3. Pasos para hacer una determinación estructural por DRX

- **Comparación en base de datos:** se superpone el difractograma obtenido con fases que se encuentran en las bases de datos cristalográficas (como la PDF-5 o la CSD), con el fin de identificar fases conocidas presentes en la muestra y descartar aquellas que no corresponden.
- **Indexado:** una vez identificadas las reflexiones principales, se procede al indexado, que consiste en asignar índices de Miller ( $hkl$ ) a cada pico de difracción, lo que permite determinar los parámetros de red de la celda unitaria y el sistema cristalino al que pertenece el material. Antes de iniciar con este proceso, es importante haber hecho un tratamiento previo de los datos, que incluye la remoción de las reflexiones con longitud de onda  $K_{\alpha 2}$ , *background* y suavizado si lo requiere. La calidad de las soluciones se evalúa mediante distintas figuras de mérito que permiten discernir la celda unitaria más confiable. La figura de mérito de Wolff ( $M_n$ ), mide la concordancia entre los picos observados y calculados, siendo generalmente aceptables valores superiores a 10 y muy buenos aquellos mayores de 20. Posteriormente, se hicieron proposiciones para generar múltiples figuras de mérito y de esta manera tener un marco robusto de discriminación entre soluciones de indexado y seleccionar la celda unitaria más plausible algunas de esas fueron ( $M_n^{wu}$ ) que otorga mayor peso a las reflexiones de bajo ángulo, más representativas y menos propensas a error

experimental, la figura de mérito invertida ( $M_n^{\text{rev}}$ ), que enfatiza el número de reflexiones observadas explicadas por la celda propuesta, y la figura de mérito simétrica ( $M_n^{\text{sym}}$ ), que evalúa la consistencia con la simetría cristalográfica. De manera complementaria, se emplean la figura de mérito de Smith y Snyder ( $F_n$ ), que combina la cantidad de reflexiones indexadas y la precisión de los parámetros de celda, siendo valores  $F > 20$  indicativos de soluciones muy confiables (Esmaeili et al., 2017 y Blanton et al., 2019).

- **Resolución:** se emplean distintos métodos, entre los que se destacan los métodos directos, que utilizan relaciones probabilísticas entre fases para obtener posiciones atómicas iniciales, cuya confiabilidad se evalúa mediante parámetros como el residuo (R-factor) y la bondad del ajuste ( $\chi^2$ ), que mide la concordancia entre intensidades experimentales y calculadas. De manera alternativa, el recocido simulado (“*simulated annealing*”) permite explorar el espacio de configuraciones estructurales mediante un algoritmo de optimización de un modelo geometrizado a partir del diagrama molecular, su confiabilidad se mide mediante la función de costo (CF), valor que debe estar debajo de 20 (Altomare et al., 2014).
- **Descomposición total del patrón de difracción:** en inglés “*Whole Pattern Decomposition*” (WPPD) es un procedimiento en análisis de difracción de polvos que consiste en ajustar todo el patrón de difracción experimental sin necesidad de conocer o refinar una estructura cristalina completa. Se busca extraer la intensidad integrada de cada reflexión directamente del patrón experimental empleando funciones de perfil como Gaussianas y Lorentzianas para modelar la forma de los picos. El método permite separar las contribuciones de cada reflexión incluso cuando los picos se solapan lo cual es común en DRX-P, lo cual genera

indexaciones más precisas y generando un mayor conocimiento del modelo antes de iniciar con el refinamiento.

- **Refinamiento:** es el proceso de ajustar un modelo estructural para que el patrón de difracción calculado se aproxime al experimental. El método de Rietveld (Van de Streek, 2012–2019), permite refinar estructuras a partir de datos de polvos considerando simultáneamente todo el patrón de difracción. Un buen refinamiento se caracteriza por valores bajos de los factores de ajuste que generalmente son residuos, como  $R_{wp}$ ,  $R_p$  y  $\chi^2$ , indicando que la diferencia entre datos observados y calculados es mínima y que el modelo describe adecuadamente la estructura cristalina. Dentro del proceso, se consideran variables como la longitud de onda de medición, valores propios del instrumento, los modelos matemáticos que describen cada reflexión, orientaciones preferenciales, parámetros de red, longitudes y ángulos de enlace que tengan sentido químico, entre otras.
- **Validación:** es el filtro final en cristalografía, mediante el cual se verifica que el modelo obtenido tras la solución y el refinamiento no solo reproduzca adecuadamente los datos experimentales, sino que también sea coherente desde el punto de vista químico y físico. Este proceso implica evaluar distancias y ángulos de enlace, factores térmicos, posibles choques atómicos y parámetros de ajuste global, asegurando que la estructura refinada sea confiable y científicamente válida (Spek, 2020).

### 5.5.2. Análisis complementarios

Al realizar determinaciones estructurales resulta fundamental contar con análisis complementarios que proporcionen datos sobre la composición química y la naturaleza de los enlaces presentes en el compuesto en estudio. También es importante evaluar la estabilidad térmica, los procesos de hidratación o solvatación y las posibles transiciones de fase que puedan

presentarse en el API. Existen diversas técnicas con las cuales se puede obtener información adicional como lo es Espectroscopía y Fluorescencia electrónica de Rayos X (XPS y FRX), Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Microscopía electrónica de barrido (SEM) y otras que son importantes, como las que se nombran a continuación.

### 5.5.2.1. Espectroscopía infrarroja

La espectroscopía de infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) y específicamente con Reflectancia Total atenuada (ATR), explicada por Silverstein et al. (1976), es una técnica analítica ampliamente utilizada en química para identificar y cuantificar compuestos químicos mediante el análisis de sus vibraciones moleculares. Esta técnica se basa en la interacción de la radiación infrarroja con los enlaces que se modelan como osciladores armónicos (ver ecuación 6), lo que permite obtener información sobre los grupos funcionales presentes en las sustancias analizadas. En la espectroscopía infrarroja, se mide la absorbancia o transmitancia de la radiación de las moléculas en una muestra, las cuales vibran en diferentes modos, como flexiones y estiramientos simétricos y asimétricos, en un rango de números de onda específicos, generalmente medido desde los 4000 hasta los 400  $\text{cm}^{-1}$ , con lo cual se obtiene un espectro representativo para cada material.

$$\bar{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{f}{(Mx * My)(Mx + My)}} \quad (6)$$

donde:

$\bar{\nu}$  es la frecuencia vibracional en ( $\text{cm}^{-1}$ )

$c$  es la velocidad de la luz en ( $\text{cm/s}$ )

$f$  es la constante de fuerza del enlace ( $\text{dyn/cm}$ )

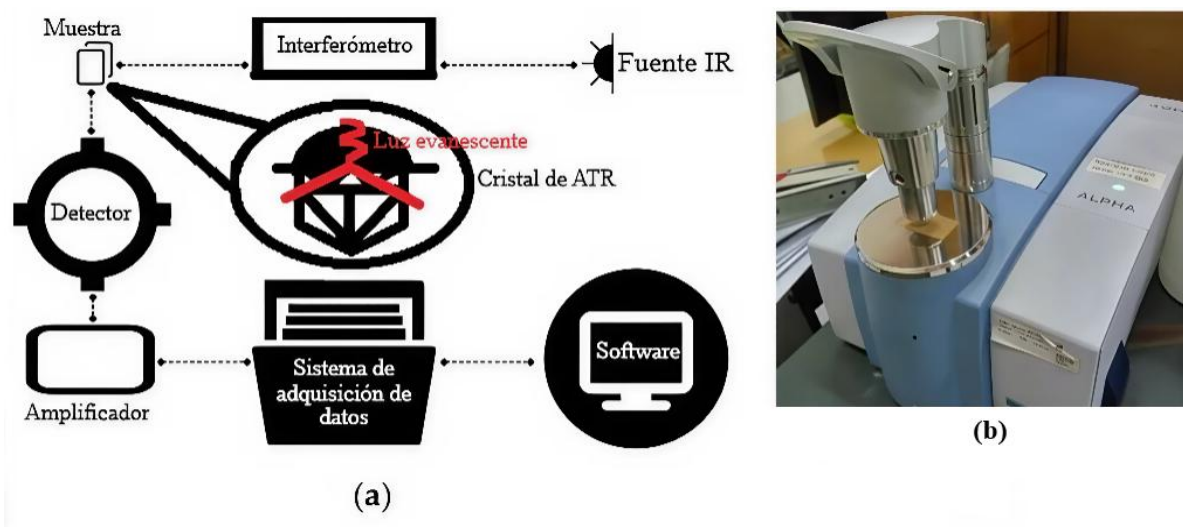
$Mx$  y  $My$  son las masas de los átomos en (g) que conforman el enlace.

El uso de la transformada de Fourier permite convertir un interferograma (la señal obtenida) en un espectro que utiliza un haz de rayos infrarrojos dividido en dos caminos; uno se refleja y el otro se retrasa para luego recombinarse generando un patrón de interferencia que se transforma mediante algoritmos matemáticos (transformada de Fourier), para obtener el espectro final, que relaciona la absorbancia o transmitancia con una medida de energía del enlace.

Un equipo FT-IR con ATR típico (ver figura 8), incluye una fuente de radiación infrarroja que genera el haz infrarrojo necesario para la espectroscopía; un cristal de alto índice de refracción, donde la radiación se refleja internamente y genera una onda evanescente que penetra superficialmente en la muestra; un interferómetro que como su nombre lo indica, es donde se produce la interferencia del haz; un detector que convierte la radiación infrarroja absorbida en una señal eléctrica; un amplificador para aumentar la señal eléctrica y un sistema de control y software para el análisis y visualización del espectro obtenido.

### Figura 8.

*Representación de un equipo FT-IR ATR*



*Nota. Tomado y adaptado de Munajad (2018). (a) Representación esquemática de un equipo FT-IR con ATR, (b) Imagen externa de un equipo FT-IR marca ALPHA.*

### **5.5.2.2. Análisis Termicogravimétrico y de Calorimetría Diferencial de barrido**

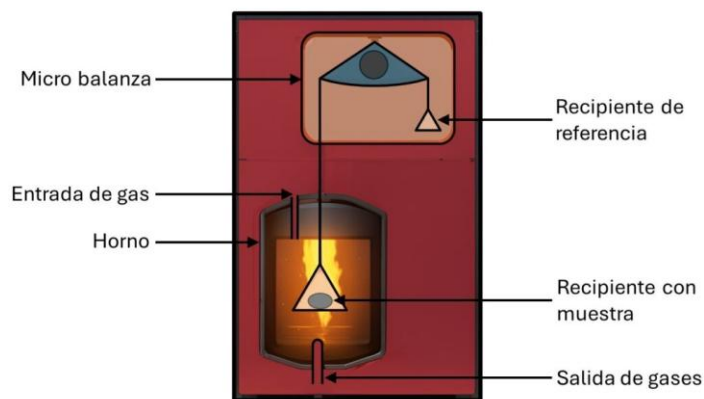
La información proporcionada por Haines (2002), presenta las metodologías de los análisis termicogravimétrico (TGA) y de la calorimetría diferencial de barrido (DSC), como técnicas que permiten evaluar propiedades térmicas y composicionales de diversas sustancias mediante el estudio de sus cambios de masa y energía en función de la temperatura.

La Termogravimetría (TGA) se basa en la medición de la variación de masa de una muestra sometida a un programa controlado de temperatura en una atmósfera específica. Durante el análisis, se observan fenómenos como descomposición, sublimación, absorción o desorción, que se reflejan en cambios en la masa. Es particularmente útil para determinar la estabilidad térmica, contenido de humedad, materia volátil, composición química y propiedades cinéticas de descomposición.

El equipo utilizado en TGA (ver figura 9), generalmente incluye una termobalanza, que consta de una microbalanza electrónica, horno con control de temperatura, programador de temperatura, controlador de atmósfera (tipo de gas y caudal) y un dispositivo para almacenamiento y análisis de datos.

**Figura 9.**

*Esquema de un equipo TGA*



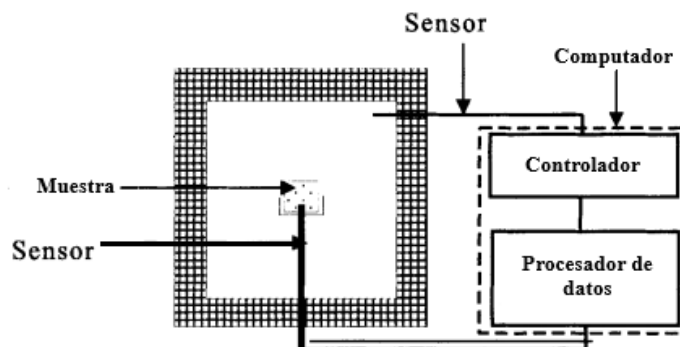
*Nota. Tomado de la página INFINITIA Industrial Consulting*

La Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), mide el flujo de calor absorbido o liberado por una muestra en comparación con un material de referencia inerte a medida que ambos son sometidos a un perfil térmico. Esta técnica es capaz de detectar cambios de fase, como fusiones y transiciones vítreas, proporcionando información sobre los cambios energéticos asociados a transiciones físicas y el comportamiento térmico durante procesos como la cristalización y descomposición de materiales.

Un equipo de DSC (ver figura 10), consta de un horno donde se colocan la muestra y la referencia, cada una en un crisol, junto con sensores que detectan las diferencias de flujo de calor entre ambas al someterlas a un programa controlado de calentamiento o enfriamiento. Incluye también un sistema de atmósfera controlada (generalmente con gases como nitrógeno o argón), un módulo electrónico para registrar y procesar la señal térmica y un software que permite obtener y analizar las curvas DSC.

**Figura 10.**

*Esquema general de un equipo DSC*



*Nota. Tomado y adaptado de Haines (2002).*

### 5.5.3. Análisis supramolecular

Según Spackman et al. (2021), y tal como se expuso en la sección 5.2, el análisis supramolecular se centra en estudiar las interacciones entre moléculas en un determinado empaquetamiento. Además del análisis estructural, que aporta una descripción detallada de la geometría y de los contactos específicos, existen herramientas visuales que permitan evaluar de manera clara la contribución de dichas interacciones al ensamblaje cristalino. Entre estas herramientas se encuentran las que se presentan a continuación.

#### 5.5.3.1. Superficies de Hirshfeld

Las superficies de Hirshfeld son una representación gráfica que permite visualizar la distribución de electrones en un sistema supramolecular. Estas superficies se generan a partir de la densidad electrónica calculada y se utilizan para analizar las interacciones intermoleculares en términos de contribuciones relativas de diferentes tipos de interacciones (por ejemplo, enlaces de hidrógeno, interacciones  $\pi \cdots \pi$ ).

### 5.5.3.2. Huellas dactilares

El análisis de huellas dactilares es un gráfico de dos dimensiones, basado en distancias internas y externas en la superficie de Hirshfeld de una molécula cristalina, mostrando con colores las áreas predominantes de interacción. Permite filtrar y destacar contactos específicos entre átomos, cuantificar su contribución, vincularlos visualmente con la superficie molecular y observar la predominancia de las interacciones intermoleculares en materiales cristalinos.

### 5.5.3.3. Mapas de interacción

Son representaciones gráficas proyectadas sobre la superficie molecular de un compuesto cristalino que permiten visualizar la localización e intensidad de los contactos intermoleculares. A través de un código de colores se destacan las regiones donde la densidad electrónica de los átomos genera interacciones más fuertes, en contraste con áreas de baja densidad electrónica donde predominan interacciones débiles o ausentes.

### 5.5.3.4. Morfología

El análisis de morfología es el estudio de la forma y el empaquetamiento de una estructura cristalina. Generalmente se utilizan programas como Mercury (Macrae et al., 2020) desarrollado por el *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC). Las direcciones de crecimiento están relacionadas con la densidad reticular y, por tanto, permite estimar que planos cristalográficos dominarán en la forma externa del cristal. También es importante considerar las orientaciones preferenciales, que corresponden a la tendencia de ciertos planos cristalinos a alinearse o crecer con mayor probabilidad durante el proceso de cristalización, lo cual puede generar anisotropía en la morfología observada y afectar las intensidades relativas en los difractogramas de rayos X.

## 6. Antecedentes

El Cloruro de biperideno es un medicamento anticolinérgico que se utiliza principalmente en el tratamiento de trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson y los síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos antipsicóticos. Este compuesto actúa bloqueando los receptores de acetilcolina en el sistema nervioso central, lo que ayuda a equilibrar la actividad dopaminérgica, especialmente en áreas del cerebro afectadas por la enfermedad de Parkinson. El biperideno es una amina terciaria que actúa como un antagonista de los receptores muscarínicos, específicamente mostrando una alta afinidad por la subclase M1, esto lo hace efectivo para contrarrestar los efectos secundarios relacionados con la dopamina, como la rigidez y el temblor (Rao et al., 2013; Euro Pharm, 1998 y Sweetman, 2011). Generalmente se encuentra en forma de tabletas, como Akineton, donde cada comprimido contiene 2 mg de Cloruro de biperideno. La dosis varía entre 4 a 8 mg al día, con un máximo que puede alcanzar hasta 12 mg dependiendo de la respuesta del paciente. Es importante iniciar el tratamiento con dosis bajas y ajustarlas gradualmente según la tolerancia y eficacia observadas. Algunos efectos secundarios de este fármaco son sequedad bucal, visión borrosa, estreñimiento y taquicardia, se debe tener precaución en pacientes con condiciones como glaucoma o problemas gastrointestinales. Es indispensable conservarlo en recipientes herméticos y protegerlo de la luz (INAME Arg. Pharm., 2003 y Laboratorio Farmacéutico S.I.T, 2017).

### Figura 11.

*Presentación comercial del BPR-Cl*



Nota: Tomado de *Medicamentos MK* ®

La Fórmula química del Cloruro de Biperideno es  $C_{21}H_{30}NOCl$ , el nombre registrado en la IUPAC es (1RS)-1-[(1RS,2RS,4RS)-Biciclo [2,2,1]hept-5-en-2-il]-1-fenil-3-(piperidin-1-il)propan-1-ol Cloruro, tiene un peso molecular de 347,92 g/mol, su punto de fusión es de 280 °C y su apariencia es de un polvo cristalino casi blanco, ligeramente soluble en agua y en alcohol y muy ligeramente soluble en diclorometano, una solución del fármaco al 0.2% en agua tiene un pH de 5,0 a 6,5. En su estructura destacan los grupos funcionales piperidina, biciclohepteno, benceno, hidroxilo y el HCl, además de que provee quiralidad en 4 de sus carbonos lo que puede conllevar a tener una mezcla racémica de hasta 16 enantiómeros (Sweetman, 2009).

Bases de datos como CAS Scifinder y NIST muestran que para el Cloruro de Biperideno únicamente existen reportes de espectros FT-IR, mientras que para el Biperideno como base libre se encuentran reportes de espectros de RMN  $^1H$  y  $^{13}C$  teóricos, FT-IR y espectrometría de masas MS; adicionalmente, existen otros artículos que mencionan análisis para otros estudios (SciFinder, CAS Números de registro: 514-65-8 y 1235-82-1; Chickos, 2009 y Rao et al., 2013).

En la literatura existe información cristalográfica de la base libre BPR de un artículo de hace alrededor de 40 años donde se presenta la estructura del (+)-biperideno la cual cristaliza en una celda ortorrómbica con grupo espacial  $P2_1 2_1 2_1$  y parámetros de celda  $a = 5.8116(8)$ ,  $b = 19.476(4)$ ,  $c = 16.411(2)$  Å,  $V = 1857.5(5)$  Å<sup>3</sup> y  $Z = 4$ . En el mismo trabajo existe información de una sal orgánica conocida como mandelato de (+)-biperideno la cual cristaliza en una celda monoclinica con grupo espacial  $P2_1$  y parámetros de celda  $a = 10.653(5)$ ,  $b = 10.981(2)$ ,  $c = 11.150(6)$  Å,  $\alpha = 90.00^\circ$ ,  $\beta = 94.09(2)^\circ$ ,  $\gamma = 90.00^\circ$   $V = 1301(1)$  Å<sup>3</sup> y  $Z = 2$  (Coddling, 1986). Adicionalmente, se encuentra información de un artículo de 1999 en donde se estudia la estructura de la base libre de BPR la cual cristaliza en una celda monoclinica con grupo espacial  $P2_1/n$  y

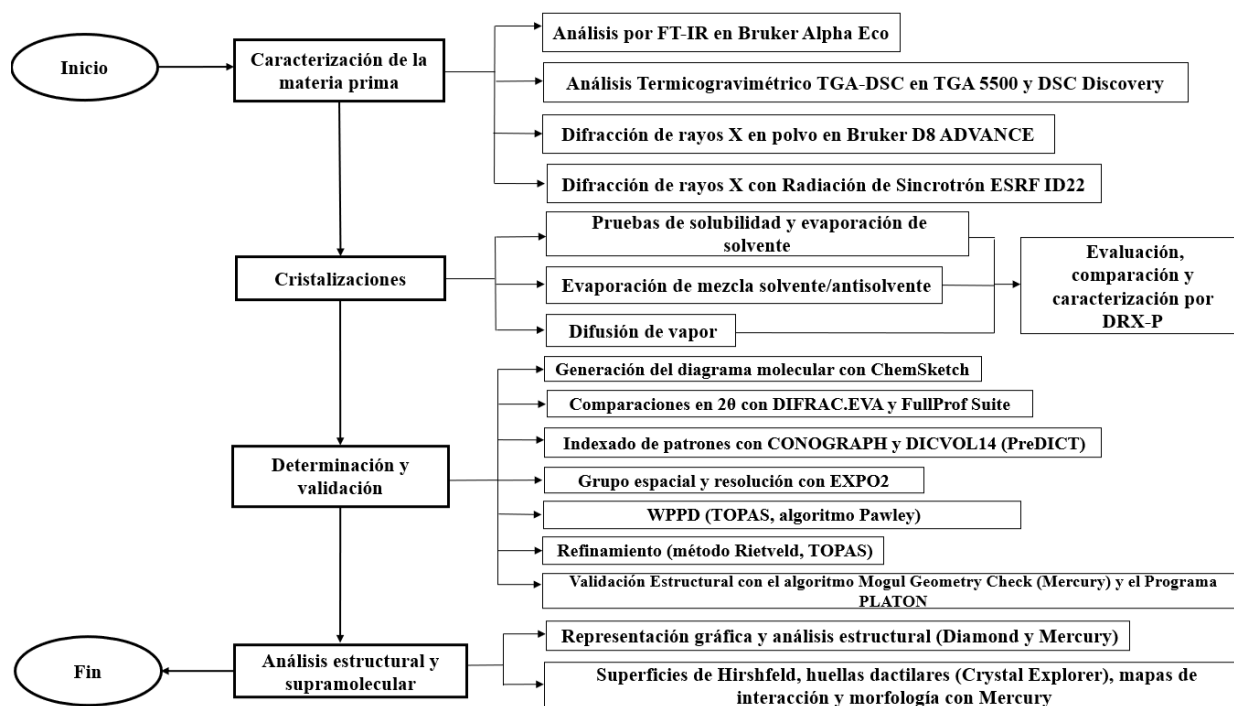
parámetros de celda  $a = 16.175(3)$ ,  $b = 5.789(6)$ ,  $c = 20.363(8)$  Å,  $\alpha = 90.00^\circ$ ,  $\beta = 106.79(7)^\circ$ ,  $\gamma = 90.00^\circ$  (Marubayashi, et al., 1999).

Sin embargo, este API presenta una caracterización cristalográfica limitada, lo cual se refleja en la ausencia de información en bases de datos especializadas como la CSD. Únicamente en la base de datos de polvos se reporta un patrón de difracción en polvo de baja resolución, no indexado, correspondiente al BPR-Cl, que está registrado como PDF 00-43-1743.

## 7. Metodología

Figura 12.

Diagrama de flujo de la metodología



### 7.1. Caracterización de la materia prima

La muestra de Cloruro de Biperideno fue suministrada por una casa farmacéutica colombiana que comercializa sus productos a nivel nacional e internacional. El material correspondía al principio activo (API) sin impurezas ni excipientes, y se encontraba envasado en

un frasco ámbar identificado con el código 2208-90 (ver figura 13). Esta muestra se empleó en todos los análisis y en los ensayos de cristalización.

**Figura 13.**

*Muestra de Cloruro de Biperideno*



**7.1.1. Análisis por FT-IR**

El registro de datos del espectro infrarrojo se llevó a cabo en una celda de reflexión total atenuada (ATR) en el espectrofotómetro JASCO FT/IR-4X (ver figura 14) ubicado en el laboratorio 318 del edificio de Laboratorios Livianos de la Universidad Industrial de Santander (UIS). Se hizo una medida con 24 barridos en un rango de número de onda entre 4000 y 400  $\text{cm}^{-1}$  con una resolución de 0,964233  $\text{cm}^{-1}$  y posteriormente los datos fueron graficados y analizados.

**Figura 14.**

*Equipo JASCO FT/IR-4X®*



*Nota. Tomado de JASCO Inc., 2022*

### 7.1.2. Análisis Térmico TGA-DSC

Las curvas de análisis termogravimétrico (TGA) se registraron en un Termoanalizador TGA 5500 TA Instrument y los análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) en el equipo Termoanalizador Discovery TA Instrument (ver figura 15), ubicados en el Grupo de Investigación en Polímeros en el Parque Tecnológico Guatiguará de la UIS. Para el registro de los termogramas, se empleó una cantidad aproximada de 5 a 10 mg de muestra. Esta muestra fue sometida a un calentamiento en un rango de temperatura desde los 25 °C hasta 500 °C. Las condiciones generales para los análisis incluyeron una atmósfera de nitrógeno (N<sub>2</sub>) con un flujo de 50 mL/min y una rampa de calentamiento de 10 °C/min. Finalmente, como en el paso anterior, los datos fueron graficados y analizados.

#### Figura 15.

*Equipo Analizador Discovery TGA 5500*



*Nota. Tomado de TA Instruments ©, (2023)*

### 7.1.3. Registro de Datos de Difracción de rayos X en polvo

Los patrones de difracción de polvo se registraron a temperatura ambiente en el equipo D8 ADVANCE Bruker (ver figura 16), ubicado en el Laboratorio de Rayos X del Parque Tecnológico Guatiguará - UIS. El registro se llevó a cabo empleando radiación de CuK<sub>α1</sub> ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ) con el equipo operando a 40 kV y 40 mA, en un rango de 4° a 70,0°, con un paso de 0,02035° en 2 $\theta$  y un

tiempo por paso de 0,6 s/paso. El difractómetro estaba equipado con un detector LynxEye, que tiene una apertura de  $2,93^\circ$ , así como rejillas divergentes de 0,6 mm, y dos ventanas Soller axiales, una primaria y otra secundaria, ambas de  $2,5^\circ$ , además de un filtro de níquel.

**Figura 16.**

*Equipo BRUKER D8 ADVANCE*



**7.1.4. Registro de Datos de Difracción de rayos X con radiación de Sincrotrón**

Los datos de difracción de rayos X en polvo de alta resolución se recopilaban en la línea de luz ID22 del “*European Synchrotron Radiation Facility*” (ESRF) (ver figura 17), Grenoble, Francia. Para el análisis se preparó una muestra de Cloruro de Biperideno, la cual fue introducida en un capilar de borosilicato de pared delgada con diámetro de 1,0 mm.

Las mediciones se realizaron a temperatura ambiente, empleando una longitud de onda de  $0,354383 \text{ \AA}$  y un rango angular de  $-10^\circ$  a  $40^\circ$  en  $2\theta$ , con un escaneo continuo de  $20^\circ/\text{min}$  y un intervalo de muestreo de  $0,0005^\circ$ .

**Figura 17.**

*Difractómetro de polvo de la línea ID22 del ESRF*



*Nota. Tomado de ESRF.*

Durante la adquisición de datos, el capilar se hizo girar a 919 rpm y se desplazó 1,2 mm entre escaneos, con el fin de exponer regiones frescas de la muestra y minimizar el posible daño por radiación.

## **7.2. Cristalizaciones**

Con el fin de observar, evaluar y caracterizar diferentes condiciones de cristalización, así como la posible formación de polimorfos del Cloruro de Biperideno, se implementaron tres técnicas de cristalización.

Un total de 25 ensayos, se llevaron a cabo en viales de vidrio previamente identificados con las letras DP y un número consecutivo. Los viales se cubrieron con una capa de cinta de teflón para un control de evaporación de solvente. Una vez finalizado cada ensayo, los recipientes fueron tapados y almacenados para su posterior observación y análisis.

### **7.2.1. Pruebas de solubilidad y evaporación de solvente**

Se realizaron ensayos de solubilidad con el fin de identificar los solventes y antisolventes, más adecuados para el proceso de cristalización del BPR-Cl. Para cada prueba, se pesaron aproximadamente 10 mg del compuesto y se adicionaron volúmenes de solvente (mL por mL)

hasta observar disolución. Los solventes utilizados fueron: metanol, etanol, agua, propan-2-ol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo, dietil éter, acetona, ciclohexano y n-heptano.

En los casos en los que no se evidenció solubilidad a temperatura ambiente, las mezclas se sometieron a calentamiento controlado a 45 °C con el fin de favorecer la disolución. Posteriormente, los ensayos de evaporación del solvente se realizaron en dos condiciones: a temperatura ambiente (20–25 °C) y bajo refrigeración (2–8 °C).

### **7.2.2. Evaporación de una mezcla solvente/antisolvente**

Una vez seleccionados los solventes y antisolventes más adecuados, se pesaron aproximadamente 5 mg de BPR-Cl, los cuales fueron disueltos en distintas proporciones de solvente/antisolvente. Las soluciones obtenidas se sometieron posteriormente a diferentes condiciones de temperatura, tanto en refrigeración (2–8 °C) como a temperatura ambiente (20–25 °C), con el fin de observar y evaluar su comportamiento cristalino.

### **7.2.3. Difusión de vapor**

Se empleó un montaje de difusión de vapor en un sistema cerrado, utilizando como cámara un tarro de vidrio con tapa hermética. En el centro del recipiente de cristalización se fijó un vial de vidrio que contenía aproximadamente 5 mg de BPR-Cl disueltos en una mezcla solvente/antisolvente en proporción determinada. Posteriormente, en el espacio externo al vial, es decir, dentro del recipiente, pero fuera del vial, se adicionó una cantidad considerable de antisolvente. Cada sistema se tapó y se selló con cinta de teflón y se dejó a temperatura ambiente a la espera de cristalización.

### **7.2.4. Caracterización de las cristalizaciones**

Para la evaluación de los cristales obtenidos en los ensayos de cristalización, se realizó inicialmente una inspección bajo microscopio estereoscópico de luz polarizada de la marca

OPTIKA con un análisis rotatorio sobre la platina en  $360^\circ$  (ver figura 18), con el fin de identificar posibles cristales adecuados para análisis de monocristal. Posteriormente, se consideró el uso del difractómetro de monocristal Rigaku XtaLAB P-200 del Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander para la determinación estructural. Si no obtenían cristales con la calidad requerida para dicho análisis, se procedía a registrar los patrones de difracción de rayos X en polvo de las muestras cristalizadas.

Se evaluó la posible formación de diferentes fases mediante la comparación de los difractogramas en función del ángulo  $2\theta$  y, en los casos en los que la calidad de los datos lo permitió, se realizó el indexado correspondiente.

### Figura 18.

*Microscopio de luz polarizada OPTIKA*



### 7.3. Determinación y validación de la estructura cristalina mediante difracción de rayos X de polvo

- Para la generación y optimización geométrica del diagrama molecular del BPR-Cl, se utilizó el software ChemSketch (ACD/Labs, 2015) el cual permitió obtener la información en formato. mol.

- La comparación en  $2\theta$  de los diferentes datos de difracción obtenido, se hizo mediante el uso de los programas DIFRAC.EVA (Bruker AXS GmbH, 2020) y FullProf Suite (Rodríguez-Carvajal, 2001 y ILL, n.d.).
- El indexado de los patrones de difracción de rayos X en polvo, obtenidos tanto en el laboratorio de Rayos X, como en Sincrotrón, se hizo utilizando los programas DICVOL14 (Louër y Boultif, 2014) a través de la interfaz gráfica PreDICT (Blanton et al., 2019) y CONOGRAPH (Esmaeili et al., 2017).
- Se determinó el grupo espacial y se resolvió la estructura cristalina empleando el programa EXPO2 mediante el algoritmo de “recocido simulado” para el patrón obtenido en el laboratorio de Rayos X y mediante “métodos directos” para el patrón obtenido con radiación de Sincrotrón (Altomare et al., 2014).
- La identificación de la fase se corroboró mediante el análisis WPPD usando el programa TOPAS mediante el método de Pawley (Coelho, 2018).
- El refinamiento de la estructura se realizó mediante el método de Rietveld utilizando nuevamente el programa TOPAS (Coelho, 2018 y Van de Streek, 2012–2019).
- La validación de la estructura obtenida se llevó a cabo utilizando el algoritmo *Mogul Geometry Check* del programa Mercury (Macrae et al., 2020 y Brandenburg, 1999) y el programa PLATON (Spek, 2020).

#### **7.4. Análisis estructural y supramolecular**

- La representación gráfica y el análisis de la estructura cristalina se realizó con los programas Diamond y Mercury (Brandenburg, 1999 y Macrae et al., 2020).
- El análisis de las superficies de Hirshfeld y de huellas dactilares se llevó a cabo con el programa Crystal Explorer (Spackman, 2021).

- El análisis de los mapas de interacción se hará con el programa Mercury (Macrae et al., 2020).
- El análisis de la morfología del empaquetamiento se hará también con el programa Mercury (Macrae et al., 2020).

Durante la redacción y edición del presente documento se empleó el paquete de *Microsoft Office* (Word, Excel y PowerPoint), que facilitó la elaboración del manuscrito, tablas, esquemas y gráficas. Se utilizó también el software *OriginPro* para la generación de algunas gráficas y tratamiento de datos.

Se destaca también, el uso de herramientas de inteligencia artificial como *ChatGPT* (OpenAI, 2025) y *Perplexity AI* (2025), con el propósito de apoyar la corrección de líneas de programación C++ para el correcto funcionamiento de formatos .inp, la revisión gramatical y la organización de ideas dentro del documento. Estas plataformas se utilizaron únicamente como complemento, lo cual no sustituyó la consulta en bases de datos y literatura científica especializada, así como el análisis y la discusión de resultados, que es un trabajo propio del investigador.

## **8. Resultados y Análisis**

### **8.1. Análisis complementarios**

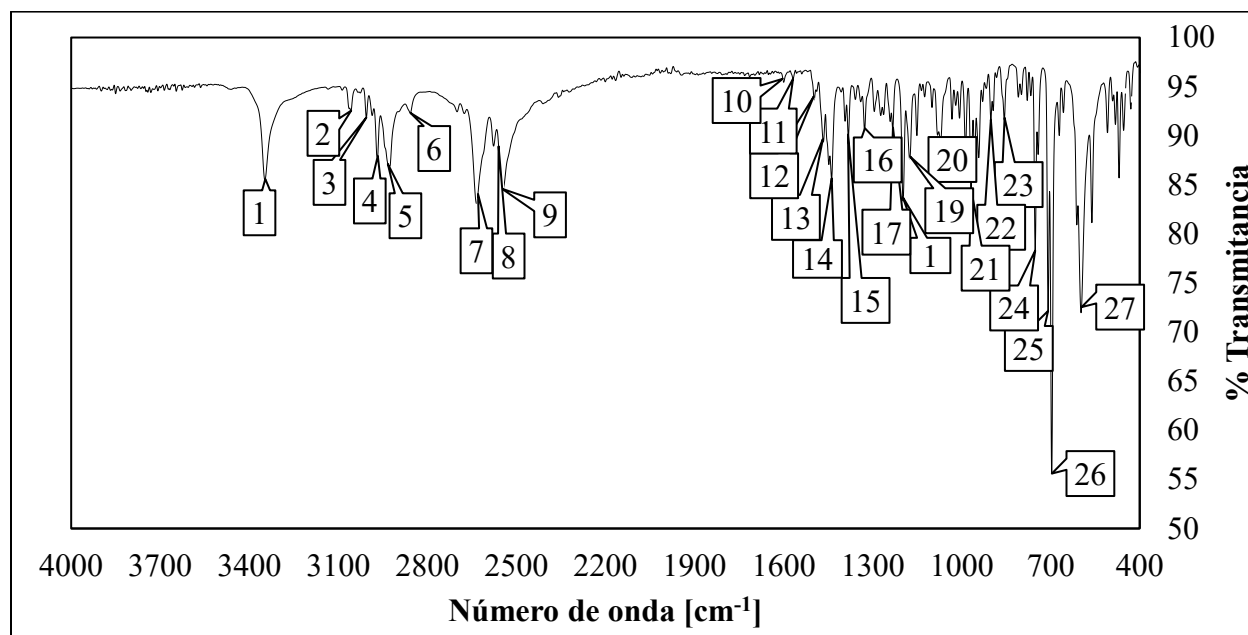
#### **8.1.1. Espectroscopía infrarroja (FT-IR)**

A partir del registro de intensidades asignadas a cada número de onda en el espectro de la muestra, se identificaron máximos de absorción correspondientes a vibraciones características de los grupos funcionales presentes en el Cloruro de Biperideno (ver figura 19). Los estiramientos y/o flexiones, tanto simétricas como asimétricas, de los enlaces O–H del alcohol terciario que se encuentra unido al carbono 1 de la estructura se observa a  $3346,85\text{ cm}^{-1}$ , las vibraciones de los enlaces N–H y N–C propios de una sal de amonio formada en un anillo de piperidina aparecen a

2634, 2576, 2547 y  $1071\text{ cm}^{-1}$ . Las bandas correspondientes a las vibraciones C=C y C-H del biciclohepteno y las señales C-H correspondientes a grupos alquilo y fenilo se observan a 1600, 1568, entre 3058 y 2858, entre 1596 y 1475 y por debajo de  $968\text{ cm}^{-1}$ . La Tabla 3 presenta estas y otras asignaciones de las bandas observadas en el espectro.

**Figura 19.**

*Espectro FT-IR de la muestra*



*Nota. Las etiquetas 1 a 27, indican los máximos de banda a los cuales se les asigna un tipo de vibración en la tabla 3.*

**Tabla 3.**

*Asignación de máximos de absorción a cada grupo funcional del BPR-Cl*

Banda	Número de onda [ $\text{cm}^{-1}$ ]	% Transmittancia	Asignación
1	3346,85	88,4509	Estiramiento O-H del alcohol terciario
2	3057,58	95,5824	Estiramientos C-H de alqueno y fenilo
3	3005,52	91,8576	
4	2968,87	90,4884	Estiramientos C-H en alquilo

5	2928,38	89,407	
6	2857,99	95,261	
7	2634,29	85,7187	Estiramientos N-H de la sal de amina terciaria
8	2576,43	91,7466	
9	2546,54	87,003	

**Tabla 3.**

*Asignación de máximos de absorción a cada grupo funcional del BPR-Cl. Continuación.*

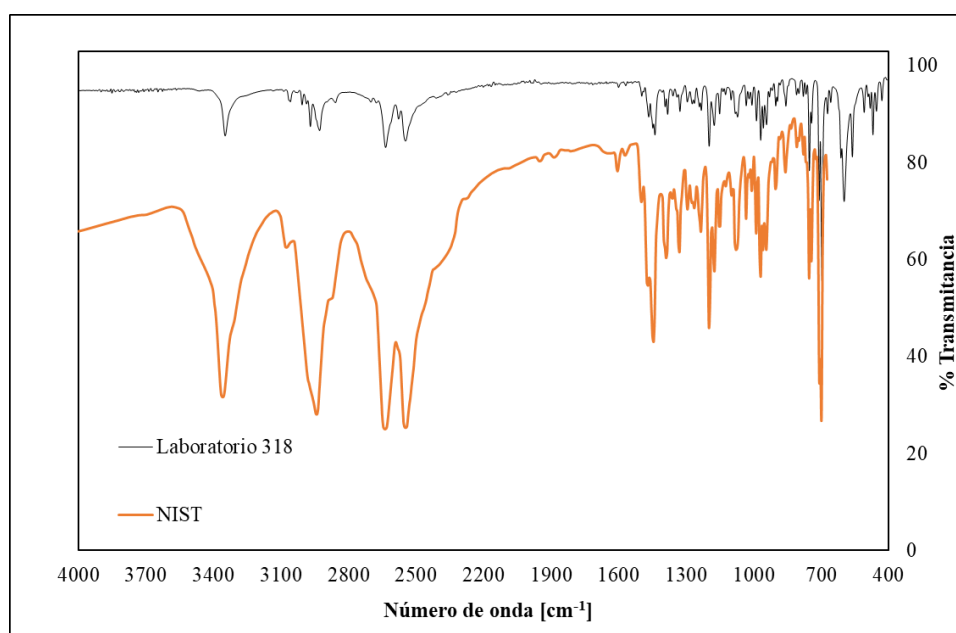
Banda	Número de onda [cm-1]	%Transmitancia	Asignación
10	1599,66	98,0337	Estiramiento C=C en biciclohepteno
11	1567,84	98,3869	
12	1496,49	96,261	Flexiones C-H en alquilo
13	1465,63	91,8851	
14	1438,64	88,2071	
15	1381,75	92,5909	
16	1326,79	93,1463	
17	1232,29	93,2979	
18	1197,58	85,9822	Flexiones C-H del fenilo en el plano
19	1175,4	89,9705	
20	1071,26	91,6667	Estiramiento C-N en la amina terciaria
21	968,09	87,3669	Flexiones C-H en alquilo
22	901,558	94,2218	
23	856,239	94,1142	
24	752,102	81,8153	Flexiones C-H del fenilo fuera del plano
25	707,747	73,0982	
26	696,177	59,7419	
27	596,8605	72,0965	

Por otro lado, al comparar el espectro FT-IR del BPR-Cl con el espectro de referencia disponible en la base de datos del NIST, en el rango de 4000 a 600  $\text{cm}^{-1}$  (ver figura 20), se observaron coincidencias en las posiciones de las principales bandas de absorción. Esto indica la presencia de los mismos grupos funcionales en ambas estructuras moleculares.

La mayor cantidad de bandas observadas en el espectro adquirido se atribuye a la mayor resolución instrumental, que permite registrar la intensidad espectral cada  $0,9642 \text{ cm}^{-1}$ , en contraste con el espectro del NIST, que presenta una resolución de  $5 \text{ cm}^{-1}$ . Asimismo, no se detectaron señales adicionales atribuibles a otros grupos funcionales.

### Figura 20.

*Comparación de espectros FT-IR*



### 8.1.2. Análisis TGA-DSC

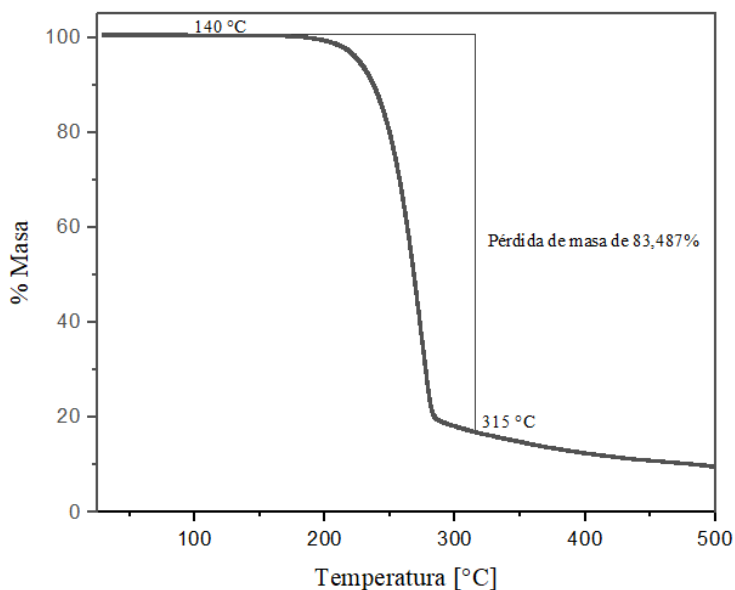
La curva de análisis termogravimétrico (TGA) de la muestra de BPR-Cl reveló que el material es estable térmicamente a aproximadamente  $140 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , temperatura en la cual se observa una pérdida de masa significativa del  $83,487 \%$  (ver figura 21), en el rango de temperatura que está entre  $140 \text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $315 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , que sugiere un proceso de descomposición térmica del material.

El análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC) presenta un endoterma, con una temperatura de pico ( $T_p$ ) de 294,13 °C (ver figura 22), correspondiente a la temperatura de fusión del material. La coincidencia de este endoterma con el intervalo de pérdida de masa indica que la fusión ocurre de forma simultánea a la descomposición, lo cual indica que el material no es térmicamente estable en su punto de fusión.

Este comportamiento se denomina como fusión con descomposición, que es característico de compuestos que presentan estructuras inestables a temperaturas elevadas, común en sales orgánicas (Galwey y Brown, 1999), como es el caso de BPR-Cl. Además, se observó que la muestra se encuentra de forma anhidra, debido a que no existe el punto de inflexión en la curva TGA que esté relacionado con pérdida de masa por moléculas de agua o algún otro solvente.

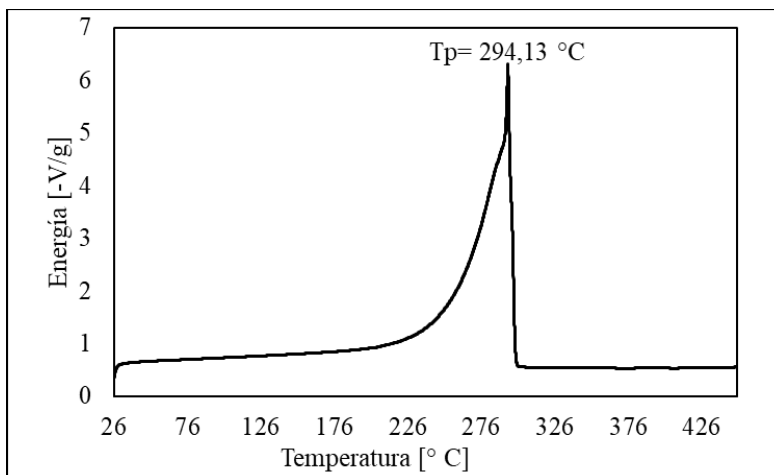
### Figura 21.

*Curva de análisis térmico TGA*



**Figura 22.**

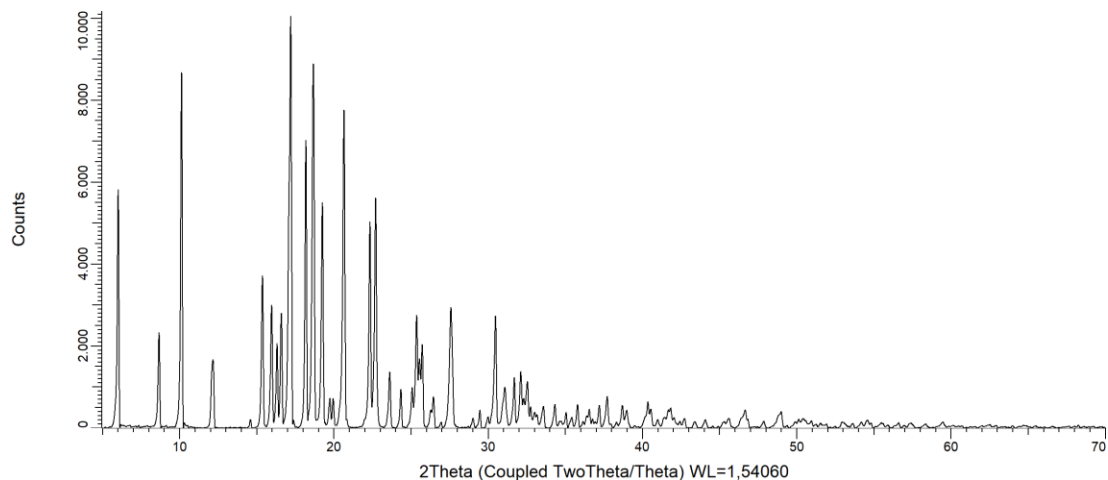
*Curva de análisis térmico DSC*

**8.2. Determinación estructural del Cloruro de Biperideno****8.2.1. Visualización comparativa de los difractogramas**

El patrón de difracción de polvo de la muestra de BPR-Cl registrado en el laboratorio de Rayos X (código 2208-90) se presenta en la Figura 22, mientras que los datos recolectados con radiación de sincrotrón se presentan en la Figura 23.

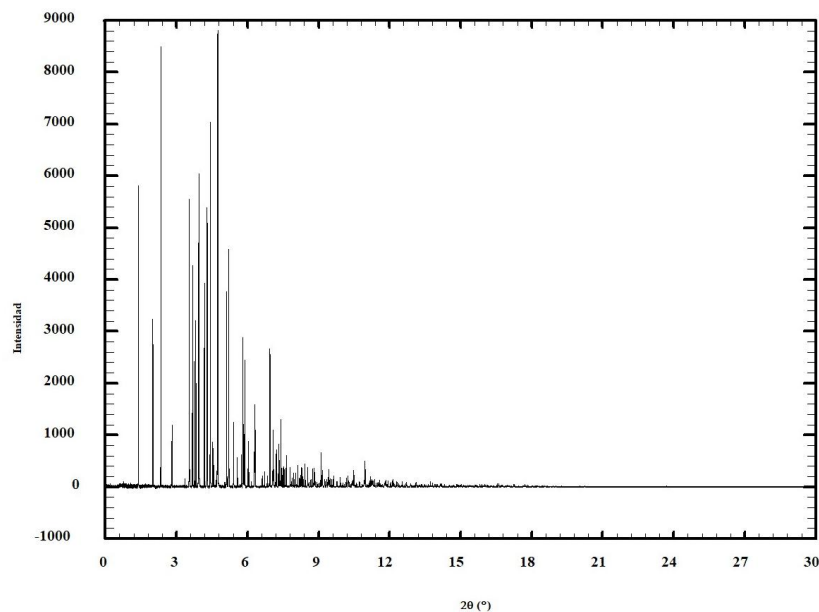
**Figura 22.**

*Patrón de difracción de polvo de la muestra de BPR-Cl 2208-90*



**Figura 23.**

*Patrón de difracción de polvo de la muestra de BPR-Cl con la línea ID22 del ESRF*

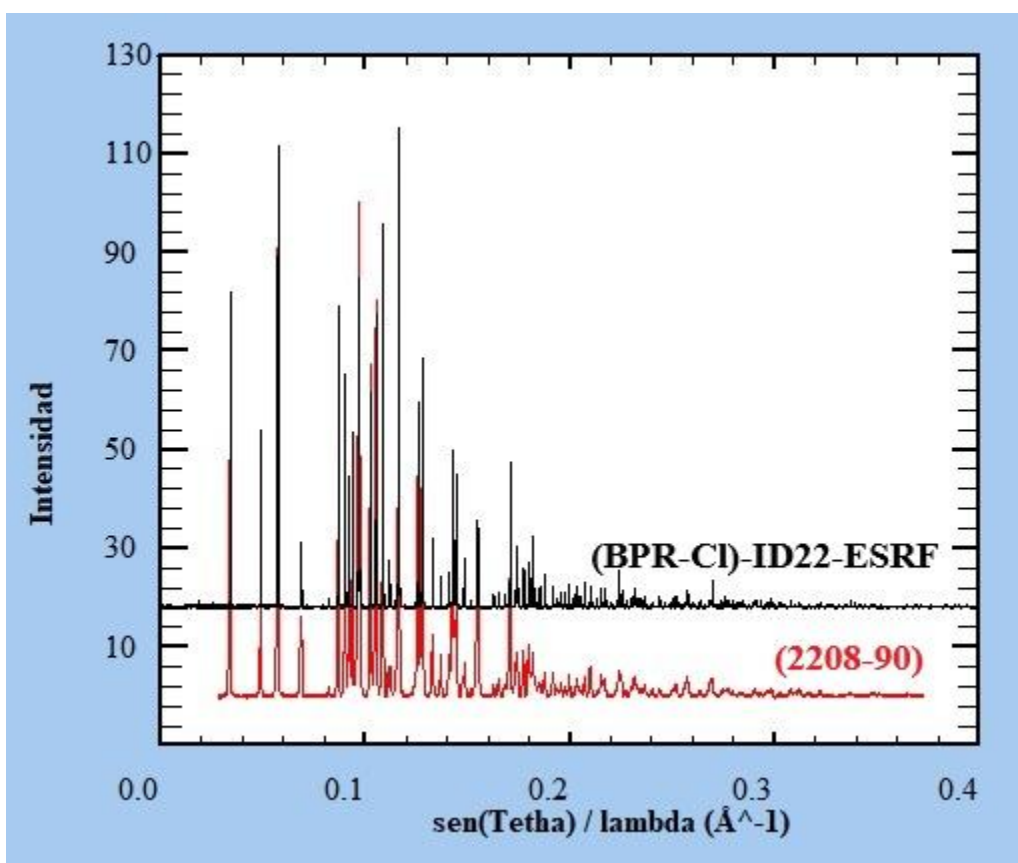


Luego de la normalización de los datos para realizar la comparación entre los difractogramas obtenidos a diferentes longitudes de onda, se determinó que las muestras corresponden al mismo sistema cristalino, dado que se observa coincidencia en las reflexiones (ver figura 24) entre ambos patrones de polvo. Adicionalmente, se evidenció mayor resolución en el patrón obtenido con radiación de sincrotrón, resultado esperado y coherente con lo reportado en la literatura, como se describe en la sección 5.5.1.2 de este documento.

La superposición del patrón de difracción de la muestra 2208-90 con el reportado en la base de datos de polvo PDF-5+ con número de tarjeta 00-43-1743 (líneas de color rojo en la Figura 25), mostró coincidencia en las posiciones de los máximos de difracción, lo que indicó que los resultados obtenidos de la muestra de BPR-Cl y del patrón no indexado de baja resolución, corresponden a la misma fase. El mismo resultado se obtiene con los datos de radiación de sincrotrón.

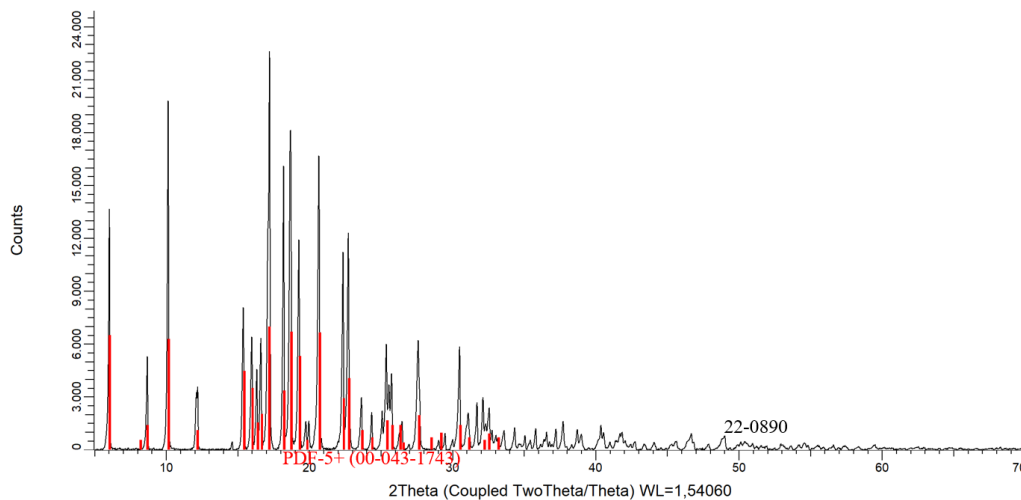
**Figura 24.**

*Comparación de los difractogramas obtenidos en el laboratorio de Rayos X y en el ESRF de la muestra de BPR-Cl*



**Figura 25.**

*Comparación del patrón de la muestra 2208-90 con el patrón de la PDF-5+ número de tarjeta 00-43-1743*

**8.2.2. Indexado de los patrones de difracción de la muestra de BPR-CI**

El indexado de los patrones de polvo con el programa DICVOL sugiere que el material cristaliza en una celda unidad ortorrómbica con los parámetros de celda mostrados en la Tabla 4. Para ambos patrones se tienen como resultado parámetros de celda similares corroborando que corresponden a la misma fase cristalina. El patrón obtenido con radiación de sincrotrón presentó las figuras de mérito más altas debido a su mejor resolución, que permite indexar un mayor número de picos, en comparación con en el patrón registrado en el laboratorio. Adicionalmente, el indexado se corroboró repitiendo el proceso utilizando el programa Conograph. Las soluciones obtenidas presentan el mismo sistema cristalino con parámetros de celda similares (ver tabla 5), confirmando los resultados obtenidos por el programa DICVOL14.

**Tabla 4.***Soluciones del indexado de los patrones de polvo de BPR-Cl en DICVOL14*

Código	Sistema Cristalino	Parámetros			Volumen [Å <sup>3</sup> ]	M <sub>(20)</sub>	F <sub>(20)</sub>
		a [Å]	b [Å]	c [Å]			
220890	Ortorrómbico	58,42071 (3361)	21,69470 (1344)	5,99361 (312)	7596,41 (7,55)	10,5	29,3
(BPR-Cl)- ID22-ESRF	Ortorrómbico	58,34329 (149)	21,65299 (43)	5,98285 (12)	7558,18 (0,29)	193,4	2591,9

*Nota. Los valores en paréntesis corresponden a las desviaciones estándar de los parámetros de celda.*

**Tabla 5.***Soluciones del indexado de los patrones de polvo de BPR-Cl en Conograph.*

Código	Sistema Cristalino	Parámetros			Volumen [Å <sup>3</sup> ]	M <sub>(20)</sub>	M <sup>wu</sup> <sub>(20)</sub>	M <sup>rev</sup> <sub>(20)</sub>	M <sup>sym</sup> <sub>(20)</sub>
		a [Å]	b [Å]	c [Å]					
220890	Ortorrómbico	5,9924	21,690	58,398	7590,2	50,601	41,400	43,375	21,948
(BPR-Cl)- ID22-ESRF	Ortorrómbico	5,9829	21,653	58,342	7590,18	1002,6	904,26	6,3515	6367,8

Para continuar con la determinación estructural del material, se utilizarán los resultados de indexado obtenidos usando el programa Conograph dado que muestran las mejores figuras de mérito M<sub>(20)</sub>. En el apéndice A se presenta una descripción más detallada del proceso de indexado con 20 reflexiones y los índices de Miller (*hkl*) correspondientes para cada una de las soluciones.

### 8.2.3. Determinación del grupo espacial

Mediante el análisis de las ausencias sistemáticas usando el programa EXPO, se determinó que la celda unidad ortorrómbica corresponde al grupo espacial *Fdd2* (#43). Este resultado es consistente con lo obtenido en el indexado realizado en Conograph, el cual también propone a *Fdd2* como grupo espacial.

Al tomar la mejor solución, los parámetros de celda obtenidos para cada eje cristalográfico son  $a = 21,653 \text{ \AA}$ ,  $b = 58,342 \text{ \AA}$  y  $c = 5,9829 \text{ \AA}$ . A partir del volumen de celda  $V = 7590,18 \text{ \AA}^3$  y del volumen molecular, que es de aproximadamente  $474,39 \text{ \AA}^3$ , se determinó que en la celda unidad empaquetan 16 moléculas de BPR-Cl ( $Z = 16$ ); este valor es coherente con el grupo espacial  $Fdd2$ , de acuerdo con lo establecido en las *Tablas Internacionales de Cristalografía*.

#### 8.2.4. Análisis WPPD de los patrones de difracción

La celda unidad determinada se corroboró mediante el método de descomposición total del patrón de difracción (WPPD) con el programa TOPAS empleando el método de Pawley, en el cual se ajustó el patrón experimental considerando los parámetros de la celda unidad, la simetría, la forma de los picos y las posiciones de los máximos de difracción en  $2\theta$  ( $^\circ$ ).

La estadística involucrada en el ajuste mostró que ambos patrones de difracción presentan buenos valores de los parámetros de confiabilidad los cuales deben ser inferiores al 10 % y el valor de bondad del ajuste ( $\chi^2$ ), que debe ser lo más cercano a 1% indicando que los parámetros de celda unidad determinados en el proceso de indexado son los adecuados para describir la estructura del material y a su vez, reproducen en su totalidad los patrones de polvo experimentales. En la Tabla 6 se presentan los resultados del método para cada uno de los patrones de difracción.

**Tabla 6.**

*Resultados del WPPD por el método de Pawley.*

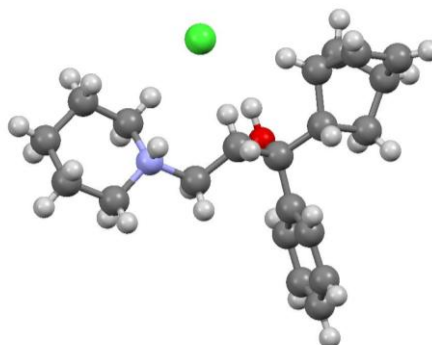
Código	$a$ [ $\text{\AA}$ ]	$b$ [ $\text{\AA}$ ]	$c$ [ $\text{\AA}$ ]	Volumen [ $\text{\AA}^3$ ]	% $R_{wp}$	% $R_p$	% $R_{exp}$	% $\chi^2$
2208-90	21,6550 (6)	58,3338 (14)	5,98747 (15)	7563, 5 (3)	4,22	3,01	1,97	2,14
(BPR-Cl)- ID22- ESRF	21,652643 (40)	58,339520 (113)	5,982818 (12)	7557,524 (26)	3,96	3,75	2,97	1,33

### 8.2.5. Resolución de la estructura cristalina del BPR-Cl

La estructura cristalina se determinó con el programa EXPO, para la muestra 2208-90 se utilizó el método de Recosido Simulado (“*Simulated Annealing*”), con el que se dispuso de los datos de difracción en un archivo .xy y el archivo .mol generado por ChemSketch que contenía la estructura molecular del BPR-Cl (ver figura 26). Se agregó la información de la naturaleza química del material, los parámetros de celda y el grupo espacial. Se hicieron 2 ensayos con este método, el primero con los parámetros de la celda unidad ortorrómbica reportada por DICVOL14 con el cual se hicieron 30 corridas y el segundo con los parámetros obtenidos con Conograph y 10 corridas.

#### Figura 26.

*Modelo molecular del BPR-Cl generado con ChemSketch en formato .mol*



Para la muestra (BPR-Cl)-ID22-ESRF se usaron los Métodos Directos (“*Direct methods*”) para resolver la estructura. En este caso, el procedimiento se pudo llevar a cabo debido a la alta resolución del patrón de difracción obtenida con radiación de sincrotrón, siendo posible calcular un mapa de densidad electrónica inicial, que reveló la disposición aproximada de los átomos en la celda unidad. Al archivo de entrada del programa se le incluyó el rango en  $2\theta$  del patrón, dividido en 3 intervalos, así como la longitud de onda, los parámetros de celda, el valor de Z, el grupo espacial y la fórmula molecular del BPR-Cl.

Se obtuvieron los archivos .cif (“*Cystalographic information file*”) para cada una de las soluciones obtenidas en todos los ensayos realizados. En la tabla 7 se aprecian los mejores resultados de los 3 ensayos y en el Apéndice B se suministra la información de cada una de las soluciones estructurales obtenidas.

El parámetro de confiabilidad que se toma en cuenta para seleccionar las celdas que mejor describe el empaquetamiento es la Función de Costo (CF), con el valor más bajo posible siempre y cuando sea menor a 20 para el caso del método de Recosido Simulado y el factor residual de perfil ( $R_p$ ) inferior al 10 % junto con el valor de bondad del ajuste ( $\chi^2$ ), que debe ser lo más cercano a 1% para Métodos Directos.

**Tabla 7.**

*Mejores soluciones de la estructura cristalina del BPR-Cl para la celda unidad ortorrómbica con grupo espacial Fdd2.*

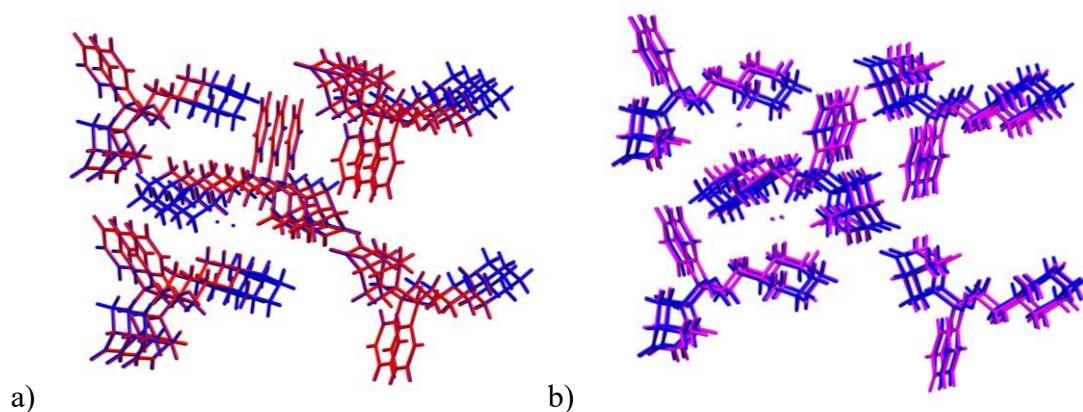
<b>Muestra</b>	<b>Método</b>	<b>Condiciones</b>	<b>Valor de confiabilidad</b>
2208-90	Recosido simulado	Indexado con Conograph, estructura molecular de ChemSketch, corrida 10 de 10	CF= 15,156
2208-90	Recosido simulado	Indexado con DICVOL14, estructura molecular de ChemSketch, corrida 26 de 30	CF= 16,898
(BPR-Cl)-ID22-ESRF	Métodos directos	Indexado con Conograph, rango de $2\theta$ de 1 a 23°, 3 intervalos	$R_p$ = 1,84% $\chi^2$ = 1,43%

Se confirmó que las mejores soluciones corresponden a la misma fase cristalina de BPR-Cl, ya que al comparar los empaquetamientos con la facilidad de *Packing Similarity Feature* del programa Mercury, se obtuvo que las soluciones de los indexados con DICVOL14 y Conograph

de la muestra 2208-90 tienen un valor de RMSCD (“*Root Mean Square Cartesian Displacement*”) de 0,0348605 Å y una similitud del 99,9931 %. Por otro lado, de la comparación de las muestras (BPR-Cl)-ID22-ESRF y 2208-90 se obtuvo un RMSCD de 0,165113 Å con una similitud del 99,8638% (ver figura 27). Lo anterior se comprueba por los valores aceptables del RMSCD que debe ser menores a 0,35 Å (van de Streek y Neumann, 2014).

### Figura 27.

*Similitudes de empaquetamiento de las mejores soluciones estructurales del BPR-Cl*



*Nota. La imagen a) corresponde a la superposición de las 2 soluciones de la muestra 2208-90 y la imagen b) es la comparación de la mejor solución de la muestra 2208-90 con la muestra (BPR-Cl)-ID22-ESRF.*

#### 8.2.6. Refinamiento Rietveld de la estructura cristalina

El refinamiento Rietveld de las soluciones de las estructuras cristalinas obtenidas se llevó a cabo con el programa TOPAS (Coelho, 2018). Se realizó el ajuste los patrones de difracción experimentales, con respecto a las soluciones estructurales determinadas por EXPO. En el proceso, se tuvo en cuenta variables dependientes de las condiciones de la medición, como la calibración del goniómetro, la longitud de onda usada, las posiciones en  $2\theta$ , el portamuestras, así como la

geometría de los picos que se modelaron con la función *Pseudo-Voight*, que es una composición entre modelos Gaussianos y Lorentzianos.

Se hizo un Background inicial y paso a paso se activaron comandos para refinar hasta obtener valores de confiabilidad lo más bajos posibles. Posteriormente se refinaron los parámetros de celda y con el comando “*do errors include penalties*” se encontraron las desviaciones de estos. Se observó que el refinamiento mejoró al modelar orientaciones preferenciales, tanto en la muestra 2208-90 en plano 151, como en la muestra (BPR-Cl)-ID22-ESRF en plano 040.

A partir del análisis estadístico de las estructuras usando la función *Mogul Geometry Check* del programa Mercury (Macrae et al., 2020), se utilizaron restricciones en ángulos y distancia de enlaces, así como planaridad en fragmentos donde estén involucrados hibridaciones  $sp^2$ , la correcta unión y disposición de los átomos que conforman el BPR-Cl.

Al finalizar el proceso se observaron los factores que indicaron refinamientos aceptables, teniendo en cuenta los valores de  $R_{wp}$ ,  $R_p$ ,  $R_{exp}$  y  $\chi^2$  al igual que en la sección 8.2.4. En la tabla 8 se describen los parámetros de las dos muestras obtenidos luego del refinamiento y en la figura 28 se observan los resultados gráficos. En los siguientes análisis se utilizaron los datos de la muestra (BPR-Cl)-ID22-ESRF debido a que presentaron un mejor ajuste en esta etapa.

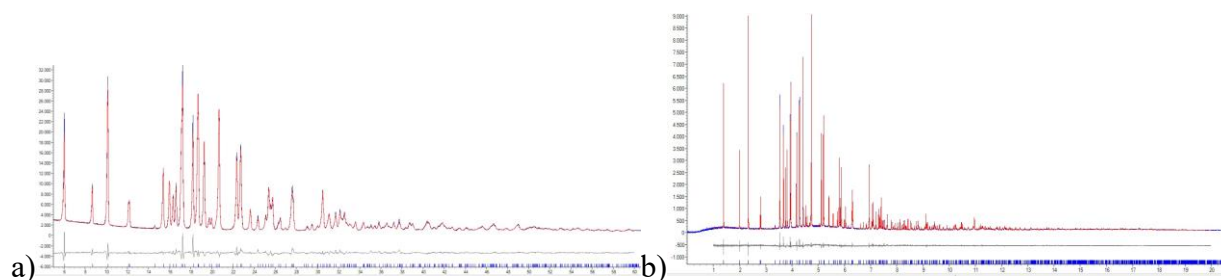
**Tabla 8.**

*Resultados del Refinamiento Rietveld.*

Código	$a$ [Å]	$b$ [Å]	$c$ [Å]	Volumen [Å <sup>3</sup> ]	% $R_{wp}$	% $R_p$	% $R_{exp}$	% $\chi^2$
2208-90	21,653695 (1147)	58,323650 (3177)	5,986463 (298)	7560,439	5,67	4,36	1,97	2,88
(BPR-Cl)- ID22-ESRF	21,650781 (153)	58,334247 (424)	5,982277 (44)	7555,508 (95)	4,74	4,18	3,05	1,55

**Figura 28.**

*Ajuste de los patrones de difracción de las muestras de BPR-Cl*



*Nota. La imagen a es el refinamiento de la muestra 2208-90 y la b el refinamiento de la muestra (BPR-Cl)-ID22-ESRF. Las líneas verticales azules son las posiciones calculadas de los máximos de Bragg, la curva gris es la diferencia entre el patrón experimental y el calculado, la curva azul es el patrón observado y la curva en rojo el patrón calculado.*

**8.2.7. Validación estructural**

El programa PLATON (Spek, 2020) generó por medio de la validación, información como torsiones, conformaciones, enlaces intermoleculares, ángulos y distancias, entre otros. En la tabla 9 se proporciona la información de los datos y detalles cristalinos del BPR-Cl y en el apéndice C se reportan las longitudes y ángulos de enlace entre C, N y O por unidad asimétrica.

**Tabla 9.**

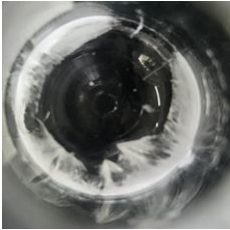
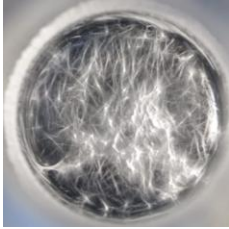

*Información cristalográfica obtenida del proceso de validación estructural.*








<b>Datos Cristalinos</b>	
Fórmula	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> NO·Cl
Masa fórmula [g/mol]	347,91
Sistema Cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Fdd2 (#43)
<i>a, b, c</i> [Å]	21,650781(153); 58,334247(424); 5,982277 (44)
$\alpha = \beta = \gamma$ [°]	90
V [Å <sup>3</sup> ]	7555,508 (95)
Z	16
$\rho$ [g/cm <sup>3</sup> ]	1,223
<b>Colección de Datos</b>	
Temperatura (K)	295
Longitud de radiación [Å]	Sincrotrón 0,354383
2 $\theta$ Min-Max [°]	1-20

### 8.3. Análisis de las cristalizaciones de la muestra de BPR-Cl

En la tabla 10 se describen las condiciones y los resultados de las cristalizaciones. El Cloruro de Biperideno mostró ser más soluble en metanol y etanol, mientras que, en solventes menos polares, es difícil obtener una mezcla homogénea. Se observó que 13 de los 25 ensayos dieron positivo a formación de cristales, todos ellos en hábito de agujas en forma delgada, por lo cual ninguno de los cristales fue adecuado para estudios por medio de Difracción de Rayos X de Monocristal (DRX-M), sin embargo, los cristales fueron preparados para ser analizados por Difracción de Rayos X de Polvo (DRX-P). La comparación de los patrones de polvo de los sólidos obtenidos de las cristalizaciones DP01, DP02, DP03, DP11, DP12, DP13, DP14, DP15, DP16, DP17, DP18, DP19 y DP24 con el patrón de la muestra 2208-90, indican que son similares y por lo tanto, describen la misma celda unidad de la muestra inicial y de la muestra (BPR-Cl)-ID22-ESRF (ver figura 29). Este resultado sugiere que no se obtuvo la formación de un nuevo polimorfo de BPR-Cl bajo las condiciones de cristalización ensayadas.

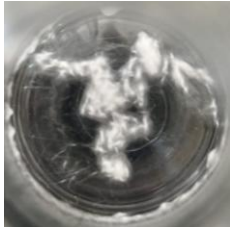

**Tabla 10.***Ensayos de cristalización del Cloruro de Biperideno.*

<b>Código</b>	<b>Método</b>	<b>Condiciones</b>	<b>Resultados y observaciones</b>	<b>Registro fotográfico</b>
<b>DP01</b>	Evaporación lenta de solvente	<b>Cantidad:</b> 10 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 5 mL de metanol; <b>Temperatura:</b> 2-8°C	Cristales en hábito de agujas delgadas, no aptos para DRX-M. Se prepara la muestra para DRX-P	
<b>DP02</b>	Evaporación lenta de solvente	<b>Cantidad:</b> 10 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 6 mL de Etanol; <b>Temperatura:</b> 2-8°C	Cristales en hábito de agujas delgadas, no aptos para DRX-M. Se prepara la muestra para DRX-P	
<b>DP03</b>	Evaporación de mezcla solvente/antisolvente	<b>Cantidad:</b> 10 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 5 mL de metanol; <b>Antisolvente:</b> 2 mL de agua; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	Cristales en hábito de agujas delgadas, que forman una esferulita, no aptos para DRX-M. Se prepara la muestra para DRX-P	
<b>DP04</b>	Evaporación de solvente	<b>Cantidad:</b> 10 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 6 mL de DMSO; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	No se observa formación de cristales	_____
<b>DP05</b>	Evaporación de solvente	<b>Cantidad:</b> 10 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 6 mL de propan-2-ol (calentamiento a 45°C para aumento de solubilidad); <b>Temperatura de evaporación:</b> 20-25°C	No se observa formación de cristales	_____

DP06	Evaporación de solvente	<b>Cantidad:</b> 10 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 6 mL de acetonitrilo (calentamiento a 45°C para aumento de solubilidad); <b>Temperatura de evaporación:</b> 20-25°C	No se observa formación de cristales	
DP07	Evaporación de solvente	<b>Cantidad:</b> 10 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 6 mL de dietil éter; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	No se observa formación de cristales	
DP08	Evaporación de solvente	<b>Cantidad:</b> 10 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 6 mL de acetona; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	No se observa formación de cristales	
DP09	Evaporación de solvente	<b>Cantidad:</b> 10 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 6 mL de ciclohexano (calentamiento a 45°C para aumento de solubilidad); <b>Temperatura de evaporación:</b> 20-25°C	No se observa formación de cristales	
DP10	Evaporación de solvente	<b>Cantidad:</b> 10 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 6 mL de heptano (calentamiento a 45°C para aumento de solubilidad); <b>Temperatura de evaporación:</b> 20-25°C	No se observa formación de cristales	
DP11	Evaporación de mezcla de solvente/antisolvente	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 5 mL de metanol; <b>Antisolvente:</b> 3 mL de agua; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	Cristales en hábito de agujas delgadas, que forma dendritas, no aptos para DRX-M. Se prepara la muestra para DRX-P	
DP12	Evaporación lenta de mezcla de solvente/antisolvente	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 5 mL de metanol; <b>Antisolvente:</b> 3 mL de agua; <b>Temperatura:</b> 2-8°C	Cristales en hábito de aguja delgada, no aptos para DRX-M. Se prepara la muestra para DRX-P	

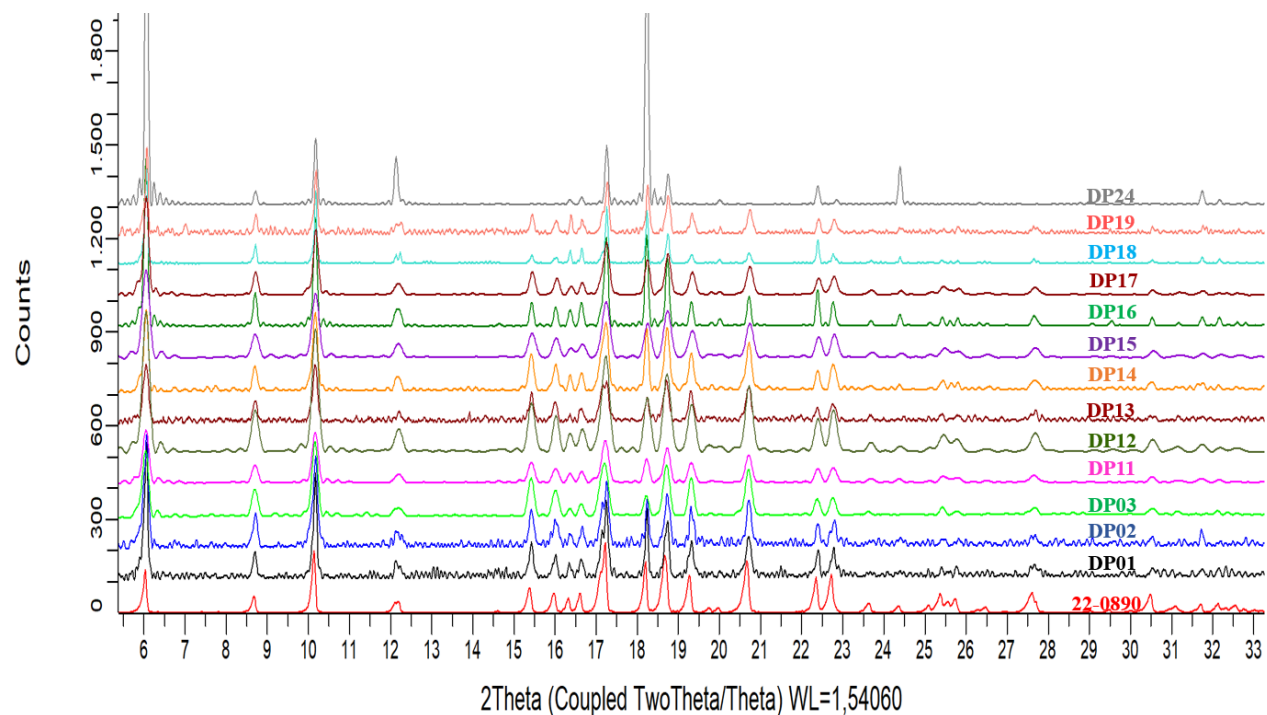
<b>DP13</b>	Evaporación de mezcla de solvente/antisolvente	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 6 mL de metanol; <b>Antisolvente:</b> 3 mL de propan-2-ol; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	Cristales en hábito de aguja delgada, no aptos para DRX-M. Se prepara la muestra para DRX-P	
<b>DP14</b>	Evaporación lenta de mezcla de solvente/antisolvente	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 6 mL de metanol; <b>Antisolvente:</b> 3 mL de propan-2-ol; <b>Temperatura:</b> 2-8°C	Cristales en hábito de aguja delgada, no aptos para DRX-M. Se prepara la muestra para DRX-P	
<b>DP15</b>	Evaporación de mezcla de solvente/antisolvente	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 4 mL de etanol; <b>Antisolvente:</b> 3 mL de agua; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	Cristales en hábito de aguja delgada, no aptos para DRX-M. Se prepara la muestra para DRX-P	
<b>DP16</b>	Evaporación lenta de mezcla de solvente/antisolvente	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 4 mL de etanol; <b>Antisolvente:</b> 3 mL de agua; <b>Temperatura:</b> 2-8°C	Cristales en hábito de aguja delgada, no aptos para DRX-M. Se prepara la muestra para DRX-P	
<b>DP17</b>	Evaporación de mezcla de solvente/antisolvente	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 4 mL de etanol; <b>Antisolvente:</b> 3 mL de propan-2-ol; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	Cristales en hábito de aguja delgada, con las cuales se forman varias esferulitas, no aptos para DRX-M. Se prepara la muestra para DRX-P	

<b>DP18</b>	Evaporación lenta de mezcla de solvente/antisolvente	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 4 mL de etanol; <b>Antisolvente:</b> 3 mL de propan-2-ol; <b>Temperatura:</b> 2-8°C	Cristales en hábito de aguja delgada, con las cuales se forman dendritas, no aptos para DRX-M. Se prepara la muestra para DRX-P	
<b>DP19</b>	Evaporación lenta de solvente	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 5 mL de etanol; <b>Temperatura:</b> 2-8°C	Cristales en hábito de aguja delgada, no aptos para DRX-M. Se prepara la muestra para DRX-P	
<b>DP20</b>	Difusión de vapor	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 5 mL de metanol; <b>Antisolvente:</b> 3 mL de agua; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	No se observa formación de cristales	<hr/>
<b>DP21</b>	Difusión de vapor	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 5 mL de metanol; <b>Antisolvente:</b> 3 mL de propan-2-ol; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	No se observa formación de cristales	<hr/>
<b>DP22</b>	Difusión de vapor	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 4 mL de etanol; <b>Antisolvente:</b> 3 mL de agua; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	No se observa formación de cristales	<hr/>
<b>DP23</b>	Difusión de vapor	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 4 mL de metanol; <b>Antisolvente:</b> 3 mL de propan-2-ol; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	Cristales en hábito de aguja delgada, que no se terminan de formar por el exceso de solvente. No aptos para análisis	

<b>DP24</b>	Evaporación lenta de mezcla solvente/antisolvente	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 4 mL de metanol; <b>Antisolvente:</b> 3 mL de propan-2-ol; <b>Temperatura:</b> 2-8°C	Cristales en hábito de aguja delgada, no aptos para DRX-M. Se prepara la muestra para DRX-P	
<b>DP25</b>	Difusión de vapor	<b>Cantidad:</b> 5 mg de BPR-Cl; <b>Solvente:</b> 4 mL de metanol; <b>Antisolvente:</b> 1,5 mL de propan-2-ol; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	Cristales en hábito de aguja delgada, que no se terminan de formar por el exceso de solvente. No aptos para análisis.	

**Figura 29.**

*Comparaciones de los patrones de DRX-P de los sólidos de los ensayos que mostraron cristalización con el patrón de la muestra 2208-90*



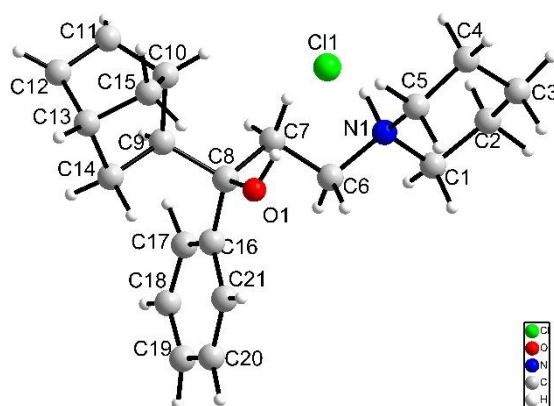
## 8.4. Análisis estructural y geométrico

### 8.4.1. Estructura molecular

La unidad asimétrica del Cloruro de Biperideno se muestra en la Figura 30. La estructura está conformada por anillos de fenilo y piperidina, así como por un biciclohepteno que contiene un doble enlace y tres anillos fusionados que le otorgan rigidez a la estructura. Asimismo, se comprobó la presencia de un grupo hidroxilo unido al carbono 1 (carbono 8 en la figura 30), con disposición exo respecto al biciclo, y un fragmento etílico enlazado al carbono 1 y al nitrógeno del anillo piperidínico.

#### Figura 30.

*Unidad asimétrica del Cloruro de Biperideno*



*Nota. Las etiquetas de los átomos no corresponden a un tipo de nomenclatura específico, fueron generadas automáticamente por el archivo .cif de la resolución en EXPO.*

- **Geometría de los anillos**

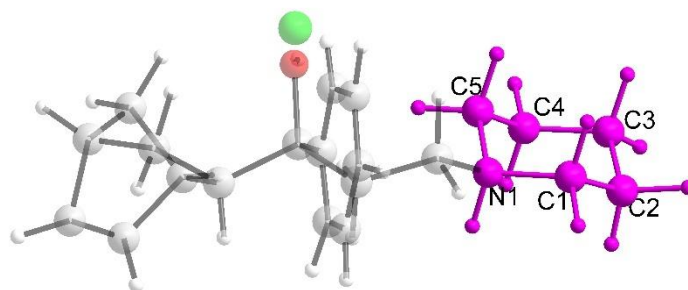
#### **Anillo de piperidina**

Este anillo está conformado por los átomos N1, C1, C2, C3, C4 y C5, como se aprecia en la Figura 31, la piperidina adopta una conformación de silla, con los sustituyentes alternándose entre disposiciones axiales y ecuatoriales. El análisis de los parámetros de asimetría (Cremer y

Pople, 1975)  $Q = 0,5856 \text{ \AA}$ ,  $\theta = 4,31^\circ$  y  $\varphi = 298,9626$ , en donde  $Q$  y  $\theta$  son cercanos a 0, es consistente para una conformación tipo silla.

### Figura 31.

*Anillo de Piperidina en el BPR-Cl*



*Nota. La estructura indicada contiene los átomos coloreados en magenta.*

### Biciclohepteno

Como se había mencionado anteriormente, el biciclohepteno, se encuentra conformado por 3 anillos fusionados, dos con cinco miembros y uno de seis (ver figura 32 a). El primero de los anillos es el que contiene los átomos C9, C10, C15, C13 y C14 dispuesto en forma de “sobre” (ver figura 32 b) y la solapa se encuentra en los átomos C10, C15 y C13, es decir C15 es la punta del sobre. El anillo tiene parámetros de asimetría de  $Q = 0,6008 \text{ \AA}$ ,  $\tau = 61,1^\circ$  y  $\varphi = 259,1549^\circ$ .

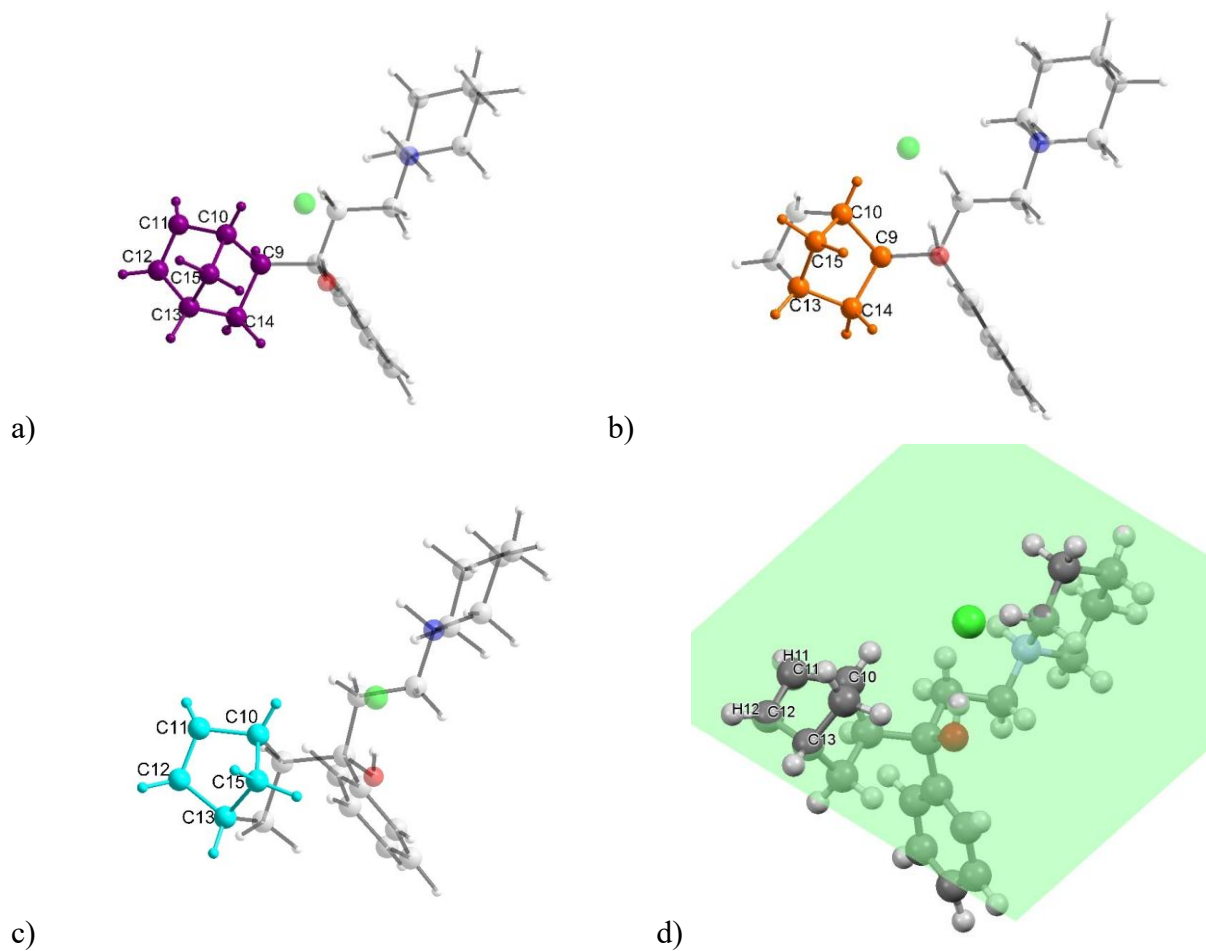
El siguiente anillo contiene los átomos C10, C11, C12, C13 y C15 y tiene una conformación en semi-silla (ver figura 32 c). Los átomos C11 y C12 presentan hibridación  $sp^2$ , lo que precisó la existencia de un doble enlace y un plano (ver figura 32 d) que le otorga rigidez a la estructura, además se observó que los hidrógenos H11 y H12 se encuentran fuera del plano y en lados opuestos uno del otro. Los parámetros de asimetría que describen la conformación son  $Q = 0,5678 \text{ \AA}$ ,  $\tau = 56,9^\circ$  y  $\varphi = 334,0967$ .

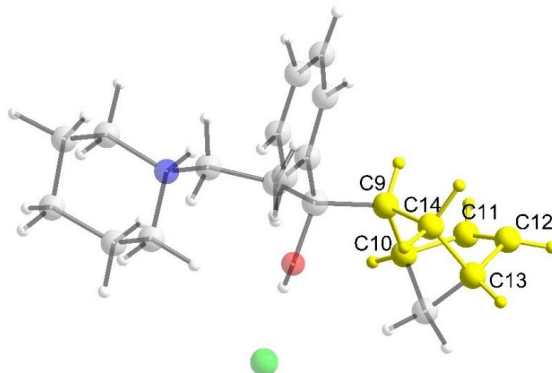
El anillo de 6 miembros del biciclohepteno, contiene los átomos C9, C10, C11, C12, C13 y C14 (ver figura 32 e). Este ciclo presentó una conformación de bote retorcido, que al igual que

en el anillo anteriormente descrito, presenta el doble enlace en los carbonos C11 y C12 de la estructura. Los parámetros de asimetría que confirman la conformación descrita son  $Q = 0,9828$  Å,  $\theta = 90,54^\circ$  y  $\varphi = 51,2997$ .

**Figura 32.**

*Descripción geométrica del biciclohepteno en el BPR-Cl*





e)

*Nota. a) Estructura de los 3 anillos fusionados en el biciclohepteno indicado en púrpura. b) Primer anillo de 5 miembros del biciclohepteno en el BPR-Cl indicado en color naranja. c) Segundo anillo de 5 miembros del biciclohepteno en el BPR-Cl indicado en azul turquesa. d) Plano paralelo al doble enlace C11-C12. e) Anillo de 6 miembros del biciclohepteno en el BPR-Cl indicado en amarillo.*

### **Fenilo**

El último anillo descrito es el del grupo fenilo, conformado por los carbonos C16, C17, C18, C19, C20 y C21 (ver figura 33 a). Como era de esperarse, este anillo se distingue de los demás en la estructura por la forma en la que se ordenan todos sus miembros en un mismo plano (ver figura 33 b), debido a que todos sus carbonos presentan una hibridación  $sp^2$ . Esta afirmación se hace teniendo en cuenta el parámetro de asimetría  $\tau < 5,0^\circ$  para un anillo plano siendo para este anillo de  $2,6^\circ$ .

**Figura 33.**

*Anillo de fenilo en el BPR-Cl*



a)

b)

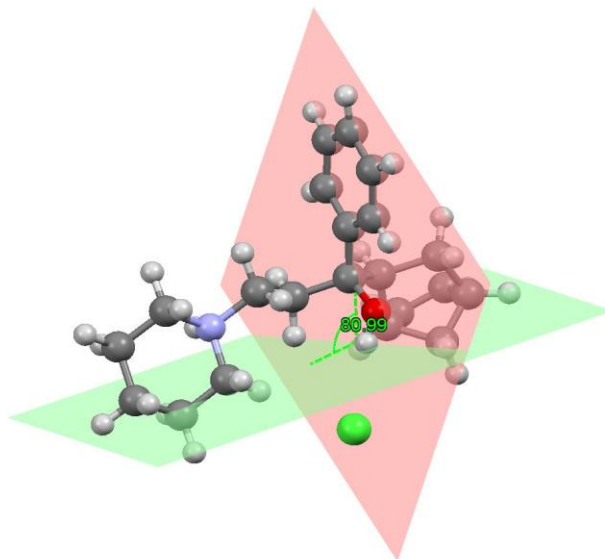
*Nota. a) Anillo de fenilo indicado en verde oliva. b) Plano paralelo al anillo de fenilo en el BPR-Cl.*

### Relación entre planos

Por otra parte, al observar que existen dos o más anillos que contienen átomos con hibridación  $sp^2$  en la estructura, se analizó la relación que existe entre los planos que contienen dobles enlaces (ver figura 34). El ángulo formado por los dos planos secantes es de  $80.99^\circ$ .

**Figura 34.**

*Intersección de planos formado por anillos con átomos de hibridación  $sp^2$  en el BPR-Cl*



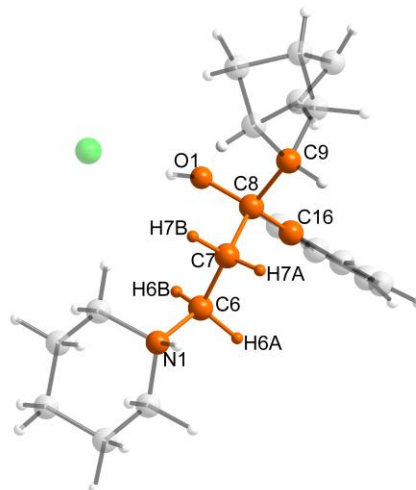
*Nota. El plano de color verde corresponde al formado por el doble enlace del biciclohepteno y el de color rojo al formado por el anillo de fenilo*

- **Torsiones de la cadena C6-C7-C8**

Debido a la presencia de un fragmento alquílico conformado por los carbonos C6, C7, C8 en la estructura (ver figura 35), se asignaron las convenciones de Klyne y Prelog (Dunitz, 1979), según el ángulo de torsión principal ( $w$ ). La cadena formada por los carbonos C6 y C7 y sus sustituyentes presentaron una conformación antiperiplenar (ap) con  $w = -158.90^\circ$ . De forma distinta, la cadena formada por los carbonos C7 y C8 y sus sustituyentes presentaron una conformación +synclinal (sc) con  $w = 70.19^\circ$ .

**Figura 35.**

*Cadena C6-C7-C8 del BPR-Cl*



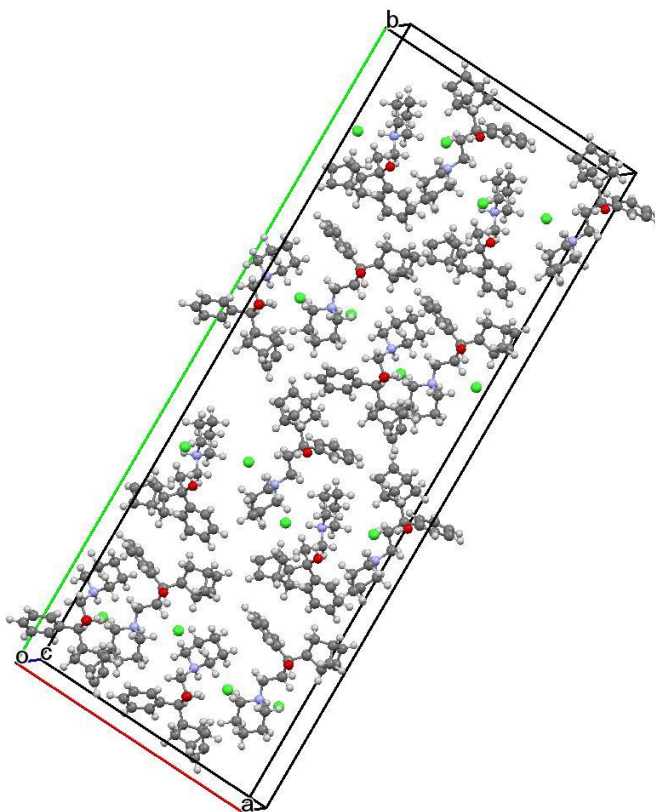
*Nota. La estructura indicada contiene los átomos coloreados en naranja.*

#### **8.4.2. Análisis geométrico de la celda unidad y del grupo espacial**

A partir del archivo .cif generado en el refinamiento, se visualizó el empaquetamiento cristalino del cloruro de biperideno en una celda unidad ortorrómbica centrada en las caras (ver Figura 36). Se observó que en la celda se disponen 16 moléculas del API, en concordancia con el valor de  $Z = 16$ . Las diferencias en las longitudes de los ejes  $a$ ,  $b$  y  $c$  coinciden con los resultados de la determinación estructural y del proceso de indexado.

**Figura 36.**

*Empaquetamiento cristalino del BPR-Cl en la celda unidad*



*Nota. Los colores de las esferas corresponden a los diferentes átomos: verde = Cloro, azul = Nitrógeno, rojo = Oxígeno, gris = Carbono y blanco = Hidrógeno. Los ejes cristalográficos se representan como sigue: a en rojo, b en verde y c en azul.*

### **Elementos de simetría**

En la Tabla 11 se presentan los elementos y operaciones de simetría identificados en cada una de las direcciones cristalográficas, junto con sus respectivas representaciones. Se destacan la presencia de planos de deslizamiento, ejes helicoidales y ejes de rotación, los cuales son característicos del grupo espacial  $Fdd2$ . Estos elementos, son esenciales para comprender tanto el empaquetamiento molecular como la organización periódica en la red cristalina.

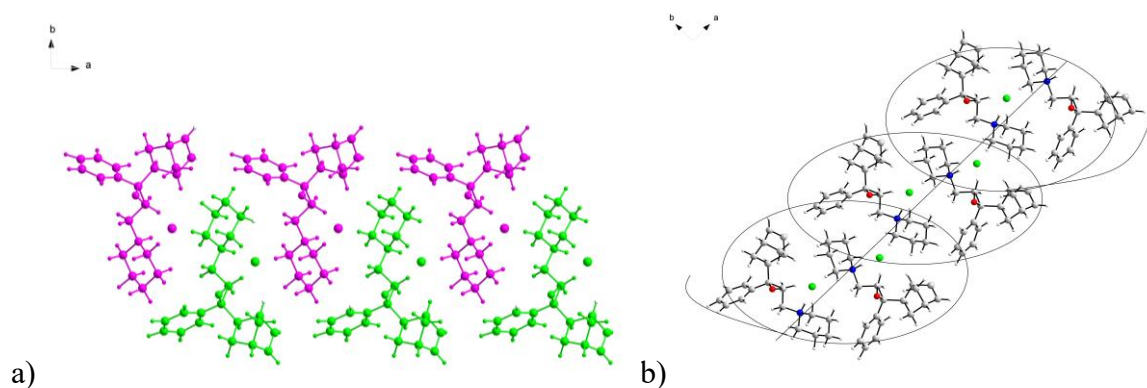
**Tabla 11.**

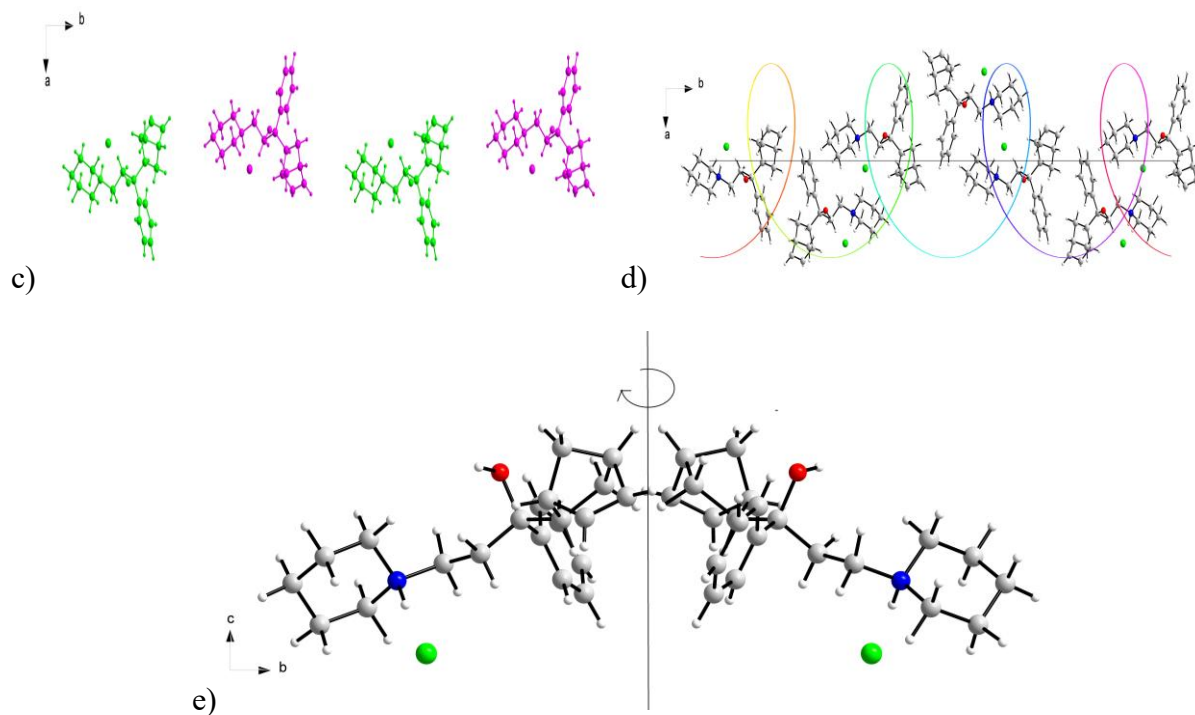
*Elementos de simetría asociados a cada dirección cristalográfica.*

Dirección cristalográfica	Elemento	Operación de simetría asociada	Descripción	Representación gráfica
a	$2_1$	$(-x, 1/2-y, 1/2+z)$	Eje helicoidal de orden 2 y componente traslacional de $1/2$ a lo largo del eje a	Figura 37 a
a	$d. (b+c) / 4$	$(1/4-x, 1/4+y, 1/4+z)$	Plano de deslizamiento tipo diamante perpendicular al eje a con componente traslacional $(b+c)/4$	Figura 37 b
b	$2_1$	$(1/2-x, -y, 1/2+z)$	Eje helicoidal de orden 2 y componente traslacional de $1/2$ a lo largo del eje b	Figura 37 c
b	$d. (a+c) / 4$	$(1/4+x, 1/4-y, 1/4+z)$	Plano de deslizamiento tipo diamante perpendicular al eje b con componente traslacional $(a+c) / 4$	Figura 37 d
c	$C_2$	$(-x, -y, z)$	Eje de rotación de orden 2 paralelo al eje c	Figura 37 e

**Figura 37.**

*Elementos de simetría relacionados en el empaquetamiento del BPR-Cl*





Nota. a) Plano de deslizamiento perpendicular al eje a. b) Eje helicoidal en dirección de a. c) Plano de deslizamiento perpendicular al eje b. d) Eje helicoidal en la dirección de b. e) Eje de rotación de orden 2 perpendicular a c.

### 8.4.3. Descripción de los enlaces de hidrógeno

El archivo .lps de la validación estructural reportó 6 enlaces de hidrógeno, 4 intermoleculares y de intramoleculares (ver figura 38). En la tabla 12 se presentan este tipo de interacciones con sus parámetros geométricos asociados.

**Tabla 12.**

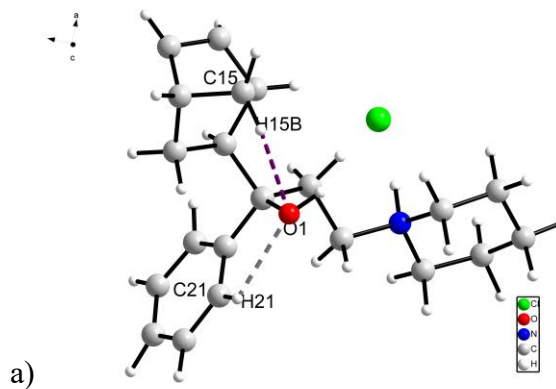
*Descripción de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento del BPR-Cl.*

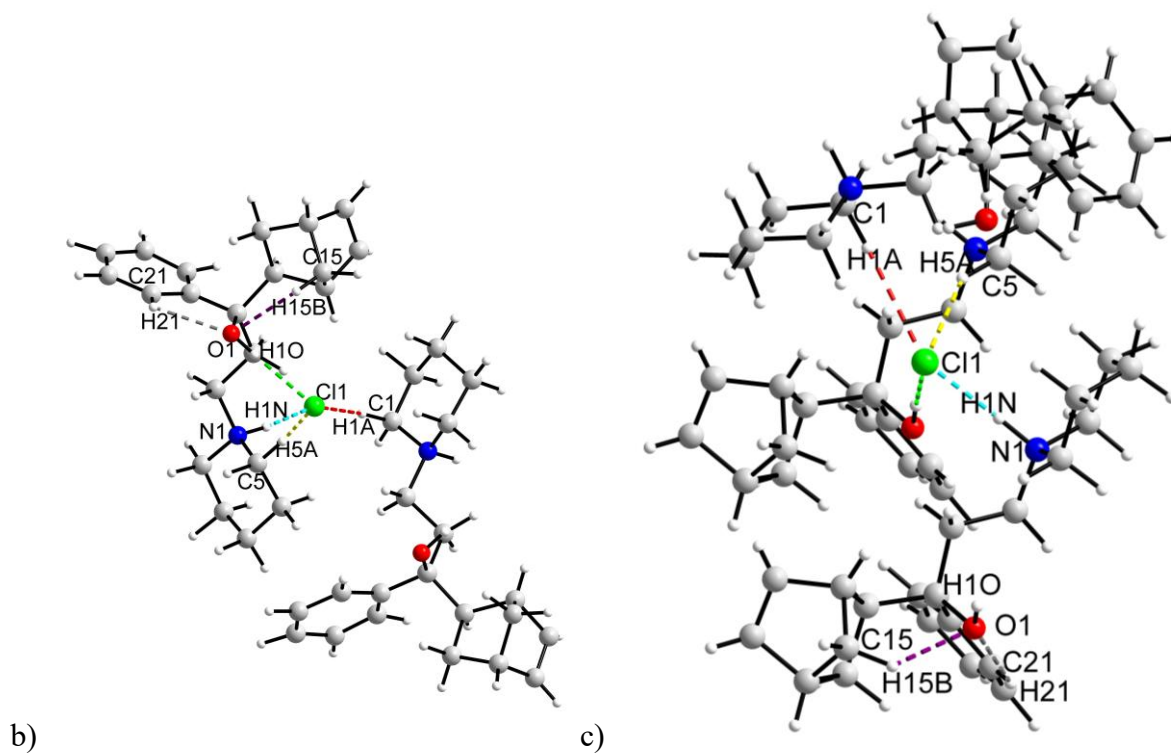
No.	Enlace			Tipo de enlace	Grafo principal	Otros grafos asociados	D-H [Å]	H-A [Å]	D...A [Å]	D-H...A [°]
	Donador	Hidrógeno	Aceptor							
1	N1	H1N	Cl1	Intermolecular	$C_2^1$ (5)	$C_2^1$ (5), $C_2^1$ (8)	1,08	2,03	3,10	174

2	O1	H1O	Cl1	Intermolecular	$C_2^1$ (8)	$C_2^1$ (9), $R_2^1$ (9)	0,90	2,38	3,27	171
3	C1	H1B	Cl1	Intermolecular	$C_2^1$ (5)	$C_2^1$ (6), $R_2^1$ (9)	1,14	2,82	3,59	124
4	C5	H5A	Cl1	Intermolecular	$C_2^1$ (5)	$C_2^1$ (6), $C_2^1$ (9)	1,09	2,62	3,60	150
5	C15	H15B	O1	Intramolecular	S (6)	—	1,08	2,53	3,21	120
6	C21	H21	O1	Intramolecular	S (5)	—	0,88	2,35	2,71	104

**Figura 38.**

*Enlaces de hidrógeno presentes en el empaquetamiento del BPR-Cl*





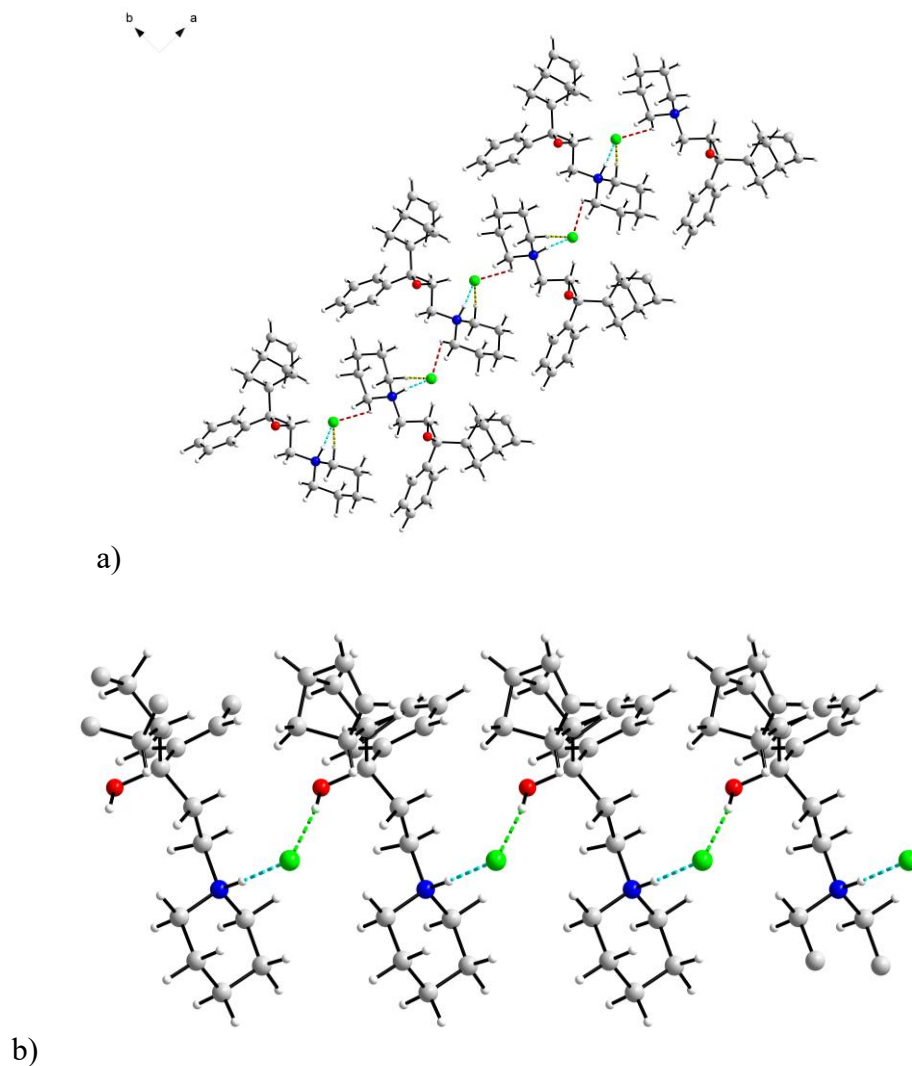
*Nota. La imagen a representa los enlaces de hidrógeno intramoleculares presentes por unidad asimétrica de BPR-Cl. La imagen b es una perspectiva en la que se pueden observar los enlaces de hidrógeno intermoleculares. La imagen c, es otra perspectiva en la que se aprecian todos los enlaces de hidrógeno descritos en la tabla 12.*

Se examinaron los enlaces de hidrógeno que mostraron cooperatividad, es decir, donde la unión de varias interacciones forma motivos a lo largo de un eje.

Los enlaces 1, 3 y 4 descritos en la tabla 12 contribuyen a la formación de un eje helicoidal paralelo al eje a (ver figura 39 a), que se aprecia también en la figura 37 b. Así mismo los enlaces 1 y 2 forman una cadena lineal paralela al eje c (ver figura 39 b).

**Figura 39.**

*Motivos formados a partir de la cooperatividad de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento del BPR-Cl*



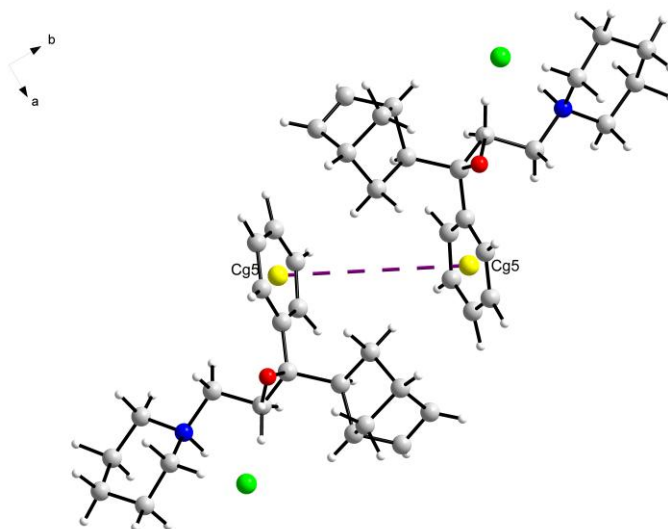
*Nota. La imagen a presenta los 3 enlaces de hidrógeno cooperativos que contribuyen a la formación del eje helicoidal paralelo al eje a. La imagen b presenta los 2 enlaces cooperativos que contribuyen a la formación de la cadena lineal paralela a c.*

#### 8.4.4. Descripción de las interacciones $\pi\cdots\pi$

La única interacción tipo  $\pi\cdots\pi$  descrita en el empaquetamiento del BPR-Cl, es la que se reportó como Cg5 $\cdots$ Cg5 en el archivo .lps de la validación que se da por los contactos entre anillos de fenilo (ver figura 40). Según la geometría establecida en el documento de Kooijman (2005), la interacción genera apilamientos oblicuos que se define por los parámetros  $\alpha=49,6^\circ$ ;  $\beta=\gamma=26,5^\circ$  y  $CgI_{perp}=CgJ_{perp}=4,9353\text{ \AA}$ .

#### Figura 40.

*Interacción  $\pi\cdots\pi$  oblicua en el empaquetamiento del BPR-Cl*

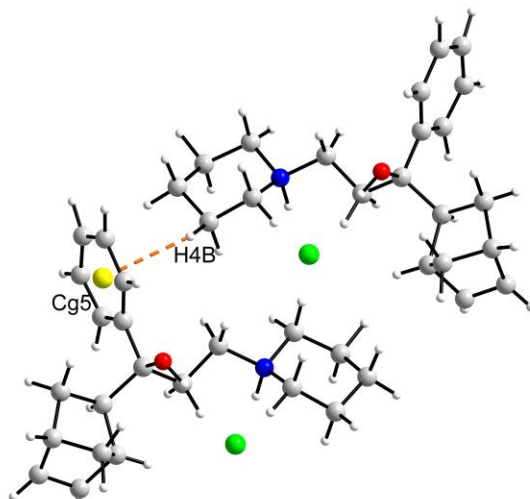


#### 8.4.5. Descripción de las interacciones $H\cdots\pi$

Se reportó también en el archivo .lps un solo tipo de interacción  $H\cdots\pi$ , formado por el hidrogeno H4B que se encuentra en la piperidina y la nube  $\pi$  del fenilo (ver figura 41). La geometría se describe como tipo II con parámetros  $d_{\pi cH}=2,8802\text{ \AA}$ ,  $d=1,387\text{ \AA}$ ,  $\alpha=144,368^\circ$ ,  $\theta=84,976^\circ$  y  $\gamma=26,603^\circ$  (Kooijman, 2005).

**Figura 41.**

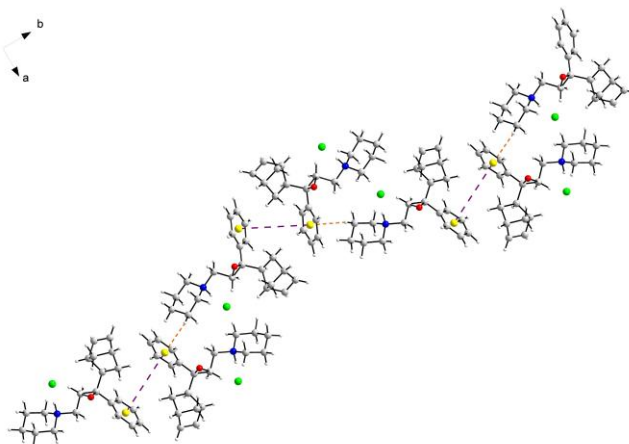
*Interacción  $H\cdots\pi$  oblicua en el empaquetamiento del BPR-Cl*



La unión de la interacción  $\pi\cdots\pi$  con la  $H\cdots\pi$  contribuyen a la formación de un motivo helicoidal alrededor del eje b (ver figura 42) como se evidencia también en la figura 37 d.

**Figura 42.**

*Interacciones  $\pi\cdots\pi$  e  $H\cdots\pi$  que forman la cadena helicoidal paralela a b*



## 8.5. Análisis supramolecular

### 8.5.1. Superficies de Hirshfeld

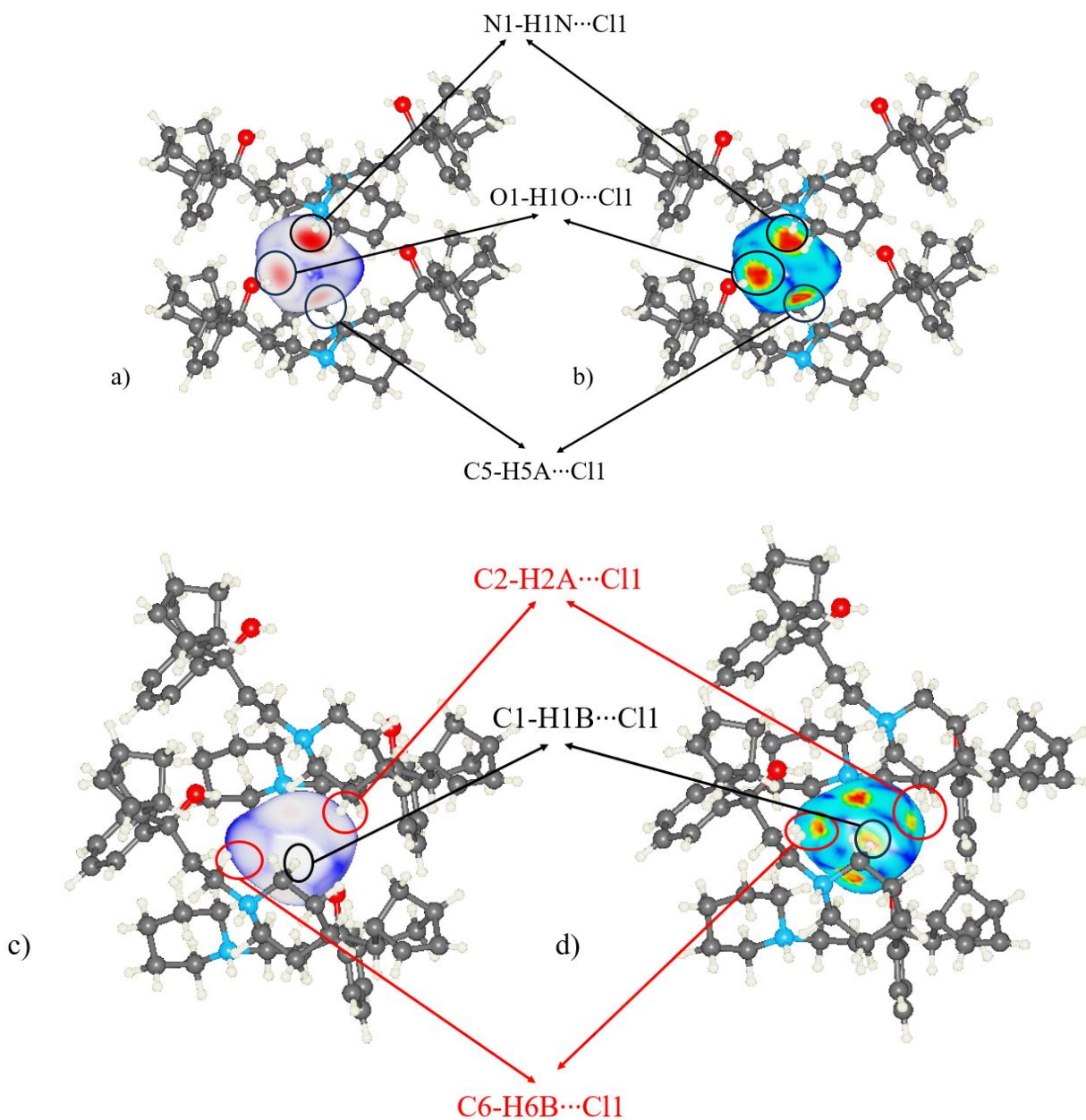
El análisis de las superficies de Hirshfeld (HS)  $d_{\text{norm}}$  y de índice de forma, mostraron las interacciones anteriormente mencionadas junto con 5 nuevas que no son reportadas en el archivo .lps de la validación. Dos de ellas atribuibles a enlaces C-H $\cdots$ Cl y tres que son de naturaleza H $\cdots$  $\pi$ . Se observó que el doble enlace entre los átomos C11 y C12 aporta a la formación de estas nuevas interacciones.

La HS  $d_{\text{norm}}$  o de contactos normalizados presenta colores rojo, blanco y azul señalando interacciones cortas, medias y largas respectivamente. Para complementar la HS de índice de forma (“*Shape Index*”) muestra en tonos cálidos zonas con alta densidad electrónica, mientras que en tonos fríos baja densidad, de igual manera, se notan concavidades y protuberancias que representan regiones nucleofílicas y electrofílicas.

Cada fragmento (Cl y BPR) se tomaron por aparte para reproducir las superficies, ya que así se permitió un mejor análisis y visualización. Las figuras 43 y 44 señalan los contactos vistos en el programa Crystal Explorer (Spackman et al., 2021) y la tabla 13 describe estas nuevas interacciones junto con la figura 45.

**Figura 43.**

*Interacciones observadas con las superficies de Hirshfeld  $d_{norm}$  e índice de forma en el Cl*

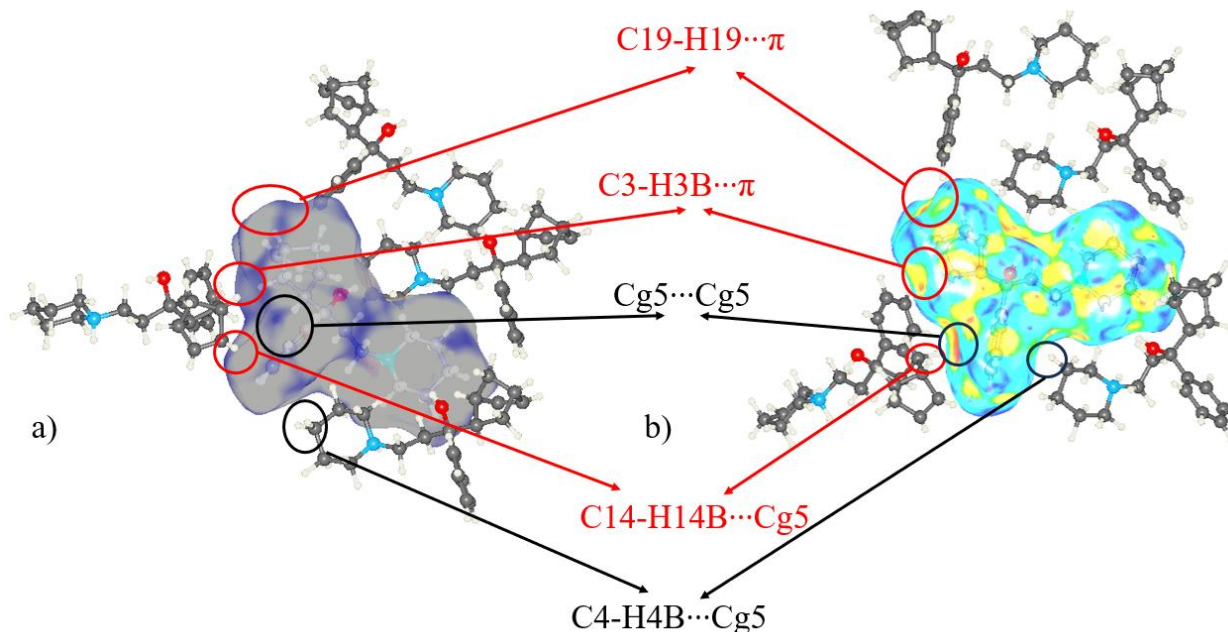


*Nota. Las imágenes a y c) son las HS de contactos normalizados del Cl en diferentes perspectivas.*

*Las imágenes b y d) son las HS de índice de forma del Cl en diferentes perspectivas. Las cuatro imágenes se complementan para señalar las interacciones, en rojo se indican los nuevos contactos y en negro, los vistos en los análisis anteriores.*

**Figura 44.**

*Interacciones observadas con las superficies de Hirshfeld  $d_{norm}$  e índice de forma en el BPR*



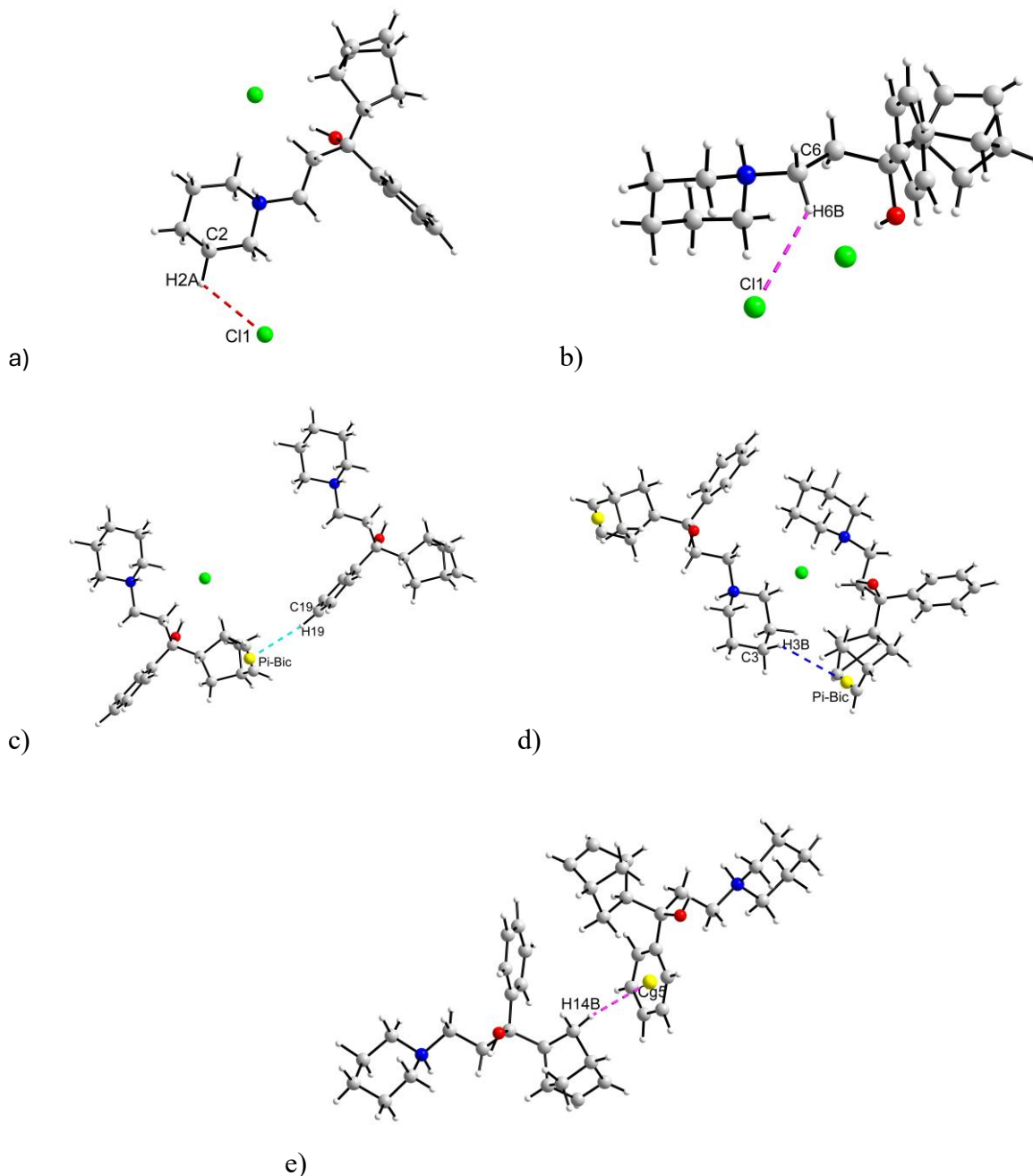
*Nota. La imagen a es la HS de contactos normalizados del BPR que se complementa con la imagen b, que es la HS de índice de forma del BPR, para señalar los contactos encontrados. En rojo se indican las nuevas interacciones y en negro, las vistas en los análisis anteriores.*

**Tabla 13.**

*Descripción de las nuevas interacciones encontradas con Crystal Xplorer.*

Número	Enlace	Descripción	Representación gráfica
1	C2-H2A···C11	Es un enlace de hidrógeno que está definido por el grafo principal $C_2^1$ (5), constituido por uno de los hidrógenos de anillo de piperidina. Presenta distancias D-H= 1,22 Å, H···A= 3,10 Å y D···A= 3,76Å, el ángulo D-H···A= 113,56°.	Figura 45 a

2	C6-H6B...Cl1	Es un enlace de hidrógeno que está definido por el grafo principal $C_2^1$ (5) constituido por uno de los hidrógenos de la cadena alquílica. Presenta distancias D-H= 1,09 Å, H·A= 3,31 Å y D·A= 4,16 Å, el ángulo D-H·A= 135,30°.	Figura 45 b
3	C19-H19... $\pi_{biciclo}$	Es una interacción H... $\pi$ constituido por uno de los hidrógenos del fenilo que hace contacto con la nube electrónica del doble enlace del biciclohepteno. Los parámetros están definidos como D-H= 1,10 Å, H· $\pi$ = 3,04 Å y D· $\pi$ = 4,13 Å, el ángulo D-H· $\pi$ = 170,99°.	Figura 45 c
4	C3-H3B... $\pi_{biciclo}$	Es una interacción H... $\pi$ constituido por uno de los hidrógenos de la piperidina que hace contacto con la nube electrónica del doble enlace del biciclohepteno. Los parámetros están definidos como D-H= 1,12 Å, H· $\pi$ = 3,44 Å y D· $\pi$ = 4,20 Å, el ángulo D-H· $\pi$ = 126,45°.	Figura 45 d
5	C14-H14B...Cg5	Es una interacción H... $\pi$ constituido por uno de los hidrógenos del biciclohepteno que hace contacto con la nube electrónica del anillo de fenilo. Se considera tipo V y tiene parámetros $d_{\pi H}$ = 3,099 Å, $d$ =1,3757 Å, $\alpha$ = 168,364 °, $\theta$ = 72,094 ° y $\gamma$ = 26,067°	Figura 45 e

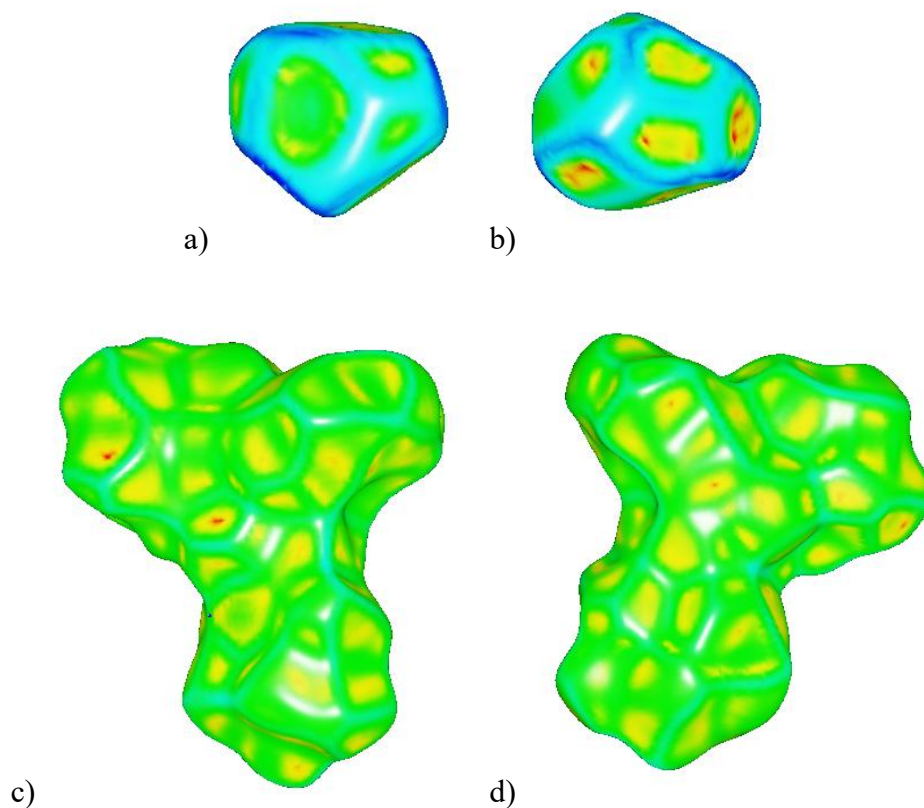
**Figura 45.***Visualización de las nuevas interacciones en Diamond*

En las HS de curvatura se visualizaron regiones planas en color verde, amarillo y rojo en donde se aprecian los contactos cortos que indican interacciones fuertes y en azul en donde son más largos y débiles (ver figura 46). La forma de estas superficies puede explicar los apilamientos

formados, gracias a cada una de las interacciones, como es el caso de  $\pi \cdots \pi$ . Al igual que en el estudio de las superficies anteriores se analizan por separado el ion  $\text{Cl}^-$  y el BPR.

**Figura 46.**

*Superficies de Hirshfeld de Curvatura en el BPR-Cl*



*Nota. Las imágenes a y b corresponden a las vistas anterior y posterior de la superficie de Curvatura en el ion  $\text{Cl}^-$ . Las imágenes c y d son las vistas anterior y posterior de la superficie de curvatura del BPR.*

Así mismo, con la información otorgada a través de las HS, se calculó la ocupación de las moléculas de BPR-Cl en la celda unidad (ver ecuación 7), que forman parte del 95,39% del empaquetamiento, encontrándose en un estado compacto y dejando el 4,60% de la celda con vacíos o intersticios.

$$\%Ocupación = \frac{Z(V_{Cl} + V_{BPR})}{V_{celda}} * 100 \quad (7)$$

donde:

Z es el número de moléculas de BPR-Cl por celda unidad

$V_{Cl}$  es el volumen de la superficie del ion Cloruro

$V_{BPR}$  es el volumen la superficie del Biperideno

$V_{celda}$  es el volumen de la celda unidad ortorrómbica.

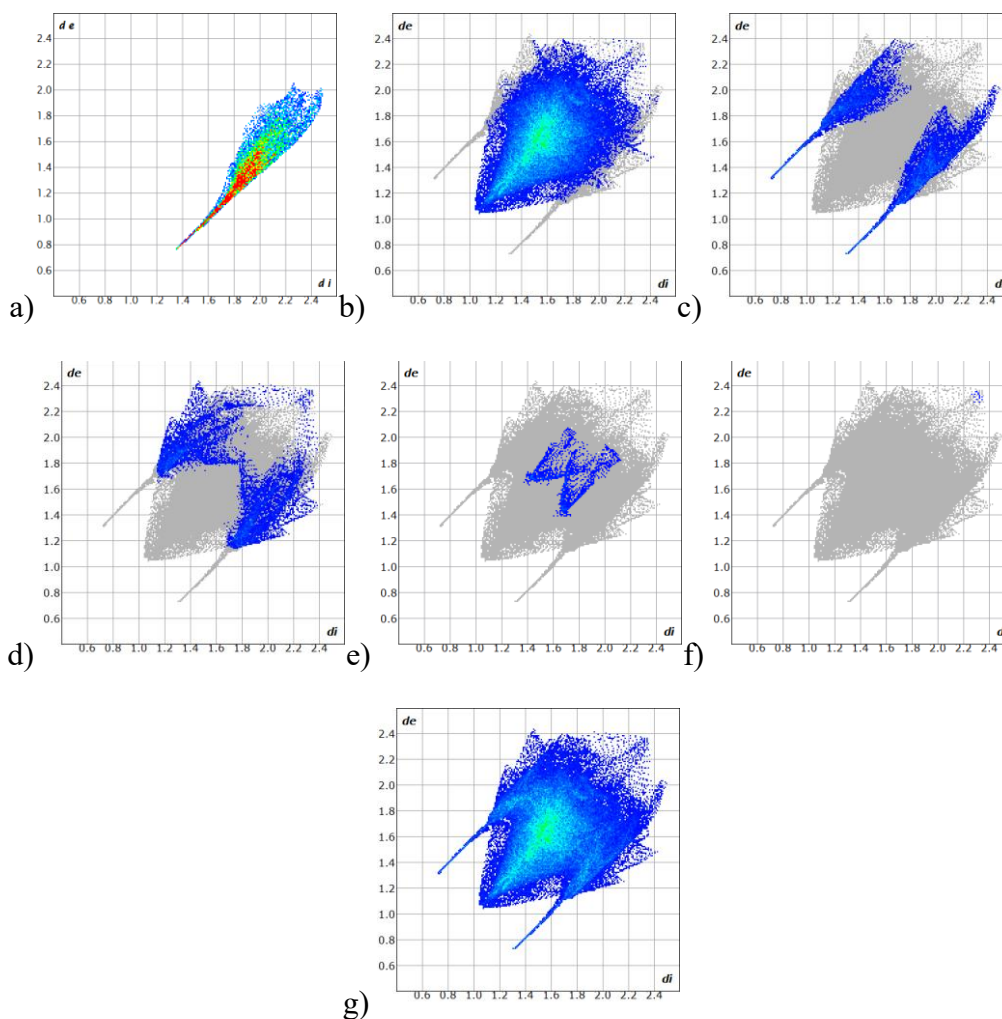
$$\%Ocupación = \frac{16(424,25 \text{ \AA}^3 + 26,18 \text{ \AA}^3)}{7555,508 \text{ \AA}^3} * 100$$

$$\%Ocupación = 95,39 \%$$

### 8.5.2. Huellas dactilares

De manera gráfica, en la figura 47 se aprecian las huellas dactilares que indicaron las interacciones más importantes en la constitución del empaquetamiento. Las gráficas contraponen en las distancias mínimas y máximas en las que se pueden ver contactos entre los diferentes tipos de átomos.

Todas las interacciones con el ion Cloruro son con hidrógenos, como se aprecia en la figura 47 a. Los contactos totales entre átomos del Cloruro de Biperideno son principalmente H-H con un 76,7%; Cl-H con el 12,1%, C-H con 9,2% y O-H con un 2,0%.

**Figura 47.***Huellas dactilares del BPR-Cl*

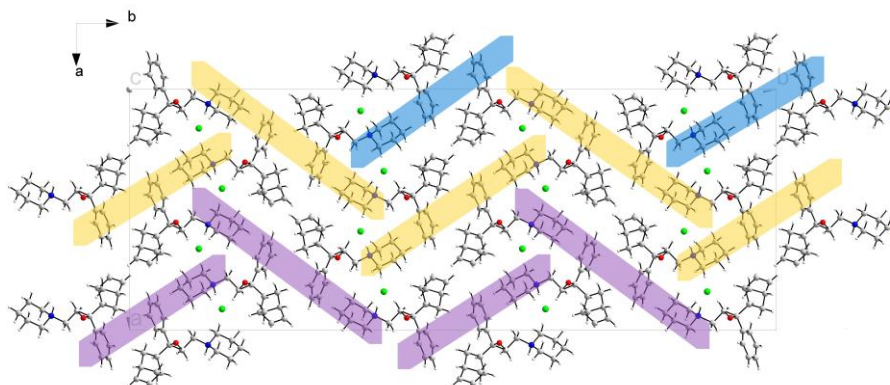
*Nota. Las gráficas presentan distancia mínima y máxima en las que se pueden dar contactos. a) Interacciones Cl-H en el ion  $Cl^-$ , b) Interacciones H-H en el BPR, c) Interacciones Cl-H en el BPR, d) Interacciones C-H en el BPR, e) Interacciones O-H en el BPR, f) Interacciones C-C en el BPR y g) Todas las interacciones presentes en el BPR-Cl.*

De acuerdo con lo descrito por Loots y Barbour (2012), el empaquetamiento está definido también como espina de bacalao (ver figura 48), ya que la relación entre los contactos  $H \cdots C$  y  $C \cdots C$  es mayor a 4,5. Lo anterior es atribuible a los apilamientos  $\pi \cdots \pi$  e  $H \cdots \pi$  que se generan a lo

largo del eje b. El %C...C reportado en las huellas dactilares es del 0,0%, lo que daría lugar a pensar que existe una tendencia a infinito y como tal, no existe un número del cociente de la relación, sin embargo, si se mira a detalle y con mayor cantidad de cifras significativas se notaría que, aunque pequeño, el %C...C es mayor que 0 (ver figura 47 f).

### Figura 48.

*Motivo espina de bacalao formado a partir de las interacciones  $\pi\cdots\pi$  e  $H\cdots\pi$*



### 8.5.3. Mapas de interacción

Con la función *Full Interactions Maps* (FIMs) de Mercury se calcularon los mapas de interacción del Cloruro de Biperideno y su empaquetamiento.

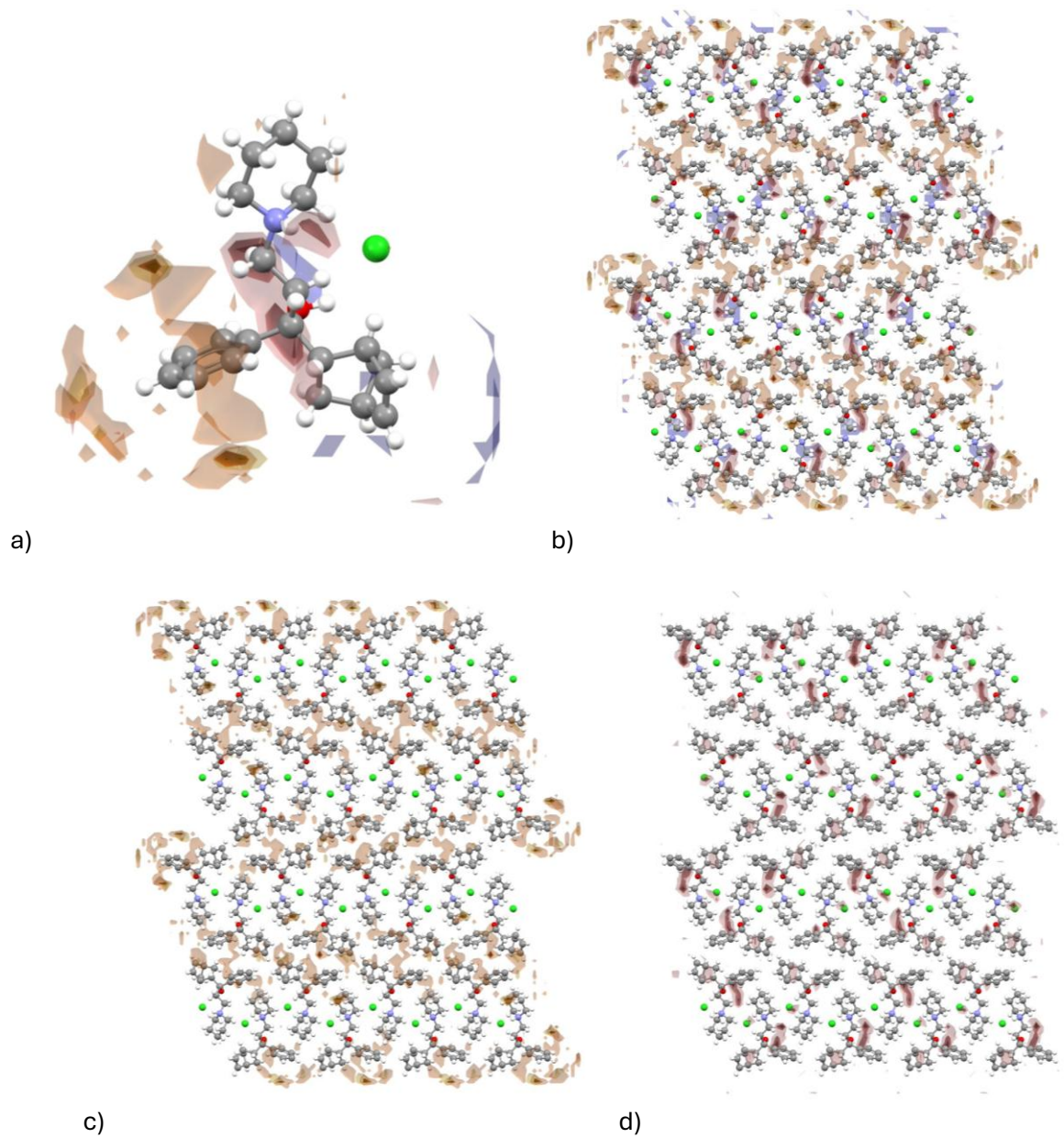
Estos mapas representan en 3D las preferencias de interacción por grupos funcionales derivadas a partir de la base *IsoStar* del CSD, que fueron visualizados tanto en la unidad asimétrica como en el empaquetamiento (ver figuras 49 a y b).

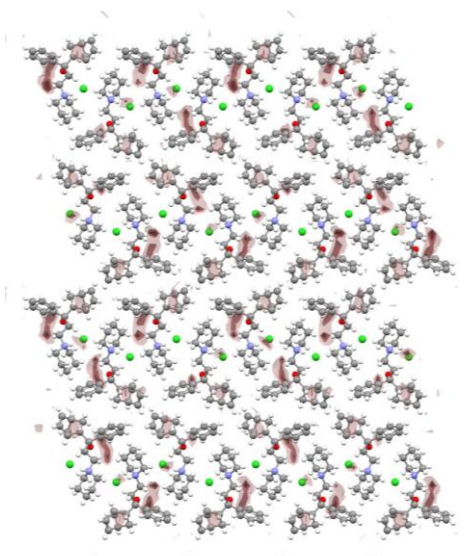
Se observaron zonas hidrofóbicas que se deben a como interactúan C-H de la cadena alquílica y el fenilo en el BPR-Cl, en donde se corroboró la existencia de apilamientos  $\pi\cdots\pi$  e  $H\cdots\pi$  en el empaquetamiento, (ver figura 49 c).

De igual forma en las figuras 49 d y e se visualizaron las interacciones con el grupo hidroxilo y el ion de amina cuaternaria, que funcionan como donores y aceptores de hidrógeno en el empaquetamiento que se ven en serie a lo largo de los ejes cristalográficos.

**Figura 49.**

*Mapas de Interacción en el empaquetamiento del BPR-Cl*





e)

*Nota. Por pruebas de interacción se asignaron diferentes tonos en los mapas, para los metilos amarillos, los fenilos naranjas, los alcoholes en rosa y los aminos cargados en gris azulados. La imagen a, presenta los mapas de interacción por unidad asimétrica. La imagen b proporciona todos los mapas de interacción presentes en el empaquetamiento del BPR-Cl. La imagen c representa las interacciones hidrofóbicas debidas a los apilamientos de fenilos y contactos entre metilos. Las imágenes d y e representan los contornos de contacto con los grupos amino cargados y los hidroxilos respectivamente.*

#### **8.5.4. Morfología**

Con la función *BFDH Morphology* del programa Mercury (Macrae et al., 2020), se calculó la morfología a partir de las características del empaquetamiento del BPR-Cl. La predicción del hábito cristalino más probable, mostró un poliedro de 14 caras que forman una aguja.

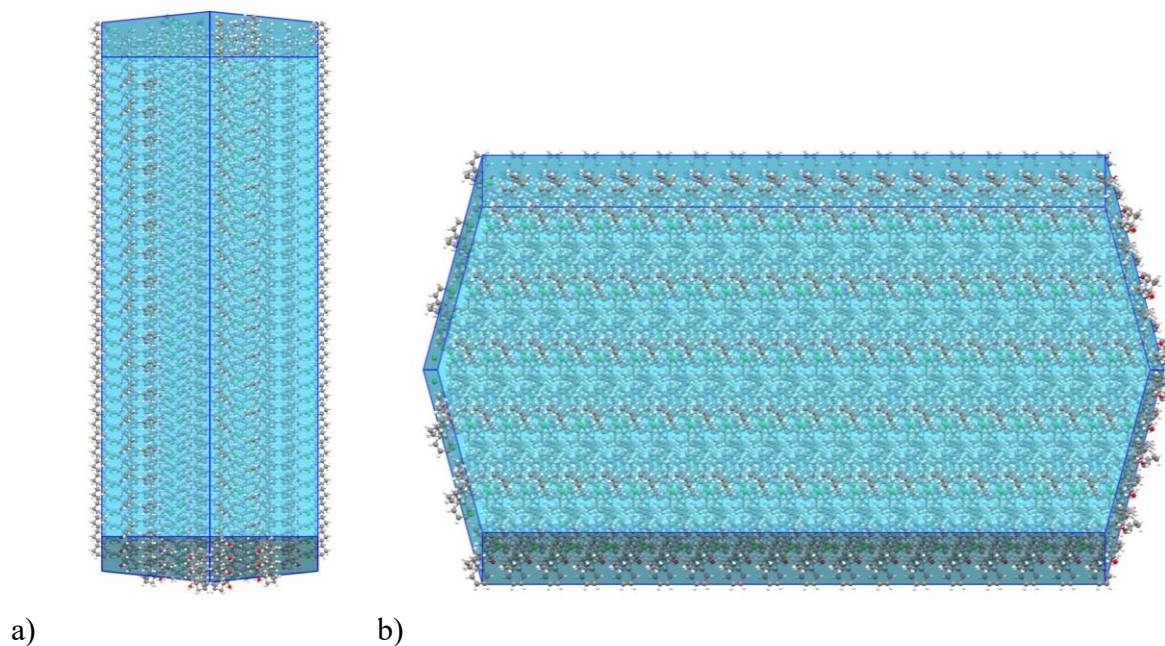
En la figura 50 se distinguen las direcciones en las que más crece el cristal, debido a las orientaciones preferenciales, como los planos  $[151]$  y  $[040]$  que tuvieron en cuenta en el refinamiento. Las interacciones que más afectan al alargamiento del cristal en uno de los lados son

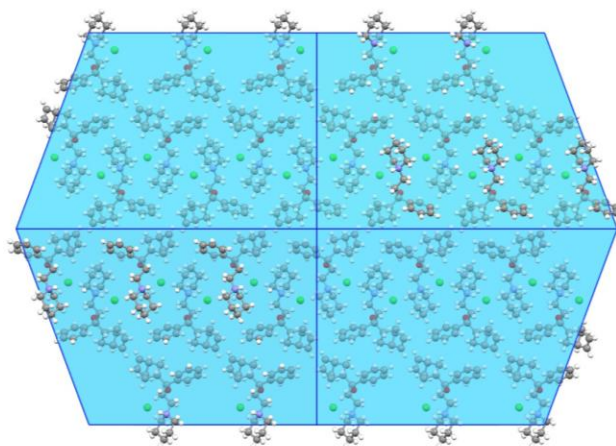
las N-H...Cl y O-H...Cl, que como se vio en la figura 39 b forman una cadena lineal alrededor de c y la dirección más corta contiene las interacciones  $\pi\cdots\pi$  e  $H\cdots\pi$ .

Este tipo de geometría en los cristallitos de BPR-Cl, es consistente con lo encontrado en la determinación estructural, pues celdas ortorrómbicas, pueden llevar a la formación del hábito cristalino tipo aguja. Además, se corroboró experimentalmente con los ensayos positivos en cristalización, que exhiben esta forma.

**Figura 50.**

*Hábito cristalino del BPR-Cl*





c)

*Nota. En las imágenes a, b y c se visualizan cada uno de los lados del cristal del más largo al más corto. Se tiene una perspectiva del hábito en forma de aguja.*

## 9. Conclusiones

Se determinó la estructura cristalina del Cloruro de Biperideno a partir de datos de Difracción de Rayos X de Polvo y con radiación de Sincrotrón, siendo este último el que presenta datos con mayor confiabilidad, debido a su alta resolución.

Se encontró que el material cristaliza en una celda ortorrómbica centrada en las caras con grupo espacial  $Fdd2$  correspondiente al #43 en las *Tablas Internacionales de Cristalografía*, tiene parámetros de celda  $a=21,650781$  (153);  $b= 58,334247$  (424) y  $c=5,982277$  (44) Å, un volumen de  $7555,508$  (95) Å<sup>3</sup> y un  $Z=16$ .

Las comparaciones en  $2\theta$  y las similitudes de empaquetamiento demostraron que las muestras 2208-90, (BPR-Cl)-ID22-ESRF y el patrón no indexado encontrado en la PDF-5+ con No. tarjeta (00-043-1743), presentan la misma solución estructural. Del mismo modo, los 13 ensayos que dieron positivo para cristalización, que no fueron aptas para analizar por DRX-M y posteriormente fueron analizadas por DRX-P, confirmaron este mismo resultado. Por tal, no se evidenció la formación de nuevos polimorfos, distintos al descrito por la celda ortorrómbica centrada en las caras.

El estudio estructural y el análisis supramolecular de las superficies de Hirshfeld, describieron las interacciones intra e intermoleculares que afectan las características del empaquetamiento del Cloruro de Biperideno. Se encontraron 8 enlaces de hidrógeno principales, una interacción  $\pi \cdots \pi$  y cuatro  $H \cdots \pi$  que contribuyen a la formación de ejes helicoidales, planos de deslizamiento, cadenas lineales, ejes de rotación y motivo de espina de bacalao en el empaquetamiento del material. Las huellas dactilares, indicaron que las interacciones más importantes en la constitución del empaquetamiento son las H-H con un 76,7%; Cl-H con el 12,1%, C-H con 9,2% y O-H con un 2,0%. Los mapas de interacción reconfirmaron la presencia de estos contactos, al hacer un bosquejo de los grupos funcionales hidroxilo, metilo, fenilo y amino cargado, alrededor de las moléculas.

Finalmente, los cálculos de morfología mostraron un hábito cristalino en forma de aguja, que se corroboró experimentalmente en los ensayos de cristalización y en el refinamiento de las orientaciones preferenciales.

### 10. Recomendaciones

Para realizar un análisis estructural aún más completo del Cloruro de Biperideno, se hacen las siguientes proposiciones:

- Emplear la técnica de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), ya que proporciona información más detallada sobre los grupos funcionales, disposición espacial y conectividad en la molécula de BPR-Cl.
- Realizar microscopía electrónica de barrido (SEM) para estudiar la superficie y la morfología de la micro y macro estructura con mayor detalle.
- Ensayar más condiciones de cristalización, teniendo en cuenta otras variables para el control cinético y termodinámico, así como otros tipos de solventes que permitan obtener

cristales adecuados para hacer análisis por Difracción de Rayos X de Monocristal u observar la existencia de otros polimorfos del API BPR-Cl.

- Profundizar en las posibilidades que ofrece la Difracción de Polvo con radiación Sincrotrón, evaluando qué información adicional puede obtenerse para un mejor aprovechamiento de los datos.
- Complementar con otro tipo de análisis supramoleculares, como los de redes de energía.

Con el fin de aprovechar de manera adecuada la información generada durante este trabajo de investigación, se les propone a los profesionales del área correspondiente, la realización de estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y de biodisponibilidad del Cloruro de Biperideno que estén relacionados con el conocimiento de su estructura cristalina y de las propiedades derivadas de ella. Esto permitiría dar continuidad y aplicación práctica a los resultados aquí obtenidos, contribuyendo al avance científico y la optimización del API.

### **11. Divulgación**

El trabajo de investigación fue presentado en varios eventos, de carácter institucional, departamental, nacional e internacional.

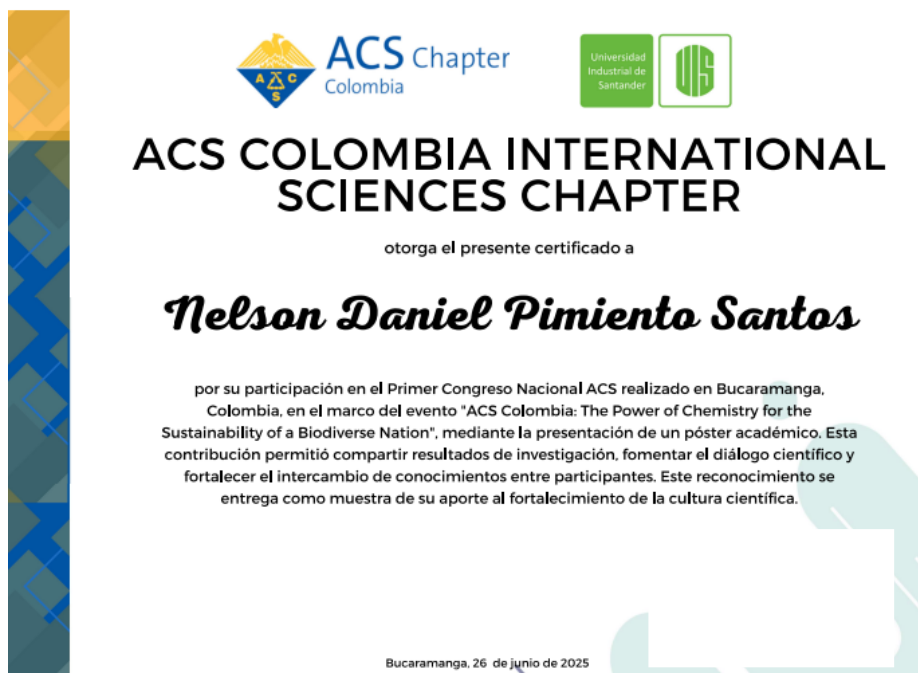
- En el marco de la Feria de Investigación UIS 2025, el día 22 de mayo se presentó junto al Semillero de Investigación sobre Innovación en Materiales Avanzados y Tecnologías Sustentables (INNOVAMAT), el proyecto en curso en forma de poster. El stand tuvo reconocimiento por ser el más visitado durante la jornada (ver figura 51).

**Figura 51.***Constancia y reconocimiento de participación en la Feria de Investigación UIS 2025*

- El 23 de mayo de 2025 en la sede UIS Floridablanca, se presentaron las generalidades y avances de la investigación, en modalidad de ponencia, en el evento denominado “Reto VIE- Mi trabajo de grado en 180 segundos”, dirigido por la Vicerrectoría de Investigación y Extensión.
- El día 25 de julio de 2025, en la sede UIS Bucarica, se presentó como poster, la investigación en curso, en el I Congreso Nacional de Química del Capítulo Colombiano de la American Chemical Society (ASC), dirigido por el Capítulo estudiantil de la ASC de la Universidad Industrial de Santander (ver figura 52).

**Figura 52.**

*Certificado de participación en el I Congreso Nacional de Química del Capítulo Colombiano de la ACS.*



- Con la Red Colombiana de Semilleros (RedCOLSI), el 27 de agosto de 2025, en la Fundación Universitaria de San Gil (UNISANGIL), se participó en el XX Encuentro Departamental de Semilleros (Nodo Santander). La presentación del poster, tuvo una calificación de 96/100, por lo cual fue admitido para su participación en el XXVIII Encuentro Nacional y el XXII Encuentro Internacional De Semilleros De Investigación ENISI 2025, que se llevará a cabo el 7 de octubre de 2025, en la sede principal de la Corporación Universitaria Minuto de Dios (UNIMINUTO), Bogotá, Colombia.
- El trabajo de investigación fue aceptado para ser presentado en modalidad de póster en la I Conferencia Latinoamericana de Difracción de Polvo (LAPDiC) (ver figura 53), la VII Reunión de la Asociación Latinoamericana de Cristalografía (LACA) y la XVII

Reunión de la Asociación Brasileña de Cristalografía (ABCr) (ver figura 54), que se llevarán a cabo en Fortaleza, Brasil del 13 al 17 de octubre de 2025.

**Figura 53.**

*Carta de aceptación LAPDiC*



Dear Nelson Daniel Pimiento Santos,

We are pleased to inform you that your abstract titled: **Structural, polymorphic and supramolecular study of Biperidene Chloride by Laboratory and Synchrotron X-Ray Powder Diffraction** has been accepted for Poster presentation in the **Structure Determination and Refinement Using Powder Diffraction Data microsymposium** at the **1<sup>st</sup> Latin American Powder Diffraction Conference (LAPDiC)**, to be held in Fortaleza, Brazil, from **October 13 to 14, 2025**.

We are excited to welcome you to Fortaleza and look forward to your contribution to a dynamic and high-quality scientific program.

With best regards,

Chair of the Organizing Committee – LAPDiC 2025  
1<sup>st</sup> Latin American Powder Diffraction Conference

**Figura 54.***Carta de aceptación LACA-ABCr*

Dear Nelson Daniel Pimiento Santos,

We are pleased to inform you that your abstract titled: "**Structural, polymorphic and supramolecular study of Biperidene Chloride by Laboratory and Synchrotron X-Ray Powder Diffraction**" has been accepted for presentation at the VII Latin American Crystallographic Association Meeting (LACA) and the XXVII Brazilian Crystallographic Association Meeting (ABCr), to be held in Fortaleza, Brazil, from October 14 to 17, 2025.

We are excited to welcome you to Fortaleza and look forward to your contribution to a dynamic and high-quality scientific program.

With best regards,

Chair of the Organizing Committee – LACA-ABCr 2025  
VII Latin American Crystallographic Association Meeting  
XXVII Brazilian Crystallographic Association Meeting

**Referencias bibliográficas**

Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs). (2015). ACD/ChemSketch Freeware, version 12.01. Toronto, ON, Canada. Recuperado de <https://www.acdlabs.com>

Altomare, A., Cuocci, C., Giacobazzo, C., Moliterni, A., Rizzi, R., Corriero, N., & Falcicchio, A. (2014). *EXPO2014*: Crystal structures solution by powder diffraction data [Manual de software]. Institute of Crystallography-CNR. <http://www.ba.ic.cnr.it/softwareic/expo>

Aroyo, M. I. (Ed.). (2016). International Tables for Crystallography: Volume A, Space-group symmetry (2nd online ed.). *International Union of Crystallography*.  
<https://doi.org/10.1107/97809553602060000114>

- Atkins, P. W., Overton, T. L., Rourke, J., Weller, M. T., & Armstrong, F. A. (2010). *Shriver & Atkins' Inorganic Chemistry* (5<sup>a</sup> ed.). Oxford: Oxford University Press. ISBN 978-0-19-9236176.
- Bergström, J. (2015). Experimental Characterization Techniques. *Mechanics of Solid Polymers*. Elsevier 92–95. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-31150-2.00002-9>
- Bernstein, J. (1987). Conformational polymorphism. En G. R. Desiraju (Ed.), *Organic solid state chemistry*. Elsevier.
- Bernstein, J. y Zevin, L. (Año desconocido). *Primary Reference Publication: ICDD Grant-in-Aid*. Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel. PDF-5+ (00-043-1743), muestra de Knoll AG, Ludwigshafen, Alemania, lote W51989.
- Blanton, J. R., Papoular, R. J. y Louër, D. (2019). PreDICT: a graphical user interface to the DICVOL14 indexing software program for powder diffraction data. *Powder Diffraction*, 34(3), 233–241. <https://doi.org/10.1017/S0885715619000514>
- Brandenburg, K. (1999). DIAMOND. *Crystal impact Gb R, Bonn*. 2.
- Brown, T. L., LeMay, H. E., Bursten, B. E., Murphy, C. J., Woodward, P. M., & Stoltzfus, M. W. (2018). *Química: La ciencia central* (13.<sup>a</sup> ed., Unidad 5: Estructura y propiedades de los materiales). Pearson Educación.
- Bruker AXS GmbH. (2020). DIFFRAC.EVA (versión 5.2.0.3) [Software]. Bruker.
- Byrn, S. R., Pfeiffer, R. R., & Stowell, J. G. (1999). *Solid-state chemistry of drugs* (2nd ed.). SSCI.
- Callister, W. D., & Rethwisch, D. G. (2020). *Materials Science and Engineering: An Introduction* (10th ed.). Wiley.

- Canchis, J. J., Delgado, F., y Salgado, H. (2010). Boletín informativo: Control de calidad de medicamentos. *Secretaría de salud del distrito federal*.
- Chemical Abstracts Service (CAS). (2025). Biperiden (CAS RN: 514-65-8). *SciFinder*.  
<https://scifinder.cas.org>
- Chemical Abstracts Service (CAS). (2025). Biperiden hydroclorhidre (CAS RN: 1235-82-1). *SciFinder*. <https://scifinder.cas.org>
- Chickos, J.S. (2009). Biperiden. In *NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database*. Retrieved from <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=514-65-8>
- Clorhidrato de biperideno (control n° 122053). Instituto nacional de medicamentos (INAME) *Farmacopea argentina*. (2003)
- Codding, P. W. (1986). The structure and absolute configuration of (+)-biperiden: a chiral ligand for the pirenzepine binding site. *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, 42(6), 632–638. <https://doi.org/10.1107/s0108768186097616>
- Coelho, A. A. (2018). TOPAS and TOPAS-Academic : an optimization program integrating computer algebra and crystallographic objects written in C++. *Journal of Applied Crystallography*, 51(1), 210–218. <https://doi.org/10.1107/S1600576718000183>
- Cotton, F. A. (1990). Chemical Applications of Group Theory (3. a ed.). *New York: Wiley*.
- Cremer, D., & Pople, J. A. (1975). General definition of ring puckering coordinates. *Journal of the American Chemical Society*, 97(6), 1354–1358. <https://doi.org/10.1021/ja00839a011>
- Dunitz, J. D. *X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*. Cornell University Press, Ithaca, 1979. ISBN: 0-8014-1532-2.
- Eliel, E. L., & Wilen, S. H. (1994). *Stereochemistry of organic compounds*. Wiley.
- Esmacili, A., Kamiyama, T. y Oishi-Tomiyasu, R. (2017). *J. Appl. Cryst.* 50, 651–659.

European Pharmacopea 5.0; European Pharmacopoeia Commission, 1998

European Synchrotron Radiation Facility. (s. f.). Technical description [Descripción técnica].

ESRF. <https://www.esrf.fr/id22/technical-description>

Fawcett, T. G., Gates-Rector, S., Gindhart, A. M., Rost, M., Kabekkodu, S. N., Blanton, J. R., y Blanton, T. N. (2019). A practical guide to pharmaceutical analyses using X-ray powder diffraction. *Powder Diffraction*, 34(2), 164–183.

<https://doi.org/10.1017/s088571561900023x>

Features of FT/IR-4X - optimized usability -. (2022, junio 20). *JASCO Inc; Jasco*.

<https://www.jasco-global.com/product-spectroscopy/ftir-spectrometer/ft-ir-4x/features-of-ft-ir-4x-optimized-usability/>

Galwey, A. K., & Brown, M. E. (1999). Thermal decomposition of ionic solids: Chemical properties and reactivities of ionic crystalline phases (Vol. 86). Elsevier.

Gilli, G., & Gilli, P. (2009). The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive.

Gui, Y. (2023). Solid form screenings in pharmaceutical development: A perspective on current practices. *Pharmaceutical Research*, 40(10), 2347–2354. <https://doi.org/10.1007/s11095-023-03573-2>

Haines, P. J. (Ed.) (2002). Principles of Thermal Analysis and Calorimetry. *Royal Society of Chemistry*, Cambridge. xiv + 220 pp. ISBN 0-85404-610-0

Harrington, G. F., & Santiso, J. (2021). Back-to-Basics tutorial: X-ray diffraction of thin films. *Journal of Electroceramics*, 47(4), 141–163. <https://doi.org/10.1007/s10832-021-00263-6>  
[the University of Bath's research portal](#)

Helliwell, J. R. (2010). X-ray Diffraction at Synchrotron Light Sources. *Encyclopedia of Life Sciences*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0003109.pub2>

- Hickey, A. J., y Giovagnoli, Stefano. (2018). *Pharmaceutical Powder and Particles* (1st ed. 2018.). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-91220-2>
- Hunnisett, L. M., Lubach, J. W., Shankland, K., et al. (2024). The seventh blind test of crystal structure prediction: Structure generation methods. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, 80(6), Article aw5093. <https://doi.org/10.1107/S2052520624004594>
- ILL. (n.d.). FullProf Suite. Institut Laue-Langevin. <http://www.ill.eu/sites/fullprof/>
- INFINITIA Industrial Consulting. (s. f.). Análisis termogravimétrico (TGA). *Infinitia Research*. Recuperado el 6 de septiembre de 2025, de <https://www.infinitiaresearch.com/noticias/analisis-termogravimetrico-tga/>
- Kitaigorodskii, A. I. (1961). Organic chemical crystallography (Originally published in Russian by Press of the Academy of Sciences of the USSR, 1955). *Consultants Bureau*.
- Kooijman, H. (2005). Interpretation of crystal structure determinations (Versión 2.3). *Bijvoet Center for Biomolecular Research*, Utrecht University.
- Laboratorio Farmacéutico S. I. T, S. (2017). Ficha técnica Akinetón Retard 4 mg comprimidos de liberación prolongada. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/51224/FT\\_51224.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/51224/FT_51224.html)
- Loots, L., y Barbour, L. J. (2012). A simple and robust method for the identification of  $\pi$ - $\pi$  packing motifs of aromatic compounds. *Cryst. Eng. Comm.*, 14(1), 300–304. <https://doi.org/10.1039/C1CE05763D>
- Louër, D., y Boultif, A. (2014). Some further considerations in powder diffraction pattern indexing with the dichotomy method. *Powder Diffraction*, 29(S2), S7 S12. <https://doi.org/10.1017/S0885715614000906>

- Macrae, C. F., Sovago, I., Cottrell, S. J., Galek, P. T. A., McCabe, P., Pidcock, E., Platings, M., Shields, G. P., Stevens, J. S., Towler, M., y Wood, P. A. (2020). Mercury 4.0 : from visualization to analysis, design and prediction. *Journal of Applied Crystallography*, 53(1), 226–235. <https://doi.org/10.1107/S1600576719014092>
- Marçal, Lucas. (2015). Estudo de propriedades estruturais de nanomembranas semicondutoras. 10.13140/RG.2.2.20118.70728.
- Marubayashi, N., Yamashita, M., & Hirayama, N. (1999). *Crystal structure* (CCDC code QAWNEH). *Analytical Sciences*, 15, 815.
- Método de preparación de muestras pulverulentas para su análisis en un difractor de rayos x de monocristal. (Patente española n.º ES2330396A1). (2009). Oficina española de patentes y marcas
- Microsoft Corporation. (2025). *Microsoft Office* [Paquete de software]. Microsoft. <https://www.microsoft.com/>
- Munajad, A., Subroto, C., & Suwarno. (2018). Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy Analysis of Transformer Paper in Mineral Oil-Paper Composite Insulation under Accelerated Thermal Aging. *Energies*, 11(2), 364. <https://doi.org/10.3390/en11020364>
- OpenAI. (2025). *ChatGPT* [Modelo de lenguaje grande]. OpenAI. <https://chat.openai.com/>
- OriginLab. (2025). *OriginPro* [Software de análisis de datos y gráficos]. OriginLab Corporation. <https://www.originlab.com/>
- Pecharsky, V. K., & Zavalij, P. Y. (2005). *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*. Springer.
- Perplexity AI. (2025). *Perplexity* [Herramienta de inteligencia artificial]. Perplexity AI. <https://www.perplexity.ai/>

Rao, M., Sudhakar Babu, P., Navya Sree, A. M. S., Teja Rameswarapu, K., Mallikharjunarao, N.

S. V., y Prasanna Kumar Desu, K. L. N. Formulation Development and invitro evaluation of immediate release tablets of Biperiden HCl Cyclodextrin complexes. *Int. J. Res. Pharm. Nano Sci*, 2013(2).

Rodríguez-Carvajal, J. (2001). Recent developments of the program FULLPROF. *IUCr*

*Commission on Powder Diffraction Newsletter*, 26, 12–19. <http://journals.iucr.org/iucr-top/comm/cpd/Newsletters/>

ScienceDirect. (s.f.). Polymorphism. En *ScienceDirect Topics*. Elsevier. Recuperado el 1 de

septiembre de 2025, de <https://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/polymorphism>

Seo, M., & Jang, E. (2012). Two layers in cubic and hexagonal ice, viewed in the (111) direction

of cubic ice and in the direction perpendicular to the basal face of hexagonal ice [Figura].

En Understanding anisotropic growth behavior of hexagonal ice on a molecular scale: A molecular dynamics simulation study. *ResearchGate*.

[https://www.researchgate.net/figure/Two-layers-in-cubic-and-hexagonal-ice-viewed-in-the-111-direction-of-cubic-ice-and-in\\_fig1\\_232527328](https://www.researchgate.net/figure/Two-layers-in-cubic-and-hexagonal-ice-viewed-in-the-111-direction-of-cubic-ice-and-in_fig1_232527328)

Silverstein, R., Webster, F., y Kiemle, D. (1976). *Spectrometric identification of organic*

*compounds* (7<sup>a</sup> ed.). John Wiley & Sons, Inc. (Obra original publicada en 2005)

Single Crystal X-Ray Diffraction. (s. f.). En *ScienceDirect Topics: Biochemistry, Genetics and*

*Molecular Biology*. Recuperado el 10 de septiembre de 2025, de ScienceDirect:

<https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/single-crystal-x-ray-diffraction>

- Smith, W. F., & Hashemi, J. (2023). *Foundations of Materials Science and Engineering* (7.<sup>a</sup> ed.). McGraw-Hill Education. ISBN 978-1-26072-149-2.
- Sommer, R. D. How to grow crystals for X-ray crystallography. *Acta Cryst* 2024, C (80), 1–6. DOI: 10.1107/S2053229624006624
- Spackman, PR, Turner, MJ, McKinnon, JJ, Wolff, SK, Grimwood, DJ, Jayatilaka, D. y Spackman, MA (2021). *J. Appl. Cryst.* 54, (3), 1006–1011 <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>
- Spek, A. L. (2020). checkCIF validation ALERTS: what they mean and how to respond. *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*, 76(1), 1–11. <https://doi.org/10.1107/S2056989019016244>
- Steed, J. W. y Atwood, J. L. (2021). *Supramolecular Chemistry*. Wiley & Sons, Limited, John.
- Sweetman, S. C. (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference: The Complete Drug Reference*. Pharmaceutical Press.
- Vademécum MK. Biperideno MK® Tabletetas. Vademécum MK. <https://medicamentosmk.com/medicamentos/biperideno-hcl-mk>
- van de Streek, J. (2012–2019). Introduction to Rietveld refinement with TOPAS [Manuscrito inédito]
- van de Streek, J., y Neumann, M. A. (2014). Validation of molecular crystal structures from powder diffraction data with dispersion-corrected density functional theory (DFT-D). *Acta Crystallogr. B: Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.*, 70(6), 1020–1032. <https://doi.org/10.1107/S2052520614022902>
- World Health Organization. (2022, 14 de junio). Launch of WHO's Parkinson disease technical brief. *Organización Mundial de la Salud*. <https://www.who.int/news/item/14-06-2022-launch-of-who-s-parkinson-disease-technical-brief>

## Apéndices

## Apéndice A. Resultados de los indexados de las 4 soluciones de la celda unidad

- Muestra 2208-90 indexada con DICVOL14

<b>2<math>\theta</math>obs</b>	<b>d obs</b>	<b>%I/I0</b>	<b>h</b>	<b>K</b>	<b>l</b>	<b>2<math>\theta</math>calc</b>	<b>Dcalc</b>	<b><math>\Delta 2\theta</math></b>
60,357	146,309	54,76	4	0	0	60,464	146,052	0,0106
86,791	101,798	23,43	2	2	0	86,885	101,688	0,0094
101,349	87,206	86,90	4	2	0	101,493	87,083	0,0144
120,961	73,107	14,59	8	0	0	121,097	73,026	0,0135
122,049	72,458	15,49	6	2	0	122,048	72,459	0,0001
			0	3	0	122,291	72,316	
146,102	60,579	2,08	8	2	0	146,106	60,578	0,0003
153,885	57,532	36,65	1	1	1	153,995	57,491	0,011
159,786	55,421	29,93	4	0	1	159,705	55,449	0,0081
			3	1	1	159,886	55,386	0,0101
163,295	54,238	20,95	0	4	0	163,297	54,237	0,0002
166,113	53,324	27,97	5	0	1	166,096	53,329	0,0017
			2	4	0	166,108	53,325	
170,921	51,834	56,00	5	1	1	171,078	51,787	0,0156
172,248	51,438	100	10	2	0	172,257	51,435	0,0008
			8	3	0	172,43	51,384	
182,017	48,699	70,34	12	0	0	182,073	48,684	0,0055
			7	0	1	182,077	48,683	
183,697	48,257	5,10	9	3	0	183,51	48,306	0,0187
186,920	47,432	85,33	7	1	1	186,645	47,501	0,0274
			6	4	0	187,121	47,382	
192,771	46,006	53,86	1	3	1	192,78	46,003	0,001
194,622	45,572	1,01	2	3	1	194,582	45,581	0,004
197,577	44,897	7,10	13	0	0	197,391	44,939	0,0186
			3	3	1	197,551	44,903	
199,762	44,411	6,98	12	2	0	199,741	44,416	0,0021
			7	2	1	199,745	44,415	
206,747	42,926	76,94	5	3	1	206,775	42,920	0,0027
			2	5	0	206,784	42,918	

- Muestra (BPR-Cl)-ID22-ESRF indexada con DICVOL14

<b>2<math>\theta</math>obs</b>	<b>d obs</b>	<b>%I/I0</b>	<b>h</b>	<b>K</b>	<b>l</b>	<b>2<math>\theta</math>calc</b>	<b>dcalc</b>	<b><math>\Delta 2\theta</math></b>
1,392	14,5866	66,30	4	0	0	1,3921	14,586	0,000
2,001	10,1499	36,80	2	2	0	2,0006	10,150	0,000
2,336	8,6934	96,58	4	2	0	2,3358	8,693	0,000

2,785	7,2924	6,61	8	0	0	2,7844	7,293	0,000
2,807	7,2342	13,54	6	2	0	2,807	7,234	0,000
			0	3	0	2,8135	7,218	
3,357	6,0489	1,78	8	2	0	3,3574	6,049	0,000
3,539	5,7387	63,13	1	1	1	3,5387	5,739	0,000
3,673	5,5287	48,63	4	0	1	3,6688	5,535	0,004
0,000			3	1	1	3,6731	5,529	
3,752	5,4133	27,54	0	4	0	3,7516	5,413	0,000
3,816	5,3223	36,57	5	0	1	3,8146	5,324	0,001
			2	4	0	3,8157	5,322	
3,928	5,1698	53,47	5	1	1	3,9283	5,170	0,000
3,954	5,1358	68,63	10	2	0	3,9542	5,136	0,000
			8	3	0	3,9588	5,130	
4,177	4,8618	44,78	12	0	0	4,1772	4,862	0,000
			7	0	1	4,1786	4,860	
4,283	4,7423	59,88	12	1	0	4,2812	4,744	0,001
			7	1	1	4,2826	4,742	
4,294	4,7297	61,42	6	4	0	4,294	4,730	0,000
4,423	4,5919	80,21	1	3	1	4,423	4,592	0,000
4,531	4,4822	9,97	13	0	0	4,5254	4,488	0,006
			3	3	1	4,5313	4,482	
4,580	4,435	4,79	12	2	0	4,5792	4,435	0,000
			7	2	1	4,5805	4,434	
4,714	4,3087	4,84	9	1	1	4,7138	4,309	0,000
4,741	4,2844	100	5	3	1	4,7405	4,284	0,000
			2	5	0	4,7414	4,2837	

• Muestra 2208-90 indexada con Conograph

2θobs	d obs	%I/I0	h	K	l	2θcalc	dcalc	Δ2θ
6,035784	14,58643242	71,26	0	0	4	6,035747	14,58652087	0,00004
8,681801	10,15524159	29,99	0	2	-2	8,681113	10,15604235	0,00069
10,14249	8,698405186	91,60	0	2	-4	10,14381	8,697276694	0,00132
12,19615	7,240142647	20,26	0	2	6	12,20201	7,236685746	0,00586
14,6134	6,049016826	5,93	0	2	-8	14,61087	6,050057379	0,00253
15,39309	5,744698223	38,75	1	-1	-1	15,3953	5,743879395	0,00221
15,98397	5,53388263	31,91	1	1	-3	15,98544	5,533378529	0,00147
16,33662	5,415344901	23,85	0	4	0	16,33199	5,416868533	0,00463
16,61699	5,324701911	30,63	0	4	2	16,61342	5,325836801	0,00357
17,2327	5,136018766	100,00	0	2	-10	17,2294	5,13699451	0,00330
18,21094	4,86254977	70,57	0	0	12	18,21236	4,86217328	0,00142

18,6956	4,737696923	83,29	0	4	6	18,71751	4,732205982	0,02191
19,281	4,595290302	54,05	1	3	-1	19,27987	4,595557663	0,00113
19,75721	4,485693819	10,55	1	-3	3	19,75765	4,485595892	0,00044
19,98285	4,43559566	10,34	0	2	12	19,98141	4,435911605	0,00144
20,68273	4,287186443	73,85	1	3	-5	20,68144	4,287450048	0,00129
22,36248	3,969072818	48,67	0	4	10	22,35845	3,969779248	0,00403
22,73362	3,905160287	53,61	1	1	-11	22,73143	3,905530771	0,00219
23,6458	3,7566522	15,46	1	3	-9	23,64425	3,7568953	0,00155
24,36789	3,64702637	11,64	0	0	16	24,37058	3,646630122	0,00269

• Muestra (BPR-Cl)-ID22-ESRF indexada con Conograph

2θobs	d obs	%I/I0	h	K	L	2θcalc	dcalc	Δ2θ
1,3920	1336,91	65,51	0	0	4	1,3921	1336,66	0,00013
2,0006	647,30	37,36	0	2	-2	2,0006	647,31	0,00001
2,3358	474,87	93,82	0	2	4	2,3358	474,84	0,00007
2,7845	334,16	8,05	0	0	8	2,7845	334,17	0,00001
2,8070	328,83	14,63	0	2	-6	2,8070	328,83	0,00003
3,3573	229,89	3,50	0	2	-8	3,3575	229,87	0,00015
3,5387	206,93	62,62	1	1	-1	3,5387	206,93	0,00000
3,6732	192,06	48,76	1	-1	-3	3,6731	192,06	0,00001
3,7516	184,12	29,12	0	4	0	3,7516	184,12	0,00003
3,8157	177,99	37,42	0	4	-2	3,8157	177,99	0,00001
3,9283	167,93	54,11	1	1	5	3,9283	167,93	0,00004
3,9543	165,73	68,45	0	2	10	3,9542	165,74	0,00006
4,1773	148,52	45,65	0	0	12	4,1773	148,52	0,00000
4,2826	141,31	60,53	1	1	-7	4,2826	141,30	0,00002
4,2941	140,55	61,29	0	4	-6	4,2940	140,56	0,00007
4,4229	132,48	79,42	1	-3	1	4,4230	132,48	0,00005
4,5312	126,23	12,42	1	-3	-3	4,5313	126,23	0,00007
4,5795	123,59	7,25	0	2	-12	4,5793	123,59	0,00012
4,7137	116,65	7,62	1	1	9	4,7139	116,64	0,00021
4,7406	115,33	99,95	1	-3	-5	4,7406	115,33	0,00001

**Apéndice B.** Resultados de las soluciones estructurales con el programa EXPO para cada uno de los ensayos

- Soluciones de la muestra 2208-90 por el método de recosido simulado, utilizando el modelo molecular dibujado con ChemSketch.

*Conograph*

No. Corrida	Tiempo	CF
1	18 m 26 s	15,341
2	38 m 6 s	15,244
3	56 m 31 s	15,232
4	1 h 20 m 10 s	15,170
5	1 h 39 m 24 s	15,300
6	2 h 2 m 30 s	15,329
7	2 h 24 m 12 s	15,194
8	2 h 43 m 4 s	15,346
9	3 h 1 m 31 s	15,370
10	3 h 22 m 33 s	15,156

9	2 h 59 m 23 s	32,695
10	3 h 18 m 47 s	31,622
11	3 h 38 m 47 s	31,262
12	4 h 0 m 37 s	34,101
13	4 h 21 m 50 s	33,138
14	4 h 42 m 13 s	32,314
15	5 h 3 m 17 s	29,546
16	5 h 21 m 35 s	34,288
17	5 h 41 m 26 s	17,220
18	6 h 0 m 35 s	17,035
19	6 h 19 m 54 s	28,579
20	6 h 42 m 52 s	17,109
21	7 h 3 m 11 s	30,713
22	7 h 24 m 6 s	31,561
23	7 h 43 m 0 s	28,684
24	8 h 1 m 11 s	31,283
25	8 h 22 m 8 s	16,973
26	8 h 41 m 19 s	16,898
27	9 h 1 m 40 s	16,986
28	9 h 21 m 13 s	16,951
29	9 h 41 m 33 s	17,279
30	10 h 1 m 15 s	29,776

*DICVOL14*

No. Corrida	Tiempo	CF
1	20 m 40 s	29,311
2	41 m 10 s	33,600
3	1 h 0 m 43 s	26,076
4	1 h 20 m 16 s	28,620
5	1 h 40 m 21 s	31,546
6	2 h 0 m 3 s	29,812
7	2 h 19 m 42 s	31,760
8	2 h 39 m 59 s	29,400

- Solución de la muestra (BPR-CL)-ID22-ESRF

Método	Condiciones	Valores de confiabilidad
Métodos directos	Indexado con Conograph, rango de $2\theta$ de 1 a $23^\circ$ , 3 intervalos, $\lambda=0,354383 \text{ \AA}$ , 20 ciclos de refinamiento y tiempo de ensayo $\sim 1 \text{ h}$	$R_p= 1,84\%$ $\chi^2= 1,43\%$

**Apéndice C.** Distancias y ángulos de enlace de la estructura de Cloruro de Biperideno con datos de la muestra (BPR-Cl)-ID22-ESRF

- Distancias

Enlace		Distancia [Å]	Enlace		Distancia [Å]
O1	C8	1,447	C20	C21	1,406
C1	C2	1,541	N1	C5	1,510
C6	C7	1,516	C3	C4	1,536
C9	C10	1,586	C8	C9	1,566
C11	C12	1,372	C10	C11	1,497
C16	C17	1,366	C13	C14	1,550
C19	C20	1,347	C17	C18	1,397
N1	C1	1,514	N1	C6	1,531
C2	C3	1,531	C4	C5	1,502
C7	C8	1,542	C8	C16	1,508
C9	C14	1,570	C10	C15	1,525
C12	C13	1,545	C13	C15	1,503
C16	C21	1,388	C18	C19	1,376

• Ángulos

Enlaces			Ángulo [°]	Enlaces			Ángulo [°]
C1	N1	C5	109,66	C9	C10	C11	107,61
N1	C1	C2	111,39	C10	C11	C12	105,41
C3	C4	C5	110,06	C12	C13	C15	101,31
C6	C7	C8	113,11	C10	C15	C13	93,96
O1	C8	C16	108,92	C17	C16	C21	118,02
C9	C8	C16	108,63	C18	C19	C20	119,85
C10	C9	C14	101,09	C5	N1	C6	111,06
C11	C10	C15	99,26	C2	C3	C4	110,55
C12	C13	C14	105,58	N1	C6	C7	110,35
C9	C14	C13	102,28	O1	C8	C9	110,74
C8	C16	C21	121,43	C7	C8	C16	111,02
C17	C18	C19	120,07	C8	C9	C14	114,38
C16	C21	C20	120,66	C9	C10	C15	102,9
C1	N1	C6	110,87	C11	C12	C13	105,96
C1	C2	C3	111,24	C14	C13	C15	101,04
N1	C5	C4	110,72	C8	C16	C17	120,51
O1	C8	C7	107,9	C16	C17	C18	121,05
C7	C8	C9	109,64	C19	C20	C21	120,18
C8	C9	C10	116,38				