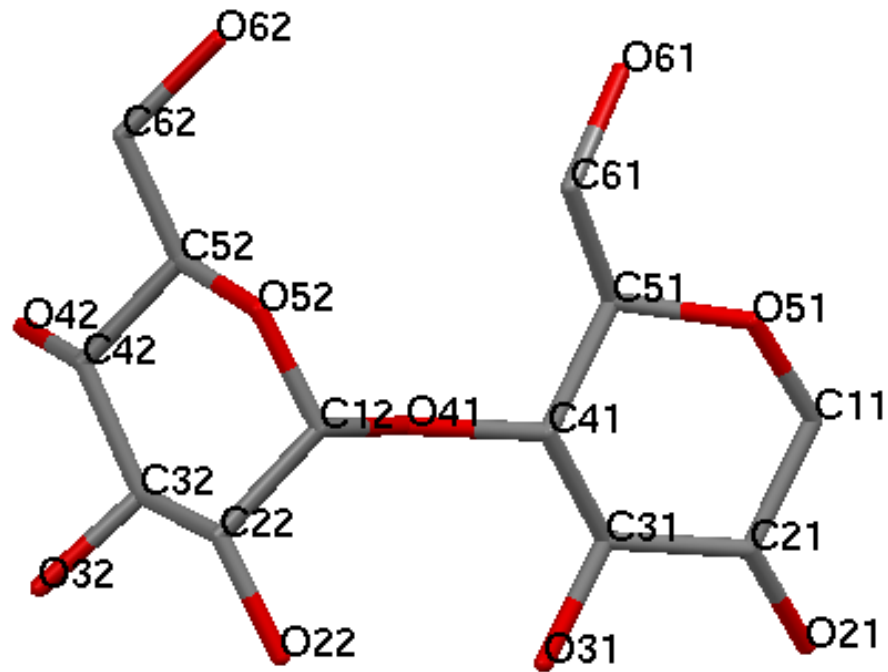


# ΚΥΚΛΟΔΕΞΤΡΙΝΕΣ

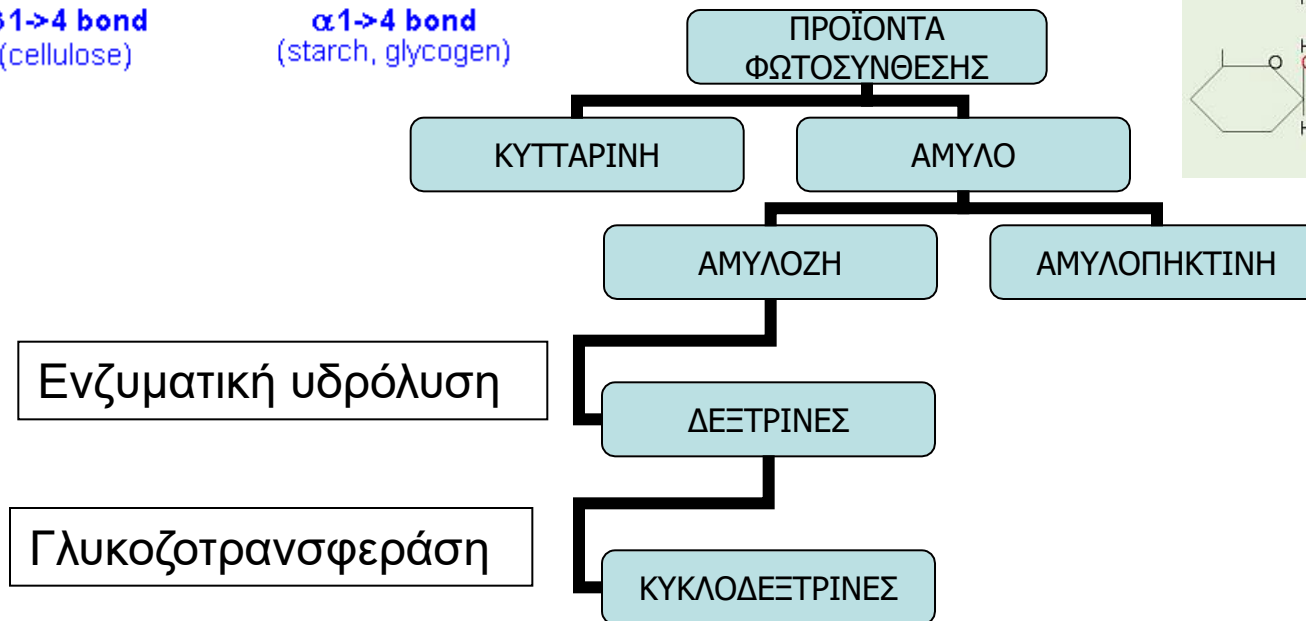
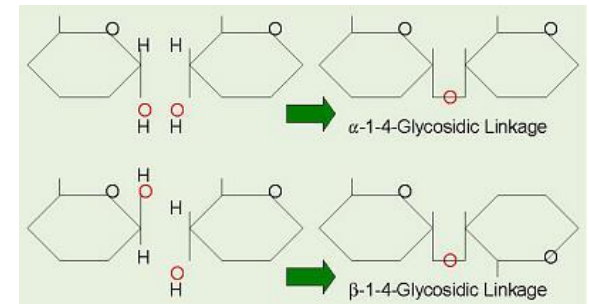
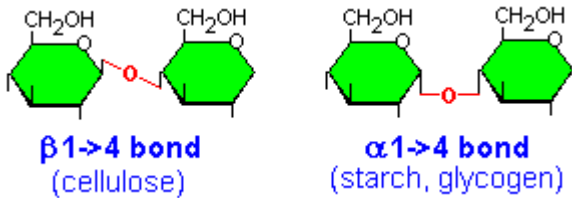
- 1) Είναι ημι-φυσικά προϊόντα, παραγόμενες από ένα ανανεώσιμο φυσικό υλικό, το άμυλο, από μια σχετικά απλή ενζυματική μετατροπή.
- 2) Παράγονται σε χιλιάδες τόνους κάθε χρόνο ποσά από περιβαλλοντικώς φιλικές τεχνολογίες.
- 3) Ως αποτέλεσμα του σημείου 2, οι αρχικά υψηλές τιμές τους έχουν κατέβει σε επίπεδα αποδεκτά για τους περισσότερους βιομηχανικούς σκοπούς.
- 4) Η έγκλειση με τη δημιουργία συμπλόκου επιφέρει σημαντικές τροποποιήσεις των ιδιοτήτων των εγκλεισμένων ουσιών. Αυτή η μοριακή «ενθυλάκωση» (molecular encapsulation) χρησιμοποιείται ήδη ευρέως σε πολλά βιομηχανικά προϊόντα, τεχνολογίες και αναλυτικές μεθόδους.
- 5) Οι κυκλοδεξτρίνες δεν εμφανίζουν καμιά τοξικότητα και μπορούν να καταναλωθούν από τους ανθρώπους ως συστατικά φαρμάκων, τροφίμων ή καλλυντικών (Szejtli, J., "Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry" Chemical Reviews (1998) 98, 1743-1753 ).

# 1,4'-α-γλυκοζιτικός δεσμός



# ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΚΥΚΛΟΔΕΞΤΡΙΝΩΝ

- ❑ Η φωτοσύνθεση παράγει δυο κύρια προϊόντα. Αποδόμηση του αμύλου δίνει τις δεξτρίνες, που χρησιμοποιούνται στις βιομηχανίες τροφίμων, υφασμάτων και χάρτου. Οι δεξτρίνες αποδομούνται με κατάλληλο ένζυμο και υφίσταται ενδομοριακά κυκλοποίηση.
- ❑ Ελεύθερες CDs απομονώνονται με συμπλοκοποίηση με τολουένιο. Οι βιομηχανικά παραγόμενες κυκλοδεξτρίνες είναι 99% καθарές.

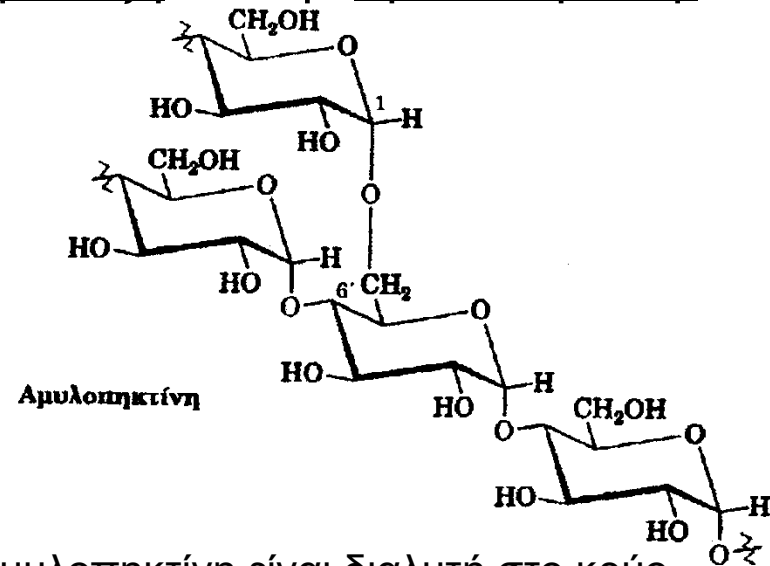
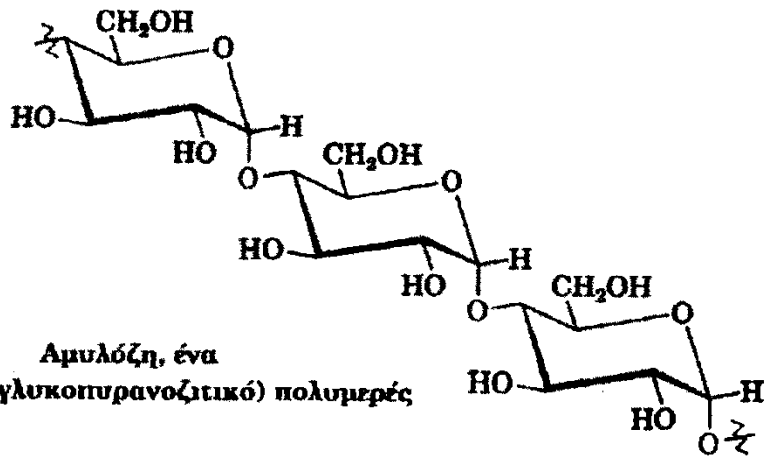


# Η σύνθεση των κυκλοδεξτρινών

Οι κυκλοδεξτρίνες μπορούν να αποκτηθούν από την ενζυματική διάσπαση του αμύλου.

Το άμυλο, είναι ένα πολυμερές της γλυκόζης στο οποίο οι μονοσακχαριτικές μονάδες συνδέονται με 1,4'-α-γλυκοζιτικούς δεσμούς, παρόμοιους με εκείνους της μαλτόζης.

Το άμυλο διαχωρίζεται σε δύο κλάσματα: την αμυλόζη και την αμυλοπηκτίνη.



- Η αμυλόζη είναι αδιάλυτη στο κρύο νερό.
- Η αμυλόζη αποτελεί το 20% περίπου του βάρους του αμύλου.
- Η αμυλόζη αποτελείται από αρκετές εκατοντάδες μόρια γλυκόζης ενωμένα μεταξύ τους με 1,4'-α-γλυκοζιτικούς δεσμούς.

- Η αμυλοπηκτίνη είναι διαλυτή στο κρύο νερό.
- Η αμυλοπηκτίνη αποτελεί το 80% του βάρους του αμύλου.
- Σε αντίθεση με την αμυλόζη που είναι γραμμικό πολυμερές, η αμυλοπηκτίνη περιέχει 1,6'-α-γλυκοζιτικές διακλαδώσεις ανά 25 περίπου μονάδες γλυκόζης.

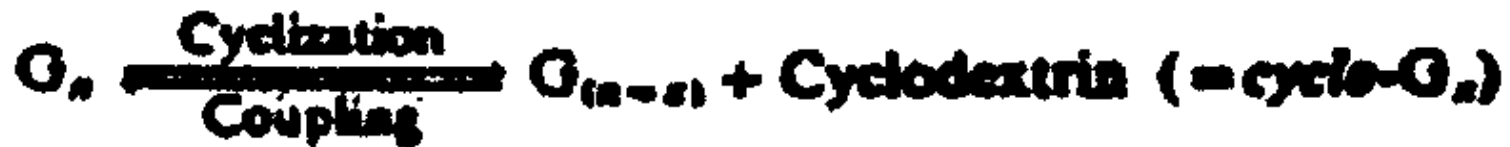
Οι κυκλοδεξτρίνες μπορούν να αποκτηθούν από την ενζυματική διάσπαση του αμύλου (έναν ευθύγραμμο πολυσακχαρίτη που αποτελείται από  $\alpha(1\rightarrow4)$  συνδεδεμένες μονάδες γλυκόζης).

Schmidt, 1998

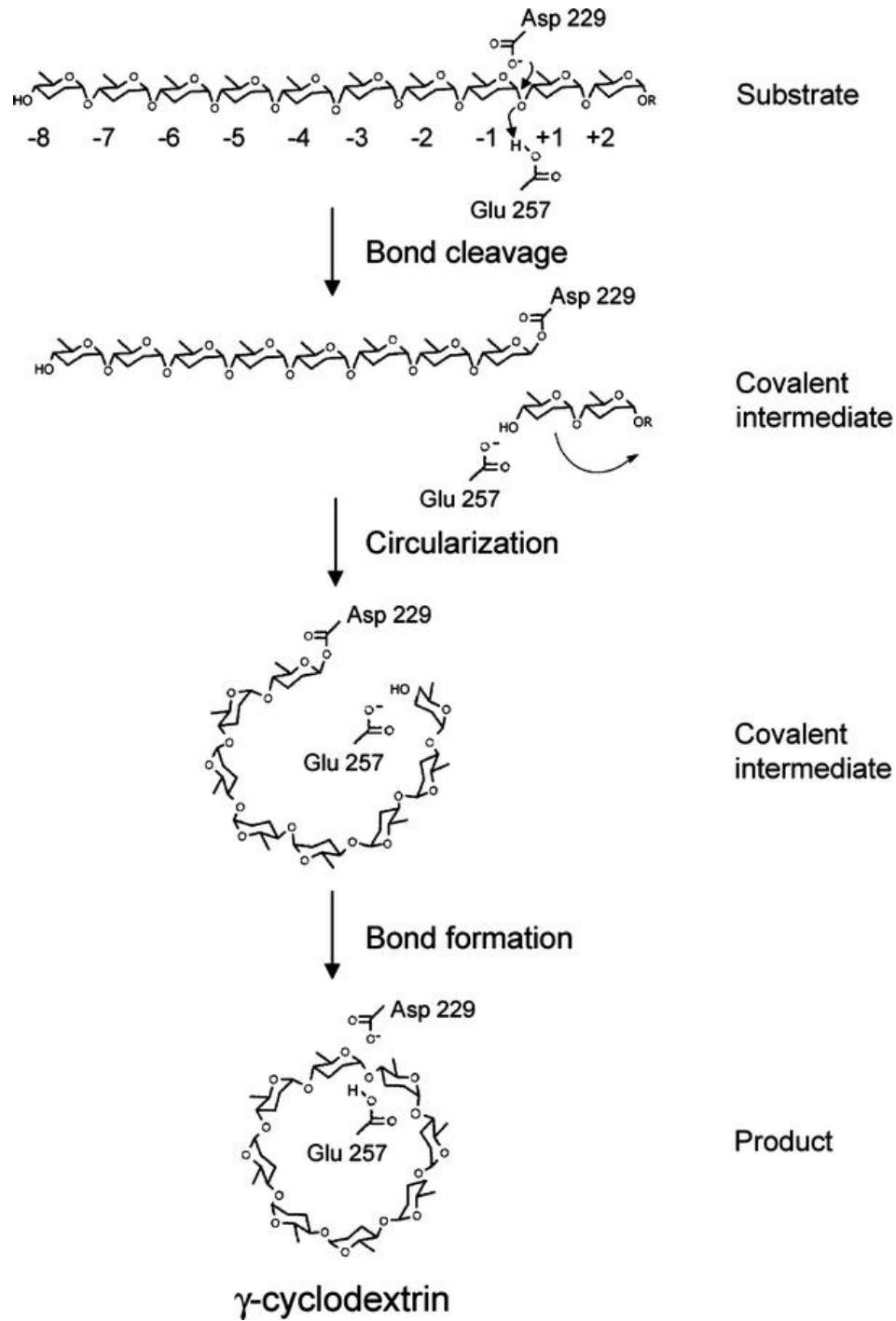
Οι **κυκλοδεξτρινογλυκοζο-τρανσφεράσες** ένας τύπος αμυλάσης, PDB: 3cgt αποσυνδέουν κάποιο μήκος του αμύλου και συνδέουν τα δύο άκρα αυτού δίνοντας ένα κυκλικό μόριο.

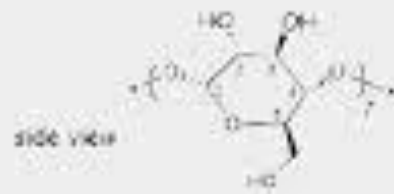
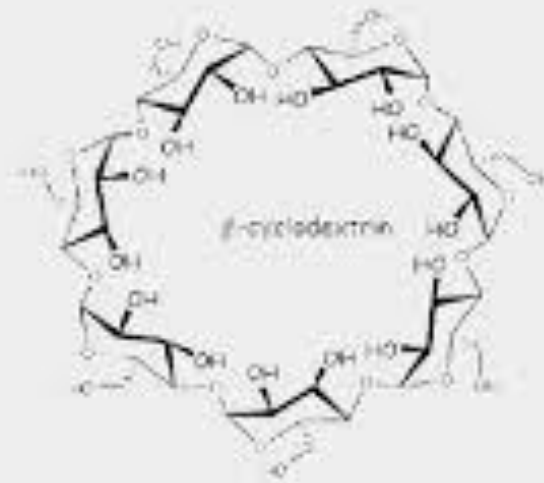
Υπάρχουν βεβαίως πολλοί οργανισμοί που περιέχουν γλυκοζο-τρανσφεράσες, αλλά μόνο τα ένζυμα από τα *Bacillus macerans*, *Bacillus megaterium*, an alkaline bacillus, *krebsiella pneumoniae* MS a1 και *Bacillus stereothermophilus* έχουν εξετασθεί με περισσότερη λεπτομέρεια.

Όλες αυτές οι γλυκοζο-τρανσφεράσες ενεργούν σύμφωνα με το σχέδιο:

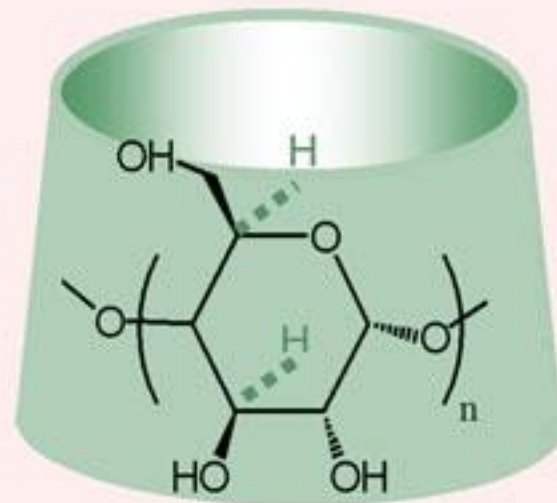


και μπορούν επομένως να χρησιμοποιηθούν για να συνθέσουν ενδιαφέροντες νέους ολίγο και πολυ-σακχαρίτες (G = glucose unit).





number	# of glucose	inside diameter	cavity volume (Å <sup>3</sup> )
$\alpha$	6	5 Å	174
$\beta$	7	6.2 Å	262
$\gamma$	8	7.9 Å	427



Καθώς τα ένζυμα ποτέ δεν αποσυνδέουν πλήρως συγκεκριμένα μήκη οι προκύπτουσες κυκλοδεξτρίνες περιέχουν 6-12 μονάδες γλυκόζης ανά δακτύλιο.

Οι περισσότερο συχνά παρατηρούμενες κυκλοδεξτρίνες είναι οι ***α-, β-, και γ- κυκλοδεξτρίνες*** (με 6,7 ή 8 μονάδες γλυκόζης αντίστοιχα). Οι σχετικές ποσότητες αυτών των τριών ομάδων εξαρτώνται από τον τύπο του ενζύμου που χρησιμοποιείται και μπορεί να επηρεασθεί από την προσθήκη οργανικών ενώσεων. (Wolfram Saenger "Cyclodextrin Inclusion compounds in Research and Industry" Angew. Chem. Int. Ed. Engi. 1980, 19, pp. 344-362)

Η γλυκοζο-τρανσφεράση από το Bacillus No. 38-2 έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα υψηλώς κατάλληλο ένζυμο για τη βιομηχανική παραγωγή της β-κυκλοδεξτρίνης. Το ένζυμο αυτό είναι ενεργό ακόμη και στους 80° C και σε pH 6-10 δηλαδή κάτω από συνθήκες που παρεμποδίζουν τη ζημιά από άλλους μικροοργανισμούς. Το 80% του αμύλου μετατρέπεται κυρίως σε β-CD. Αυτή η μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι δεν υπάρχει ανάγκη να προστεθεί μια οργανική ένωση (που συχνά είναι τοξική) για τη βελτίωση της απόδοσης σε β-CD.



## Η παραγωγή των κυκλοδεξτρινών

- Η CGT-ase (cyclodextrin glucosyl transferase enzyme) παράγεται από ένα μεγάλο αριθμό μικροοργανισμών όπως *Bacillus macerans*, *Klebsiella oxytoca*, *Bacillus circulans* and *Alkalophylic No 38-2* κλπ.
- Η γενετική μηχανική έχει προσφέρει περισσότερο ενεργά ένζυμα και πιθανώς στο μέλλον, κυρίως, αυτά τα ένζυμα θα χρησιμοποιηθούν για τη βιομηχανική παραγωγή της κυκλοδεξτρίνης.

Το πρώτο βήμα στην παραγωγή της CD είναι η ρευστοποίηση (liquefaction) του αμύλου σε ανερχόμενη θερμοκρασία.

Για να μειωθεί το ιξώδες (viscosity) του συμπυκνωμένου (περίπου 30% ξηρό βάρος) διαλύματος αμύλου, πρέπει να υδρολυθεί σε ένα βέλτιστο βαθμό.

Το προ-υδρολυοποιημένο άμυλο δεν πρέπει να περιέχει γλυκόζη ή ολιγοσακχαρίτες διότι μειώνουν σημαντικά την παραγωγή των σχηματιζόμενων κυκλοδεξτρινών.

Μετά την ψύξη σε μια βέλτιστη θερμοκρασία, το CGT-ase ένζυμο προστίθεται στο διάλυμα αμύλου.

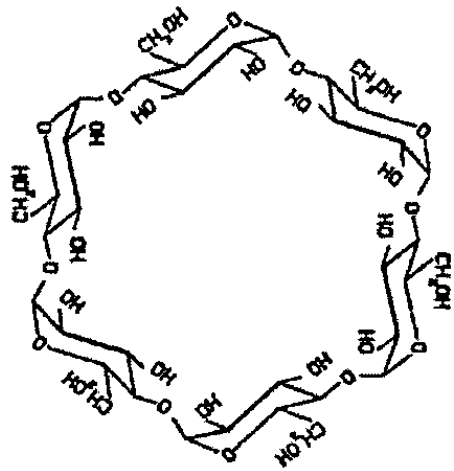
## Η παραγωγή των κυκλοδεξτρινών

Όταν η παραγωγή γίνεται σε στερεά κατάσταση (non-solvent technology), οι  $\alpha$ -, $\beta$ - και  $\gamma$ -κυκλοδεξτρίνες που σχηματίζονται πρέπει να διαχωριστούν από το περίπλοκο μερικώς υδρολυοποιημένο μείγμα. Στην περίπτωση διαλύματος (solvent technology), ένα κατάλληλο περίπλοκο σχηματισμένο αντιδραστήριο προστίθεται στο μείγμα μετατροπής (conversion mixture).

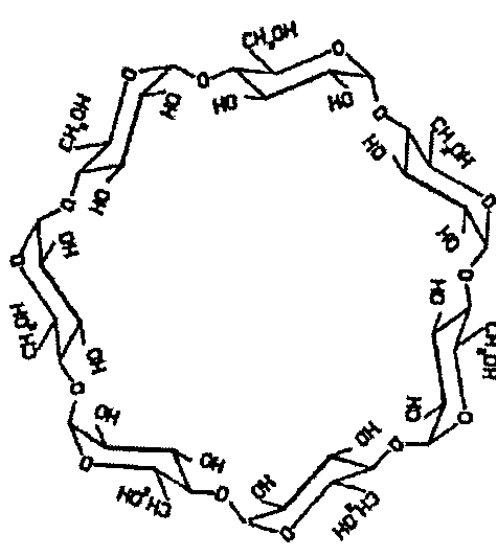
- Προσθήκη τολουένιου: το σχηματιζόμενο toluene /  $\beta$ -CD σύμπλοκο διαχωρίζεται αμέσως και η μετατροπή μετατοπίζεται προς το σχηματισμό της  $\beta$ -CD.
- Προσθήκη 1-decanol στο μείγμα μετατροπής: θα παραχθεί κυρίως  $\alpha$ -CD,
- Προσθήκη cyclohexadecanol: το κύριο προϊόν είναι  $\gamma$ -CD.

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα άλλα περίπλοκα σχηματισμένα αντιδραστήρια. Η επιλογή εξαρτάται από την τιμή, την τοξικότητα αλλά κυρίως από την αποτελεσματικότητα στην απομάκρυνση των διαλυτών από το κρυσταλλικό τελικό προϊόν. Τα αδιάλυτα σύμπλοκα διαχωρίζονται από το μείγμα μετατροπής με φιλτράρισμα. Η απομάκρυνση των διαλυτών από το φιλτραρισμένο και πλυμένο σύμπλοκο γενικά επιτυγχάνεται μετά από έκθεσή του σε νερό με απόσταξη ή εκχύλιση. Το υδατικό διάλυμα που αποκτάται μετά την απομάκρυνση του περίπλοκου διαλύτη, επεξεργάζεται με ενεργοποιημένο άνθρακα και φιλτράρεται. Οι CD έπειτα διαχωρίζονται από αυτό το διάλυμα με κρυστάλλωση και φιλτράρισμα. Η καθαρότητα των βιομηχανικώς παραγόμενων CD ξεπερνά το 99%.

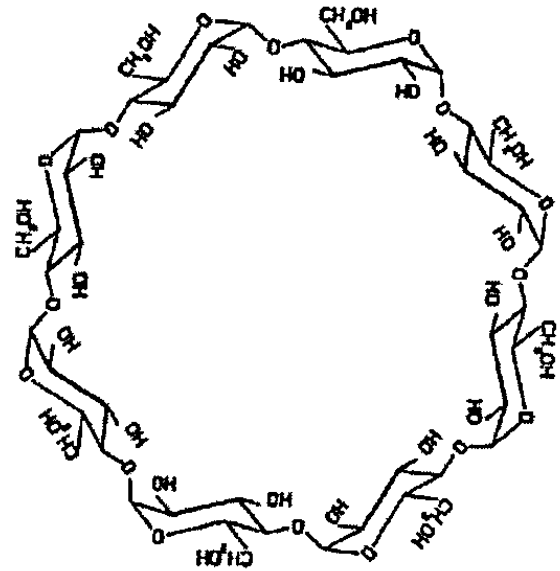
# Η δομή των κυκλοδεξτρινών



αCD

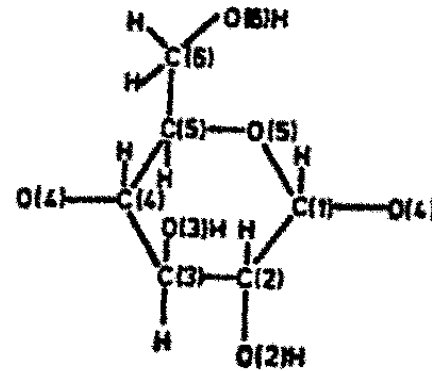
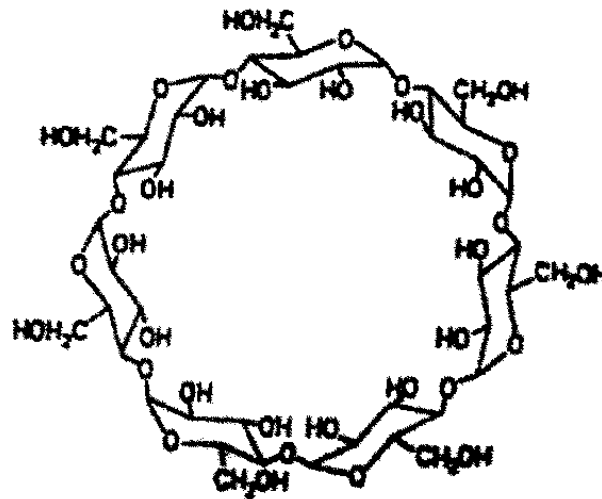


βCD



γCD

β-CD



# ΚΥΚΛΟΔΕΞΤΡΙΝΕΣ

❑ Ονομασία:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CDs

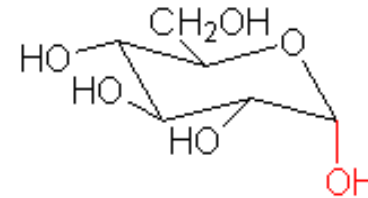
❑ Δομή:

1. Ολιγοσακχαρίτες, 6-8 μονάδες  $\alpha$ -D γλυκοπυρανόζης (διαμόρφωση ανάκλιντρου), συνδεδεμένες με ( $\alpha$ -1,4)-γλυκοζιτικούς δεσμούς
2. Κυκλικά μόρια, σχήμα 'κόλουρος κώνος'.

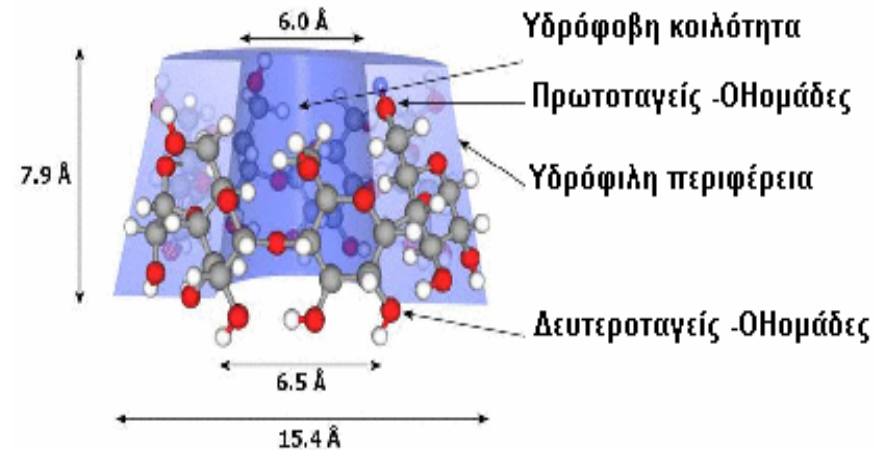
❑ Φυσικοχημικές ιδιότητες:

1. Περιφέρειες (πρωτοταγές και δευτεροταγές ακρο) υδρόφιλες, λόγω παρουσίας (-OH)ομάδων
2. Κοιλότητα υδρόφοβη, λόγω παρουσίας αιθερικών ατόμων O
3. Διαστάσεις
4. Μη τοξικά μόρια

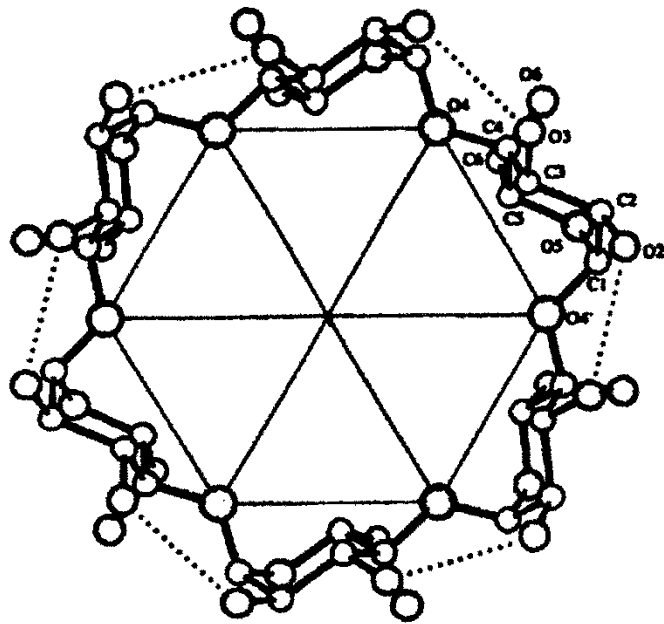
➔ **Ιδανικά μόρια ξενιστές**



Η διαμόρφωση ανακλίντρου της  $\alpha$ -D-γλυκοπυρανόζης



Το χαρακτηριστικό σχήμα του κολουρος κώνου των κυκλοδεξτρινών

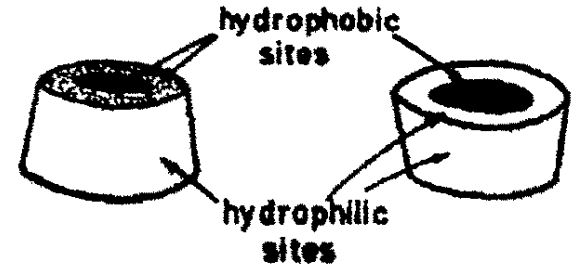
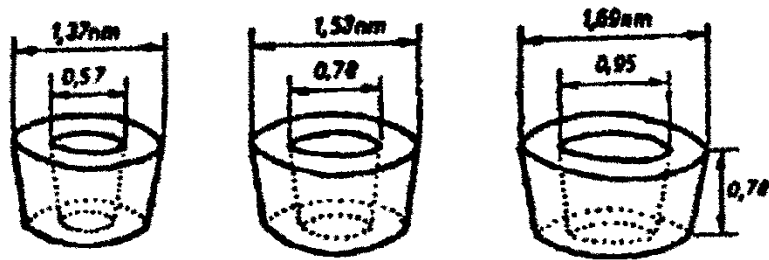


Δομή της  $\alpha$ -CD. Το εξάγωνο συγκροτείται από τα 6 γλυκοζιτικά άτομα οξυγόνου. Οι διακεκομμένες γραμμές δείχνουν πιθανούς δεσμούς υδρογόνου ανάμεσα στο O-2H και O-3H των γειτονικών μονάδων γλυκόζης

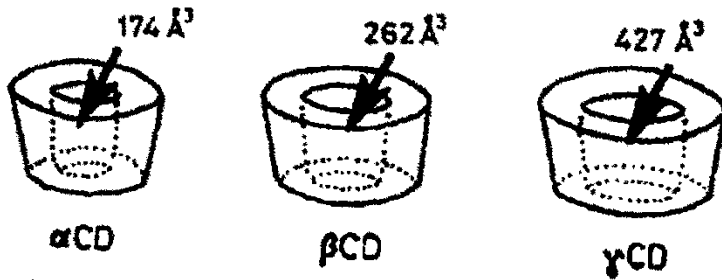
Οι δομές των φυσικών κυκλοδεξτρινών είναι άκαμπτες εξαιτίας των ενδομοριακών υδρογονικών δεσμών ανάμεσα στο O2 και το O3 των γειτονικών μονάδων γλυκόζης. Η κοιλότητα της κυκλοδεξτρίνης έχει υδροφοβικό χαρακτήρα διότι το εσωτερικό τοίχωμα της κοιλότητας συντίθεται από πολλά άτομα υδρογόνου από τον C3H και το C5H μεθινικών ομάδων και το C6H2 μεθυλενικών ομάδων. (Harata Kazuaki, Chem. Rev. 1998, 98, 1803-1827 )

Το άνοιγμα της κοιλότητας της μακροκυκλικής δομής καθορίζεται από ένα πολύγωνο που συντίθεται από τα γλυκοζιτικά O4 άτομα. Η μέση ακτίνα των O-4 πολυγώνων, που είναι οι μέσες τιμές των αποστάσεων από το κέντρο των πολυγώνων σε κάθε O-4, είναι 4,3 , 5,0 και 5,9 Å στην α-CD, β-CD και γ-CD αντίστοιχα, ενώ τα πλευρικά μήκη κυμαίνονται στο εύρος των 4,2-4,6 Å.

Ως συνέπεια της  ${}^4\text{C}^1$  διαμόρφωσης των μονάδων γλυκοπυρανόζης, όλες οι δευτεροταγείς ομάδες του υδροξυλίου βρίσκονται στο ένα των δύο άκρων του δακτυλίου, ενώ όλες οι πρωτοταγείς τοποθετούνται στο άλλο άκρο. Ο δακτύλιος, στην πραγματικότητα, είναι ένας κύλινδρος ή καλύτερα ένας κωνικός κύλινδρος, που συχνά χαρακτηρίζεται ως ντόνατ (doughnut) ή στεφανο-διαμορφωμένο κώλουρο κώνο (wreath-shaped truncated cone). Η κοιλότητα επενδύεται εσωτερικά από τα άτομα υδρογόνου και τις γέφυρες γλυκοζιτικού οξυγόνου, αντίστοιχα. Τα μη συζευγμένα ηλεκτρονικά ζεύγη των γεφυρών του γλυκοζιτικού οξυγόνου κατευθύνονται προς το εσωτερικό της κοιλότητας παράγοντας υψηλή ηλεκτρονική πυκνότητα εκεί και προσδίδοντας σε αυτή κάποια χαρακτηριστικά βάσης του Lewis.



**CAVITY VOLUME:**



$\alpha\text{CD}$

$\beta\text{CD}$

$\gamma\text{CD}$

in one mol:

104 ml

157 ml

256 ml

in one g:

0,10 ml

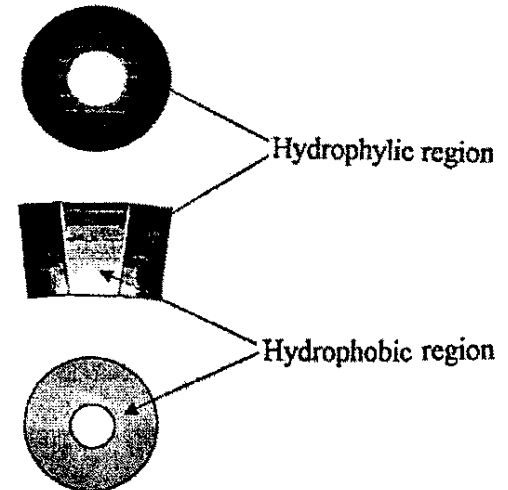
0,14 ml

0,20 ml

Secondary OH-side

cross section

Primary OH-side



Στην πλευρά που βρίσκονται οι δευτεροταγείς του υδροξυλίου, η διάμετρος της κοιλότητας είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με αυτήν των πρωτοταγών υδροξυλίων, αφού η ελεύθερη περιστροφή των τελευταίων μειώνει την αποτελεσματική διάμετρο της κοιλότητας.

Η C2-OH ομάδα μιας μονάδας γλυκοπυρανοζίτη μπορεί να σχηματίσει ένα δεσμό υδρογόνου με τη C3-OH ομάδα του γειτονικού τεμαχίου γλυκοπυρανόζης. Στο CD μόριο, μια πλήρης δευτεροταγής ζώνη σχηματίζεται από αυτούς τους δεσμούς υδρογόνου επομένως η β-CD είναι μια μάλλον άκαμπτη δομή. Αυτός ο ενδομοριακός σχηματισμός του δεσμού υδρογόνου είναι πιθανώς η εξήγηση για την παρατήρηση ότι η β-CD έχει τη χαμηλότερη στο νερό διαλυτότητα από όλες τις CD.

Η ζώνη δεσμού - υδρογόνου είναι ελλιπής στο μόριο της α-CD, διότι μια μονάδα γλυκοπυρανόζης είναι σε μια στρεβλωμένη θέση. Συνεπώς, αντί για τους έξι πιθανούς H-δεσμούς, μονάχα 4 μπορούν να δημιουργηθούν πλήρως. Η γ-CD είναι μια μη συνεπίπεδη, περισσότερο εύκαμπτη δομή, επομένως, είναι η περισσότερο διαλυτή από την α-CD και την β-CD.

Επομένως η διαλυτότητα των κυκλοδεξτρινών έχει ως εξής:



- Kevin J. Naidoo, Jeff Yu-Jen Chen, Jennie L. M. Jansson, Göran Widmalm and Arnold Maliniak “**Molecular Properties Related to the Anomalous Solubility of β-Cyclodextrin**” *J. Phys. Chem. B*, 2004, 108 (14), pp 4236–4238
- W Saenger “**Structure and Dynamics of Water Surrounding Biomolecules**” Annual Review of Biophysics and Biophysical Chemistry, June 1987, Vol. 16, Pages 93-114

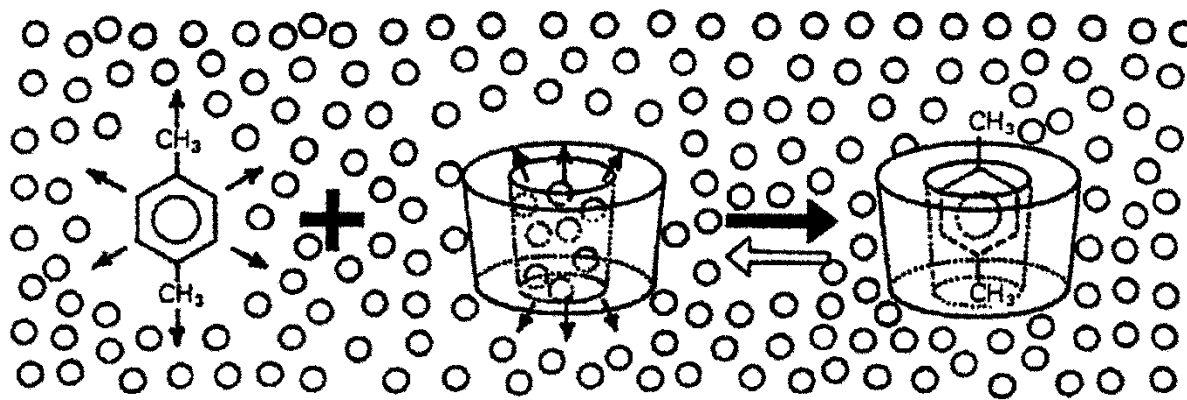
## Σύγκριση

## α-, β- και γ- CDs

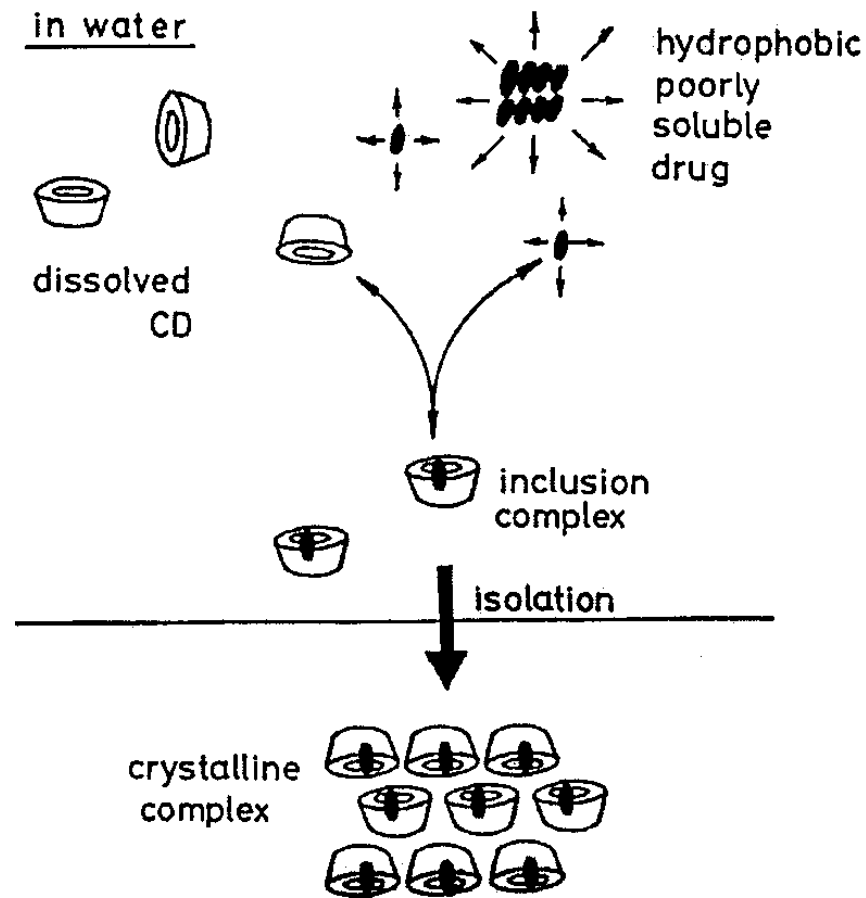
	α	β	γ
Αριθμός μονάδων γλυκόζης	6	7	8
Μέγεθος δακτυλιδιού (Å)	30	35	40
Εσωτερική διάμετρος κεντρικής κοιλότητας (Å)	5.0	6.2	8.0
Διαλυτότητα στο νερό (g*L <sup>-1</sup> , 25°C)	145	18.5	232
ΔH <sup>0</sup> διαλύματος (kJ* mol <sup>-1</sup> )	32.1	34.7	32.3
ΔS <sup>0</sup> διαλύματος (J*K <sup>-1</sup> *mol <sup>-1</sup> )	57.7	48.9	61.4
Όγκος κοιλότητας (Å <sup>3</sup> )	174	262	427
Όγκος κοιλότητας σε 1g κυκλοδεξτρίνης (cm <sup>3</sup> )	0.10	0.14	0.20
Ρυθμός υδρόλυσης από την <i>A. oryzae</i> α-αμυλάση	Αμελητέος	Αργός	Γρήγορος
Συνήθη ξενιζόμενα μόρια	Βενζένιο, φαινόλη	Ναφθαλένιο	Ανθρακένιο



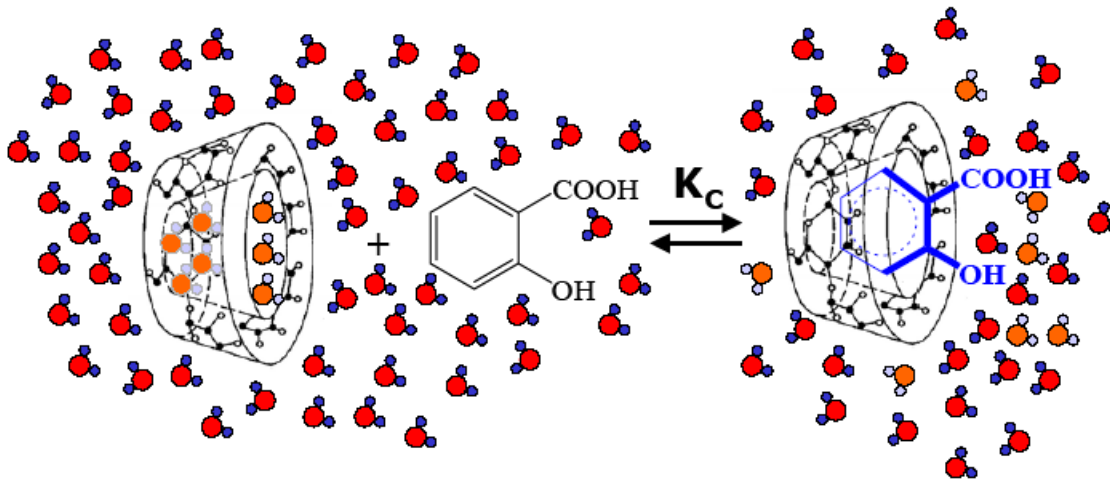
# Σύμπλοκα εγκλεισμού σε CD



Η διαλυμένη κυκλοδεξτρίνη είναι το μόριο ξενιστής, και η κατευθυντήρια δύναμη «driving force» του σχηματισμού συμπλόκου είναι η αντικατάσταση των υψηλής ενθαλπίας μορίων του νερού από ένα κατάλληλο ξενιζόμενο μόριο. Ένα, δύο ή τρία μόρια κυκλοδεξτρίνης περιέχουν ένα ή περισσότερα παγιδευμένα ξενιζόμενα μόρια. Η πιο συχνή αναλογία ξενιστή-ξενιζομένου είναι 1:1.

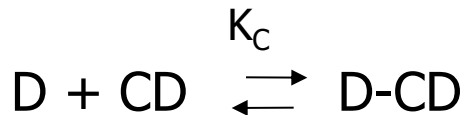


# ΧΗΜΕΙΑ ΕΓΚΛΕΙΣΜΟΥ



Ο μηχανισμός  
εγκλεισμού των  
ξενιζομένων  
μορίων σε  
κυκλοδεξτρίνη

- Η αλληλεπίδραση μιας CD με ένα άπολο μόριο-δέκτη (guest molecule) σε υδατικό περιβάλλον οδηγεί στο σχηματισμό συμπλόκου (αναλογία 1:1). Ο εγκλεισμός είναι μια θερμοδυναμική κατάσταση ισορροπίας με μια  $K_c$ , που δίνεται από τη συνήθη σχέση:

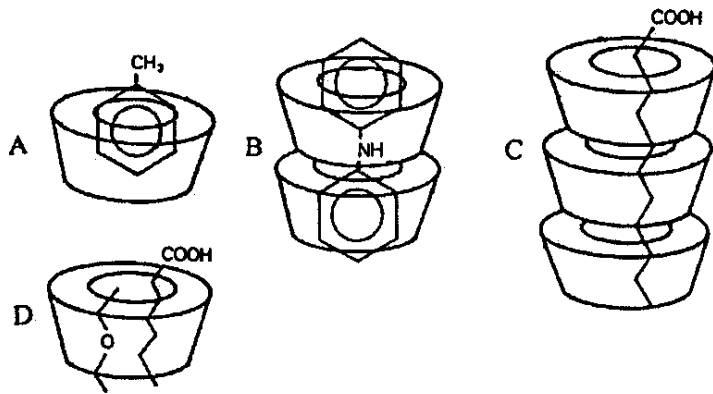


- Υπολογισμός στοιχειομετρίας και σταθεράς  $K_c$  από μεταβολές ξενιζομένου μορίου (UV/VIS απορρόφηση, φθορισμό, χρωματογραφία, φασματοσκοπία, κ.α.)

Τα σχηματιζόμενα σύμπλοκα εγκλεισμού μπορούν να απομονωθούν ως σταθερές κρυσταλλικές ουσίες. Κατά τη διάλυση αυτών των συμπλοκών εγκαθίσταται μία ισορροπία μεταξύ των συμπλόκων και των επιμέρους μορίων αυτών (ξενιστή-ξενιζομένου) που εκφράζεται από τη σταθερά συμπλοκοποίησης  $K$ .

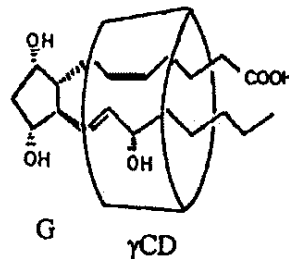
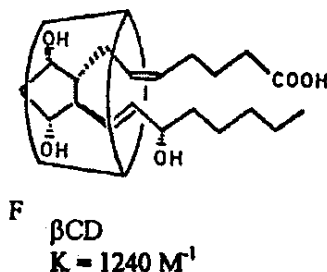
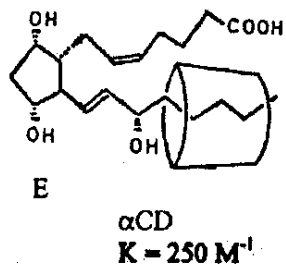
Η θερμοδυναμική αυτή ισορροπία περιγράφεται από τις:  $CD + D \rightleftharpoons CD \cdot D$

$$K_{1:1} = \frac{[CD \cdot D]}{[CD][D]}$$



α) Στις περιπτώσεις A, B, C και D έχουμε την ίδια CD, αλλά διαφορετικά ξενιζόμενα. Toluene/ $\beta$ -CD (A), diphenylamine/ $\beta$ -CD (B), long-chain fatty acid/CD (C), short chain fatty acid + diethyl ether ternary  $\beta$ -CD complex (D).

β) Στις περιπτώσεις E, F και G έχουμε διαφορετικές CDs, αλλά το ίδιο ξενιζόμενο. Prostaglandin E2/ $\alpha$ -CD (E), prostaglandin E2/ $\beta$ -CD complex (F), prostaglandin E2/ $\gamma$ -CD (G).



# ΔΥΝΑΜΕΙΣ ΕΓΚΛΕΙΣΜΟΥ

Οι δυνάμεις, που οδηγούν το ξενιζόμενο μόριο στον εγκλεισμό (η σπουδαιότητα καθεμιάς εκ των οποίων βρίσκεται ακόμη υπό συζήτηση), περιλαμβάνουν:

- Ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις
- Δυνάμεις van der Waals
- Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις
- Δεσμούς υδρογόνου
- Αποτόνωση των πιέσεων από τη συμμόρφωση στη δομή, που υπήρχε προηγουμένως
- Απελευθέρωση των μορίων νερού υψηλής ενθαλπίας, που περιέχονται στην κοιλότητα και αντικατάστασή τους με τα χαμηλής ενθαλπίας μόρια της ξενιζόμενης ουσίας
- Αλληλεπιδράσεις λόγω μεταφοράς φορτίου

## Εφαρμογές των κυκλοδεξτρινών

Κάθε ξενιζόμενο μόριο μέσα σε ένα σύμπλοκο εγκλεισμού περιβάλλεται από την κυκλοδεξτρίνη και είναι έτσι, από μικροσκοπική άποψη, εγκλεισμένο. Η έγκλειση με τη δημιουργία συμπλόκου επιφέρει σημαντικές τροποποιήσεις στις ιδιότητες των εγκλεισμένων ουσιών. Αυτός ο μικρο-εγκλεισμός (micro-encapsulation) από τις κυκλοδεξτρίνες χρησιμοποιείται στις βιομηχανίες που κατασκευάζουν φάρμακα, εντομοκτόνα, τρόφιμα και αρωματικά χώρου.

Η χρήση των συμπλόκων κυκλοδεξτρίνης στη βιομηχανία επέφερε τις ακόλουθες βελτιώσεις:

I) Τη σταθεροποίηση των ουσιών που είναι ευαίσθητες στο φως ή στο οξυγόνο.

II) Τροποποίηση της χημικής δραστηριότητας των ξενιζομένων μορίων.

α) Ο εγκλεισμός προσφέρει προστασία σε χημικά ενεργές ουσίες ώστε να μπορούν να αναμιχθούν με άλλες ουσίες χωρίς κάποιο κίνδυνο.

β) Αντιδράσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν εκλεκτικά από εγκλεισμό των λειτουργικών ομάδων.

γ) Αντιδράσεις μπορούν να προωθηθούν ή να παρεμποδισθούν.

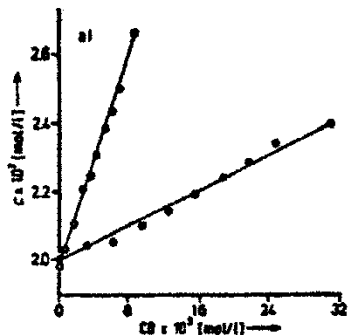
III) Τη σταθεροποίηση των πολύ πτητικών ουσιών.

α) Η αποθήκευση και ο χειρισμός βελτιώνονται, ιδιαίτερα στην περίπτωση των τοξικών ουσιών.

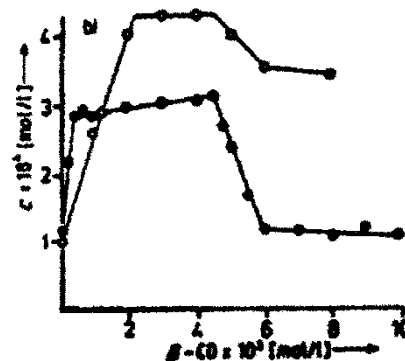
β) Η ποσότητα της πτητικής ουσίας που απαιτείται μπορεί να μειωθεί στο ελάχιστο ή χωρίς να λάβει χώρα εξάτμισή της.

IV) Την τροποποίηση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων των ξενιζομένων μορίων.

α) Οι ουσίες που είναι ελάχιστα διαλυτές στο νερό γίνονται περισσότερο διαλυτές με την προσθήκη των κυκλοδεξτρινών. Στο σχήμα 10 βλέπουμε την επίδραση των κυκλοδεξτρινών στη διαλυτότητα των ουσιών που είναι ελάχιστα διαλυτές στο νερό. Στην πρώτη περίπτωση η διαλυτότητα του ξενιζομένου συστατικού αυξάνει γραμμικά με το ποσό της κυκλοδεξτρίνης που προστίθεται, ενώ στη δεύτερη περίπτωση η διαλυτότητα του ξενιζομένου συστατικού διέρχεται από ένα μέγιστο.



α) Aspirin με α-(●) και β-κυκλοδεξτρίνη (ο) στους 30° C. Η διαλυτότητα του ξενιζομένου συστατικού αυξάνει γραμμικά με το ποσό της κυκλοδεξτρίνης που προστίθεται.



β) Cortisone acetate (ο) και testosterone (●) με β-κυκλοδεξτρίνη στους 30°C. Η διαλυτότητα του ξενιζομένου συστατικού διέρχεται από ένα μέγιστο με το ποσό της κυκλοδεξτρίνης που προστίθεται.

β) Η βιο-διαθεσιμότητα ενός φαρμάκου ελάχιστα διαλυτού στο νερό θα βελτιωθεί από συμπλοκοποίηση με CD διότι αυτό:

i) Θα διαλυθεί γρηγορότερα.

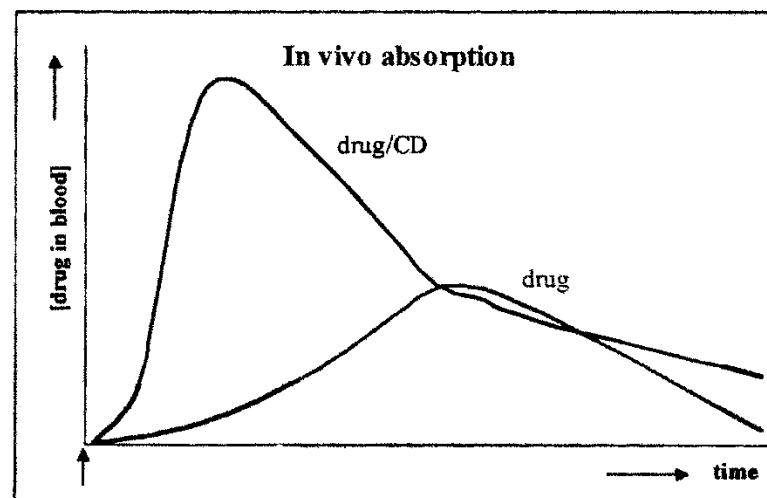
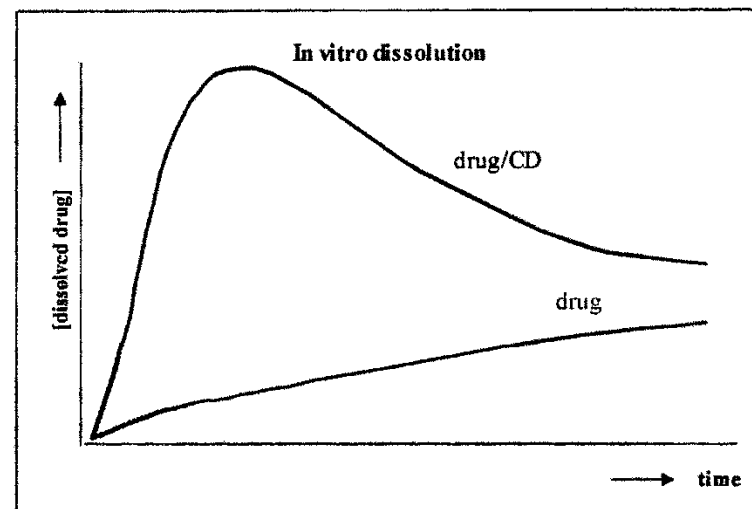
ii) Θα απορροφηθεί γρηγορότερα: ο χρόνος μεταξύ εφαρμογής και έναρξης αντίδρασης του βιολογικού αποτελέσματος (π.χ. μείωσης του πόνου) θα είναι συντομότερος.

iii) Θα καταλήξει σε μία περισσότερη πλήρη απορρόφηση.

γ) Τα υπό μορφή σκόνης, συντηρημένα με κατάψυξη και εξάχνωση στο κενό (freeze-dried) σύμπλοκα κυκλοδεξτρίνης διαλύονται εξαιρετικά και είναι περισσότερο διαλυτά από τα μη συμπλοκοποιημένα ξενιζόμενα μόρια που είναι ελάχιστα διαλυτά στο νερό.

δ) Οι χρωστικές μπορούν να καλυφθούν ή το χρώμα των ουσιών μπορεί να μεταβληθεί καθώς ο εγκλεισμός γενικά παράγει αλλαγές στο φάσμα του μορίου.

ε) Δυσάρεστες οσμές ή γεύσεις μπορούν να παρεμποδισθούν.



## Παραδείγματα:

I: Οι πυρεθρίνες, παράγωγα του chrysanthemummon carboxylic acid ester, είναι κιτρινωπά, ευαίσθητα στο φως έλαια και η χρήση τους είναι επομένως περιορισμένη. Η έγκλειση σε β-κυκλοδεξτρίνη δίνει μια σκόνη που είναι εύκολη στο χειρισμό, πολύ σταθερή και τοξική για τα έντομα. Το εντομοκτόνο DDVP (O - (2,2-dichlorovinyl) - O,O - dimethylphosphate) είναι επίσης ασταθές στην καθαρή του μορφή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί με πλεονέκτημα μετά τον εγκλεισμό.

Η βιταμίνη D3 είναι εξαιρετικά ασταθής. Οι χημικές, φυσικές και φαρμακολογικές ιδιότητες του συμπλέγματος της με την β-CD έχει μελετηθεί λεπτομερειακά. Η θερμική σταθερότητα αυτού του συμπλέγματος είναι σημαντικά υψηλότερη από εκείνη της καθαρής βιταμίνης D3. Μετά την συμπλοκοποίηση το οξυγόνο που μετρήθηκε σε μία Warburg συσκευή ήταν πολύ χαμηλό ακόμη και μετά 20 ημέρες και η ευαισθησία στο φως ήταν χαμηλότερη από εκείνης της μη συμπλοκοποιημένης βιταμίνης D3.

Η β-CD έχει επίσης δείξει ότι έχει μια σταθεροποιητική επίδραση πάνω στη βενζοκαΐνη, νοβοκαΐνη, ατροπίνη, ασπιρίνη, φαινυλοβουταζώνη και σαλικυλικό οξύ. Η indomethazine σταθεροποιείται από την β- αλλά όχι από την α-CD. Η azarproazone και το εντομοκτόνο trichlorophone αδρανοποιούνται περισσότερο γρήγορα από την β-κυκλοδεξτρίνη. Παρόμοια, η β-CD προωθεί την ισομερείωση της προστεγλανδίνης A1 σε προστεγλανδίνη B1. Η σταθεροποίηση των αρωματικών ουσιών από CD είναι σημαντικής σημασίας για τις βιομηχανίες τροφίμων και αρωματικών χώρου. Η ανιθόλη που είναι φυσιολογικά ευαίσθητη στην οξείδωση, έγινε σε μεγάλο βαθμό ανθεκτική μετά τον εγκλεισμό μέσα σε β-CD. Οι ελαιώδεις αρωματικές ουσίες που περιέχονται στο χαμομήλι, άνηθο, κρεμμύδι, σκόρδο, κάρο και σινάπι μπορούν να σταθεροποιηθούν στη μορφή των εύκολων στο χειρισμό, υπό μορφή σκόνης ουσιών ύστερα από εγκλεισμό μέσα σε β-CD (Szejtli, 1998)

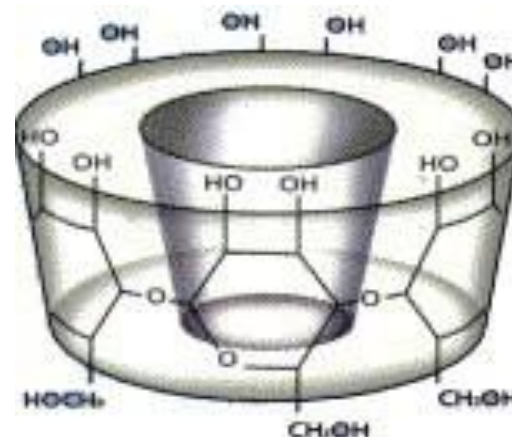
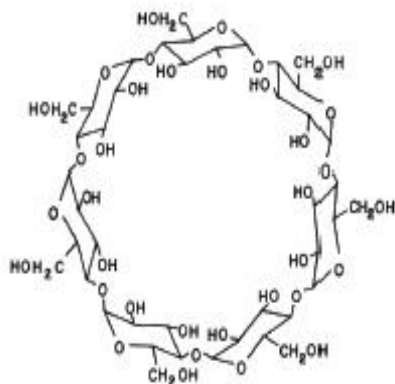
II: Ιδιαίτερη αναφορά θα πρέπει να γίνει για τη σταθεροποίηση της νιτρογλυκερίνης μετά από εγκλεισμό σε β-κυκλοδεξτρίνη.

III: Ο εγκλεισμός του αιθυλενίου στην CD παρέχει μια εύκολη στο χειρισμό σκόνη που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον έλεγχο της ανάπτυξης του φυτού. Η Allicin, η αντιβακτηριακή, αντιμυκητική, άσχημης οσμής και μη σταθερή ενεργή ουσία του σκόρδου μπορεί σε μεγάλο βαθμό να ουδετεροποιηθεί (neutralized) από εγκλεισμό σε β-CD.

IV: Η μείξη 1-3% CD σταθεροποιεί τα γαλακτώματα (emulsions). Αυτό έχει αποδειχτεί με μαγιονέζα φτιαγμένη από φαγώσιμο λάδι που χτυπιέται χωρίς αυγό σε προσθήκη της β-CD. Η μαργαρίνη ή οι κρέμες βουτύρου μπορούν να σταθεροποιηθούν από την β-CD. Η παραγωγή της μαρέγκας από ασπράδι αυτού βελτιώνεται με την προσθήκη της β-CD. Αυτό το χτυπημένο ασπράδι αυγού είναι πιο σταθερό για μια περίοδο μηνών (στους -15°C) από το ασπράδι αυγού χωρίς CD.

$\beta$ -CD

Συνώνυμα:  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη, κυκλοεπτααμυλόζη



**Μοριακός τύπος**

$C_{42}H_{70}O_{35}$

**Περιγραφή**

**Λευκή κρυσταλλική σκόνη**

**Μοριακό βάρος**

**1135.12**

**Πυκνότητα**

**1.47g/cm<sup>3</sup>**

**Εσωτερική διάμετρος κεντρικής κοιλότητας (Å)**

**6.2**

**Συνήθη ξενιζόμενα μόρια**

**Ναφθαλένιο**

**Όγκος κοιλότητας σε 1g κυκλοδεξτρίνης(cm<sup>3</sup>)**

**0.14**

**Διαλυτότητα στο νερό**

**18.5 (g\*L<sup>-1</sup>, 25°C)**



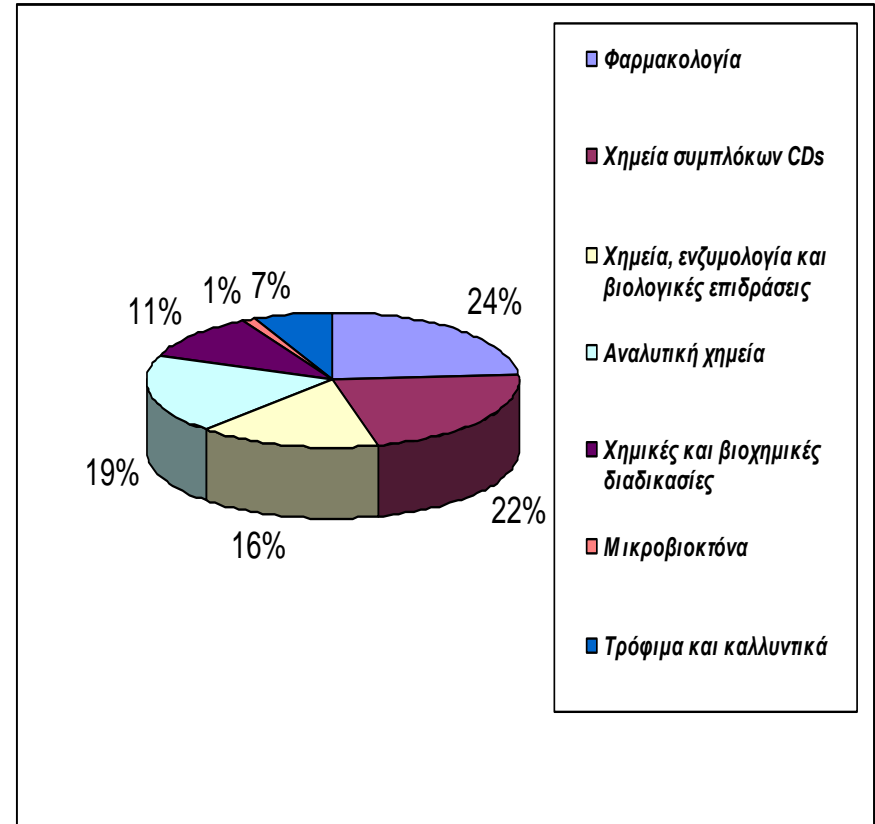
# Η ΕΝΤΥΠΩΣΙΑΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ CDs ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ:

- ❑ Είναι ημι-φυσικά προϊόντα. Απλή παραγωγή από ανανεώσιμες ύλες (άμυλο)
- ❑ Παραγωγή φιλική προς το περιβάλλον. Η β-CD παράγεται σε ποσότητες 1500 τόνων κατά έτος, ενώ η τιμή της δεν είναι απαγορευτική
- ❑ Μείωση των αρχικά υψηλών τιμών τους, άρα αποδεκτές για τους περισσότερους βιομηχανικούς σκοπούς
- ❑ Η ικανότητά τους σχηματισμού συμπλόκων με διάφορα μόρια. Ο μοριακός εγκλεισμός χρησιμοποιείται ήδη ευρέως σε πολλά βιομηχανικά προϊόντα, τεχνολογίες και αναλυτικές μεθόδους
- ❑ Οι τοξικές επιδράσεις τους είναι αμελητέες
- ❑ Οι κυκλοδεξτρίνες μπορούν να καταναλωθούν ως συστατικά τροφών (α- και β-CD) και να χρησιμοποιηθούν σε φάρμακα ή καλλυντικά<sup>[1]</sup>

# ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΥΚΛΟΔΕΞΤΡΙΝΕΣ

## Πεδία εφαρμογών:

- ❑ Το 80-90% της παγκόσμιας παραγωγής σήμερα προορίζεται για την Βιομηχανία τροφίμων (σταθερότητα σε υψηλές θ επεξεργασίας, ανθεκτικότητα αρωμάτων σε οξείδωση, θερμική αποδιάταξη, σταθερότητα χρωματισμού, ευκολία χειρισμού, ένδειξη GRASS)<sup>[1]</sup>
- ❑ Βιομηχανία φαρμάκων (μορφή ταμπλέτας)<sup>[2]</sup>,
- ❑ Αναλυτική χημεία (TLC,GC,HPLC)
- ❑ Βιοτεχνολογία (Βιομιμητικά μόρια)



Κατανομή των 1706 δημοσιεύσεων πάνω στην χημεία των CDs και εφαρμογών, που δημοσιεύτηκε στο Cyclodextrin News το 1996

1. Loftson, Expert Opin. Drug Deliv., 2005, **2**, 335-351
2. Sjetli, Chem. Rev., 1998, **98**, 1743-1753