



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

*Estudio teórico de la constante de acidez y
la inclusión de compuestos antiacné en
ciclodextrinas*

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Químico

PRESENTA:

César Iván Zaragoza González

Asesor:

Dr. Rodolfo Gómez Balderas

Cuatitlán, Edo. de México, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN ALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.



VOTO APROBATORIO

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Estudio teórico de la constante de acidez y la inclusión de compuestos antiacné en ciclodextrinas.

Que presenta el pasante: **César Iván Zaragoza González**

Con número de cuenta: **419073871** para obtener el título de: **Licenciado en Química**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Diciembre de 2023.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Rodolfo Gómez Balderas	
VOCAL	Dra. Norma Rodríguez Laguna	
SECRETARIO	Dr. Joel Omar Martínez	
1er. SUPLENTE	Dra. Laura Denise López Barrera	
2do. SUPLENTE	M. en C. Didier Nivón Ramírez	

NOTA: Los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

En caso de que algún miembro del jurado no pueda asistir al examen profesional deberá dar aviso por anticipado al departamento.



*Para los que estuvieron y los que están,
porque siempre estarán en mí.*

Tesis realizada gracias al Programa UNAM-PAPIME PE213223 “Complementos didácticos digitales para el área de química teórica”.

Tesis realizada con el apoyo de la Dirección de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación de la UNAM a través del proyecto “Modelado molecular de especies químicas con actividad terapéutica”, clave LANCAD-UNAM-DGTIC-058.

Esta tesis se realizó en el laboratorio de Fisicoquímica Analítica de la FES Cuautitlán, UNAM.

Agradecimientos

Cuando terminé mis materias, mucha gente me felicitaba por haber “terminado mi carrera”. Agradezco sinceramente las congratulaciones, pero hay algo en la expresión “terminar la carrera” que no me hace sentir del todo conforme. Es que siento que, más bien, es todo lo contrario: **empecé mi carrera. ¡Mi carrera como químico!** -aunque, aún estoy por obtener la licencia-.

Quiero correr mi carrera como químico a través de un sendero que me permita investigar y generar proyectos de gran impacto. Por ello, he decidido realizar esta tesis. La cual, seguramente siempre recordaré con añoranza por ser mi primera producción científica: algo que yo investigué, ¡que yo diseñé con mis “conocidos desconocimientos”!

Cabe decir que este logro no me pertenece únicamente a mí. Fui respaldado por un enorme (y probablemente infinito) cúmulo compuesto personas y situaciones afortunadas. Con algunos de los componentes de este cúmulo he podido convivir, pero con los otros no. Los componentes con los que no pude -o he podido- convivir son los científicos, las personas y las situaciones que aportaron su granito de arena para generar la teoría que respalda mi tesis y los conceptos detrás de mi educación. Asimismo, las personas de mi linaje familiar que vivieron en otra época. A todos ellos, ¡muchas gracias!

Los componentes con los que he podido convivir representan a mis familiares, mis amigos, mis mascotas -obviamente-, mis maestros y yo mismo. Este logro, como cualquier otro que pueda conseguir, nunca me pertenecerá a mí, será siempre de ellos, pues ellos son quienes han moldado la mayor parte de mi personalidad y me brindan mi contexto. Principalmente, mi familia y siendo más específico, mis padres.

Ustedes, Blanca y Pancho, mis padres me han dado la vida, me han dado valores, me han dado la mayor parte de mi educación y el respaldo económico y emocional necesario para hoy estar escribiendo esto. Sin su trabajo, su cariño inconmensurable y su manera de lidiar con los problemas, no habría podido llegar hasta aquí. ¡Siempre estaré infinitamente agradecido con ustedes!

También agradezco a mis hermanos: Fer y Paco. Sus ejemplos, sus valores, sus consejos su cariño han sido de los factores que más peso han tenido en la consecución de mis metas. Es lindo saber que siempre habrá al menos 4 personas que estarán conmigo. Es lindo saber que hay 4 personas que me aman a cambio de nada. El amor incondicional es, a mi parecer, el tesoro más grande que puede tener un ser vivo. Ustedes han estado conmigo en mis malos ratos y por ello les prometo que los tendré conmigo en mis mejores momentos *-les prometo que así va a ser, pero, ¡tén-gan-me pa-ciencia y con-fian-za! -*. **¡Amor con amor se paga!**

También es lindo ver que conforme pasan los años, disfruto más de convivir con ustedes. Me gusta el rumbo que estamos tomando como familia. Por cierto, ¡gracias también a mis probables cuñados: ¡Ana y Tonys por sus consejos, su apoyo y por amar a mis hermanos!

Gracias a mis abuelitos Jorge, Lupe, Coty y Pepín. Gracias por darme una excelente infancia. Por consentirme, por alcahuetearme y por quererme. ¡Gracias por ser excelentes personas, por cultivar mi intelecto con libros e historias y por tener un humanismo y unos valores admirables!

También, gracias a mis tíos y a mis primos. Gracias, principalmente, a mi tía Nydia, por ser quien más me ha apoyado.

Lógicamente, también agradezco a las mascotas que he tenido a lo largo de mi vida y en especial a mis perritos: Oddie, pelusiminguis, y al scrappy, que alguna vez estuvo conmigo.

Asimismo, agradezco a mis hermanos de diferente sangre. A todos los amigos que he tenido a lo largo de mi vida y en especial, a mis dos manos derechas y mis futuros socios: Samuel y Victor. ¡Compañeros de mil batallas! ¡Amigos en las victorias y en las derrotas! ¡Estoy muy emocionado por la nueva aventura que vamos a iniciar!

Además, mando mis agradecimientos a todos los maestros que he tenido en mi vida. Todos me han brindado una enseñanza positiva. Agradezco en mayor medida a los profesores que siempre confiaron en mí y me dieron palabras de aliento y superación: a Antero, por enseñarme a entender mejor y amar la ciencia y por salvarme aquellas veces en que estuve a punto de tronar en la secundaria y en la preparatoria; al Dr. René Miranda Ruvalcaba por confiar siempre en mí y siempre llenarme de elogios; al Dr. Rodolfo Gómez Balderas por incentivarme a tomar cursos y talleres desde que entré a la universidad y por brindarme el espacio en su laboratorio, el tiempo y la asesoría para la culminación de esta Tesis; y a los profes Morán, Gladis, Cristina, Edith, Yolanda, Maribel, Emmanuel, Lorena, Angélica, Blanca, Evelyn, Cristina, Lupita, Eli, Brígida, Irma Jessica, Penieres y Judith, quienes siempre me tendieron la mano y me dieron una enseñanza más allá del temario y los protocolos del sistema educativo.

Gracias al resto de personas que han pasado en mi vida y han contribuido a moldear mi personalidad.

Gracias a mí por mi esfuerzo, mi sacrificio, mis ganas de vivir y mi ambición por hacer cosas importantes. **Gracias a mí por lo que fui, por lo que soy y por lo que seré.**

Y, por supuesto, gracias a Dios por brindarme todos estos componentes y por darme vida, por darme razón y por darme corazón. He sido un bendecido en todos los aspectos de la vida y creo que lo mínimo que puedo hacer es nunca dejar de mejorar como persona y poner mi corazón y mi razón al servicio de los demás.

Índice

1. Resumen	7
2. Introducción	8
3. Marco teórico.....	9
3.1. Piel humana.	9
3.2 Acné.....	10
3.2.1 Definición de acné	10
3.2.2 Clasificación del acné.....	10
3.2.3 Factores involucrados en la producción de acné	10
3.2.4 Fármacos con actividad antiacné	11
3.3 Ciclodextrinas	12
3.3.1 Características de las ciclodextrinas	13
3.4 Termodinámica de la formación de compuestos de inclusión	13
3.4.1 Energía libre de Gibbs en los compuestos de inclusión.....	13
3.4.2 Entalpía y entropía en los compuestos de inclusión	15
3.4.3 Tipos de compuestos de inclusión	15
3.5 Ciclodextrinas y dermatología	15
3.6 Química computacional	16
3.6.1 Mecánica cuántica	16
3.6.2 Métodos empleados en mecánica cuántica	18
3.7 Determinación de la constante de acidez a través del método de los ciclos termodinámicos.....	20
3.7.1 Constante de acidez y pK_a	20
3.8 Ciclos termodinámicos para el cálculo de pK_a.....	21
4. Objetivo general.....	23
5. Objetivos particulares.....	23
6. Hipótesis	23
7. Metodología	24
7.1 Parte 1: estudio teórico de la inclusión de los fármacos en la ciclodextrina.....	24
7.2 Parte 2: determinación de la constante de acidez y el pK_a de los fármacos a estudiar.....	25
8. Resultados y discusión de resultados	26
8.1 Parte 1: Estudio teórico de la inclusión	26
8.1.1 Fármacos a ser incluidos en ciclodextrinas.....	26
8.1.2 Determinación de la CD usada para trabajar.....	33
8.1.3 Determinación del método usado para realizar los cálculos.....	40
8.2 Estudio Teórico de la Inclusión.	42

8.3 Parte 3: determinación de la constante de acidez y el pK_a de los fármacos a estudiar.....	60
8.3.1 Determinación del pK_a del ácido azelaico.....	60
8.3.2 Determinación del pK_a de la isotretinoína.....	62
8.3.3 pK_a y estabilidad de los complejos.....	63
8.3.4 Comparación de los pK_a s calculados con los pK_a s reportados en la literatura.....	64
9. Conclusiones	65
10. Referencias.....	66

1. Resumen

Se realizó el estudio teórico de la inclusión del ácido azelaico y la isotretinoína, dos fármacos con actividad antiacné, en γ -ciclodextrina. La inclusión fue estudiada modelando diferentes estructuras de complejos binarios y ternarios con estequiometrías fármaco:ciclodextrina 1:1 y 2:1. Estos modelos se optimizaron y se calcularon sus frecuencias armónicas tanto fase gaseosa como en fase acuosa usando el funcional M06-2X y la base 6-311G(d,p); para simular el efecto del disolvente se utilizó el modelo SMD. A partir de dichos cálculos se obtuvieron las entalpías, las entropías y las energías libres de Gibbs de todas las especies libres y de los complejos. Con estos valores se calcularon las variaciones en las entalpías, las entropías y las energías libres de Gibbs para los complejos de inclusión. La obtención de dichos parámetros indica que la formación de los complejos genera valores negativos de entropía, es exotérmica y espontánea. Además, se encontró que los complejos de inclusión con estequiometría 2:1 son más estables que los complejos 1:1.

Asimismo, se realizó el cálculo teórico la constante de acidez de los fármacos seleccionados a fin de caracterizarlos y proporcionar información sobre las condiciones de acidez en que se podría obtener una inclusión más óptima. La constante de acidez fue calculada usando el método de los ciclos termodinámicos. Para esta metodología fue necesario hacer cálculos de energías de optimización y de frecuencia para las moléculas en su forma neutra y en su forma básica con distintos niveles de teoría. A partir de los valores de constante de acidez, se calcularon los pK_{as} de los fármacos y con ellos, el rango de pH donde la inclusión es más óptima, el cual fue de $pH < 4.88$.

2. Introducción

El acné es un trastorno de la piel que se origina a partir de la obstrucción de los folículos pilosos de la piel y se presenta en diferentes tipos de lesiones, que van desde comedones, hasta granos y nódulos¹.

Este trastorno afecta al 80% de la población mundial, según datos de la Fundación Mexicana para la Dermatología (FMD)². Sus efectos van más allá de las lesiones cutáneas, quienes lo padecen ven mermada su autoestima y llegan a presentar ansiedad, enojo, desempleo y rechazo social³.

En este sentido, para combatir estos problemas, es necesaria la investigación científica básica tendiente al desarrollo de alternativas para combatir este padecimiento. Si bien, existe una gran cantidad de compuestos utilizados para reducir la gravedad de la enfermedad, la mayoría tienen efectos indeseados, como la generación de irritación o la afectación a la función barrera de la piel⁴. Estos efectos pueden reducirse al administrar los fármacos en ciclodextrinas en los llamados “compuestos de inclusión”. Tales compuestos, además ayudan a mejorar su biodisponibilidad de los fármacos, reducen su descomposición y mejoran su solubilidad. Asimismo, permiten la administración combinada de los fármacos a partir de la formación de “complejos ternarios”^{5,6}.

Los estudios teóricos y el modelado molecular permiten delimitar el universo de búsqueda en el diseño de nuevos complejos, pues ayudan a saber *a priori* si es posible que un proceso químico ocurra^{7,8}, ya que utilizan métodos computacionales que calculan las propiedades de un sistema químico basándose en la resolución de la ecuación de Schrödinger^{9,7}. Obteniendo dichas propiedades, es posible conocer los caracteres termodinámicos de los complejos de inclusión e inferir si, de manera experimental, pueden obtenerse a una cierta temperatura^{6,10}. Además, a partir de los estudios teóricos es posible conocer cuáles son las condiciones de acidez en que la inclusión puede obtenerse de forma óptima haciendo uso del “método de los ciclos termodinámicos”¹¹.

3. Marco teórico

3.1. Piel humana.

La piel se divide en 3 capas: epidermis, dermis e hipodermis. Estas capas se describen en la Tabla 1 y se muestran de forma gráfica en la Figura 1.

Tabla 1. Estratos de la piel^{12,13}.

Capa	Descripción
Epidermis	Es la capa más externa de la piel. Protege a las células más profundas de posibles daños, infecciones y secado. Se compone, principalmente, por células llamadas “queratinocitos”, los cuales se regeneran constantemente. También contiene otras células como las células de Langerhans, que tienen un papel en la respuesta inmune de la piel, y los melanocitos, que contienen melanina: el pigmento que da color a la piel.
Dermis	Es la capa media de la piel. Es gruesa, elástica y firme. Se forma por tejido conectivo y está vascularizada. Contiene células inmunitarias y a los folículos pilosos y a las glándulas sebáceas y sudoríparas.
Hipodermis	También es conocida como tejido subcutáneo. Es la capa más profunda de la piel. Actúa como aislante térmico y proporciona amortiguación y protección a los órganos internos. Está formada por tejido adiposo, el cual contiene a los adipocitos, las células encargadas de producir y almacenar las grasas

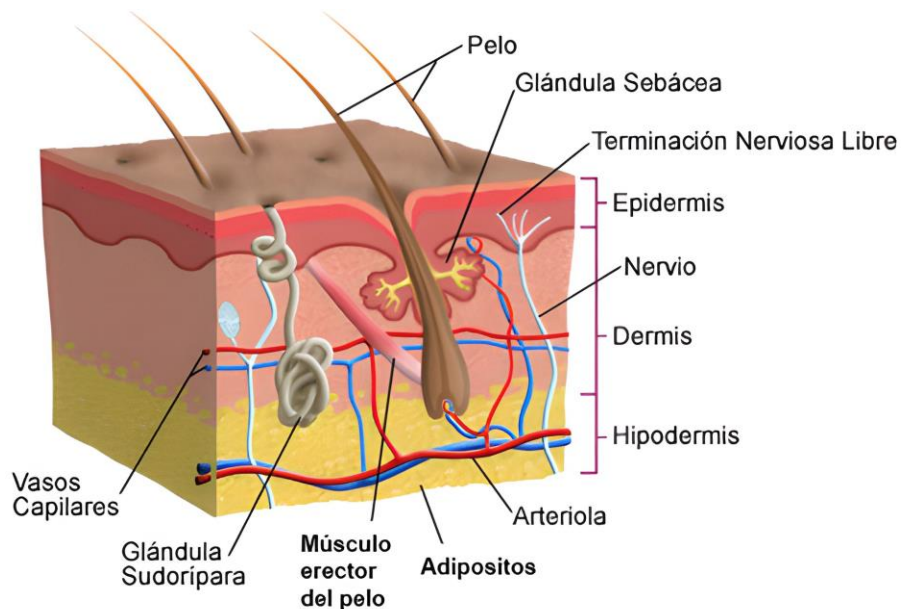


Figura 1. Capas de la piel¹⁴ (traducido y editado por el autor).

3.2 Acné

3.2.1 Definición de acné

El acné es un trastorno de la piel que ocurre cuando los folículos pilosos son obstruidos por el sebo y las células muertas de la piel¹⁵.

3.2.2 Clasificación del acné

Varios autores han clasificado de diferentes formas al acné. Para ello, toman en cuenta la gravedad de la lesión o el tipo de lesión que se forma. No obstante, existe un consenso¹ sobre clasificar al acné en:

- *Acné comedoniano*: se caracteriza por la presencia de puntos blancos o negros.
- *Acné papulopustuloso leve o moderado*: se divide en pápulas, que son comedones que se inflamaron generando pequeñas protuberancias de la piel, a menudo conocidas como “granos”; y pústulas, que son un tipo de pápulas que contienen pus blanco o amarillo en su parte superior.
- *Acné papulopustuloso grave o nodular moderado*: se forma cuando los granos típicos se tornan más grandes y con forma de óvalos cubiertos por piel. Tienden a ser más sensibles.
- *Acné grave noduloquístico o con tendencia a desarrollar cicatrices*: son una forma de inflamación más amplia llena de pus.

3.2.3 Factores involucrados en la producción de acné

A lo largo de la historia, varios autores han encontrado diversos factores relacionados con la producción y el desarrollo del acné. De manera general, todos estos se pueden agrupar en 4 factores principales: el sebo, la hiperqueratinización del folículo, la inflamación y la presencia de una bacteria: *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*).

El sebo está conformado por un grupo de lípidos. Influye de manera cuantitativa y cualitativa en la producción del acné. Se ha observado que un aumento en la cantidad del sebo o de la proporción de algunos de los ácidos grasos que contiene, se relaciona con un incremento en el acné. El incremento en la cantidad de sebo se debe a un aumento de la actividad de receptores androgénicos que se encuentran en la glándula sebácea, que es la que se encarga de producir sebo. La glándula sebácea, a su vez, produce hormonas androgénicas que incrementan la actividad de estos receptores

mediante enzimas reductasa e hidroxisteroide deshidrogenasa¹⁶. De manera cualitativa, se sabe que si el sebo incrementa la proporción de ácidos grasos monoinsaturados en la mezcla que compone el sebo, hay una tendencia a que se agrave el acné. Lo mismo ocurre si hay una menor concentración de ácido linoleico^{17,18}.

El acné también se relaciona con un aumento en la cantidad de queratinocitos en el folículo piloso o hiperqueratinización del folículo. Esta está regulada por el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, que es estimulado por andrógenos. Otro factor involucrado en la producción de acné es la inflamación debida a un aumento en la proteína interleucina 1 α (IL-1 α), derivado de la disminución de ácido linoleico de los folículos. La inflamación también puede ser mediada por la bacteria *Cutibacterium acnes*, que inicia la respuesta inflamatoria estimulando a linfocitos T CD4 con sus antígenos, llevando a la liberación de citocinas y produciendo lipasas que generan ácidos grasos irritantes y proinflamatorios.

3.2.4 Fármacos con actividad antiacné

El acné puede ser tratado con diferentes tipos de terapia. De manera general, se ha encontrado que la terapia hormonal suele producir mayores efectos secundarios, seguido de la terapia oral y dejando al último a los tratamientos tópicos^{19,20}. Algunos ejemplos de fármacos utilizados para en cada terapia se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Tipos de terapia contra el acné^{4,16,19,20}.

Terapia tópica	Terapia sistémica	Terapia hormonal
Peróxido de benzoílo	Antibióticos de la familia de las	Espironolactona oral
Retinoides (isotretinoína tópica, tretinoína, adapaleno y tazaroteno)	tetraciclinas, como: tetraciclina, doxiciclina y minociclina	Acetato de ciproterona (CPA)
Eritromicina	Isotretinoína oral	Corticosteroides
Clindamicina		
Ácido azelaico		
Ácido salicílico		
Dapsona		

3.3 Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas (CDs) son oligosacáridos obtenidos a través de la degradación del almidón por la enzima ciclomaltodextrin-glucano-transferasa (CGTasa). Su estructura es similar a la de un cono truncado o toroidal formado por 6 o más moléculas de glucosa enlazadas mediante enlaces glucosídicos α -1,4. (Figura 2). Además, cuentan con dos lados de diferentes tamaños. En su lado más estrecho contienen hidroxilos secundarios y en su lado más ancho, hidroxilos primarios⁶.

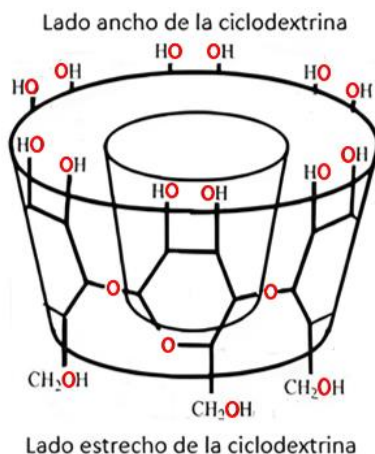


Figura 2. Estructura de una ciclodextrina (editada por el autor)⁶.

Para clasificar a las ciclodextrinas, se usan letras del alfabeto griego, siendo “alfa” (α) la ciclodextrina de menor tamaño, con seis moléculas de glucosa; “beta” (β), la que contiene siete moléculas de glucosa; y “gamma” (γ), la que tiene ocho (Figura 2)²¹.

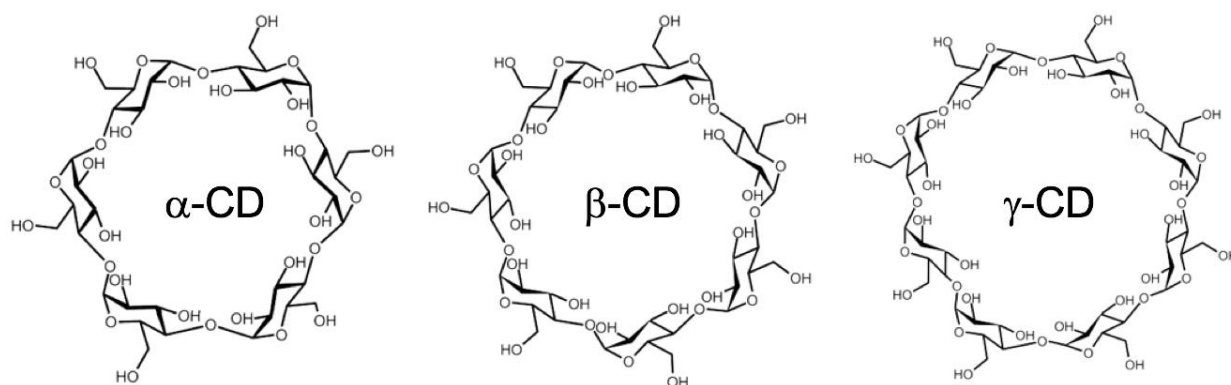


Figura 3. Tipos de Ciclodextrinas²¹.

3.3.1 Características de las ciclodextrinas

Las características de las ciclodextrinas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Características de las ciclodextrinas⁶.

Ciclodextrinas	α	β	γ
Unidades de glucopiranososa	6	7	8
Masa molar (g/mol)	972	1135	1297
Diámetro de la cavidad central exterior/interior (Å)	5.3/4.7	6.5/6.0	8.3/7.5
Altura del anillo (Å)	7.9	7.9	7.9
Volumen aproximado de la cavidad (Å ³)	174	262	472
Solubilidad en agua a 25°C (g/ 100 mL)	14.5	1.85	23.2

Las ciclodextrinas cuentan con una solubilidad acuosa mucho menor que la de sus similares sacáridos acíclicos. Esto se explica porque las CD cuentan con una gran fuerza de enlace dentro de una red cristalina. No obstante, las CDs siguen siendo solubles en agua gracias a sus hidroxilos. Estos provocan que la parte externa de las ciclodextrinas sea hidrofílica; mientras que la parte interna, hidrofóbica. Esta dualidad les permite formar los llamados “complejos de inclusión” en los que una molécula apolar, que recibe el nombre de “molécula huésped”, puede incluirse en la parte hidrofóbica de la ciclodextrina. La formación del complejo de inclusión mejora la solubilidad de la ciclodextrina⁶.

3.4 Termodinámica de la formación de compuestos de inclusión

3.4.1 Energía libre de Gibbs en los compuestos de inclusión

Un compuesto de inclusión se produce cuando una molécula apolar o una parte de una molécula apolar se incluye en la ciclodextrina, generando un producto formado a partir la interacción no covalente entre una CD y una molécula huésped. El compuesto de inclusión es producido una vez que se alcanza el equilibrio entre el compuesto de inclusión junto con la ciclodextrina y la molécula huésped, es decir:



La formación de los compuestos de inclusión está gobernada por una constante “ K ”, que se conoce como “constante de afinidad”, “constante de estabilidad”, “constante de asociación” o “constante de enlace”. El valor de K nos ayuda a saber qué tan estables son los compuestos una vez que se llega al equilibrio. Esto, porque el valor de K da un indicio de qué tanto se favoreció la formación de productos en la reacción^{6,22}. Según los valores de K :

- Si $K > 1$, la mayoría de los reactivos han sido convertidos en productos.
- Si $K = 1$, los reactivos y productos se encuentran en proporciones similares
- Si $K < 1$, la mayoría de los reactivos quedaron sin reaccionar una vez que se estableció el equilibrio²³.

Una forma de calcular la constante de afinidad es mediante la siguiente ecuación (ecuación 1):

$$K_{\text{inc}} = e^{-\frac{\Delta G_{\text{inc}}}{RT}} \quad (1)$$

En esta ecuación:

- R es la constante de los gases ideales. Su valor es de 8.314 J/molK
- T es la temperatura y se utiliza el valor de 298.15 K
- ΔG es el cambio energía libre de Gibbs.

Para obtener valores de K mayores a 1, se necesita que el cambio de energía libre de Gibbs se negativa. Un valor negativo de ΔG implica que una reacción química liberó energía útil¹⁰. Esto garantiza que la reacción sea espontánea. Es decir, que una vez iniciada, puede transcurrir sin necesitar un suministro adicional de energía²⁴. Una reacción es más espontánea cuanto más negativo es su valor de ΔG . En este sentido:

- Si $\Delta G < 0$, una reacción es espontánea en la dirección en que se escribió el equilibrio de la reacción química.
- Si $\Delta G > 0$, la reacción no es espontánea en la dirección en que se escribió el equilibrio. Por lo tanto, la reacción es espontánea en la dirección opuesta.
- Si $\Delta G = 0$, el sistema está en equilibrio y no ocurrió un cambio neto¹⁰.

Para conocer la espontaneidad de un complejo de inclusión se hace uso de la ecuación 2. Por lo tanto, para que un complejo de inclusión se pueda formar, el valor de la energía libre de Gibbs del

complejo de inclusión (ΔG_{comp}) debe ser menor que los valores de las energías libres de Gibbs de la ciclodextrina y de la molécula huésped por separado (ΔG_{CD} y $\Delta G_{\text{huésped}}$), respectivamente. En otras palabras, el complejo de inclusión debe ser más estable que las moléculas que lo forman.

$$\Delta G_{\text{inc}} = \Delta G_{\text{comp}} - (\Delta G_{\text{CD}} + \Delta G_{\text{huésped}}) \quad (2)$$

El cambio en la energía libre de Gibbs también puede obtenerse a partir de la ecuación 3.

$$\Delta G_{\text{inc}} = \Delta H_{\text{inc}} - T\Delta S_{\text{inc}} \quad (3)$$

En esta ecuación:

- ΔH_{inc} es el cambio en la entalpía del sistema. El cambio en la entalpía es la variación de calor en un sistema a presión constante²⁵.
- ΔS_{inc} es el cambio en la entropía del sistema.

3.4.2 Entalpía y entropía en los compuestos de inclusión

Los valores de ΔH_{inc} y de ΔS_{inc} en los compuestos de inclusión dependen del tipo de interacciones que ocurran. Las interacciones hidrofóbicas son generadoras de entropía. Es decir, generan valores de ΔS_{inc} positivos, pero también pueden generar valores de ΔH_{inc} ligeramente positivos. Las interacciones de van der Waals, por otra parte, se caracterizan por generar valores negativos de ΔH_{inc} y de ΔS_{inc} . A este efecto de la obtención de valores de ΔH_{inc} y ΔS_{inc} en una misma interacción se le conoce como “compensación”.

3.4.3 Tipos de compuestos de inclusión

Se pueden formar diferentes compuestos de inclusión dependiendo del tamaño de las CDs y las moléculas huésped. Los compuestos de inclusión más conocidos son aquellos que son productos de la interacción entre una ciclodextrina y una molécula huésped y reciben el nombre de “complejos 1:1”. No obstante, también hay complejos en los que dos moléculas huésped interactúan con una ciclodextrina (complejos 2:1), e incluso existen los complejos formados por la interacción de dos CDs con una molécula huésped (complejos 1:2). En una solución pueden coexistir múltiples equilibrios⁶.

3.5 Ciclodextrinas y dermatología

Algunos efectos de las CDs en las formulaciones dermatológicas son:

- Mejora de la estabilidad física y química de moléculas huéspedes (protección de las moléculas contra la oxidación, hidrólisis y reacciones inducidas por la descomposición de la luz).
- Mejora de la solubilidad de las moléculas huéspedes.
- Disminución de la irritación de la piel de los fármacos.
- Reducción o eliminación de olores no deseados de la piel.
- Prevención de reacciones entre los compuestos en una formulación⁶

Los beneficios de las CDs en dermatología han sido comprobados⁵. Se demostró que los hidrogeles y cremas hidratantes que contenían al ácido retinoico incluido en beta CD eran más eficaces que aquellos productos comerciales que contenían una concentración dos veces mayor que el ácido retinoico solo. Además, dichas formulaciones fueron incapaces de producir efectos secundarios marcados⁵.

Otro estudio reportó que la irritación causada por el complejo ácido retinoico/ β -CD fue 86% menor que aquel causado por una preparación de ácido retinoico libre³. La disminución de los efectos secundarios en los fármacos se atribuye a que las ciclodextrinas reducen la penetración cutánea de los fármacos y mejoran su biodisponibilidad, pues solo los compuestos hidrofílicos con una masa molar menor a 300 g/mol pueden penetrar la piel con facilidad⁶.

3.6 Química computacional

A través de la química computacional es posible predecir el comportamiento de reacciones químicas y las propiedades de nuevos materiales. Esto representa una gran ventaja a la hora de investigar, pues evita el gasto de tiempo y dinero que requiere un trabajo en laboratorio^{26,27}.

La capacidad de predicción de la química computacional radica en que toma información desarrollada por la química cuántica. Es, en efecto, la química cuántica la que aporta las matemáticas que posteriormente procesarán las computadoras para realizar cálculos de sistemas químicos que brinden datos cercanos a la realidad⁸. Por ello, la importancia de estudiar los modelos matemáticos desarrollados en la química cuántica para describir a los sistemas químicos.

3.6.1 Mecánica cuántica

A través de la mecánica cuántica se pueden describir las propiedades de un sistema. Toda la información acerca de las propiedades de un sistema está contenida en una función llamada

“función de onda”, que es función de las coordenadas de N partículas. Cuando la función de onda incluye explícitamente al tiempo se denomina “función de onda dependiente del tiempo” (ecuación 4).

$$i\hbar \frac{\partial \Psi(x,y,z)}{\partial t} = \left[\frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(x,y,z) \right] \Psi(x,y,z) \quad (4)$$

Donde:

- \hbar es la constante reducida de Planck, que se obtiene a partir de la constante de Planck ($\hbar = \frac{h}{2\pi}$). Su valor es de 1.055×10^{-34} J*s.
- m es la masa de la partícula.
- ∇^2 es el operador laplaciano en tres dimensiones ($\nabla^2 = \frac{\partial^2 \Psi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \Psi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \Psi}{\partial z^2}$).
- $\Psi(x,y,z)$ es la función de onda que describe el estado cuántico de la partícula.
- $V(x,y,z)$ es el potencial en función de las coordenadas espaciales.
- $\frac{\partial \Psi(x,y,z)}{\partial t}$ es la derivada parcial de la función de onda respecto al tiempo.
- i es la unidad de los números imaginarios ($i = \sqrt{-1}$).
- $\frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(x,y,z)$ es la suma entre la energía cinética y la energía potencial del sistema. Esta suma representa a la energía total del sistema y se conoce “operador de Hamilton” o “Hamiltoniano” y se representa como H.

Si las propiedades de un sistema no cambian con el tiempo, significa que el sistema está en un “estado estacionario” y la función de onda se reduce a la ecuación 5.

$$E\Psi(x,y,z) = \left[\frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(x,y,z) \right] \Psi(x,y,z) \quad (5)$$

En esta ecuación aparece el término “E” que representa la energía del estado que actúa sobre la función de onda “ $\Psi(x,y,z)$ ”, así:

$$H\Psi(x,y,z) = E\Psi(x,y,z) \quad (6)$$

La resolución del Hamiltoniano es muy complicada, por ello, a lo largo de la historia se le ha calculado con diferentes simplificaciones y distintos métodos. Una de las simplificaciones es la

“aproximación de Born-Oppenheimer”. Esta se basa en el hecho de que los núcleos “ α ” tienen una masa mucho más grande que la de los electrones ($m_\alpha \gg m_e$). Entonces, los electrones se mueven mucho más rápido que los núcleos y se puede considerar que los núcleos se encuentran fijos.

Por lo tanto, se puede omitir el término de energía cinética de los núcleos y el Hamiltoniano se simplifica a H_{el} . A este se le suma a energía de repulsión entre los núcleos (V_{NN}) para obtener una energía U (ecuación 7)

$$(H_{el} + V_{NN})\Psi_{el}(x, y, z) = U\Psi_{el}(x, y, z) \quad (7)$$

Como las variables de la ecuación de Schrödinger son las coordenadas electrónicas y V_{NN} es independiente de las coordenadas, se puede considerar a V_{NN} constante en una configuración nuclear dada y se puede omitir de la ecuación 7, quedando la expresión:

$$H_{el}\Psi_{el}(x, y, z) = E_{el}\Psi_{el}(x, y, z) \quad (8)$$

Donde E_{el} es la energía puramente electrónica y al sumarla con V_{NN} se obtiene U (ecuación 9).

$$U = E_{el} + v_{NN} \quad (9)$$

Una vez que se ha resuelto la ecuación de Schrödinger para los electrones, se puede considerar el movimiento nuclear. Partiendo de la premisa de que los electrones se mueven más rápido que los núcleos, se puede inferir que cuando los núcleos cambian su configuración, los electrones inmediatamente se ajustan. Por lo tanto, conforme los núcleos se mueven, la energía puramente electrónica varía como función de los parámetros que definen la configuración nuclear y U se puede considerar como la energía potencial del movimiento nuclear. Por consiguiente, la ecuación de Schrödinger para el movimiento nuclear puede aproximarse por:

$$H_N\Psi_N(x, y, z) = E\Psi_N(x, y, z)$$

$$H_N = \frac{-\hbar^2}{2} \sum_\alpha \frac{1}{m_\alpha} \nabla_\alpha^2 + U \quad (10)$$

3.6.2 Métodos empleados en mecánica cuántica

En mecánica cuántica se hacen uso de diferentes métodos para resolver la ecuación de Schrödinger, algunos de ellos son los métodos semiempíricos y los *ab initio*. Los métodos semiempíricos simplifican la resolución de la ecuación de Schrödinger empleando parámetros empíricos ajustados

a datos experimentales. Estos parámetros permiten reducir el tiempo de cálculo, por lo que son utilizados para hacer cálculos rápidos. No obstante, suelen ser menos precisos que los métodos *ab initio*. Algunos ejemplos de métodos semiempíricos son los métodos semiempíricos de Campo de Fuerza y los métodos PM3.

Por otra parte, los métodos *ab initio* se basan en la resolución de la ecuación de Schrödinger para describir el comportamiento de los electrones en sistemas moleculares. La palabra “*ab initio*” (desde el principio) deriva de que se originan de los primeros principios o se basan en las ecuaciones fundamentales de la física. Algunos ejemplos de métodos *ab initio* son los métodos Hartree-Fock (HF) y la teoría de funcionales de la densidad (DFT).

3.6.2.1 Teoría del funcional de la densidad

La teoría del funcional de la densidad no toma en cuenta la función de onda completa, sino que se basa en la aproximación de que la energía total de un sistema a partir de la densidad electrónica de ese estado ($\rho_0(x, y, z)$). Esto simplifica los cálculos y mejora la eficiencia computacional de este tipo de métodos^{7,9,27}. En 1964 Hohenberg & Kohn probaron un teorema que establecía que, para moléculas con estados basales no degenerados, la energía del estado basal, E_0 , la función de onda y el resto de las propiedades electrónicas se determinan únicamente por la densidad electrónica de ese estado y, por lo tanto, la energía del estado basal es funcional de la densidad electrónica (ecuación 11)

$$E_0 = E_0[\rho_0] \quad (11)$$

Que de manera desarrollada sería:

$$E_0 = E_0[\rho_0] = \overline{T}[\rho_0] + \overline{V}_{ne}[\rho_0] + \overline{V}_{ee}[\rho_0] \quad (12)$$

A esta expresión se le aplica un teorema que establece que se puede encontrar la energía molecular a partir de un método variacional. Este método permite obtener resultados aproximados, puesto que operan con funcionales desconocidos. Para resolver este problema, Kohn y Sham consideraron un sistema de referencia no interactuante de n electrones. A partir de este sistema y mediante un riguroso tratamiento matemático, se obtiene un nuevo funcional llamado “funcional de intercambio y correlación”, que tiene la forma:

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (13)$$

Sin embargo, el funcional no se conoce, por lo que se han desarrollado varios métodos que proponen aproximaciones para este funcional, algunos son:

- La aproximación de la densidad local
- La aproximación local de la densidad de espín
- Corrección por gradiente
- Cálculos con funcionales de la densidad

Pese a que los métodos DFT se basan en aproximaciones, han sido ampliamente utilizados debido a que suelen presentar gran eficiencia al describir sistemas que presentan de $1-10^3$ átomos^{7,9,28}.

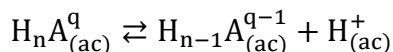
3.6.2.2 Funciones de base

Los conjuntos de funciones de base permiten obtener una representación de los orbitales de un sistema químico. La elección de las funciones base están sumamente relacionada con el tiempo y la precisión del cálculo. Por ejemplo: las bases pequeñas permiten realizar cálculos pequeños y de bajo costo computacional; sin embargo, tienen una baja precisión que pueden afectar a la calidad de los resultados. Por lo tanto, es necesario emplear un cierto número de funciones base que permitan describir a los sistemas con una precisión necesaria utilizando un tiempo de cálculo razonable^{9,29}.

3.7 Determinación de la constante de acidez a través del método de los ciclos termodinámicos

3.7.1 Constante de acidez y pK_a

Un ácido es una sustancia capaz de donar protones (H^+) y una base, una sustancia capaz de aceptar protones, según la definición de ácidos de Brönsted¹⁰. La acidez de una sustancia se mide con base en la constante de equilibrio de su disociación, llamada “constante de acidez” (K_a) y se obtiene a partir de la reacción:



Donde HA^q es un ácido que se disocia en su base conjugada A^{q-1} y un protón H^+ (q y $q - 1$ hacen referencia a las cargas formales de HA y A , respectivamente. En este caso, la constante de equilibrio es:

$$K_a = \frac{[H_{n-1}A_{(ac)}^{q-1}][H_{(ac)}^+]}{[H_nA_{(ac)}^q]} \quad (14)$$

Debido a que los valores de K_a pueden abarcar muchos órdenes de magnitud, se prefiere trabajar con su logaritmo negativo:

$$pK_a = -\log K_a \quad (15)$$

La constante de disociación ácida resulta de la termodinámica de la reacción de disociación y también puede ser obtenida mediante la ecuación:

$$K_a = e^{-\frac{\Delta G_a}{RT}} \quad (16)$$

Que en términos de pK_a sería expresado como:

$$pK_a = \frac{\Delta G_a}{RT \ln 10} \quad (17)$$

3.8 Ciclos termodinámicos para el cálculo de pK_a

Este método combina las energías de desprotonación en fase gas y las energías de solvatación. De manera computacional, esto se hace optimizando la energía de la molécula de estudio en fase gas y posteriormente, obteniendo la energía de solvatación dejando fija la geometría resultante de esta optimización. Luego, se procede a calcular el pK_a a partir de dichas energías tomando como base los esquemas de los ciclos termodinámicos.

Existen diferentes tipos de ciclos termodinámicos¹¹. El más preciso es aquel que se basa en una reacción ácido-base, donde un ácido HA^q dona su protón a una especie con propiedades ácido de referencia (Figura 4). La especie usada como referencia debe tener una estructura similar a la del ácido HA^q . Es decir, con una geometría, una distribución electrónica y una acidez similar a la especie HA^q ^{30,11}.

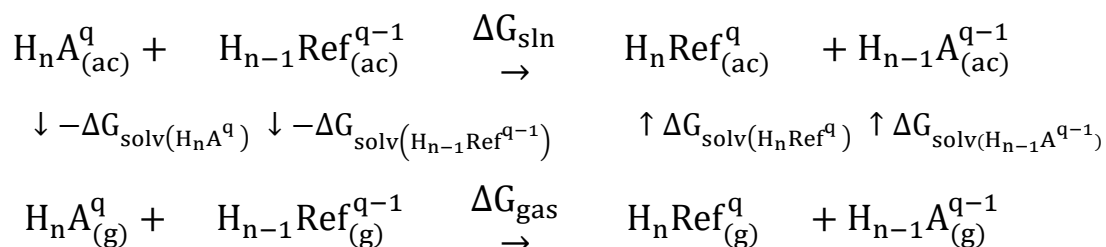


Figura 4. Ciclo termodinámico considerando una reacción ácido-base isodémica

El ΔG_{sln} en este ciclo termodinámico se obtiene a partir de la expresión:

$$\Delta G_{\text{sln}} = \Delta G_{\text{gas}} + \Delta G_{\text{solv}(\text{H}_n \text{Ref}^q)} + \Delta G_{\text{solv}(\text{H}_{n-1} \text{A}^{q-1})} \\ - \Delta G_{\text{solv}(\text{H}_n \text{A}^q)} - \Delta G_{\text{solv}(\text{H}_{n-1} \text{Ref}^{q-1})}$$

Y con ΔG_{sln} , se calcula el $\text{p}K_a$ a partir de la ecuación:

$$\text{p}K_a(\text{H}_n \text{A}^q) = \frac{\Delta G_{\text{sln}}}{RT \ln 10} + \text{p}K_a(\text{H}_n \text{Ref}^q) \quad (18)$$

En esta ecuación, $\text{p}K_a(\text{H}_n \text{Ref}^q)$ es el valor reportado a partir de estudios experimentales.

4. Objetivo general

Desarrollar de manera teórica la formación de diferentes complejos de inclusión con dos compuestos con actividad antiacné y una ciclodextrina y conocer las condiciones de acidez en las que mejor se pueda llevar a cabo la inclusión.

5. Objetivos particulares

- Encontrar en la literatura fármacos con actividad antiacné de terapia tópica que sean buenos candidatos para ser incluidos en una ciclodextrina.
- Demostrar de manera teórica la inclusión de dos fármacos con actividad antiacné en una ciclodextrina comprobando su estabilidad termodinámica.
- Proponer diferentes compuestos de inclusión que se pueden formar entre la ciclodextrina y los compuestos con actividad antiacné que se trabajarán.
- Predecir cuál de los complejos propuestos será más estable a partir de la obtención de sus caracteres termodinámicos.
- Obtener de forma teórica la constante de acidez y el pK_a de los fármacos que se incluirán en las ciclodextrinas a partir del método de ciclos termodinámicos.

6. Hipótesis

Si dos fármacos con actividad antiacné cuentan con una estructura afín a la polaridad de la cavidad central de una ciclodextrina, será posible predecir de manera teórica la formación de diferentes complejos de inclusión a partir de tales fármacos. Además, se podrá predecir cuál de los compuestos de inclusión será más estable en fase gas y en fase acuosa a partir de la obtención de sus caracteres termodinámicos y se podrán determinar las condiciones de acidez en que la inclusión es más favorable empleando el método de los ciclos termodinámicos.

7. Metodología

7.1 Parte 1: estudio teórico de la inclusión de los fármacos en la ciclodextrina.

Los siguientes puntos resumen la metodología empleada:

1. A partir de una investigación documental se estableció cuales fármacos son buenos candidatos para ser incluidos en ciclodextrinas con base en su estructura química, su efectividad para combatir el acné y sus efectos secundarios.
2. Se determinó cuál ciclodextrina sería utilizada para formar los compuestos de inclusión en función sus dimensiones y las de los fármacos.
3. Tomando en cuenta el tamaño de la ciclodextrina y la de los fármacos seleccionados, así como las interacciones que podrían ocurrir entre estos compuestos, se establecieron criterios para la elección del nivel de teoría a usar en el estudio.
4. Se tomaron las estructuras de los compuestos usados para el estudio de las bases de datos PubChem y ChemSpider.
5. Con ayuda de GaussView 06 se construyeron dos modelos moleculares de los compuestos de inclusión variando la posición de los fármacos en la ciclodextrina, tomando en cuenta las diferentes interacciones que podrían ocurrir.
6. Para cada modelo molecular se realizaron cálculos de optimización y frecuencia utilizando Gaussian 16, en fase gaseosa.
7. A partir de las estructuras optimizadas en fase gaseosa y aplicando el modelo de solvatación implícito investigado en el punto 3, se reoptimizaron las estructuras para obtener las geometrías en disolución acuosa.
8. Se calcularon las cantidades termodinámicas (entalpía, entropía y energía de libre de Gibbs) para cada uno de los complejos a partir de las ecuaciones siguientes.

$$\Delta H_{\text{inc}} = \Delta H_{\text{comp}} - (\Delta H_{\text{CD}} + \Delta H_{\text{huésped}}) \quad (19)$$

$$\Delta S_{\text{inc}} = \Delta S_{\text{comp}} - (\Delta S_{\text{CD}} + \Delta S_{\text{huésped}}) \quad (20)$$

$$\Delta G_{\text{inc}} = \Delta G_{\text{comp}} - (\Delta G_{\text{CD}} + \Delta G_{\text{huésped}}) \quad (21)$$

7.2 Parte 2: determinación de la constante de acidez y el pK_a de los fármacos a estudiar.

1. Se descargó de PubChem la estructura en 3D de los fármacos seleccionados para trabajar.
2. Se realizaron cálculos de optimización y frecuencia para los fármacos con el método B3LYP+6-31G(d) en fase gaseosa utilizando Gaussian 16.
3. A partir de sus estructuras optimizadas, se hicieron cálculos de energía para las moléculas usando a M05-2X/6-311+G(3df,2p) como nivel de teoría y se realizaron cálculos de optimización y frecuencias en fase acuosa añadiendo el modelo de solvatación implícito SMD.
4. Se realizaron los mismos cálculos descritos para las moléculas en sus formas desprotonadas partiendo de sus estructuras optimizadas en fase gaseosa.
5. Se calculó la energía libre de Gibbs en fase gas para cada molécula, añadiendo las correcciones a la energía libre de Gibbs de las estructuras optimizadas a las energías electrónicas obtenidas a partir de los cálculos de energías.
6. Se calcularon las ΔG de solvatación restando las energías libres corregidas en fase acuosa con las energías libres de Gibbs en fase gas del punto anterior.
7. Se calcularon los pK_a s de los fármacos usando el “Método de Ciclos Termodinámicos”.

8. Resultados y discusión de resultados

8.1 Parte 1: Estudio teórico de la inclusión

Para proponer la inclusión de fármacos antiacné en ciclodextrinas, primero se eligieron a aquellos fármacos que resultaban ser mejores candidatos.

8.1.1 Fármacos a ser incluidos en ciclodextrinas

Se eligieron a los fármacos con base en una serie de criterios:

8.1.1.1 Criterios para la elección de fármacos

Para elegir a los fármacos a trabajar, se hizo una evaluación cualitativa de una serie de criterios relacionados con su estructura química, su efectividad y su influencia en la calidad de vida. Para ello, se revisó en la literatura información específica sobre cada compuesto y se consultaron varios artículos de revisión, examinando, principalmente, los aspectos que se enumeran a continuación:

1. Tipo de terapia en que es aplicada el fármaco: serán seleccionados los fármacos que sean aplicados en terapia tópica. Esto debido a que la presente investigación planea sentar las bases para el desarrollo de compuestos de inclusión seguros y la terapia tópica suele generar menores efectos secundarios que la terapia sistémica y la terapia hormonal.
2. Estructura química del fármaco:
 - 2.1. Fármacos con estructura no polar o mayormente no polar: debido a que la cavidad central de las ciclodextrinas es no polar, fue imperativo seleccionar fármacos no polares que pudieran interactuar con dicha cavidad. El parámetro de la polaridad se midió a partir de los valores de coeficiente de partición octanol/agua ($\log P_{ow}$), pues este parámetro nos permite saber si el fármaco prefiere disolverse en disolventes polaridad baja o alta; teniendo valores negativos cuando el fármaco tiene preferencia por los disolventes polares y positivos cuando tiene preferencia por disolventes hidrofóbicos³¹. En este sentido, cuando la inclusión se da en medio acuoso, los fármacos con coeficientes de partición positivos tendrán mayor afinidad por una molécula hidrofóbica como la ciclodextrina.
 - 2.2. Fármacos con tamaño suficiente para ser incluidos: para poder formar a los complejos de inclusión, se tomó en cuenta el tamaño de los fármacos y se evaluó si era posible que pudieran ser adentrados en una ciclodextrina. Para esto, se calcularon sus volúmenes

moleculares y se compararon los valores obtenidos con los volúmenes de cavidad central de las ciclodextrinas.

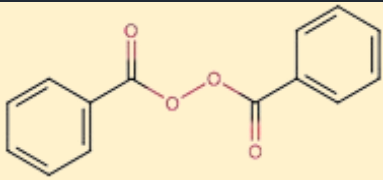
2.3. Fármacos capaces de formar enlaces de puentes de hidrógeno: las CDs cuentan con grupos hidroxilos tanto en sus anillos primarios y secundarios. Estos son capaces de formar interacciones de puentes de hidrógeno que pueden aumentar la estabilidad del compuesto. Por lo tanto, elegir fármacos con grupos funcionales capaces de formar dichas interacciones con las ciclodextrinas podría beneficiar a la formación y la estabilidad de los complejos de inclusión.

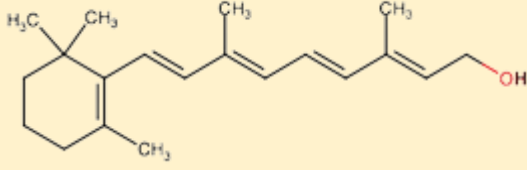
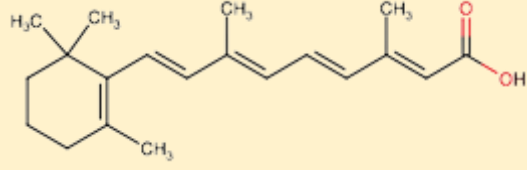
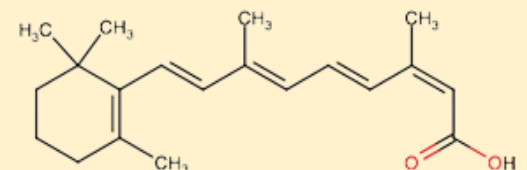
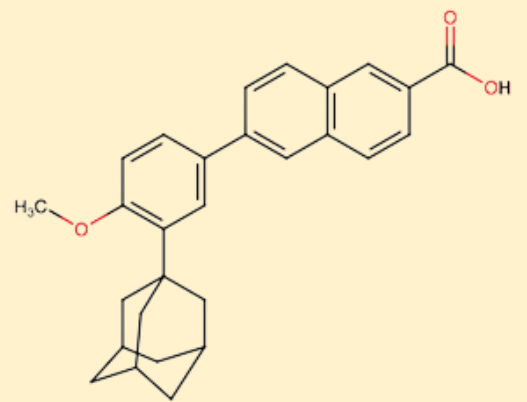
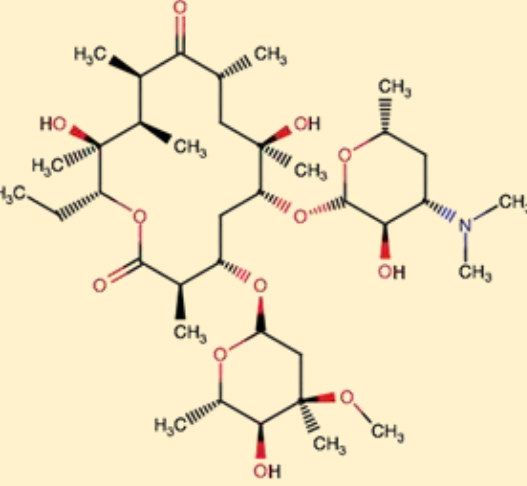
3. Efectividad y efectos secundarios de los fármacos: se buscaron a los fármacos con mayor efectividad. Se eligieron compuestos a partir de su efectividad y no de su mecanismo de acción porque el acné es una enfermedad multifactorial y hasta la fecha no se ha encontrado en la literatura que algún factor que tenga más peso que otro. Por otra parte, sí existe información en la literatura sobre la efectividad de los compuestos contra el acné. Asimismo, se eligieron a las moléculas con menores efectos secundarios a fin de desarrollar compuestos de inclusión seguros.

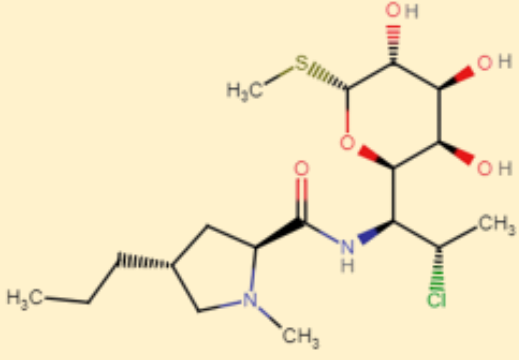
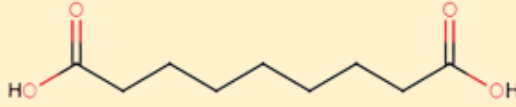
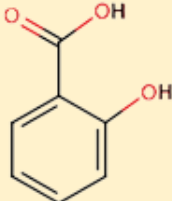
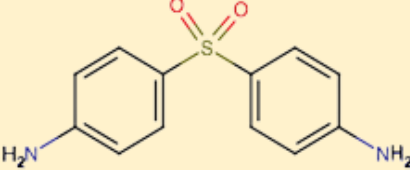
8.1.1.2 Fármacos elegidos para trabajar

La Tabla 4 muestra algunas propiedades de los fármacos de terapia tópica. Dichas propiedades sirvieron para determinar qué fármacos serían incluidos en ciclodextrinas.

Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas de los fármacos.

Fármaco	Estructura química	Masa molar (g/mol)	Densidad (g/mL)	LogP _{ow}
Peróxido de benzoílo		242.23	1.334	3.46

Retinol (Vitamina A)		286.5	1.1	5.68
Ácido retinoico (Tretinoína)		300.4	1.1	6.30
Ácido 13-cis-retinoico Isotretinoína		300.4	1.1	5.66
Adapaleno		412.5	1.3	8.6
Eritromicina		733.9	1.226	3.06

Clindamicina		422	1.4	2.16
Ácido azelaico		188.2	1.225	1.57
Ácido salicílico		138.12	1.4	2.26
Dapsona		248.3	1.4	0.97

Como se aprecia en la Tabla 4, todos los fármacos de terapia tópica son hidrofóbicos, pues todos tienen valores de coeficientes de partición positivos. Esto quiere decir, que todos tendrían afinidad por moléculas hidrofóbicas como las ciclodextrinas³¹. No obstante, se aprecia que algunos fármacos tienen estructuras de gran tamaño.

Tomando como referencia el volumen de la cavidad central de γ -ciclodextrina, la ciclodextrina de mayor tamaño (472 Å), se delimitó cuáles fármacos podían formar complejos de inclusión. Para ello, se obtuvieron sus volúmenes moleculares de los fármacos a partir de sus masas molares y su densidad haciendo uso de las ecuaciones 22 y 23. Posteriormente, analizó si los fármacos eran lo suficientemente pequeños para poder incluirse en ciclodextrinas (Tabla 5).

$$V_m = \frac{M}{\rho} \quad (22)$$

$$V_{\text{molécula}} = \frac{V_m}{N_A} \quad (23)$$

Tabla 5. Volúmenes moleculares calculados de los fármacos

Fármaco	Volumen molecular (Å ³)	¿Puede incluirse en ciclodextrinas?
Peróxido de benzoílo	301.48	✓
Retinol (Vitamina A)	432.43	✓
Ácido retinoico (Tretinoína)	453.41	✓
Ácido 13- <i>cis</i> -retinoico Isotretinoína	453.41	✓
Adapaleno	526.83	✗
Eritromicina	993.88	✗
Clindamicina	500.46	✗
Ácido azelaico	255.08	✓
Ácido salicílico	163.80	✓
Dapsona	294.47	✓

Como se aprecia en la Tabla 5, el adapaleno, la eritromicina y la clindamicina tienen un volumen molecular demasiado grande para que los fármacos puedan formar complejos de inclusión. Por tal motivo, se descartaron a estos fármacos.

También se descartó al peróxido de benzoílo debido a que su inclusión en ciclodextrinas podría resultar contraproducente para su efectividad, pues su mecanismo de acción es mediante radicales libres generados a partir de la ruptura de su enlace oxígeno-oxígeno³², y en caso de ser incluido en una ciclodextrina, la ciclodextrina podría proteger al fármaco de esta ruptura.

En este sentido, seis fármacos usados en terapia tópica pueden ser incluidos en ciclodextrinas, de acuerdo con los criterios del presente trabajo. No obstante, se decidió utilizar solo dos fármacos para generar a los compuestos de inclusión ternarios que permitan la administración combinada de los fármacos, ya que, como se verá a continuación, la combinación de fármacos suele tener un mayor efecto para tratar el acné.

Para encontrar cuáles eran los fármacos más efectivos, se hizo uso de las bases de datos científicas “Pubchem”, “Web of Science” y “Scopus”, escribiendo las siguientes palabras clave: “effectiveness of different antiacne drugs” (efectividad de diferentes fármacos antiacné), “effectiveness of topical antiacne drugs” (efectividad de diferentes fármacos contra el acné), “acne treatments” (tratamientos contra el acné), “acne therapy” (terapia contra el acné). Además, estas palabras clave fueron colocadas en la Biblioteca Digital de la UNAM. Para la búsqueda de los efectos secundarios de las drogas, se escribieron frases con el formato “nombre de la droga en inglés + side effects/adverse effects” en las bases y en los sitios web mencionadas anteriormente.

Las fuentes consultadas coincidieron en que, para tratar el acné, usualmente se aplica una combinación de diferentes fármacos. El tipo de fármacos utilizados depende del tipo de acné. Para el acné leve y moderado, la terapia tópica es la más efectiva y destaca aquella que incluye a los retinoides sobre la que contiene al resto de los compuestos candidatos a ser estudiados con las ciclodextrinas. La efectividad fue medida a partir de la rapidez y el porcentaje en que los fármacos disminuyen el acné, así como la eficacia de cada uno de los fármacos contra su placebo.

Los retinoides tópicos también resaltan en el tratamiento del acné moderado y severo, pues las combinaciones más efectivas incluían a las tetraciclinas orales con ellos o con el ácido azelaico. Siendo este último, otro que se distingue por su efectividad entre los posibles candidatos. Otro fármaco que resultó efectivo para tratar el acné moderado a severo fue la isotretinoína oral. La isotretinoína oral, destaca entre los otros compuestos por ser el único que se puede utilizar como monoterapia para tratar el acné^{33,34,35,36}.

La isotretinoína oral no solo demostró tener una gran efectividad contra el acné. También es el tratamiento que tiene un mejor efecto en la calidad de vida de los pacientes con acné. En un estudio fueron comparados 186 artículos que evaluaban la calidad de vida y se encontró que la isotretinoína oral fue el fármaco con mayor influencia en la calidad de vida de los pacientes³¹. Además, se

obtenían mejores resultados ante este parámetro con la combinación de dicho compuesto con otros fármacos antiacné.

En este estudio, el cuestionario más utilizado fue el “Dermatology Life Quality Index”. Este evalúa el impacto de la enfermedad en las últimas semanas sobre síntomas y sentimientos, actividades diarias, actividades lúdicas, trabajo y vida escolar, relaciones interpersonales e, igualmente, los efectos secundarios de los tratamientos contra el acné. (35). Los otros cuestionarios analizados por (33) estudiaban la relación de los tratamientos contra el acné sobre aspectos similares.

Los efectos adversos provocados por la isotretinoína oral son, principalmente, leves y superficiales en la mayoría de los pacientes³⁷. Sin embargo, no parece la mejor opción para las mujeres embarazadas, pues la “Food and Drug Administration” (FDA) coloca a este fármaco en la categoría X de tratamientos a usar durante el embarazo. Una categoría a la que pertenecen los fármacos que han demostrado formar anomalías e incluso, provocar un riesgo durante el embarazo³⁸.

La isotretinoína es riesgosa para los fetos al grado de que riesgo general de defectos de nacimiento después de la exposición de las mujeres embarazadas puede provocarles malformaciones y hasta es capaz de generar abortos espontáneos³⁹. Existe hasta un 30% de ante este fármaco durante la embriogénesis⁴⁰.

Cabe decir que todas las formas farmacéuticas que contienen isotretinoína que hoy en día son vendidas son prohibidas para las mujeres embarazadas. Incluso, para aquellas que planean quedar embarazadas en un futuro cercano. No obstante, hasta la fecha, la isotretinoína tópica no ha demostrado tener efectos teratogénicos, pues presenta una absorción sistémica muy baja^{41,43}. Por lo cual, se optará por incluir a la isotretinoína en ciclodextrinas en aras de hacer un tratamiento tópico.

La isotretinoína aplicada en su forma tópica es menos efectiva que aplicada de manera oral, pero tiene una efectividad similar a la de los otros retinoides^{42,43}, aunque se distingue entre ellos por presentar menores efectos secundarios⁴⁴. Los efectos secundarios de la isotretinoína tópica son: picor, ardor, irritación, eritema y descamación en la zona de aplicación.

La efectividad de la isotretinoína tópica se mejora con su inclusión en ciclodextrinas^{45,46}. Incluso, la inclusión de la isotretinoína en CDs también podría ayudar a evitar su fotodegradación debida a su estructura conjugada^{45,47}.

La información de la efectividad de los fármacos sugiere al ácido azelaico como otro candidato a ser incluido en ciclodextrina en este trabajo. El ácido azelaico también es una opción viable para tratar el acné⁴⁸, pues es uno de los tratamientos más eficaces³³. Dicha eficacia se ve mejorada cuando es combinado con otros fármacos^{49,50}.

Respecto a sus efectos adversos, el ácido azelaico solamente presenta efectos adversos con una intensidad de leve a moderada. Estos son: picazón, ardor, escozor, irritación, descamación y sequedad⁵¹, aunque también han encontrado algunas investigaciones que sugieren que podría generar despigmentación⁵². La FDA coloca a este fármaco en la categoría “B”. Esto significa que riesgo al embarazo aún no ha sido estudiado en personas; sin embargo, existen estudios realizados en animales que demuestran que no existen efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo del feto o durante el parto³⁸. Por tal motivo, muchos autores lo consideran un fármaco seguro durante el embarazo^{53,54}.

8.1.2 Determinación de la CD usada para trabajar

Se eligió a γ -ciclodextrina para formar a los compuestos de inclusión. Para llegar a esta resolución se calcularon de manera aproximada las dimensiones de los fármacos seleccionados y se eligió a la ciclodextrina con una cavidad suficientemente amplia para formar complejos de inclusión ternarios que permitirían la aplicación combinada de los fármacos, mejorando la efectividad de la terapia^{42,49,50}.

Para generar los compuestos ternarios, se optó porque en los complejos diseñados, los fármacos estuvieran dentro de la ciclodextrina como se aprecia en la Figura 5. Este acomodo facilitaría la inclusión de ambos fármacos.

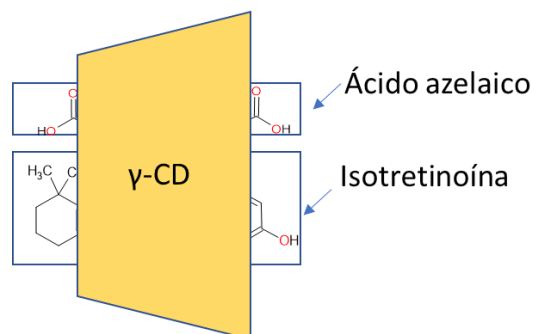


Figura 5. Representación de la inclusión de ácido azelaico e isotretinoína en γ -CD.

Se calcularon las dimensiones de las moléculas considerándolas poliedros. La isotretinoína se tomó como un cilindro. Su largo se consideró como su altura y al espacio generado por sus átomos vistos de manera frontal, como su base. El cálculo de su altura se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Tipos, distancias, números de enlaces y altura de la isotretinoína.

Tipo de enlace	Distancia de enlace (Å)	Número de enlaces de isotretinoína
Enlace C-C	1.54	2
Enlace C=C	1.33	9
Enlace Csp ³ -H	1.10	1
Enlace C-O	1.43	1
Enlace O-H	0.96	1
Altura de la molécula (Å)		18.54

Con la altura calculada y el valor de su volumen molecular, se calcularon las dimensiones de la isotretinoína, para ello:

1. Se calculó el área de la base del cilindro a partir de su volumen con la ecuación 24

$$A = \frac{V_{\text{molécula}}}{h} \quad (24)$$

2. Con el área calculada se obtuvo el diámetro del cilindro ecuación 25

$$A = \pi * \frac{D^2}{4} \quad (25)$$

La isotretinoína se consideró como un cilindro debido a que tiene diferentes dimensiones en sus extremos (Figura 5).

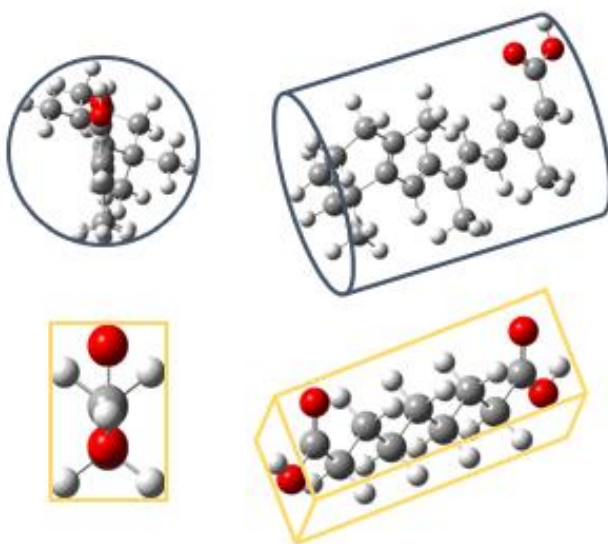


Figura 6. Poliedros que representan a los fármacos en la inclusión.

El ácido azelaico, por otra parte, tiene extremos con las mismas dimensiones. Su arreglo frontal asemeja a un prisma rectangular puesto a que tiene un lado más grande que otro (Figura 6). La longitud de estos lados se calculó aplicando la trigonometría. Para el cálculo del lado menor:

1. Se dibujó un triángulo imaginario entre un carbono y sus hidrógenos. Como la distancia de enlace es la misma para cada enlace Csp^3-H , se consideró un triángulo isósceles, cuya base, que es también la base del prisma rectangular, es la distancia entre los hidrógenos.
2. Se calculó la distancia entre los dos hidrógenos utilizando la fórmula para calcular la base de un triángulo isósceles (ecuación 26). El ángulo β es aquel formado entre el carbono y sus hidrógenos. Como el carbono tiene una hibridación sp^3 , se consideró que un ángulo de 109.5° . Con fines ilustrativos, se muestra en la Figura 6 al triángulo que forma el ácido azelaico.

$$b^2 = 2c^2 - 2c^2 * \cos \beta \quad (26)$$

$$b = l_m = \sqrt{2(1.10 \text{ \AA})^2 - 2(1.10 \text{ \AA})^2 * \cos 109.5}$$

$$l_m = 1.8 \text{ \AA}$$

Para calcular el lado mayor del ácido azelaico fue necesario trazar una línea imaginaria en la molécula. Se conoce la distancia que hay del oxígeno al carbono del carbonilo, pero para calcular la longitud restante del lado mayor se necesitó, de nueva cuenta, del uso de la trigonometría. Se determinó la longitud faltante de la línea imaginaria a partir de las alturas de los triángulos isósceles que se aprecian en la Figura 7. Para ello:

1. Se dividió a la mitad, partiendo de la base, al triángulo isósceles formado por el conjunto de átomos H-Csp³-H. Posteriormente, se calculó la longitud del lado faltante utilizando el teorema de Pitágoras (ecuación 27).

$$b'^2 = c'^2 - a'^2 \quad (27)$$

$$b' = \sqrt{c'^2 - a'^2}$$

$$b' = \sqrt{1.1 \text{ \AA}^2 - 0.9 \text{ \AA}^2}$$

$$b' = 0.63 \text{ \AA}$$

2. Se encontró la altura del triángulo isósceles formado por los tres átomos de carbono de la misma manera que con el otro triángulo, utilizando las longitudes de enlace carbono-carbono.

$$d = \sqrt{2(1.54 \text{ \AA})^2 - 2(1.54 \text{ \AA})^2 * \cos 109.5}$$

$$d = 2.52 \text{ \AA}$$

$$d' = \frac{2.52}{2}$$

$$d' = \sqrt{1.54 \text{ \AA}^2 - 1.26 \text{ \AA}^2}$$

$$d' = 0.89 \text{ \AA}$$

3. Se determinó la longitud del lado mayor sumando las alturas d' y b' a la longitud de enlace C=O.

$$l_M = 0.63 \text{ \AA} + 0.89 \text{ \AA} + 1.23 \text{ \AA}$$

$$l_M = 2.75 \text{ \AA}$$

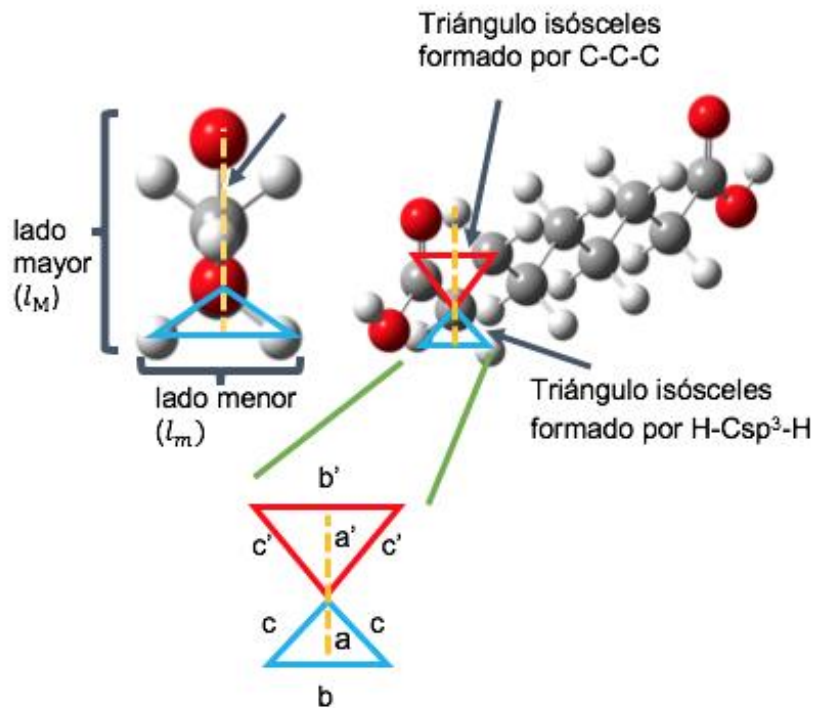


Figura 7. Figuras geométricas en el ácido azelaico.

Una vez conocidas las dimensiones de las moléculas, se propusieron diferentes modelos para complejos de inclusión de nuestros fármacos y una ciclodextrina (Figura 8). La Tabla 7 resume el diámetro mínimo que tendría que tener una ciclodextrina según estos modelos.

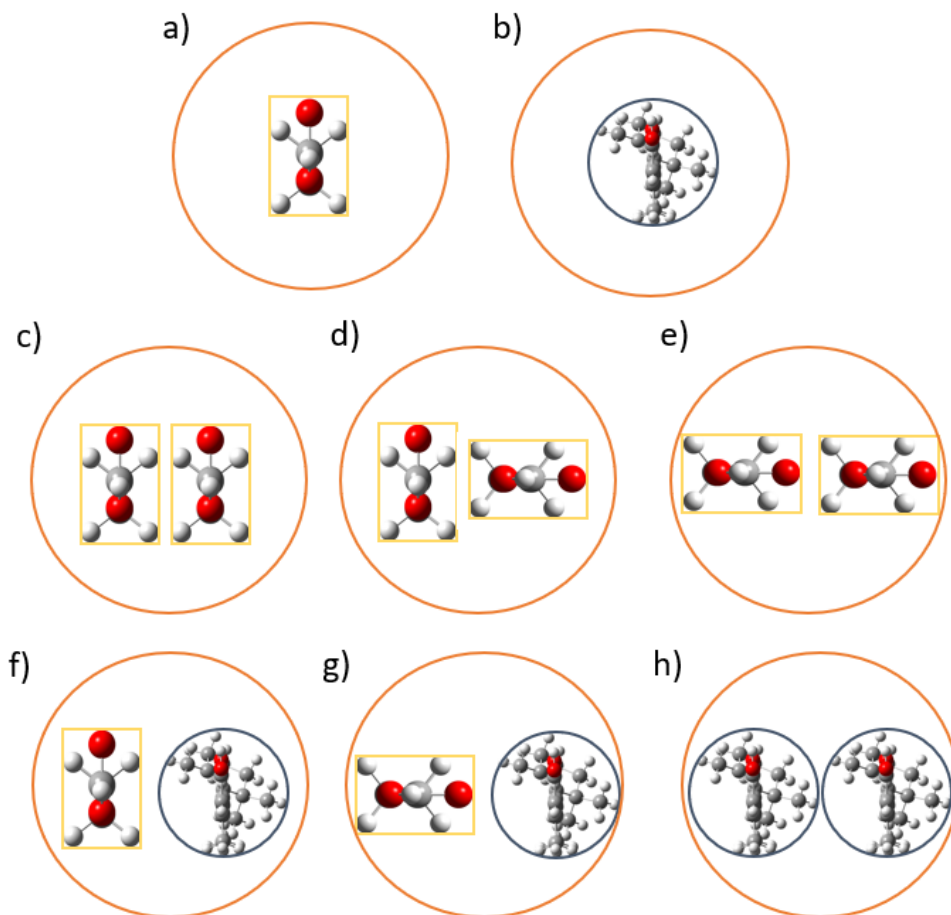


Figura 8. Diferentes acomodos de los fármacos en una ciclodextrina. La ciclodextrina es representada como una circunferencia naranja.

Tabla 7. Diámetro mínimo de una ciclodextrina para diferentes modelos de complejos de inclusión con los fármacos.

a) (Å)	b) (Å)	c) (Å)	d) (Å)	e) (Å)	f) (Å)	g) (Å)	h) (Å)
2.75	5.58	3.6	4.55	5.55	7.38	8.33	11.16

Con base en los datos de la Tabla 7 se dedujo qué ciclodextrinas podían formar los complejos de inclusión propuestos, tomando en cuenta la cavidad central de cada ciclodextrina. Estos resultados se aprecian en la Tabla 8.

Tabla 8 ciclodextrinas en que pueden formar los modelos propuestos.

Modelo	α -CD	β -CD	γ -CD
a)	✓	✓	✓
b)	X	✓	✓
c)	✓	✓	✓
d)	✓	✓	✓
e)	X	✓	✓
f)	X	X	✓
g)	X	X	✓
h)	X	X	X

Según la Tabla 8, la γ -CD permitiría formar una mayor variedad de complejos que el resto de las ciclodextrinas. La segunda ciclodextrina que permite formar más arreglos es β -CD. No obstante, de acuerdo con la Tabla 3, la γ -CD también es más soluble que la β . Por tal motivo, se utilizará esta ciclodextrina para hacer el estudio.

Cabe decir que los cálculos se realizaron considerando que los fármacos quedarán completamente incluidos en la ciclodextrina. Sin embargo, hubo casos en los que se incluyó solo una parte del fármaco en la ciclodextrina. Estos fueron, los modelos de los complejos que contenían dos moléculas de isotretinoína. Para ellos se optó por colocar dentro de la ciclodextrina la parte acíclica de este fármaco. Al incluir los compuestos de esta manera, se pudieron formar todas las combinaciones propuestas en la Tabla 8.

8.1.3 Determinación del método usado para realizar los cálculos

Elegir un método computacional apropiado permitirá, además de conocer las estructuras optimizadas de los complejos, determinar de mejor manera la estabilidad y la espontaneidad de tales compuestos en diferentes medios. A menudo, se demuestra la precisión de un método computacional comparando sus resultados con valores experimentales. No obstante, al realizar una búsqueda en la literatura, no se encontró la existencia de estudios teóricos relacionados con la formación de compuestos entre γ -CD y alguno de los fármacos empleados en este estudio.

Pese a que existe información acerca de la inclusión de estos fármacos en ciclodextrinas α y β de forma separada^{55,56,57,58}, no se han reportado datos sobre los compuestos en la ciclodextrina γ . Ni siquiera se encontraron publicaciones acerca de la existencia de dichos complejos de inclusión. Por lo cual, para elegir el mejor método para realizar los cálculos, se tomó en cuenta la información presentada por otros autores que estudiaron de forma teórica la formación de compuestos de inclusión en ciclodextrinas. Asimismo, se buscó qué métodos resultaban más apropiados de acuerdo a las características de las moléculas a trabajar y las interacciones que ocurren entre ellas. Estas características se enumeran a continuación:

1. Los tres compuestos (ácido azelaico, isotretinoína y γ -ciclodextrina) son de gran tamaño.
2. Al incluir los fármacos en las CDs habrá interacciones no covalentes. Estas serán, primeramente, interacciones de van der Waals pues la cavidad de la ciclodextrina es no polar, al igual que la cadena hidrocarbonada de los fármacos.
3. Pueden ocurrir enlaces de puentes de hidrógeno debido a que tanto la ciclodextrina como los fármacos a estudiar presentan grupos hidroxilos que los pueden formar.
4. Debido a la presencia de grupos hidroxilo en todos los compuestos que se trabajarán, existe la presencia de pares de electrones libres.

8.1.3.1 Elección del funcional

Los resultados de la búsqueda, arrojaron que, para trabajar con ciclodextrinas, los métodos más usados en la literatura son los que ocupan la teoría funcional de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés). En la Figura 8 se presenta un histograma sobre los diferentes métodos teóricos empleados en los últimos años para trabajar con complejos de inclusión, donde los métodos DFT superan por amplio margen a los otros métodos. Esta tendencia se justifica por el hecho de que los

métodos DFT son más precisos que cualquier otro método semiempírico⁵⁹.

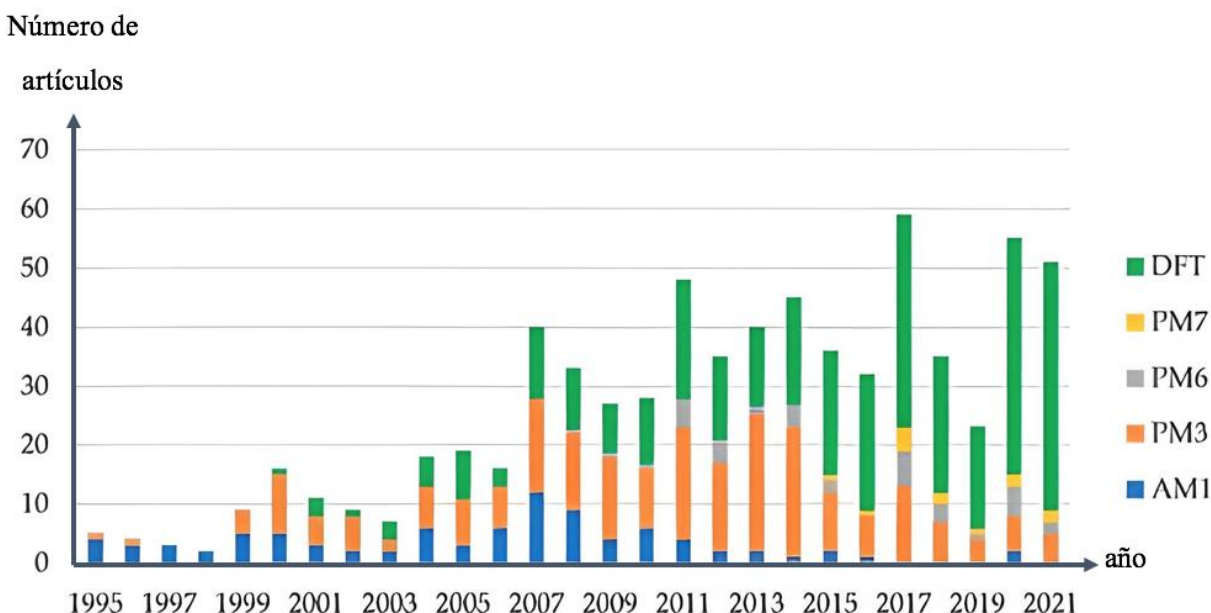


Figura 8. Número de artículos relacionados con la elaboración de cálculos teóricos sobre complejos de inclusión⁶⁰.

Entre los funcionales englobados en dicho método, se encontró que los tres funcionales más usados y que presentaban mejores resultados son B3LYP, wB97XD y M06-2X. Entre estos tres, resalta el M06-2X, debido a que fue el más empleado para determinar interacciones no covalentes y ha sido aplicado para predecir la presencia de enlaces de puente de hidrógeno, dos tipos de interacciones que se estudiadas en el presente trabajo.

Además, es uno de los mejores funcionales para estudiar sistemas donde ocurren interacciones de puentes de hidrógeno⁵⁹. Asimismo, muestra una gran respuesta en sistemas donde se presentan interacciones de van der Waals⁶⁰. Aunado a ello, es apropiado comentar que en nuestro grupo de trabajo se ha demostrado que el este funcional es más preciso para realizar cálculos en sistemas grandes, como los que se van a estudiar en este trabajo²⁸.

8.1.3.2 Elección de la base y el modelo de solvatación

Con respecto a la base, se ha reportado que, para los complejos con ciclodextrinas, los conjuntos de base de Pople son los más comunes. De ellos, los que más empleados son el 6-31G(d,p) y el 6-311G(d,p). De este par, optó por utilizar 6-311 G(d,p) debido a que esta base es ideal para

moléculas con pares de electrones libres⁶¹, característica que poseen los fármacos que se incluyeron en la ciclodextrina.

Por último, se utilizó el Modelo de Solvatación Basado en Densidad (“solvation model density” o SMD sus siglas en inglés), el cual es un modelo de solvatación implícita. Estos modelos de disolvente son los que normalmente se usan para simular un disolvente con los métodos DFT⁵⁸.

8.2.2 Estudio Teórico de la Inclusión.

Para realizar el estudio teórico, primero se optimizaron las geometrías de las moléculas en fase gaseosa, realizando cálculos de optimización y frecuencia con el nivel de teoría M062–X y la base 6-311G(d,p). Posteriormente, a las estructuras resultantes se les aplicó el modelo de solvatación SMD para encontrar sus geometrías óptimas en fase acuosa. Luego de realizar los cálculos, se encontró que el anillo de la ciclodextrina se alargó (Figura 9). Esto se explica por la formación de puentes de hidrógeno entre algunos grupos hidroxilo que provocaron la deformación de la ciclodextrina y la repulsión entre otros átomos.

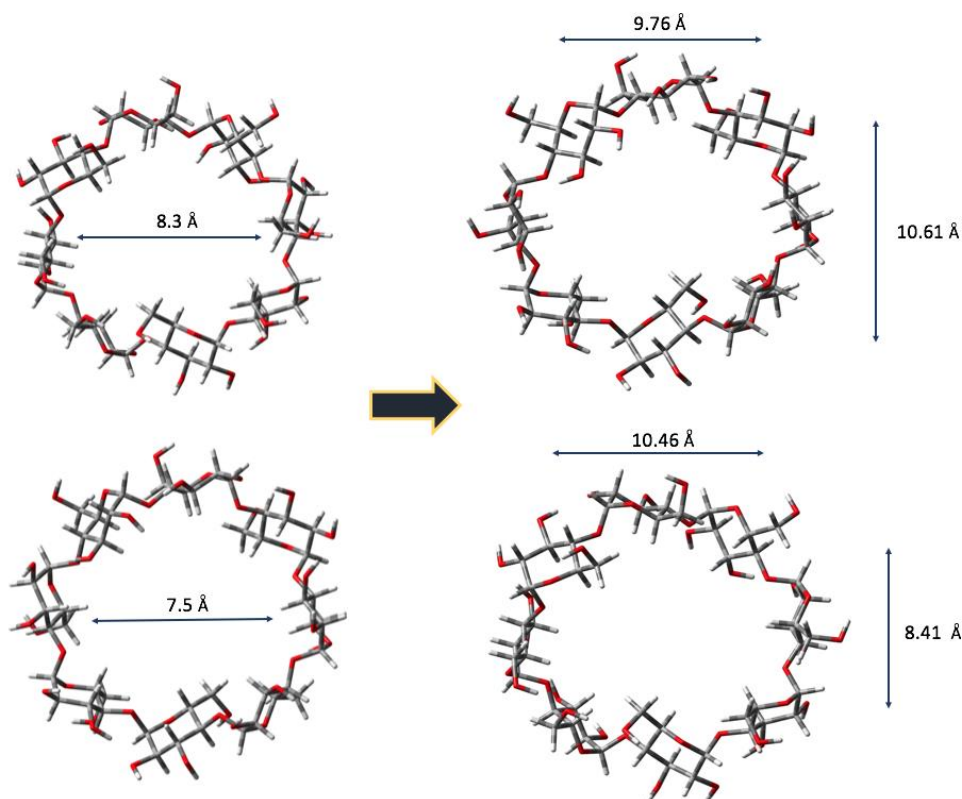


Figura 9. Alargamiento de γ -CD.

Tomando esto en cuenta, se diseñaron diferentes complejos con estequiometrías fármaco:ciclodextrina 1:1 y 2:1, variando la posición de los fármacos dentro de la ciclodextrina. Después, se obtuvieron sus estructuras óptimas y se calcularon sus cantidades termodinámicas en fase gaseosa y acuosa, aplicando el mismo nivel de teoría de las moléculas por separado.

8.2.2.1 Interacciones en los complejos estudiados

Para comprender la inclusión de los compuestos, hay que tener en cuenta las interacciones que ocurren en los complejos estudiados: unas son las interacciones no covalentes y otras son los puentes de hidrógeno.

Las interacciones de van der Waals (vdW) ocurren entre átomos no enlazados. El potencial de Lennard-Jones demuestra que este tipo de interacciones pueden ser de atracción o de repulsión, según sus distancias. La atracción de dos átomos no enlazados aumenta en la medida en que su distancia interatómica disminuye, siempre y cuando esta distancia no sea menor que la “distancia de van der Waals”. Si los átomos rebasan esta distancia, se repelen (Figura 10), debido a que la energía aumenta a una gran tasa.

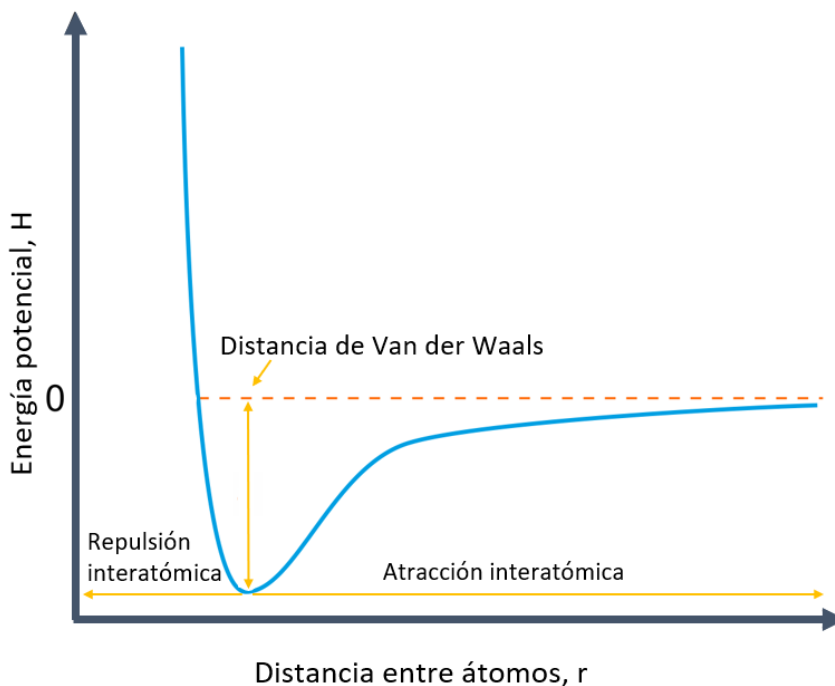


Figura 10. Potencial de Lennard-Jones y distancia de vdW.

La mitad de la distancia de vdW entre dos átomos del mismo tipo se conoce como “radio de vdW”⁶². Por ejemplo, el radio de vdW para un átomo de carbono es la mitad de su distancia de vdW al interactuar con otro átomo de carbono. Su valor, junto con el de los radios de vdW de otros átomos se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9. Radios de vdW de diferentes átomos⁶³

Átomo	Radios de van der Waals (Å)
C	1.77
H	1.10
O	1.58

En la distancia de vdW, la atracción entre los átomos es máxima. En este sentido, la atracción debida a interacciones no enlazantes entre los átomos de un fármaco y los de una ciclodextrina es mayor cuando se encuentran a la distancia de vdW. Es muy complicado que todos los átomos se encuentren a esta distancia. Por lo cual, en la medida en que más átomos de un fármaco estén a una distancia que permite su atracción y sea cercana a la de vdW, los complejos de inclusión serán más espontáneos y más estables.

Cabe recalcar que la distancia de vdW es para interacciones no covalentes. Los puentes de hidrógeno, por ejemplo, pueden ocurrir a distancias menores sin que los átomos que interactúan sean repelidos. Incluso, son más fuertes cuando rebasan la distancia de vdW⁶⁴. Lo que sucede con este tipo de interacciones es que tienen características covalentes, por lo que generan mucha estabilidad⁶⁵.

Los puentes de hidrógeno tienen la forma X-H...A donde A es un átomo electronegativo que interactúa con el hidrógeno de X, otro átomo electronegativo. La fortaleza de este tipo de interacciones depende de la electronegatividad de los átomos A y X y se clasifican en muy fuertes, fuertes o débiles, según las características de los átomos que interactúan, la distancia en la que están y el ángulo que forman. La Tabla 10 muestra los diferentes tipos de puentes de hidrógeno y las propiedades de cada uno de ellos.

Tabla 10. Propiedades de cada uno de los diferentes tipos de puentes de hidrógeno⁶⁵.

Tipo de puente de hidrógeno	Muy fuerte	Fuerte	Débil
Energía de enlace (kJ/mol)	63-167	17-63	<17
Ejemplos	F...H...F	O-H...O=C	C-H...O
	N...H...N	N-H...O=C	N-H...F-C
	P-OH...O=P	O-H...O-H	O-H... π
Distancias de enlace (Å)	H-A \approx x-H	H...A > X-H	H...A \gg X-H
Rango de distancia X...A (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.0-4.0
Rango de distancia H...A (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	2.0-3.0
Rango angular de X-H...A (°)	175-180	130-180	90-180
Covalencia	Pronunciada	Débil	Despreciable
Electrostática	Sigificante	Dominante	Moderada

En el presente estudio, los complejos no tienen las propiedades de los puentes de hidrógeno muy fuertes debido a que no tienen átomos de fósforo, nitrógeno ni flúor. Sin embargo, sí son capaces de formar interacciones de hidrógeno fuertes y débiles.

8.2.2.2 Termodinámica de la inclusión

Los fármacos se acomodaron dentro de la ciclodextrina de tal manera que hubiera la mayor cantidad de interacciones de van der Waals entre los átomos de los fármacos y los de la ciclodextrina. Se modelaron dos estructuras distintas para cada compuesto de inclusión a fin de conocer qué tanto cambian los caracteres termodinámicos al variar la posición del fármaco en la ciclodextrina y observar qué tanto favorece a la estabilidad y a la espontaneidad de cada complejo la formación de puentes de hidrógeno. Las estructuras de los complejos con estequiometría fármaco:CD 1:1 se muestran en la Figura 11 y las de los complejos de estequiometría 2:1 en la Figura 12.

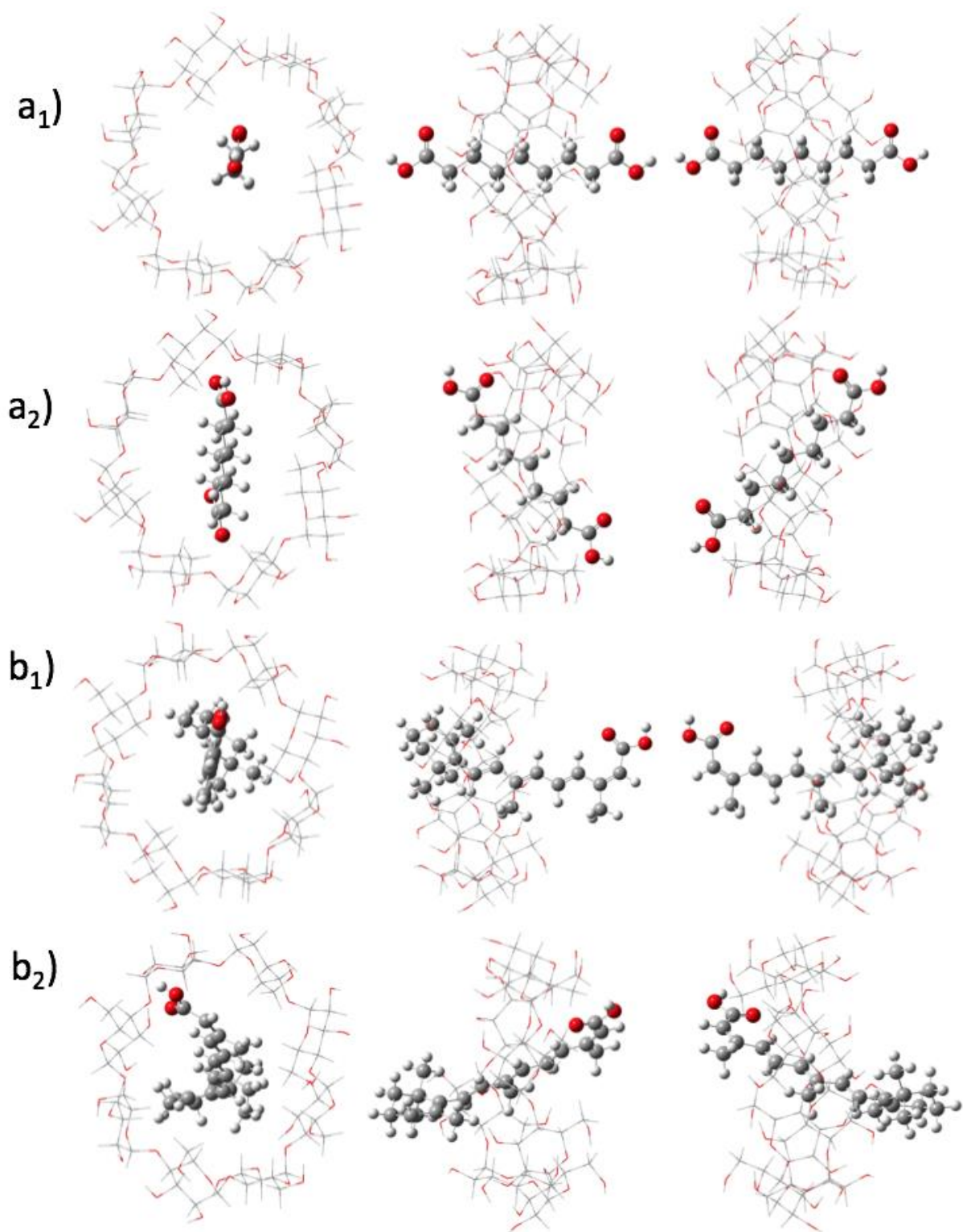


Figura 11. Arreglos diseñados para los complejos de inclusión 1:1

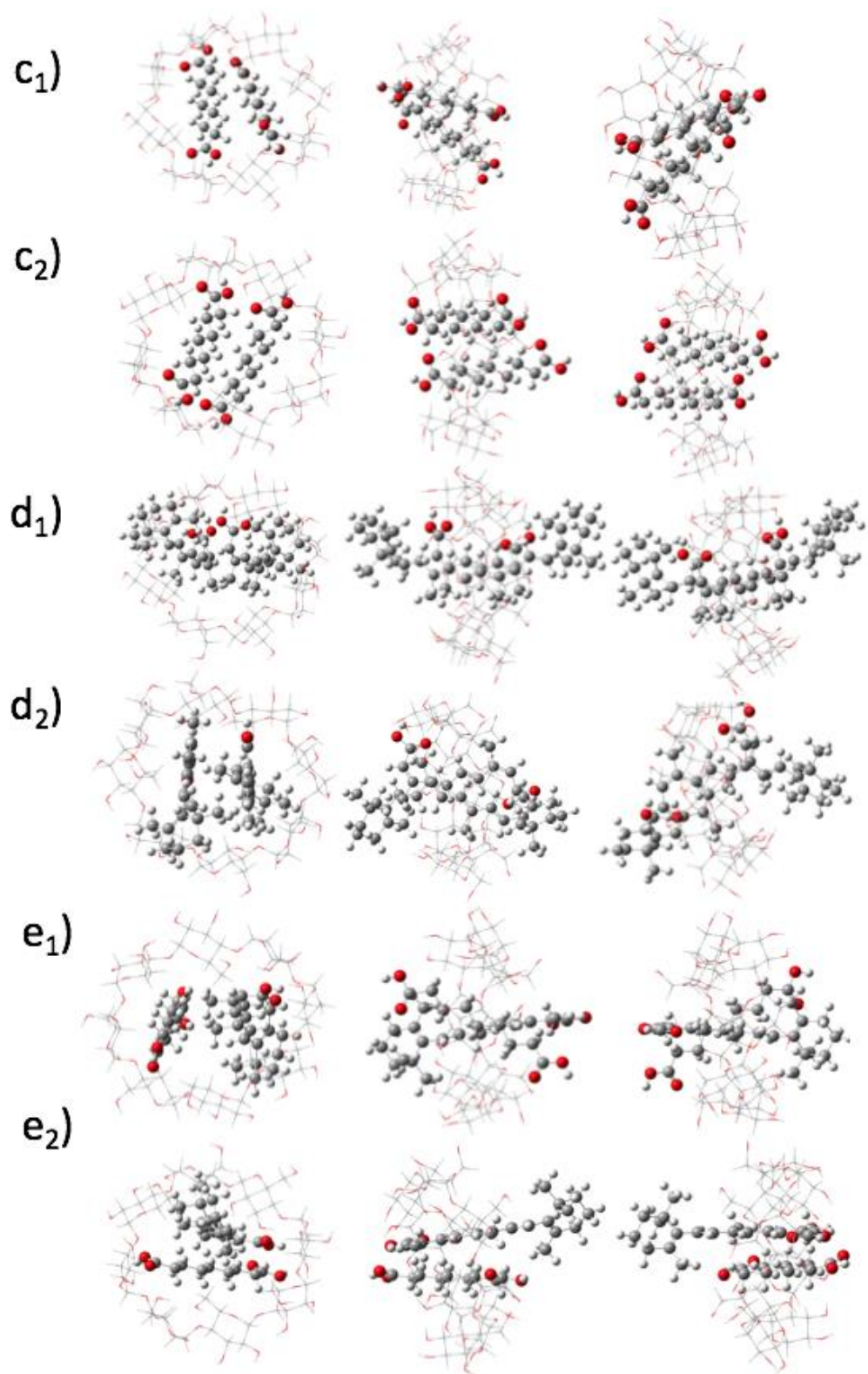


Figura 12. Arreglos diseñados para los complejos de inclusión 2:1

8.2.2.2.1 Termodinámica de la inclusión de los complejos con estequiometría 1:1

Se expone en la Figura 13 las estructuras optimizadas de los diferentes arreglos diseñados para los compuestos con estequiometría 1:1. Todos los sistemas estudiados fueron reportados a condiciones estándar (298 K y 1 atm). En este sentido, la temperatura fue la misma en todos los casos. Por tal razón, para analizar a los modelos únicamente se tomarán en cuenta a la entalpía y la entropía, que son los parámetros que varían en el cálculo de la energía libre de Gibbs:

$$\Delta G_{\text{inc}} = \Delta H_{\text{inc}} - T\Delta S_{\text{inc}}$$

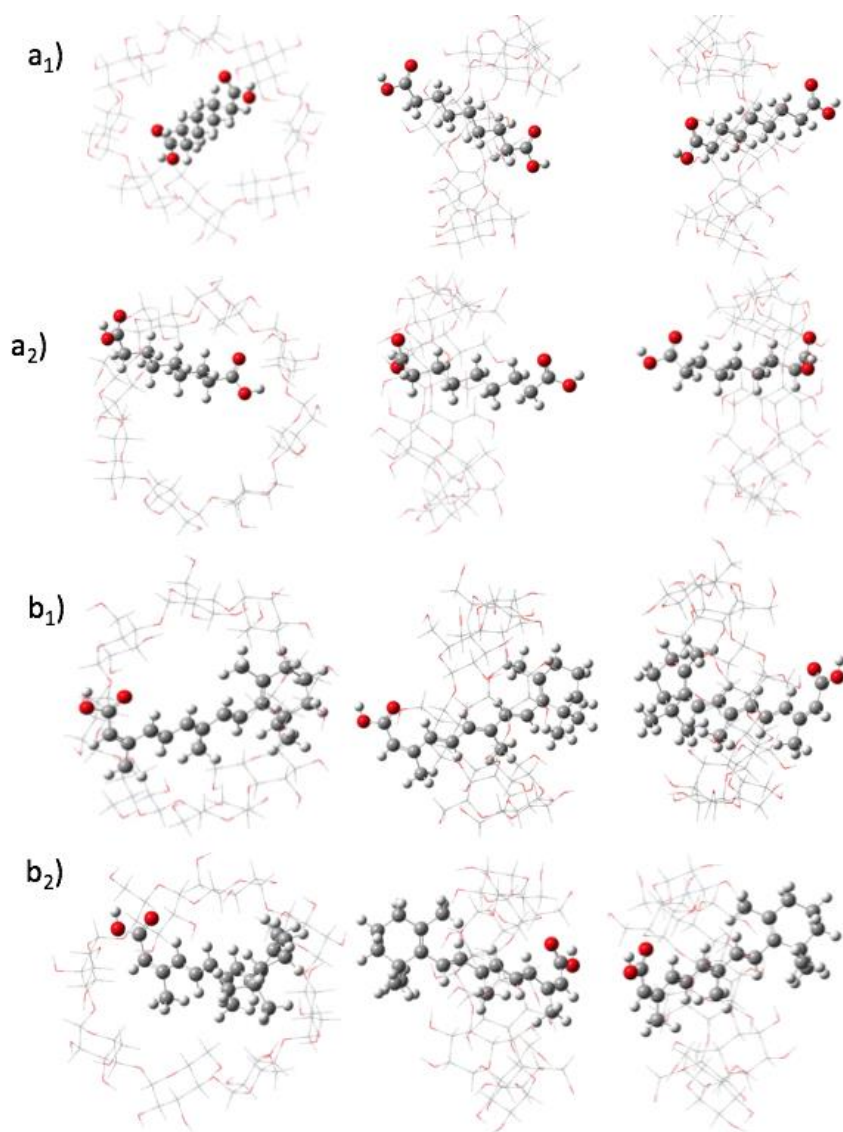


Figura 13. Estructuras de los diferentes arreglos para los complejos 1:1; a₁ y a₂) ácido azelaico/ γ -CD, b₁ y b₂) isotretinoína/ γ -CD

Se aprecia en la Tabla 11 que la formación de todos los modelos propuestos es estable ($K>1$), espontánea ($\Delta G<0$), exotérmica ($\Delta H<0$) y no genera entropía ($\Delta S<0$). Esto demuestra que la fuerza motriz de todos los complejos fueron las interacciones de vdW. Tales interacciones provocan valores negativos de entalpía y entropía⁶.

Tabla 11. Energías libres, entalpías y constantes de inclusión para los complejos con estequiometría 1:1.

Complejo	az/ γ -CD		isot/ γ -CD	
	Modelo	a ₁	a ₂	b ₁
Fase gaseosa				
ΔH_{inc} (kJ/mol)	-98.09	-125.71	-122.25	-105.95
ΔS_{inc} (kJ/molK)	-0.25	-0.26	-0.31	-0.27
ΔG_{inc} (kJ/mol)	-23.1	-46.76	-28.97	-24.48
Fase acuosa				
ΔH_{inc} (kJ/mol)	-87.23	-99.8	-121.26	-109.07
ΔS_{inc} (kJ/molK)	-0.26	-0.25	-0.30	-0.32
ΔG_{inc} (kJ/mol)	-9.56	-25.08	-32.25	-12.87

Inclusión de los complejos 1:1 del ácido azelaico

Como se muestra en la Tabla 11, entre los complejos 1:1 del ácido azelaico y γ -CD, el modelo a₂ fue el más exotérmico. Al analizar la estructura de ambos modelos en la Figura 13, se aprecia que en a₁ hay mayor número de átomos del fármaco adentrados en la ciclodextrina. Lo que indica que hay más interacciones de vdW en este modelo. No obstante, en a₁ no hay interacciones de puentes de hidrógeno entre el fármaco y la ciclodextrina; mientras que en a₂, sí (Figura 14).

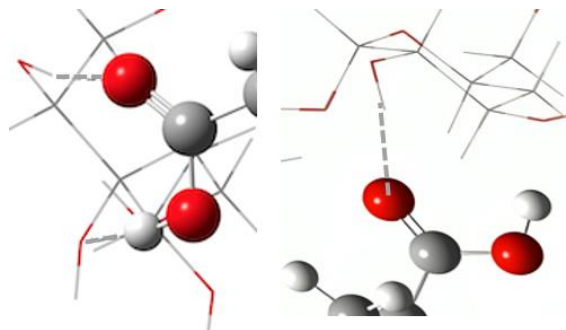


Figura 14. Enlaces de hidrógeno del modelo a₂.

Los puentes de hidrógeno que se forman en a_2 son fuertes, pues sus valores de distancias $H\cdots A$ y de ángulos $X-H\cdots A$ están dentro del rango mostrado en la Tabla 10. Por lo tanto, estas interacciones generan una entalpía más negativa. La entalpía, conforme es más negativa, genera valores más negativos de energía libre de Gibbs. Esto explica porque los complejos tienden a ser más espontáneos cuantos más puentes de hidrógeno presentan.

Para comprender la variación en la entropía de inclusión (ΔS_{inc}), debemos de tener en cuenta que esta se calcula a partir de sumar las contribuciones de las variaciones de entropía electrónica (ΔS_e), vibracional (ΔS_v), rotacional (ΔS_r) y traslacional (ΔS_t) del sistema (ecuación 28).

$$\Delta S_{inc} = \Delta S_e + \Delta S_v + \Delta S_r + \Delta S_t \quad (28)$$

Los valores de las variaciones de las entropías que contribuyen a la entropía total para los complejos 1:1 se muestran en la Tabla 12. La ΔS electrónica fue 0 en todos los casos porque los complejos que estamos trabajando son neutros. La ΔS traslacional depende de la masa y el volumen de los complejos, más no de las interacciones que ocurren entre ellos, por ende, tuvo el mismo valor para los complejos conformados por las mismas moléculas⁶⁶.

Así, para dos complejos con los mismos átomos, solo varía la ΔS_v y la ΔS_r . La ΔS_r es difícil de interpretar para un sistema, pues depende su simetría⁶⁶. La ΔS_v , por otro lado, es más sencilla de interpretar porque depende de las interacciones que hay en el complejo de inclusión.

Para los modelos “a”, en fase gas a_2 tiene una ΔS_v , más negativa porque hay un mayor número de átomos interactuando con la ciclodextrina tanto por interacciones de vdW como de puentes de hidrógeno. Como estas interacciones son estabilizantes, disminuyen los grados de libertad y la frecuencia vibracional⁶⁷. No obstante, en fase acuosa, las frecuencias vibracionales disminuyeron debido a la diferente polaridad del medio. Por ende, la entropía vibracional de a_2 aumentó en esta fase.

Tabla 12. Contribuciones entrópicas de los complejos con estequiometría 1:1.

Complejo	az/ γ -CD		isot/ γ -CD	
Modelo	a ₁	a ₂	b ₁	b ₂
Fase gaseosa				
ΔS electrónica (kJ/molK)	0	0	0	0
ΔS vibracional (kJ/molK)	0.057	0.042	0.012	0.052
ΔS traslacional (kJ/molK)	-0.173	-0.173	-0.177	-0.177
ΔS rotacional (kJ/molK)	-0.138	-0.135	-0.148	-0.148
Fase acuosa				
ΔS electrónica (kJ/molK)	0	0	0	0
ΔS vibracional (kJ/molK)	0.047	0.057	0.027	0.003
ΔS traslacional (kJ/molK)	-0.173	-0.173	-0.177	-0.177
ΔS rotacional (kJ/molK)	-0.136	-0.116	-0.148	-0.148

Inclusión de los complejos 1:1 de isotretinoína

En la Tabla 11 se aprecia que los caracteres termodinámicos para los dos modelos optimizados tienen valores parecidos. Sin embargo, b₁ es más exotérmico en ambas fases. Esto es debido a que en b₁ hay una mayor cantidad de átomos de la isotretinoína interactuando con la ciclodextrina. En la Figura 13 se observa que, en b₁, la ciclodextrina interactúa con la parte cíclica de la isotretinoína; mientras, en b₂, solo con la parte acíclica.

En ninguno de estos modelos existió la presencia de puentes de hidrógeno entre el fármaco y la ciclodextrina. Así, las interacciones de van der Waals fueron las únicas que se presentaron en estos compuestos y es por ello que hay una gran similitud en sus valores de entalpía y de espontaneidad.

Como en b₁ hubo más interacciones estabilizantes que en b₂, la variación en la entropía vibracional fue menor, y, por lo tanto, la entropía vibracional disminuyó. La obtención de valores diferentes ΔS_v en fase acuosa se relacionan con la diferente polaridad que hay en el medio (Tabla 13).

8.2.2.2.2 Termodinámica de la inclusión de los complejos 2:1

La mayoría de los complejos con estequiometría 2:1 son más espontáneos que los de estequiometría 1:1. Casi todos los valores de la energía libre de Gibbs reportados en la Tabla 13 fueron más negativos que los de la Tabla 11. Esto se explica porque, al haber dos compuestos incluidos, existe un mayor número de interacciones fármaco-ciclodextrina que cuando un solo fármaco está dentro en la ciclodextrina.

Tabla 13. Energías libres, entalpías y constantes de inclusión para los complejos 2:1.

Complejo	2az/ γ -CD		2isot/ γ -CD		isaz/ γ -CD	
Modelo	a ₁	a ₂	b ₁	b ₂	c ₁	c ₂
Fase gaseosa						
ΔH_{inc} (kJ/mol)	-206.86	-209.55	-311.42	-268.27	-175.38	-277.06
ΔS_{inc} (kJ/molK)	-0.59	-0.52	-0.61	-0.57	-0.52	-0.53
ΔG_{inc} (kJ/mol)	-31.72	-55.37	-130.14	-99.11	-19.92	-118.69
Fase acuosa						
ΔH_{inc} (kJ/mol)	-189.92	-196.54	-280.21	-263.59	-199.88	-235.32
ΔS_{inc} (kJ/molK)	-0.52	-0.52	-0.64	-0.61	-0.52	-0.55
ΔG_{inc} (kJ/mol)	-33.88	-41.07	-90.28	-82.04	-45.36	-72.00

Inclusión de los complejos 2az/ γ -CD

La Figura 15 muestra a los complejos con dos ácidos azelaicos incluidos en la ciclodextrina. Se aprecia en su estructura optimizada que un cambio en su estereoquímica para formar puentes de hidrógeno con la ciclodextrina.

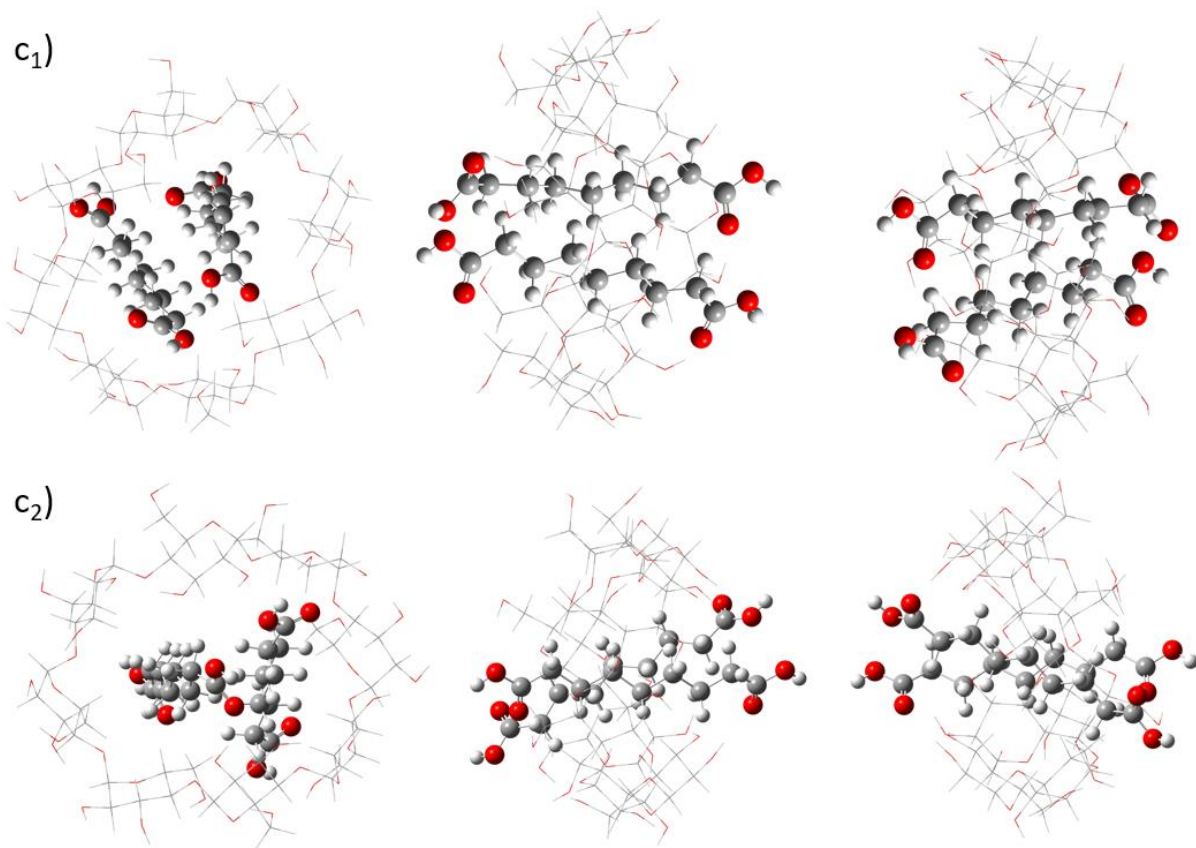


Figura 15. Estructura de los complejos de inclusión 2az/ γ -CD.

Ambos complejos forman la misma cantidad de puentes de hidrógeno fuertes; sin embargo, el compuesto c_2 presentó más de estas interacciones de puentes de hidrógeno débiles (Figura 16). Por tal motivo, fue el modelo más exotérmico.

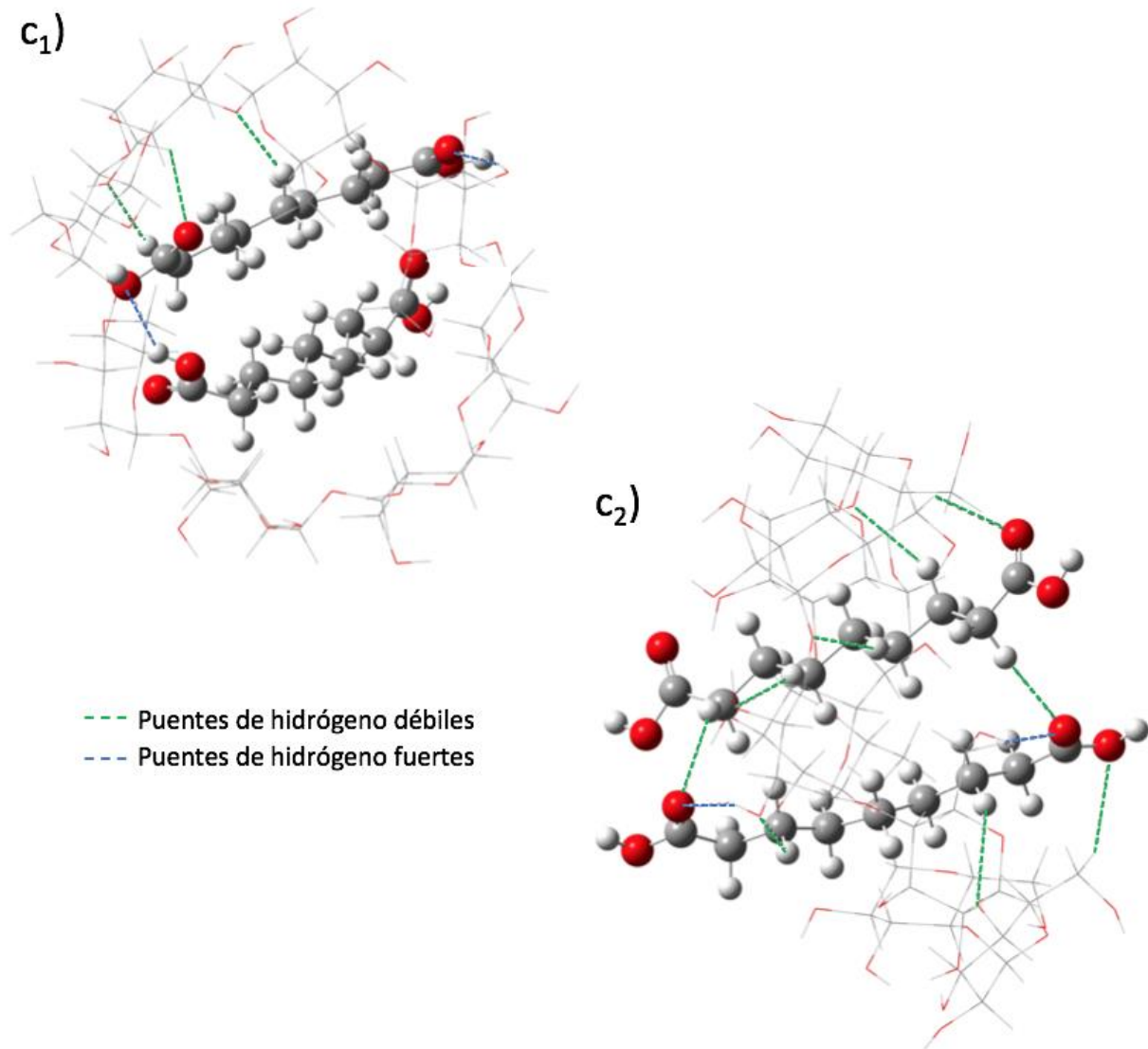


Figura 16. Estructura de los complejos de inclusión 2az/ γ -CD.

La entropía total únicamente dependió de las variaciones de la entropía vibracional (Tabla 14). Estas fueron muy similares para ambos complejos en todas las fases, salvo la ΔS vibracional de c_1 en fase gaseosa, la cual fue considerablemente menos negativa. Esta variación se explica porque hubo una mayor cantidad de átomos de los ácido azelaico adentrados en la ciclodextrina en esta fase. Por ende, hubo más interacciones estabilizantes, que aunque fueron débiles comparados con los puentes de hidrógeno, se presentaron en mayor cantidad.

Tabla 14. Contribuciones a la entropía para los complejos 2:1.

Complejo	a) 2az/ γ -CD		b) 2isot/ γ -CD		c) isaz/ γ -CD	
Modelo	1	2	1	2	1	2
Fase gaseosa						
ΔS electrónica (kJ/molK)	0	0	0	0	0	0
ΔS vibracional (kJ/molK)	0.028	0.099	0.043	0.082	0.111	0.102
ΔS traslacional (kJ/molK)	-0.345	-0.345	-0.3553	-0.3553	-0.3502	-0.3502
ΔS rotacional (kJ/molK)	-0.271	-0.271	-0.296	-0.295	-0.283	-0.283
Fase acuosa						
ΔS electrónica (kJ/molK)	0	0	0	0	0	0
ΔS vibracional (kJ/molK)	0.092	0.095	0.0139	0.0408	0.115	0.0042
ΔS traslacional (kJ/molK)	-0.345	-0.345	-0.3553	-0.3553	-0.3502	-0.3502
ΔS rotacional (kJ/molK)	-0.271	-0.271	-0.296	-0.295	-0.283	-0.283

Inclusión de los complejos 2isot/ γ -CD

Los complejos con dos moléculas de isotretinoína fueron más estables que el resto en que dos fármacos estuvieron incluidos (Tabla 13). Por una parte, esto se debe que la isotretinoína tiene una mayor cantidad de átomos interactuando con la ciclodextrina debido a que tiene un tamaño mayor al ácido azelaico y por otra, a que la isotretinoína cuenta con enlaces conjugados. En la Figura 17 se puede observar la estructura de estos complejos.

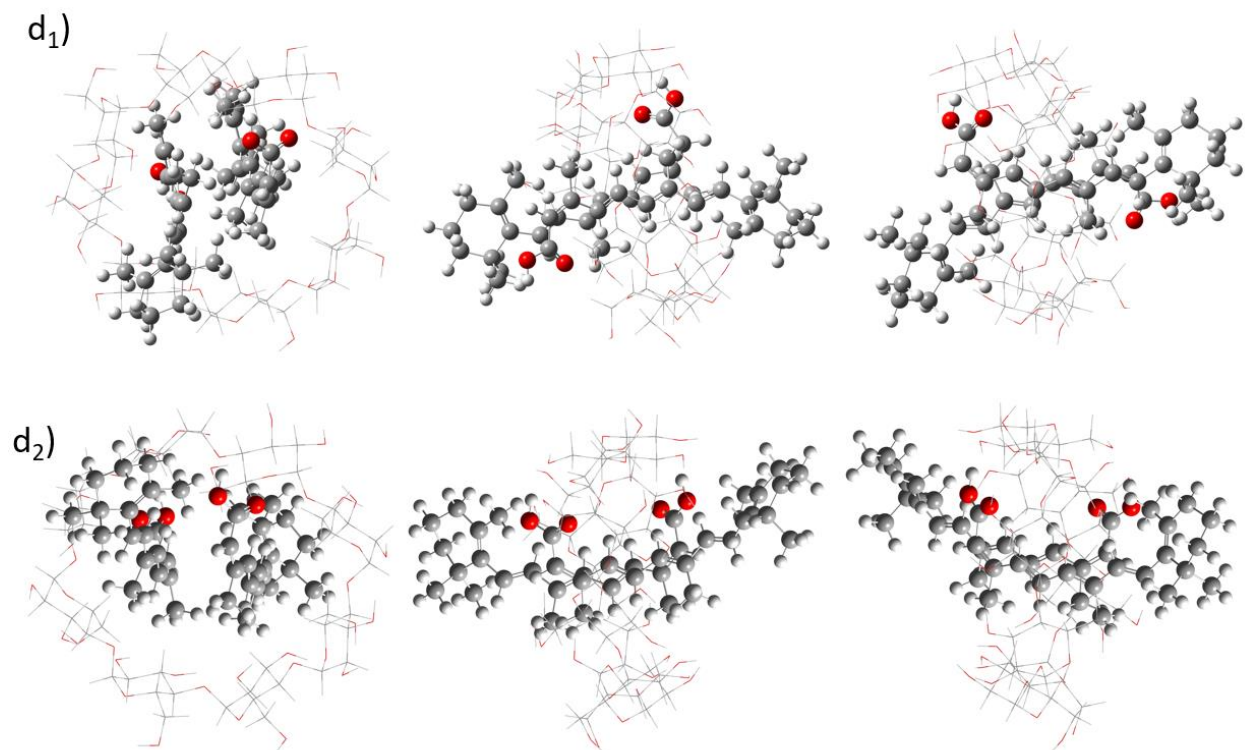


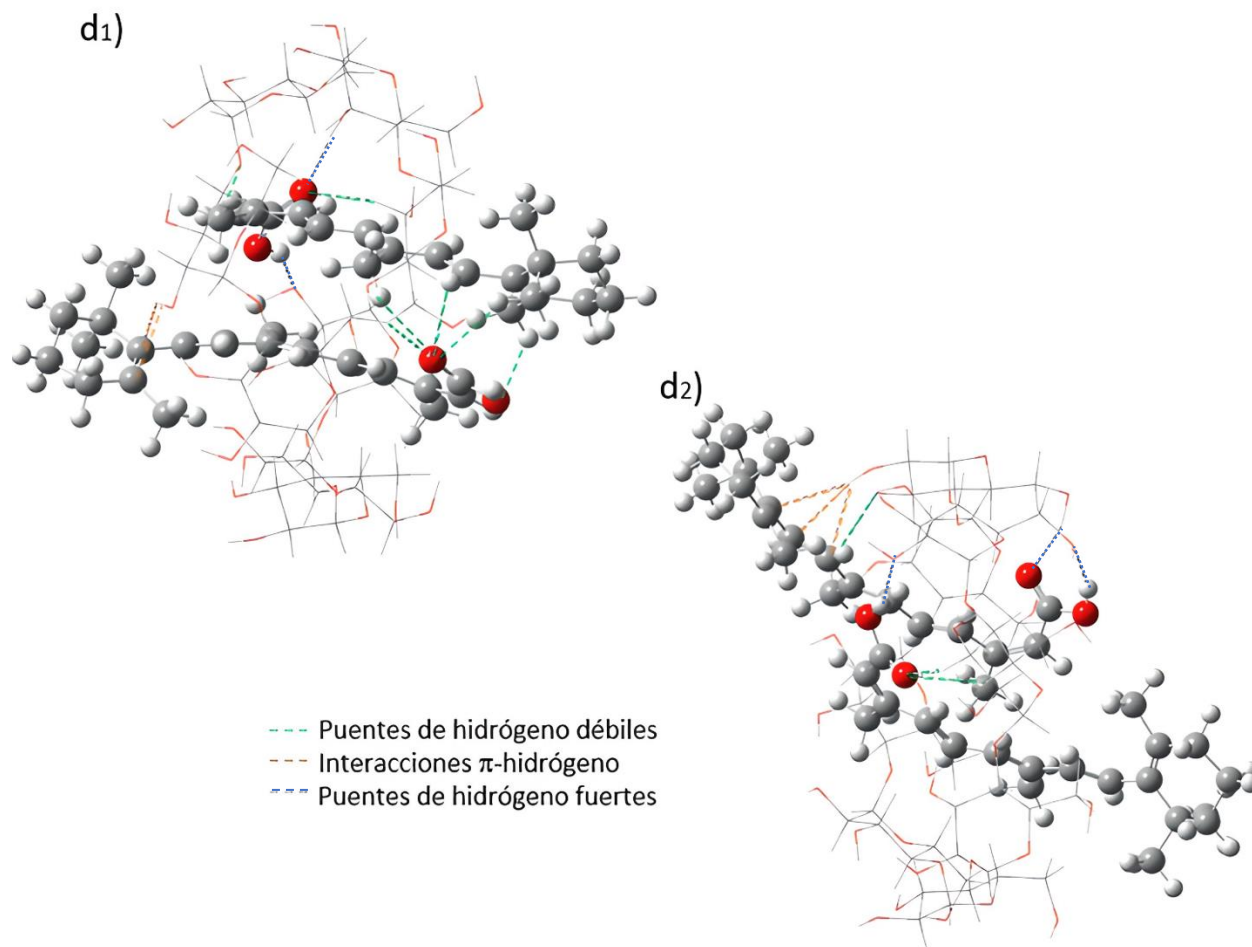
Figura 17. Estructura de los complejos de inclusión 2isot/ γ -CD.

El hecho de que su estructura sea conjugada es motivo para que la isotretinoína pueda formar puentes de hidrógeno débiles entre sus orbitales π y los hidrógenos de los hidroxilos de la ciclodextrina (interacciones π -hidrógeno), que se aprecian en la Figura 18. Entre los dos modelos, d_1 presenta una mayor cantidad de puentes de hidrógeno débiles. En d_1 hay un total de 9 puentes de hidrógeno débiles: 7 del tipo C–H \cdots O y 2 interacciones π -hidrógeno; mientras que en d_2 hay 6: 3 interacciones π -hidrógeno y 3 de C–H \cdots O.

En el arreglo d_1 , además, hay una mayor cantidad de átomos de la isotretinoína interactuando con la ciclodextrina. Debido a esto y al hecho de que d_1 tiene 3 puentes de hidrógeno débiles más que d_2 , se determinó que este arreglo es más estable, pese a que en d_2 hay un puente de hidrógeno fuerte.

Los valores de ΔS_{inc} también fueron más negativos en el complejo d₁ en ambas fases. Esto se atribuye a la mayor cantidad de interacciones que hubo en este complejo, pues como se observa en la Tabla 14, la contribución de ΔS_v fue menos positiva en este arreglo para ambas fases.

Figura 18. Interacciones en los complejos de inclusión 2isot/ γ -CD.



Inclusión de los complejos az/isot/ γ -CD

Las estructuras de los complejos de inclusión 2:1 ternarios se aprecian en la Figura 17. Es posible apreciar en esta figura que la isotretinoína del modelo e₁ tuvo que cambiar su estequiometría para generar un puente de hidrógeno fuerte con la ciclodextrina, como se puede observar en la Figura 19. No obstante, su estabilidad fue considerablemente menor que la del modelo e₂. Esto se atribuye a que el arreglo e₂ presenta 3 puentes de hidrógeno fuertes más y 9 puentes de hidrógeno débiles: un número de puentes de hidrógeno mucho mayor que el de e₁, pues este, además de su puente de hidrógeno fuerte, solo forma 3 puentes de hidrógeno débiles (Figura 20). Esto también justifica que

e₂ tenga valores de ΔS_{inc} más negativos, pues las contribuciones de ΔS_v también fueron menos positivos en este modelo.

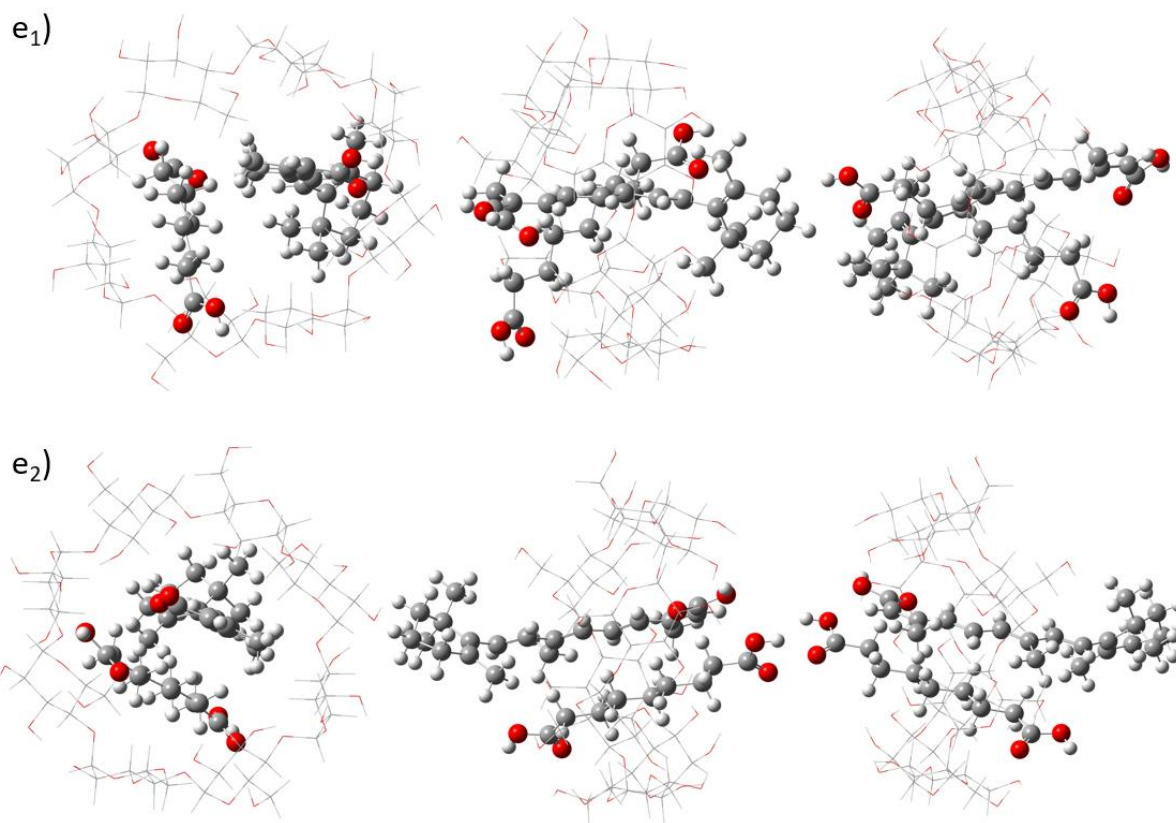
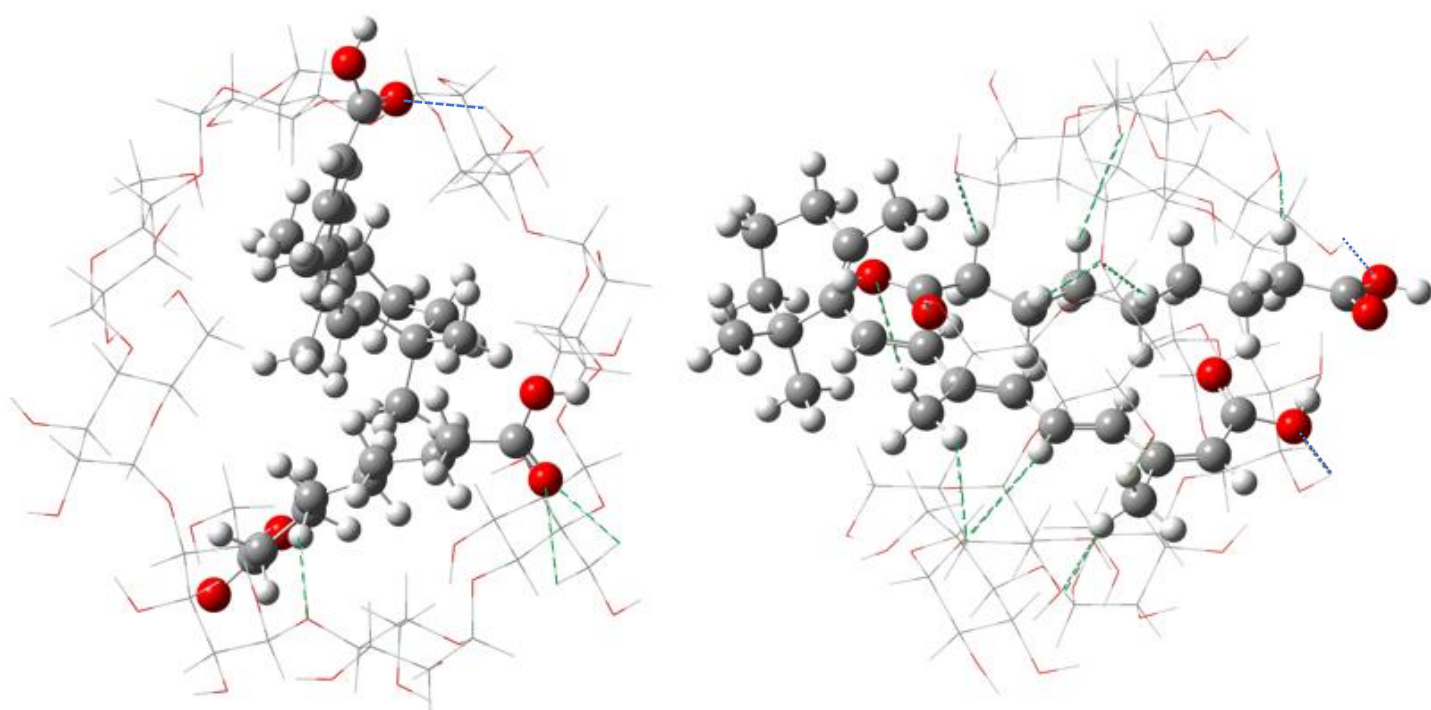


Figura 19. Estructura de los complejos de inclusión az/isot/ γ -CD.



--- Puentes de hidrógeno débiles
--- Puentes de hidrógeno fuertes

Figura 20. Estructura de los complejos de inclusión az/isot/γ-CD.

8.3 Parte 3: determinación de la constante de acidez y el pK_a de los fármacos a estudiar

Para calcular los pK_a s del ácido azelaico y de la isotretinoína, se utilizó el método de los ciclos termodinámicos basado en reacciones ácido-base. Con los pK_a s obtenidos se calcularon las constantes de acidez

8.3.1 Determinación del pK_a del ácido azelaico

Como el ácido azelaico es un diácido, fue necesario realizar dos ciclos termodinámicos: uno para cada pK_a . Para realizar los ciclos, se tomó como referencia al ácido heptanodioico (ácido pimélico) Se usó este compuesto debido a que, al igual que el ácido azelaico, es un diácido con una cadena constituida por un número impar de átomos de carbono (Figura 21).

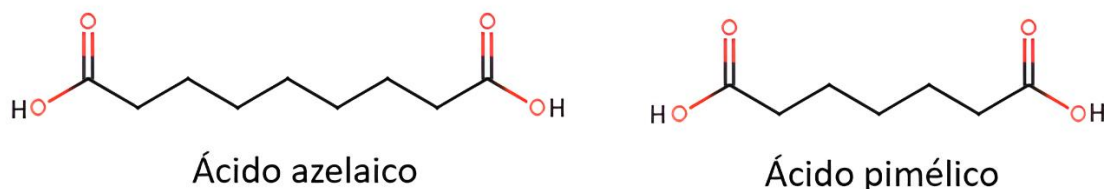


Figura 21. Estructura del ácido azelaico y del ácido pimélico.

Los pK_a s del ácido pimélico son 4.71 y 5.58⁶⁸. Con el primer valor de pK_a se determinó el pK_a del ácido azelaico en su forma desprotonada, usando el ciclo 1 (Figura 22).

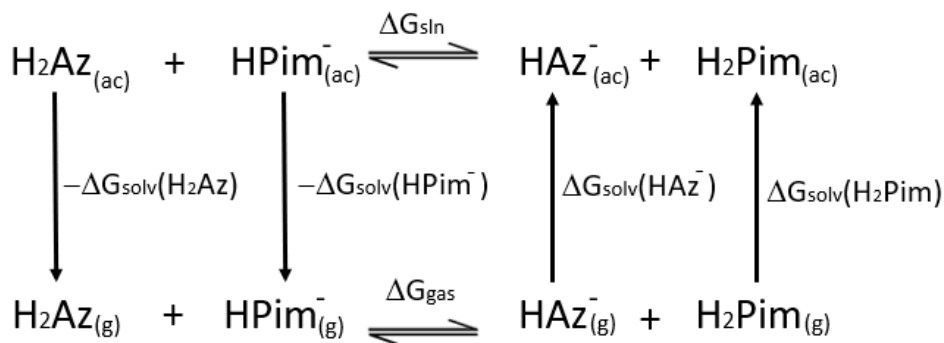


Figura 22. Ciclo termodinámico para calcular el pK_{a1} del ácido azelaico.

$$\Delta G_{\text{sln}} = (3.09 + (-1.66) + (247.52) - (275.15) - (-27.18)) \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta G_{\text{sln}} = 0.98 \text{ kJ/mol}$$

$$pK_{a1}(\text{ácido azelaico}) = \frac{0.98 \text{ kJ/mol}}{(0.008314 \text{ kJ/molK})(298.15 \text{ K})(\ln 10)} + 4.71 = 4.88$$

$$K_{a1} = 10^{-pK_{a1}} = 10^{-4.88}$$

Con el segundo pK_a del ácido pimélico, se obtuvo el pK_a del ácido azelaico en su forma doblemente desprotonada, tomando como base el ciclo termodinámico 2 (Figura 23).

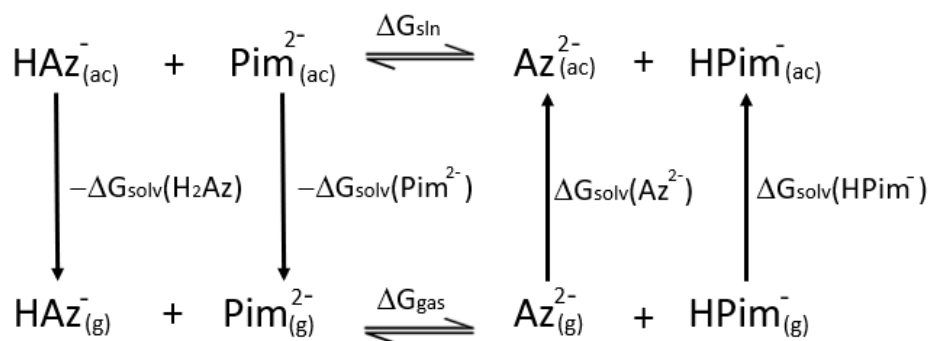


Figura 23. Ciclo termodinámico para calcular el pK_{a2} del ácido azelaico.

$$\Delta G_{sln} = (-47.78 + (-408.08) + (-27.18) - (-1.66) - (-482.51)) \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta G_{sln} = 1.13 \text{ kJ/mol}$$

$$pK_{a2}(\text{ácido azelaico}) = \frac{1.13 \text{ kJ/mol}}{(0.008314 \text{ kJ/molK})(298.15 \text{ K})(\ln 10)} + 5.58 = 5.79$$

$$pK_{a2}(\text{ácido azelaico}) = 5.77$$

$$K_{a2} = 10^{-pK_{a2}} = 10^{-5.77}$$

8.3.2 Determinación del pK_a de la isotretinoína

El pK_a de la isotretinoína se calculó tomando como referencia a la tretinoína (Figura 24) a partir del ciclo termodinámico mostrado en la Figura 25. La tretinoína cuenta con una estructura muy similar a la isotretinoína pues es su isómero *trans*. El pK_a de la tretinoína es de 4.73⁶⁹; utilizando este valor, se calculó que el pK_a de la isotretinoína es de 4.90.

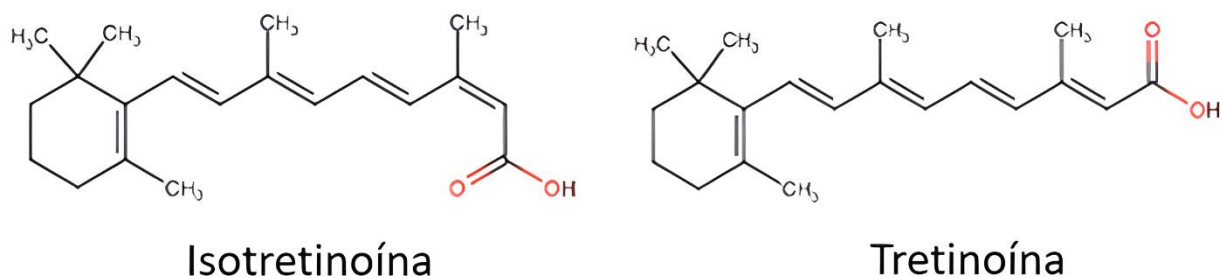


Figura 24. Estructura de la tretinoína y de la isotretinoína

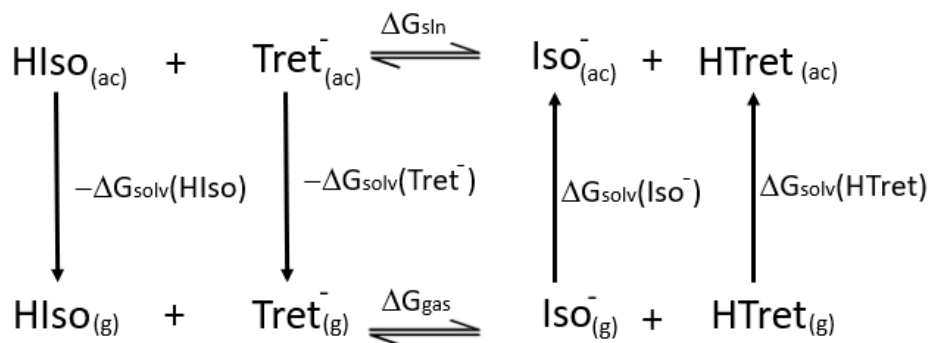


Figura 25. Ciclo termodinámico para calcular el pK_{a1} de la isotretinoína

$$\Delta G_{\text{slin}} = (5.83 + (383.21) + (132.59) - (138.54) - (382.1)) \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta G_{\text{slin}} = 0.99 \text{ kJ/mol}$$

$$pK_a(\text{isotretinoína}) = \frac{0.99 \text{ kJ/mol}}{(0.008314 \text{ kJ/molK})(298.15 \text{ K})(\ln 10)} + 4.76 = 4.90$$

$$K_a = 10^{-pK_a} = 10^{-4.90}$$

8.3.3 pK_a y estabilidad de los complejos

El cálculo de los pK_a s nos sirve para conocer las condiciones de acidez en que la inclusión se daría con mayor rendimiento. Estas suelen ser aquellas en que los fármacos están en su forma neutra. Las especies neutras, por lo regular, tienen una mayor afinidad a la cavidad de la ciclodextrina, pues son más hidrofóbicas que las especies ionizadas^{70,71}.

Por lo tanto, fue preciso conocer en qué pH las especies se encontrarían en su forma neutra. Para esto, se construyó una escala de zonas de predominio (Figura 26). En este diagrama se muestran los pK_a s en que prevalece en mayor proporción cada especie. Se aprecia en él que hay una mayor proporción de las especies en su forma neutra en un valor de $pH < 4.88$, de acuerdo a los valores obtenidos. De esta manera, la inclusión se daría de manera óptima en este rango de pH.

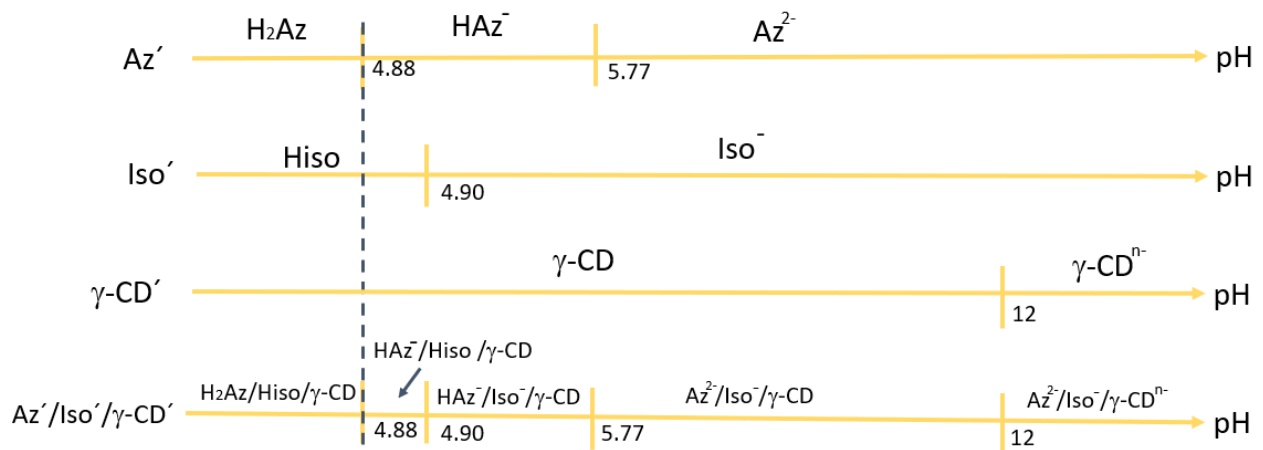


Figura 26. Escala de zonas de predominio (EZP) de las especies generalizadas: Az' , Iso' , $\gamma-CD'$ y $Az'/Iso'/\gamma-CD'$. El rango de pH en que habría la generación de complejos en su forma neutra está detrás de la línea punteada

8.3.4 Comparación de los pK_as calculados con los pK_as reportados en la literatura

Los pK_as obtenidos difieren por menos de la unidad de los reportados en la literatura; algo que está dentro del rango de error que han obtenido otros autores al calcular el pK_a de manera computacional^{11,72}. Así, resulta confiable obtener los pK_as con el método de los ciclos termodinámicos y utilizando este nivel de teoría

Tabla 15. Comparación de los pK_as calculados vs los reportados en la literatura

Ácido azelaico	pK _{a1}	Calculado	4.88
		Reportado	4.53
		Diferencia	0.35
	pK _{a2}	Calculado	5.79
		Reportado	5.33
		Diferencia	0.46
Isotretinoína	pK _a	Calculado	4.90
		Reportado	5.00
		Diferencia	0.10

9. Conclusiones

Fue posible proponer de manera teórica la formación de complejos de inclusión entre una ciclodextrina y dos fármacos con actividad antiacné. La revisión en la literatura demostró que la isotretinoína tópica y el ácido azelaico son buenos candidatos para formar estos complejos debido que tienen un tamaño suficientemente pequeño para ser incluidos y cuentan con una cadena hidrocarbonada y la facilidad para formar puentes de hidrógeno que les permitirían formar complejos estables. Además, su efectividad al tratar el acné destaca entre otros fármacos y sus efectos secundarios son mayormente leves. Se decidió que estos fármacos se incluirían en γ -CD porque esta ciclodextrina tiene dimensiones suficientes para formar complejos con estequiometrías fármaco:ciclodextrina 2:1 con ambos fármacos y su solubilidad en agua es mayor al de las otras ciclodextrinas naturales.

Se eligió al nivel de teoría conformado por el funcional M06-2X y la base 6-311G(d,p) porque la confiabilidad que brinda al trabajar daba con sistemas con las características de los complejos estudiados. La obtención de los caracteres termodinámicos a partir de los cálculos de optimización y de frecuencias armónicas con este nivel de teoría, demuestra que todos los modelos propuestos los complejos de inclusión son exotérmicos, estables, espontáneos y no generan entropía. Asimismo, se encontró que los complejos 2:1 son más estables que los complejos 1:1 y que la inclusión sería más óptima en un rango de pH menor a 4.88.

10. Referencias

- (1) López-Estebarez, J. L.; Herranz-Pinto, P.; Dréno, B. Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné. *Actas Dermosifiliogr.* **2017**, *108*(2), 120–131.
- (2) *Boletín: El Acné Afecta A 8 De Cada 10 Personas*. Fundación Mexicana para la Dermatología, 2014. <https://fmd.org.mx/boletin-el-acne-afecta-a-8-de-cada-10-personas>
- (3) Ulate-Gómez. El acné en los adolescentes. Programa de Atención Integral para la Adolescencia. *BINASSS* **2010**
- (4) Fitzpatrick, T. *Dermatología en Medicina General*. 7a. ed.; Panamericana. 2008.
- (5) Anadolu, R. Y. S. T.; Tarimci, N.; Birol, A.; Erdem, C. Improved efficacy and tolerability of retinoic acid in acne vulgaris: a new topical formulation with cyclodextrin complex. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2004**, *18*(4), 416–421.
- (6) Bilensoy, E. *Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics, and biomedicine*; Wiley. 2011
- (7) Valles-Sanchez, A.; Rosales-Marines, L.; Serrato-Villegas, L.; Farías-Cepeda, L. Métodos y Usos de la Química Computacional. *Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila*. **2014**, *6*(11).
- (8) Mó, O.; Yáñez, M. La química computacional en la nueva frontera. *Arbor* **2011**, *187*(Extra_1), 143–155.
- (9) Cuevas, G.; Cortés, F. *Introducción a la química computacional*. 1a. ed.; Fondo de Cultura Económica. 2003
- (10) Chang, R.; Goldsby, K. A. *Química*. 12a. ed.; McGraw Hill. 2017
- (11) Ho, J.; Coote, M. L.; Franco-Pérez, M.; Gómez-Balderas, R. First-Principles Prediction of the pK_as of Anti-inflammatory Oxamicams. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*(44), 11992–12003.
- (12) Laguna, M. *Histología de la piel*. Kenhub, 2023. <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/histologia-de-la-piel>
- (13) Palomino-Yamamoto, M. Fisiología de la piel. *Rev. Peru. Dermatol.* **2001**, *11*(2).

- (14) *Anatomía de la piel*. Stanford Medicine, s.f. <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomyoftheskin-85-P04436>
- (15) *ACNE GLOSSARY: Typical acne terms explained*. A new you, 2023. <https://www.a-newyou.co.uk/blog/acne-glossary-typical-acne-terms-explained>
- (16) De Bayona, L. S. M. La importancia de los andrógenos en el acné. *MedUNAB*. **2002**, 5(14), 100-120.
- (17) Argote, A.; Mora, Ó. E.; González, L. C.; *et al.* Aspectos fisiopatológicos del acné. *Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cirugía Dermatol.* **2014**, 22. 200-206.
- (18) Gonzaga da Cunha, M.; Daza, Aparecida Machado Filho, C. D.; da Veiga, G. D.; Fonseca, F. The relevance of sebum composition in the etiopathogeny of acne. *Eur. J. Biol. Res.* **2018**, 8(1), 21–25.
- (19) Kraft, J.; Freiman, A. Management of acne. *Can. Med. Assoc. J.* **2011**, 183(7), E430–E435
- (20) Tan, A. U.; Schlosser, B. J.; Paller, A. S. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *Int. J. Women's Dermatol.* **2017**, 4(2), 56–71
- (21) Zheng-Yu, J. *Cyclodextrin chemistry. Preparation and Application*; World Scientific. 2013.
- (22) Valencia-Gil, M. E. *Modelado molecular de las interacciones de Ibuprofeno y Naprofeno con ciclodextrinas en distintos solventes*. Tesis. UNAM, 2023
- (23) *Equilibrio químico*. EcuRed, s.f. https://www.ecured.cu/Equilibrio_qu%C3%ADmico
- (24) *La energía libre de Gibbs y la espontaneidad*. Khan Academy. s.f. <https://es.khanacademy.org/science/ap-chemistry/thermodynamics-ap/gibbs-free-energy-tutorial-ap/a/gibbs-free-energy-and-spontaneity>
- (25) *Entalpía de enlace y entalpía de reacción*. Khan Academy. s.f. <https://es.khanacademy.org/science/ap-chemistry/thermodynamics-ap/enthalpy-tutorial-ap/a/bond-enthalpy-and-enthalpy-of-reaction>

- (26) Didja, A.; Darrouzet, H.; Duchêne, D.; Poelman, M. C. Inclusion of retinoic acid in β -cyclodextrin. *Int. J. Pharm.* **1989**, *54*(2), 175–179.
- (27) *Química computacional*. ICIQ VIRTUAL. s.f. <http://labvirtual.iciq.es/es/quimica-computacional/?pdf=379>
- (28) Figueroa-Nazuno, J.; Rentería-Agualimpia, W.; Bustillo-Hernández, C. *Química computacional*. Instituto Politécnico Nacional. Centro de Investigación en Computación. 2008.
- (29) Ponce-Pérez, L. D. *Investigación de los complejos de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib con Zn (II) en Fase gas y Disolución*. Tesis. UNAM, 2023
- (30) Cerrilo-Moranta, A. *Química Teòrica i Computacional. Càlcul teòric de pKas de derivats de l'àcid benzoic*. Trabajo de grado. Universitat de les Illes Balears, 2015
- (31) Nivón-Ramírez D. *Acoplamiento molecular de inhibidores propuestos a la proteína principal (M^{pro}) del sars-cov-2*. Tesis de Maestría. UNAM, 2022
- (32) Fulton, J. E.; Farzad-Bakshandeh, A.; Bradley, S. Studies on the Mechanism of Action of Topical Benzoyl Peroxide and Vitamin A Acid in Acne Vulgaris. *J. Cutan. Pathol.* **1974**, *1*(5), 191–200,
- (33) Chernyshov, P. V.; Tomas Aragones, L.; Manolache, L.; *et al.* Which acne treatment has the best influence on health-related quality of life? Literature review by the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereology* **2018**, *32*(9), 1410–1419.
- (34) Mavranzouli, I.; Daly, C. H.; Welton, N. J.; *et al.* A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. *Brit. J. Dermatol.* **2022**, *187*(5), 639–649.
- (35) Restrepo, C.; Escobar Valencia, C.; García García, H. I.; *et al.* Instrumentos de evaluación de la calidad de vida en dermatología. *Iatreia*, **2013**, *26*(4), 467–475.

- (36) Zaenglein, A. L.; Pathy, A. L.; Schlosser, B. J.; *et al.* of care for the management of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2016**, 74(5), 945–973.e33.
- (37) Brzezinski, P.; Borowska, K.; Chiriac, A., *et al.* Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol. Ther.* **2017**, 30(4)
- (38) Chien, A. L.; Qi, J.; Rainer, B.; *et al.* Treatment of Acne in Pregnancy. *The Journal of the American Board of Family Medicine.* **2016**, 29(2), 254–262.
- (39) Hernández, H. E.; Yipssy J. *EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA ISOTRETINOÍNA ORAL EN PACIENTES CON ACNÉ VULGAR.* Trabajo de grado. UNPHU, 2021
- (40) Schaefer, C.; Meister, R.; Weber-Schoendorfer, C. Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: An observational study of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2010**, 281, 221–227
- (41) Chen, C.; Jensen, B. K.; Mistry, G.; *et al.* Negligible Systemic Absorption of Topical Isotretinoin Cream: Implications for Teratogenicity. *J. Clin. Pharmacol.* **1997**, 37(4), 279–284.
- (42) Thielitz, A.; Abdel-Naser, M. B.; Fluhr, J. W.; *et al.* Topical retinoids in acne - an evidence-based overview. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **2008**, 6(12), 1023–1031.
- (43) Rigopoulos, D.; Ioannides, D.; Kalogeromitros, D.; *et al.* Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. *Clin. Dermatol.* **2004**, 22(5), 408–411.
- (44) Domínguez, J.; Hojyo, M. T.; Celayo, J. L.; *et al.* Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris. *Int. J. Dermatol.* **1998**, 37(1), 54–55.
- (45) Kaur, N.; Puri, R.; Jain, S. K. Drug-Cyclodextrin-Vesicles Dual Carrier Approach for Skin Targeting of Anti-acne Agent. *AAPS PharmSciTech* **2010**, 11(2), 528–537.
- (46) Lin, H. S.; Leong, W. W.; Yang, J. A.; *et al.* Biopharmaceutics of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) formulated with modified beta-cyclodextrins. *Int. J. Pharm.* **2007**, 341(1-2), 238–245.

- (47) Tashtoush, B. M.; Jacobson, E. L.; Jacobson, M. K. UVA is the major contributor to the photodegradation of tretinoin and isotretinoin: Implications for development of improved pharmaceutical formulations. *Int. J. Pharm.* **2008**, *352*(1-2), 123–128.
- (48) Hashim, P. W.; Chen, T.; Harper, J. C. The Efficacy and Safety of Azelaic Acid 15% Foam in the Treatment of Facial Acne Vulgaris. *J. Drugs Dermatol.* **2018**, *17*(6), 641–645.
- (49) Gollnick, H. P.; Graupe, K.; Zaumseil, R. P. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur. J. Dermatol.* **2001**, *11*(6), 538–544.
- (50) Kosmadaki, M.; Katsambas, A. Topical treatments for acne. *Clin. Dermatol.* **2017**, *35*(2), 173–178.
- (51) Thiboutot, D.; Thieroff-Ekerdt, R.; Graupe, K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2003**, *48*(6), 836–845
- (52) Gupta, A. K. Azelaic Acid. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2004**, *5*(1), 65–66.
- (53) Fluhr, J. W.; Degitz, K. Antibiotika, Azelainsäure und Benzoylperoxid in der topische Aknetherapie [Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy]. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **2010**, *8* Suppl 1, S24–S30.
- (54) Otlewska, A.; Baran, W.; Batycka-Baran, A. Adverse events related to topical drug treatments for acne vulgaris. *Expert Opin. Drug Saf.* **2020**, *19*(4), 513–521.
- (55) Yap, K. L.; Liu, X.; Thenmozhiyal, J. C.; *et al.* C.Characterization of the 13-cis-retinoic acid/cyclodextrin inclusion complexes by phase solubility, photostability, physicochemical and computational analysis. *Eur. J. Pharm sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sci.* **2005**, *25*(1), 49–56.
- (56) Manosroi, J.; Apriyani, M. G.; Foe, K. Enhancement of the release of azelaic acid through the synthetic membranes by inclusion complex formation with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. *Int. J. Pharm.* **2005**, *293*(1-2), 235–240.

- (57) Panyosak, A.; Manosroi, J.; Rojanasakul, Y.; *et al.* Safety assessment of azelaic acid and its derivatives entrapped in nanovesicles. *Hum. Exp. Toxicol.* **2009**, *28*(6-7), 387–392.
- (58) Mazurek, A. H.; Szeleszczuk, Ł. Current Status of Quantum Chemical Studies of Cyclodextrin Host-Guest Complexes. *Molecules (Basel, Switzerland)*. **2022**, *27*(12), 3874.
- (59) Singh, I.; El-Emam, A. A.; Pathak, S. K.; *et al.* Experimental and theoretical DFT (B3LYP, X3LYP, CAM-B3LYP and M06-2X) study on electronic structure, spectral features, hydrogen bonding and solvent effects of 4-methylthiadiazole-5-carboxylic acid. *Mol. Simul.* **2019**, 1–15.
- (60) Walker, M.; Harvey, A. J.; Sen, A.; *et al.* Performance of M06, M06-2X, and M06-HF density functionals for conformationally flexible anionic clusters: M06 functionals perform better than B3LYP for a model system with dispersion and ionic hydrogen-bonding interactions. *J. Phys. Chem.* **2013**, *117*(47), 12590–12600
- (61) Foresman, J.B.; Frisch, A. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. 2a. ed.; Gaussian Inc. 1996
- (62) Madan, R. L. *Chemistry for Degree Students*. S CHAND & Company Limited. 2022
- (63) Rowland, R. S.; Taylor. Intermolecular Nonbonded Contact Distances in Organic Crystal Structures: Comparison with Distances Expected from van der Waals Radii. *J. Phys. Chem.* **1996**, *68*, 441-451
- (64) Rahim, Z.; Barman, B. N. The van der Waals criterion for hydrogen bonding. *Acta Crystallogr. A*. **1978**, *34*(5), 761–764.
- (65) MacLeod, J. M.; Rosei, F. Directed Assembly of Nanostructures. *Comprehensive Nanosci. Technol.* **2011**, 13–68.
- (66) Ochterski, J. W. *Thermochemistry in Gaussian*. Gaussian Inc. 2000
- (67) Du, X.; Li, Y.; Xia, Y. L.; *et al.* Insights into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*(2), 144.
- (68) Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 89a. ed. Taylor & Francis. 2009

- (69) Lapteva, M.; Möller, M.; Gurny, R. Self-assembled polymeric nanocarriers for the targeted delivery of retinoic acid to the hair follicle. *Nanoscale*. **2015**, 7(44), 18651–18662.
- (70) Cedillo-Flores, O. E.; Rodríguez-Laguna, N. R.; Hipólito-Nájera, A. R.; *et al.* Effect of the pH on the thermodynamic stability of inclusion complexes of thymol and carvacrol in β -cyclodextrin in water. *Food Hydrocoll.* **2022**, 124(B)
- (71) Samuelsen, L.; Holm, R.; Lathuile, A. Correlation between the stability constant and pH for β -cyclodextrin complexes. *Int. J. Pharm.* **2019**, 568, 118523.
- (72) Sutton, C. C.; Franks, G. V.; da Silva, G. First principles pKa calculations on carboxylic acids using the SMD solvation model: effect of thermodynamic cycle, model chemistry, and explicit solvent molecules. *J. Phys. Chem. B*. **2012**, 116(39), 11999–12006.



SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"



UASLP
Universidad Autónoma
de San Luis Potosí



FACULTAD DE
**CIENCIAS
QUÍMICAS**



CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES,
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Sociedad Química de México, A. C.

otorga la presente

CONSTANCIA

a

**César Iván Zaragoza González, León Daniel Ponce Pérez, Didier Nivón
Ramírez, Emir Alejandro Galván García, Rodolfo Gómez Balderas**

por su participación con el trabajo en Modalidad **Cartel Profesional** titulado

Estudio teórico de la inclusión de compuestos antiacné en ciclodextrinas

presentado en el marco de las Actividades Académicas del
Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2023,

"La Química de México para el Mundo"

CISQM2023

2 - 6 de octubre de 2023

San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

Dr. David Quintanar Guerrero
Presidente Nacional Electo
Presidente de Congresos
Sociedad Química de México, A.C.

Dra. Alma Gabriela Palestino Escobedo
Directora
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera
Presidenta del Comité Organizador Local CISQM 2023
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Dr. Alfonso Ramón García Márquez
Coordinador del CISQM2023
Tesorero, Comité Ejecutivo Nacional
Sociedad Química de México, A.C.