

ساخت نانور تاكسن‌های سیکلودکسترتین با پلی‌اتیلن گلیکول و کاربردهای نانور تاكسن‌ها

محمدعلی سمسارزاده*، سحر امیری

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده فنی و مهندسی، بخش مهندسی شیمی

پیام‌نگار: semsarzadeh@modares.ac.ir

چکیده

ساختار سیکلودکسترتین دارای یک حفره آب‌گریز است که امکان آرایش یافتگی مولکولی را در مورد کمپلکس در هم جای مولکولهای آلی ناقطبی با اندازه تقریبی برابر با حفره را برقرار می‌سازد. این آرایش یافتگی تنوع وسیعی از مولکول‌های آلی را در بر می‌گیرد. ساختار حلقه مانند سیکلودکسترتین باعث ترتیب خاص گروه‌های عاملی مولکول سیکلودکسترتین است که منجر به خواص و ویژگی‌های جالب آنها از جمله تشکیل کمپلکس در هم جای می‌شود. سیکلودکسترتین‌ها توانایی تشکیل کمپلکس در هم جای با پلی‌اتیلن گلیکول و ترکیبات با ساختار مشابه را دارا می‌باشند. در این پژوهش، این توانایی در شرایط مختلف دمایی و زمانی و در حضور محلول بافر با غلظت‌های متفاوت مورد بررسی قرار گرفت و در ادامه، کاربردهای نانور تاكسن‌های سیکلودکسترتین با مواد مختلف مورد بررسی قرار می‌گیرد. با افزایش مدت واکنش و کاهش دمای واکنش، درصد تبدیل واکنش افزایش می‌یابد. با افزایش دمای واکنش، اندازه کریستال‌ها و ضخامتشان کاهش می‌یابد. در دمای صفر درجه سانتی‌گراد بلورها سوزنی هستند، در صورتی که در ۲۵ درجه سانتی‌گراد، شکل بلورها تجمع می‌شود و با افزایش دما تا ۵۰ درجه سانتی‌گراد بلورها شکل خاصی ندارند. با افزایش بافر محلول، اندازه کریستال‌ها کوچک می‌شود.

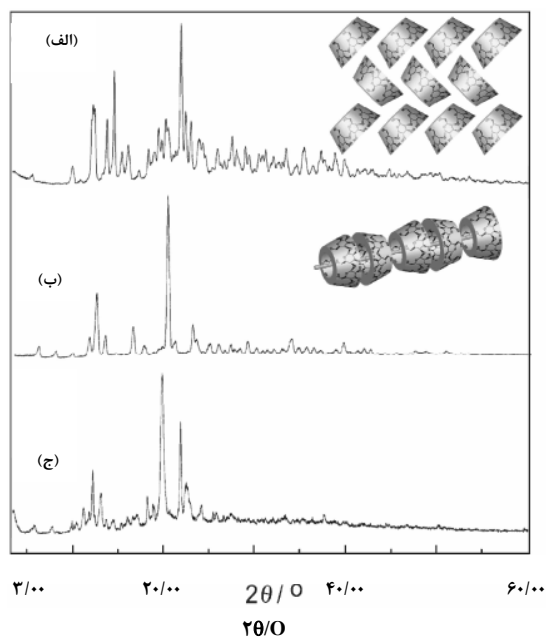
کلمات کلیدی: سیکلودکسترتین، پلی‌اتیلن گلیکول، کاربردهای نانوکمپلکس‌های صنایع نساجی، صنایع شیمیایی، صنعت رنگ، رسانش دارو

۱- مقدمه

دکسترتین و ترکیب مهمان است. با توجه به شکل (۱)، که طیف پراش اشعه ایکس ساختارهای مختلف α -سیکلودکسترتین می‌باشد، بین دو ساختار شبکه ای و ستونی، یک حالت میانی و تعادلی نیز وجود دارد که ساختارهای قفس و شبکه به حالت تعادل وجود دارند [۱-۳].

سیکلو دکسترتین‌های بلوری به دو صورت عمده متراکم می‌شوند، ساختار شبکه ای^۱ و ساختار قفس^۲ مانند، که وابسته به نوع سیکلو

1. Channel Structure
2. Cage Structure



شکل ۲- طیف α - XRD سیکلودکسترن [۵] (الف) کمپلکس α - سیکلودکسترن با پلی اتیلن گلیکول در حالت محلول (ب) کمپلکس α - سیکلودکسترن با پلی اتیلن گلیکول بدون اضافه کردن حلال، (ج) نمونه پس از یک سال

مراحل تبدیل ساختار قفس مانند به ساختار ستونی در (α - سیکلودکسترن) به صورت زیر است:

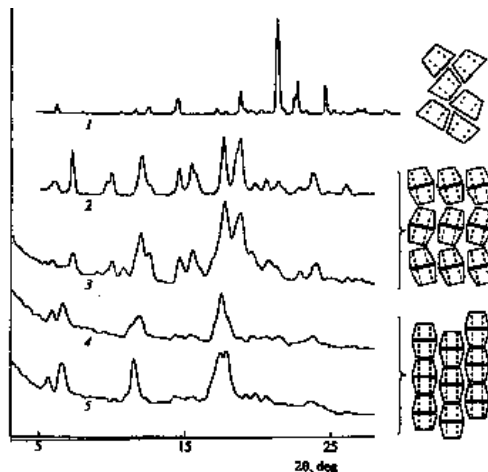
۱- شکسته شدن باندهای هیدروژنی درونی ساختار (α - سیکلودکسترن) قفس مانند و ایجاد جنبش ملکول‌های (α - سیکلودکسترن)

۲- دفع ملکول‌های آب موجود در حفره ی (α - سیکلودکسترن)

۳- به خط شدن الیگومرها در ملکول‌های (α - سیکلودکسترن)

۴- کریستالیزاسیون مجدد (α - سیکلودکسترن) به خط شده در ساختار ستونی

گذشت زمان، دما و همچنین pH نیز بر ساختار کریستال‌ها اثر دارد. با توجه به شکل (۴) می‌توان دریافت که در pH=۴ مولکول‌های سیکلودکسترن به صورت قفس قرار گرفته اند اما با افزایش pH تا pH=۱۰ مولکول‌ها به سمت آرایش ستونی می‌روند. در قسمت (ب) در pH=۴ و $2\theta = 22/5$ یک پیک کوچک ظاهر می‌شود که معرف حالت قفس می‌باشد. اما در pH=۱۰ در $2\theta = 22/5$ یک پیک تیز و در $2\theta = 24$ و $2\theta = 26$ یک پیک کوچک دیده می‌شود.



شکل ۱- طیف پراش اشعه ایکس ساختارهای متفاوت α - سیکلودکسترن [۴]

در ساختار قفس مانند، مولکول‌های سیکلودکسترن به شکل جناغی آرایش یافته اند در حالیکه هر دو در ساختار کانال مانند، واحدهای دوتایی شکل گرفته توسط دو سیکلودکسترن مجاور (با جهت گیری سر به سر یا سر به دم) روی هم چیده شده اند تا ستون بی پایانی را به شکل بلور نتیجه دهد. با توجه به شکل (۱)، می‌توان دریافت که در ساختار قفس مانند سیکلودکسترن‌ها پیک در $2\theta = 20$ ظاهر می‌گردد. در بین این دو ساختار یک حالت تعادل نیز وجود دارد که پیک‌های ظاهر شده در $2\theta = 16-18$ دیده می‌شوند.

در کمپلکس‌های در هم جای پلیمری، مولکول‌های سیکلودکسترن به صورت ستونی چیده می‌شوند و زنجیرهای پلیمر مهمان در این کانال‌های باریک در هم جای می‌شوند و به طور پیوسته درون هر ستون سیکلودکسترن امتداد می‌یابند، با کامل شدن کمپلکس و تبدیل به ساختار ستونی پیک‌های ظاهر شده در $2\theta = 17$ و $2\theta = 12$ دیده می‌شوند [۵۶].

با توجه به شکل (۲-الف)، می‌توان دریافت که کمپلکس تشکیل شده در ابتدا به حالت قفس است و پیک ظاهر شده در $2\theta = 12$ و $2\theta = 17$ معرف حالت قفس مانند است. با گذشت زمان، به تدریج ساختار قفس مانند به ساختار ستونی تبدیل می‌گردد که منجر به ظاهر شدن پیک‌های $2\theta = 13$ و $2\theta = 20$ می‌شود که پیک $2\theta = 20$ نشان دهنده تشکیل کمپلکس در هم جای است که زنجیرهای پلی اتیلن گلیکول در حفره α - سیکلودکسترن قرار می‌گیرد. با تبدیل ساختار قفس مانند به ساختار ستونی، شدت پیک‌ها کاهش می‌یابد و حضور پیک‌های کوچکتر در $2\theta = 20$ دلالت بر تکامل ساختار ستونی دارد.

۲-۴ بلورینگی مجدد کمپلکس های α -سیکلودکسترین / پلی اتیلن گلیکول

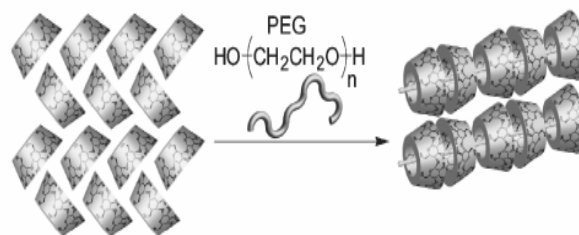
برای انجام بلورینگی مجدد نمونه ها از کمپلکس از بافر فسفات با $\text{pH} = 7.9$ استفاده می شود. در انجام بلورینگی مجدد $2/0$ گرم از کمپلکس های (α -سیکلودکسترین) و پلی اتیلن گلیکول بدست آمده را در VCC بافر فسفات ریخته و در دمای 50°C درجه سانتی گراد حل می کنند. پس از تهیه محلول شفاف، نمونه ها به مدت ۲ تا ۳ روز در دمای محیط قرار می گیرند تا کریستال تشکیل شود. بلورها در خلأ خشک شدند و با میکروسکوپ الکترونی روبشی مورد بررسی قرار گرفتند [۹-۱۲].

۵- بحث و بررسی

با توجه به شکل (۴) و مقادیر رسوب حاصله از هر مرحله آزمایش در دماها و زمان های مختلف و محاسبه درصد تبدیل بدست آمده، می توان دریافت که با افزایش مدت واکنش، درصد تبدیل افزایش می یابد. همچنین با کاهش دمای واکنش، درصد تبدیل افزایش می یابد.

پس می توان دریافت که تشکیل کمپلکس در هم جای، یک فرایند تعادلی است که با افزایش دما، تعداد کمپلکس های در هم جای شکل گرفته بیشتر می شود و از طرفی تعداد بیشتری از کمپلکس های در هم جای نیز از بین می رود. اما در دمای پایین تر، تعداد کمتری از کمپلکس های در هم جای از بین می رود و درصد تبدیل حاصله بالاتر می شود. بنابراین بیشترین جرم رسوب حاصله در دمای صفر درجه سانتی گراد و مدت ۶ ساعت بدست می آید. ریز ساختارهای این کمپلکس در دمای صفر درجه سانتی گراد و در بافر ۷ در شکل (۶) نشان داده شده است شکل (۵) در 25°C درجه سانتی گراد، این ریز ساختارها تغییر می یابند.

بررسی ریز ساختارهای موجود به ترتیب در 40°C و 50°C درجه سانتی گراد نشان می دهد که با افزایش دما، اندازه بلورها کوچکتر است و ضخامت آنها نیز کاهش می یابد. همچنین با افزایش زمان از ۱ تا ۶ ساعت، اندازه بلورها ۳ تا ۴ برابر می شود. با افزایش pH از ۷ تا ۹، اندازه بلورها کوچکتر می شود که می توان گفت در غلظت بافر ۷، آرایش سیکلودکسترین ها به صورت ستونی است در صورتی که در غلظت بافر ۹، آرایش بلورها به صورت قفس است، بنابراین با افزایش غلظت بافر، سیکلودکسترین ها در هم رفته و اندازه بلورها کوچکتر می شود [۱۰، ۱۲].



کریستال های (α -سیکلودکسترین) در ساختار ستونی کریستال های (α -سیکلودکسترین) بر ساختار قفس مانند

شکل ۳- تبدیل ساختار α -سیکلودکسترین در اثر تشکیل کمپلکس [۵]

۲- مواد

در این پروژه، از پلی اتیلن گلیکول با وزن مولکولی ۱۰۰۰ تولید شرکت مرک، (α -سیکلودکسترین) با وزن مولکولی ۹۸۲/۷ تولید شرکت مرک و آب بدون یون شرکت زلال استفاده شد.

۳- دستگاه ها

میکروسکوپ الکترونی مورد استفاده در این پژوهش از نوع میکروسکوپ الکترونی عبوری و مدل LX۳۰ ساخت شرکت فیلیپس از کشور هلند است.

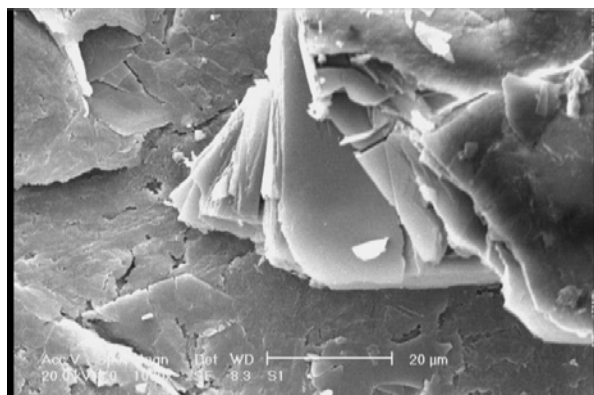
۴- روش ها

۴-۱ تهیه کمپلکس α -سیکلودکسترین و پلی اتیلن گلیکول

5°C گرم محلول اشباع ($14/5$ درصد وزنی) از (α -سیکلودکسترین) در آب بدون یون 50°C درجه سانتی گراد با کمک همزن با دور mpr ۱۰۰۰ آماده شد. محلول ۱۰ درصد وزنی پلی اتیلن گلیکول در آب 50°C درجه سانتی گراد آماده شد. برای تشکیل کمپلکس (α -سیکلودکسترین) و پلی اتیلن گلیکول، از مخلوطی حاوی ۵ میلی لیتر محلول (α -سیکلودکسترین) به همراه ۵ میلی لیتر محلول پلی اتیلن گلیکول استفاده شد [۹-۷].

تشکیل کمپلکس در 4°C دمای صفر، 25°C و 40°C و 50°C درجه سانتی گراد و همچنین ۴ زمان انجام واکنش ۴، ۲، ۱ و ۶ ساعت انجام می گیرد. بررسی اثر دما و زمان در واکنش، روی شکل بلورها و رشد آنها انجام و گزارش شده است.

ادامه می‌یابد. ضخامت بلورهای صفحه ای با افزایش مدت واکنش از ۱ ساعت تا ۴ ساعت، تقریباً ۳ تا ۴ برابر می‌شود.

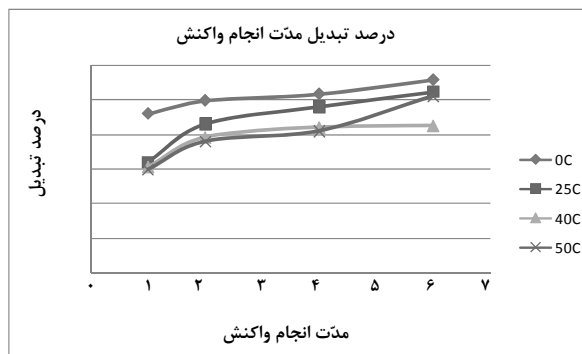


شکل ۶- (α-سیکلودکسترتین/پلی اتیلن گلیکول) در دمای صفر درجه سانتی‌گراد پس از ۲ ساعت تبلور در pH=۷

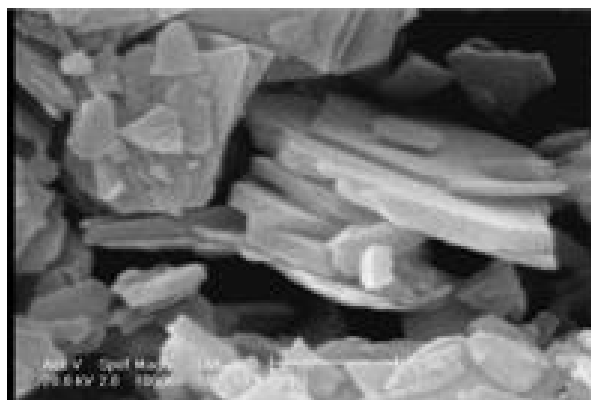
با توجه به شکل (۷)، بلورها در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد به شکل جدیدی می‌باشند. با افزایش مدت واکنش، تجمع بلورها افزایش می‌یابد. شکل بلورها در دماهای ۴۰ و ۵۰ درجه سانتی‌گراد صفحه‌ای است و ضخامت با افزایش مدت واکنش از ۱ ساعت تا ۴ ساعت، تقریباً ۳ تا ۴ برابر می‌شود.

با توجه به شکل (۸)، رشد بلورها که در صفر درجه سانتی‌گراد به صورت لایه ای است به صورت لایه‌های مارپیچی می‌باشد. در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و با افزایش دما تا ۴۰ و ۵۰ درجه سانتی‌گراد، بلورها ریزتر می‌شوند و شکل لایه ای خود را از دست می‌دهند. بنابراین در ۶ ساعت، بلورها به ماکزیمم اندازه خود می‌رسند. در دماهای کمتر، بلورهای ورقه ای دیده می‌شوند. افزایش دما، نظم مارپیچی را به هم می‌زند (شکل ۶).

در شکل (۹)، غلظت بافر اثر چشمگیری در این شرایط ندارد و بلورهای ریزتری را نشان می‌دهد. این پدیده از آن جهت است که افزایش بافر به محلول کمپلکس و آب موجب می‌شود تا انحلال‌پذیری کمپلکس در آب، کاهش، و سرعت هسته گذاری در کمپلکس افزایش یابد. از این رو این افزایش سرعت، موجب کاهش اندازه ذرات می‌شود. کاهش انحلال‌پذیری کمپلکس باعث تمایل ذرات کمپلکس برای نزدیک شدن به یکدیگر می‌گردد، اثر بافر بر رشد بلورها توسط محققین دیگر نیز گزارش شده است.



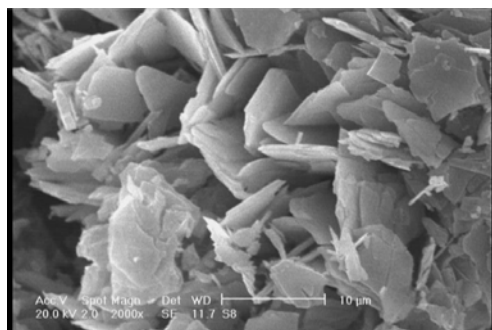
شکل ۴- نمودار مقایسه درصد تبدیل-مدّت انجام واکنش



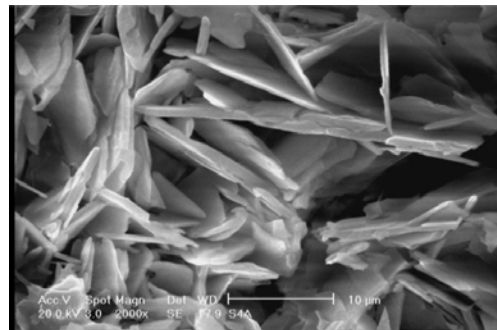
شکل ۵- (α-سیکلودکسترتین/پلی اتیلن گلیکول) بدون انجام بلورنیکی مجدد

با توجه به شکل (۵) که نمونه شاهد کمپلکس حاصل از (α-سیکلودکسترتین) و پلی اتیلن گلیکول بدون بلورنیکی مجدد و تصاویر (۶) تا (۸) که تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی کمپلکس حاصل از (α-سیکلودکسترتین) و پلی اتیلن گلیکول پس از بلورنیکی مجدد است می‌توان فهمید که بلورنیکی مجدد اثر چشمگیری بر شکل بلورها و اندازه‌شان نداشته است. اما با تغییر دما و مدت انجام واکنش، شکل بلورها دستخوش تغییرات زیادی می‌شود. به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که فرایند بلورنیکی مجدد موجب بهتر شدن شکل بلورها و منظم تر شدن ساختار آنها می‌شود.

با توجه به شکل (۶)، در این دما شکل بلورهای حاصله در ۲ ساعت صفحه ای شکل است که به صورت تابعی از زمان به صورت مارپیچی رشد می‌کنند (صفحه‌ها روی هم رشد می‌کنند). در این نمونه‌ها صفحه بلورها به صورت مارپیچی به ۲۰ میکرومتر می‌رسد. اما در نمونه‌های بدست آمده در مدت ۶ ساعت انجام واکنش، رشد بلورها افزایش می‌یابد و اندازه بلورها بزرگتر می‌شود ولی رشد آنها به صورت مارپیچی

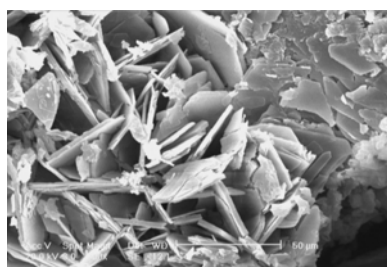


(ب)

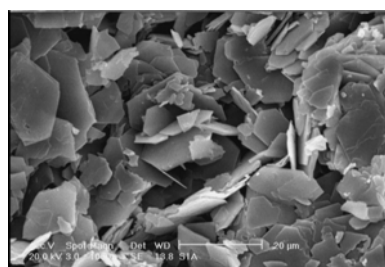


(الف)

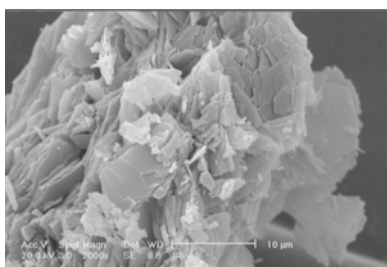
شکل ۷- (پلی اتیلن گلیکول/α- سیکلودکسترین) پس از تبلور در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد pH=۷ (الف) ۱ ساعت (ب) ۴ ساعت



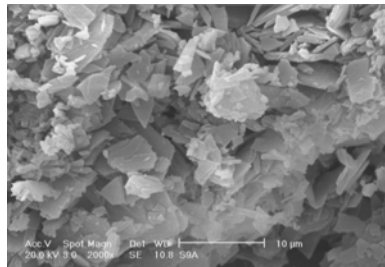
(ب)



(الف)

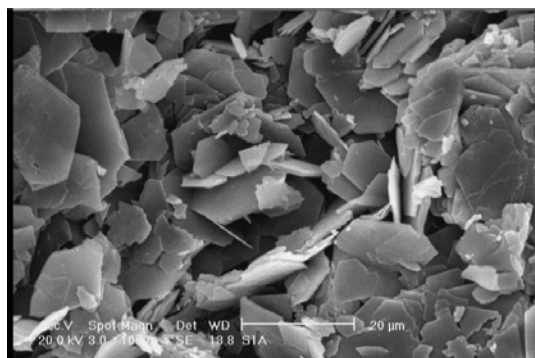


(د)

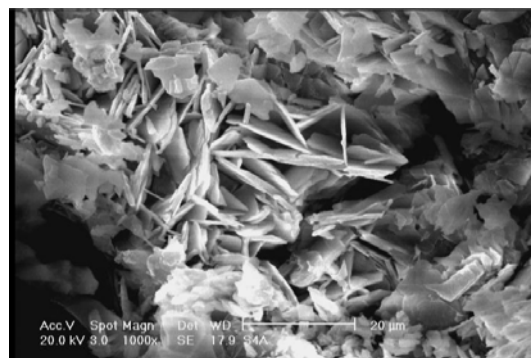


(ج)

شکل ۸. اثر زمان بر شکل و سایز کریستال‌ها در مدت زمان ۲ ساعت (الف) صفر درجه سانتی‌گراد، (ب) ۲۵ درجه سانتی‌گراد (ج) ۴۰ درجه سانتی‌گراد، (د) ۵۰ درجه سانتی‌گراد



(ب)



(الف)

شکل ۹- اثر pH بر شکل بلورها (الف) ۱ ساعت ۲۵°C pH=۷ (ب) ۱ ساعت ۲۵°C pH=۹

۶- خواص سیکلودکسترین ها

سیکلودکسترین ها با یک حفره آبگریز، توانایی تشکیل کمپلکس در هم جای را با مولکولهای مختلفی از طریق بر هم کنش (مهمان - میزبان) دارا می باشند. قابل توجه ترین خاصیت سیکلو دکسترین ها توانایی شکل دهی کمپلکس های درهم جای (کمپلکس های مهمان - میزبان) با تعداد متنوعی از اجزای جامد، مایع یا گازی با یک کمپلکس کننده مولکولی است. در این کمپلکس ها مولکول مهمان در حفره مولکول سیکلو دکسترین میزبان نگاه داشته می شود [۱۳].

سیکلودکسترین ها کاربردهای بسیار زیادی دارند. مهمترین کاربردهای این ترکیبات در جداسازی مواد آلاینده، ساخت درشت مولکولها، صنایع دارویی، غذایی، نساجی، آرایشی، به عنوان کاتالیزگر واکنش های شیمیایی، پایدار کردن ذرات شیمیایی و بسیاری کاربردهای دیگر است [۱۴].

یکی از مهمترین زمینه های کاربردی سیکلودکسترین ها، بیوتکنولوژی است که در کمپلکس شدن مولکولی، انتخاب پذیری، جداسازی و انحلال پذیری بیومولکولها کاربرد وسیعی دارند. بعضی از کمپلکس های مولکولهای آلی موجود در طبیعت، پروتئین ها، پادتن ها و بعضی از عامل های غیر آلی مانند ژئولیت ها هستند. دیگر عامل های کمپلکس مولکولی مانند فلئورسن و اترها نیز به کار می روند اما سنتز آنها بسیار پُر خرج است و کاربردهای محدودی را دارا می باشند.

سیکلودکسترین ها ساختار درشت مولکول قفس مانندی را تشکیل می دهند که مانند ساختار شکل گرفته از کریپتان ها، کالسیران ها، سیکلوفان ها، اسفران ها و اترها می باشند [۱۸-۱۴].

در بیان کلی، سیکلو دکسترین ها یک سری مولکولهای حلقوی شامل ۶ تا ۸ واحد گلوکوز $D_{(n)}$ اتصال یافته توسط اتصالات ۱ و ۴- گلیکو سایدیک می باشند. دیگر نامهای آنها، سیکلو آمیلوز، سیکلو مالتوز و دکسترین های شاردینگر است. سیکلو دکسترین ها نتیجه واکنش انتقال داخل مولکولی تخریب نشاسته با آنزیم سیکلو دکسترین می باشند [۱۹].

سیکلو دکسترین ها ۳ نوع هستند: (α) - سیکلودکسترین، (β) - سیکلودکسترین و (γ) - سیکلودکسترین که به عنوان نسل اول یا سیکلو دکسترین های والد هستند. α و β و γ سیکلو دکسترین از ۶ و ۷ و ۸ واحد گلیکو سایدیک اتصال یافته با ۱ و ۴- ساخته می شوند. (β) - سیکلو دکسترین در دسترس ترین، کم قیمت ترین

سیکلودکسترین است [۲۰]. هر سیکلودکسترین دارای یک شکل دونات مانند است که دارای حفره درونی آبگریز است در حالی که سطح خارجی آن آبدوست است. سیکلودکسترین ها به عنوان میزبان برای ربودن دیگر مولکولها عمل می کنند که بدون شکل گیری باندهای کووالانسی است. اصلاحات شیمیایی سیکلودکسترین ها می توانند خواص فیزیکی آنها را اصلاح کنند، انحلال پذیری و پایداری در مقابل نور آنها را بهبود بخشند و فعالیت شیمیایی مولکول های مهمان را کنترل کنند و در این مقاله کاربردهای مختلف سیکلودکسترین ها و خواص آنها مورد بررسی قرار می گیرد [۲۵-۲۱].

۷- آرایش یافتگی کمپلکس در هم جای

قابل توجه ترین خاصیت سیکلو دکسترین ها توانایی شکل دهی کمپلکس های درهم جای (کمپلکس های مهمان - میزبان) تعداد متنوعی از اجزای جامد، مایع یا گازی با یک کمپلکس کننده مولکولی است. در این کمپلکس ها مولکول مهمان در حفره مولکول سیکلو دکسترین میزبان نگاه داشته می شود. شکل گیری کمپلکس در هم جای، تابع اندازه ابعادی مناسب بین حفره میزبان و اندازه مولکول مهمان است [۲۸-۲۵]. حفره چربی دوست مولکول سیکلو دکسترین می تواند یک ریز محیط^۱ ناقطبی را با اندازه تقریباً یکسان با خودش در شکل گیری کمپلکس های در هم جای داخل کند. در طی تشکیل کمپلکس های درهم جای، پیوندهای کووالانسی شکسته می شوند یا تشکیل نمی شود، بلکه اتصالات هیدروژنی که مهمترین عامل در تشکیل کمپلکس در هم جای است، تشکیل می شوند [۲۲-۲۵].

واژه کمپلکس در هم جای در سال ۱۹۵۰ مطرح شد. کمپلکس های در هم جای، اجزای شیمیایی شامل دو یا چند مولکول وابسته هستند که یک مولکول آنها، مولکول مهمان و دیگری میزبان است. مولکول میزبان می تواند مولکول مهمان را در حفره خود اضافه کند، در نتیجه، کپسوله کردن پایدار مولکول، بدون شکل گیری هر گونه باند کووالانسی، رخ می دهد. ژئولیت ها، کلاریت ها و گرافیت مثالهای خوبی از مولکولهای مهمان غیر آلی و اترها و سیکلودکسترین ها مولکول های مهمان آلی هستند. در شیمی تجزیه، وسیعترین استفاده پدیده در هم جای گرفتن، در فرایندهای جداسازی بویژه در فرایند کروماتوگرافی شکل می گیرد [۳۶-۲۹].

1. Micro Environment

است. هر چه قدر مقدار K_f بالاتر باشد، کمپلکس‌های درهم جای سیکلودکسترین خیلی پایدارتر می‌باشد. داده‌های به دست آمده در مراجع نشان می‌دهد که فاکتورهای مهمی در شکل‌گیری کمپلکس درهم جای نقش نقش ایفا می‌کند [۴۲-۳۶].

همچنین بر هم کنش‌های مختلفی داریم:

(الف) اثرات آبریز که گروه قطبی یک مولکول را وادار به ورود ترجیحی به حفره سیکلودکسترین می‌کند.

(ب) بر هم کنش‌های واندروالس که شامل بر هم کنش‌های بین قطبهای دائمی و القایی و نیروهای پراکنده می‌باشد.

(ج) باندهای هیدروژنی بین مولکول مهمان و گروههای هیدروکسیل ثانویه در دیواره حفره است (که بر هم کنش با قطبیت مولکولها افزایش می‌یابد).

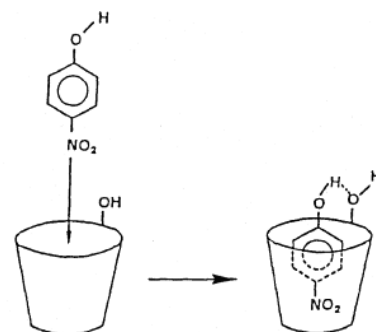
(د) اثر استریک، که فرایند درهم جای گرفتن با شکل، اندازه و قطبیت مولکولهای مهمان نیز اثر می‌پذیرد.

(ه) اثرات حلال

مطالب بیان شده در مورد بر هم کنش‌ها، مشخص می‌کند که پایداری یک کمپلکس درهم جای با عوامل متعددی اثر می‌پذیرد، هر چند در بسیاری از موارد، ترکیبی از این اثرات برای بیان پدیده درهم جای گرفتن بیان می‌شود. متداول‌ترین نسبت (مهمان: میزبان)، (۱:۱)، (۲:۱)، (۱:۲) است. روشهای متنوعی برای مطالعه شکل‌گیری کمپلکس درهم جای به کار می‌رود از جمله: TGA ، XRD ، DSC ، IR ، NMR ، فلورسنس، آنالیز اشعه UV ، X ، جذب ساختار مولکولهای سیکلودکسترین باعث افزایش قابل توجه توانایی تشکیل کمپلکس درهم جای با اجزای غیر آلی، آلی (بنزن و مشتقات فنول، آمینواسیدها، گلیکولیپیدها، پروتئین‌ها، تیتوفان و...) و یونی می‌شود [۵۰-۴۳].

کمپلکس‌های درهم جای با استفاده از سیکلودکسترین‌ها کاربردهای وسیعی دارند، که به خاطر کپسوله کردن مولکولی یک مولکول، خواص شیمی فیزیکی مولکول از جمله هیدرولیز، اکسیداسیون، فتولیز، فراریت و انحلال‌پذیری و واکنش‌پذیری شیمیایی اجزا را تغییر می‌دهد. مشتق کردن و اصلاح سیکلودکسترین‌ها و خواص کمپلکس در هم جای دارای کاربردهای متعددی در زمینه‌های مختلف مانند کاتالیز گرهای داروها، بیوتکنولوژی، غذاها، شیمی درشت مولکول‌ها، شیمی سنتز پلیمرها و سنتز ترکیبات آلی و کروماتوگرافی می‌باشد.

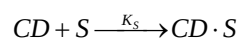
شکل (۱۰)، تصویر اجمالی شکل‌گیری کمپلکس در هم جای بین یک مولکول سیکلودکسترین و پارا نیترو فنون را نشان می‌دهد. حفره سیکلودکسترین با مولکول‌های آب پر می‌شود و بعضی از مولکولها در حفره قرار می‌گیرند و دیگران خارج از حفره باقی می‌مانند.



شکل ۱۰- تصویر اجمالی شکل‌گیری کمپلکس در هم جای بین سیکلودکسترین و پارا نیترو فنون [۳۱]

کمپلکس‌های درهم جای سیکلودکسترین‌ها با جانشینی آب با مولکول مهمان شکل می‌گیرد. مولکول مهمان به حفره سیکلودکسترین نزدیک می‌شود و از طرف بازترین و در دسترس‌ترین سایه سیکلودکسترین در آن منتشر می‌شود. مولکول مهمان دارای رفتاری است که به سمت ناقطبی اجازه ماکزیم تماس را با حفره آبریز می‌دهد در صورتی که نیمه قطبی آن با سطح آبدوست مولکول سیکلودکسترین بر هم کنش می‌کند [۳۳ و ۳۲].

در محلول، شکل‌گیری کمپلکس بین سیکلودکسترین میزبان و مولکول مهمان با S مشخص می‌شود که یک فرایند تعادلی (وابسته - غیروابسته) است که به صورت زیر بیان می‌شود:



K_f می‌تواند با مشخص کردن $CD \cdot S$ پایداری کمپلکس درهم جای مطرح شود.

$$K_f = \frac{[CD \cdot S]}{[CD][S]}$$

که $[CD \cdot S]$ غلظت سوبسترا تشکیل شده با سیکلودکسترین، $[CD]$ و $[S]$ غلظت آزاد دسیکلودکسترین و واکنش نکرده و مولکول سوبسترا

بویژه، خواص انتخاب پذیری سیکلودکسترین‌ها و مشتقات آنها می‌توانند در روشهای کروماتوگرافی برای *HPLC*، *TLC*، *GC* جداسازی ساختاری، ژئومتری و ایزومرهای نوری به کار روند. آنها در کروماتوگرافی تمایلی، کروماتوگرافی جداکننده یون، کروماتوگرافی آماده سازی الکتروفورز و الکتروسینتیک مایسلی به کار می‌روند که به طور موفقیت آمیزی به عنوان اجزای انتخاب پذیر در فازهای ثابت و متحرک به کار رفته اند [۵۲-۵۱ و ۴۴ و ۳۲ و ۳۱].

۸- کاربردهای سیکلودکسترین‌ها

۸-۱ داروها

یکی از مهمترین کاربردهای سیکلودکسترین‌ها در زمینه دارویی است. محققان در صنعت داروسازی همیشه به دنبال افزایش خواص فیزیکی اجزای فعال و بیان فرمولبندی داروهای جدید به طور همزمان بوده و هستند. سیکلودکسترین‌ها فوائد چشمگیری در مقایسه با دیگر مواد استاندارد، از خود نشان می‌دهند [۵۴ و ۵۳]. این کمپلکس‌ها با اجزای فعال تشکیل می‌شوند و اثرات نامطلوب آنها را کاهش و پایداری، انحلال پذیری و زیست سازگاری ترکیبات را بهبود می‌بخشند. سیکلودکسترین‌ها به عنوان سیستم‌های رسانش دارو عمل می‌کنند و کاندیداهای قوی برای رسانش دارو در بسیاری از موارد می‌باشند که به خاطر توانایی آنها در اصلاح خواص شیمیایی، فیزیکی و بیولوژیکی مولکول مهمان در طی تشکیل کمپلکس در هم جای است [۵۵]. سیستم‌های رسانش پلیمری مانند نانوهسته‌ها [۵۵]، میکروهسته‌ها و فیلم‌های پلیمری با شکل گیری کمپلکس‌های غیرکووالانسی با تعدادی از داروها، پپتیدها، پروتئین‌ها، اولیگوساکاریدها و اولیگونوکلوئیدها پیشرفتهایی را در زمینه رسانش داروها به خصوص داروهای ضد سرطان مورد استفاده با اصلاح خواص فیزیکی- شیمیایی آنها ایجاد می‌کنند [۵۶].

۸-۲ کنترل انحلال پذیری

انحلال پذیری جزء مهمان، می‌تواند با کمپلکس شدن مولکولی سیکلودکسترین‌ها با ترکیبات، منجر به کاهش یا افزایش انحلال پذیری شود. وقتی یک مولکول مهمان با سیکلودکسترین ترکیب می‌شود، مولکول مهمان در حفره سیکلودکسترین احاطه می‌شود. گروههای آبگریز مهمان که با حلال در تماس است در موقعیت بر هم کنش آزاد

با اتمهای حفره سیکلودکسترین جابه جا می‌شود. سطح خارجی سیکلودکسترین با حلال برهم کنش می‌کند. با اصلاح گروههای هیدروکسی سطح خارجی سیکلودکسترین، خواص انحلال پذیری به طور قابل توجهی تغییر خواهد کرد. اصلاح با گروههای آلفاتیک مانند گروههای هگزیل، انحلال پذیری را به طور نامحسوسی در آب، کاهش و در حلال‌های آلی افزایش می‌دهد. هسپیریدین در آب پرتقال و قوطی‌های کنسرو حضور دارد. اضافه کردن β - سیکلودکسترین به آب میوه باعث انحلال پذیری هسپیریدین می‌گردد و شربت شفاف تر و همچنین شیرینی کمتر می‌شود [۵۸ و ۵۷].

۸-۳ حفظ طعم و مزه غذاها و جداسازی اجزای نامطلوب

سیکلودکسترین‌ها کاربردهای متعددی در زمینه صنایع غذایی دارند. آنها با مولکولهای متنوعی از جمله چربی‌ها، چاشنی‌ها و رنگها تشکیل کمپلکس در هم جای می‌دهند. سیکلودکسترین‌ها برای جداسازی و پوشش دادن اجزای نامطلوب و کنترل آزادسازی اجزای غذاهای مطلوب به کار می‌روند. سیکلودکسترین‌ها در فرمولبندی غذایی برای حفظ طعم غذاها به کار می‌روند. بسیاری از طعم دهنده‌های طبیعی و مصنوعی، روغن‌ها و مایعات قابل تبخیر و فرار هستند که با سیکلودکسترین‌ها تشکیل کمپلکس می‌دهند که کپسوله کردن متداول را نتیجه می‌دهد [۶۱-۵۹].

پلیمرهای سیکلودکسترین اتصال عرضی شده برای جداسازی و کنترل اجزای شیرین، استخراج جلبک [۷۷]، هیدرولیز شیر، جلوگیری از تشکیل کف روی چای و قهوه با تشکیل کمپلکس در هم جای به کار می‌روند [۷۹ و ۷۸]. سیکلودکسترین‌ها همچنین در جدا کردن کلاسترول از محصولات حیوانی مانند تخم مرغ، شیر و غذاهای لبنی به کار می‌روند که حدود ۸۰ درصد کلاسترول را جدا می‌کنند [۶۳ و ۶۲].

۸-۴ صنایع نساجی

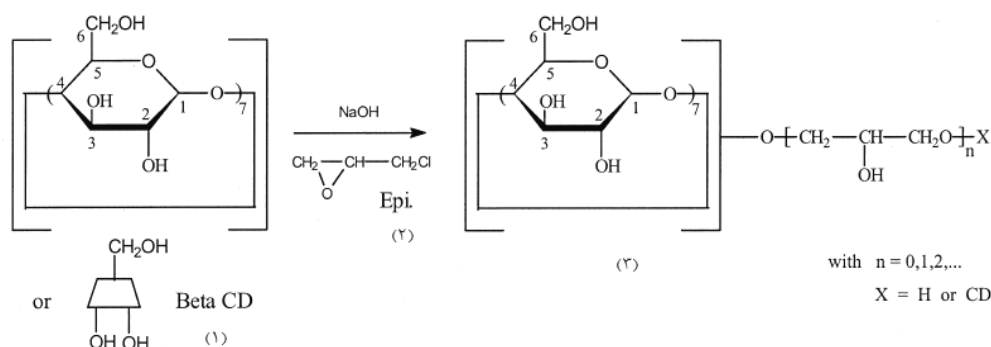
سیکلودکسترین‌ها برای رنگرزی پارچه‌ها به کار می‌روند که مقدار رنگ انتقال یافته به پارچه افزایش و مقدار رنگ باقیمانده در پساب کاهش می‌یابد. انحلال پذیری رنگ در آب افزایش یافته و به مواد کمکی برای انحلال پذیری رنگ نیازی نیست.

خواص جذب (ظرفیت) بسیار مهم است. حفظ کارآیی عملیات‌های شیمیایی و فیزیکی برای اصلاح جاذب‌ها بعد از اشباع ضروری است. برهم کنش بین مهمان و سیکلودکسترین با برهم کنش‌های آبریز مشتق می‌شود. حلال‌های آلی کاندیداهای خوبی برای اصلاح جاذب‌ها می‌باشند. متأسفانه اطلاعات اندکی در مورد پایداری و تکرارپذیری این جاذب‌های شامل سیکلودکسترین وجود دارد [۶۵-۷۰].

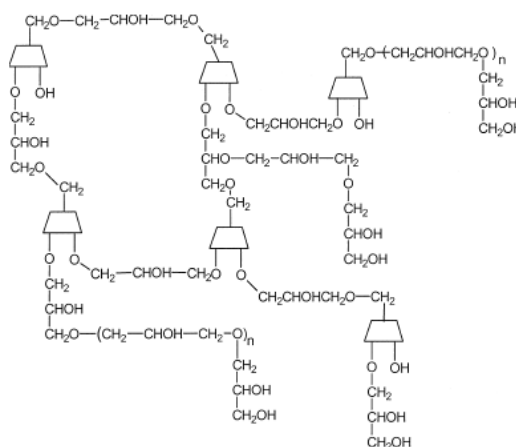
۸-۵-۱ ژل

در طی سنتز ژل‌ها، اگر درجه شبکه بندی به اندازه کافی موردتوجه باشد، ماتریس پلیمر نامحلول شده و یک شبکه سه بعدی پایدار ایجاد می‌کند، به ویژه در محلول‌های آبی قلیایی.

رزین‌های ECP (شکل‌های ۱۱ و ۱۲)، مقاومت گرمایی بسیار بالاتری از سفادکس مشابه دارد (رزین‌های اپی کلروهیدرین-دکستران اتصال عرضی دار شده تجاری).



شکل ۱۱- سنتز پلیمر ECP [۷۱]



شکل ۱۲- یک حالت ممکن پلیمر ECP [۷۲]

عمر متجاوز از ۷ ماه به دست می‌آید که از انجام واکنش سریع جلوگیری می‌کند [۷۵].

۸-۸ کاهش فراریت

مولکول‌های مهمان می‌توانند با سیکلودکسترین‌ها تشکیل کمپلکس دهند فراریت آنها کاهش یابد. برهم کنش مهمان و سیکلودکسترین یک سد انرژی بالاتر را برای غلبه بر فراریت ایجاد می‌کند. متانول می‌تواند با سیکلودکسترین تشکیل یک کمپلکس بدون بو دهد. کمپلکس می‌تواند در ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد خشک شود و مقدار متانول در کمپلکس، بسیار نزدیک به مقدار متانول تنوریکی در کمپلکس است. آزاد سازی عطر می‌تواند با کمپلکس عطر-سیکلودکسترین کنترل شود. در خشک شویی‌ها، به خاطر حضور رطوبت در طی فرایند خشک کردن، مقداری از مواد به کار رفته در خشک شویی آزاد می‌شود اما بیشتر آن به پارچه منتقل می‌شود [۷۶].

۸-۹ هدایت واکنش‌های شیمیایی

وقتی یک مولکول مهمان با سیکلودکسترین تشکیل کمپلکس می‌دهد، یک قسمت از مولکول مهمان وارد حفره سیکلودکسترین می‌شود و قادر به برهم کنش با دیگر مولکول‌ها نیست. به دلیل حضور گروه‌های هیدروکسیل، اثرات استریک می‌تواند از رخ دادن واکنش‌ها جلوگیری کند. برهم کنش گروه‌های جانبی مولکول مهمان، می‌تواند موجب انجام واکنش و یا جلوگیری از انجام واکنش شود.

سیکلودکسترین‌ها همچنین می‌توانند برای انتقال فاز به کار روند. ترکیبات آلی در آب نامحلول هستند و می‌تواند با سیکلودکسترین تشکیل کمپلکس دهند که در نتیجه در آب محلول می‌شوند. بدون ساختن اجزای آلی محلول در آب، واکنش به سطح تماس بین فازهای آبی و آلی محدود می‌شود که سرعت واکنش را محدود می‌کند [۷۵].

۸-۱۰ کنترل جذب نور و فلورسنس

بعضی از ترکیبات وقتی که در حفره سیکلودکسترین قرار می‌گیرند، می‌توانند شدت جذب نور یا فلورسنس را افزایش و یا کاهش دهند.

ژل‌های حاضر خواص مکانیکی ضعیفی دارند. در کروماتوگرافی، جداسازی‌های خوبی را انجام می‌دهند و در عملیات پساب ژل‌ها برای کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا مناسب نیستند و استفاده از آنها به عنوان فاز ساکن محدود است زیرا به سرعت جریان پایین در طی زمان بازداری طولانی نیاز دارند [۶۸-۷۰].

۸-۶ پایداری اجزای شیمیایی

سیکلودکسترین‌ها می‌توانند برای پایداری اجزای شیمیایی به کار روند. حفره سیکلودکسترین یک فضای محدود است. وقتی این فضا یک مولکول مهمان را احاطه می‌کند، دیگر مولکول‌ها از به کارگرفتن فضا در زمان مشابه مستثنی می‌شوند که در نتیجه از برهم کنش و واکنش دیگر مولکول‌ها جلوگیری می‌کند. وابسته به حفره و گروه‌های هیدروکسیل احاطه کننده حفره می‌تواند مولکول مهمان را پایدار کند. برای مثال، پنیسیلین G در محلول آبی بافر کلرواستات با (β -سیکلودکسترین هیدروکسی) پروپیل شده پایدار می‌شود. سرعت تخریب کمپلکس دارو با سیکلودکسترین در حدود ۹ برابر آهسته تر از دارو به تنهایی می‌باشد. انرژی فعال سازی برای واکنش تخریب داروهای آزاد و کمپلکس شده مشابه است، اما یک کاهش در آنتروپی فعال سازی یافت می‌شود که اثرات استریک را خیلی سخت می‌کند [۷۴-۷۱].

۸-۷ پوشاندن اثرات مهمان

وقتی یک مولکول مهمان در مولکول سیکلودکسترین قرار می‌گیرد، ایزوله (منزوی) می‌شود و از تماس با سطح ممانعت به عمل می‌آورد که می‌تواند منجر به اثرات جانبی ناخواسته مانند طعم نامطبوع یا تحریک پذیری گردد. در نتیجه مقدار مهمان ایزوله شده کمتر از مهمان آزاد به تنهایی می‌باشد. این خاصیت در حشره کش‌ها و کاهش بوهای نامطلوب آنها بسیار مورد توجه قرار گرفته است و اثرات سمی حشره کش‌ها را کاهش می‌دهد.

حالت دیگر پوشاندن اثر مهمان، جلوگیری از واکنش‌های شیمیایی است. رزین‌های سیلان به عنوان کاتالیزگر ۱ و ۵-سیکلوآکتان دی ان پلاتینیوم به کار می‌رود. با اضافه کردن کاتالیزگر، واکنش شکل می‌گیرد. کاتالیزگر با (β -سیکلودکسترین) کمپلکس می‌دهد در نتیجه تشکیل کمپلکس سیلیکون تک جزئی قابل پخت با یک نیمه

منحصر به فرد قرار می‌دهد. سیکلودکسترین‌ها صرفاً گروه‌های جاذب دارو، رنگدانه یا عوامل اتصال دهنده نیستند بلکه به عنوان ابزارهای چندگانه شناخته شده‌اند. سیکلودکسترین‌ها در کاربردهای بیوتکنولوژیکی به عنوان اصلاح کننده‌های چند میکرومحیطی برای رفع گستره وسیعی از مسائل و مشکلات به کار می‌روند. سیکلودکسترین‌ها به عنوان عوامل کی‌لیت ساز مولکولی موجب پیشرفت در صنایع غذایی، دارویی، کشاورزی، آرایشی و بهداشتی و روشهای کروماتوگرافی می‌باشند. سیکلودکسترین‌ها محدودیت‌های دیگر ترکیبات مختلف را که به عنوان اصلاح کننده‌های قوی مواد سمی به کار می‌روند ندارند و کارایی بیوکاتالیزورها را با انتخاب پذیری انانتیومرها توسعه می‌دهند. همچنین در فرایندهای زیستی در مقیاس آزمایشگاهی و صنعتی به کار گرفته شده‌اند. در سیستم‌های رسانش دارو، سیکلودکسترین‌ها یک نقش اساسی به عنوان حامل‌های دارویی بر عهده دارند و در آینده نزدیک به صورت صنعتی مورد استفاده قرار خواهند گرفت. همچنین به عنوان آنزیم، در جداسازی کایرال و به عنوان عامل کمپلکس در صنایع غذایی، دارویی، آرایشی و بهداشتی به کار می‌روند. در مورد ریز بلورهای (α -سیکلودکسترین) با پلی اتیلن گلیکول، با تغییر دما و زمان انجام واکنش می‌توان رشد بلورها را بررسی و کنترل کرد. شکل بلورها در دمای صفر درجه سانتی‌گراد سوزنی یا منشوری است. در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد، بلورها به صورت تصادفی رشد و تجمع می‌کنند و با افزایش دما تا ۵۰ درجه سانتی‌گراد، شکل بلورها از بین می‌رود با افزایش غلظت بافر، اندازه بلورها کوچکتر می‌شود که به دلیل تغییر آرایش یافتگی بلورها از حالت ستونی به حالت قفس مانند است. با کنترل دما، زمان و غلظت بافر محیط، بلورینگی، شکل و اندازه بلورها قابل کنترل است.

مراجع

- [1] Loftsson T., Duchene D., "Cyclodextrins and their pharmaceutical applications ", International Journal of Pharmaceutics, 329, 1-11, 2007.
- [2] Rafati A.A., Hashemianzadeh S. M., Nojini Z.B., Safarpor, M.A., "Theoretical study of inclusion complexes of α and β -cyclodextrins with decyltrimethylammonium bromide (DTAB) and tetradecyltrimethylammonium bromide (TTAB)", Journal of Molecular Liquids, 31, 23-28, 2007.
- [3] Huang F., Gibson W.H., "Polypseudorotaxane and polyrotaxanes ". Prog. Polym. Sci , 30: 982-1018, 2005.

درخشنده‌های نوری با یک سیکلودکسترین متیله شده تشکیل کمپلکس می‌دهند و در عکاسی به کار می‌روند که شدت فلورسنت ایجاد شده و پایداری حرارتی نیز افزایش می‌یابد [۷۷].

۸-۱۱ کاربردهای محیطی

سیکلودکسترین‌ها نقش مهمی در انحلال پذیر کردن آلاینده‌های آلی غلیظ وجداسازی آلودگی‌های آلی و فلزات سنگین از خاک، آب و اتمسفر ایفا می‌کنند. سیکلودکسترین‌ها همچنین برای افزایش پایداری فعالیت و کپسوله کردن و جذب آلاینده‌ها به کار می‌روند. با استفاده از این ترکیبات، اجزای با سمیت بالا با تشکیل کمپلکس در هم جای از سیال خروجی جدا می‌شوند. در حشره کش‌ها محلول مادر تری کلرو فن غیر قابل کریستالیزاسیون، با (β -سیکلودکسترین) تشکیل کمپلکس می‌دهد و کریستالیزه می‌شود و ۹۰٪ مواد سمی جدا می‌گردد [۷۷ و ۷۶ و ۷۲].

۸-۱۲ خاصیت کاتالیزی سیکلودکسترین‌ها

یکی از مهمترین کاربردهای سیکلودکسترین‌ها، در واکنش‌های شیمیایی به عنوان کاتالیزگر است که با توجه به توانایی آنها در استفاده به عنوان آنزیم است. سیکلودکسترین‌ها با اصلاح اجزای عاملی مختلف در سطح لایه اولیه و ثانویه مولکول‌ها یا با تماس گروه‌های فعال عمل می‌کنند. این اصلاح، سیکلودکسترین‌ها را مشابه آنزیم‌ها می‌کند.

انانتیومرهای ویژه سیکلودکسترین‌ها در این کاربردها اثرات مهم و چشمگیری را دارا می‌باشند. اولین کیموتریپسین با (β -سیکلودکسترین) اصلاح شده، تولید شد که سرعت هیدرولیز استرهای فعال شده را افزایش می‌دهد و باندهای آمین شکل می‌گیرد. با توجه به اثرات استریک، سیکلودکسترین‌ها همچنین نقش چشمگیری را در فرایندهای بیوکاتالیزی با افزایش انتخاب پذیری انانتیومری ایفا می‌کنند [۷۷ و ۷۳].

۹- نتایج

توانایی نگهداری، چرخش، پوشاندن و جداسازی مولکولهای مهمان با سیکلودکسترین‌ها و همچنین سمیت پایین سیکلودکسترین‌ها آنها را در دسته مولکول‌های ساختمانی برای تهیه طرح‌های مولکولی جدید و

- [4] Bender M. L., Komiyama M., "Cyclodextrin chemistry", Springer Verlag, 3, 567-571, 1978.
- [5] Martin Del Valle E. M., "Cyclodextrins and their uses :a review". Process Biochemistry, 39, 1033-1046, 2004.
- [6] Choi H. S., Lee S. C., Yamamoto K., Yui N., " Block-Selective Movement of γ -Cyclodextrins in Polyrotaxanes of PEI-b-PEG-b-PEI Copolymer ", Macromolecules , 38 , 9878-9881, 2005.
- [7] Singh M., Sharma R., Banerjee U. C., "Biotechnological applications of cyclodextrins", Biotechnology Advances, 20, 341-359, 2002.
- [8] Fleury G., Schlatter G., Brochon C., Travelet C., Lapp A., Lindner P., Hadziioannou G., " Topological Polymer Networks with Sliding Cross-Link Points: The "Sliding Gels". Relationship between Their Molecular Structure and the Viscoelastic as Well as the Swelling Properties", Macromolecules, 40, 535-543, 2007.
- [9] Harada A., Li J., Kamachi M., "Preparation and properties of inclusion complexes of Polyethylene Glycol with α -cyclodextrin", Macromolecules, 26, 5698-5703, 1993.
- [10] Buschman H. G., Cleve E., Mutihac L., Schollmeyer E." A novel experimental method for the study of complex formation between α , β , γ -cyclodextrin and nearly insoluble Cucurbituril -2 -Rotaxanes in aqueous solution" Microchemical Journal, 64 , 99-103 ,2000.
- [11] Liu Y., Liang P., Chen Y., Zhang Y. M., Zheng J. Y., Yue H., "Interlocked Bis(polyrotaxane) of Cyclodextrin-Porphyrin Systems Mediated by Fullerenes", Macromolecules, 38, 9095-9099, 2005.
- [12] Ohashi H., Hiraoka Y., Yamaguchi T., " An Autonomous Phase Transition-Complexation/Decomplexation Polymer System with a Molecular Recognition Property", Macromolecules, 39 , 2614-2620, 2006.
- [13] Taniguchi M., Kawai T., " Effect of α - cyclodextrin coating on electronic properties of molecular wires" Chemical Physics Letters, 431, 127-131, 2006.
- [14] Li J., Li X., Wang X., Leong. K.W., "Self-assembled supramolecular hydrogels formed by biodegradable PEO-PHB-PEO triblock copolymers and α -cyclodextrin for controlled drug delivery", Biomaterials, 27, 4123-4140, 2006.
- [15] Landt D., Lunge C. N., Fourmentin S., " Synthesis and inclusion capability of a β -cyclodextrin – Tetrathiafulvalene derivative " Tetrahedron , 62, 9701-9704, 2006.
- [16] Gargallo L., Vargas D., Leiva D., Radic D., "Surface properties of inclusion complexes between α -cyclodextrin and Poly(ethylene oxide)". Journal of Colloid and Interface , 301, 607-611, 2006.
- [17] Rusa C. C., Fox J., Tonelli A.E., " Competitive Formation of Polymer-Cyclodextrin Inclusion Compounds", Macromolecules, 36, 2742-2747 , 2003.
- [18] Ooya T., Kobayashi N., Takahiro I., Sasaki S., Yui N., "Hydrogels having tublar α -cyclodextrin structure : Effect of nano-tube structure on long alkyl chain partitions", Science and Technology of Advanced Materials, 4, 39-42, 2003.
- [19] A.M Granados, R.H de Rossi. "Effect of cyclodextrin on the intramolecular catalysis of amide hydrolysis", J Org Chem 2001; 66:1548– 52.
- [20] S.M. Han. "Direct enantiomeric separations by high performance liquid chromatography using cyclodextrins", Biomed Chromatogr 1997; 11:259– 71.
- [21] J. Szejtli, Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry, Chem. Rev. 98 (1998) 1743–1753.
- [22] "Comprehensive Supramolecular Chemistry" (Eds J. Szejtli and T. Osa), Vol. 3, Pergamon Press, Oxford 1996, pp. 57–127.
- [23] J. Pitha, "Cyclodextrin Derivatives with Enhanced Solubility Power and Lower Toxicity, Proceedings of the Ninth International Symposium on Cyclodextrins" (Ed. L. J. J. Torres), Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 1998, 210–215.
- [24] B. Casu, M. Reggiani and G. Vigevani, "Conformation of O-methylated amylose and cyclodextrins", Tetrahedron 242 (1967) 803–821.
- [25] J. Szejtli, A. Liptak, I. Jodal and A. Neszelyi, "Synthesis and C-NMR spectroscopy of methylated α -CD, Starch / Starke 32 (1980) 165–169.
- [26] K. Uekama, "Pharmaceutical application of methylated cyclodextrins", Pharm. Int. 6 (1985) 61–65.
- [27] L. Szente and J. Szejtli, "Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development", Adv. Drug Del. Rev. 36 (1999) 17–28.
- [28] T. Loftsson, M. E. Brewster, "Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization", J. Pharm. Sci. 85 (1996) 1017–1025.
- [29] D. Teshimna, K. Otsubo, S. Higuchi, F. Hirayama, K. Uekama and T. Aoyama, "Effects of cyclodextrins on degradations of emetine and cephaeline in aqueous solution", Chem. Pharm. Bull. 37(1989) 1591–1594.
- [30] Scalia S, Villani S, Casolari A. "Inclusion complexation of the sunscreen agent 2-ethylhexyl-p-dimethylamino-benzoate with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin: effect on photostability". J Pharm Pharmacol 1999; 51:1367–74.
- [31] Parrish MA. "Cyclodextrins—a review". England: Sterling Organics; 1988 (Newcastle-upon-Tyne NE3 3TT).
- [32] Sojo MM, Nunez-Delgado E, Garcia-Carmona F, Sanchez-Ferrer A. "Cyclodextrins as activator and inhibitor of latent banana pulp polyphenol oxidase". J Agric Food Chem 1999; 47:518–23.
- [33] Sung H. "Composition for ginger preservation". Republic of Korea KR 9,707,148 (1997).
- [34] Sumiyoshi H. "Utilisation of inclusion complexes with plant components for foods". Nippon Shokuhin Shinsozai Kenkyukaishi 1999; 2:109–14.
- [35] Takeshita K, Urata T. "Antimicrobial food preservatives containing cyclodextrin inclusion complexes". Japanese

- Patent JP 29,054 (2001).
- [36] Li J., Li X., Leong K.W., "Preparation and Characterization of Inclusion Complexes of Biodegradable Amphiphilic Poly(ethylene oxide)-Poly[(R) - hydroxylbutyrate]- Poly(ethylene oxide) Triblock Copolymers with Cyclodextrins", *Macromolecules*, 36,1209-1214, 2003.
- [37] Rusa C. C., Wei M., Bullions T. A., Shuai X., Uyra T., Tonelli. A., "Nanostructuring polymers with cyclodextrins", *Polymer for Advanced Technology* , 16, 269-275, 2005.
- [38] Sabadini E., Cosgrove T., "Inclusion Complex Formed between Star-Poly(ethylene glycol) and Cyclodextrins" *Longmuir* ,19, 9680-9683, 2003.
- [39] Hwang M. J., Bae H. S., Kim S. J., Jeong B., "Polyrotaxane Hexagonal Microfiber" *Macromolecules* 37, 8820-8822, 2004.
- [40] Fujita H, Ooya T, Yui N. "Synthesis and characterization of a polyrotaxane consisting of -cyclodextrins and a poly(ethylene glycol)-poly(propylene glycol) triblock copolymer". *Macromolecules Chem Phys* 1999;200:706-13.
- [41] Fujita H, Ooya T, Yui N. "Thermally induced localization of cyclodextrins in a polyrotaxane consisting of b-cyclodextrins nd poly (ethylene glycol)-poly (propylene glycol) triblock copolymer", *Macromolecules* 1999; 32:2534-41.
- [42] Huh KM, Ooya T, Sasaki S, Yui N. "Polymer inclusion complex consisting of poly(3-lysine) and a-cyclodextrin", *Macromolecules* 2001;34:2402-4.
- [43] Ikeda T, Watabe N, Ooya T, Yui N. "Study on the solution properties of thermo-responsive polyrotaxanes with different numbers of cyclic molecules", *Macromol Chem Phys* 2001; 202:1338-44.
- [44] Huh KM, Tomita H, Ooya T, Lee WK, Sasaki S, Yui N. "pH dependence of inclusion complexation between cationic poly (3-lysine) and a-cyclodextrin", *Macromolecules*, 2002; 35:3775-7.
- [45] Choi HS, Huh KM, Ooya T, Yui N. "pH- and thermosensitive supramolecular assembling system: rapidly responsive properties of b-cyclodextrin-conjugated poly(3-lysine)", *J Am Chem Soc* 2003; 125:6350-1.
- [46] Loftsson T, Brewster ME. "Pharmaceutical applications of cyclodextrins.1. Drug solubilization and stabilization", *J Pharm Sci* 1996; 85:1017-25.
- [47] Loftsson T, Ólafsdóttir BJ, Fridriksdóttir H, Jónsdóttir S. "Cyclodextrin complexation of NSAIDS: physicochemical characteristics", *Eur J Pharm Sci* 1993; 1:95-101.
- [48] Pitha J, Hoshino T. "Effects of ethanol on formation of inclusion complexes of hydroxypropylcyclodextrins with testosterone or with methyl organe", *Int J Pharm* 1992; 80:243-51.
- [49] Loftsson T, Stefansdóttir Ó, Fridriksdóttir H, Gudmundsson Ö. "Interaction between preservatives and 2-hydroxypropyl-b-cyclodextrin", *Drug Devel Ind Pharm* 1992;18(13):1477-84.
- [50] Furuta T, Yoshii H, Miyamoto A, Yasunishi A, Hirano H. "Effects of water of inclusion complexes of d-limonene and cyclodextrins", *Supramol Chem* 1993; 1:321-5.
- [51] Torres-Labandeira JJ, Davignon P, Pitha J. "Oversaturated solutions of drug in hydroxypropylcyclodextrins: parenteral preparation of pancratistatin", *J Pharm Sci* 1990;80:384-6.
- [52] Singh M, Sharma R, Banerjee UC. "Biotechnological applications of cyclodextrins", *Biotechnol Adv* 2002; 20:341-59.
- [53] Prasad N, Strauss D, Reichart G. "Cyclodextrins inclusion for food, cosmetics and pharmaceuticals", *European Patent* 1,084,625 (1999).
- [54] Tatsuya S. "Stabilisation of fragrance in bathing preparations", *Japanese Patent* 11,209,787 (1999).
- [55] Trinh J, Dodd TM, Bartolo R, Lucas JM. "Cyclodextrin based ompositions for reducing body odour". *US Patent* 5,897,855(1999).
- [56] Woo RAM, Trinh T, Cobb DS, Schneiderman E, Wolff, A.M, "Osenbalm EL, Ward TE, Chung AH, Reece S. Uncomplexed cyclodextrin ompositions for odour control", *US Patent* 5,942,217(1999).
- [57] Foley PR, Kaiser PCE, Sadler JD, Burckhardt EE, Liu Z. "Detergent omposition with cyclodextrin perfume complexes to mask malodours". *CT Int Appl WO* 01 23,516 (2000).
- [58] Angell WF, France, PA. "Detergent composition having granular cyclodextrin", *PCT Int Appl WO* 01 18,163 (2001).
- [59] Loftsson T, Leeves N, Bjornsdóttir B, Duffy L, Masson M. "Effect of Cyclodextrins and polymers on triclosan availability and substantivity in toothpastes in vivo", *J Pharm Sci* 1999;88:1254-8.
- [60] Koukiekolo R, Desseaux V, Moreau Y, Marchis MG, Santimone M. "Mechanism of porcine pancreatic alpha-amylase inhibition of amylose and maltopentaose hydrolysis by alpha-, beta- and gammacyclodextrins". *Eur J Biochem* 2001;268:841-8.
- [61] Ma HM, Wang ZH, Su MH. "New triazine spectroscopic reagent for the separation of DL-amino acids by micellar electrokinetic chromatography", *J Chromatogr A* 2002; 955:125-31
- [62] Arima H, Kihara F, Hirayama F, Uekama K. "Enhancement of gene expression by polyamidoamine dendrimer conjugates with alpha, beta and gamma-cyclodextrins". *Bioconjug Chem* 2001a; 12:476-84.
- [63] Kamiya M, Kameyama K, Ishiwata S. "Effects of cyclodextrins on photo degradation of organophosphorus pesticides in humic water", *Chemosphere* 2001; 42:251-5.
- [57] Breslow R, Dong SD. "Biomimetic reactions catalysed by cyclodextrin and their derivatives", *Chem Rev* 1998; 98:1997- 2011.

- [58] Morozumi T, Uetsuka H, Komiyama M, Pitha J. "Selective synthesis using cyclodextrins as catalyst: Part 6. Cyclodextrin modification for para-selective hydroxymethylation and hydroxyethylation of phenol", *J Mol Catal* 1991; 70:399-406.
- [59] Baudin C, Pean C, Perly B, Goselin P. "Inclusion of organic pollutants in cyclodextrin and derivatives", *Int J Environ Anal Chem* 2000; 77:233-42.
- [60] Kamiya M, Kameyama K, Ishiwata S. "Effects of cyclodextrins on photo degradation of organophosphorus pesticides in humic water", *Chemosphere* 2001; 42:251-5.
- [61] Breslow R, Dong SD. "Biomimetic reactions catalysed by cyclodextrin and their derivatives", *Chem Rev* 1998; 98:1997-2011.
- [62] Ekberg B, Anderson L, Mosbach K. "The synthesis of an active derivative of cyclomalto hexose for the hydrolysis of esters and the formation of amide bonds". *Carbohydr Res* 1989;192:111-7.
- [63] Ye H, Tong W, Dsouza VT. "Efficient catalysis of a redox reaction by an artificial enzyme", *J Am Chem Soc* 1992; 114:5470-2.
- [64] Kamal A, Rabalingum T, Venugopalan. "Cyclodextrins inclusion for food, cosmetics and pharmaceuticals", *European Patent* 1, 084, 625, 1999.
- [65] Bardi L, Mattei A, Steffan S, Marzona M. "Hydrocarbon degradation by a soil microbial population with beta-cyclodextrin as surfactant to enhance bioavailability", *Enzyme Microb Technol* 2000; 27:709-13.
- [66] Parrish M.A. "Cyclodextrins—a review". Available from Sterling Organics. Newcastle-upon-Tyne NE3 3TT. England 1988.
- [67] Morozumi T, Uetsuka H, Komiyama M, Pitha J. "Selective synthesis using cyclodextrins as catalyst: Part 6. Cyclodextrin modification for para-selective hydroxymethylation and hydroxyethylation of phenol", *J Mol Catal* 1991; 70:399-406.
- [68] Ekberg B, Anderson L, Mosbach K. "The synthesis of an active derivative of cyclomalto hexose for the hydrolysis of esters and the formation of amide bonds", *Carbohydr Res* 1989;192:111-7.
- [69] Ye H, Tong W, Dsouza VT. "Efficient catalysis of a redox reaction by an artificial enzyme", *J Am Chem Soc* 1992; 114:5470-2.
- [70] Thomson DO. "Cyclodextrins—enabling excipients: their present and future use in pharmaceuticals", *Crit Rev Ther Drug Carr Sys*. 1997; 14:1Y104.
- [71] Jayachandra Babu R, Pandit JK. "Cyclodextrin inclusion complexes: oral applications", *Eastern Pharmacist*. 1995; 38:37-42.
- [72] Endo T, Nagase H, Ueda H, Shigihara A, Kobayashi S, Nagai T. Isolation, "Purification and characterization of Cyclomaltooctadecaose (v-Cyclodextrin), Cyclomaltononadecaose (xi-Cyclodextrin), Cyclomaltoeicosaose (o-Cyclodextrin) and Cyclomaltoheicosaose (α-Cyclodextrin)", *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1998; 46:1840-1843.
- [73] Yui N, Ooya T, Kumano T. "Effect of biodegradable polyrotaxanes on platelet activation", *Bioconj Chem* 1998; 9: 118-125. Watanabe J, Ooya T, Yui N. Preparation and characterization of a polyrotaxane with non-enzymically hydrolyzable stoppers. *Chem Lett* 1998;1031-2.
- [74] Ooya T, Yui N. "Supramolecular dissociation of biodegradable polyrotaxanes by enzymic terminal hydrolysis", *Macromol Chem Phys* 1998; 199:2311-20.
- [75] Higuchi T, Connors KA. "Phase-solubility techniques". *Adva Anal Chem Instr*. 1965; 4:212-217.