

Cyklodextriny a jejich aplikace v potravinářství

Heda Surmová

Bakalářská práce
2014



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav analýzy a chemie potravin
akademický rok: 2013/2014

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Heda Surmová**
Osobní číslo: **T11506**
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Technologie a řízení v gastronomii**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Cyklodextriny a jejich aplikace v potravinářství**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Stručně charakterizovat cyklodextriny a jejich strukturně příbuzné deriváty
2. Zpracovat literární rešerši na téma využití cyklodextrinů v potravinářství
3. Pojednat o možnostech využití cyklodextrinů v jiných odvětvích, např. supramolekulární chemii, organické syntéze, chemii léčiv apod.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

[1] DODZIUK, H. *Cyclodextrins and Their Complexes*. 2006, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. ISBN 3-527-31280-3.

[2] SCHALLEY, C. *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*. 2007, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. ISBN 978-3-527-31505-5.

[3] Dle provedení literární rešerše s využitím databází Scopus a SciFinder.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Michal Rouchal, Ph.D.

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce:

10. února 2014


Termín odevzdání bakalářské práce:

16. května 2014

Ve Zlíně dne 10. února 2014


doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan




Ing. Jiří Mlček, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno:

Obor:

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně

.....

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

³⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výtěžku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlédne k výši výtěžku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Náplní bakalářské práce je stručně charakterizovat cyklodextriny, popsat jejich strukturu, fyzikálně-chemické vlastnosti, dále pak pojednat o modifikovaných cyklodextrinech a o využití jak nativních tak modifikovaných cyklodextrinů v různých odvětvích. Významnou část této práce nepředstavuje kapitola zabývající se popisem možných aplikací cyklodextrinů v potravinářském průmyslu, kde se využívají k mnoha účelům, zejména jako přídatné látky pro stabilizaci chutě, vůně, vitamínů a esenciálních olejů, které chrání před nežádoucími změnami. Dále potlačují nepříznivou chuť, vůni a chrání lipofilní komponenty obsažené v potravinářských výrobcích, které jsou citlivé na kyslík a mohou tedy světlem nebo teplem degradovat. V další části práce je pojednáno o možnostech využití cyklodextrinů v jiných odvětvích, jako například v supramolekulární chemii, farmaceutickém průmyslu, organické syntéze či chemii polymerů.

Klíčová slova: cyklodextrin, modifikovaný cyklodextrin, supramolekulární chemie, komplex hostitel-host

ABSTRACT

This work is focused on the brief characterization of cyclodextrins, description of their structure and physico-chemical properties. Further, the preparation of modified cyclodextrins and the application of both native and modified cyclodextrins in many industry areas, is described. Significant part of this work represents chapter describing the application of the cyclodextrins in the food industry. These macrocycles can be used in food industry as additives to stabilize the flavor, aroma, vitamins and essential oils. Moreover, cyclodextrins suppress unfavorable taste and aroma and protect lipophilic components contained in food products which are sensitive to oxygen and can degrade by light and heat. Subsequently, the utilization of cyclodextrins in other branches, such as supramolecular chemistry, pharmaceutical industry, organic and polymer chemistry, is also described.

Keywords: cyclodextrin, modified cyclodextrin, supramolecular chemistry, host-guest chemistry

Na tomto místě bych ráda poděkovala Ing. Michalovi Rouchalovi, Ph.D. za cenné rady a připomínky, vstřícnost při konzultacích a veškerý čas, který věnoval vedení mé bakalářské práce.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD	9
1 CYKLODEXTRINY	10
1.1 NEJDŮLEŽITĚJŠÍ MOMENTY Z HISTORIE OBJEVU CYKLODEXTRINŮ	10
1.2 OBECNÁ CHARAKTERISTIKA A STRUKTURA CYKLODEXTRINŮ.....	11
1.3 FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ VLASTNOSTI CYKLODEXTRINŮ	15
2 MODIFIKOVANÉ CYKLODEXTRINY	17
2.1 MONOSUBSTITUOVANÉ CYKLODEXTRINY	18
2.2 NĚKOLIKANÁSOBNĚ SUBSTITUOVANÉ CYKLODEXTRINY	19
2.3 PERSUBSTITUOVANÉ CYKLODEXTRINY	20
3 POUŽITÍ CYKLODEXTRINŮ V POTRAVINÁŘSTVÍ	21
3.1 CYKLODEXTRINY JAKO ENKAPSULAČNÍ ČINIDLA	21
3.2 ZABRÁNĚNÍ OXIDACE POMOCÍ CYKLODEXTRINŮ	22
3.3 ODSTRANĚNÍ HOŘKÉ CHUTI A PACHU POTRAVIN POMOCÍ CYKLODEXTRINŮ	23
3.4 ODSTRANĚNÍ CHOLESTEROLU POMOCÍ CYKLODEXTRINŮ	24
3.5 SPECIÁLNÍ APLIKACE CYKLODEXTRINŮ V POTRAVINÁŘSTVÍ	25
4 OSTATNÍ APLIKACE CYKLODEXTRINŮ	26
4.1 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE A CYKLODEXTRINY	26
4.2 FARMACEUTICKÝ PRŮMYSL A CYKLODEXTRINY	29
4.3 POLYMERY OBSAHUJÍCÍ CYKLODEXTRINY VE SVÉ MOLEKULE	32
4.4 ORGANICKÁ SYNTÉZA A CYKLODEXTRINY.....	34
ZÁVĚR	36
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	38
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	41
SEZNAM OBRÁZKŮ	42
SEZNAM TABULEK	43

ÚVOD

Cyklodextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy, složené z glukosových jednotek spojených α -1,4-glykosidickými vazbami. Poprvé byly izolovány v roce 1891 francouzským vědcem A. Villiersem, který popsal izolaci krystalické látky ze škrobu natráveného bakteriemi *Bacillus amylobacter*. Po určení sumárního vzorce $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3 H_2O$ jej pojmenoval jako „celulosin“, protože se svými vlastnostmi podobal celulóze. Trvalo dalších 45 let, než byla postulována cyklická forma „celulosinu“. Degradací škrobu vzniká směs cyklických a lineárních oligosacharidů, které obsahují šest až více než sto glukosových jednotek. Za použití vhodných podmínek jsou však zastoupeny makrocykly se šesti, sedmi a osmi glukosovými jednotkami, které jsou označovány jako cyklodextriny nativní nebo také „mateřské.“ Konkrétně se jedná o α -cyklodextrin (α -CD), β -cyklodextrin (β -CD) a γ -cyklodextrin (γ -CD). Nativní cyklodextriny bývají často chemicky modifikovány, aby bylo docíleno lepších komplexačních nebo katalytických schopností a také pro zvýšení jejich rozpustnosti. Modifikované cyklodextriny vykazují lepší rozpustnost nejen ve vodě, ale také v organických rozpouštědlech.

Cyklodextriny jsou schopny tvořit inkluzní komplexy typu „hostitel-host“, v nichž vystupují v roli hostitele, který ve své lipofilní kavitě inkluduje různé typy molekul. Díky schopnosti tvořit komplexy, jejich nízké toxicitě a biologické degradabilitě jsou cyklodextriny využívány v mnoha průmyslových odvětvích, a to zejména v potravinářském průmyslu, kde slouží jako stabilizátor chutě, vůně, vitamínů a důležitých komponent v potravinách obsažených. Dále potlačují nepříjemnou vůni a chuť potravin. Velice významná je také aplikace cyklodextrinů ve farmaceutickém průmyslu, kde napomáhají zvýšit rozpustnost špatně rozpustných léčiv, pozitivně ovlivňují jejich biologickou dostupnost a stejně jako u potravin potlačují nepříjemnou chuť léčiva. Další využití nacházejí cyklodextriny v supramolekulární chemii, kde slouží jako stavební bloky pro přípravu rotaxanů, pseudorotaxanů či katenanů, jako katalyzátory v organické syntéze a v mnoha dalších odvětvích.

1 CYKLODEXTRINY

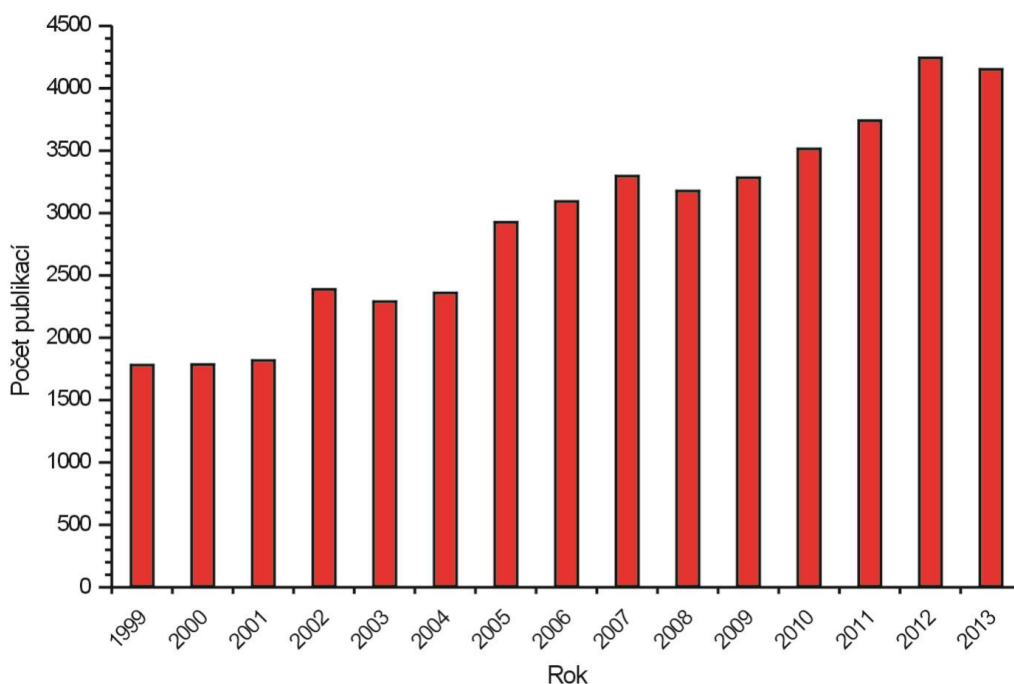
Cyklodextriny (CD) jsou cyklické netoxické oligosacharidy, které jsou schopny tvořit inkluzní komplexy typu hostitel-host (z anglického *host-guest*) s různými typy molekul, v nichž vystupují v roli hostitele. Vznik supramolekulárních asambláží může vést ke změně fyzikálních nebo chemických vlastností hostujících molekul [1, 2]. Toho se využívá nejen v supramolekulární chemii, ale také např. ve farmaceutickém, potravinářském či kosmetickém průmyslu [3].

1.1 Nejdůležitější momenty z historie objevu cyklodextrinů

První písemná zmínka o CD byla publikována v roce 1891 francouzským vědcem A. Villiersem, který popsal izolaci krystalické látky ze škrobu natráveného bakteriemi *Bacillus amylobacter* [4–9]. Jeho experimentální výsledky ukázaly, že se jedná o dextrin. Určil jeho sumární vzorec $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3 H_2O$ a pojmenoval jej „celulosin“ [4, 5, 10], protože se odolností vůči kyselé hydrolýze podobal celulóze [9]. Další důležitou postavou je rakouský mikrobiolog Franz Schardinger, který pracoval na Ústavu pro potravinářský výzkum ve Vídni, kde studoval různé bakterie, které způsobují kažení potravinářských výrobků, včetně škrobu [11]. V roce 1903 izoloval a pojmenoval kmen bakterie *Bacillus macerans*, který je odpovědný za enzymatickou degradaci škrobu za vzniku CD [8–11]. Ukázal, že za použití termorezistentních bakterií *Bacillus macerans*, lze získat dvě složky, lišící se mimo jiné výslednou barvou jodového testu. Nahradil „celulosin“ názvy α -dextrin a β -dextrin, které byly po objasnění jejich chemické struktury pojmenovány jako α - a β -cyklodextrin (α -CD, β -CD) [5, 7–9]. Schardinger studoval tyto sloučeniny dalších osm let a zjistil, že mohou být izolovány z různých matric obsahujících škrob, přičemž jako vhodné se jeví např. brambory, rýže nebo pšenice [5].

Chemická struktura CD byla objasněna až v letech 1935–1955 díky Karlu Freudenbergovi, Friedrichu Cramerovi a jejich spolupracovníkům. Ti došli k závěru, že CD jsou složeny pouze z glukosových jednotek spojených α -1,4-glykosidickými vazbami [8–10]. Stejný tým vědců objasnil již v roce 1935 strukturu γ -cyklodextrinu (γ -CD) [12].

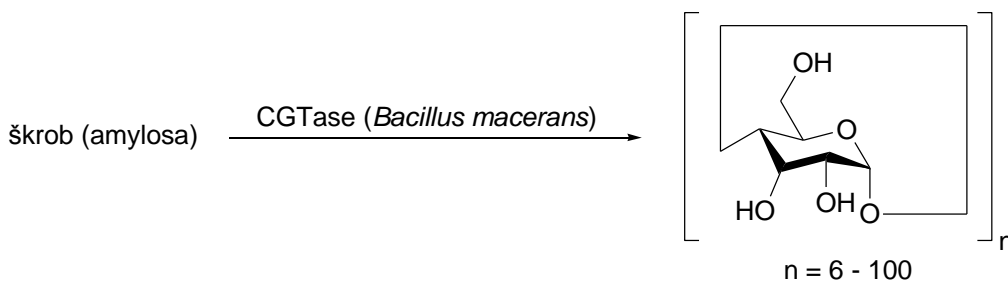
Na **Obrázku 1** je formou sloupcového grafu znázorněn počet prací týkajících se cyklodextrinů, které byly publikovány v letech 1999 až 2014.



Obrázek 1. Počet publikací o cyklodextrinech vydaných v letech 1999–2014 podle Chemical Abstract. Analýza byla provedena v dubnu 2014 pomocí nástroje SciFinder Scholar™. Hledán výskyt klíčového slova „cyclodextrin“.

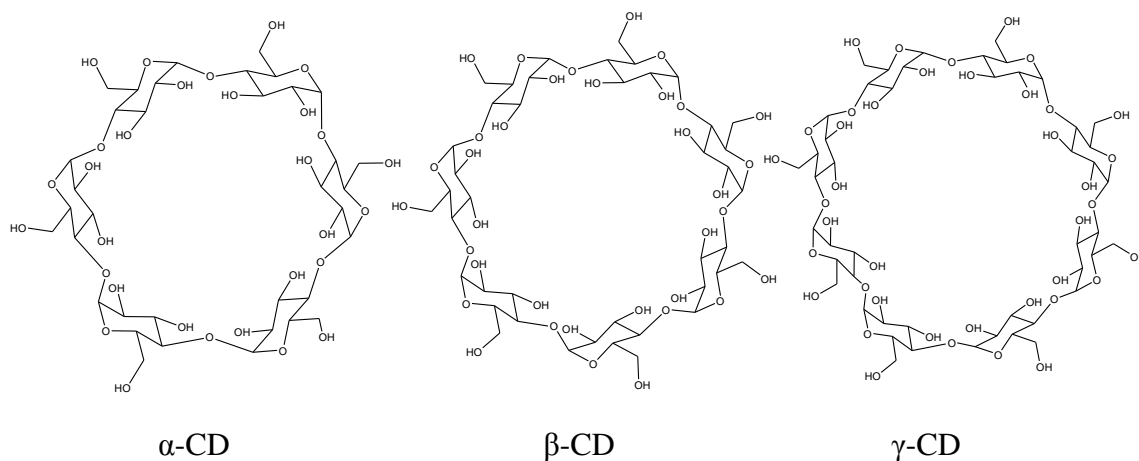
1.2 Obecná charakteristika a struktura cyklodextrinů

Cyklodextriny jsou makrocyclické oligosacharidy tvořené různým počtem D-glukopyranosových jednotek spojených α -1,4-glykosidovými vazbami [13–17]. Vznikají enzymatickou degradací škrobu (amylosy) glukosyltransferasami bakteriálního původu (*Bacillus macerans*). Tato biochemická transformace poskytuje směs cyklických a lineárních oligosacharidů, které obsahují šest až více než sto glukosových jednotek [4] (**Obrázek 2**).



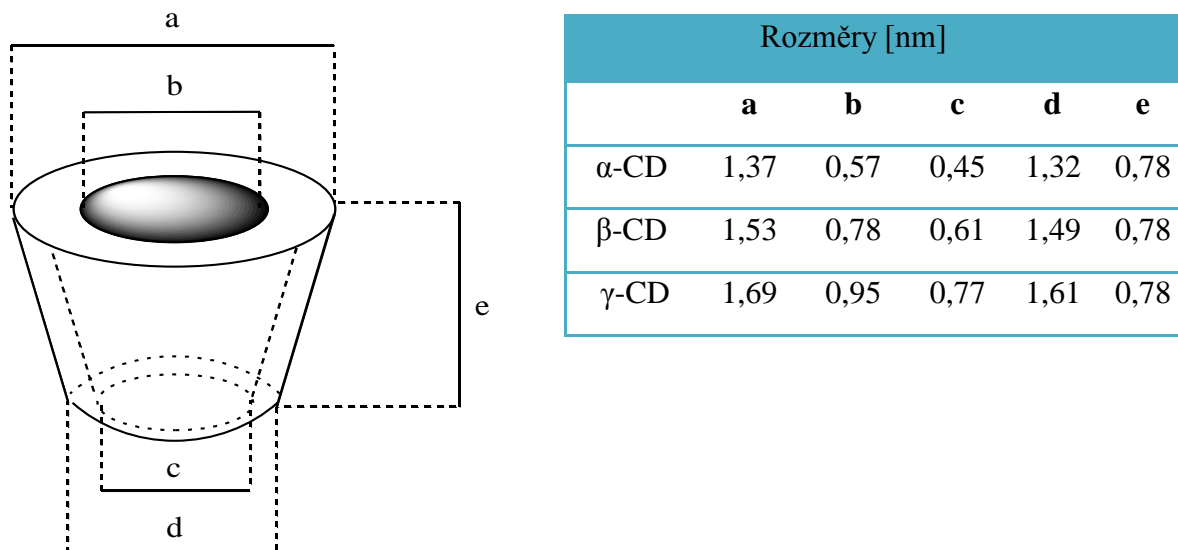
Obrázek 2. Schématické znázornění vzniku cyklodextrinů enzymatickou degradací škrobu [4].

Za optimalizovaných podmínek jsou nejvíce zastoupeny makrocykly se šesti, sedmi a osmi jednotkami běžně nazývané jako α - , β - , respektive γ -CD (**Obrázek 3**) [1, 3, 4]. Tyto sloučeniny bývají označovány jako CD první generace nebo také mateřské CD, přičemž β -CD je nejdostupnější a obecně nepoužívanější [16]. Tyto tři komerčně dostupné makrocykly se ze směsi izolují selektivní precipitací organickými látkami, jako jsou hexan, fluorbenzen a anthracen, se kterými tvoří málo rozpustné inkluzní komplexy.



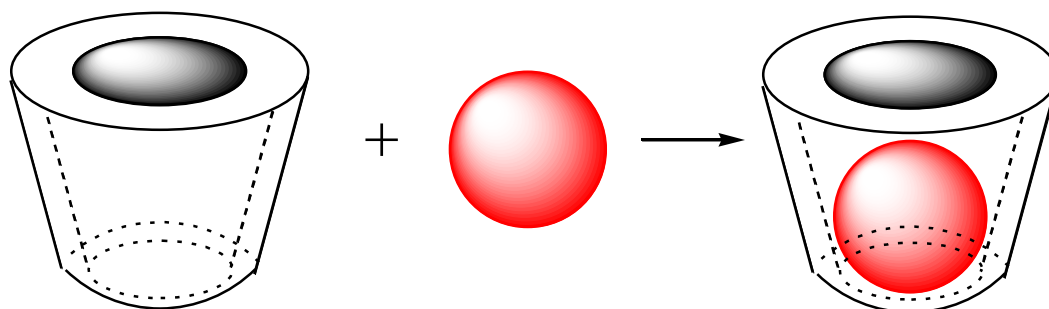
Obrázek 3. Strukturální vzorce α - , β - a γ -CD.

Struktura CD byla studována v roztoku i pevné fázi [3]. Spektroskopické studie ve vodném roztoku naznačují, že konformace CD v roztoku je téměř shodná s jejich konformací v krystalickém stavu [18]. Glukosové jednotky mají v nativních CD 4C_1 židličkovou konformaci [1, 16], pouze v několika případech modifikovaných derivátů byla v krystalu zjištěna inverzní 1C_4 konformace. V krystalech bylo pro každý ze tří homologů zjištěno několik forem, lišících se jejich geometrií a počtem přítomných molekul vody [4]. Molekuly α - , β - a γ -CD mají tvar dutého komolého kužele. Někdy jsou také přirovnávány ke koblize či šálku bez dna. Na vnějším širším okraji se nacházejí sekundární hydroxylové skupiny a užší okraj je obklopen volnými hydroxylovými skupinami - primárními hydroxyly [3, 4, 19, 20]. Právě z tohoto důvodu je vnějšek kavity hydrofilní, zatímco vnitřní část, kam jsou orientovány etherické kyslíky O4 a atomy vodíků H3, H5 a H6, má lipofilní charakter [1, 4, 20].



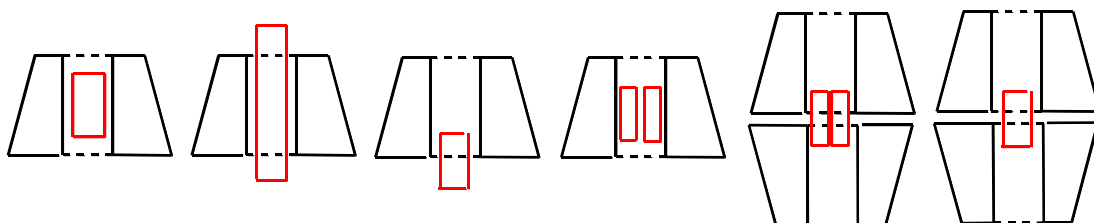
Obrázek 4. Geometrické rozměry α -, β - a γ -CD [19].

Neutronovou difrakcí bylo zjištěno, že molekuly α -, β - a γ -CD jsou stabilizovány vodíkovými vazbami mezi atomy kyslíků $O_{2(n)}$ a $O_{3(n-1)}$ hydroxylových skupin sousedních glukosových jednotek. Se vzrůstajícím počtem glukosových jednotek v makrocyklu od α - ke γ -CD se vzdálenost těchto hydroxylových skupin zkracuje, takže pevnost vodíkových vazeb roste [4]. Jednou z nejdůležitějších schopností CD je tvorba inkluzních komplexů typu hostitel-host (z anglického *host-guest*) [3, 4, 18, 21]. Díky tomu představují CD „molekulární kontejnery“ pro organické, anorganické, organokovové a kovové sloučeniny, které mohou být neutrální, ve formě kationtu, aniontu či dokonce radikálu [1]. Tvorba komplexů probíhá nejčastěji ve vodě nebo ve směsi vody a jiného polárního rozpouštědla. Samostatný děj však může probíhat i na rozhraní pevné a plynné fáze [4, 7, 16]. Příklad vzniku inkluzního komplexu mezi CD a vhodným ligandem je schématicky znázorněn na **Obrázku 5**.



Obrázek 5. Schématické znázornění vzniku komplexu CD-ligand [19].

Stechiometrie komplexů závisí na velikosti kavity hostitelské makromolekuly a charakteru příslušné molekuly hosta, přičemž komplexy různých stechiometrií v roztoku existují vedle sebe v rovnováze. Různé stechiometrie komplexů jsou znázorněny na **Obrázku 6**. Moderními instrumentálními metodami jako je nukleární magnetická resonance (NMR) či isothermická titrační kalorimetrie (ITC) byly stanoveny asociační konstanty a termodynamické parametry několika tisíc inkluzních komplexů převážně v nativních CD. Ve většině případů je jak entalpie $-\Delta H^\circ$ tak entropie $-\Delta S^\circ$ záporná. Hnací silou tvorby komplexu je tedy entalpický zisk, který se skládá z několika příspěvků. Uvádí se především „neklasický“ hydrofobní efekt spočívající v uvolnění nepolární molekuly hosta z polárního vodného prostředí a jeho transfer do semipolární kavity CD [4].



Obrázek 6. Schématické znázornění inkluzních komplexů několika možných stechiometrií [4].

Molekula hosta může být v makrocycly stabilizována van der Waalsovými silami, disperzními, případně vodíkovými vazbami, π - π interakcemi, halogenovými vazbami nebo elektrostatickými silami [4, 13, 18, 20]. Vznikne inkluzní komplex, který chrání hostující molekulu proti napadení jinou reaktivní molekulou, snižuje rychlost hydrolyzy, oxidace, přesmyku, racemizace a dokonce i enzymatický rozklad [7]. Orientaci hosta v kavitě lze v roztoku většinou určit detekcí dipolárních interakcí pomocí NMR, např. 2D ROESY, COSY nebo NOESY [1, 4].

Studie inkluzních komplexů β -CD se steroidními deriváty prokázaly vysoce dynamický charakter: molekuly hosta v dutině CD rotují kolem osy C_7 a kmitají rovnoběžně s touto osou [4]. Inkluzní komplexy s CD tvoří základ většiny aplikací CD. Ať se jedná o aplikace komplexů nativních CD s řadou léčiv, které jsou využívány hlavně ve farmaceutickém průmyslu [3, 4, 7], jejich použití v potravinářském či kosmetickém průmyslu nebo zatím spíše hypotetické v oblasti supramolekulární chemie a nanotechnologiích [3].

Aplikace CD ve farmaceutickém průmyslu staví na skutečnosti, že molekuly skryté v dutině CD jsou vyčleněny z interakcí v roztoku, čímž může být např. zvýšena zdánlivá rozpustnost léčiva nebo naopak potlačena trpká chuť či zápach různých příměsí. Supramolekulární aplikace využívají inkluzní komplexace jako hnací síly samoskladby definovaných supramolekulárních struktur [3].

1.3 Fyzikálně-chemické vlastnosti cyklodextrinů

Cyklodextriny mají mnoho stejných fyzikálně-chemických a biologických vlastností jako ve vodě rozpustné lineární dextriny. Vzhledem k jejich cyklické struktuře jsou však tři až pětikrát odolnější vůči neenzymatické hydrolyze ve srovnání s lineárními dextriny. Uvádí se, že v pevném stavu jsou tak stabilní, jako sacharóza nebo škrob a mohou být skladovány po dobu několika let při pokojové teplotě bez zjištěných projevů degradace [6].

Neenzymatická degradace CD ve vodných roztocích následuje kyselé katalyzovanou hydrolyzu glykosidických vazeb za vzniku glukosy, maltosy a necyklických oligosacharidů, které obsahují tolik jednotek glukosy jako původní CD [6].

CD jsou získávány v podobě bezbarvého krystalického prášku [7]. Díky hydroxylovým skupinám, které se nacházejí na vnějším širším a užším okraji kavity jsou CD na povrchu hydrofilní [4, 19, 20], tudíž rozpustné ve vodě. Nicméně u β -CD bylo prokázáno, že je devětkrát méně rozpustný ve vodě než α - a γ -CD [18, 20]. To je přisuzováno silným intramolekulárním vazbám v krystalové mřížce [20]. Uvádí se, že rozpustnost ve vodě se může zvýšit přidáním ethanolu do vody [18]. Ve většině organických rozpouštědel jsou CD nerozpustné, ale poměrně dobře se rozpouští v některých polárních (voda) a aprotických rozpouštědlech jako např. dimethylsulfoxid (DMSO) [7]. Rozpustnost CD je jako u mnoha jiných látek silně závislá na teplotě [7, 18].

S rostoucí teplotou se rozpustnost CD zvyšuje, to se ale může změnit, pokud je CD v komplexu s jinou molekulou. Pokud je molekula hosta dobře rozpustná ve vodě, může dojít k tomu, že je inkluzní komplex rozpustný více než samotný CD. Naproti tomu, pokud CD tvoří komplex s molekulou, která je ve vodě špatně rozpustná, sníží se i rozpustnost samotného CD [7].

Glykosidické vazby CD jsou poměrně stabilní vůči alkáliím a to i při zvýšené teplotě. Pokud jde o kyselou hydrolyzu, jsou CD díky své cyklické struktuře odolnější než škrob a lineární oligosacharidy, ale i přesto jí podléhají a to při použití silných minerálních kyselin (např. koncentrované kyseliny chlorovodíkové), kdy se hydrolyzují na směs lineárních oligosacharidů a glukosu. Na druhou stranu, při použití organických kyselin je hydrolyza minimální [7].

Stupeň kyselé hydrolyzy se zvyšuje s teplotou a koncentrací použité kyseliny. S narůstající velikostí kavity CD se zvyšuje rychlost otevření cyklu (α -CD < β -CD < γ -CD) [7]. Vybrané fyzikálně-chemické vlastnosti a rozměry kavit α -, β - a γ -CD jsou uvedeny v **Tabulce 1**.

Tabulka 1. Vybrané fyzikálně-chemické vlastnosti a rozměry kavit α -, β - a γ -CD [3].

Vlastnosti	α -CD	β -CD	γ -CD
Počet glukosových jednotek	6	7	8
Molekulová hmotnost [$\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$]	973	1135	1297
Objem kavity, [nm^3]	0,174	0,262	0,427
Specifický objem kavit, [$\text{ml}\cdot\text{g}^{-1}$]	0,10	0,14	0,20
Rozpustnost ve vodě 25 °C, [$\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$]	145,0	18,5	81,9

2 MODIFIKOVANÉ CYKLODEXTRINY

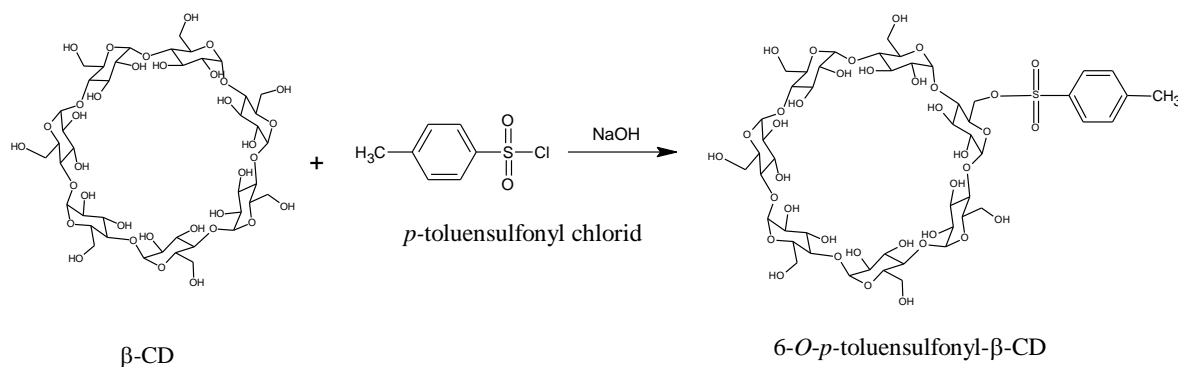
Vzhledem k relativně silným intramolekulárním vazbám v krystalové mřížce jsou CD málo rozpustné ve vodě a je účelné zlepšovat jejich fyzikálně-chemické vlastnosti. Pro tyto účely se jako vhodné jeví strukturní modifikace nativních CD [3, 4, 7]. Ty mohou reagovat s různými činidly za vzniku derivátů obecně nazývaných jako modifikované CD. Tyto sloučeniny mohou vznikat aminací, esterifikací nebo alkylací primárních a sekundárních hydroxylových skupin [6]. V závislosti na navázaném substituentu se mění rozpustnost CD a také se zlepšuje stabilita CD vůči světlu a kyslíku [16, 22].

Značné úsilí bylo vynaloženo na přípravu modifikovaných CD, které vykazují lepší rozpustnost nejen ve vodě, ale také v organických rozpouštědlech [4, 21]. Reaktivita nově syntetizovaných sloučenin je oproti nativním CD mnohem větší [21]. Přes značnou obtížnost přípravy modifikovaných CD se některé z nich vyrábějí a používají v průmyslovém měřítku (např. permethylované CD). Na rozdíl od jiných makrocyclů (např. kalixarenů), kde může být často modifikace provedena již při přípravě stavebních bloků před vlastní makrocyclizací, při syntéze modifikovaných CD se prakticky vždy vychází z nativního makrocyclu. Chemické reakce na cykloextrinovém motivu mohou být klasifikovány podle reaktivity vzhledem ke glukosové jednotce (např. substituce hydroxylové skupiny v poloze C6) nebo vzhledem k počtu modifikovaných jednotek (např. substituce na jedné nebo více glukosových jednotek) [4]. Nejběžnější první reakcí v několikastupňové syntéze je elektrofilní substituce na atomu kyslíku hydroxylové skupiny. Reakce mohou probíhat s řadou alkylačních a acylačních činidel za vzniku etherů, respektive esterů [1, 4, 16, 21]. Pro reakci jsou k dispozici tři rozdílné hydroxylové skupiny, lišící se reaktivitou [4].

Nejvíce nukleofilní a tedy nejreaktivnější je hydroxylová skupina na atomu uhlíku C6, protože má vysokou bazicitu a je nejméně stericky bráněná [1]. Sekundární hydroxyly v poloze C2 mají nejvyšší kyselost ($pK_a \approx 12$) [1, 4, 21], proto může být selektivní alkylace nebo acylace podpořena použitím silné báze (např. hydroxid sodný, hydroxid draselný) a dipolárního aprotického rozpouštědla (DMSO). Pokud jde o sekundární hydroxyly v poloze C3, tak ty jsou nejméně reaktivní [1, 4, 21] a proto jsou upřednostňovány hydroxylové skupiny v poloze C6 a následně C2 [3].

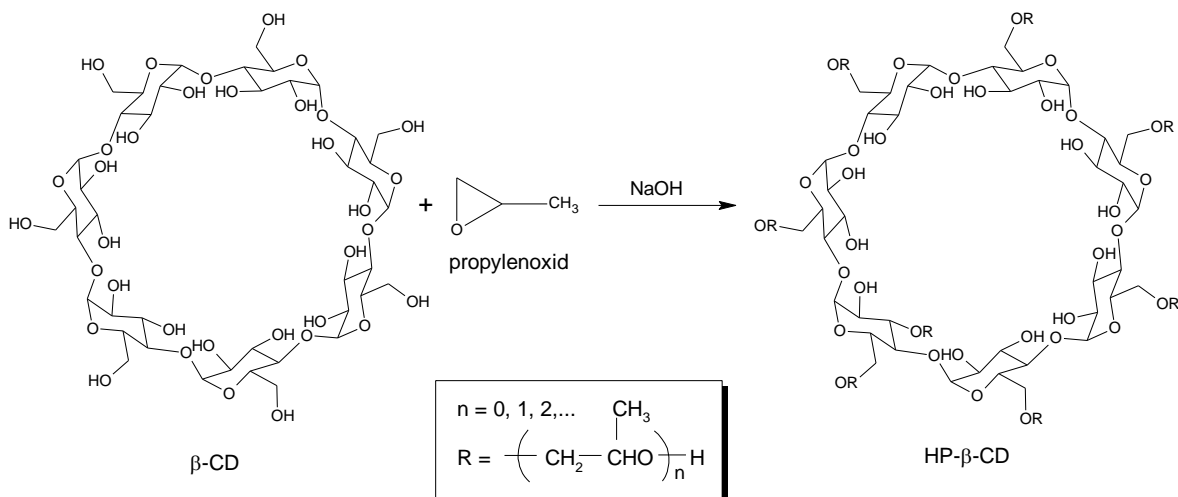
2.1 Monosubstituované cyklodextriny

Takto lze nazvat modifikované CD, které mají substituovanou pouze jednu hydroxylovou skupinu. Většinou je možné vhodnou volbou reakčních podmínek rozlišit substituci v polohách C6 a C2, ale vzniklé monosubstituované produkty je nutné oddělit od více substituovaných derivátů a nezreagovaného CD. To je případ monotosylace do polohy O6 *p*-toluensulfonyl chloridem (tosylchlorid) v pyridinu, poskytující žádaný produkt ve výtěžku 30 % vedle disubstituovaných a trisubstituovaných derivátů [4]. Reakce je znázorněna na **Obrázku 7**. 6-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -CD (6-*O*-Ts- β -CD) představuje jeden z nejdůležitějších meziproduktů pro přípravu monosubstituovaných β -CD [1, 4, 23].



Obrázek 7. Schématické znázornění přípravy 6-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -CD [23].

Dalším velice známým derivátem je 2-hydroxypropyl- β -CD (HP- β -CD). Jeho syntéza spočívá v reakci β -CD s propylenoxidem v alkalickém prostředí [24]. Příprava HP- β -CD je znázorněna na **Obrázku 8**. HP- β -CD je na rozdíl od nativního β -CD velice dobře rozpustný ve vodě. Rozpustnost nativního β -CD při 25 °C je 18,5 mg·ml⁻¹ a u monosubstituovaného HP- β -CD je 600 mg·ml⁻¹. Díky své vysoké rozpustnosti ve vodě je ve velkém měřítku využíván ve farmaceutickém průmyslu k rozpouštění špatně rozpustných léčiv [25].

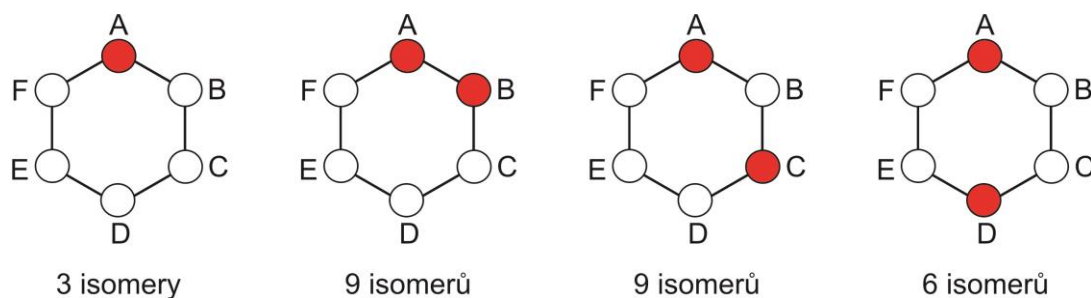


Obrázek 8. Schématické znázornění syntézy HP- β -CD [24].

Monosubstituované deriváty se používají v mnoha odvětvích. Nejčastěji pak v analytické chemii, jako stacionární fáze pro separace látek s podobnou strukturou pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC, z angl High Performance Liquid Chromatography). Dále pak v textilním průmyslu, kde se monosubstituované deriváty β -CD vážou na textilní vlákno. To je poté použito pro výrobu oblečení, které je schopno zachytit v kavitě CD mastné kyseliny, které vznikají při pocení a omezují tak nepříjemný zápach [22]. V neposlední řadě lze na tomto místě zmínit farmaceutický průmysl, kde se modifikované CD aplikují pro inkluzi léčiv, která jsou velmi obtížně rozpustná ve vodných médiích [3].

2.2 Několikanásobně substituované cyklodextriny

Několikanásobně substituované CD byly připraveny jako modely enzymů a jako ligandy přechodných kovů. Tento typ substituce je nejobtížnější. Lze to ukázat na příkladu disubstituce α -CD, který je zobrazen na **Obrázku 9**. Pro deriváty nesoucí dva stejné substituenty v různých polohách a na různých glukosových jednotkách lze odvodit dvacet sedm různých pozičních isomerů. Volbou reakčních podmínek je možné selektivitu reakce ovlivnit tak, aby byl preferován jeden typ hydroxylových skupin a tím snížit teoretický počet vznikajících isomerů [1, 4].



Obrázek 9. Schématické znázornění počtu isomerů při disubstituci α -CD. Prázdné kroužky představují glukosové jednotky, plné kroužky pak substituované glukosové jednotky [4].

2.3 Persubstituované cyklodextriny

Persubstituované CD mohou mít substituované úplně všechny hydroxylové skupiny nebo jen hydroxyly v jedné pozici na všech glukosových jednotkách (per-6, per-3, per-2-substituované). Selektivita reakce s přibývajícím počtem substituentů postupně klesá z důvodu rostoucího sterického bránění, takže celkový výtěžek reakce je nižší. Zásadní význam má selektivní halogenace primárních hydroxylových skupin, která poskytuje vysoké výtěžky čistého produktu bez nutnosti chromatografické separace. Další užitečnou reakcí je selektivní chránění primárních hydroxylových skupin reakcí CD s *tert*-butyldimethylsilylchloridem [1, 4].

3 POUŽITÍ CYKLODEXTRINŮ V POTRAVINÁŘSTVÍ

V potravinářství by se CD mohly používat k mnoha účelům. V teoretické rovině lze hovořit o následujících aplikačních oblastech CD v potravinářském průmyslu:

- ▶ ochrana lipofilních komponent potravinářských výrobků citlivých na kyslík, světlem nebo teplem indukované degradace;
- ▶ rozpouštění potravinářských barviv a vitaminů;
- ▶ stabilizace chutí, vůní, vitaminů a esenciálních olejů před nežádoucími změnami;
- ▶ potlačení nežádoucích chutí a vůní;
- ▶ kontrola postupného uvolňování určitých potravinových složek [16, 18, 26].

Pro použití v potravinářském průmyslu byly schváleny všechny tři základní CD, přičemž α - a γ -CD nemají přidělen tzv. „kód E“, který je používán pro přídatné látky, zatímco β -CD je označován kódem E 459 [27]. Maximální povolená koncentrace β -CD v potravinářském výrobku činí $1000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. β -CD byl zařazen do dvou funkčních skupin potravinářských přídatných látek, a sice jako *nosič a rozpouštědlo*, a rovněž jako *stabilizátor*. *Nosiče a rozpouštědla* se užívají se k rozpouštění, ředění, disperzi a jiné fyzikální úpravě přídatné látky a potravinového doplňku, aniž přitom mění jejich technologickou funkci nebo mají vlastní technologický efekt. Jejich užití usnadňuje manipulaci, aplikaci nebo použití přídatné látky. *Stabilizátory* umožňují udržovat fyzikálně-chemické vlastnosti potraviny. Patří sem látky, které stabilizují, udržují nebo posilují existující zbarvení potraviny a látky, které zvyšují vazebnou kapacitu potraviny včetně tvorby příčných vazeb mezi bílkovinami (zasítování), jež umožňuje spojení jednotlivých složek do finálního výrobku [27].

3.1 Cyklodextriny jako enkapsulační činidla

Látky, které jsou za chuť zodpovědné, se obvykle skládají z několika komponent, a proto je důležité, aby všechny tyto složky byly začleněny do komplexu, aniž by bylo pozměněno jeho složení [18]. Výrobní procesy, obalové materiály, skladování a komponenty obsažené v potravinách často způsobují změny v celkové chuti, barevné změny, potlačují aroma nebo snižují obsah vitaminů, a aby bylo těmto změnám zabráněno, je vhodné tyto látky takzvaně „zapouzdit“.

K zapouzdřování složek v potravinách a nápojích se používají techniky jako sprejové sušení, sprejové chlazení, extruze a mnoho dalších [18]. Ze všech „zapouzdřovacích“ technik se molekulární zapouzdření s CD ukázalo být jako nejúčinnější, protože CD představují jeden z nejjednodušších enkapsulačních systémů [18, 28]. Z funkčního hlediska jsou CD považovány za „prázdné kapsle“, se kterými tvoří přítomné složky potravin komplex. Proto probíhá zapouzdření na molekulární úrovni [26]. Působí jako molekulární „zalévací hmota“, která chrání potraviny při zpracování (např. zmrazování, rozmrazování nebo mikrovlnný ohřev) [18, 22].

Přidání β -CD jako enkapsulačního činidla umožňuje udržet aromatické sloučeniny v potravinách i při tepelných procesech jako jsou vaření či pasterizace [18]. Přírodní a syntetické příchutě kávy a látky, které zvýrazňují její chuť, byly také stabilizovány pomocí β -CD. Kromě toho srovnávací a senzorické testy ukázaly, že použitý β -CD je schopen zachytit aromatické látky při aromatizaci čaje, což má za následek vznik produktů s lepší stabilitou, skladovatelností a senzorickými vlastnostmi [18].

3.2 Zabránění oxidace pomocí cyklodextrinů

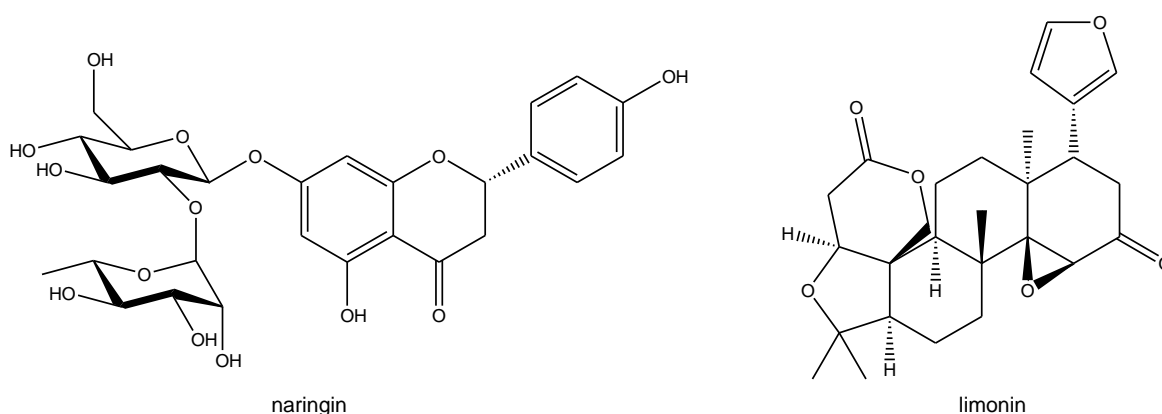
Tvorba inkluzních komplexů s CD chrání některé lipofilní složky potravin, které jsou citlivé na kyslík, teplo a světlo [18, 22].

Při výrobě ovocných a zeleninových šťáv dochází k úmyslnému mechanickému poškození ovoce či zeleniny, což vede k rychlým enzymatickým reakcím tzv. enzymatické hnědnutí. Za enzymatické hnědnutí je zodpovědný enzym polyfenoloxidas. Ten reaguje s fenolickými látkami obsaženými v ovoci a zelenině a tím převádí bezbarvé polyfenoly na barevné sloučeniny [18]. Aby bylo těmto nežádoucím reakcím zabráněno, jsou využívány CD, jejichž schopností je zmiňovaný enzym polyfenoloxidasu od získávané šťávy oddělit ve formě inkluzního komplexu [18]. K tvorbě komplexů s polyfenoloxidasou nemusí být využity jen nativní CD, tedy α -, β -, resp. γ -CD, ale také modifikované CD (např. maltosyl- β -CD) [18].

Volné mastné kyseliny mohou být také odstraněny z tuků pomocí CD, čímž se zlepší vlastnosti tuku při smažení. Sníží se tvorba kouře a hnědých produktů na povrchu zpracovávané potraviny [22].

3.3 Odstranění hořké chuti a pachu potravin pomocí cyklodextrinů

Jedním z hlavních důvodů pro odmítnutí konzumace různých potravin a potravinářských výrobků je hořká chuť, i když to nemusí být pravidlem. V některých potravinách a nápojích (káva, pivo, víno) je určitý stupeň hořkosti vyžadován [16, 18, 26]. Nicméně hořkost je považována za zásadní problém pro konzumaci obchodních citrusových šťáv. Odpovědnost za tohle omezení nesou flavonoidy (naringin) a limonoidy (limonin) obsažené v citrusových plodech [16, 18, 26]. Strukturální vzorce naringinu a limoninu jsou znázorněny na **Obrázku 10**.



Obrázek 10. Strukturální vzorce naringinu a limoninu [29, 30].

Pokud jde o čerstvou citrusovou šťávu, tak ta sama o sobě hořká není, ale její vlastnosti se mění v závislosti na pH a teplotě v průběhu skladování. Cílem je odstranit hořkou chuť, aniž by došlo ke změně nutriční hodnoty výrobku a k tomu výrazně napomáhají CD, které jsou schopny tvořit s některými látkami, které způsobují hořkou chuť inkluzní komplexy [18, 22, 31].

CD odstraňují hořkou chuť z přírodních sladidel (steviosid), stabilizují a zlepšují chuť umělých sladidel (aspartam). Uvádí se, že CD jsou samy o sobě novým slibným sladidlem [16, 18, 22, 26]. CD by rovněž mohly být použity pro zlepšení chuti některých alkoholických nápojů (pivo, whiskey) [16, 22, 26].

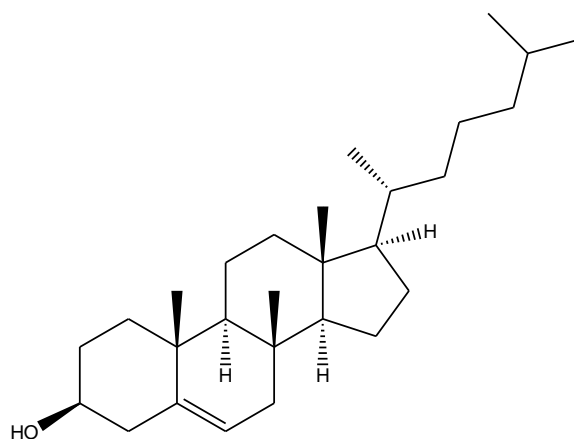
V Japonsku byly nativní CD schváleny jako „modifikovaný škrob“ pro potravinářské aplikace a po více než desetiletí slouží k maskování pachů a jako stabilizátory rybího oleje [22]. Přídavkem CD může být odstraněn také charakteristický pach skopového a ryb. Stejně tak sójové výrobky bývají zbaveny travnaté vůně pomocí CD [32].

3.4 Odstranění cholesterolu pomocí cyklodextrinů

Cholesterol je nejznámější a také jeden z nejdůležitějších sterolů, podskupiny steroidů obsahujících ve své struktuře cyklopentanofenantren a hydroxylovou skupinu na atomu uhlíku C3 (**Obrázek 11**). Patří k základním strukturním komponentám buněčné membrány a představuje výchozí sloučeninu pro biosyntézu významných signálních molekul tzv. steroidních hormonů, které řídí celou řadu procesů [33].

Steroidní hormony regulují metabolismus minerálních látek, vody, glukoneogenezi, zajišťují pohlavní diferenciaci, reprodukční funkce a odpověď organismu na stresové reakce. Dále je v lidském těle cholesterol prekurzorem žlučových kyselin, které napomáhají při absorpci živin. Vysoká hladina cholesterolu (hypercholesterolemie), zvláště pak nadbytek lipoproteinu o nízké hustotě (LDL, z angl. Low Density Lipoprotein), je považován za hlavní příčinu aterosklerózy [32]. Ateroskleróza je kornatění tepen, které vzniká v důsledku ukládání tukových látek do stěny tepny. Cholesterol se do organismu dostává buď zvenčí - z tuků obsažených v potravinách a je vstřebáván ze zažívacího traktu nebo je syntetizován *de novo* z acetylkoenzymu A (acetyl-CoA) [33].

Cyklodextriny se používají pro odstranění cholesterolu z živočišných produktů (mléko, mléčné výrobky, vejce) a zlepšují jejich nutriční vlastnosti [18, 22]. Pro odstranění cholesterolu z mléka a mléčných výrobků se používá nejčastěji β -CD, zatímco emulze jako jsou majonéza a máslo se stabilizují nejčastěji přidávkem α -CD [22]. Nicméně bylo prokázáno, že i β -CD může být použit pro odstranění cholesterolu z másla, jelikož nemá nepříznivý vliv na chemické, reologické či sensorické vlastnosti másla [34]. U potravin obsahujících cholesterol, bylo zjištěno až 80% odstranění tohoto sterolu [22, 35].

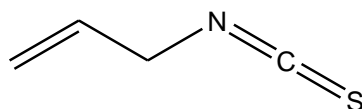


Obrázek 11. Strukturní vzorec cholesterolu [36].

3.5 Speciální aplikace cyklodextrinů v potravinářství

Zajímavá, ale velice náročná je aplikace CD do obalových materiálů, ve kterých jsou potraviny uchovávány. V tomto případě vytváří CD komplex s antimikrobiální látkou, která je začleněna do potravinářských fólií. Díky komplexu dochází ke snížení ztrát aromatických látek a ke zlepšení mikrobiální ochrany výrobku během skladování [18, 32].

Japonský křen, též zvaný jako wasabi má typickou ostrou příchut', která je způsobena isothiokyanáty, zejména pak allylisothiokyanátem, jehož strukturní vzorec je uveden na **Obrázku 12** [1]. Ten představuje hlavní pálivou složku ve formě glykosidu sinigrinu, ze kterého je allylisothiokyanát uvolněn hydrolyzou [37]. Je známo, že allylisothiokyanát má silné antimikrobiální účinky, ale je nestabilní a podléhá oxidaci. Proto jsou do obalových materiálů, ve kterém je wasabi zabaleno používány CD [1].



Obrázek 12. Strukturní vzorec allylisothiokyanátu [37].

Cyklodextriny také zamezují růstu mikroorganismů a prodlužují trvanlivost potravin. Bylo zjištěno, že β -CD začleněný do potravinářského obalu, ve kterém je uchováván tvrdý sýr výrazně prodlužuje jeho trvanlivost, protože inhibuje rozvoj kolonií plísní, které by mohly za nepříznivých podmínek na povrchu výrobku růst [32].

4 OSTATNÍ APLIKACE CYKLODEXTRINŮ

Komplexotvornost CD tvoří základ většiny aplikací CD, ať se jedná o aplikace veskrze praktické ve farmacii či kosmetice nebo zatím hypotetické v oblasti supramolekulární chemie a nanotechnologií. Aplikace ve farmacii staví na skutečnosti, že molekuly skryté v kavitě CD jsou vyčleněny z interakcí v roztoku. Tím může být např. zvýšena zdánlivá rozpustnost léčiva, nebo naopak potlačena trpká chuť či zápach různých příměsí. Supramolekulární interakce využívají inkluzní komplexace jako hnací síly samoskladby definovaných supramolekulárních struktur [3].

4.1 Supramolekulární chemie a cyklodextriny

Počátky supramolekulární chemie lze nalézt již na konci 19. století, kdy v roce 1891 francouzský vědec A. Villiers popsal izolaci a určil strukturální vzorec „celulosinu“, který byl po objasnění jeho chemické struktury v letech (1935–1955) pojmenován jako cyklodextrin. Toto pozorování však v roce 1891 předběhlo svou dobu, zejména pak proto, že nebyly k dispozici instrumentální techniky, pomocí nichž by bylo možné s jistotou určit strukturu těchto sloučenin [38, 39].

V roce 1893 německý chemik Alfred Werner navrhl osmistěnné (oktaedrické) struktury komplexů přechodných kovů. Formuloval myšlenku, že ligandy jsou uspořádány kolem centrálního atomu a tudíž položil základy koordinační chemie [38, 39, 40].

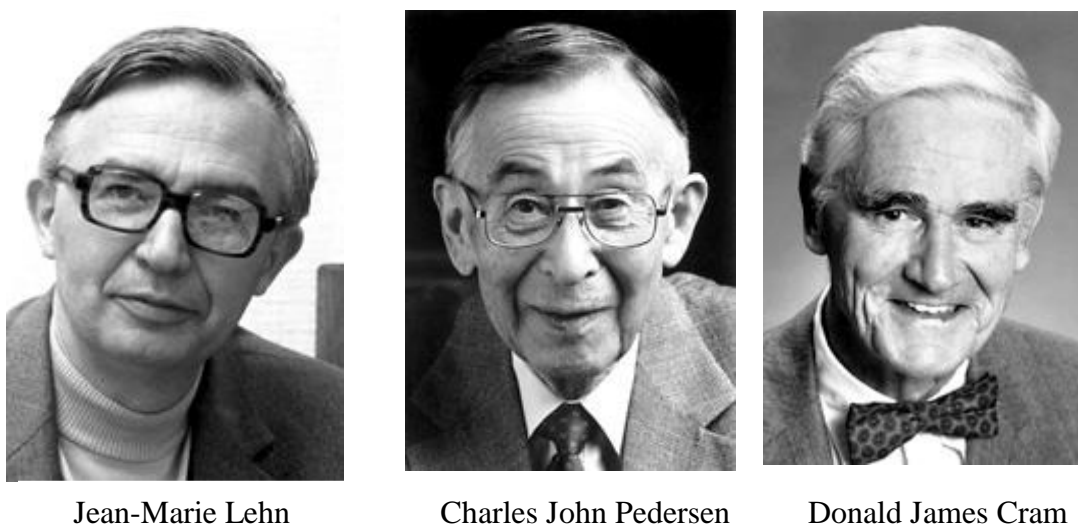
V roce 1894, německý chemik Herman Emil Fischer syntetizoval cukry, určil jejich strukturu a představil koncepci zámku a klíče („*lock and key*“) [38, 39, 40].

O několik let později v roce 1906 německý chemik, lékař, sérolog a imunolog Paul Ehrlich zavedl pojem receptor jako výsledek poznání, že „bez vazby není účinek“. Dále zavedl princip geometrické (velikost a tvar) komplementarity. Tím byl položen základ molekulárního rozpoznávání [38, 39].

Německé označení pro „supramolekulu“ se objevilo v literatuře v roce 1937, kdy Karl Lothar Wolf, zavedl termín „*Übermoleküle*“ k popisu mezimolekulární interakce koordinačně nasycených druhů, jako jsou dimery karboxylových kyselin (konkrétně se jednalo o dimer kyseliny octové) [38, 39].

V roce 1953 americký molekulární biolog, genetik a zoolog James Dewey Watson spolu s britským molekulárním biologem a fyzikem Francisem Harry Comptonem Crickem objasnili strukturu deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Jde o vysoce organizovanou a funkční supramolekulární strukturu, navíc polymerní, složenou z velmi omezeného množství stavebních jednotek. Pravděpodobně neexistuje lepší příklad popisující funkci a význam vodíkových vazeb, než právě struktura DNA. [38, 39, 40].

O supramolekulární chemii se začalo více hovořit až v roce 1987, kdy byla za tento nový obor udělena Nobelova cena třem nezávisle na sobě pracujícím vědcům, a sice Jean-Marie Lehnovi, který má dodnes svou výzkumnou skupinu ve francouzském Štrasburku a již zesnulým americkým chemikům Charlesovi J. Pedersenovi a Donaldovi J. Cramovi [38, 39, 40, 41]. Nositelé Nobelovy ceny z oblasti supramolekulární chemie jsou na **Obrázku 13**.



Jean-Marie Lehn

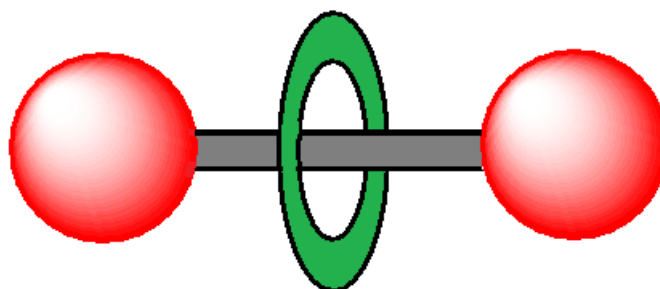
Charles John Pedersen

Donald James Cram

Obrázek 13. Nositelé Nobelovy ceny za chemii v roce 1987 [40].

Supramolekulární chemie, představuje vědní disciplínu, která zahrnuje organickou, analytickou, fyzikální či anorganickou chemii. Tento obor je velice těžko definovatelný, ale často se hovoří o tzv. „*host-guest*“ chemii, tedy o chemii hostitele a hosta. Hostitelem je obvykle molekula (např. kalixaren, crown-ether, cyklodextrin nebo cucurbit[n]uril), která obsahuje kavitu, do níž může inkludovat molekula hosta [38, 41, 42]. Hostem pak bývá jednoatomový kation či anion, ale může to být i větší molekula (organická, anorganická či kovová sloučenina). Molekula hosta je poté v makrocyclu stabilizována nekovalentními interakcemi – van der Waalsovými silami, disperzními, vodíkovými, případně halogenovými vazbami, π - π interakcemi nebo elektrostatickými silami [1, 38].

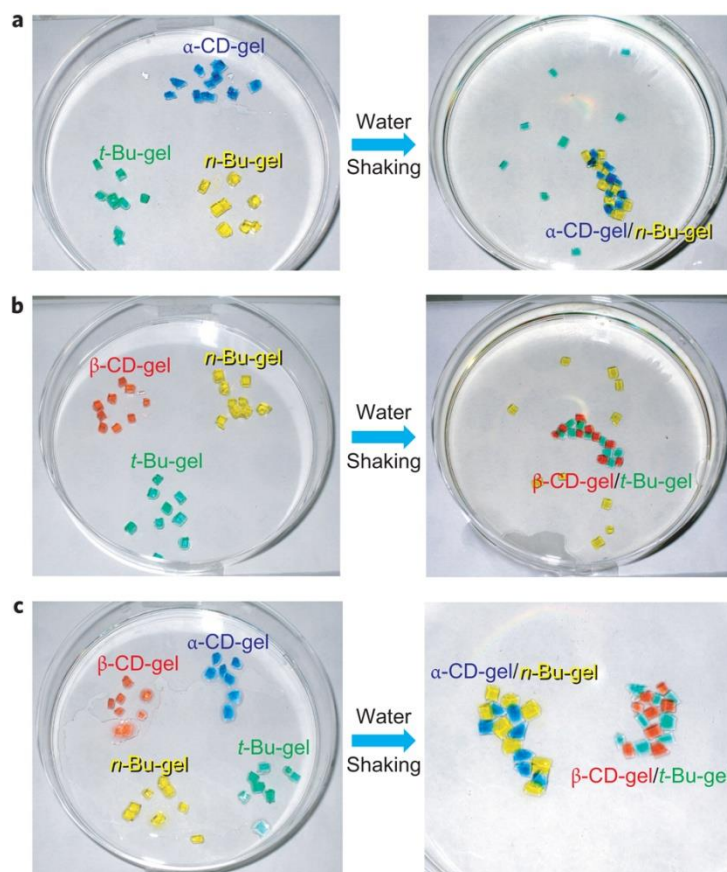
Co se týká cyklodextrinů, ty mohou být použity k syntéze rotaxanů, pseudorotaxanů či katenanů. Rotaxany (**Obrázek 14**) jsou molekuly, jejichž komponenty jsou mechanicky spojeny. Skládají se z makrocyklu (jednoho nebo více), který je navlečen na delší, zpravidla lineární molekulu, na jejíž oba konce jsou navázány objemné skupiny. Ty znemožňují vysunutí osově molekuly z makrocyklu. Cyklodextrinové makrocykly představují dobré stavební bloky pro přípravu rotaxanů, protože jsou snadno dostupné a tvoří inkluzní komplexy s mnohými organickými molekulami [3, 4, 38].



Obrázek 14. Schématické znázornění rotaxanu [4].

V nedávné době byl publikován krásný příklad molekulárního rozpoznávání, které může být použito pro přímé shromažďování makroskopických objektů do větších agregátů. Autoři připravili gely na bázi akrylamidu obohacené buďto hostitelskými makrocykly (α -CD (modrý), β -CD (červený)) nebo molekulami hosta (n-butyl (žlutý), t-butyl (tmavě zelený)).

Na **Obrázku 15 (a)** je ilustrován příklad samoskladby gelů obsahujících α -CD a n-butyl, zatímco t-butyl se procesu komplexace neúčastní. **Obrázek 15 (b)** pak znázorňuje obdobný příklad, s tím rozdílem, že v roli hostitelské molekuly vystupuje β -CD. V důsledku toho dochází ke vzniku komplexu β -CD@t-butyl. Na **Obrázku 15 (c)** jsou zastoupeny nejen oba makrocykly, ale také obě molekuly hosta. Výsledkem je tvorba dvou typů komplexů, a sice α -CD@n-butyl a β -CD@t-butyl [43].



Obrázek 15. Příklad molekulárního rozpoznávání v makroskopickém měřítku [43].

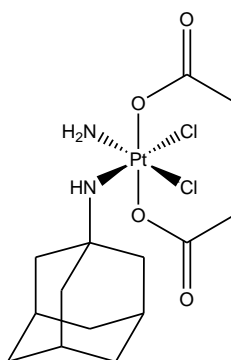
4.2 Farmaceutický průmysl a cyklodextriny

V současnosti se farmaceutický průmysl stále častěji potýká s množstvím léčivých látek, které jsou prakticky nerozpustné ve vodném prostředí [16, 44]. Dříve se pro odstranění tohoto omezení využívaly organická rozpouštědla, povrchově aktivní látky nebo extrémní změny pH. To často způsobovalo podráždění nebo jiné nežádoucí účinky na organismus [16]. Proto se začaly využívat CD, které jsou netoxické, biologicky degradabilní a díky své struktuře a tvaru molekuly jsou schopny vytvářet s léčivými inkluzními komplexy „nadmolekulární“ povahy tím, že se do jejich centrální kavity vklíní organická molekula léčiva nebo iont [11].

Vznik těchto komplexů se řídí stechiometrickými poměry léčivé látky a použitého makrocyclu. Při styku s tělesnou tekutinou se léčivo z komplexu opět uvolní [44]. Publikované studie prokázaly, že pouze 2–4 % CD se absorbuje v tenkém střevě a zbytek je degradován a přijat jako glukosa. To vysvětluje nízkou toxicitu CD [16, 45].

Vzhledem k lipofilní povaze kavity tvoří CD inkluze s lipofilními molekulami těžko rozpustnými ve vodě, které se poté ve vodě rozpouštějí. Inkluze vznikají již při přípravě lékové formy technologiemi, jako je vlhká granulace nebo rozpouštění s následným sušením vzniklého komplexu, případně vznikají *in situ*, kdy se ze suché směsi inkluzní komplex vytvoří až po styku s vodnou fází lékové formy nebo až s trávící tekutinou. Léčivá látka se obvykle z komplexu snadno a úplně uvolní, takže komplexace přiměřeným množstvím vhodného CD zpravidla zvyšuje biologickou dostupnost léčiva [11, 17, 46].

CD pozitivně ovlivňují biologickou dostupnost i v lécích aplikovaných na kůži nebo na sliznici a urychlují permeaci léčivých látek nejen zlepšením rozpustnosti, ale i zvyšováním propustnosti bariérových membrán. Použití CD se ukázalo jako výhodné při přípravě léčiv s obsahem originálního českého cytostatika na bázi čtyřmocného platinového komplexu obsahujícího adamantanový skelet (LA-12), jehož strukturní vzorec je zobrazen na **Obrázku 16**. Čtyřmocná platina je na rozdíl od dvojmocné méně toxická, vykazuje lepší protinádorový efekt, ale je velmi špatně rozpustná ve vodě. Perorální léková forma byla připravena rozpouštěním účinné látky v acetonu. Po přidání HP- β -CD se roztok lyofilizoval a vzniklý lyofilizát se plnil do tvrdých želatinových tobolek. Do budoucna se předpokládá, že stejná účinná látka bude použita i k přípravě suchých injekcí. Látka LA-12 se zde asepticky smísí s HP- β -CD a směs se použije k přípravě injekce *in situ* nebo se připraví společný roztok ze směsi LA-12 s HP- β -CD, který se sprejově suší, či lyofilizuje [44].



Obrázek 16. Strukturní vzorec cytostatika LA-12 [44].

CD se nepoužívají jen pro zvýšení stability, rozpustnosti a biologické dostupnosti léčiv, ale také mohou snížit riziko vzniku gastrointestinálních či očních zánětů nebo naopak zvýšit farmakologický účinek léčiva [46].

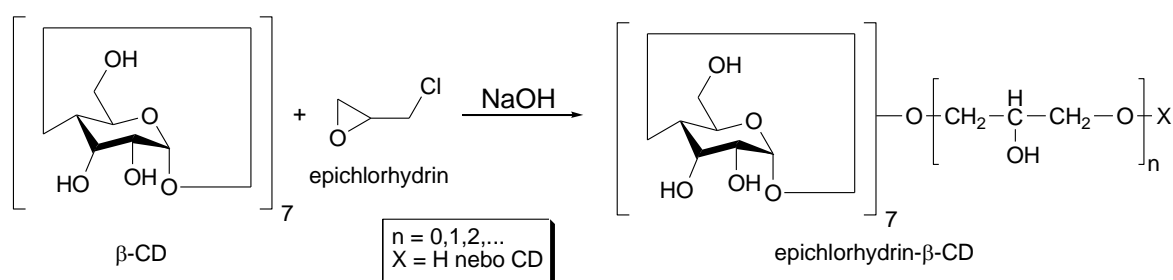
Mnoho léčivých látek obsahuje aminoskupiny, které jsou zodpovědné za nepříjemnou, převážně hořkou chuť. Jednou z možností, jak eliminovat hořkost léčiva, je zabránit jeho přímému kontaktu s chuťovými pohárky. Aminoskupiny lze blokovat látkami, se kterými tvoří komplexy. Dnes se k tomuto účely využívají iontoměničce nebo CD [47].

Maskování chuti účinných látek tvorbou inkluzních komplexů spočívá v navázání „hořké“ skupiny léčiva do hydrofobní kavity molekuly CD a v zabránění přímého kontaktu s chuťovými pohárky. K maskování chuti ve farmacii se nejčastěji využívá netoxický nasládlý β -CD. Tento CD velikostí kavity nejvíce vyhovuje většině účinných látek. Nevýhodou je jeho nízká rozpustnost ve vodných médiích a potřeba vysokého dávkování. Například snížení nepříjemné chuti ibuprofenu bylo dosaženo tvorbou inkluzního komplexu s HP- β -CD v poměru složek 1:11 až 1:15 (ibuprofen:CD). V sirupu karbetapentan-citrátu byla silně hořká chuť potlačena tvorbou komplexů s CD v poměru 1:1 [47].

Jak již bylo několikrát zmíněno, nativní CD, zejména pak β -CD, jsou omezeně rozpustné ve vodě. Z toho vyplývá, že i vzniklý komplex s léčivem může být špatně rozpustný. To je přisuzováno silným intramolekulárním vazbám v krystalové mřížce. Proto jsou v oblasti léčiv upřednostňovány modifikované CD, protože substitucí kteréhokoliv atomu vodíku na hydroxylové skupině, dokonce i lipofilními substituenty, se dosáhne zvýšení rozpustnosti ve vodě. Nejvyužívanějšími cyklodextrinovými deriváty ve farmaceutickém průmyslu jsou HP- β -CD, hydroxypropyl- γ -CD (HP- γ -CD), náhodně methylované β -CD (RM- β -CD), sulfobutylether- β -CD (SBE- β -CD) a také tzv. rozvětvené CD, jako maltosyl- β -CD (např. G₂- β -CD) [12, 17].

4.3 Polymery obsahující cyklodextriny ve své molekule

Vzhledem k tomu, že CD obsahují značný počet hydroxylových skupin, dvojfunkční činidlo působí jako síťovadlo a jeho použití vede ke vzniku větvených vysokomolekulárních sloučenin. Při dostatečné konverzi pak vzniká nerozpustný gel. Nejběžnějším síťovadlem je epichlorhydrin, jehož reakce s β -CD poskytující epichlorhydrin- β -CD je schématicky znázorněna na **Obrázku 17**. Dalšími používanými síťovadly jsou např. diepoxidy či diisokyanáty ať už nízkomolekulární nebo polymerní, kdy jsou příslušné reaktivní skupiny terminálními skupinami polymerního řetězce [48].



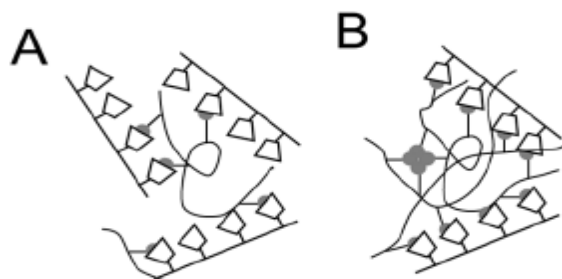
Obrázek 17. Syntéza epichlorhydrin- β -CD [48].

Zesíťované CD si částečně zachovávají schopnost tvořit inkluzní komplexy. Jejich zabudování do gelu a s tím spojená omezená rozpustnost přitom přináší výhody, ať již je záměrem určitou látku z prostředí odstranit nebo ji naopak do něj postupně uvolňovat. Obě tyto funkce jsou využívány v chromatografických materiálech na bázi cyklodextrinových gelů. Mnohonásobné zakotvení do polymerní sítě však snižuje pohyblivost, případně otáčivost cyklodextrinové molekuly a omezuje přístup do její kavity. Pokud jsou cyklodextrinové jednotky součástí lineárního hlavního řetězce, případně bočních řetězců, nejsou tyto efekty tak výrazné [3].

Pokud je cílem CD imobilizovat, ale přitom pokud možno zachovat otáčivost jeho kruhu, lze lineární řetězce, které nesou cyklodextrinové zbytky pospojovat větvicemi, respektive síťovacími jednotkami a vytvořit gel. Jestliže cyklodextrinové polymery komplexují s látkami, jejichž molekuly nesou více než jednu funkční skupinu schopnou komplexace, stávají se cyklodextrinové zbytky větvicemi body a tím dojde k přípravě fyzikálně síťovaného gelu (**Obrázek 18A**), který je na rozdíl od chemicky síťovaného gelu schopen toku působením sil.

To znamená, že vytvořený gel je tixotropní kapalinou - s dobou působení síly, klesá viskozita gelu. Přestanou-li síly působit, viskozita roste a tím roztok gelovává, protože se obnovují fyzikální síťovací vazby [3].

Komplexující skupiny jsou většinou hydrofobní a mají tedy tendenci ve vodě agregovat a vytvářet pseudomicely (**Obrázek 18B**). Ty se stávají větvičnými body. Tyto hydrofobizované polymery vytvářejí ve vodě gel samy o sobě. Přídavek cyklodextrinového polymeru strukturu takového gelu mění, ale samotný gel zachovává. To ale neplatí po přidání nativního CD, který pseudomicely rozbije, ale dodatečné zesílení nepřináší. Viskozita systému se snižuje a gel taje [3].



Obrázek 18. Schématické zobrazení cyklodextrinových gelů. A) Fyzikální gel síťovaný inkluzní komplexací s nadbytkem cyklodextrinového polymeru. B) Fyzikální gel síťovaný inkluzní komplexací s nadbytkem polymeru nesoucího hydrofobní skupiny [3].

Hydrofobizované polymery se uplatňují jako regulátory viskozity a zahušťovadla, zejména u nátěrových hmot ředitelných vodou [49]. Vysoká viskozita může být však při určitých operacích na obtíž např. přečerpávání nebo přelévání hmoty. Proto se přidávají CD, které viskozitu potlačí a pro vlastní aplikaci se poté vysoká viskozita opět obnoví a to přidavkem nízkomolekulární látky (povrchově aktivní látka), která taktéž vytvoří komplex s CD, sníží jeho koncentraci a uvolní komplexující skupinu [3].

Zesítené deriváty CD se také využívají při čištění odpadních vod. Odpadní voda obsahuje nežádoucí a škodlivé látky, které se do ní dostávají z domácností, zemědělských, chemických či jiných provozoven. I když se do vod dostávají jen v nízkých koncentracích, mohou působit škodlivě na vodní organismy nebo na zdraví obyvatel [48, 50].

Čištění vod od těchto látek je velice obtížné, protože obsahují mnoho různých anorganických nebo organických látek. Existuje mnoho technik, které vedou k odstranění škodlivých látek z vody. Patří mezi ně flokulace, membránová filtrace, ozonizace, srážení a mnoho dalších [50, 51]. V poslední době se však začalo využívat zesíťovaných CD, jejichž hydrofobní kavita poskytuje ideální vazebné místo pro organické a jiné nežádoucí látky. Ze všech zesíťovaných CD se pro účely čištění odpadních vod jako nejvhodnější jeví epichlorhydrin- β -CD (**Obrázek 16**) [48].

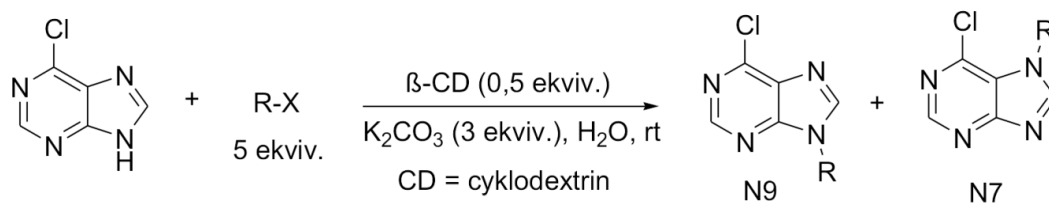
4.4 Organická syntéza a cyklodextriny

V posledních letech se supramolekulární systémy s úspěchem využívají v organické syntéze, kde ovlivňují průběh chemických reakcí [52]. Podle mechanismu účinku CD je možné rozlišit několik typů reakcí, při nichž:

- a) má CD funkci „reakční nádoby“ (*reaction vessel*), která řídí selektivitu reakce sterickým bráněním části inkudované molekuly, případně urychluje reakci participací hydroxylové skupiny,
- b) urychluje reakci participací připojené skupiny,
- c) přenáší reakční činidla mezi fázemi.

V některých případech se však nejedná o katalýzu, protože regenerace CD nebo jeho derivátů je výrazně pomalejší než nekatalyzovaná reakce, taktéž není dosaženo katalytického cyklu [4].

Jako příklad využití β -CD v organické syntéze lze uvést jeho aplikace s cílem podpořit snadnější průběh N9 alkylačních reakcí na purinový kruh (**Obrázek 19**). Principem reakce byla inkluze substrátu do kavity β -CD, což zvyšovalo nejen jeho rozpustnost ve vodě, ale především dramaticky snížilo pravděpodobnost alkylace do polohy N7 purinového skeletu. Vodíková vazba mezi hydroxylovou skupinou na okraji β -CD a substrátem také může vést k vyšší reaktivitě substrátu. V důsledku toho může být prováděná reakce dokončena v kratším čase, ve vysokých výtěžcích a s vysokou chemickou selektivitou [53].



Obrázek 19. Alkylační reakce na purinový kruh asistovaná β -CD.

Z výsledků uvedených v **Tabulce 2** je patrné, že se přidáním β -CD do reakční směsi nejen výrazně zvýšil výtěžek požadovaného N9 izomeru, ale především došlo k dramatickému poklesu tvorby nežádoucího N7 izomeru.

Tabulka 2. Alkylace 6-chlor-9H-purinu asistovaná β -CD [53].

Experiment	R-X	Výtěžek [%]	N9/N7
1	BrCH ₂ COCH ₃	91 ^a (40 ^b)	96:4 ^c (72:28 ^d)
2	BrCH ₂ CN	88 ^a (46 ^b)	94:6 ^c (76:24 ^d)
3	BrCH ₂ COOC ₂ H ₅	90 ^a (38 ^b)	91:9 ^c (76:24 ^d)
4	BrCH ₂ CH ₂ OH	52 ^a (28 ^b)	90:10 ^c (71:29 ^d)
5	BrCH ₂ CH ₃	45 ^a (19 ^b)	91:9 ^c (72:28 ^d)
6	ClCH ₂ COOC ₂ H ₅	35 ^a (11 ^b)	96:4 ^c (74:26 ^d)
7	ClCH ₂ CH ₂ OH	28 ^a (14 ^b)	90:10 ^c (74:26 ^d)

^a výtěžek N9 izomeru po přidavku β -CD do reakční směsi

^b výtěžek N9 izomeru bez přidavku β -CD do reakční směsi

^c poměr N9/N7 po přidavku β -CD do reakční směsi

^d poměr N9/N7 bez přidavku β -CD do reakční směsi

ZÁVĚR

Byla zpracována rešeršní práce na téma „Cyklodextriny a jejich aplikace v potravinářství“, v níž jsou shrnuty současné poznatky o historii, struktuře a fyzikálně-chemických vlastnostech cyklodextrinů. V další části práce jsou stručně charakterizovány modifikované cyklodextriny a jak ze samotného názvu vyplývá, důraz je kladen především na možné aplikace těchto makrocyclických sloučenin v potravinářském průmyslu, ale i jiných odvětvích.

První část práce popisuje nejdůležitější momenty z historie objevu cyklodextrinů, kdy v roce 1891 izoloval francouzský vědec A. Villiers krystalickou látku ze škrobu natráveného bakteriemi *Bacillus amylobacter*. Po určení sumárního vzorce krystalické látky ($C_6H_{10}O_5$)₂ · 3 H₂O) jej pojmenoval jako „celulosin“, protože se svými vlastnostmi podobal celuloze. Poté trvalo dalších 45 let, než byla postulována cyklická forma „celulosinu“, přičemž bylo zjištěno, že se jedná o cyklické oligosacharidy, složené z glukosových jednotek spojených α -1,4-glykosidickými vazbami.

Degradací škrobu vzniká směs cyklických a lineárních oligosacharidů, které obsahují šest až více než sto glukosových jednotek. Za použití vhodných podmínek jsou však zastoupeny makrocykly šesti, sedmi a osmi glukosových jednotek, které jsou označovány jako cyklodextriny nativní nebo také „mateřské.“ Konkrétně se jedná o α -CD, β -CD a γ -CD, které bývají často chemicky modifikovány, aby bylo docíleno lepších komplexačních nebo katalytických schopností a také pro zvýšení jejich rozpustnosti. Modifikované cyklodextriny vykazují, ve srovnání s nativními cyklodextriny, mnohem lepší rozpustnost nejen ve vodě, ale také v organických rozpouštědlech.

V dalších částech práce je popsáno, jak jsou cyklodextriny mnohostranně využitelné. Díky schopnosti tvořit inkluzní komplexy typu „hostitel-host“, v nichž vystupují v roli hostitele, který ve své lipofilní kavitě komplexuje různé typy molekul mohou být cyklodextriny využívány v mnoha průmyslových odvětvích. V potravinářském průmyslu lze tyto sloučeniny využít jako stabilizátory chutě, vůně, vitamínů a důležitých komponent v potravinách obsažených. Potlačují také nepříjemnou chuť a vůni potravin. Další velice významnou je aplikace cyklodextrinů ve farmaceutickém průmyslu, kde napomáhají zvýšit rozpustnost špatně rozpustných léčiv, pozitivně ovlivňují jejich biologickou dostupnost a stejně jako u potravin potlačují nepříjemnou chuť léčiva. Své využití nacházejí

cyklodextriny rovněž v supramolekulární chemii, kde slouží jako stavební bloky pro přípravu rotaxanů, pseudorotaxanů či katenanů. V posledních letech se o jejich efektivní využití pokouší také organičtí chemici, kteří studují jejich možné aplikace v organické syntéze.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Dodziuk, H.: *Cyclodextrins and Their Complexes*, 1st ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2006**, ISBN 3-527-31280-3.
- [2] Buschman, H; Schollmeyer, E.: *J. Cosmet. Sci.* **2002**, *53*, 185–191.
- [3] Horský, J.; Jindřich, J.: *Chem. Listy* **2013**, *107*, 769–776.
- [4] Kraus, T: Postgraduální kurs Supramolekulární chemie I., Kapitola 8, UOCHB AVČR Praha, **2004**.
- [5] Loftsson, T.; Duchêne, D.: *Int. J. Pharm.* **2007**, *329*, 1–11.
- [6] Rak, J.; Tkadlecová, M.; Cígler, P.; Král, V.: *Chem. Listy* **2008**, *102*, 209–212.
- [7] Das, S. K.; Rajabalaya, R.; David, S.; Gani, N.; Khanam, J.; Nanda, A.: *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1694–1720.
- [8] Szejtli, J.: *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1825–1845.
- [9] Szejtli, J.: *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1753.
- [10] Szejtli, J.: *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publishers: Netherlands, **1998**, ISBN 90-277-2314-1.
- [11] Loftsson, T.; Kurkov, S. V.: *Int. J. Pharm.* **2013**, *453*, 167–180.
- [12] Brewstern, M. E.; Loftsson, T.: *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2007**, *59*, 645 – 666.
- [13] Loftsson, T.; Jarho, P.; Másson, M.; Järvinen, T.: *Expert Opin. Drug Deliv.* **2005**, *2*, 335 – 351.
- [14] Biwer, A.; Antranikian, G.; Heinzle, E.: *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *59*, 609–617.
- [15] Schmidt, A. K.; Cottaz, S.; Driguez, H.; Schulz, G. E.: *Biochemistry* **1998**, *37*, 5909–5915.
- [16] Martin Del Valle, E. M.: *Process Biochemistry* **2004**, *39*, 1033–1046.
- [17] Loftsson, T.; Masson, M.: *Int. J. Pharm.* **2001**, *225*, 15–30.
- [18] Astray, G.; Gonzalez-Bareiro, C.; Mejuto, C. J.; Rial-Otero, R.; Simal-Gándara, J.: *Food Hydrocolloids* **2009**, *23*, 1631–1640.
- [19] Manakker, F.; Vermonden, T.; Nonstrum, C. F.; Hennink, W. E.: *Am. Chem. Soc.* **2009**, *10*, 3158–3175.

- [20] Valente, A. J. M.; Söderman, O.: *Adv. Colloid Interface Sci.* **2014**, *205*, 156–176.
- [21] Gröger, M.; Kretzer, E. K.; Woyke, A.: *Science Forum* **2001**, 1–48.
- [22] Singh, M.; Sharma, R.; Banerjee, U. C.: *Biotechnol. Adv.* **2002**, *20*, 341–359.
- [23] Tripodo, G.; Wischke, Ch.; Neffe, A.; Lendlein, A.: *Carbohydr. Res.* **2013**, *381*, 59–63.
- [24] Zhang, L.; Zhang, Z.; Li, N.; Wang, N.; Wang, Y.; Tang, S.; Xu, L.; Ren, Y.: *Int. J. Biol. Macromolec.* **2013**, *61*, 494–500.
- [25] Gould, S.; Scott, R.: *Food Chem. Toxicol.* **2005**, *43*, 1451–1459.
- [26] Huang, J.; Ren, J.; Chen, Y.: *Polym. Int.* **2008**, *57*, 714–721.
- [27] Použití cyklodextrinů v potravinářství. [cit. 2014-4-23]. Dostupné z WWW: <<http://www.agronavigator.cz/default.asp?ids=2615&ch=13&typ=1&val=122889>>.
- [28] Ciobanu, A.; Landy, D.; Fourmentin, S.: *Food Res. Int.* **2013**, *53*, 110–114.
- [29] Odstranění hořké chuti a pachu pomocí cyklodextrinů. [cit. 2014-5-1]. Dostupné z WWW: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/n1376?lang=en®ion=CZ>>
- [30] Velíšek, J.: *Chemie potravin 2*. Tábor: OSSIS, **1999**, s. 254, ISBN 80-902391-4-5.
- [31] Szejtli, L.; Sente, L.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2005**, *61*, 115–125.
- [32] Sente, L.; Szejtli, L.: *Trends Food Sci. Technol.* **2004**, *15*, 137–142.
- [33] Lubanda, H.; Vecka, M.: *Chem. Listy.* **2009**, *103*, 40–51.
- [34] Kim, J.; Jung, T.; Ahn, J.; Kwak, H.: *J. Dairy Sci.* **2006**, *89*, 4503–510.
- [35] Kiss, T.; Fenyvesi, F.; Bácskay, I.; Váradi, J.; Fenyvesi, E.; Iványi, R.; Sente, L.; Tósaki, A.; Vecsernyés, M.: *Eur. J. Pharm. Sci.* **2010**, *40*, 376–380.
- [36] Odstranění cholesterolu pomocí cyklodextrinů. [cit. 2014-5-1]. Dostupné z WWW: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c8667?lang=en®ion=CZ>>
- [37] Lapčík, O.; Opletal, L.; Moravcová, J.; Čopíková, J.; Drašar, P.: *Chem. Listy.* **2011**, *105*, 452–457.
- [38] Schalley, Ch.: *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*. WILEY–VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2007**, ISBN 978-527-31505-5.
- [39] Stibor, I.: *Chem. Listy.* **2009**, *103*, 260–265.

- [40] Supramolekulární chemie a cyklodextriny. [cit. 2014-5-1]. Dostupné z WWW: <<http://www.nobelprize.org/>>
- [41] Bazzicalupi, C.; Bianchi, A.; García-España, E.; Delgado-Pinar, E: *Inorg. Chim. Acta.* **2014**, in press.
- [42] Reinhoudt, D.: *Molecul. Sci. Chem. Engineer.* **2013**.
- [43] Harada A.; Kobayashi, R.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H: *Nature Chem.* **2011**, 3, 34–37.
- [44] Okáčová, L.; Vetchý, D.; Franc, A.; Rabišková, M.: *Chem. Listy* **2011**, 105, 34–40.
- [45] Loftsson, T.; Järvinen, T.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1999**, 36, 59–79.
- [46] Singh, M.; Sharma, R.; Benerjee, U.: *Biotechnol. Adv.* **2002**, 20, 341–359.
- [47] Krejzová, E.; Bělohav, Z.: *Chem. Listy.* **2014**, 108, 17–24.
- [48] Crini, N.; Crini, G.: *Progr. Polym Sci.* **2013**, 38, 344–368.
- [49] Quadrat, O.; Horský, J.; Mrkvičková, L.; Mikešová, J.; Šňupárek, J.; *Prog. Org. Coat.* **2001**, 42, 110.
- [50] Nagy, Z.; Molnár, M.; Kertész, I.; Molnár-Perl, I.; Fenyvesi, É.; Gruiz, K.: *Sci. Total Environ.* **2014**, in press.
- [51] Ncube, P.; Krause, R.; Mamba, B.: *Phys. Chem. Earth.* **2014**, in press.
- [52] Doyagüez, E.; Fernández-Mayoralas, A.: *Tetrahedron.* **2012**, 68, 7345–7354.
- [53] Zhang Q.; Cheng G.; Huang Y.; Qu G.; Niu H.; Guo H. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 7822–7826.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

CD	cyklodextrin
α -CD	α -cyklodextrin
β -CD	β -cyklodextrin
γ -CD	γ -cyklodextrin
NMR	nukleární magnetická resonance
ITC	isotermická titrační kalorimetrie
ΔH°	entalpie
ΔS°	entropie
DMSO	dimethylsulfoxid
6-O-Ts- β -CD	6- <i>O-p</i> -toluensulfonyl- β -CD
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HP- β -CD	2-hydroxypropyl- β -cyklodextrin
pH	aktivní kyselost

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Počet publikací o cyklodextrinech vydaných v letech 1999–2014 podle Chemical Abstract. Analýza byla provedena v dubnu 2014 pomocí nástroje SciFinder Scholar TM . Hledán výskyt klíčového slova „cyclodextrin“	11
Obrázek 2. Schématické znázornění vzniku cyklodextrinů enzymatickou	11
Obrázek 3. Strukturní vzorce α -, β - a γ -CD.	12
Obrázek 4. Geometrické rozměry α -, β - a γ -CD [19].	13
Obrázek 5. Schématické znázornění vzniku komplexu CD-ligand [19].	13
Obrázek 6. Schématické znázornění inkluzních komplexů několika možných stechiometrií [4].	14
Obrázek 7. Schématické znázornění přípravy 6- <i>O-p</i> -toluensulfonyl- β -CD [23].	18
Obrázek 8. Schématické znázornění syntézy HP- β -CD [24].	19
Obrázek 9. Schématické znázornění počtu isomerů při disubstituci α -CD. Prázdné kroužky představují glukosové jednotky, plné kroužky pak substituované glukosové jednotky [4].	20
Obrázek 10. Strukturní vzorce naringinu a limoninu [29, 30].	23
Obrázek 11. Strukturní vzorec cholesterolu [36].	24
Obrázek 12. Strukturní vzorec allylthiokyanátu [37].	25
Obrázek 13. Nositelé Nobelovy ceny za chemii v roce 1987 [40].	27
Obrázek 14. Schématické znázornění rotaxanu [4].	28
Obrázek 15. Příklad molekulárního rozpoznávání v makroskopickém měřítku [43].	29
Obrázek 16. Strukturní vzorec cytostatika LA-12 [44].	30
Obrázek 17. Syntéza epichlorhydrin- β -CD [48].	32
Obrázek 18. Schématické zobrazení cyklodextrinových gelů. A) Fyzikální gel síťovaný inkluzní komplexací s nadbytkem cyklodextrinového polymeru. B) Fyzikální gel síťovaný inkluzní komplexací s nadbytkem polymeru nesoucího hydrofobní skupiny [3].	33
Obrázek 19. Alkylační reakce na purinový kruh asistovaná β -CD.	35

SEZNAM TABULEK**Tabulka 1.** Vybrané fyzikálně-chemické vlastnosti a rozměry kavit α -, β - a γ -CD

[3]. 16

Tabulka 2. Alkylace 6-chlor-9*H*-purinu asistovaná β -CD [53]..... 35