



**Academia de Ciencias Matemáticas,
Físico-Químicas y Naturales de Granada**

**CICLODEXTRINAS: HOSPEDADORES MOLECULARES PARA
EL MUNDO CONTEMPORÁNEO**

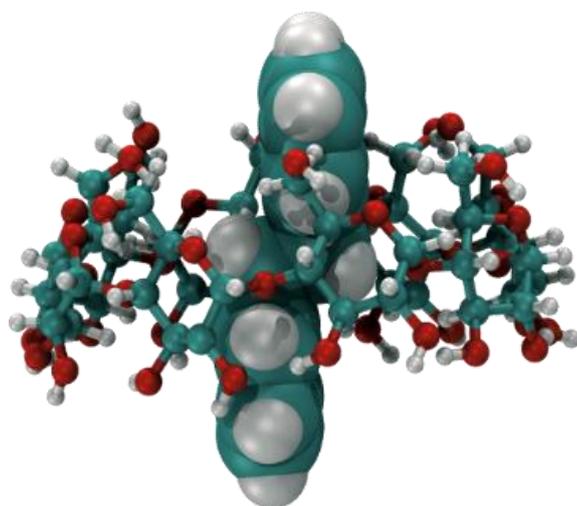
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO NUMERARIO POR EL

ILMO SR. D. FRANCISCO SANTOYO GONZÁLEZ

Granada, 2017

A M^a Dolores y a nuestras hijas

**CICLODEXTRINAS: HOSPEDADORES MOLECULARES PARA
EL MUNDO CONTEMPORÁNEO**



Francisco Santoyo González

CICLODEXTRINAS: HOSPEDADORES MOLECULARES PARA EL MUNDO CONTEMPORÁNEO

Francisco Santoyo González

Excelentísimo Señor Presidente,
Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos,
Señoras y Señores,

1. Preliminares

Quisiera agradecer profunda y sinceramente a los miembros de la Academia de Ciencias Matemáticas, Físico-Químicas y Naturales de Granada, y a su Sección de Químicas el honor con que me distinguen al aceptar mi nombramiento como académico numerario. Doy las gracias a todos los académicos que me animaron a presentar mi candidatura y que me han ofrecido su apoyo.

Con la perspectiva que me proporcionan más de cuarenta años de permanencia en ésta Facultad, puedo hoy decir que en este momento importante para mí me siento acompañado por excelentes antiguos compañeros de promoción como el señor Académico Hidalgo Álvarez, y también por quienes fueron algunos de mis profesores como los señores Académicos Pardo Sánchez y González Caballero. Igualmente, quiero hacer una mención especial a todos aquellos colaboradores que a lo largo de muchos años han contribuido entusiásticamente al desarrollo de los

proyectos de investigación en los que he estado envuelto y que han hecho que el Grupo de Investigación ***“Glicoquímica y Bioconjugación”*** (GlycoChemBio) tenga hoy día reconocimiento y proyección internacional. Finalmente quiero dedicar unas palabras al que va a ser mi padrino de ingreso en este solemne acto de toma de posesión, el Profesor Pedro Luis Mateo Alarcón. Quiero agradecerle públicamente la aceptación del encargo de la Academia de realizar el discurso de contestación y manifestar la satisfacción que ello me produce, ya que Pedro Luis no solo es un compañero, sino que, sobre todo, es un buen amigo.

Soy Egabrense (nacido en Cabra del Santo Cristo, Jaén) y he desarrollado toda mi actividad formativa y profesional en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada la cual, a lo largo de sus 160 años de historia, ha contribuido de forma importante al desarrollo de las Ciencias en el ámbito nacional e internacional. Como académico numerario prometo estar a la altura de mis ilustres colegas, miembros de esta docta Institución. Les puedo asegurar mi firme compromiso de poner todo mi saber e ilusión en cumplir mis obligaciones con la Academia, trabajando en la consecución de sus objetivos fundacionales.

El discurso de ingreso que voy a tener el honor de presentar en este acto lleva como título **“Ciclodextrinas: Hospedadores moleculares para el mundo contemporáneo”**. Las razones de la elección de esta temática y de este título se justifican en mi trayectoria científica. Mi vida profesional, y, por ende, mis intereses científicos, han estado ligados fundamentalmente, aunque no exclusivamente, a la Química de Carbohidratos, compuestos que hace cuatro décadas tenían menor importancia para la comunidad científica a pesar de su relevancia biológica. Esta situación ha sido paulatinamente corregida como consecuencia de los avances en el conocimiento que se han ido produciendo y que han dado lugar al nacimiento de la disciplina denominada Glicociencia que incluye: Glicobiología, Glicómica, Glicotecnología y Gliconanotecnología, etc.

Como ocurre en otras parcelas de la vida, mi andadura en esta disciplina se inició no por un acto de voluntad propia sino por mi incorporación como estudiante de doctorado a las líneas de investigación existentes en el Departamento de Química Orgánica en el año 1976. En esta fecha dicho Departamento se encontraba bajo la dirección de uno de los mejores investigadores en la Química de Carbohidratos de aquel momento, el Profesor Fidel Jorge López Aparicio, Académico fundador de esta Academia y al que quisiera rendir un breve, pero profundo reconocimiento, ya que de él aprendí no solo ésta disciplina sino también lo que es el pensamiento científico, el rigor en la investigación, la interpretación de resultados y, en definitiva, la pasión por la Ciencia. Lo que en principio era una investigación heredada de un gran docente e investigador se convirtió pronto en una pasión propia que me ha acompañado toda la vida, fascinado por la riqueza de la química de estas biomoléculas esenciales para la vida.

La molécula arquetipo dentro de los carbohidratos es la **glucosa**. La glucosa, libre o combinada, es el compuesto orgánico más abundante de la naturaleza. Es la fuente primaria de síntesis de energía de las células, a través de su oxidación catabólica, y es el componente principal de polímeros de importancia estructural como la celulosa y de polímeros de almacenamiento energético como el almidón y el glucógeno.

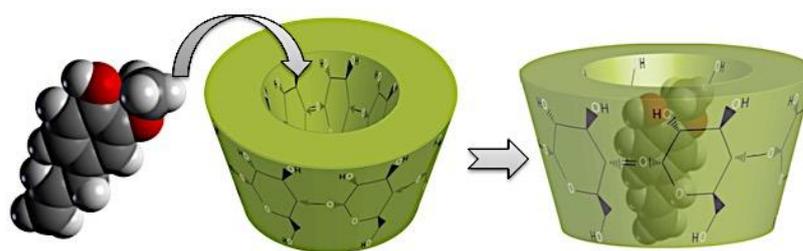


Figura 1. Ciclodextrinas como hospedadores moleculares.

En este discurso, quisiera rendir un pequeño homenaje a esta molécula bajo una perspectiva contemporánea, centrándome para ello en las **ciclodextrinas**, una

familia de compuestos que fueron aislados por primera vez en el año 1891 y que, aunque profusamente utilizados actualmente, quizás no sean muy conocidos. Las ciclodextrinas están formadas precisamente por moléculas de glucosa unidas entre sí para dar lugar a unas moléculas cíclicas cuya característica más notable es la de poder actuar como **hospedadores moleculares**, siendo este hecho el que las dota de una importancia especial para la ciencia y para nuestra sociedad.

2. Introducción.

Para poder entender por qué el hospedaje molecular tiene importancia, es decir, por qué una molécula actúa como anfitrión para albergar a otra molécula que actúa como huésped, se debe hacer mención al campo de la Química que hoy se conoce como “Química Supramolecular”. Esta joven disciplina, a caballo entre la Química Orgánica y la Química Inorgánica y que este año celebra su 50 aniversario, es la rama de la Química que estudia las interacciones supramoleculares, ésto es las interacciones entre las moléculas. Ha sido definida como la “Química más allá de la molécula” para indicar que las fuerzas que operan no son el enlace covalente, que es el que da consistencia a las moléculas orgánicas, sino **interacciones no-covalentes** débiles tales como enlaces de hidrógeno, coordinación de metales, fuerzas hidrofóbicas o hidrofílicas, interacciones π - π y fuerzas de van der Waals. Estas fuerzas permiten que sea posible un proceso tan importante como es el del reconocimiento molecular y la consecuente formación de agregados supramoleculares lo que da paso a comprender e interpretar el mundo biológico, los sistemas complejos y, también, los nanomateriales. Las interacciones no-covalentes intermoleculares son ampliamente utilizadas en la naturaleza por los sistemas biológicos, aunque sólo fueron descritas por primera vez a principios del siglo XX, al conocerse mejor los enlaces de hidrógeno y las interacciones receptor-substrato.

La importancia que actualmente tiene este campo de la Ciencia queda evidenciada por la concesión por parte de la Academia Sueca de los premios Nobel de Química de los años 1987 y 2016. En la primera ocasión, el premio fue otorgado a los investigadores que con sus contribuciones establecieron las bases de esta disciplina: los profesores **Jean-Marie Lehn**, **Donald Jame Cram** y **Charles J. Pedersen**.

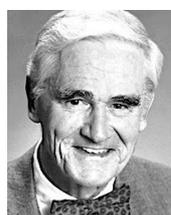
Premio Nobel de Química – 1987



**Charles J.
Pedersen**
(1904-1989)



**Jean-Marie
Lehn**
(1939-)



**Donald J.
Cram**
(1919-2001)

Premio Nobel de Química - 2016



**Jean-Pierre
Sauvage**
(1944-)



**Sir J. Fraser
Stoddart**
(1942-)



**Bernard L.
Feringa**
(1951-)

Figura 2. Premios Nobel de Química relacionados con la Química Supramolecular.

A partir de sus estudios sobre los primeros hospedadores sintéticos, los éteres corona, los criptandos y los esferandos, y sobre su capacidad para formar complejos de inclusión con cationes, aniones y moléculas neutras haciendo uso de su cavidad central, la comunidad científica ha podido diseñar toda una variedad de

sofisticados sistemas supramoleculares que hoy en día son capaces, entre otras cosas, de mimetizar procesos biológicos, responder a señales, actuar como interruptores moleculares, o como máquinas moleculares. Precisamente, el premio nobel de Química del año 2016 ha supuesto un reconocimiento a los Profesores **Fraser Stoddart**, **Jean-Pierre Sauvage** y **Ben Feringa** por sus contribuciones en el desarrollo de máquinas moleculares que son mil veces más delgadas que un cabello

Los carbohidratos son biomoléculas que, debido fundamentalmente a la presencia de múltiples grupos hidroxilo, presentan un potencial intrínseco para la formación de múltiples enlaces de hidrógeno, lo que los capacita para la formación de sistemas supramoleculares. Así, en la naturaleza las interacciones no-covalentes carbohidrato-carbohidrato (ICC) y carbohidrato-proteína (ICP), son de una gran importancia y permiten regular una gran variedad de procesos, tales como la diferenciación celular, la adhesión y proliferación, la inflamación, la respuesta inmune, etc.

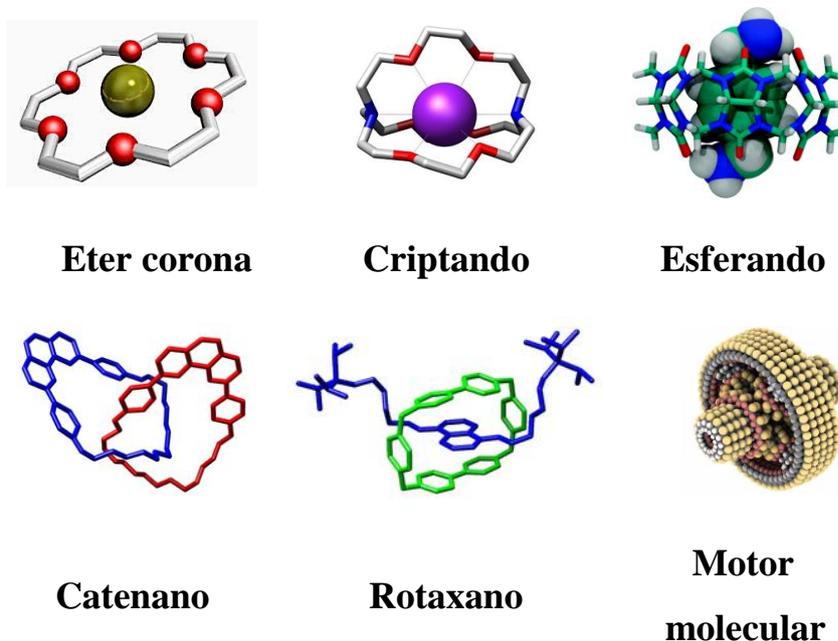


Figura 3. Hospedadores moleculares y máquinas moleculares.

En la intersección de la Química Supramolecular y de la Química de Carbohidratos se encuentran precisamente las **ciclodextrinas**, denominadas también ciclomalto-oligosacáridos, que son sustancias sintéticas obtenidas por degradación enzimática de uno de los polisacáridos esenciales, el almidón, y, por tanto, constituidas solamente por un número discreto de moléculas de glucosa. Las ciclodextrinas pertenecen a la familia de las moléculas hospedadoras desarrolladas por Pedersen, Lehn y Cram por disponer en su estructura cíclica con una cavidad hidrofóbica dimensionalmente estable en la que se pueden alojar o encapsular otras moléculas. Esta capacidad de encapsulamiento las convierte en **anfitriones moleculares** tremendamente versátiles que pueden modificar y/o mejorar las propiedades físicas, químicas y/o características biológicas de la molécula huésped. Debido a esto, las ciclodextrinas han encontrado aplicaciones en prácticamente todos los sectores de la industria, especialmente en farmacia, alimentación, industria química, cromatografía, catálisis, biotecnología, agricultura, cosmética, higiene, medicina, textil, y medio ambiente. Aunque las ciclodextrinas son conocidas, como ya he mencionado antes, desde hace más de 120 años, fue a partir del año 1980 cuando se produjo una gran proliferación en su uso, gracias a los avances que permitieron la producción a escala industrial de lo que hoy en día se conocen como ciclodextrinas “nativas”, y que son las denominadas α -, β - y γ -ciclodextrinas.

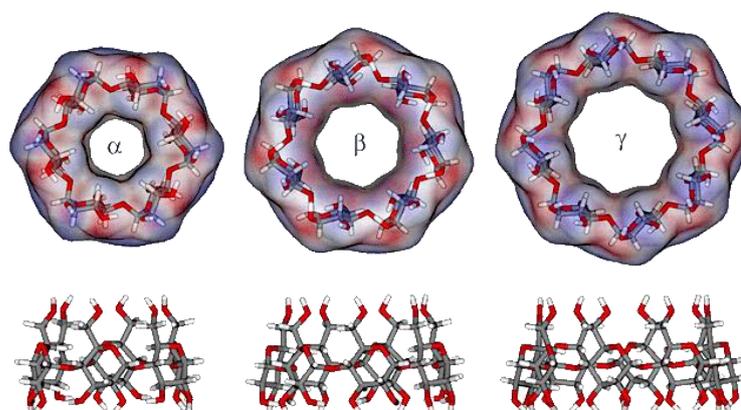


Figura 4. Modelos moleculares de las ciclodextrinas nativas.

Desde el año 1984 es posible la producción de estos compuestos con un alto grado de pureza y con precios considerablemente bajos, lo que ha contribuido al enorme desarrollo de sus aplicaciones, particularmente en el caso de la β -ciclodextrina, que es la más emblemática de todas las ciclodextrinas.

Considero que, antes de dar una visión de algunas de las aplicaciones más importantes y actuales de las ciclodextrinas y de sus expectativas de futuro, es adecuado e ilustrativo exponer primeramente algunos de los hitos históricos que han permitido a la comunidad científica y a la industria llevar a cabo la elucidación de su estructura, conocer sus propiedades y alcanzar el nivel de desarrollo actual.

3. Historia de las ciclodextrinas

3.1. Descubrimiento

La historia de las ciclodextrinas comienza en Francia a finales del siglo XIX con los estudios que el farmacéutico y químico **Antoine Villiers** realizó acerca de la acción del *Bacillus amylobacter* sobre diversos carbohidratos y, en particular, sobre el almidón de patata. Durante sus experimentos de degradación y reducción de carbohidratos bajo la acción de fermentos, Villiers observó la formación de unos cristales “indeseados” con propiedades particulares que él denominó ciclodextrinas. En el año 1891 Villiers publicó que cuando se disolvían 50 gramos de almidón de patata en un litro de agua a 100°C y, posteriormente, se sembraba la disolución resultante con *Bacillus amylobacter* y se incubaba durante varios días en una estufa a 40°C, el almidón de patata daba lugar principalmente a la formación de dichas ciclodextrinas.

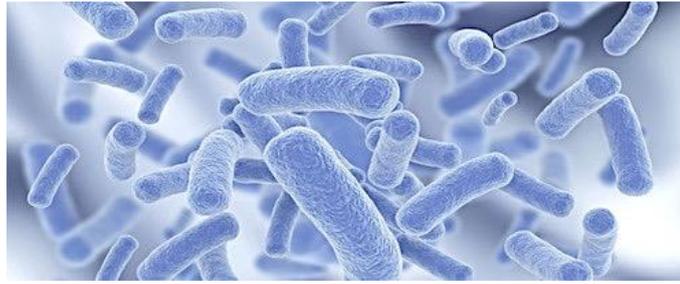


Figura 5. *Bacillus amylobacter* como “productor” de ciclodextrinas.

Al estudiar sus propiedades físicas observó que tales cristales no eran digeridos por el *Bacillus sp.* y que además eran resistentes a la acción del agua y ácidos, es decir, difíciles de hidrolizar. En una segunda publicación Villiers describió la composición química de sus nuevos carbohidratos cristalinos como un múltiplo de la fórmula $[(C_6H_{10}O_5)_2 + 3H_2O]$, propuso el nombre de “*cellulosine*” debido a su similitud con la celulosa y fue capaz de obtener dos tipos diferentes de “*cellulosines*” cristalizadas, que probablemente corresponderían con las que posteriormente se denominaron α - y β -ciclodextrina.

Más tarde, a principios del siglo XX, el químico y bacteriólogo austriaco **Franz Schardinger**, en sus estudios sobre microorganismos resistentes al calor, descubrió en 1903 que uno de estos microorganismos era capaz de disolver el almidón y formar subproductos cristalinos similares a la “*cellulosine*” descrita por Villiers, compuestos que se formaban cuando el almidón se trataba con microorganismos procedentes de la putrefacción y con unos rendimientos máximos del 30%, logrando aislar la cepa de la bacteria responsable a la que llamo “*cepa II*”. Usando la reacción con yodo, como test colorimétrico, distinguió dos tipos de polisacáridos, a los que llamó *dextrina A* y *dextrina B* siendo esta última similar a la “*cellulosine*” y consiguió aislar puras ambas fracciones, siendo la mayoritaria la *dextrina B*. Aunque Schardinger encontró que con el tiempo la actividad de la cepa II decrecía, pudo aislar un nuevo microorganismo denominado *Bacillus macerans* que era capaz de formar las mismas dextrinas cristalinas obtenidos por Villiers, pero con unos rendimientos superiores. Estas diferencias en rendimientos fueron

justificadas en base a que, en las condiciones de esterilización usadas por Villiers, el *Bacillus sp.* usado no era puro.

En una serie de publicaciones entre 1905 y 1911, Schardinger describió los detalles acerca de la preparación, separación y purificación de la dos “*cellulosines*” descritas por Villiers. Descubrió que las dextrinas pueden obtenerse a partir de diversas fuentes de almidón (patatas, arroz, trigo) y usando distintas bacterias, factor que condiciona la formación de dextrinas. Describió que la separación y purificación es posible basándose, primero, en la fácil cristalización de la β -ciclodextrina en agua, dada su baja solubilidad en este disolvente, y, después, en la precipitación de la α -ciclodextrina a partir de las aguas madres por adición de alcohol. Igualmente estudió su comportamiento químico indicando que eran compuestos no reductores y no fermentables por levaduras. Fue él quien sugirió como hipótesis que estas sustancias cristalinas eran polisacáridos cíclicos, tal y como se comprobó treinta años después, por lo que considero que la nomenclatura de Villiers no era correcta y nombró a las “*cellulosines*” como α - y β -*ciclodextrinas*. Fue el primer investigador que describió sus propiedades fundamentales y se le reconoce como el primero que sentó las bases de su química, incluida su capacidad para formar complejos de inclusión. Por todo ello, Schardinger es considerado el padre fundador de la química de las ciclodextrinas, siendo el mayor de sus descubrimientos el aislamiento de los microorganismos capaces de sintetizar el enzima que cataliza la degradación de almidón a ciclodextrinas. Este enzima fue identificado años después como *ciclodextrina glicosiltransferasa*, enzima que es capaz de metabolizar la amilosa, el componente lineal del almidón.

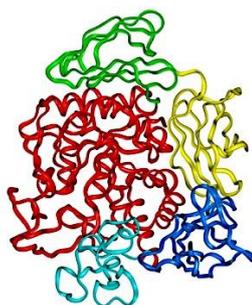


Figura 6. Ciclodextrina glicosiltransferasa.

Hay que destacar que hoy en día, la fuente más frecuentemente usada para este enzima en la producción de ciclodextrinas es precisamente el *Bacillus macerans* de Schardinger.

3.2. Madurez

Entre los años 1935 a 1950, las dextrinas de Schardinger entraron en lo que se ha denominado periodo de madurez, gracias fundamentalmente a los trabajos de dos grupos de investigación: el liderado por el alemán **Karl Johann Freudenberg** y el dirigido por el americano **Dexter French**.

Freudenberg fue quien, a partir de los resultados obtenidos en la hidrólisis química y enzimática y también en la acetólisis de los derivados permetilados de las ciclodextrinas, demostró que estas moléculas tienen una estructura cíclica y que están compuestas por unidades de maltosa con unión α -(1 \rightarrow 4) en los enlaces glicosídicos, confirmando así la hipótesis formulada por Schardinger. **Kratky** y **Borchert** respaldaron de forma inequívoca estos resultados a partir de estudios de difracción de rayos X. Sobre esta base, Freudenberg sugirió por primera que la cavidad interior de las ciclodextrinas era hidrofóbica y detectó su capacidad para formar complejos de inclusión. En 1947, su equipo de colaboradores describió el primer esquema optimizado que permite el aislamiento de fracciones puras de ciclodextrinas, siendo los primeros en preparar β -ciclodextrina prácticamente pura utilizando para ello bromobenceno como agente precipitante. Un año más tarde

describieron el aislamiento y elucidación estructural de la γ -ciclodextrina. Freudenberg llegó incluso a proponer la posible existencia de ciclodextrinas con 9 y 10 unidades de glucosa cuya existencia fue demostrada pocos años después por **French**. Freudenberg fue un investigador muy prolífico que publicó en 60 años de actividad científica más de 450 artículos sobre la materia, muchos de los cuales se usan todavía hoy en día como referencia.

En lo que respecta a las contribuciones del americano **Dexter French**, hay que mencionar que fue él quien junto con su mentor **Rundle** determinaron los pesos moleculares de la α - y β -ciclodextrinas mediante técnicas de difracción de rayos X y medidas de densidad del cristal. Estas observaciones les permitieron precisar el número exacto de unidades de glucosa que constituyen las ciclodextrina que es de seis para la α -ciclodextrina y siete para la β -ciclodextrina. French también contribuyó a la demostración de que las dextrinas de Schardinger eran oligosacáridos cíclicos a través de sus estudios de hidrólisis ácida, y sobre todo de oxidación peryódica, reacciones en las que observó que no se producía ni ácido fórmico ni formaldehído.

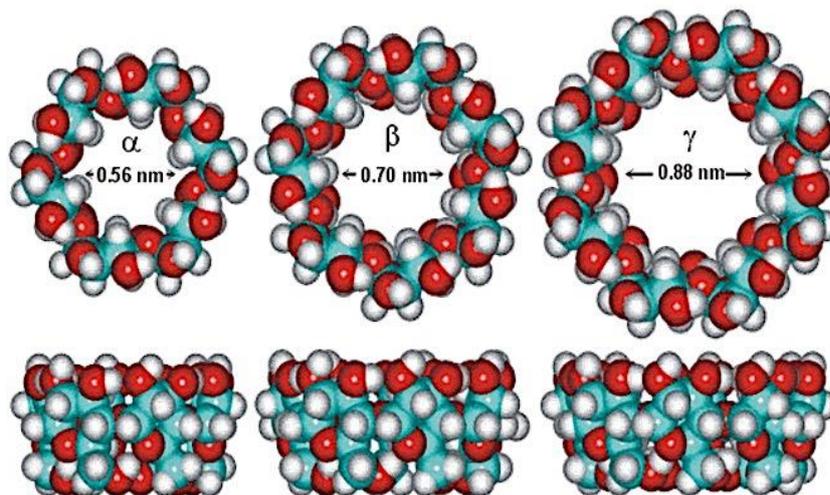


Figura 7. Estructura de las ciclodextrinas nativas.

Sin embargo, French propuso una nomenclatura alternativa a la de **Freudenberg**, denominando a las ciclodextrinas como *cicloamilosas*: *ciclohexamilosa*, *cicloheptamilosa* y *ciclooctamilosa*, respectivamente, para la α -, β - y γ -ciclodextrinas, nomenclaturas que convivieron durante un cierto tiempo hasta que se produjo un uso preferencial por el término ciclodextrinas.

La principal conclusión de French fue que las cicloamilosas son macromoléculas compuestas por varias unidades de D-glucopiranosas que se unen entre sí mediante una unión α -(1 \rightarrow 4). Este tipo de unión determina para estos compuestos una estructura de tipo tronco de cono con una especial disposición para los grupos hidroxilos que tiene diversas consecuencias relevantes como son:

- a) Todos los grupos hidroxilos secundarios están localizados en el borde ancho del tronco de cono, mientras que todos los hidroxilos primarios se encuentran localizados en el borde estrecho del mismo.
- b) En el interior del tronco de cono, es decir, en la cavidad de estos compuestos, solo se localizan los grupos C-H y los oxígenos glicosídicos.
- c) Como consecuencia de lo anterior, el interior de la cavidad es relativamente apolar comparado con el agua.
- d) Por último, los grupos hidroxilo en C-2 y C-3 de los anillos de glucopiranosas adyacentes forman enlaces de hidrógeno, estabilizando la molécula e influyendo en la solubilidad en agua de estos compuestos.

Pese a los numerosos avances realizados por French, sus estudios sobre toxicidad de las que él denominó cicloamilosas condujeron también a un intenso debate cuando comunicó sus primeros resultados en experimentos en los que se administraron cicloamilosas a ratas y que le llevaron a la conclusión de que las cicloamilosas eran tóxicas, dado que las ratas usadas en dichos ensayos murieron. Esta conclusión fue demostrada ser errónea en la década de 1970-1980, cuando se

describió que la toxicidad observada era debida no a las ciclodextrinas sino a los restos de disolventes tóxicos ocluidos en ellas.

3.3. Prospección

En las décadas posteriores al periodo de madurez de las ciclodextrinas, es decir, las comprendidas entre los años 1950 a 1970, merecen ser mencionadas las contribuciones de diversos investigadores. En primer lugar, el profesor polaco **Friedrich Cramer**, cuya gran aportación fue mostrar que el principal valor de estos compuestos radica en su capacidad para formar **complejos de inclusión** como consecuencia de su estructura de tronco de cono, confirmando la hipótesis de Schardinger. A raíz de sus estudios sobre el efecto que producen las ciclodextrinas en las propiedades ópticas de ciertos colorantes, en 1956, Cramer introdujo el concepto de “*complejo de inclusión*”.

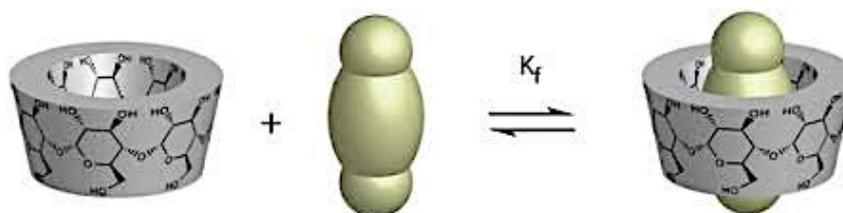


Figura 8. Complejos de inclusión “anfitrión-huésped” de las ciclodextrinas.

Formuló que su formación es posible gracias a que el interior de la cavidad de las ciclodextrinas posee un carácter lipofílico en el cual se pueden albergar moléculas apolares hidrofóbicas. Es decir, fue quien le dio a las ciclodextrinas carta de identidad como “*hospedadores moleculares*”, antes que los padres de la Química Supramolecular pusieran los cimientos de esta disciplina.

El fenómeno de complejación de las ciclodextrinas tiene tres importantes requisitos:

(a) Para que el huésped se mantenga en el interior de la cavidad del anfitrión, entre la molécula de ciclodextrina y la molécula hospedada se han de establecer enlaces

no- covalentes tales como enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, y fuerzas de van der Waals.

(b) Estas interacciones son débiles, por lo que se establece un proceso dinámico de equilibrio de asociación-disociación entre anfitrión y huésped, como determinó Cramer a través de medidas de constantes de disociación mediante cinética, espectroscopia, métodos de inhibición competitiva y fluorescencia

(c) La formación de estos complejos implica que el tamaño del huésped debe corresponder con el tamaño de la cavidad del anfitrión.

Como hito significativo que refrendó las capacidades de las ciclodextrinas como hospedadores moleculares hay que mencionar que, en el año 1953, Cramer, junto con Freudenberg y Plieninger, registraron la primera patente relacionada con las ciclodextrinas y sus aplicaciones bajo el título “*Método para la preparación de compuestos de inclusión de compuestos orgánicos fisiológicamente activos*”, cubriendo los aspectos más importantes de las dextrinas de Schardinger en formulaciones farmacéuticas. Estos inventores reivindicaron que la complejación con ciclodextrinas confiere a los huéspedes sensibles al aire protección frente a la oxidación y además incrementa la solubilidad en agua de aquellas sustancias que poseen baja solubilidad.

Cramer fue el primer investigador en describir la *catálisis supramolecular* producida por ciclodextrinas. Mostró que las ciclodextrinas pueden desempeñar un papel como catalizadores en reacciones químicas a través de interacciones “*llave-cerradura*”, similares a las que se presentan en los complejos enzima-sustrato, y concluyó que el papel catalítico de las ciclodextrinas se produce de nuevo a través de la formación de complejos de inclusión.

Resumiendo, los estudios de Cramer establecieron las bases de los conocimientos modernos sobre el comportamiento de las ciclodextrinas durante la complejación y proporcionaron detalles fundamentales de su estructura y propiedades físico-químicas (tamaño de la cavidad, solubilidad, reactividad, etc.). Además, Cramer

describió por primera vez el potencial uso de las ciclodextrinas como modelo de enzima, la solubilización de compuestos insolubles en agua, así como la estabilización de compuestos lábiles mediante la formación de compuestos de inclusión.

Además de French y Cramer, es también necesario mencionar al estadounidense **Myron Lee Bender**, quien fue pionero en el reconocimiento de que la química del futuro implicaría fenómenos de complejación. Bender focalizó sus trabajos en el uso de las ciclodextrinas como miméticos de enzimas, estudios que a finales de la década de 1960 le permitieron la creación de enzimas artificiales, iniciando así la era de la “*Química Biomimética*”. La Química Supramolecular permitió el diseño de sistemas artificiales llamados “*supramoléculas*” capaces de imitar y/o copiar elementos del mundo de los seres vivos, sobre todo interacciones sustrato proteína, reacciones catalizadas por enzimas, reconocimiento celular, etc.

3.4. Del laboratorio a la industria

Después de los trabajos de estos científicos visionarios, fue a partir de la década de 1970 cuando la química de ciclodextrinas sufre una enorme expansión, debido fundamentalmente a las aplicaciones industriales que se fueron implementando. Es en esta época cuando se llevaron a cabo grandes esfuerzos en el desarrollo de nuevos microorganismos que produjesen *cicloamilosa glucanotransferasas* y en la purificación de estas enzimas usando nuevas técnicas enzimológicas. Simultáneamente, la atribuida toxicidad de las ciclodextrinas que describió French, principal obstáculo para su desarrollo, fue descartada ya que se demostró, como he indicado anteriormente, que la toxicidad era debido a las impurezas que contenían las ciclodextrinas atrapadas en su interior. Todo ello hizo que varias empresas, en concreto, la japonesa *Nihon Shokukin Kako*, la alemana *Wacker Chemie*, la húngara *Chinoin Pharmaceutical Chemical Works*, y la francesa *Roquette Frères*, entre

otras, produjeran ciclodextrinas en grandes cantidades originando una reducción significativa de precios y contribuyendo al enorme desarrollo de estos compuestos. En este periodo iniciado en los años 70 destacan dos investigadores en el campo de las ciclodextrinas: el alemán **Wolfram Saenger** y el húngaro **József Szejtli**. El Profesor **Saenger**, bioquímico y cristalógrafo, demostró claramente, veinte años más tarde de las propuestas de Cramer, que las ciclodextrinas son estructuras macrocíclicas que poseen una cavidad similar a un tronco de cono. Mediante análisis de difracción de rayos X Saenger llevó a cabo interesantes estudios relacionados con los mecanismos de formación de los complejos de inclusión de las ciclodextrinas, tanto en disolución como en estado sólido, y mediante sus estudios de difracción de rayos X, demostró que la relación anfitrión-huésped no era estequiométrica en estado cristalino, pero sí en disolución.



Wolfran Saenger (1939-) József Szejtli (1933-2004)

Figura 9. Investigadores contemporáneos memorables de la química de las ciclodextrinas.

No se puede hablar de ciclodextrinas sin citar al Profesor húngaro **József Szejtli**, quien fue el que organizó el primer Congreso de Ciclodextrinas en el año 1981, fundador de la compañía *Cyclolab*, el primer centro de investigación privado dedicado a la transferencia de los avances realizados en las investigaciones en el

campo de las ciclodextrinas al sector industrial. Szejtli es autor de dos libros sobre ciclodextrinas que aún se consideran libros de referencia en la materia.

Como científico, Szejtli reformuló las interpretaciones realizadas por Cramer, Saenger y Bender sobre el mecanismo de formación de los complejos de inclusión concluyendo que en el proceso de formación del complejo de inclusión intervienen multitud de interacciones entre los tres componentes del sistema, ciclodextrina-sustrato-disolvente, conduciendo al complejo termodinámicamente más estable.

Szejtli también demostró que las ciclodextrinas pueden acelerar o desacelerar varios tipos de reacciones, tales como oxidación, hidrólisis, descarboxilación, nitrosación, isomerización, etc., en concordancia con las conclusiones previamente descritas por Bender.

Szejtli, en sus numerosos trabajos y revisiones, estableció claramente que las múltiples aplicaciones de las ciclodextrinas son posibles gracias a que se aprovechan los diferentes efectos del encapsulamiento de una molécula huésped y que se pueden resumir en cinco puntos:

- 1.- La modificación de las propiedades físico-químicas de la molécula huésped. Así, sustancias con baja solubilidad en agua son más solubles después del encapsulamiento; ciertos sabores y/o olores desagradables pueden ser eliminados; el color de ciertas sustancias puede alterarse porque la inclusión puede modificar las propiedades espectrales del huésped, etc.
- 2.- La modificación de la actividad química del huésped, razón que justifica, por ejemplo, que ciertas sustancias inestables pueden protegerse tras la formación de complejos de inclusión.
- 3.- La estabilización de sustancias sensibles a la luz, al oxígeno, etc.
- 4.- La adsorción de sustancias volátiles, gracias a lo cual el almacenamiento y manejo de ciertas sustancias tóxicas, tales como pesticidas, puede ser mejorado.
- 5.- La complejación, extracción y transporte de contaminantes.

El Profesor Szejtli fue un científico eminente, visionario y pionero al creer en las posibilidades de producción industrial de las ciclodextrinas y en las múltiples aplicaciones que podían ofrecer en una gran variedad de campos: industria química, alimentación, bioquímica, enzimología, catálisis, cromatografía, textil, cosmética, agricultura, remediación, etc. Por estas razones, al Profesor Szejtli se le considera como el “*Padrino*” de las ciclodextrinas. Su sentencia en la introducción al volumen especial que la revista *Chemical Reviews* dedicado a ciclodextrinas en el año 1998 según la cual “*Las ciclodextrinas pueden ser consumidas por humanos como ingredientes de fármacos, alimentos o cosméticos*” es una síntesis de su legado a nuestro mundo contemporáneo.

4. Derivados de Ciclodextrinas

Llegados a este punto es necesario mencionar que en el actual estado del arte tan importantes como las ciclodextrinas nativas (α -, β - y γ -ciclodextrinas) son sus derivados sintéticos. Las ciclodextrinas nativas, a pesar de sus atractivas características, presentan el hándicap de que su solubilidad en agua es mucho menor que la de sus correspondientes oligosacáridos acíclicos debido a las fuertes interacciones que se establecen entre las moléculas de ciclodextrinas dentro del cristal. En el caso de la β -ciclodextrina, la más usada de las ciclodextrinas comerciales, el problema de solubilidad se acentúa, como ya mencioné, debido a los enlaces de hidrógeno intramoleculares que se establecen entre los grupos hidroxilo y que evitan la formación de enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua que la rodean.

Teniendo en cuenta que el agua es el disolvente universal y de uso deseable, se han realizado enormes esfuerzos para la obtención de derivados de ciclodextrinas más solubles en este medio, explotando para ello la reactividad de sus grupos hidroxilo. Como consecuencia de estos trabajos, junto a las ciclodextrinas nativas hoy en día se comercializan ciclodextrinas modificadas químicamente, siendo las más

relevantes las ciclodextrinas metiladas, hidroxipropiladas, y sulfo-butiladas, compuestos que mantienen su capacidad de formar complejos de inclusión y que son ampliamente utilizadas.

Tabla 1. Valores de tamaño y solubilidad en agua de las ciclodextrinas nativas.

	α -CD	β -CD	γ -CD
Unidades de glucosa	6	7	8
Diámetro cavidad (exterior-interior) (nm)	5.3-4.7	6.5-6.0	8.3-7.5
Solubilidad en H ₂ O (g/100 mL)	14.5	1.85	23.2

La tarea de derivatización de las ciclodextrinas no es sencilla dado que son moléculas polifuncionales en las que cada anillo de glucopiranososa aporta un hidroxilo primario y dos secundarios. Las ciclodextrinas contienen 18, 21 ó 24 de estos grupos funcionales, según se trate de la α -, β - o γ -ciclodextrina. Debido a esto, cuando se realizan transformaciones las reacciones transcurren en muchos casos de forma aleatoria y se obtienen mezclas complejas de productos que carecerán de interés.

A pesar de que lo anteriormente comentado supone un reto importante para los químicos orgánicos sintéticos, en el actual estado de desarrollo se dispone de procedimientos eficaces que conducen a productos mayoritarios fáciles de purificar, tales como los ya mencionados, y otros de interés. En definitiva y como

ocurre en otros ámbitos, los químicos orgánicos han utilizado su maestría con el enlace covalente para producir hospedadores moleculares *ad hoc* modulando así sus propiedades a voluntad a través de la diversidad estructural.

5. Aplicaciones

Quisiera a continuación dirigir mi discurso hacia las aplicaciones que las ciclodextrinas tienen en nuestra sociedad actual y dar unas pinceladas que proporcionen una panorámica del papel transversal que estas humildes moléculas de carbohidratos están jugando a la hora de aportar soluciones en sectores industriales de interés y que han determinado que estos compuestos ostenten hoy un papel de enorme relevancia, gracias precisamente a su capacidad para el hospedaje molecular.

5.1. Industria Farmacéutica, Biomedicina y Nanomedicina

El primero de los sectores industriales que entendió rápidamente las ventajas que suponía usar ciclodextrinas fue el de la **Industria Farmacéutica**, fundamentalmente en las cuestiones relacionadas con la formulación de fármacos y, más particularmente, en el caso de los fármacos hidrofóbicos, cuya administración es siempre un reto. La formación de complejos de inclusión de tales fármacos con ciclodextrinas permite su disolución con el consecuente incremento de su solubilidad y mejora de estabilidad, bio-disponibilidad, propiedades farmacocinéticas y, en definitiva, de su eficacia. Las ciclodextrinas, además, son muy atractivas en este campo por su versatilidad, ya que son adecuadas tanto para administración oral como parenteral, rectal, cutánea, o sublingual de fármacos. Por otro lado, y dada la reversibilidad en la formación de los complejos de inclusión, el principio activo hospedado en la cavidad de una ciclodextrina puede ser liberado, por lo que las ciclodextrinas pueden desempeñar el papel de *vehículos* para el transporte de fármacos en un organismo. Teniendo en cuenta los beneficios

enumerados, se entiende fácilmente que ya en el año 1976 la compañía japonesa *Ono Pharmaceutical* comercializara el primer fármaco formulado con ciclodextrinas, denominado *Prostarmon*, que es un complejo de prostaglandina E₂ y ciclodextrina. En Europa, el primer uso en farmacología de las ciclodextrinas tuvo lugar más tarde, en el año 1988, cuando la compañía farmacéutica italiana *Chiese Farmaceutici* puso en el mercado el fármaco denominado *Brexin*, que es un complejo de piroxicam y β -ciclodextrina. En la actualidad existen más de cuarenta fármacos comercializados que contienen ciclodextrinas usándose principalmente en fármacos anti-inflamatorios, anti-fúngicos y vasodilatadores.

Otro campo que utiliza el hospedaje en ciclodextrinas es el de la **Biomedicina**, en el que las ciclodextrinas también están jugando un papel importante como ilustra con claridad el medicamento conocido con el nombre de *Bridion*, que es una de las mayores innovaciones farmacológicas en anestesia de los últimos 20 años. *Bridion* es una solución inyectable que contiene como principio activo *Sugammadex* el cual se utiliza para revertir el efecto de los relajantes musculares *rocuronio* y *vecuronio*. En una intervención quirúrgica tan importante como relajar los músculos del paciente es revertir dichos efectos cuando se finaliza la cirugía para asegurar al paciente una recuperación rápida, completa y exenta de efectos adversos. *Sugammadex* es un derivado de la γ -ciclodextrina que posee ocho cadenas laterales funcionalizadas con ocho grupos carboxilatos en la cara primaria, lo cual incrementa la cavidad hidrofóbica de la ciclodextrina y aumenta la capacidad de encapsulamiento de *rocuronio* y *vecuronio* a través del establecimiento de interacciones electrostáticas de los grupos carboxilos negativos de las ciclodextrinas con los nitrógenos cargados positivamente que poseen estos fármacos. Los complejos así formados son inactivos y se eliminan por la orina, facilitando la recuperación del paciente y acortando el tiempo de recuperación a menos de 3 minutos, frente al periodo de hasta 49 minutos que es necesario en ausencia de ciclodextrinas.

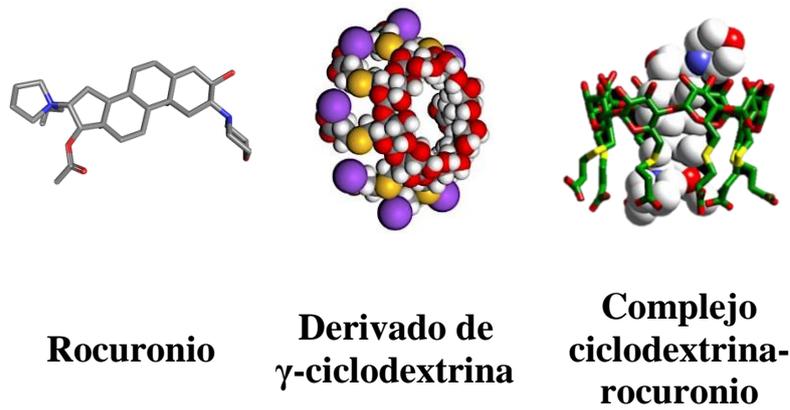


Figura 10. Principios activos de *Sugammadex*.

Otro ejemplo relevante de uso de ciclodextrinas en aplicaciones biomédicas es el fármaco denominado *Daptacel*, que utiliza dimetil ciclodextrinas como agentes de encapsulamiento para la protección de vacunas contra la difteria, tétano y tosferina.

Otra de las áreas de tremenda actualidad y actividad en donde las ciclodextrinas están encontrando un enorme potencial es la **Nanomedicina**. En esta disciplina actualmente existen grandes expectativas acerca de la implementación de *nanopartículas* de distinta naturaleza y, en particular, en las basadas en ciclodextrinas, para el desarrollo de nuevas aplicaciones tales como el transporte de fármacos, biosensores, terapia génica no vírica e ingeniería de tejidos, entre otras. Así, por ejemplo, y en lo que se refiere al transporte dirigido de fármacos, se están realizando numerosas investigaciones basadas en la idea de llevar la sustancia bioactiva de una manera específica al sitio de acción, y no a otro. Este concepto fue desarrollado por **Paul Ehrlich**, quien acuñó el término de bala mágica (“*magic bullet*”) para referirse a él, y que tiene como finalidad última mejorar el tratamiento de un fármaco al incrementar su eficacia al dirigirlo al lugar de acción con la consiguiente reducción de las dosis necesarias y de los posibles efectos secundarios. En este contexto hay que destacar las investigaciones que tienen como objeto el transporte dirigido a tumores como tejidos dianas y que se fundamentan en el hecho de que las células tumorales sobre-expresan receptores que pueden ser

explotados para dirigir el transporte de fármacos a dichas células. De entre estos receptores destacan los de folato, transferrina, metaloproteinasas, la hormona luteneizante (LHRH), y el ácido hialurónico, entre otros. Sirva como ejemplo mencionar la funcionalización de ciclodextrinas por conjugación covalente con ácido fólico usando un polietilenglicol como molécula conectora entre el transportador, la ciclodextrina, y el componente director, el ácido fólico.

En estos conjugados, la ciclodextrina así funcionalizada ejerce un papel dual como hospedador y transportador, hospedador que permiten albergar fármacos antitumorales a través de la formación de complejos de inclusión que son transportados de forma específica a las células tumorales.

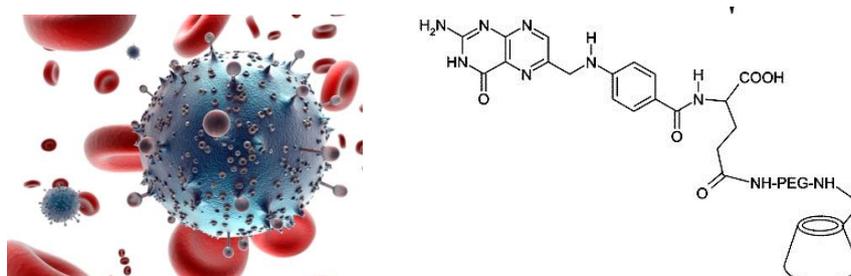


Figura 11. Transporte dirigido de fármacos con conjugados de ciclodextrina y ácido fólico como cabeza tractora.

El número de artículos científicos relacionados con estos temas se ha incrementado en los últimos años. No obstante, hay que indicar que la mayoría de los estudios se encuentran en la etapa de prueba de concepto y que la transferencia de estos conocimientos desde el laboratorio a la clínica es un reto que requerirá de un enorme esfuerzo.

5.2. Alimentación

Otro de los campos donde las ciclodextrinas están aportando repuestas a las demandas de nuestro mundo contemporáneo es en el sector de la **Alimentación**. Desde el año 1998, y coincidiendo con las afirmaciones de Szejtli antes

mencionadas, las ciclodextrinas se pueden usar en la industria de la alimentación, al haberse aprobado su uso. Las ciclodextrinas no se absorben ni en el estómago ni en el intestino delgado, y solo se degradan en el colon debido a la micro flora. Sobre esta base, las ciclodextrinas se han beneficiado además del interés industrial que hay en los últimos años por los alimentos funcionales, y que ha promovido un incremento en las investigaciones sobre nuevos compuestos que posean un alto valor añadido.

En la industria de la alimentación las ciclodextrinas se usan fundamentalmente con tres finalidades: (a) para proteger ingredientes activos que son susceptibles de termo-descomposición, foto-descomposición, oxidación, etc., (b) para enmascarar olores o sabores indeseables y (c) para la obtención de productos finales a partir de materias primas de una manera económica, debido a sus ventajas tecnológicas, incluida la facilidad operacional que se obtiene con ellas.

De nuevo y a título de ejemplo, comentaré que las ciclodextrinas se están empleando para eliminar los componentes amargos de zumos de frutas, tales como son la limonina y el flavonoide naringina, ya que al utilizarse como hospedadores moleculares de estas sustancias se evita tener que utilizar otros aditivos para esos fines, con lo que se consigue mantener el valor nutricional y el sabor de dichos productos.

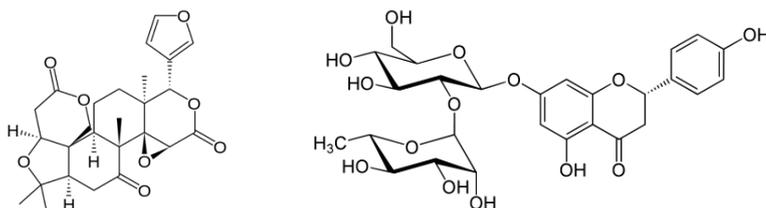


Figura 12. Estructuras de la limonina (izquierda) y naringina (derecha).

Por otro lado, las ciclodextrinas son una herramienta de gran utilidad en la eliminación de colesterol en alimentos. Como es conocido, el colesterol es un

lípido que desempeña importantes funciones biológicas y que se produce en el hígado y en otros órganos. Sin embargo, un nivel alto de colesterol en sangre puede conducir a su deposición en las paredes de las arterias con formación de depósitos que dificultan el flujo de la sangre por las arterias y pueden causar complicaciones cardiovasculares, que es una de las principales causas de muerte en el mundo desarrollado. La principal fuente externa de colesterol para humanos son los alimentos de origen animal como huevos, pescado, carne y productos lácteos. Por tanto, la eliminación de colesterol de los alimentos es un aspecto esencial en la industria de alimentación. Para este fin se han usado ciclodextrinas inmovilizadas covalentemente a perlas de vidrio consiguiéndose eliminar hasta un 41% del colesterol en leche. Por otro lado, los polímeros derivados de ciclodextrinas se han usado para reducir la proporción de colesterol en mayonesa, mantequilla, manteca de cerdo, queso y yema de huevo. Recientemente, se ha descrito que partículas magnéticas recubiertas de sílice mesoporosa y funcionalizadas covalentemente en su superficie con ciclodextrinas pueden reducir significativamente la proporción de colesterol en leche. Este tipo de materiales presentan la ventaja de su fácil manipulación al permitir la separación simplemente mediante el uso de un imán, con la ventaja adicional que supone su regeneración y reutilización.

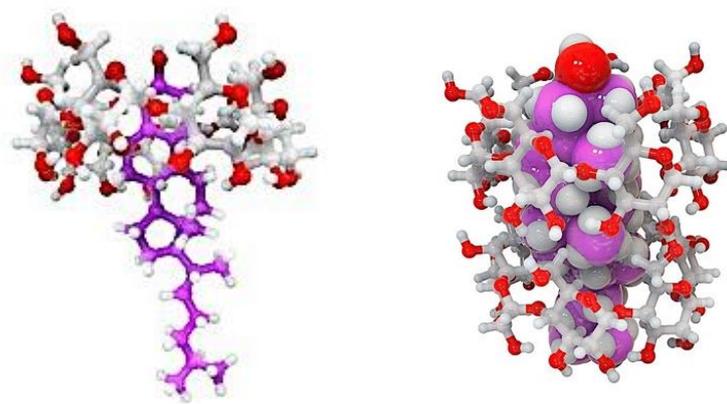


Figura 13. Complejos de inclusión β -ciclodextrina:colesterol.

5.3. Biotecnología

Otro de los campos con grandes expectativas en nuestro mundo contemporáneo es el de la **Biotecnología**, disciplina que tiene como centro los procesos que implican el uso de sistemas vivos, incluido microorganismos, células, y también enzimas, para sintetizar productos específicos útiles para la humanidad.

En este contexto, las ciclodextrinas han encontrado de nuevo un lugar en procesos biotecnológicos tales como la **Biotransformación** y la **Biocatálisis**. Como ejemplo relevante de biotransformación es destacable la conversión de *androstenediona*, una hormona esteroídica, en testosterona, que requiere la enzima *17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa*. Esta biotransformación se puede llevar a cabo usando la maquinaria enzimática de *Saccharomyces cerevisiae* como levadura bioactiva, consiguiéndose rendimientos del 27% en ausencia de ciclodextrinas. Cuando se lleva a cabo el proceso en presencia de hidroxipropil- β -ciclodextrina los rendimientos se incrementan hasta el 78%.

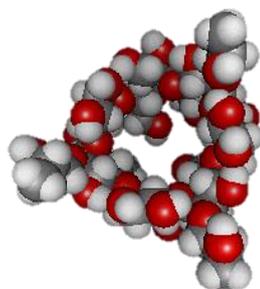


Figura 14. Hidroxipropil- β -ciclodextrina como auxiliar en biocatálisis y reacciones enantioselectivas.

En este apartado debe hacerse una mención especial al papel que juegan las ciclodextrinas en el **incremento de la enantioselectividad** de determinadas reacciones enzimáticas. Para ello es necesario que se produzca una discriminación entre lo que se denominan grupos proquirales de una molécula aquiral, discriminación que es posible gracias a que la formación de un complejo ciclodextrina-sustrato proquiral determina que una sola de las caras de ese

complejo sea accesible para el enzima, lo cual da lugar a un ataque preferencial a uno de esos grupos proquirales y a una alta enantioselectividad. Ejemplos de la utilidad de esta característica los encontramos en la preparación de *propranolol* y el *atenolol*, dos conocidos agentes bloqueantes de receptores adrenérgicos usados para el tratamiento de hipertensión arterial y desordenes cardiovasculares. Estos compuestos se obtienen y administran normalmente como mezclas racémicas de enantiómeros que presentan unos efectos secundarios que son ocasionados por el enantiómero R, tales como bronco-constricción en pacientes asmáticos y diabetes en pacientes con hipertensión.

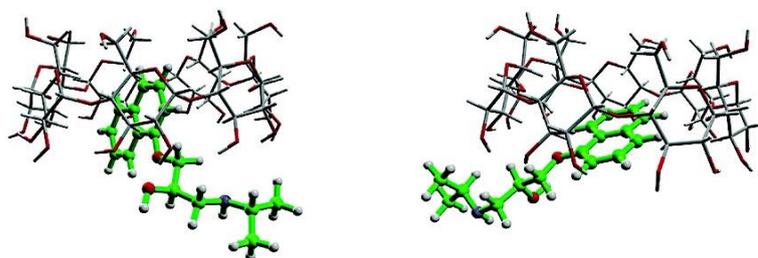


Figura 15. Hospedaje enantioselectivo de propranolol por β -ciclodextrina: Isómero R (izquierda) y S (derecha).

El uso de ciclodextrinas ha solucionado esta problemática ya que se ha conseguido obtener *S-propranolol* con un rendimiento del 90% a partir de la mezcla racémica (*R,S*)-*O*-butirilpropranolol usando la lipasa *Rhizopus nivens* en presencia de hidroxipropil- β -ciclodextrina, resolución racémica que no es posible en ausencia de ciclodextrina.

5.4. Agentes catalíticos (miméticos de enzimas)

Otra de las aplicaciones de las ciclodextrinas es su uso como miméticos de **enzimas en reacciones catalíticas**. Como es conocido, las enzimas catalizan reacciones básicamente a través del reconocimiento molecular de un sustrato y de la estabilización del estado de transición. Sobre esta base de conocimiento, se han llevado a cabo modificaciones químicas en los grupos hidroxilos primarios y/o

secundarios de las ciclodextrinas para introducir grupos funcionales que mimeticen el reconocimiento molecular a través de enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, interacciones electrostáticas, etc. Estas modificaciones son diseñadas de manera tal que se consigue tanto la unión favorable al estado de transición del sustrato como que el producto de reacción se libere en un proceso termodinámicamente favorecido. Como ejemplo arquetipo de este principio, cabe mencionar la contribución pionera que el Profesor **Donald Breslow** y sus colaboradores hicieron al preparar un compuesto que mimetiza la acción de la *ribonucleasa A* a través de la unión covalentemente de dos anillos de imidazol a la cara primaria de la β -ciclodextrina para emular los dos residuos de histidinas de las posiciones 12 y 119 presentes en el centro catalítico de dicho enzima. El derivado así obtenido actúa como un enzima sintético capaz de catalizar la hidrólisis de fosfatos cíclicos con una constante $K_{\text{cat}} = 120 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ frente a la constante $K_{\text{no cat}} = 1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.

5.5. Discriminación quiral y sus aplicaciones

Por otro lado, las **separaciones quirales** constituyen uno de los procesos de mayor importancia dentro del área de la Química Analítica y con un gran impacto en sectores industriales tales como la Química Farmacéutica, la Industria Agroquímica y la Ciencia y Tecnología de Alimentos. El hospedaje en ciclodextrinas aporta de nuevo soluciones altamente eficaces. Uno de los campos en donde resulta más evidente la importancia de poder obtener compuestos enantioméricamente puros a partir de una mezcla racémica es el de la Farmacología ya que en ocasiones los enantiómeros de principios activos quirales constituyentes de esas mezclas poseen propiedades farmacológicas indeseables, como desafortunadamente quedó patente en la comercialización del fármaco denominado *talidomida* como mezcla racémica a mediados del siglo pasado, con las graves repercusiones para la salud pública que todos conocemos. La separación

de enantiómeros supone un reto importante, no fácil de resolver en muchos casos ya que los enantiómeros poseen idénticas propiedades físicas y químicas. Las ciclodextrinas naturales y las modificadas son capaces de actuar como auxiliares muy eficaces en esta tarea ya que, al ser sustancias quirales, en su actuación como hospedadores moleculares puede ocurrir que en la formación de los complejos de inclusión con huéspedes quirales, el complejo de inclusión con uno de los enantiómeros sea más estable que el que se forma con el otro. Este hecho constituye la base del uso de ciclodextrinas y sus derivados en la separación quiral en donde se usan como **fases estacionarias quirales** en cromatografía líquida de alta resolución, en electroforesis capilar, en cromatografía de gases o en cromatografía de fluidos supercríticos. El éxito de estas técnicas radica no solo en la buena estabilidad y durabilidad de los soportes, sino también en el efecto de cooperatividad y sinergia de los sitios de reconocimiento, necesario para que se produzca un aumento en el enantio-reconocimiento de los soportes quirales, pudiéndose además llevar a cabo los procesos de separación tanto a escala analítica como preparativa. Dentro de este campo, en mi opinión, sería muy conveniente llevar a cabo investigaciones que permitan avanzar en la tecnología microchip para análisis quiral rápido, investigaciones que se podrían realizar inmovilizando ciclodextrinas en las paredes inertes de microcanales. En cromatografía de gases, las ciclodextrinas permiten separaciones eficientes con alta resolución de moléculas pequeñas volátiles. Sin embargo, considero que el principal reto para la implementación exitosa de ciclodextrinas en cromatografía de gases radica en el desarrollo de espaciadores y grupos funcionales robustos que sean estables a altas temperaturas.

5.6. Cosmética, artículos de aseo y cuidado personal

Recientemente el hospedaje en ciclodextrinas se ha introducido para dar soluciones técnicas en campos con enorme impacto económico como son el de la **cosmética**

y los **productos de aseo y cuidado personal**. Hoy en día las ciclodextrinas están presentes en productos de uso cotidiano tales como las pastas dentales y las cremas dermatológicas. En gran número de ocasiones las ciclodextrinas se utilizan para suprimir la vaporización de perfumes volátiles. Las principales ventajas que aportan aquí las ciclodextrinas como hospedadores es la de mantener la estabilidad de los principios volátiles, el control de su olor y, también, la mejora de los procesos ya que permiten convertir ingredientes líquidos en sólidos. Por otro lado, las ciclodextrinas, como ya se ha mencionada anteriormente, protegen a los huéspedes que albergan de la descomposición por la acción de la luz y de la oxidación, característica que se está utilizando, por ejemplo, para proteger el aceite puro del árbol del té, el cual puede permanecer inalterado durante meses evitándose así la formación de *p*-cimeno que es un irritante de la piel. Por otro lado, las ciclodextrinas en polvo son usadas para el control de olores en productos como pañales, productos para la menstruación, toallas de papel, etc. Por último, hoy en día las ciclodextrinas se incorporan a los detergentes usados para el lavado de vajillas y ropa con la finalidad de eliminar los malos olores.

5.7. Tejidos para uso médico

Otro ámbito de gran importancia es el sector textil. En la actualidad se están desarrollando investigaciones dirigidas a la incorporación de las ciclodextrinas a tejidos mediante unión covalente a las fibras constituyentes de los mismos. Los objetivos que se persiguen son diversos siendo particularmente relevante los beneficios que se pueden obtener en la incorporación de los tejidos que se usan con fines médicos. Dichos tejidos pueden ser incluidos en el interior del cuerpo, como dispositivos específicos, o bien ser colocados directamente sobre la dermis. Se consideran **tejidos implantables** cuando actúan a nivel sistémico, como en el caso de prótesis vasculares, hilos de sutura, cánulas, substitutos de tendones, etc., y como **tejidos médicos** cuando son usados en el exterior del cuerpo para la

fabricación de prendas tales como pijamas con propiedades antialérgicas, calcetines, coderas, rodilleras con propiedades antipsoriásicas, ropa interior con propiedades antimicóticas y/o antibacterianas. El anclaje covalente de las ciclodextrinas a las fibras poliméricas que forman los tejidos se lleva a cabo utilizando determinados reactivos que aprovechan los grupos nucleofílicos presentes en dichas fibras. Los métodos más usados son los que emplean para dicha conjugación reactivos tales como la epíclorhidrina, el anhídrido itacónico, monoclorotriazinil-ciclodextrinas y ácidos policarboxílicos. Como ejemplo iconográfico de estas aplicaciones es destacable la contribución del equipo del Profesor **El Ghoul**, quienes han obtenido poliamidas funcionalizadas con ciclodextrinas al objeto de obtener mallas quirúrgicas para reparación de hernias inguinales que posean antibióticos ocluidos que puedan ser liberados lentamente. Estudios “*in vitro*” encapsulando *ciprofloxacina*, un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas con efectos bactericidas, han puesto de manifiesto su actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus*, *Stafilococcus epidermis* y *Escherichia coli*.

En este contexto, considero que son también dignos de mención los esfuerzos que se están realizando últimamente en la síntesis de **hidrogeles** con la finalidad de mejorar las propiedades de las gasas que se aplican en heridas. Los hidrogeles son compuestos óptimos para ser usados en combinación con **apósitos**, ya que presentan las propiedades requeridas para estos fines tales como biocompatibilidad y alto contenido de agua, característica ésta de gran importancia ya que, mantener un grado de humedad óptimo, es una característica que facilita la eliminación de un apósito aplicado a una herida con un mínimo dolor. La conjugación de ciclodextrinas con hidrogeles confiere a éstos un valor adicional, ya que, sin alterar las propiedades de dichos geles, posibilita la oclusión de fármacos que pueden ser liberados de una forma controlada, facilitando la curación de la herida más rápidamente. Esta propiedad es de interés en el caso de las temidas úlceras por

presión, lesiones ocasionadas por alteraciones del flujo sanguíneo. Las gasas convencionales absorben los exudados, pero no promueven la cicatrización de las heridas. Hidrogeles obtenidos mediante entrecruzamiento de polietilenimina (PEI), α -ciclodextrina y fibroina de seda con epíclorhidrina, seguido de encapsulamiento de un extracto de *Centella asiática* y acetato de hidrocortisona han sido evaluado *in vivo* para la curación de estas lesiones obteniéndose una reducción muy considerable en los tiempos de cicatrización.

6. Perspectivas de futuro

Próximo a finalizar mi discurso y sobre la base de mis más de treinta años de trabajo en la Química de Carbohidratos, muchos de los cuales dedicados a las ciclodextrinas, quisiera dar unos breves apuntes sobre cuáles son las previsibles perspectivas de futuro para las ciclodextrinas. Desde mi punto de vista, las ciclodextrinas tienen un buen presente y un mejor futuro en nuestra sociedad y van a ser compuestos con los que tendremos una obligada, pero muy deseable, convivencia por las soluciones que nos van a aportar en campos muy diversos.

Es de esperar que las ciclodextrinas tengan una importante repercusión en la Industria Farmacéutica en terapias en las que ya en el presente se han mostrado resultados prometedores como son aterosclerosis, dislipidemia, lesión isquémica cerebral y en enfermedades degenerativas, como la afección neurológica denominada enfermedad de Niemann-Pik tipo C y el Alzheimer. Igualmente, cabe anticipar avances notables en el transporte controlado y dirigido de fármacos, especialmente antitumorales, y también en el transporte de genes, en lo que se conoce como terapia génica no-vírica, en el transporte de fármacos vía nasal, e, igualmente, en el transporte de fármacos en enfermedades oculares tanto a nivel del segmento anterior como posterior del globo ocular. En Nanotecnología y en Catálisis son esperables también soluciones basadas en ciclodextrinas en el caso de reacciones de Biocatálisis y en su uso como micro-reactores. En Química

Supramolecular, las ciclodextrinas van a continuar siendo componentes moleculares básicos de uso común para la formación de estructuras supramoleculares cada vez más sofisticadas y de notable interés como son los pseudo-rotaxanos, los rotaxanos y las máquinas moleculares. Por último, las ciclodextrinas también nos facilitaran el desarrollo de nuevas tecnologías para la remediación ambiental que permitan llevar a cabo de una manera eficaz la eliminación de contaminantes orgánicos e inorgánicos en suelos, agua y atmosfera.

Todos estos progresos vendrán acompañados de los avances que se produzcan en investigaciones básicas y que nos capaciten para, haciendo uso del enlace covalente, desarrollar nuevos procedimientos sintéticos que permitan una mayor selectividad y rendimiento en la obtención de ciclodextrinas modificadas. Igualmente, la asistencia de la Química computacional, QSAR/QSPR, “docking” molecular, etc. serán indispensable para poder estudiar los sistemas ciclodextrina-fármaco al objeto de tener una información más exhaustiva que evite en la medida de lo posible el método heurístico que se conoce como ensayo y error.

7. Conclusiones.

Para terminar mi discurso, Sr. Presidente, vuelvo a la idea central que enuncie al principio. En mi disertación he ilustrado sobre las ciclodextrinas y en el fondo he querido rendir homenaje a su unidad básica, la molécula de glucosa. Como ocurre con otros tantos ejemplos que la naturaleza y las sociedades nos proporcionan, las ciclodextrinas revelan que la cooperación entre individuos y el hospedaje de los mismos son principios básicos sobre los que descansa la evolución y el progreso de los sistemas moleculares y biológicos, y también, por ende, de las sociedades. La molécula de glucosa “ha entendido”, por decirlo así, que asociándose covalentemente pueden constituir estas “micro-sociedades” que son las ciclodextrinas y cooperar entre sí, es decir, obrar conjuntamente, como hacemos en nuestras sociedades humanas, para la consecución de determinados fines, en

este caso el hospedaje molecular. La hospitalidad, es decir, la cualidad de acoger al otro, es algo básico, pero a la vez indispensable para que se dé el progreso a través de la interrelación. Las ciclodextrinas son un ejemplo magnífico a nivel molecular de que ésto es cierto. Todas las ventajas de las ciclodextrinas son atribuibles a su capacidad de interrelacionarse con sus huéspedes a través de interacciones no-covalentes y formar complejos de inclusión de lo que se derivan los enormes beneficios que he ido desgranando. Según el artículo 1 de esta Academia “el cultivo, fomento y difusión de las ciencias y sus aplicaciones” constituyen los objetivos fundacionales de la misma. Valores como la cooperación y la acogida son, por tanto, indispensables para su consecución. Sobre la base de mi dedicación a las ciclodextrinas a lo largo de gran parte de mi vida científica y de las lecciones de ellas aprendidas, tengan ustedes asegurado mi total compromiso y entrega en la puesta en práctica de estos principios para trabajar en la consecución de los objetivos fundacionales de la Academia.

Gracias por su atención

Bibliografía

1. Duchene, D.; Editor New Trends in Cyclodextrins and Derivatives; Editions de Sante, 1991.
2. Easton, C. J.; Lincoln, S. F. Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry; Imperial College Press, 1999.
3. Astray, G.; Gonzalez-Barreiro, C.; Mejuto, J. C.; Rial-Otero, R.; Simal-Gándara, J. Food Hydrocolloids 2009, 23, 1631.
4. Kovac, A. L. Journal of Clinical Anesthesia 2009, 21, 444.
5. Bilensoy, E.; Editor Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, And Biomedicine: Current and Future Industrial Applications; John Wiley & Sons, Inc., 2011.
6. Xiao, Y.; Ng, S. C.; Tan, T. T. Y.; Wang, Y. Journal of Chromatography A 2012, 1269, 52.
7. Crini, G. Chemical Reviews 2014, 114, 10940.
8. Pinho, E.; Grootveld, M.; Soares, G.; Henriques, M. Critical Reviews in Biotechnology 2014, 34, 328.
9. Coisne, C.; Tilloy, S.; Monflier, E.; Wils, D.; Fenart, L.; Gosselet, F. Molecules 2016, 21.
10. Duchene, D.; Bochot, A. International Journal of Pharmaceutics 2016, 514, 58.
11. Radu, C. D.; Parteni, O.; Ochiuz, L. Journal of Controlled Release 2016, 224, 146.
12. Sharma, N.; Baldi, A. Drug Delivery 2016, 23, 739.
13. Abdolmaleki, A.; Ghasemi, F.; Ghasemi, J. B. Chemical Biology and Drug Design 2017, 89, 257.
14. Loftsson, T.; Stefánsson, E. International Journal of Pharmaceutics 2017. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.010.

**Contestación al discurso de Ingreso en la Academia de Ciencias
Matemáticas, Físico-Químicas y Naturales de Granada del
Ilmo. Sr. D. Francisco Santoyo González**

Ilmo. Sr D. Pedro Luis Mateo Alarcón

Excelentísimo Sr. Presidente

**Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos y Señoras Académicas
Señoras y Señores**

Fue un honor para mí el que el Secretario de la Academia, y en nombre de la misma, me propusiera en su día ser el padrino del Prof. D. Francisco Santoyo González, Catedrático de Química Orgánica de esta Universidad, y contestar así a su Discurso de ingreso como nuevo Académico en la sección de Ciencias Físico-Químicas.

Es un placer mencionar que al citado honor se añaden en este caso los sentimientos de alegría y satisfacción por tratarse de un excelente compañero y colega en la enseñanza de la Química durante muchos años en la Facultad de Ciencias. Más allá de eso añadiría el aprecio personal y, haciendo mías las palabras con las que él mismo me honra, por tratarse especialmente de un buen amigo.

El Prof. Santoyo lleva casi cuarenta años impartiendo docencia en Química Orgánica, y realizando investigación dentro del campo de la Química de los

Carbohidratos, siendo desde 1988 Investigador Principal del grupo de investigación hoy llamado “Glicoquímica y Bioconjugación”. Ha participado en 26 proyectos competitivos nacionales e internacionales, siendo investigador responsable en 16 de ellos; tiene además 13 patentes de invención presentadas en las que ha sido autor e inventor de las mismas. Por otra parte, ha publicado más de 150 artículos en revistas de prestigio de la especialidad y ha presentado más de 70 comunicaciones científicas en congresos nacionales e internacionales. Si esta breve reseña académica ya habla por sí sola de su categoría profesional, quisiera añadir aquí el rigor personal del nuevo Académico, entre otras cualidades que posteriormente me permitiré glosar. Rigor que le ha llevado siempre a que su nombre no aparezca donde su contribución no fuera significativa o a que sus artículos, por ejemplo, sean tan completos y sólidos que hasta los mismos reviewers o censores de revistas le sugerían a veces dividirlo en varios, como así ocurría y se publicaban, frente a la opinión inicial del autor, contraria a subdividir contenidos para aumentar números curriculares. En los tiempos que corren, donde individualismo e hipercompetitividad se quieren imponer, entre otros, como nuevos valores sociales, conviene explicitar lo que en otro tiempo se habría presupuesto como el valor al soldado.

Pero dejemos de momento el presente y viajemos a los orígenes. Como él mismo dice, Francisco Santoyo nace en Cabra del Santo Cristo, provincia de Jaén, lugar y provincia que no ha olvidado. Posiblemente comió allí el mejor pan de su vida en aquellos años de infancia, la verdadera patria del hombre y la mujer, recordando las palabras de **Rainer Maria Rilke**. Por razones de estudio, sin embargo, tuvo que dejar pronto su casa y marchar a un internado de Jaén, en donde realizó todos sus estudios del entonces largo bachillerato. Tras ello, su venida a la Universidad de Granada a cursar la licenciatura en Química y hacer el posterior doctorado en Química Orgánica. Es posible que aquellos largos años de internado influyeran en su carácter y personalidad autodidacta y pragmática, pero a la vez sencilla y

entrañable, alguien que, como suele decirse, gana en las distancias cortas, quizás todo ello influido por aquellos tempranos años de ausencia familiar. Precisamente algo que caracteriza a Francisco Santoyo a nivel personal es su dedicación familiar, algo que obviamente pueden atestiguar su esposa María Dolores y sus hijas Teresa, Lola y Ana.

Si de bien nacido es ser agradecido, no cabe duda de que éste es el caso del nuevo Académico, según se desprende de sus palabras acerca de quien fue su maestro y uno de los fundadores además de esta Academia, D. Fidel Jorge López Aparicio. Reconoce así haber aprendido de él no sólo los fundamentos de su disciplina, la Química Orgánica, sino el pensamiento crítico, el rigor en la investigación y, más allá de eso, la pasión por la Ciencia, algo que, ya como pasión propia, le ha acompañado toda la vida. De esta pasión surge su entrega incansable al trabajo de investigación, y de aquel rigor profesional no es de extrañar su integridad y honestidad frente al trabajo científico, actitud ética que se ha transformado con frecuencia en generosidad a la hora de compartir y proporcionar ideas y soluciones de forma altruista, cuyos méritos y beneficios científicos han disfrutado sus colaboradores tanto o más que él. En este sentido, siempre ha sido especialmente receptivo a colaboraciones con colegas de otros campos, ya fueran de la Química Analítica o la Química Física, de la Bioquímica, la Parasitología o la Biotecnología. Esta devoción por su trabajo hace que si uno se pregunta por sus hobbies estos tengan más que ver con la lectura de temas fronteras de la ciencia o el desarrollo de nuevas tecnologías; lector así ávido por la variedad de campos de interés relacionados en un sentido amplio con la Química y en particular la Química Supramolecular.

El profesor Santoyo, como químico orgánico experimentalista, ha desarrollado su labor científica fundamentalmente en la Universidad de Granada, aunque no únicamente como podría desprenderse de su Discurso y su Currículo. Quizás su modestia le ha hecho obviar las varias estancias de varios meses cada una en la

Universidad de Ottawa, colaborando primero con el Dr. Hans Helmut Baer y posteriormente con el Dr. René Roy, investigaciones pioneras de las que surge precisamente la línea de investigación de la temática elegida para su Discurso: la química de las ciclodextrinas. Estas colaboraciones originaron artículos que fueron referencias en el campo y, más allá de lo puramente científico, condujeron en su momento a la promoción de un acuerdo interuniversitario entre las Universidades de Granada y Ottawa.

Señalaría también la actitud casi austera del nuevo Académico, quien en la bibliografía que expone en su Discurso sobre el amplio tema de las ciclodextrinas, cuya historia e importancia ilustra y destaca en el mismo, no incluye ninguno de sus importantes artículos en el campo. Igualmente, no menciona tampoco su labor en otros temas punteros de investigación, como su contribución novedosa en los primeros años 2000 en el desarrollo de lo que se ha venido a llamar “*click-chemistry*”, que supuso entonces un boom en la Química Orgánica sintética. Valgan como ejemplo las cicloadiciones 1,3-dipolares entre azidas y alquinos que, catalizadas por Cu(I), las hace regioselectivas y algunos de cuyos trabajos recibieron un gran número de citas, mostrando sus potenciales aplicaciones. Dentro de este mundo de las reacciones click, introdujo además mejoras metodológicas y en la propia catálisis, y extendió su estudio a trabajos con sulfatos cíclicos y a reacciones de vinil sulfonas, contribuyendo a que estos últimos procesos fueran finalmente también considerados como click-chemistry, pese a las iniciales y quizá inevitables reticencias en cualquier nuevo campo de algunos colegas.

En su Discurso, y desde las primeras páginas, el Prof. Santoyo deja claro que el mismo estará dedicado a versar sobre las ciclodextrinas, oligosacáridos sobre los que lleva trabajando muchos años, esas humildes moléculas, como él mismo dice, pero de una enorme aplicación tecnológica actual. Aprovecha también para rendir homenaje, casi poético diría yo enlazando con las últimas páginas del Discurso, a la glucosa, molécula arquetipo en los carbohidratos y de obvia importancia

estructural y energética en los organismos. Ya en la Introducción describe con pinceladas singulares las características reseñables de estos oligosacáridos cíclicos, algo que hará con más detalle y cronología en el siguiente apartado dedicado a la visión histórica de su obtención, propiedades, características y aplicaciones.

Agradezco personalmente este apartado de Historia de las Ciclodextrinas, no solo por la información que conlleva sino por mis propias querencias acerca de la Historia de la Ciencia. Por citar dos ejemplos, cómo una conclusión aceptada en su momento, como el carácter tóxico de las ciclodextrinas, requiere luego de una justificación empírica y explicación racional para su refutación, o como una pura hipótesis acerca de su carácter cíclico se demuestra acertada experimentalmente treinta años después. Creo que en general, y en particular para el alumnado, esta visión del progreso del conocimiento supone un valor añadido al propio saber científico, al trabajo de sus protagonistas y a cómo el complejo contexto social, político, económico, filosófico y religioso modula y afecta, en relación dialéctica, este progreso científico. La ciencia y el trabajo de científicos y científicas nunca actúan y se desarrollan en un vacío al margen de su contexto histórico. Por no extenderme, citaré aquí las palabras de un eminente científico, Erwin **Schrödinger**, en su obra *“Qué es la Vida”*: “La Historia es la más fundamental de todas las ciencias, porque no hay conocimiento humano que no pierda su carácter científico, cuando los hombres olvidan las condiciones en que fue originado, las preguntas a las que respondió y las funciones para las cuales fue creado”.

De las variadas características de estas singulares ciclodextrinas me quedo con el citado carácter cíclico y su estable estructura tronco-cónica con un interior hidrofóbico, tan atractivo para el hospedaje, protección y transporte de inquilinos moleculares afines. En cuanto a lo cíclico, desconozco polisacáridos naturales que, por grandes y ramificados que sean, tengan esta propiedad, aunque no soy en absoluto experto en dichas macromoléculas. En un campo que me es más familiar, las proteínas, es muy infrecuente que sean cíclicas, aunque he tenido la oportunidad

de estudiar la AS-48, una proteína circular de 70 restos y en la que su carácter cíclico condiciona tanto su estructura globular como su muy elevada estabilidad termodinámica. Análogamente, esa estructura definida y estable de las ciclodextrinas se debe en gran parte a estar constituidas por una cadena cerrada.

El Prof. Santoyo ilustra cómo la cavidad apolar en la estructura de las ciclodextrinas es adecuada para la unión, vía el reconocimiento molecular, de los denominados huéspedes moleculares, dando lugar al complejo de inclusión hospedador-huésped. Este reconocimiento y la estabilidad del complejo resultante se deben a interacciones no-covalentes, como describe también el Prof. Santoyo. Creo que, al margen de otras interacciones, la liberación de moléculas de agua, inicialmente retenidas y especial y espacialmente ordenadas en esa cavidad, supone una ventaja entrópica para la estabilidad del complejo. Estoy hablando naturalmente del efecto hidrofóbico, término que todos conocemos y ya conocido incluso coloquialmente, aunque etimológicamente quizás no sea tan acertado. Me refiero a que literalmente significa algo así como temor o rechazo al agua, cuando en realidad es el agua quien con más fuerza rechaza, expulsa o encierra al componente apolar, simplemente porque energéticamente prefiere, valga la expresión, estar consigo misma.

Las interacciones no-covalentes son débiles, continúa el Prof. Santoyo en su Discurso, y de ahí la existencia de un estado de equilibrio para las mismas. Efectivamente se trata de interacciones individual y comparativamente menos energéticas que las covalentes, ya sean un puente de hidrógeno o, con mayor razón, una interacción de corto alcance carbono-carbono. La naturaleza de estas interacciones es la que las dota de reversibilidad y la consecuente condición de equilibrio, algo fundamental en los procesos de la vida a escala molecular. Como dicen **D.J. Winzor** y **W.H. Sawyer** en su texto sobre unión de ligandos: “Una característica biológicamente importante en los procesos de unión es el carácter no covalente de las interacciones, cuya condición de equilibrio justifica que se

modifique la extensión de la complejación dependiendo de las concentraciones y, por tanto, de las fluctuaciones en las velocidades metabólicas celulares”. Este carácter reversible queda ilustrado en libros generales de texto por la unión del oxígeno a la mioglobina y a la hemoglobina, las primeras proteínas cuya estructura se conoció por estudios de rayos X. Las interacciones no-covalentes son así fundamentales en el reconocimiento intermolecular, aunque también lo son intramolecularmente, originando, por ejemplo, la conformación nativa de las proteínas globulares. La debilidad de estas interacciones viene, sin embargo, paliada porque tanto en la intra como en la intermolecularidad suelen actuar acopladas en gran número. Este acoplamiento significa además que la estabilidad resultante es mayor que la simple suma de sus individualidades debido a su carácter cooperativo. O, en otras palabras, que el todo es mayor que la suma de las partes, afirmación que, por cierto, ya aparece en la Metafísica de Aristóteles. Esta sinergia es responsable de multitud de importantes efectos cooperativos inducidos de corto y también largo alcance.

En su Discurso el Prof. Santoyo hace énfasis en la denominada Química Supramolecular, o química más allá de la molécula, una disciplina que cumple ahora 50 años y cuyo objetivo es el estudio de la química de las interacciones intermoleculares, de naturaleza no covalente como ya se ha comentado. Sin embargo, esta química y física supramolecular quedó, por ejemplo, históricamente reflejada, interacciones no-covalentes incluidas, en el conocido trabajo de **James Watson** y **Francis Crick** de 1953 para la estructura helicoidal bicatenaria del ADN, por no hablar de proteínas oligoméricas, como la citada hemoglobina con sus dos cadenas α y dos β , o el reconocimiento molecular entre enzimas y sustratos, inhibidores, activadores, etc. Entiendo así que esta Química Supramolecular es una parte de la química de vertiente eminentemente tecnológica, incluyendo el trabajo citado en el Discurso de los premios Nobel de Química de 1987 y 2016, en donde a partir del conocimiento de sistemas e interacciones se diseñan y construyen

complejos supramoleculares sintéticos con objetivos definidos que mimeticen procesos y sistemas biológicos, aunque no restringidos únicamente a lo biológico, a modo de máquinas moleculares. Las ciclodextrinas, sustancias sintéticas formadas por un pequeño número de monómeros de glucosa y obtenidas por degradación enzimática del almidón, serían un ejemplo excelente. Precisamente un amplio apartado del Discurso está dedicado a las aplicaciones de estas especies moleculares, a veces modificadas para, por ejemplo, aumentar su solubilidad en medios acuosos. La descripción de tan variadas aplicaciones, magistralmente expuesta por el nuevo Académico, desde la farmacia, medicina y medio ambiente hasta la alimentación, catálisis o textiles especializados, hace para mí, profano en estos sistemas, que más que humildes moléculas las considere magníficas y espectaculares aportaciones tecnológicas con formidables perspectivas de futuro. Si además resulta que las ciclodextrinas pueden hoy obtenerse a escala industrial con alta pureza y bajos precios, sería más que deseable que el precio al consumidor de los avances tecnológicos que representan sea también proporcionado, aunque esto escape en principio a argumentos puramente científicos.

Junto al término Química Supramolecular, aparecen en el Discurso otros relativos a ciencias o tecnologías cercanas, como glicociencias, glicoquímica, biocatálisis, catálisis supramolecular, química biomimética, biomedicina, nanomedicina, biotransformación, nanotecnología, por supuesto biotecnología amén de otras tecnologías, y a las que bien pudieran añadirse las químicas clásicas con el prefijo bio, es decir, bioorgánica, bioinorgánica, bioanalítica, bioquímica física, o la vertiente aplicada de la bioingeniería. Esta diversificación de etiquetas es hoy día la regla más que la excepción en textos científico-tecnológicos. Naturalmente entiendo el uso y comparto la necesidad de acuñar nuevos términos y su carácter como recurso utilitarista para definir nuevos ámbitos y compartimentos del conocimiento. Recuerdo siempre, sin embargo, lo que el gran físico **Richard Feynman** escribía en el primer volumen de sus lecciones de física (*“Lectures on*

Physics”), en donde hablando de Ciencia Natural decía, más o menos irónicamente, que al utilizar esas etiquetas no debemos olvidar que la Naturaleza no sabe nada de ellas, son un invento nuestro. Creo que su ironía era un aviso a navegantes superespecializados y al peligro de que esos compartimentos devinieran estancos o al menos a modo de anteojeras hacia el exterior. En otras palabras, que las ramas que nos rodean, por interesantes que puedan ser, no nos impidan ver el bosque que, como tal ecosistema, requiere para su comprensión de una visión holística en la que además de sus componentes se incluyan todas sus complejas sinergias.

El Prof. Santoyo, ajeno por cierto a los potenciales riesgos citados por su erudición y transversalidad de intereses y conocimientos, finaliza su Discurso con unas Conclusiones que, al margen de su atractivo, muestran lo que de él acabo de comentar. En esas Conclusiones rinde de nuevo homenaje a la molécula de glucosa y, de manera explícita, utiliza un paralelismo entre el comportamiento de la Naturaleza en su nivel molecular y el de las sociedades humanas, usando simbólicamente sus ciclodextrinas como ejemplo solidario de evolución y progreso. Esas ciclodextrinas, como micro-sociedades de glucosa, cooperan para fines claramente extrapolables a lo social, es decir, el acogimiento, protección y hospedaje molecular cuya proyección nos hace pensar en el hospedaje, el cuidado y la hospitalidad, la capacidad de acoger al otro como elemento básico y necesario para un deseable desarrollo humano y social. Esta cooperatividad y sinergia, trasladadas de lo molecular a lo social, como requisito cada vez más necesario para contrarrestar esos vientos neoliberales que pretenden imponer el individualismo, la hipercompetitividad y el aislamiento y desinterés de lo que sucede en nuestro entorno globalizado, algo a lo que brevemente me he referido al comienzo de este discurso.

Finalizo aquí con el placer y la satisfacción de dar, en nombre de la Academia y en el mío propio, la más calurosa bienvenida y felicitación al Prof, Francisco Santoyo

González como nuevo Académico de Número de la misma. Y, a título personal y como suelo hacer en mis brindis, desearle afectuosamente en este nuevo periplo profesional, salud y alegría.

Eso es todo.

Muchas gracias.

