

FENYVESI ÉVA*
SZEJTLI JÓZSEF*
ZSADON BÉLA**

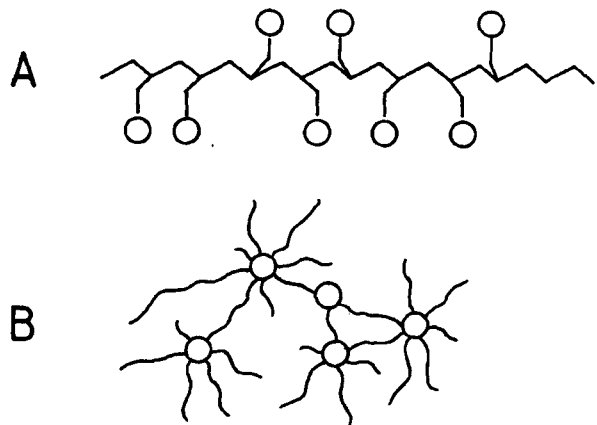
Ciklodextrin-polimereknek nevezzük azokat a vegyületeket, melyek molekulánként több ciklodextrin gyűrűt foglalnak magukba. A gyűrűk egymáshoz kapcsolására számos lehetőség ismert. Lineáris homopolimerek keletkeznek pl. a ciklodextrinek akriloliszármazékainak gyökös polimerizációjakor. Elágazó láncú, térhálós szerkezetű polimerek jönnek létre, ha a ciklodextrinek két- vagy többfunkciós reagensekkel lépnek reakcióba. Leggyakrabban diepoxidokat és diizocianátokat használnak térhálósítószerként. Míg az irodalomban eddig leírt homopolimerek vízben oldódnak, a térhálós polimerek között ismertek kisebb molekulatömegű, vízben oldódó és nagyobb molekulatömegű, vízben duzzadó változatok. A felsoroltakon kívül a polimer származékok között tárgyaljuk a polimerhordozóhoz kötött, ún. immobilizált ciklodextrineket is. A téma irodalma olyan kiterjedt (több mint 100 közlemény foglalkozik a különböző ciklodextrin-polimerek előállításával, vizsgálatával, alkalmazásával), hogy csak néhány összefoglaló munkára hivatkozzunk. A közelmúltban megjelent Cyclodextrin Technology című könyv [1] egy külön fejezetet szentel a ciklodextrin-polimereknek.

Vízben oldódó polimerek

α - és β -ciklodextrinből lineáris homopolimert lehet előállítani oly módon, hogy akrilsav-észtereiket (és ennek analógiájára N-akrilolil-6-aminokapronsav-észtereiket) polimerizálják. A gyökös polimerizáció eredményeként olyan polimerek keletkeznek, amelyekben a ciklodextrin-gyűrűk polivinillánchoz kapcsolódnak (1. ábra). A termékek vízben oldódnak, gőznyomásometriával meghatározott szám szerinti átlagmolekulatömegük 10^4 , gélcromatogramjaik alapján széles a molekulatömeg elosztásuk. Ezek a polimerek erősebb katalitikus hatást fejtenek ki a *p*-nitrofenil-észterek hidrolízisére, mint a β -ciklodextrin. Az oldékonysági izotermák alapján, spektrofotometriával és az egyensúlyi dialízis módszerével megállapított komplexstabilitási állandók nagyobbak, mint a megfelelő β -ciklodextrin-komplexeiké olyan vendégmolekulák esetén, melyek 2:1 (gazdamolekula:vendégmolekula) arányú komplexet képesnek. A komplexképzésben résztvevő két ciklodextrin-gyűrű a polimerláncban térben rögzítve, egymáshoz közel helyezkedik el, és együtt tud működni a nagyméretű, két kötőhelyet tartalmazó vendégmolekulák megkötésében.

* CYCLOLAB, Cyclodextrin Kutató-Fejlesztő Leányvállalat, Budapest

** Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Kémiai Technológiai Tanszék, Budapest



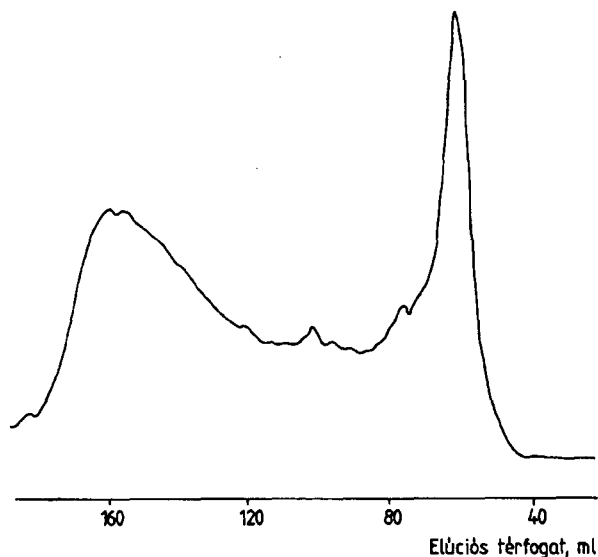
1. ábra. Lineáris (A) és az elágazó láncú (B) polimer szerkezeti sémája (az üres körök a ciklodextrin-gyűrűket jelképezik)

Térhálósító polimerizációval is lehet vízben még oldódó polimert nyerni megfelelő reakcióparaméterek beállításával. Pl. rövidebb reakcióidő, hígabb oldatok, más reagens arányok alkalmazásával csökkenthető annyira a kereszt-kötések képződése, hogy ne keletkezzen vízben oldhatatlan gél. Térhálósítószerként epiklórhidrint és diepoxi-vegyületeket írtak le. Az így nyert termékek molekulatömeg-eloszlása két jellemző csúcsot mutat: a kisebb molekulatömegű (1500–2000) frakció a ciklodextrin-monomer gliceril-étereinek keveréke, a nagyobb molekulatömegű (6–8000) frakció feltehetően molekulánként 3–5 ciklodextrin-gyűrűből felépülő vegyületeket tartalmaz (2. ábra). A termékelegy átlagmolekulatömegét a két frakció aránya határozza meg (általában 3–5000).

A komplexképzőképesség nem független a molekulatömegetől. Kis molekulákkal, pl. metilnarancsral a kisebb molekulatömegű frakció képez nagyobb stabilitású komplexet. Ugyanakkor a kongóvörös molekula, amely mindkét végével képes egy-egy ciklodextrin-gyűrűbe záródni, a nagyobb molekulatömegű frakcióval ad stabilabb komplexet, mivel ebben az esetben érvényesülhet az egymáshoz kapcsolt gyűrűk kooperativitása.

A komplexképző hajlamot befolyásolja a kereszt-kötő ágens lánchosszúsága is: az etilén-glikol-biszepoxipropil-éterrel előállított polimer a nagyobb méretű azofestékekkel, az epiklórhidrinnel készített polimer a kisebb méretűekkel képes inkább komplexet.

Az epiklórhidrinnel készült elágazó láncú polimerek komplexeinek stabilitása valamivel kisebb, mint a dimer- β -ciklodextrin és a lineáris poli-akrilolil- β -ciklodextrin komplexeiké két kötőhelyet tartalmazó vendégmolekulák esetén [2]. Azt, hogy az epiklórhidrinnel előállított polimerben kevésbé érvényesül a



2. ábra. Epiklorhidrinnel kapcsolt oldódó polimer gélkromatogramja ACA-34 Ultragel oszlopon desztillált vízzel elúdválva [11]

szerkezetben rögzített ciklodextrin-gyűrűk kooperativitása, a szubsztituensek szterikus gátlása okozhatja. További szubsztituensek hatására (pl. karboximetil-csoportok) tovább csökken a ciklodextrin-gyűrűk hozzáférhetősége, ami még kisebb komplexképző hajlamban nyilvánul meg. Azonban még az ionos csoportokkal szubsztituált, epiklorhidrinnel előállított polimerek komplexjeinek stabilitása is 1–2 nagyságrenddel meghaladja a monomer- β -ciklodextrin komplexéiét.

Az ionos csoportokkal szubsztituált polimereknek olyan esetben van jelentőségük, amikor a szárványkomplex-képzés hatását sóképzés erősítheti. A fotóiparban használnak kationos, anionos és amfoter jellegű ionos polimereket, egyrészt különféle adalékanyagok stabilizálására, másrészt zselatin részleges helyettesítésére.

A vízben rendkívül jól oldódó β -ciklodextrin-epiklorhidrin-kopolimerek komplexei is jól oldódnak. Rosszul oldódó vendégmolekulák (pl. indometacin, phenytoin, szteroidok) oldékonysága többszöröse nő a polimerek jelenlétében. A metil-tesztoszteron oldékonysága β -ciklodextrin polimer oldatban 500-szorosa a β -ciklodextrin oldatában elérhető oldékonyságnak. Ez esetben a polimer szolubilizáló képessége még a DIMEB***-ét is meghaladja. Meg kell jegyeznünk azonban, hogy a legtöbb vendégmolekulánál a DIMEB oldóképessége felülmúlja a polimerét.

A megnövekedett oldékonyság általában nagyobb biológiai hasznosíthatóságot eredményez [3]:

Kutyákon végzett állatkísérletek szerint az orálisan beadott phenytoinból 24 óra alatt kétszer annyi szívódik fel, ha azt jól oldódó β -ciklodextrin-epiklorhidrin-kopolimer formájában kapják, mintha önmagában a hatóanyagot alkalmazzák.

*** DIMEB = (heptakis-2,6-di-O-metil)-béta-ciklodextrin

Egészséges önkénteseknek adva jól oldódó β -ciklodextrin-polimer indometacin komplexet, 20%-kal több szívódott fel az egyébként alacsony oldékonyságú indometacinból.

Szteroid hormonokat ciklodextrin-epiklorhidrin-kopolimerrel komplexált formában alkalmazva szublingválisan (nyelv alá helyezett tablettákban) többszörös vérszintet értek el humán kísérletekben.

Bőrön keresztül is jobban szívódott fel a tolnaftát β -ciklodextrin-polimer komplexét alkalmazva egereken végzett kísérletekben.

A fokozott oldékonyság felhívta a figyelmet a polimer-komplexek parenterális felhasználhatóságára is. Kiderült, hogy a ciklodextrin-polimerek kevésbé hemolizáló hatásúak, mint a ciklodextrinek és a dimetil- β -ciklodextrin.

Vízben oldódó ciklodextrin-polimerekkel szabályozott hatóanyagleadású mikrokapszulák készíthetők. A polimer-hatóanyag-komplexet mikrokapszulásként a komplex lassú disszociációja következtében a hatóanyag lassan szabadul fel és diffundál át a mikrokapszula féligáteresztő falán, melyen a polimer nem tud áthatolni. Így hosszú ideig konstans aktivitás tartható fenn. Emellett a komplexképzés a hatóanyag stabilitását is növelheti.

Ha azonban a féligáteresztő membránt a vendégmolekula és a ciklodextrin-polimer oldatai köze helyeszik el, a vendégmolekula membránon keresztüli diffúziója felgyorsul, és az egyensúlyi megoszlás is megváltozik (3. ábra).

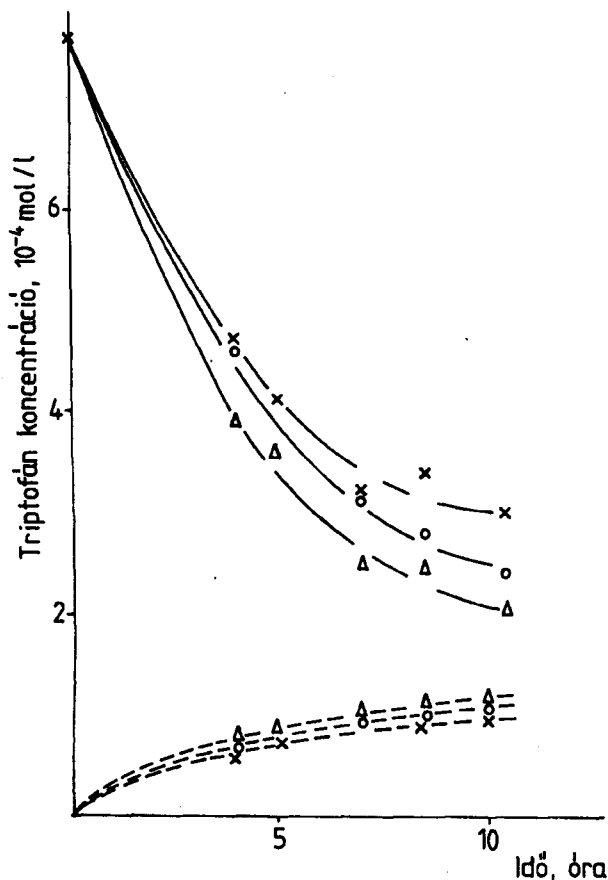
Az oldékonyság növelő hatáson alapul az is, hogy fordított fázisú vékonyréteg kromatográfiában ciklodextrin-polimert alkalmazva eluensként egyébként nem, vagy csak nehezen elválasztható anyagok elkülönülnek egymástól, ha komplexképzési hajlamuk különböző [4].

Ennek tehát nemcsak analitikai jelentősége van, hanem egyszerű módszer a szárványkomplexek vizsgálatára is. Így például ezzel a módszerrel igazolódott, hogy szerves oldószerek jelenléte csökkenti a komplexképzést. Ionok jelenléte is ebben az irányban hat, minél nagyobb átmérőjű a kation, annál nagyobb mértékben.

Ezzel a módszerrel nemcsak különböző vendégmolekulák (pl. egy molekula különféle származékai, izomerjei) komplexképző képességét lehet összehasonlítani, hanem egymástól eltérő tulajdonságú vízben oldódó polimereket is. Így például a trifetil-metán-származékok elválasztásakor a nagyobb átlagmolekulatömegű bizonyult hatékonyabbnak.

Vízben duzzadó polimerek

Vízben nem oldódó polimerek előállítására használható bármely olyan legalább 2 funkciós reagens, amely a ciklodextrin hidroxil-csoportjaival reagálni képes [5]. Sokféle térhálósító szert írtak már le, pl. 1,4-diklorbutén-2, glutáraldehid, formaldehid, dimetilteftalát, diklórdimetil-szilán. A gyakorlatban is vizsgált polimerek általában diepoxi-vegyületekkel (ide



3. ábra. Triptofán megoszlása féligáteresztő membránnal elválasztott oldatok között.

A triptofán-koncentráció csökkenése a membrán egyik oldalán (folytonos vonal) és növekedése a membrán másik oldalán (számtított, szaggatott vonal) vízben (x), 12 mmol/l β -ciklodextrin (o) és 38 mmol/l oldódó β -ciklodextrin-polimer (A) oldatban az idő függvényében

soroljuk a diepoxi-vegyületekhez hasonlóan viselkedő epiklórhidrint is) és diisocianátokkal készülnek.

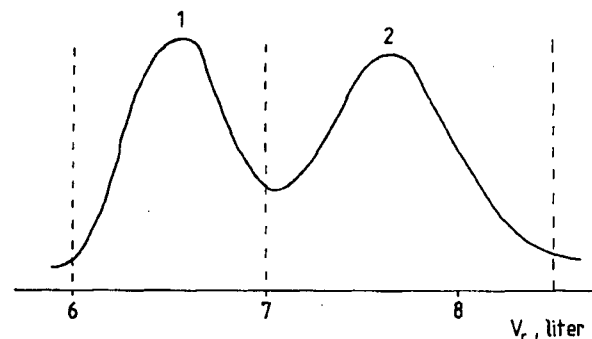
Ezeket a polimereket sokszor tömbpolimerizációval állítják elő, és géltörmelék formájában tanulmányozzák. Ezzel szemben a gyöngypolimerizációnak számos előnye van, mivel így egyenletesebb belső szerkezetű, kromatográfias állófázisként is kedvezőbb tulajdonságú szemcsék keletkeznek.

Kis mennyiségű poli-(vinil-alkohol) beépítése javítja a polimerek mechanikai tulajdonságait, kevésbé rigid, nyomásállóbb termékek keletkeznek. Poli-(vinil-alkohol) helyett kis molekulájú glikolok beépítésével pedig a duzzadásfok széles határok közötti változtatására nyílik lehetőség, ami alkalmassá teszi e polimereket arra, hogy tablettázási segédanyagként használják. Tulajdonságai a ma ismert legjobb szétejtőszereivel vetekszenek [6].

A vízben duzzadó ciklodextrin-polimerek a hasonló módon lineáris dextrinekből készült polimerekhez képest speciális szorpciós készséget mutatnak. Epiklórhidrinrel térhálósított polimerekkel meg lehet kötni a narancs- és grapefruit-levek keserű anyagain (limonint, nomilint és narangint) anélkül,

hogy az oldott szilárdanyag-tartalom az össz. sav és a C-vitamin koncentrációja jelentősen változna. Koffein-tartalmú italokat (pl. kávé, tea, kakaó, cola) koffein-mentesíteni lehet. Szennyvizekből a poliklórozott bifenil-vegyületeket lehet eltávolítani e specifikus szorpció révén. A fotografiai emulziók minőségét rontó nukleinsavakat és purinbázisokat ki lehet vonni a zselatinból. Fenilketonuriás betegek számára fenilalanin-mentes tápszert lehet előállítani ciklodextrin-gyöngypolimer alkalmazásával. Többszöri regenerálhatóságuk gazdaságossá teszi az ilyen gyakorlati felhasználást.

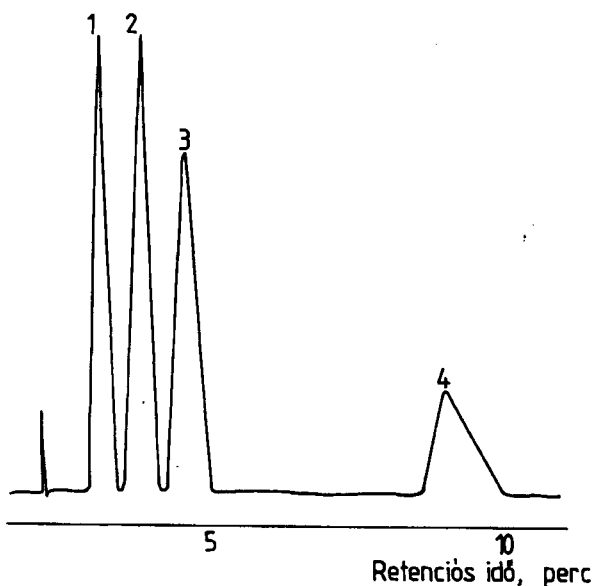
E specifikus szorpciós tulajdonságok olyan kromatográfias elválasztásokra adnak lehetőséget, melyek más tölteten nem valósíthatók meg [7]. A módszert inklúziós vagy zárvány-kromatográfianak nevezik, mivel az elválasztandó vegyületek eltérő zárványkomplex-képző képességén alapul. Epiklórhidrinrel térhálósított β -ciklodextrin-polimeren, mint folyadékkromatográfias állófázison nukleinsav-bázisokat választottak el és mandulasavszármazékok optikai izomerjeinek bizonyos fokú rezolválását is sikerült elérni. Klórbenzoészav izomerjeit és néhány aminosavat is elválasztottak rajta. A poli-(vinilalkohol)-al megerősített, epiklórhidrinrel vagy más diepoxi-vegyülettel térhálósított β -ciklodextrin gyöngypolimeren nagy retenciókülönbséggel különülnek el az aromás aminosavak egymástól és az alifásoktól. Ezen a tölteten egyes indolalkaloidok optikai izomerjei oly mértékben elválnak, hogy a módszer félpreparatív méretű rezolválásra is alkalmas (4. ábra).



4. ábra. 200 mg racém (+) quebrachamine preparatív rezolválása CDP-25 β -ciklodextrin gyöngypolimer oszlopon (90 x 5 cm) pH = 5,0 foszfát pufferrel elúdvá

1 (+)-quebrachamine; 2 (-)-quebrachamine [12]

Egyes fehérjék is elválnak ezen az oszlopon. A ciklodextrin-poliuretán gyantákat gázkromatográfias töltetként is kipróbálták. Nagyszámú vegyületet, köztük geometriai izomereket is elválasztották. A retenciós idők eltérések aszerint, hogy milyen térhálósítószerrel, milyen oldószerrel használtak és α - vagy β -ciklodextrinből indultak ki. Folyadékkromatográfias oszloptöltetként alkalmazva aromás aminosavakat választottak el ezeken a polimereken. Érdekes, hogy az aminosavak eluciósi sorrendje nem azonos a diepoxi-vegyületekkel térhálósított polimeren mért sorrenddel.



5. ábra. 4 estriol-epimer elválasztása β -ciklodextrin szilikagél (Cyclobond) oszlopon 60:40 (v/v) metanol/víz eleggyel elúdválva
1 16,17-epiestriol; 2 estriol; 3 17-epiestriol; 4 16-epiestriol [13]

As izomerek eltérő komplexképző képességén alapul az, hogy ciklodextrinek jelenlétében egyes reakciók sztereo-szelektívvé válnak. Még egyszerűbben kivitelezhetők ezek a reakciók oldhatatlan ciklodextrin-polimerekkel, hiszen ezek a termékelegy kimosása után többször is újra felhasználhatók. Például, anizol klórozása nagy mértékben sztereo-szelektívvé vált epiklórhidrinnel térhálósított α -ciklodextrin-polimer jelenlétében (több mint 99% paraizomer keletkezett).

A gyöngypolimer másik alkalmazási lehetősége gyógyászati vonatkozású. A termék kifejezett hidrofíljellege, gyors duzzadóképesége miatt sebhintőporként használható nehezen gyógyuló, nedvező sebek gyógyítására. A polimer a seben úgy működik, mint egy szivacs: felszívja a sebváladékot, szárazon tartja a sebet anélkül, hogy azt a levegőtől elzárná. A hagyományos (antibiotikumos) kezeléssel évek óta be nem gyógyuló sebek pár nap alatt hámosodnak ciklodextrin-polimer sebhintőporral.

Nagy gyakorlati jelentősége lehet a jövőben az orientált szerkezetű ciklodextrin-polimer membránoknak.

Immobilizált ciklodextrin

Kromatográfias oszloptöltésként többnyire önmagában is használt polimerhez hozzákötve a ciklodextrint a hordozó sajátságai sárványkomplex-képző tulajdonságokkal egészülnek ki. Természetes és szintetikus polimer-hordozókkal egyaránt találkozunk az irodalomban.

Először 1,4-bisz-2,3-(epoxipropoxi)-butánnal aktivált Sepharose 6B affinkromatográfias töltethez kapcsolak α -ciklodextrint, és ezen β -amilázt választottak el α -amiláztól és albumintól. Mivel az α -ciklodextrin 3 amilolitikus enzimnek is kompetitív

inhibitora (α - és β -amilás, amiloglukozidás), az α -CD-Sepharose 6B affin gélek alkalmasak ezen enzimek egylépéses szeparálására. A ciklodextrin-glikoziltranszferáz enzim is specifikusan kötődik az osszlopon, és ilyen módon egy lépésben megvalósítható tisztítása és koncentrállása [8]. Más esetben β -ciklodextrint kötöttek ehhez az affingélhez és ezt használták biospecifikus affinkromatográfiaira.

Szelektív szorbens előállítása volt a cél, amikor különféle formájú cellulóstermékeken (kristályos cellulós, gyöngy, szál) immobilizálták a ciklodextrin-eket epiklór-hidrint használva kapcsolósszerként. Ezek a szorbensek híg oldatokból is specifikusan kötik pl. a fenolokat, emiatt szennyvístisztításra alkalmasak [9]. Ennek analógiájára készítették keményítő-ciklodextrin-géleket is.

Számos szintetikus polimerhez is kötöttek hozzá ciklodextrint, pl. polisztirolhoz, térhálós metakrilát kopolimerekhez, poliakrilamid gélhez, szilikagélhez, kromatográfias oszloptöltet előállítása céljából [10].

Általában mind a hordozót, mind a ciklodextrint $\text{CH}_2\text{-CH-}$ derivatizálják (pl. -COOH , -COH , -NH_2 csoportot visznek a hordozóra és -NH_2 csoportot a ciklodextrinre), és azután következik a kapcsolási reakció. Az így nyert nagy hatékonyságú (HPLC) tölteteken jól elválnak geometriai izomerek, pl. diszubsztituált benzol-származékok. Többek között aminosav-származékokat rezolváltak, cisz-transz izomereket, különböző enantiomereket, pl. epimer estriolokat (5. ábra) választottak el. Ezek az elválasztások a hordozón, mint tölteten nem jönnek létre. A retenció sorrendje általában különbözik mind a normál, mind a fordított fázison kapott sorrendtől. Ez arra utal, hogy a hatásokért a ciklodextrin a felelős.

A kézirat beérkezett: 1989. máj. 30.

IRODALOM

- [1] Szejtli, J.: Polymer Technology, Kluwer Acad Publ. Dordrecht (1988).
- [2] Harada, A. — Furue, M. — Nosakura, S.: Polym. J. 13 (1981) 777.
- [3] Fenyvesi, É.: J. Incl. Phen. 6 (1988) 537.
- [4] Csérháti, T. — Szejtli, J. — Fenyvesi, É.: J. Chrom. 439 (1988) 393.
- [5] Zsádon, B. — Fenyvesi, É.: Proc. 1st Int. Symp. on Cyclodextrins (ed. J. Szejtli) Reidel, Dordrecht (1981) p. 327.
- [6] Fenyvesi, É. — Nagai, T. — Antal, B. — Zsádon, B. — Szejtli, J.: J. Incl. Phen. 2 (1984) 645.
- [7] Hinze, W. L.: Sep. Purif. Methods 10 (1981) 159.
- [8] Hoachke, Á. — László, E. — Holló, J.: Stärke 28 (1976) 426.
- [9] Otta, K. — Zsádon, B. — Faragó, J. — Szejtli, J. — Tüdös, F.: Proc. 4th Int. Symp on Cyclodextrins, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht (1988) p. 139.
- [10] Armstrong, D. W.: Proc. 4th Int. Symp. on Cyclodextrins (Ed. O. Huber, J. Szejtli) Kluwer Acad. Publ., Dordrecht (1988) p. 437.
- [11] Fenyvesi, É. — Szilasi, M. — Zsádon, B. — Szejtli, J. — Tüdös, F.: Proc. 1st Int. Symp on Cyclodextrins Reidel Publ, Dordrecht (1981) p. 345.
- [12] Zsádon, B. — Décsai, L. — Szilasi, M. — Tüdös, F. — Szejtli, J.: J. Chromatogr. 270 (1983) 127.
- [13] Armstrong, D. W. — De Mond, W. — Alak, A. — Hinze, W. L. — Riehl, T. E. — Bui, K. H.: Anal. Chem. 57 (1985) 234.