



Versátil como ninguna, la química clic y su trascendencia en áreas diversas: de la ciencia de materiales a la investigación farmacéutica

Versatile as no other, click chemistry and its relevance in multiple areas: From materials science to pharmaceutical research

Patricia Guadarrama¹, Luis José López-Méndez¹, Neyra Citlali Cabrera-Quiñones¹ y Carlos Alberto Cruz-Hernández¹

Resumen

En el año 2022 se otorgó el premio Nobel de química a Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal y K. Barry Sharpless por sus aportaciones en el desarrollo de la química clic y la química bioortogonal. La trascendencia de este tipo de reacciones radica en que, por su sencillez, selectividad, eficiencia y tolerancia a diferentes medios, incluido el acuoso, ha impactado no sólo en la química sintética de moléculas complejas y materiales, sino también en el área farmacéutica, ya que, aplicando este tipo de reacciones es posible formar conjugados con biomoléculas como proteínas, abriendo la puerta a la exploración y comprensión de diversos procesos biológicos en los organismos vivos para acceder así a terapias dirigidas más eficientes. En el Instituto de Investigaciones en Materiales de la UNAM hemos aplicado esta reacción de manera exitosa para modificar directamente algunas moléculas bioactivas como la curcumina (antioxidante natural), mejorando sus propiedades fisicoquímicas como solubilidad y estabilidad química. Asimismo, aplicando reacciones clic se sintetizaron derivados de β -ciclodextrina como nuevos acarreadores de fármacos, incorporando sustituyentes altamente ramificados llamados dendrones que confieren un adecuado balance hidrofílico/hidrofóbico. Estas modificaciones nos permitieron optimizar su paso a través de las membranas celulares por difusión, y su capacidad para encapsular fármacos hidrofóbicos.

Palabras clave

Química clic, química bioortogonal, acarreadores de fármacos, conjugación, dendronización.

Abstract

In 2022, the Nobel Prize in Chemistry was awarded to Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal, and K. Barry Sharpless for their contributions to the development of click chemistry and bioorthogonal chemistry. The significance of this type of reaction lies in the fact that, due to its simplicity, selectivity, efficiency, and tolerance to different media, including aqueous, it has impacted not only on the synthetic chemistry of complex molecules and materials, but also in the pharmaceutical area, since the application of this type of reaction allows the formation of conjugates with biomolecules such as proteins, opening the door to the exploration and understanding of various biological processes in living organisms to access more efficient targeted therapies. At UNAM's Materials Research Institute, we have successfully applied this reaction to directly modify some bioactive molecules like curcumin (a natural antioxidant), improving their physicochemical properties such as solubility and chemical stability. Also, applying click reactions were synthesized β -cyclodextrin derivatives as new drug carriers, incorporating highly branched substituents called dendrons that confer an adequate hydrophilic/hydrophobic balance. These modifications allowed us to optimize their passage through cell membranes by diffusion and their ability to encapsulate hydrophobic drugs.

Keywords

Click chemistry, bioorthogonal chemistry, drug carriers, conjugation, dendronization.

¹Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM-UNAM).

En contexto

Inventar nuevas reacciones ha sido siempre una pasión de los químicos. Al paso de los años se han logrado sortear diversas limitaciones, buscando las mejores condiciones para acceder a métodos sintéticos cada vez más simples, versátiles y eficientes. Hoy en día podemos elegir el medio de reacción entre una gran variedad de disolventes, podemos modular la temperatura o excluir el aire y la humedad, agregar catalizadores e incluso proteger diferentes grupos funcionales que compiten entre sí. Tal flexibilidad ha resultado en un vasto compendio de transformaciones sintéticas para producir estructuras químicas complejas.

En esa búsqueda, en 2001 Barry Sharpless, inspirado en la naturaleza, introdujo el término “química clic” [1] para referirse a un conjunto de reacciones altamente eficientes y selectivas, reproducibles, tolerantes a diferentes condiciones de reacción, y que permiten obtener productos al aplicar técnicas sencillas de purificación [2].

Una de las reacciones considerada icónicas de la química clic es la cicloadición azida alquino catalizada por cobre (CAACu), que es la versión catalizada de la cicloadición 1,3 dipolar, entre azidas y alquinos descrita por Huisgen en 1967 [3], la cual requería elevadas temperaturas, tiempos largos (12 a 60 horas), y se obtenían mezclas de productos.

La incorporación de cobre (Cu), en presencia de ascorbato de sodio, propuesta por Sharpless para obtener Cu en estado de oxidación I como catalizador, permitió aumentar la velocidad de la reacción en un factor de hasta 107 veces, evitando la mezcla de productos [4].

Pero ¿cuáles son los grupos funcionales azida y alquino, necesarios para que ocurra este tipo de reacción? En la siguiente figura se ilustra de manera general la reacción de cicloadición catalizada por Cu(I) a temperatura ambiente entre un grupo azida (en azul), y un alquino terminal (en rojo), para obtener como resultado la formación de un anillo de triazol.

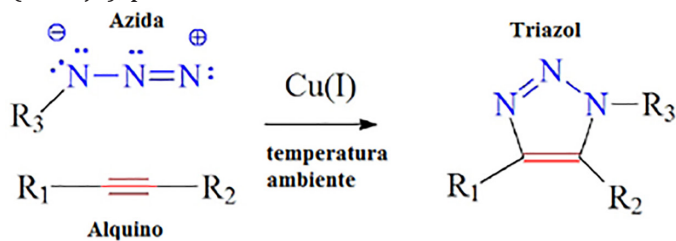


FIGURA 1. Esquema general de reacción clic catalizada por Cu (CAACu).

Por su desempeño, la química clic ha encontrado aplicaciones en prácticamente todas las áreas de la química moderna, así como en la investigación farmacéutica, preclínica y clínica ya que, debido a su tolerancia a condiciones biológicas estándar, ha sido aplicada para el desarrollo de diversos agentes farmacéuticos como anticancerígenos, antibacterianos y antivirales, así como en imagenología biomédica [5].

Especialmente en el área de liberación de fármacos, la química clic ha incidido significativamente ya que puede aplicarse tanto en ensayos en cultivos celulares como en modelos animales, permitiendo modificar proteínas en solución acuosa, e incluso promoviendo el ensamblaje in vivo.

La expansión del uso de la química clic en sistemas vivos, sin interferir en los procesos bioquímicos naturales [6, 7] llevó a Carolyn R. Bertozzi en 2003 a acuñar el término “Química Bioortogonal” para referirse a la aplicación de esta reacción en la exploración y comprensión de diversos procesos biológicos en los organismos vivos [8, 9].

Además de la modificación de proteínas, se han podido estudiar otras biomoléculas tales como carbohidratos, glicanos y lípidos, utilizando la química bioortogonal [10], tomando ventaja de que la maquinaria biosintética normal de la célula puede incorporar muchos análogos de azida y alquino mediante reconocimiento molecular. Estos análogos imitan los destinos de sus contrapartes naturales y pueden usarse para rastrear el metabolismo celular, y mejorar así la orientación de los productos farmacéuticos para terapias dirigidas, por ejemplo, contra el cáncer. La detección, tanto de azidas como alquinos, ocurre mediante la cicloadición CuAAC a sondas debidamente funcionalizadas (haptenos o moléculas fluorescentes).

Por sus aportaciones en el desarrollo de la química clic y la química bioortogonal, Carolyn R. Bertozzi, junto con Morten Meldal y el propio K. Barry Sharpless, fueron galardonados con el premio Nobel de Química 2022 (Figura 2).

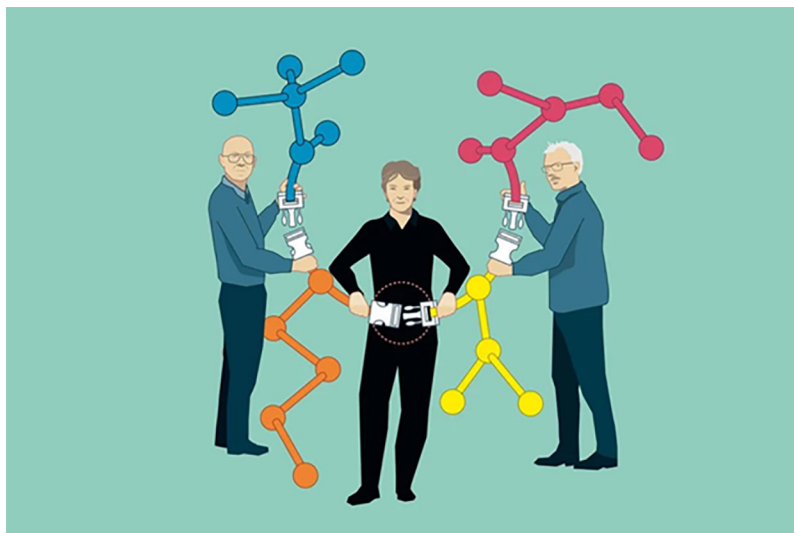


FIGURA 2. Imagen alusiva a los tres galardonados con el Premio Nobel de Química 2022, tomada de ©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences.

Por más de dos décadas se ha reportado el uso de reacciones bioortogonales en el área de liberación de fármacos [11], y además de la reacción CuAAC antes descrita, también es ampliamente utilizada la reacción clic promovida por tensión en la molécula que contiene al grupo alquino (Figura 3) [12, 13]. Y es que, aunque la catálisis por cobre facilita los procesos en condiciones fisiológicas, existen reservas acerca de su posible toxicidad [14].

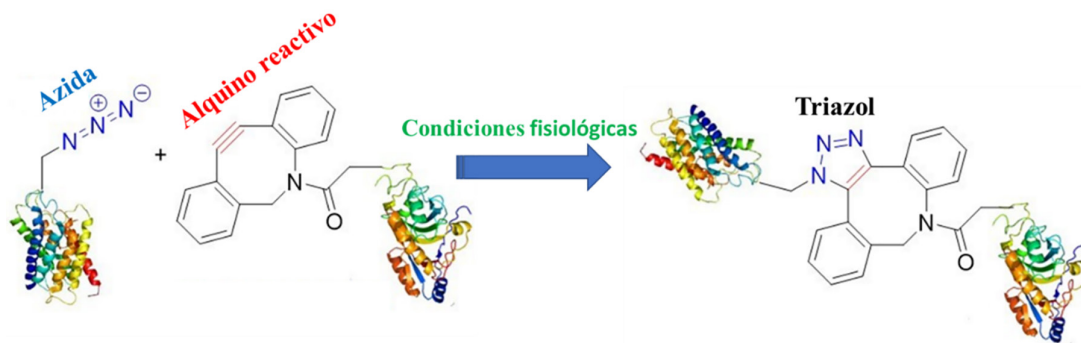


FIGURA 3. Reacción clic bioortogonal libre de cobre, empleando alquinos activados por tensión.

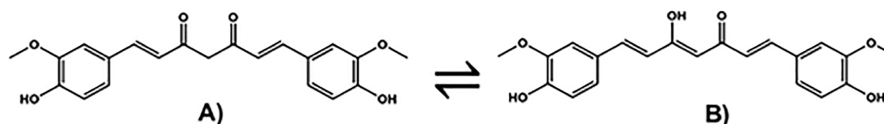
La química clic en la ciencia de materiales

En el Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM) de la UNAM estamos interesados en mejorar las propiedades fisicoquímicas y terapéuticas de diversas moléculas biológicamente activas. ¿Cómo lo hacemos? Es posible modificar propiedades como la solubilidad acuosa de las moléculas, conservando su actividad biológica, mediante reacciones químicas que permitan incorporar grupos funcionales hidrofílicos a su estructura. Otro escenario consiste en encapsular moléculas de interés biológico en plataformas moleculares racionalmente diseñadas para ostentar un carácter anfílico (balance hidrofóbico/hidrofílico). En ambos casos, la aplicación de la química clic ha sido de utilidad para obtener materiales con solubilidad acuosa aumentada, y con ello un desempeño biológico potencialmente mejorado.

Modificación directa de moléculas de interés biológico

Una molécula bioactiva que ha llamado nuestra atención es la curcumina (Figura 4) que exhibe un equilibrio ceto-enol (A y B respectivamente en la figura) como característica estructural. Extraída de *Curcuma longa* (raíz de la familia del jengibre) y cultivada principalmente en la India, la curcumina, con su intenso color amarillo, ha sido utilizada como especia, nombrada como azafrán o curry. Más allá de imprimirle color a la comida, esta molécula ha mostrado propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que podrían contrarrestar el estrés oxidativo, asociado a padecimientos como diabetes, obesidad, hipertensión, enfermedades cardiovasculares [15, 16, 17, 18] e incluso enfermedades virales como la infección por SARS-CoV-2 [19, 20]. La curcumina también ha mostrado una actividad anticancerígena única, induciendo la apoptosis e inhibición de la proliferación de células malignas [21, 22].

FIGURA 4. Estructura de la curcumina. A) estructura ceto, B) estructura enol.



A pesar de su alto potencial terapéutico, la baja solubilidad acuosa y pobre estabilidad química han obstaculizado el uso extensivo de esta molécula [23, 24].

Tomando ventaja de la reacción clic CuAAC, recientemente reportamos una estrategia sintética para fortalecer propiedades como la solubilidad acuosa y la estabilidad de la curcumina, y algunos análogos de interés biológico (Figura 5) [25]. Mediante la reacción clic entre sustituyentes altamente ramificados llamados dendrones, en este caso de poliéster, previamente funcionalizados con grupos azida, y la curcumina y análogos modificados con grupos alquino, logramos obtener conjugados que exhibieron una mejor solubilidad acuosa y estabilidad. Más aún, esta estrategia sintética, que denominamos dendronización, permitió promover la presencia de una sola de las moléculas en equilibrio de la curcumina (la forma ceto), lo cual es relevante ya que es esta estructura la que preserva la actividad antioxidante de esta molécula.

A la luz de la química bioortogonal, bien valdría la pena utilizar estos derivados como posibles "informantes" de algunos procesos metabólicos para comprender mejor los sitios de interacción de este tipo de moléculas con actividad biológica.

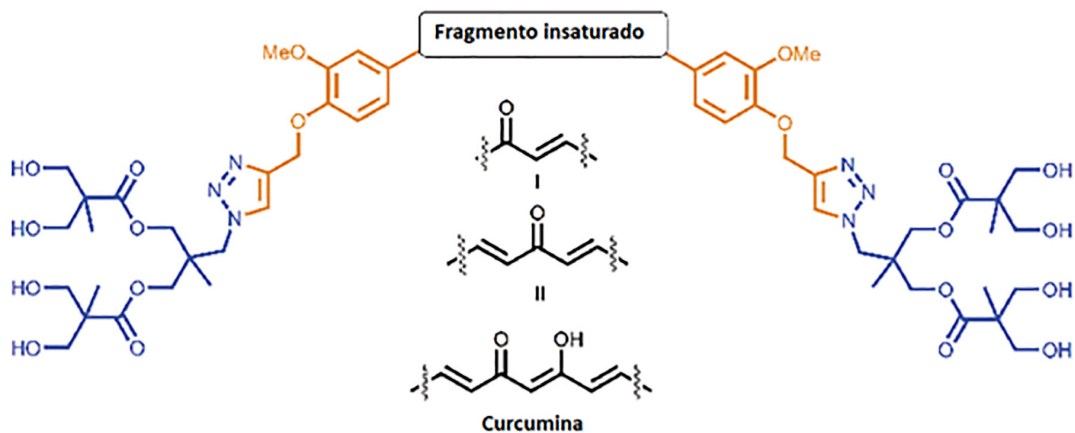


FIGURA 5. Modificación de la curcumina y derivados mediante química clic.

Plataformas moleculares como acarreadores de moléculas bioactivas

Además de la modificación directa, otro método que hemos aplicado en el IIM para optimizar las propiedades fisicoquímicas de moléculas como la curcumina es su encapsulamiento en diferentes plataformas moleculares. Por décadas, las ciclodextrinas [26] han sido exitosamente utilizadas como acarreadores de fármacos [27] o de fitoquímicos como la curcumina [28], mejorando su desempeño terapéutico al formar complejos de inclusión (CI) [29].

Entre las ciclodextrinas, la β -ciclodextrina (β CD) con siete unidades de glucosa en su estructura cíclica, es por mucho la más utilizada y estudiada en la formación de CI con una amplia variedad de moléculas de interés. No obstante que el tamaño de su cavidad es el más versátil, su solubilidad acuosa es perfectible. La selectividad y eficiencia de la química clic nos permitió dendronizar a la β CD en una sola de sus siete posiciones, con dendrones de diferentes pesos moleculares, para mejorar las características de este contenedor molecular al formar CI con curcumina (Figura 6) [30].

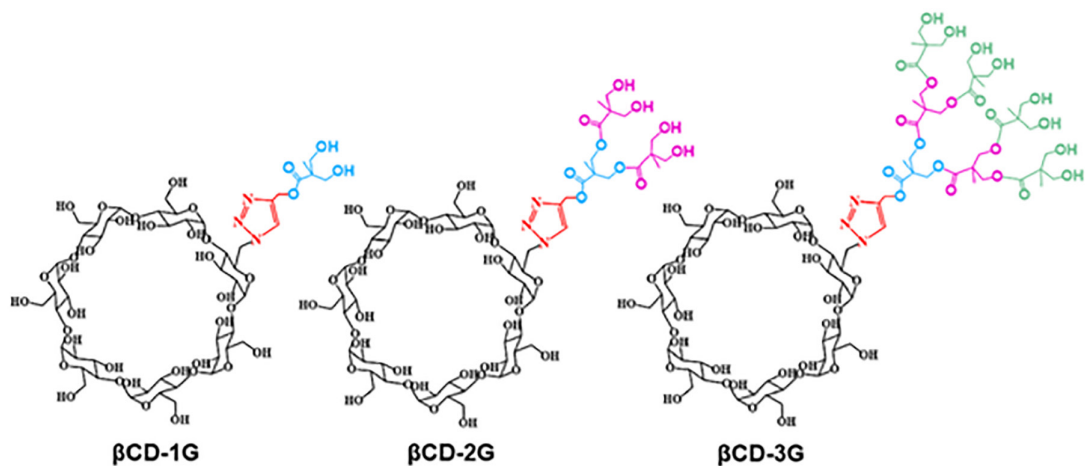


FIGURA 6. Contenedores derivados de β CD mono-dendronizados.

Todos los derivados dendronizados de β CD exhibieron un incremento significativo en solubilidad en diferentes disolventes, incluyendo agua, en comparación con la β CD nativa.

De acuerdo con la cuantificación realizada por espectroscopia UV-visible, la presencia de los dendrones propició que una mayor cantidad de curcumina fuera encapsulada.

Aplicando la misma estrategia, llevamos al límite las capacidades de la química clic al aplicarla para obtener derivados dendronizados de β CD altamente impedidos estéricamente, ya que incorporamos dendrones de poliéster de diferentes pesos moleculares en las siete posiciones de la β CD [31, 32]. El rendimiento fue sorprendentemente bueno (más del 80%) (Figura 7).



FIGURA 7. Sistemas hepta-sustituidos obtenidos mediante química clic.

Estos contenedores moleculares dendronizados fueron utilizados para formar CI con el albendazol (ABZ), un antiparasitario que, al igual que la curcumina, exhibe una pobre solubilidad en medios acuosos. Además de ser más solubles en agua que la β CD nativa, todos los contenedores mostraron una mayor capacidad de complejación del ABZ, la cual se incrementó con el aumento del peso molecular del dendrón. El desempeño de encapsulamiento y el consecuente aumento de solubilidad del ABZ en los CI hacen de estos materiales excelentes candidatos para impactar positivamente en la deseabilidad terapéutica de fármacos como éste y otros altamente hidrofóbicos.

Yendo un paso más adelante, demostramos que los derivados dendronizados de β CD que se muestran en la figura 8 (dos mono-sustituidos y uno hepta-sustituido) se comportan como mediadores de la permeación en un modelo de *T. crassiceps* de cisticercos, mejorando la actividad cisticida del ABZ mediante el mejoramiento del componente de difusión a través de la membrana celular [33].

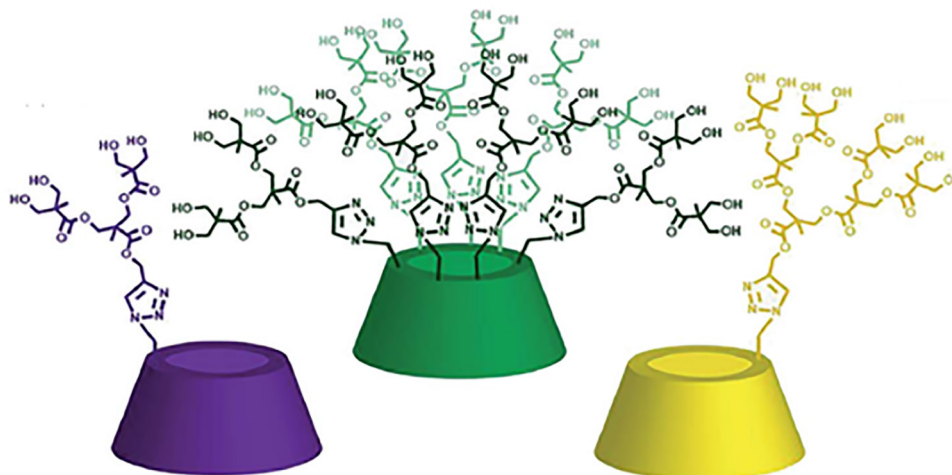


FIGURA 8. Derivados dendronizados de β CD como mediadores de la permeación a través del tegumento de cisticercos.

La β CD también puede ser funcionalizada con unidades poliméricas como el polietilenglicol (PEG) para obtener estructuras que pueden adoptar arquitecturas supramoleculares sofisticadas que confieren a los materiales características únicas tales como respuestas mecánicas mejoradas o capacidad responsiva a estímulos externos (por ejemplo, pH o temperatura). Aplicando la química clic pudimos obtener, de manera sencilla, tres derivados de β CD con cadenas de PEG de diferentes pesos moleculares, diseñados como acarreadores de moléculas bioactivas [34]. Se eligieron tres modelos celulares para estudiar su interacción con interfases biológicas: células vero de tipo fibroblasto, células HeLa para evaluar viabilidad celular, y monocitos humanos que son precursores de macrófagos. De manera interesante, el PEG de menor peso molecular, conjugado a la β CD mediante química clic, fue el que afectó más las líneas celulares en estudio.

En conclusión, la química clic se ha convertido en una herramienta muy poderosa para sintetizar una amplia gama de moléculas y materiales, y este nuevo enfoque mediante la química bioortogonal expande sus horizontes a campos tan trascendentes como el farmacéutico, y todo gracias al conjunto de características que reúne: sencilla, eficiente, selectiva y tolerante a muchos medios, incluido el acuoso.

Referencias

- 1) Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B. (2001). Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 40, 2004–2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5)
- 2) Moses, J. E., Moorhouse, A. D. (2007). The growing applications of click chemistry. *Chem. Soc. Rev.* 36, 1249–1262. <https://doi.org/10.1039/B613014N>
- 3) Huisgen, R., Szeimies, G., Möbius, L. (1967). 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. *Chem. Ber.* 100, 2494–2507.
- 4) Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B. (2002). A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chemie Int. Ed.* 41, 2596–2599. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4)
- 5) Kaur, J., Saxena, M., Rishi, N. (2021). An Overview of Recent Advances in Biomedical Applications of Click Chemistry. *Bioconjugate Chem.* 32, 1455–1471. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.1c00247>
- 6) Li, J., Chen, P. R. (2016). Development and application of bond cleavage reactions in bioorthogonal chemistry. *Nat Chem Biol*, 12:129e37. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2024>
- 7) Spiciarich, D. R., Nolley, R., Maund, S. L., Purcell, S. C., Herschel, J., Iavarone, A. T., Peehl, D. M., Bertozzi, C. R. (2017). Bioorthogonal labeling of human prostate cancer tissue slice cultures for glycoproteomics. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 56 (31), 8992–8997. <https://doi.org/10.1002/anie.201701424>

- 8) Hang, H. C., Yu, Ch., Kato, D. L., Bertozzi, C. R. (2003). A metabolic labeling approach toward proteomic analysis of mucin-type O-linked glycosylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 100 (25), 14846–14851. <https://doi.org/10.1073/pnas.2335201100>
- 9) Sletten, E. M., Bertozzi, C. R. (2011). From Mechanism to Mouse: A Tale of Two Bioorthogonal Reactions. *Accounts of Chemical Research*. 44 (9), 666–676. <https://doi.org/10.1021/ar200148z>
- 10) Bird, R. E., Lemmel, S. A., Yu, X., Zhou, Q. A. (2021). Bioorthogonal Chemistry and Its Applications. *Bioconjugate Chem.*, 32, 12, 2457–2479. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.1c00461>
- 11) Shameer, M., Kondengadan, S. B., Ce, Y., Dongning, L., Zach, F., Binghe, W. (2022). Click chemistry and drug delivery: A bird’s-eye view. *Acta Pharmaceutica Sinica B* Received 21 September 2022; received in revised form 12 October 2022; accepted 12 October 2022. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.10.015>
- 12) Agard, N. J., Prescher, J. A., Bertozzi, C. R. (2004). A strain-promoted [3 + 2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems. *J. Am. Chem. Soc.* 126, 15046–15047. <https://doi.org/10.1021/ja044996f>
- 13) Jewett, J. C., Bertozzi, C. R. (2010). Cu-free click cycloaddition reactions in chemical biology. *Chem. Soc. Rev.* 39, 1272–1279. <https://doi.org/10.1039/B901970G>
- 14) Presolski, S. I, Hong, V., Cho, S. H., Finn, M. G. (2010). Tailored ligand acceleration of the Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction: practical and mechanistic implications. *J. Am. Chem. Soc.* (41), 14570-6. <https://doi.org/10.1021/ja105743g>
- 15) Hewlings, S., Kalman, D. (2017). Curcumin: a review of its effects on human health. *Foods*, 6, 92. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>
- 16) Vafaeipour, Z., Razavi, B. M., Hosseinzadeh, H. (2022). Effects of turmeric (*Curcuma longa*) and its constituent (curcumin) on the metabolic syndrome: An updated review. *J. Integrat. Med.* 20, 193–203. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2022.02.008>
- 17) Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Javed, Z., Khan, K., Raza, S., Gulsunoglu-Konuskan, Z., Daştan, S. D., Sytar, O., Martorell, M., Sharifi-Rad, J., Calina, D. (2022). Therapeutic Applications of Curcumin in Diabetes: A Review and Perspective. *BioMed. Res. Int.* Article ID 1375892, 14 pages. <https://doi.org/10.1155/2022/1375892>
- 18) Bradford, P. G. (2013). Curcumin and obesity. *BioFactors*. 39, 78–87. <https://doi.org/10.1002/biof.1074>
- 19) Soni, V. K., Mehta, A., Ratre, Y. K., Tiwari, A. K., Amit, A., Singh, R. P., Sonkar, S. C., Chaturvedi, N., Shukla, D., Vishvakarma, N. K. (2020). Curcumin, a traditional spice component, can hold the promise against COVID-19? *Eur. J. Pharmacol.* 886, 173551. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173551>
- 20) Bormann, M., Alt, M., Schipper, L., van de Sand, L., Le-Trilling, V. T. K., Rink, L., Heinen, N., Madel, R. J., Otte, M., Wuensch, K., Heilingloh, C. S., Mueller, T., Dittmer, U., Elsner, C., Pfaender, S., Trilling, M., Witzke, O., Krawczyk, A. (2021). Turmeric Root and Its Bioactive Ingredient Curcumin Effectively Neutralize SARS-CoV-2 In Vitro. *Viruses* 13, 1914. <https://doi.org/10.3390/v13101914>

- 21) Kunnumakkara, A. B., Bordoloi, D., Padmavathi, G., Monisha, J., Roy, N. K., Prasad, S., Aggarwal, B. B. (2017). Curcumin, the golden nutraceutical: Multitargeting for multiple chronic diseases. *Br. J. Pharm.* 174, 1325–1348. DOI: 10.1111/bph.13621
- 22) Anand, P., Sundaram, C., Jhurani, S., Kunnumakkara, A. B., Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution. *Cancer Lett.* 267, 133–164. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.03.025>
- 23) Wiggers, H. J., Zaioncz, S., Cheleski, J., Mainardes, R. M., Khalil, N. M. (2017). Curcumin, a Multitarget Phytochemical: Challenges and Perspectives. *Stu. Nat. Prod. Chem.* 53, 243-276. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63930-1.00007-7>
- 24) Martínez-Guerra, J., Palomar-Pardavé, M., Romero-Romo, M., Corona-Avenidaño, S., Rojas-Hernández, A., Ramírez-Silva, M. T. (2019). New insights on the chemical stability of curcumin in aqueous media at different pH: Influence of the experimental conditions. *Int. J. Electrochem. Sci.* 14, 5373–5385. <https://doi.org/10.20964/2019.06.24>
- 25) Cruz-Hernández, C., García-Espinosa, D. A., Guadarrama, P. (2022). Click synthesis of novel dendronized curcumin and analogs. Strengthening of physicochemical properties toward biological applications. *Org. Biomol. Chem.* 20, 2643-2650. <https://doi.org/10.1039/d2ob00284a>
- 26) Crini, G. (2014). Review: A history of cyclodextrins. *Chem. Rev.* 114, 10940–10975. <https://doi.org/10.1021/cr500081p>
- 27) Brewster, M. E., Loftsson, T. (2007). Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv. Drug Delivery Rev.* 59, 645–666. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.012>
- 28) Suvarna, V., Gujar, P., Murahari, M. (2017). Complexation of phytochemicals with cyclodextrin derivatives - An insight. *Biomed. Pharmacother.* 88, 112862-112890. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112862>
- 29) Budhwar, V. (2018). Cyclodextrin complexes: An approach to improve the physicochemical properties of drugs and applications of cyclodextrin complexes. *Asian J. Pharm.* 12, 394–409. DOI: <https://doi.org/10.22377/ajp.v12i02.2367>
- 30) Cabrera-Quiñones, N. C., López-Méndez, L. J., Ramos, E., Rojas-Aguirre, Y., Guadarrama, P. (2022). Mono-Dendronized β -Cyclodextrin Derivatives as Multitasking Containers for Curcumin. Impacting Its Solubility, Loading, and Tautomeric Form. *J. Phys. Chem. B* 2022, 126, 1529–1538. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.1c09811>
- 31) López-Méndez, L. J., González-Méndez, I., Aguayo-Ortiz, R., Dominguez, L., Alcaraz-Estrada, S. L., Rojas-Aguirre, Y., Guadarrama, P. (2018). Synthesis of a poly(ester) dendritic β -cyclodextrin derivative by “click” chemistry: Combining the best of two worlds for complexation enhancement. *Carbohydr. Polym.* 84, 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.12.049>
- 32) López-Méndez, L. J., Cuéllar-Ramírez, E. E., Cabrera-Quiñones, N. C., Rojas-Aguirre, Y., Guadarrama, P. (2020). Convergent click synthesis of macromolecular dendritic β -cyclodextrin derivatives as non-conventional drug carriers: Albendazole as guest model. *Int. J. Biol. Macromol.* 164, 1704–1714. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.018>

- 33) López-Méndez, L. J., Palomares-Alonso, F., González-Hernández, I., Jung-Cook, H., Cabrera-Quiñones, N. C., Guadarrama, P. (2022). β -cyclodextrin dendritic derivatives as permeation mediators to enhance the in vitro albendazole cysticidal activity by the improvement of the diffusion component. *RSC Adv.*, 2022, 12, 23153–23161. <https://doi.org/10.1039/d2ra03314c>
- 34) Rojas-Aguirre, Y., Torres-Mena, M. A., López-Méndez, L. J., Alcaraz-Estrada, S. L., Guadarrama, P., Urucha-Ortíz, J. M. (2019). PEGylated β -cyclodextrins: Click synthesis and in vitro biological insights. *Carbohydr. Polym.* 223, 115113-115122. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115113>