

# Ciklodextrinek



## Ciklodextrinek története

**Villiers** (1891)

Keményítő táptalaj  
+ *Bacillus amylobacter*

**kristályos anyag**





## Ciklodextrinek története

### *Schardinger*

(1903)  $\beta$ -dextrinek “cellulosine”  
kétféle

(1903-1911) *Bacillus macerans* izolálása

### *Freudenberg* és munkatársai

(1935) **tiszta ciklodextrinek előállítása**  
 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$

### *French*

(1957)  $\delta$ -,  $\epsilon$ - dextrinek

## Ciklodextrinek története

*Thoma, Stewart*

(1965- )

további homológok leírása

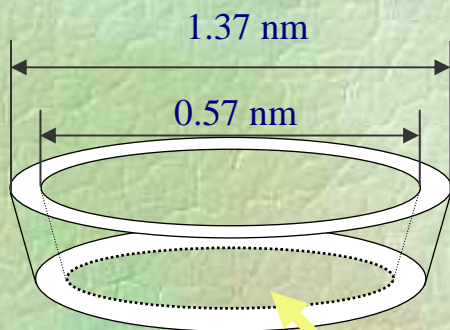
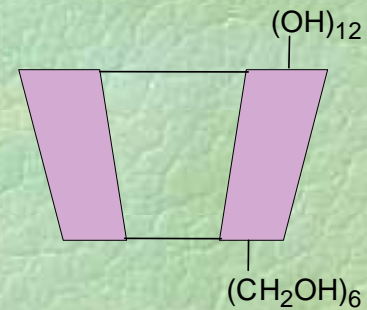
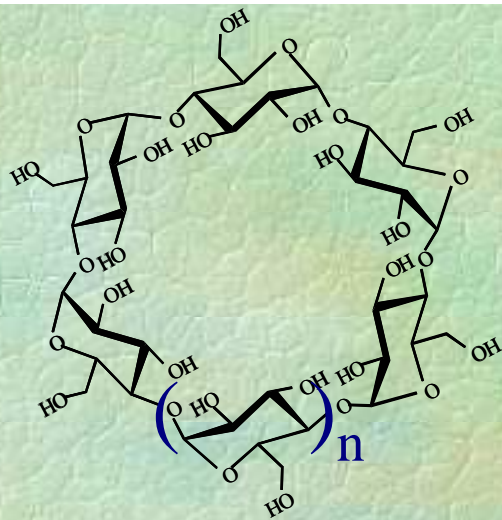
*Cramer*

(1950- )

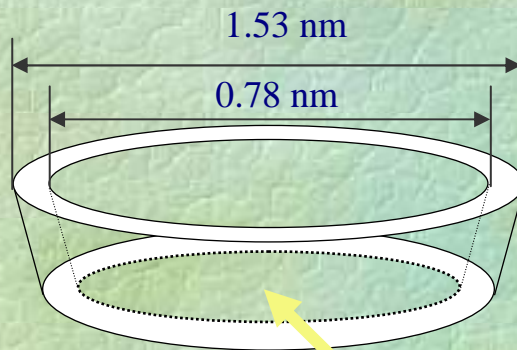
ciklodextrin **zárványkomplexek**  
kutatása



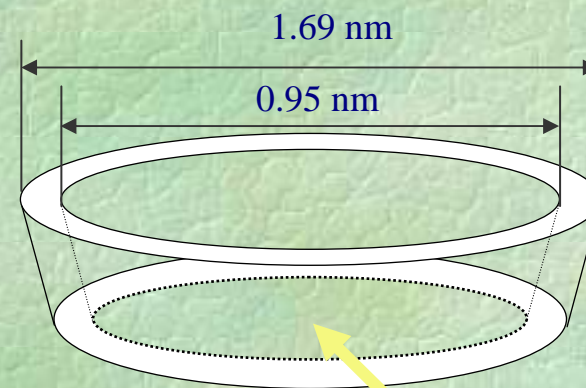
112.



$\alpha$ CD



$\beta$ CD



$\gamma$ CD

Cavity Volume:

174 Å<sup>3</sup>

262 Å<sup>3</sup>

427 Å<sup>3</sup>

in one mol:

104 cm<sup>3</sup>

157 cm<sup>3</sup>

256 cm<sup>3</sup>

in one g:

0.10 cm<sup>3</sup>

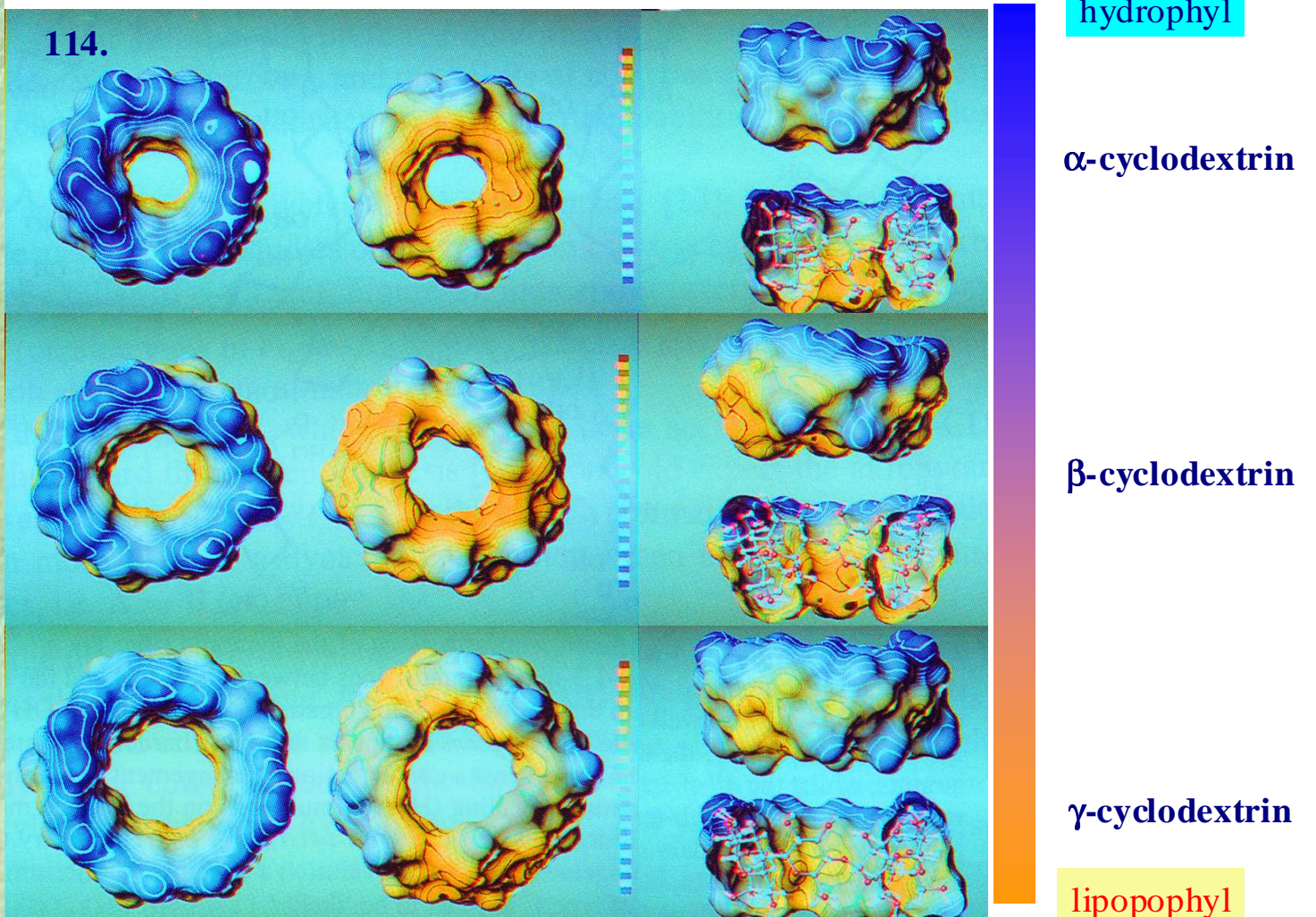
0.14 cm<sup>3</sup>

0.20 cm<sup>3</sup>



## Molecular Lipophylicity Potential (MLP) of cyclodextrins

114.

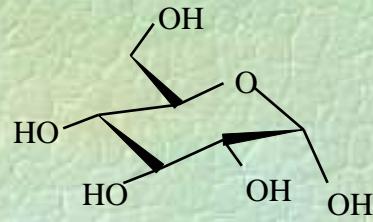




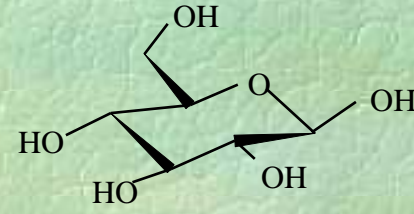
## Ciklodextrinek (CD) fontosabb jellemzői

<b>Jellemző</b>	<b><math>\alpha</math>-CD</b>	<b><math>\beta</math>-CD</b>	<b><math>\gamma</math>-CD</b>
Molekulatömeg	972	1135	1297
Víz molekulák száma az üregben	6	11	17
Oldhatóság vízben g/ 100 cm <sup>3</sup>	14,5	1,85	23,2
Kristályvíz %	10,2	13,2-14,5	8,13-17,7

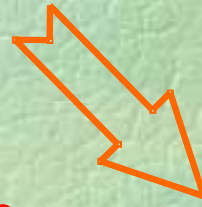
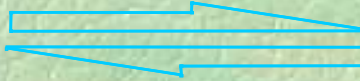
109.



**$\alpha$ -D-Glucopyranose**

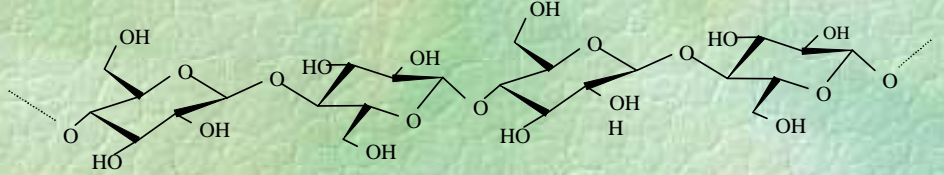
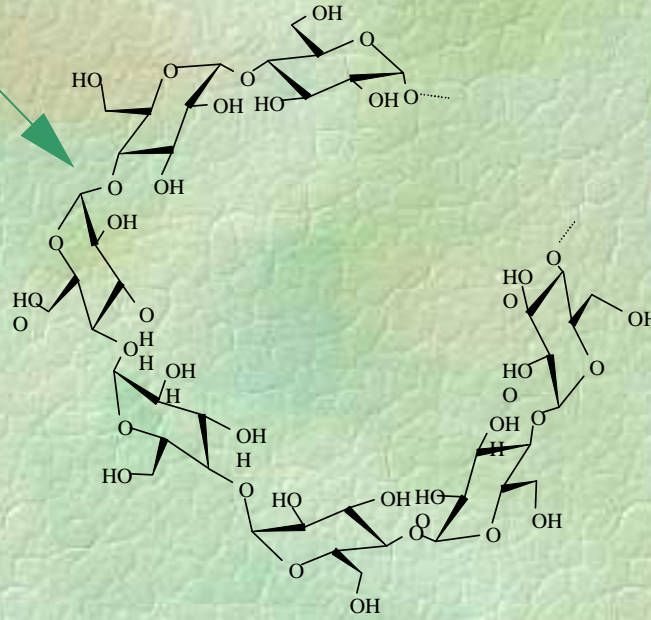
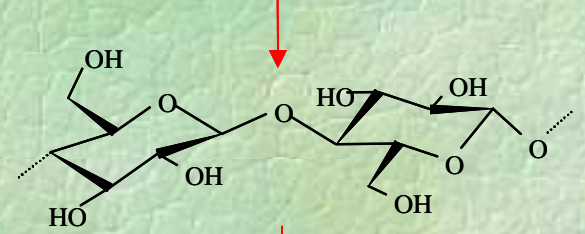
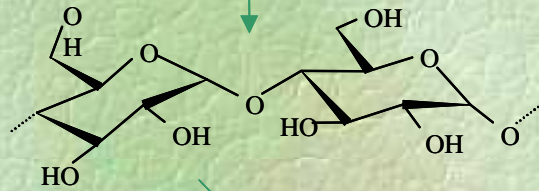


**$\beta$ -D-Glucopyranose**



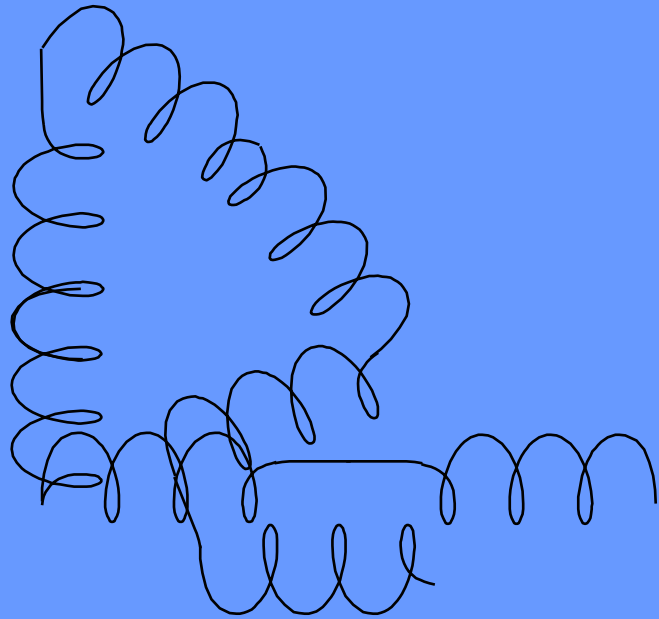
**$\alpha$ -glycosidic linkage**

**$\beta$ -glycosidic linkage**



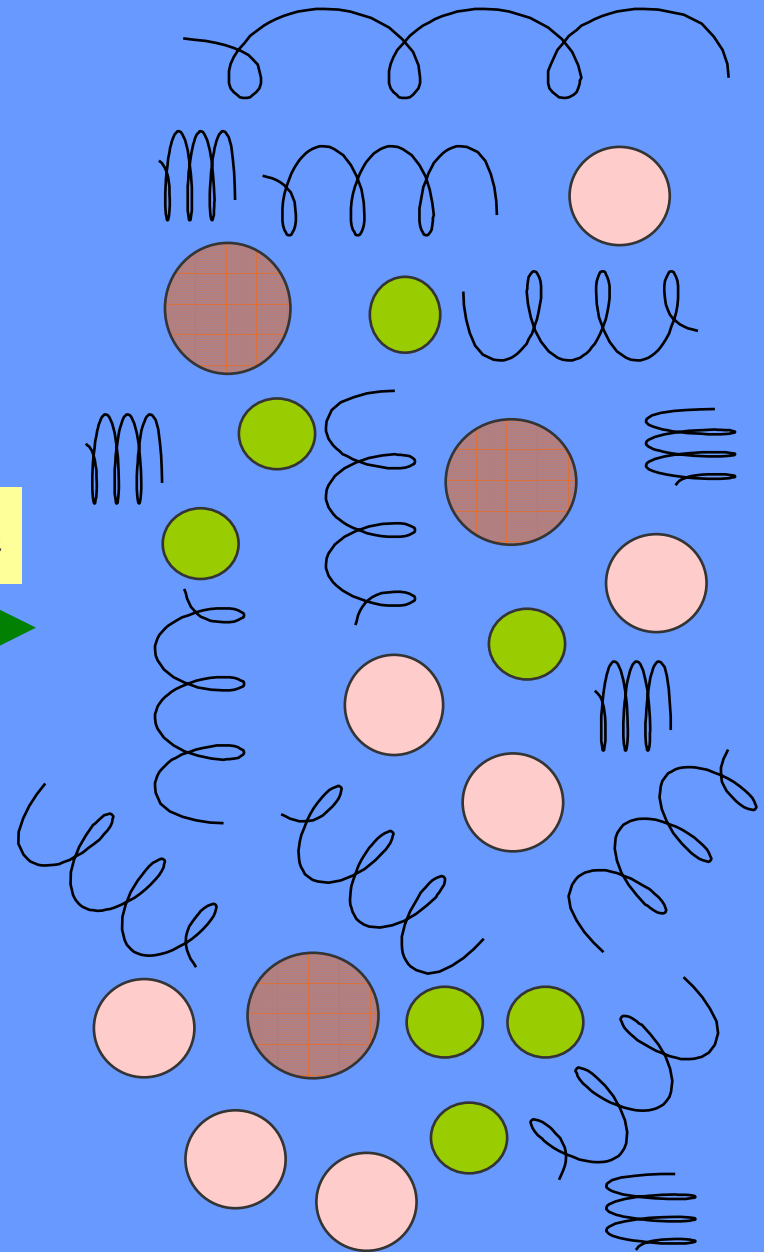


111,



Starch

CGT enzyme



Cyclic and acyclic dextrins



## **Ciklodextrinek előállítása**

- 1. Ciklodextrin-transzglykoziláz (CTG) enzimet termelő mikroorganizmus tenyésztése;**
- 2. A fermentálékból az enzim elválasztása, dúsítása, tisztítása;**
- 3. Az előhidrolizált keményítő enzimes konverziója dextrinek keverékévé;**
- 4. A ciklodextrinek elválasztása a konverziós elegyből, tisztásuk, kristályosításuk**



# 1. Ciklodextrin-transzglykoziláz (CTG) enzimet termelő mikroorganizmus tenyésztése

**Schardinger**

(1904) *Bacillus macerans* leírása

**Tilden**

(1939, 1942) *Bacillus macerans* tenyésztése  
sterilezett burgonyaszeletek, vagy  
5 % zabliszt-tartalmú táptalaj  
+ 2 % kalcium-karbonát

**levegőztetés kizárásával, 2-3 hét, 37-40 °C ,  
centrifugálás, liofilizálás**

**Hale és Rawlins** (1951)

**levegőztetéssel, 10-12 nap**



# 1. Ciklodextrin-transzglykoziláz (CTG) enzimet termelő mikroorganizmus tenyésztése

## *Ligget és Mussulman*

(1950) táptalaj kalcium-karbonátos zabliszt  
+ **ammóniumsók**  
**fermentációs idő 3-7 nap**

## *Kneen és Beckord*

(1964) táptalaj: búza-korpa extrakt  
kalcium-karbonáttal  
+ **foszfátokkal**  
**fermentáció 35 °C-on, 4 nap**



# 1. Ciklodextrin-transzglykoziláz (CTG) enzimet termelő mikroorganizmus tenyésztése

**Pirt és Lane**

(1974)

*Bacillus macerans* folyamatos tenyésztésével történő CTG termelés

1 m<sup>3</sup>-es fermentorban 10 t ciklodextrin termeléséhez szükséges enzim állítható elő

## 2. A fermentléből az enzim elválasztása, dúsítása, tisztítása

A **CTG enzim hővel szemben stabilis;**

pH 6 -7-es kalcium-acetát pufferben, 1 % maltóz jelenlétében, 5 percig, 70°C-on tartva aktivitásána k csökkenése 20%

- **kalcium-ionok stabilizálják,**
- **reakciótermékei nem mutatnak redukálóképességet**

**Tisztítása:**

vákuumbepárlást követő lecsapás (bonyolult, gélkromatográfiát követő liofilezés, affinkromatográfiás eljárás

- **CTG enzim aktivitásának meghatározása**



### 3. Az előhidrolizált keményítő enzimes konverziója dextrinek keverékévé

#### **A konverziós elegy koncentrációja, viszkozitása**

##### **Cramer és Steinle**

(1955)

*Bacillus macerans* működése:

pH 4-8; optimum pH 6

hőmérséklet optimum 40 °C

5 % keményítőtartalom (előhidrolízis)

#### **Az enzim és a glükóz koncentráció hatása**

##### **Suzuki és mtsai.**

(1975)

ciklodextrin kitermelést csökkenti

a glükóz és maltóz jelenléte

< 5 % glükóz és maltóz esetén a kitermelés 30-70%

## ***A keletkező ciklodextrinek arányának irányítása***

### ***Kitahata és Okada***

(1974)

*Bacillus macerans* CTG enzimmel  
 $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ciklodextrinek 2,7:1:1 arány  
*Bacillus megatherium* 1:2.4:1 arány

### **Irányítás komplexképzőszer jelenlétével**

toluollal	$\beta$ -ciklodextrin kitermelés növekszik
triklór-etilén	51,2%



## 4. A ciklodextrinek elválasztása a konverziós elegyből, tisztásuk, kristályosításuk

(Az elválasztás sémája)

### Toxicológia

- |                        |  |
|------------------------|--|
| <b>French</b> (1957)   | $\beta$ -ciklodextrinnel táplált patkányok<br>1 héten belül elpusztultak                   |
| <b>Anderson</b> (1963) | $\alpha$ -, $\beta$ -ciklodextrinen tartott patkányok<br>növekedése = kontroll állatokéval |
| <b>Gerlóczy</b> (1977) | $\beta$ -ciklodextrines kezelés 34 napig,<br>fejlődés = kontroll állatokéval               |
| <b>Makita</b> (1975)   | $\beta$ -ciklodextrin adagolás 6 hónapig<br>nincs kóros változás                           |



## Intravénás toxicitás

**Hayashi** és mtsai. (1971)

ciklodextrinek 1 g/ ttkg felett adagolva hím egerek egyike sem hullott el,

**Frank** és mtsai. (1976)

patkányoknak intravénás injekcióban beadott  $\alpha$ -ciklodextrin esetén az LD<sub>50</sub> 1 g/ttkg,  
 $\beta$ -ciklodextrin esetén az LD<sub>50</sub> 0,788 g/ttkg

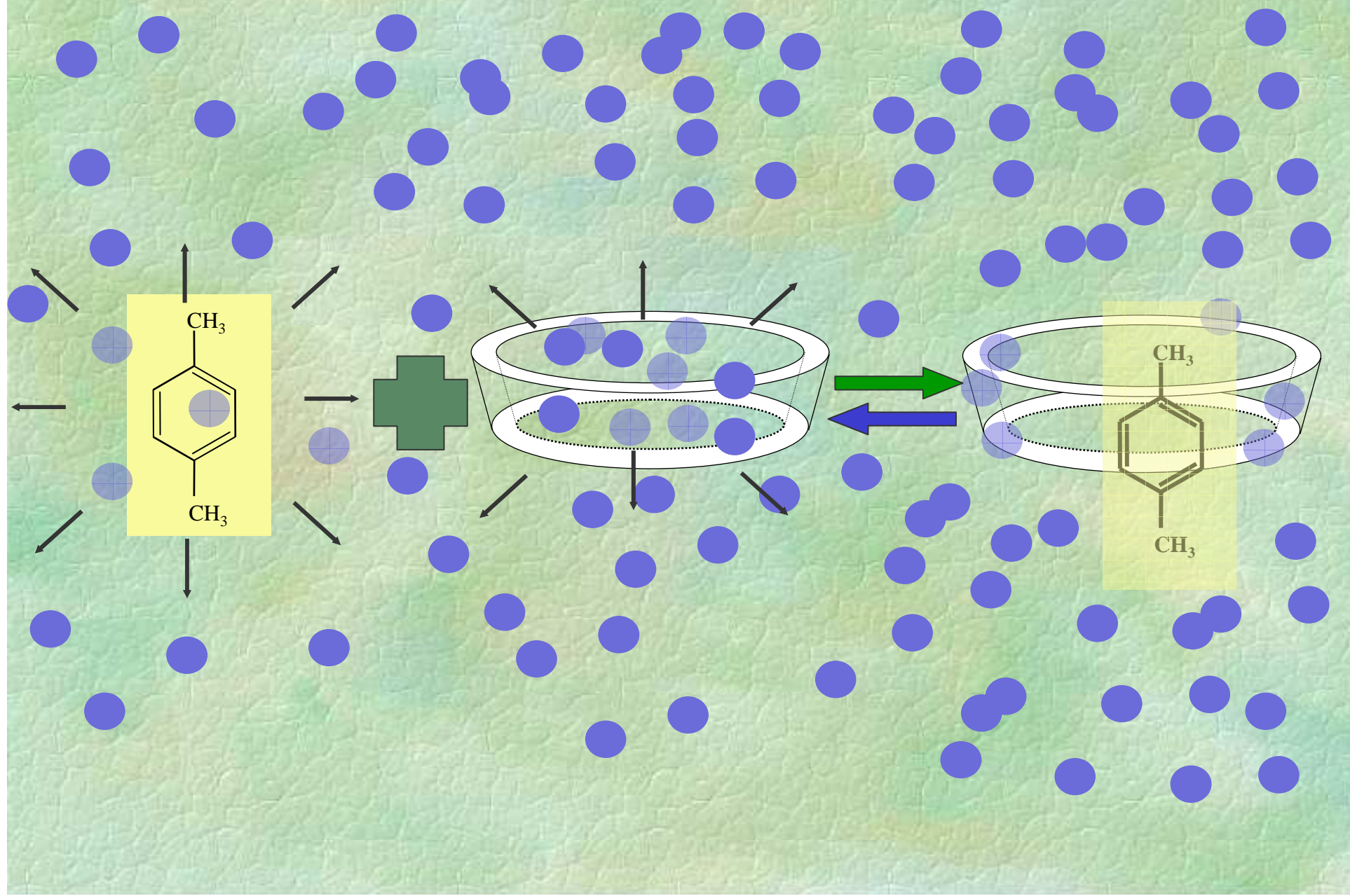
## Ciklodextrinek hatása növényekre

**Szejtli** és mtsai. (1978)

- ciklodextrinnel kezelt magvak ősszel vetve nem csiráznak ki, fagy hatására nem pusztulnak el,
- herbicidekkel és a kezelt magvak vetése egyidejű lehet



115.



## **Komplexbépzés ciklodextrinekekkel**

**Ciklodextrin = gazda molekula**

Leggyakoribb eljárások:

### ***1. Együttkristályosítás közös oldatból***

ciklodextrinek kis alkoholtartalmú vizes oldatához, lassan csepegtetik a **vendégmolekula** alkoholos oldatát, majd az oldatot fokozatosan hűtve a komplex kristályos formában válik ki

### ***2. Komplexbépzés vizes szuszpenzióból***

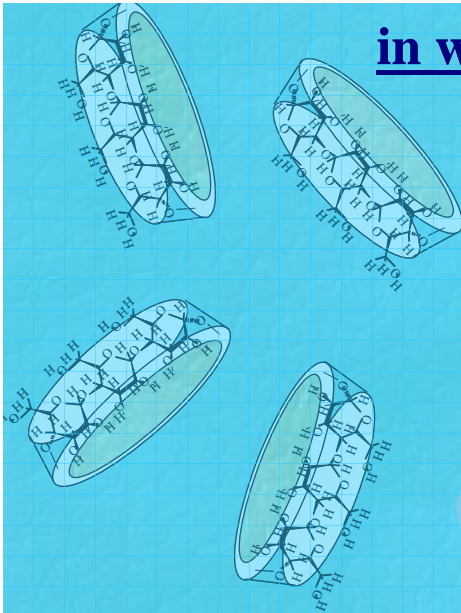
ciklodextrinek vizes szuszpenziójához csepegtetik szobahőmérsékleten a vendégmolekula alkoholos oldatát, a komplexképzés további kevertetéssel történik

### ***3. Szilárd fázisú komplexképzés***

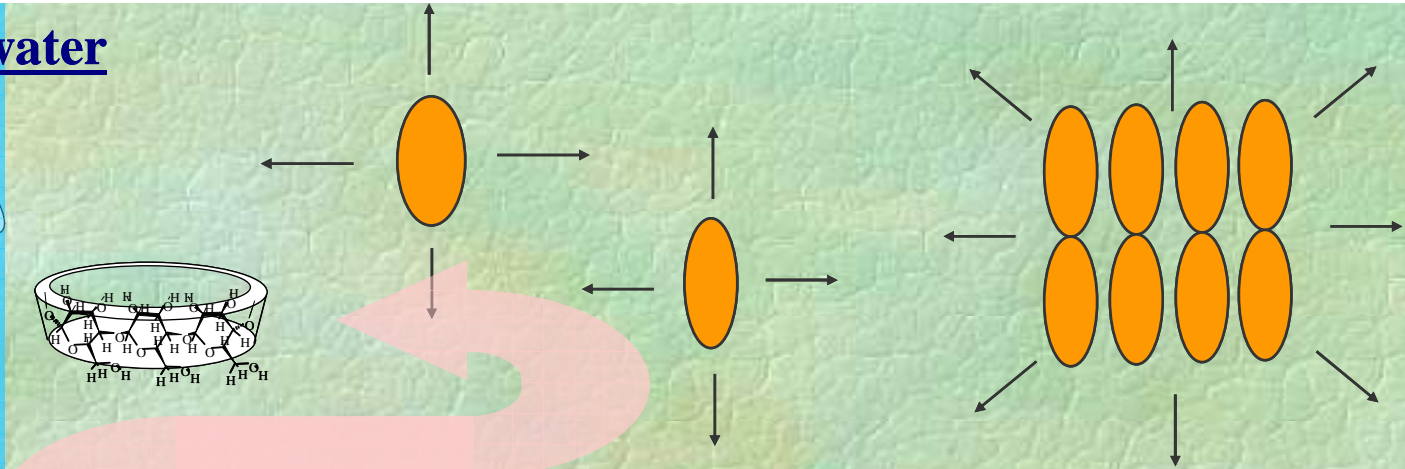
ciklodextrineket a vendégmolekulával száraz állapotban összedörzsölve a 12-14 % víztartalom helyét cserél az apoláros vendégmolekulával



in water



**Dissolved CD**

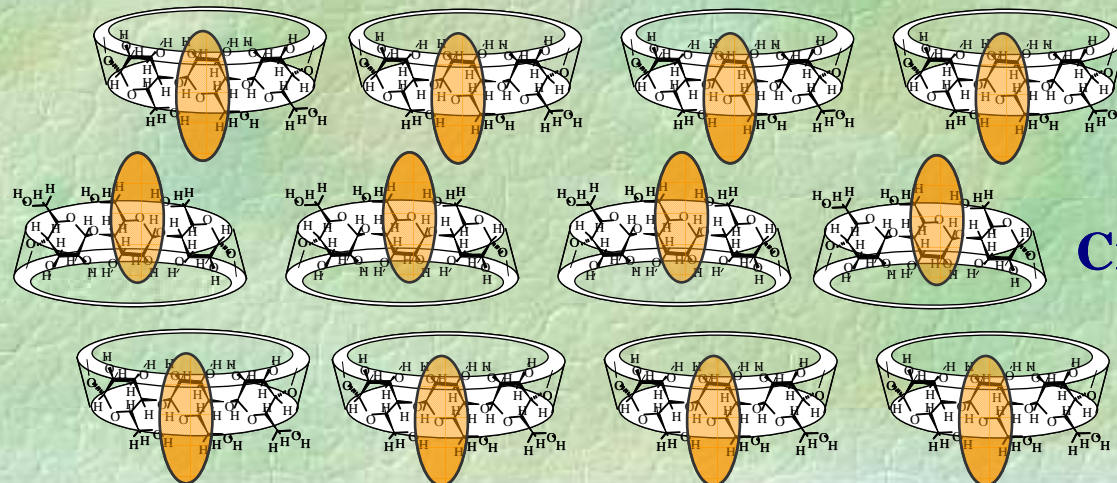


**Inclusion complex**

**Hydrophobic,  
poorly soluble  
drug**

**Isolation**

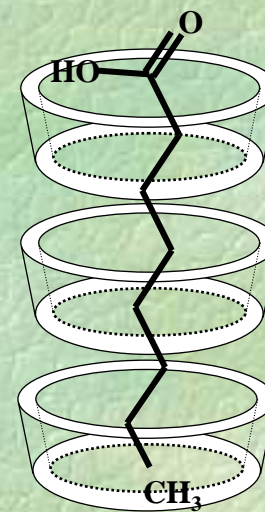
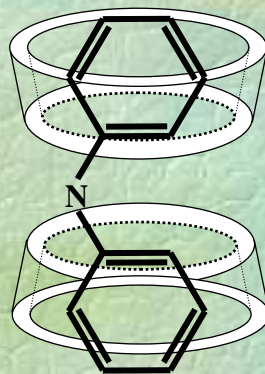
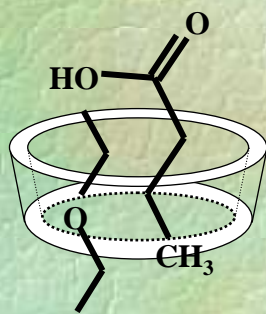
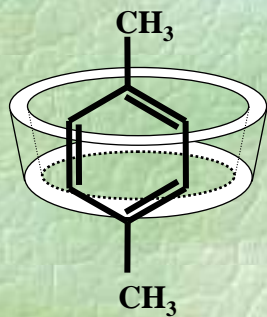
**118.**



**Crystalline complex**



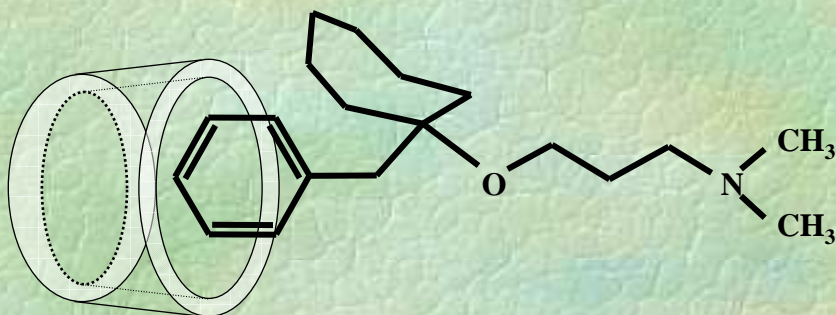
117.



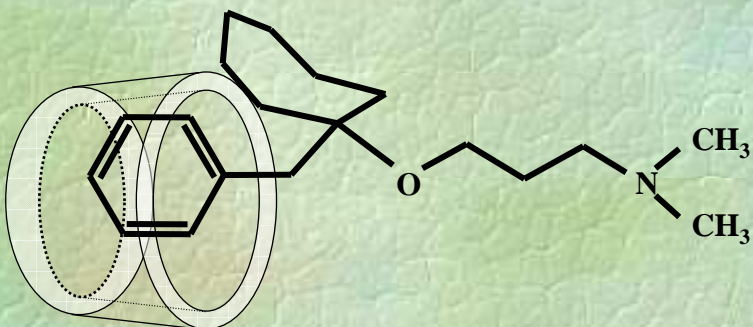


116.

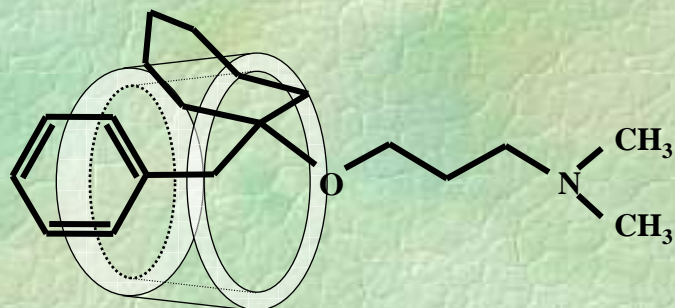
### Bencyclan-CD



$$K_{\alpha\text{CD}} \sim 3 \text{ M}^{-1}$$



$$K_{\beta\text{CD}} \sim 8000 \text{ M}^{-1}$$



$$K_{\gamma\text{CD}} \sim 4000 \text{ M}^{-1}$$

## Az inklúziós komplexképzés következményei

a ciklodextrinek (CD) oldékonysága csökken  
a vendégmolekula oldékonysága nő

### *oldatban:*

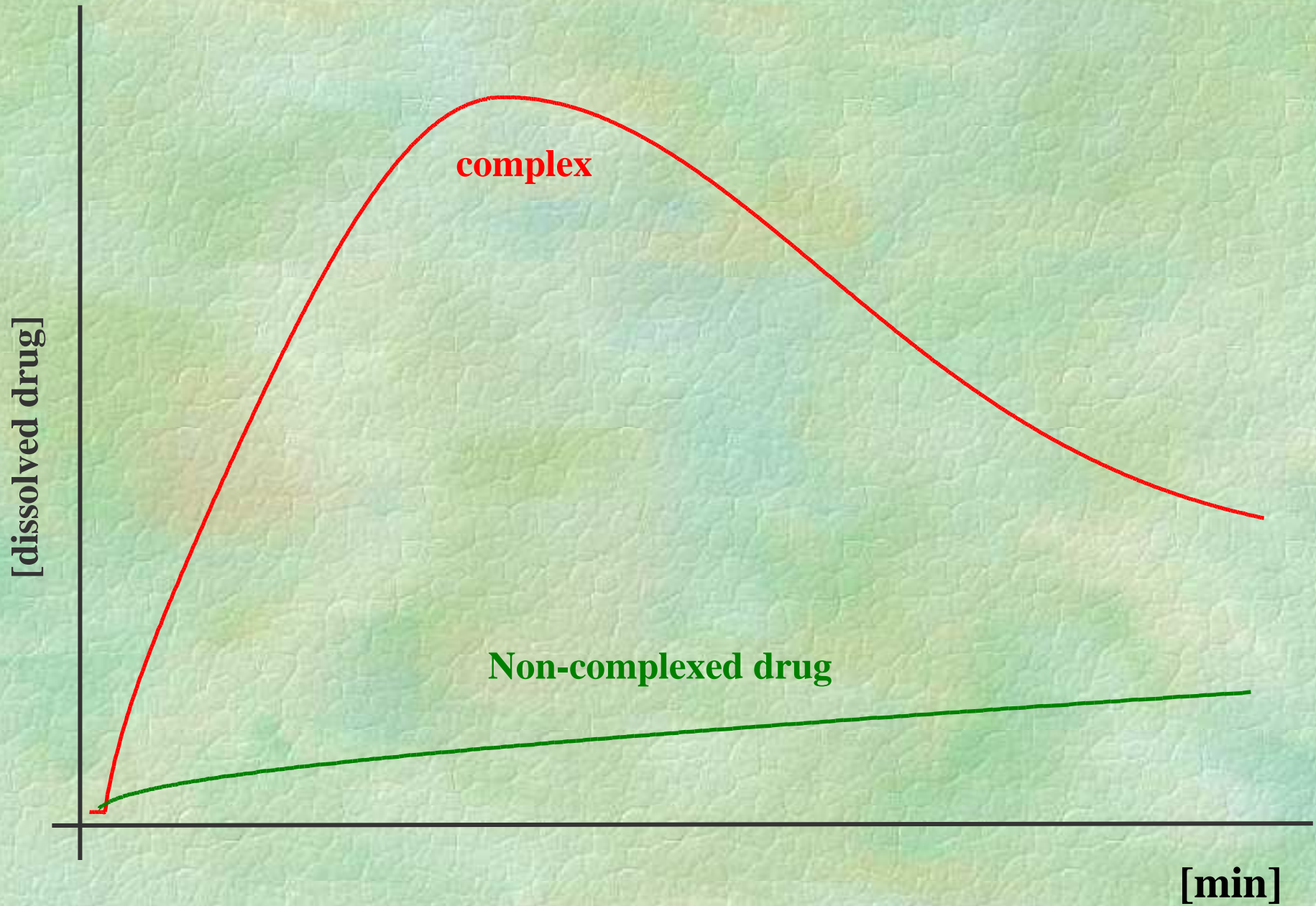
megváltozik a vendégmolekula reaktivitása,  
módosulhat a reakcióút,  
változnak a spektrális tulajdonságok (UV,NMR,...),  
diffúzió csökken

### *szilárd állapotban:*

a vendégmolekula molekulárisan diszpergált  
állapotban védve, stabilizálva van,  
új, könnyen nedvesíthető mikrokristályos anyag  
keletkezett



120.



## Komplexek vizsgálata

Hatóanyagtartalom meghatározása:

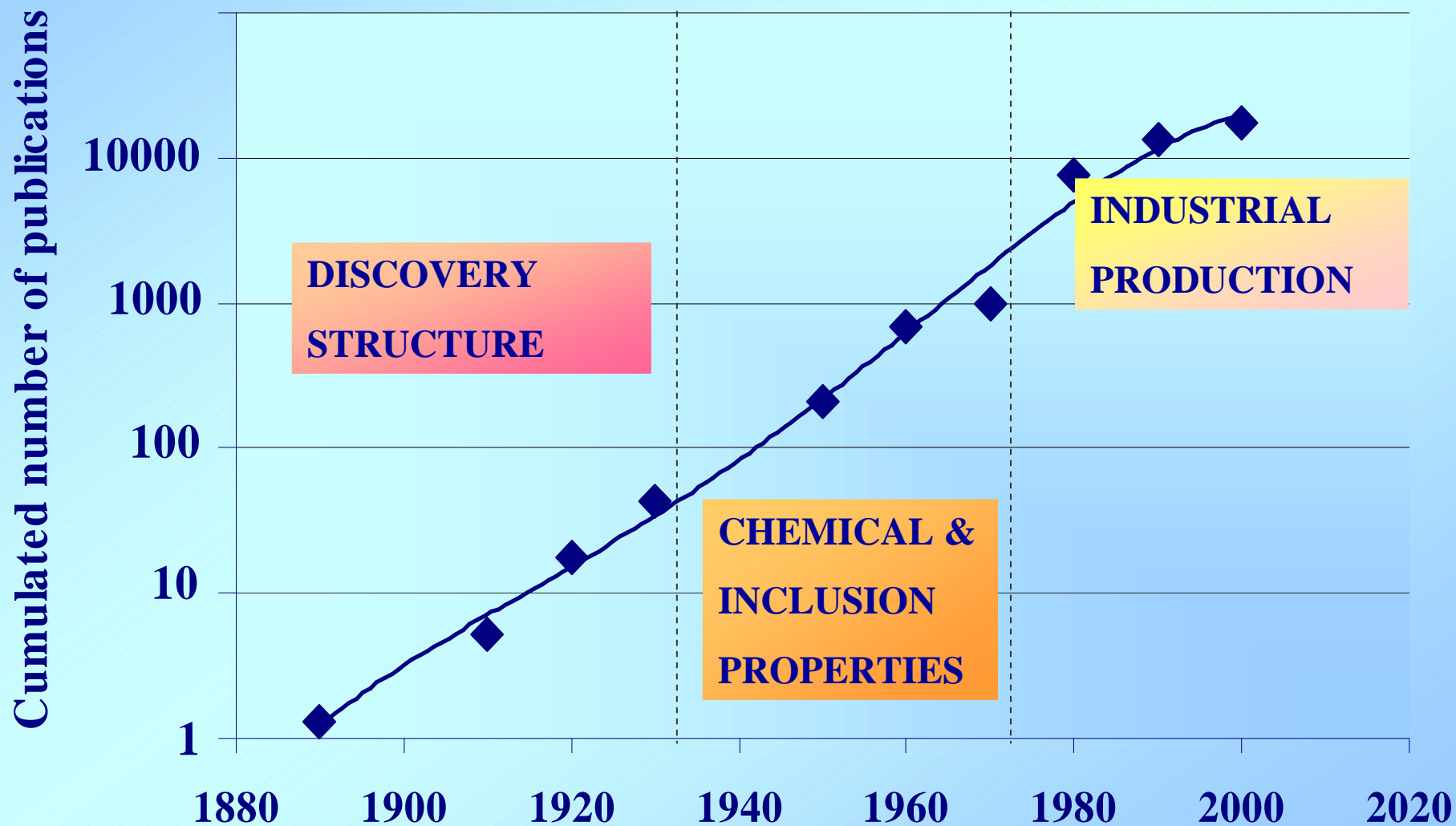
feltárást követően UV fotometriás, kolorimetriás, kromatográfiásdesztillációs, tömeg szerinti meghatározással,

- komplexek vizsgálata hőkezeléssel,
- megváltozott kromatográfiás viselkedések vizsgálata,
- nedvesedés vizsgálata
- oldódássebesség mérése vízben



121.

## Stages of Development in the Cyclodextrin Technology



## Ciklodextrin-származékok

CD hidroxilcsoportok reakciókészsége:

### *Hidroxilcsoportok száma*

	összesen	primer oldalon
$\alpha$ -ciklodextrin	18	6
$\beta$ -ciklodextrin	21	7

C-2 hidroxilok reaktívabbak, mint a C-3 hidroxilok

Ha a ciklodextrin valamelyik hidrofil peremét úgy szubsztituáljuk, hogy hidrofób „feneket” építünk a molekulára, a zárványkomplex stabilitása növekedni fog.

$\beta$ -ciklodextrin oldékonysága 1,8 g/100 cm<sup>3</sup>

részlegesen metilezett  $\beta$ -ciklodextriné 6,7 g/100 cm<sup>3</sup>



## Ciklodextrin-származékok

több, mint 1500 CD származékot publikáltak  
a származék :

egyszerűen elkészíthető legyen,  
ne legyen toxikus,  
legyen elfogadható ára,  
maradjon meg komplexképző sajátsága

Ipari méretben előállított CD-származékok:

metilezett CD-k: DIMEB, RAMEB

hidroxialkilezett CD-k: HP $\beta$ CD

szulfobutilezett CD-k: SBE-CD

acetilezett CD-k: acetyl- $\gamma$ CD

elágazó CD-k: glükózil-, maltozil  $\beta$ CD