

Bevezetés

A ciklodextrinek** gyártása elvileg két fázisból áll:

- Az előhidrolizált keményítő enzimes konverziója gyűrűs és nyílt láncú dextrinek keverékévé.
- A ciklodextrinek izolálása a konverziós elegyből, tisztításuk és kristályosításuk.

A ciklodextrinek (CD-k) gyártásának alapanyaga a keményítő. Minél tisztább a kiindulási keményítő, annál könnyebben biztosítható a végtermék nagyfokú tisztasága is. Az ideális a burgonyakeményítő lenne, de Magyarországon a kukoricakeményítőt használjuk, mert ez áll nagyobb mennyiségben és legolcsóbban rendelkezésre. Ennek az a hátránya, hogy jelentős mennyiségű (közel 1%) zsírtartalma van, ami a ciklodextrinek egy részével oldhatatlan komplexet képez.

A nyíltláncú (lineáris amilóz, illetve elágazó szerkezetű amilopektin) keményítő-komponensekből a ciklodextrin-glükoziltranszferáz (CGT-áz) enzim hatására keletkeznek a gyűrűs szerkezetű ciklodextrinek. Ennek az enzimnek a forrása eredetileg a *Bacillus macerans* volt. Pár évvel ezelőtt még könnyen fel lehetett sorolni azt a néhány mikroorganizmust, amely ilyen enzimet tudott termelni, újabban azonban egyre több pontosan nem is azonosított mikroorganizmusról írják le, hogy képesek ilyen enzimet termelni. A jövő minden valószínűség szerint a géntechnikával módosított mikroorganizmusok, illetve enzimek alkalmazása. Így pl. a patogén *Klebsiella pneumoniae* nagyon hatékony CGT-áz enzimet termel, de a *Klebsiella*-val iparilag dolgozni veszélyes lenne. A megfelelő gént átvitték

Bacillus subtilis-be, így most veszélytelenül könnyedén termelhető a szükséges enzim. Újabban évente átlag 2-3 új módosított enzimet írnak le, iparilag azonban ma még csak a *Bacillus macerans* és az alkalofil *Baktérium* N° 38-2 eredetű CGT-áz enzimeket gyártják és alkalmazzák.

A CGT-áz enzim gyártása is két fázisból áll:

- A ciklodextrin glükozil-transzferáz enzimet (CGT-áz enzim) termelő mikroorganizmus tenyésztése.
- Az enzim izolálása a fermentléből, koncentrációja és tisztítása.

Az enzimgyártás tipikusan fermentációs technológiát igényel, így az rendszerint a ciklodextrin-konverziótól teljesen elkülönítve történik. (Magyarországon pl. az enzimet a Chinoin leányvállalata, a Biochin gyártja, a ciklodextrin konverziót pedig a Győri Szeszgyár végzi a Chinoin technológiája alapján.) Az enzim termelésével a jelen munka nem foglalkozik.

Igen nagy számú közlemény és szabadalom (lásd az 1. táblázatot) foglalkozik a ciklodextrin gyártás fenti fázisaival. Egyes szabadalmak, illetve publikációk általában foglalkoznak a ciklodextrin gyártással, mások specifikusan α -CD, β -CD, vagy a γ -CD előállításával.

A következőkben a ciklizáló enzimes konverziót kényszerűen megelőző hidrolízist, a keletkező $\alpha : \beta : \gamma$: -ciklodextrinek közötti arány befolyásolását, valamint az egyes ciklodextrinek homogén állapotban történő előállítását, majd az általánosítható megfigyeléseket, következtetéseket, és további fejlesztések lehetséges irányait tárgyaljuk.

1. táblázat

Eljárások és szabadalmak a ciklodextrinek gyártására

Szerző, ill. szabadalmas	Keményítő fajta és koncentráció, %	Előhidrolízis	Komplexáló ágens	A képződött CD kinyerése	Főtermék	Megjegyzés
Armbruster et al (1969) [1]	burgonya, 30%	amiláz	toluol	A maradék keményítőt (a toluol eltávolítása után) amilázzal hidrolizálják	β CD	
Armbruster et al (1970) [2]		amiláz		A keverékben az összes ciklodextrinnek kb. 45%-a α , 55%-a β CD ciklohexánnal szeparálják szét.	α CD,	
Hiteka et al (1971) [3]	burgonya, 5%		anion cserélő (Diaion S-200)	A CD-t az ioncserélőn adszorbeálják majd eluálják vizes NaOH v. HCl oldatokkal		

* CYCLOLAB, Cyclodextrin Kutató-Fejlesztő Leányvállalat, Budapest

** A ciklodextrinek szerkezetét, fizikai-kémiai sajátosságait, és igen széles körű felhasználási lehetőségeiknek egy részét a jelen számban található többi ciklodextrin-tárgyú cikk ismerteti

Szerző, ill. szabadalmás	Keményítő fajta és koncentráció, %	Előhidrolízis	Komplexáló ágens	A képződött CD kinyerése	Főtermék	Megjegyzés
Armbruster et al (1972) [4]	burgonya, 30%	amiláz	1-decanol vagy 1-butanol (vagy egyéb alkalmas komplexáló szer)	Komplexálás triklóretilénnel	α CD β CD	
Hayashibara et al (1973) [5]	oldható keményítő vagy kukorica keményítő, 10%		triklóretilén	Újralecscapás brómbenzollal	β CD	
Sato et al (1974) [6]	5-30%	amiláz v. oxálsav	triklóretilén		keverék	pullulanázt adva a konverzió során a rendszerhez a CD kitermelés megjavul
Horikoshi et al (1974) [7]	burgonya, 10%	1N NaOH		Lecsapva kloroformmal		
Suzuki et al (1975) [8]	alacsony D. E. értékig elhidrolizált édes burgonyakeményítő, 34%				β CD	
Yoritomi és Yoshida et al (1975) [9]	burgonya, 5%			Hidrolízis amilázzal és szeparálás anion cserélőn.		
Suzuki et al (1970) [10]	kukorica, 3%			A maradék keményítő glu-koamilázzal hidrolizálják	β CD	pullulanáz alkalmazásával a kitermelés 70%-ra növelhető
Kawano et al (1977) [11]	burgonya, 23%	CGT-áz		A maradék keményítőt glu-koamilázzal hidrolizálják	β CD	
Kobayashi et al (1977) [12]	burgonya, 5%		Na-laurilszulfát	Lecsapás acetonnal	α CD	
Horikoshi et al (1978) [13]	kukorica, 1%			Porlasztva szárítás	keverék	
Horikoshi et al (1979) [14]	burgonya, 4%	CGT-áz		Glukoamiláz		
Vakaliu et al (1979) [15]	kukorica, 33%	amiláz	toluol	Toluol-komplekként	β CD	
Rikagaku Kenkyushu (1980) [16]	burgonya, 4%	CGT-áz		A maradék keményítőt glu-koamilázzal hidrolizálják és a CD-t ioncserélő oszlopon abszorbeáltatják	α CD β CD γ CD	kromatográfias elválasztás alacsony koncentrációnál
Toyo Jozo (1980) [17]	burgonya, 25%		C_{1-8} szénatomos alifás alkoholok, vagy C_{2-4} szénatomos ketonok		keverék	
Kobayashi et al (1980) [18]	kukorica, 20%			Kristályosítás 3-5°C-on	keverék	
Yagi et al (1980) [19]			triklóretilén	Triklóretilén komplekként	β CD	a konverzió <i>Micrococcus varians</i> CGT-ázzal
Japan Maize Prod. (1980) [20]	15% β CD 6% glükóz			A β CD-t és γ CD-t amilázzal hidrolizálják, az α CD-t tetraklóretánnal csapják le	α CD	CD+glükózt kezelnek CGT-ázzal
Avebe (1981) [21]	burgonya, 20%	jet-cooker 150°C-nál		A konverziót membrán reaktorban végzik folyamatos ultraszűréssel	β CD	
Horikoshi et al (1982) [22]	burgonya, 4%	NaOH		Hidrolízis glu-koamilázzal, adszorpció erősen savas kation cserélőn, eluálás vízzel	α CD β CD γ CD	

Szerző, ill. szabadalmas	Keményítő fajta és koncentráció, %	Előhidrolízis	Komplexáló ágens	A képződött CD kinyerése	Főtermék	Megjegyzés
Min. Agr. For. (1982) Japán [23]	burgonya, 20%	CGT-áz		Ultraszűrés reverz ozmózissal	keverék	
Flaschel et al (1982, 1984) [24]	burgonya, 10%		dekanol		α CD	
Seres et al (1983) [25]	kukorica, 33%	amiláz	metil-etilketon+ anionos detergens metil-etilketon+ α -naftol	Lecsapás ciklohexánnal Lecsapás metanollal	α CD γ CD	
Japán Maize Prod. Co. (1984) [26]	burgonya, 25%	CGT-áz				Két különböző CGT-áz enzimet: B. macerans+ B. No. 38-2 alkalmaz, jobb kitermelés
Bender et al (1984) [27]	burgonya, 15%		brómbenzol		γ CD	Klebsiella pneumoniae CGT-áz
Norin S. Shokuhin (1984) [28]			kalciumhidroxiddal csapja le az aciklikus dextrineket	A szűrletet CO ₂ -vel kezeli		A CD-k elválasztása a lineáris dextrinektől
Hashimoto et al (1987) [29]				A konverziót immobilizált enzimmel végzi membrán reaktorban folyamatos ultraszűréssel eltávolítva a képződött terméket	keverék	
Sakai et al (1986) [30]				Folyamatos konverziót porózus anioncserélőn immobilizált enzimmel végzi	keverék	
Horikoshi, Kato (1987) [31]	burgonya, 5%				γ CD	Bacillus No. 313 CGT-áz
Nagano et al (1987) [32]	burgonya				α CD	Bacillus ohbensis CGT-áz
Ammeraal et al (1987) [33]	kukorica, 35%		limonén		β CD	
Schmid et al (1988) [34]	burgonya		ciklohexadecenol		γ CD	
Nishida et al (1988) [35]				Adszorpció kémiaiilag modifikált szilikán, azután elució vizes etanollal		
Ozaki et al (1988) [36]	burgonya, 15%		etanol		keverék	

A keményítő előhidrolízise

Keményítőt előzetes hidrolízis nélkül csak 5%-ot meg nem haladó koncentrációban lehet alkalmazni a ciklodextrinnel történő konverzióhoz. 5% feletti keményítő tartalmú oldatok retrogradálni kezdenek, azaz a keményítőtől hidrogén kötések létrejötte és konformáció változása következtében oldhatatlan csapadék képződik, amely jelentősen rontja a ciklodextrinkitermelést. Az előhidrolízis a keményítő oldhatóságát, az oldat stabilitását jelentősen fokozza és csökkenti a viszkozitást. A ciklodextrin kitermelés az előhidrolízis mértékének függvényében maximumot mu-

tat. A túlzott hidrolízis már ismét csökkenti a kitermelést. Könnyen előállítható egy 45 g/100 ml-es koncentrációjú keményítő oldat, ha a keményítőt 10 dextróz ekvivalens értékig előhidrolizáljuk, a 2 dextróz ekvivalens értékig hidrolizált keményítőtől csak 20 g/100 ml koncentrációjú oldat állítható elő. Egy 5 dextróz ekvivalens értékig hidrolizált 11 súly% keményítő tartalmú oldatból triklóretilén hozzáadásával 34°C-on a Bacillus macerans CGT-áz enzim hatására 58%-os konverzió érhető el. Ugyanilyen körülmények között a 35 súly% keményítő tartalmú oldatból csak 35%-os kitermelés érhető el. A 8% szárazanyag-tartal-

mat meghaladó kukoricakeményítő oldatból elfogadható ciklodextrin kitermelést csak akkor lehet elérni, ha az oldat viszkozitása nem haladja meg a 4000 cP értéket 70°C-nál.

Az alfa-: béta-: gamma-ciklodextrin arány szabályozása a konverzió során

Az irodalomban gyakran lehet olvasni olyan törekvésekről, amelyek olyan enzimek előállítását célozzák meg, amelyek csak α -, vagy csak β -, vagy csak γ -ciklodextrint termelnek. Az ilyen törekvéseknek nincs meg a termodinamikai alapjuk. Az enzim ugyanis csak a biokatalizátor, amely a ciklizálási reakció egyensúlyának az eléréséhez szükséges időt rövidíti le. Az tény, hogy a különböző eredetű enzimek különböző sebességgel termelik a különböző ciklodextrineket és különböző sebességekkel vezetnek el az egyensúlyi állapothoz és így valóban el lehet érni azt, hogy megfelelő enzimmel, megfelelő körülmények között zömmel csak egyik vagy másik ciklodextrin képződjék. Pl. a konverzió első óráiban a *Bacillus macerans* és a *Klebsiella pneumoniae* CGT-áz enzim főként α -ciklodextrint termel, míg az alkalofil baktérium CGT-áz főképpen β -ciklodextrint. Ha toluolt adunk a konverziós rendszerhez, akkor az a β -ciklodextrinnel oldhatatlan kristályos zárványkomplexet képez, a rendszerből kicsapódik, így a keletkező α -ciklodextrint az enzim újra felnyitja és átalakítja β -ciklodextrinné. Ily módon a keletkező ciklikus dextrineken belül a β -ciklodextrin több, mint 90%-ban lesz jelen. Ha viszont a konverziót viszonylag hamar leállítjuk, akkor az izolált ciklikus dextrinek között zömmel α -ciklodextrin lesz megtalálható. 1-dekanol jelenlétében a konverzió viszont 35,9% α -CD-t és 3,7% β -CD-t eredményezett.

Jelenleg alkalmazott ipari körülmények között toluol jelenlétében a kukoricakeményítóből kb. 49% β - és 1% α -ciklodextrin keletkezik. A tisztítások és kristályosítás után a β -ciklodextrinre vonatkozó kitermelés átlagosan 33% körül van és ezeknek a termékeknek a tisztasága szárazanyagra vonatkoztatva jobb mint 99,7%. A termékben sem α -, sem γ -ciklodextrin nem mutatható ki.

A konverzió mértékét jelentősen befolyásolja az alkalmazott enzim mennyisége is. A konverzió során ugyanis az enzim folyamatosan inaktiválódik. Pl. a ciklodextrin-kitermelés egy 10,2 dextróz ekvivalensre előhidrolizált 40 g/100 ml koncentrációjú keményítóből 45°C-on 90 óra alatt a következő függést mutatta az enzimmennyiségetől:

15 enzim egység/g keményítő 23,7% ciklodextrint
45 enzim egység/g keményítő 53,1% ciklodextrint
90 enzim egység/g keményítő 56,2% ciklodextrint
eredményezett.

A konverziós idő megnyújtásával ezek a kitermelések még javíthatók, ennek viszont határt szab a gazdaságosság.

A béta-ciklodextrin konverzió technológiája

Ipari méretekben két eljárást alkalmaznak: komplexáló szer nélküli eljárást, amikor is a nem ciklikus dextrinekké konvertált keményítő dextrineket alkalmas enzimmel (glükamilázzal) lebontják könnyen eltávolítható kis molekulájú cukrokká, vagy pedig komplexáló szert (pl. toluolt) alkalmazva a β -ciklodextrint folyamatosan eltávolítják a rendszerből. A két eljárástípus tehát nem csak a konverziós fázist tekintve, de a keletkezett ciklodextrinek izolálását tekintve is különbözik egymástól.

Tipikus oldószer-nélküli technológia — melyet Japánban alkalmaznak — a következő. 15 súly% burgonya-keményítőt tartalmazó szuszpenzióhoz 10 mmol kalcium-kloridot adnak, ezt a *Bacillus* N° 38-2 CGT-áz enzimjével 85–90°C-on pH 8,5-nél elfolyósítják. Lehűtik 60–65°C-ra, a pH-t kalciumhidroxiddal beállítják 8,5-re, majd hozzáadják a teljes CGT-áz enzim mennyiségét. A konverziót 60°C-nál állandó keverés mellett 30 órán át folytatják, majd az enzimet inaktíválják 100–120°C-ra történő felhevítéssel. A reakcióelegy pH-ját 5,1–5,2-re beállítják és bakteriális eredetű alfa amilázzal a nem ciklizált keményítőt, illetve dextrineket elhidrolizálják. Az oldathoz aktív szenet adnak, szűrik, majd ioncserélő gyantán átvezetve kb. 60 súly% koncentrációig vákuumban bepárolják és a hűlő oldatot oltókristályokkal keverik. A nyers β -ciklodextrint centrifugálják, mossák, majd átkristályosítják. A kitermelés 18–24%. A centrifugából kilepő oldat össz-szárazanyag tartalmának közel 20%-a α -, β - és γ -ciklodextrin keverékéből áll.

Tipikus oldószert alkalmazó technológia a következő. 33 súly% kukorica-keményítőt tartalmazó szuszpenzió pH-ját sósavval és kalcium-hidroxiddal 7,2-re állítják, majd *Bacillus subtilis* alfa amilázzal 80°C-on 10 perc alatt az optimális mértékű viszkozitásig hidrolizálják. Ezt követően az enzimet 120°C-ra történő hevítéssel (30 perc) inaktíválják és 50°C-ra hűtik vissza a rendszert, majd hozzáadják a szükséges CGT-áz enzimet. 30 perc után tovább hűtik 45°C-ra, hozzáadnak 5 térfogatszázalék toluolt és intenzív keverés közben 105 órán át végzik a konverziót. A toluol β -ciklodextrin komplexet szűréssel izolálják, a komplexet mossák, majd vízzel felzagyolva vákuumbepárolóban a toluolt eltávolítják. Aktív szenet kevernek hozzá, szűrik és kristályosítják. Az eljárás hátránya, hogy ppm-es szinten toluol marad a termékben, előnye viszont a jobb kitermelés és az, hogy nyomokban sem tartalmaz kis molekulájú cukrokat. Ezek ugyanis a kémiai feldolgozás során (pl. származékok előállítása) a termék sárgulását eredményezik.

Alfa-ciklodextrin előállítása

Az α -ciklodextrin izolálása a komplexáló szert nem tartalmazó konverziós elegyből szelektív lecsapással vagy kromatográfiával lehetséges, de ipari termelés céljára túlságosan drága. Mivel az α -ciklodextrin vízdékonysága közel 10-szerese a β -ciklodextrinének,

a konverziós elegyből kristályosítani gyakorlatilag nem lehet. Ezért célszerű az α -ciklodextrint is komplexáló szer jelenlétében előállítani. Ilyen célra számos anyagot leírtak, pl. vajsavat, vagy vajsav sókat. Tapasztalataink szerint a dekanol a legalkalmasabb, amit könnyű vízgőzzel eltávolítani, továbbá élelmiszerekben 5 ppm-ig minden további nélkül engedélyezett adalékanyag. Az α -ciklodextrin oldékonysága vízzel telített dekanolban 40°C-on csak a 6,5 mg/ml (dekanol nélkül már szobahőfokon 140 mg/ml körül van). A kitermelés alkalmas körülmények között könnyen eléri az 50%-ot. A dekanol koncentráció növelése növeli a reakció sebességét is. A konverzió-elegyben a β - és a γ -ciklodextrin mennyisége elhanyagolható. Metiletil-keton, és valamilyen anionos detergens pl. nátriumdodecil szulfát, együttesen szintén alkalmas az α -ciklodextrin kitermelés fokozására, ez esetben az α -ciklodextrin azonban oldatban marad és a nem konvertált keményítőt, illetve az aciklikus dextrinet alfaamilázzal kell elhidrolizálni, ezt követően az α -ciklodextrin ciklohexánnal lecsapható. A keményítőre vonatkoztatva így is elérhető 20–25%-os kitermelés.

Gamma-ciklodextrin előállítása

A legnagyobb méretű gyűrű a γ -ciklodextrin és ennek a legjobb az oldékonysága vízben. Egyes molekulák (pl. a szteroidok) komplexálására éppen a γ -ciklodextrinre lenne szükség, de ezt a legnehezebb előállítani. Részben termodinamikai okok miatt (a gyűrű nagymértékű flexibilitása) ez keletkezik legkisebb mennyiségben, másrészt a nagymértékű vízdékonysága következtében (szobahőmérsékleten már 230 mg/ml felett) a kitermelése általában gyenge. A γ -ciklodextrin előállításának egyik lehetősége az, hogy a komplexképző szert nem alkalmazó β -ciklodextrin gyártás anyalúgijából nyerik kie speciális ioncserélő műgyanta oszlopokon történő frakcionált eluálással. Ily módon pl. 750 kg keményítő szárazanyagból 14 kg γ -ciklodextrint lehet előállítani, amelynek tisztasága jobb mint 98,5%.

Jobb kitermelés érhető el, ha az előhidrolizált keményítőt γ -ciklodextrinre specifikus komplexáló szer, pl. metiletilketon és alfa-naftol keverékének jelenlétében konvertáljuk a CGT-áz enzimmal. Ez a két vendégmolekula ún. terner komplexet képez a γ -ciklodextrinnel. Az oldhatatlan γ -ciklodextrin metiletilketon+alfanaftol komplexét metanolban szuszpendálják, így lehet eltávolítani az alfa-naftolt. A metanolos oldatot további ioncserélés és aktív szén tisztítás után bepárolják, majd vízből kristályosítva a keményítőre vonatkoztatva kb. 20% kitermeléssel nyerhető a γ -ciklodextrin. Leírtak olyan eljárást is, amelynél a komplexáló szer brómbenzol, és ezt egyszerűen desztillálással lehet eltávolítani. A pentaciklikus terpenoidok (glycirrhizin) jelenléte is javítja a γ -ciklodextrin kitermelést. A jelenleg legnagyobb sikerrel kecsgető eljárás a γ -ciklodextrin ipari gyártására ciklohexadecenolt alkalmaz komplexálásra. Ez a mesterséges mószus illatananyag, amely szerencsére nem toxikus.

Immobilizált CGT-áz enzim alkalmazása

A jövő kétségkívül az immobilizált, géntechnikával módosított, reakciótermékkel nem gátolt enzim alkalmazó eljárásé. A CGT-áz enzim a szokásos módon immobilizálható szilárd polimer hordozókon vagy porózus üvegfelületen. A különböző mikroorganizmusok által termelt CGT-áz enzimek sajátosságai kismértékben különböznek ugyan egymástól, de általában az ipari szempontból kedvező stabilitású enzimek közé tartoznak. Pl. a *Bacillus mace-rans* eredetű CGT-áz enzimet vízdoldható karbodiimiddel aktiválva az könnyen immobilizálható cellulóz- vagy dextrán-származékokon, illetve akrilsav- vagy akrilamid-kopolimereken. Az immobilizált enzim pH-optimuma 5,5 körül van, és a hőmérsékleti optimum 40–60°C között található, míg a szabad enzimnek egy viszonylag éles aktivitás csúcsa van 60°C körül. Az enzim felezési ideje minden pH-értéknél és hőmérsékletnél megjavult az immobilizálás következtében. Míg pl. az oldható enzim felezési ideje 70°C-on, 5,9 pH-nál csak 1 perc, az immobilizált enzimé 24,3 perc.

Ipari ciklodextrin termelésben ma még nem alkalmaznak immobilizált enzimágyas reaktorokat. Természetesen ilyen esetben a feldolgozási technológiának is módosulnia kell. A kutatás irányai arra mutatnak, hogy a konverziós elegyből specifikus komplexképző adszorbensekkel kötik meg a megfelelő ciklodextrineket (más-más típusú immobilizált komplexképző ágenset tartalmazó polimerek lesznek szükségesek az α -, a β -, illetve γ -ciklodextrinhez). Az ilyen adszorbensekről aztán a ciklodextrin egyszerűen vízzel eluálható, ily módon elkerülhető lesz a szerves oldószerek alkalmazása.

„Elágazó”-ciklodextrinek és egyéb ciklodextrin származékok

A ciklodextrinek gyártásánál — a keményítőben előforduló alfa-1,6-elágazási pontok következtében — mindenképpen keletkezik ún. „elágazó” ciklodextrin is. Ez azt jelenti, hogy a ciklodextrin-gyűrűn a primer hidroxilos oldalhoz alfa-1,6 kötéssel glükóz, maltóz, esetleg maltotrióz egység (vagy akár több egység) csatlakozik. Az ilyen ciklodextrinek csak tiszta állapotban lennének kristályosíthatók, de mivel általában több ilyen „elágazó” ciklodextrin is keletkezik, gyakorlatilag ezeket nem lehet kristályosítani. Vízdékonyságuk sokkal nagyobb, mint az eredeti, nem szubsztituált ciklodextrinekké. Ezeknek kémiai szintézissel történő előállítása leírt, de ez gyakorlati célokra rendkívül drága lenne. Az elágazó kötéseket létrehozó pullulanáz enzim alkalmazásával ciklodextrinből és maltózból vagy glükózból előállíthatók olyan keverékek, melyekben kb. 50% az elágazó ciklodextrinek aránya, a maradék pedig nem szubsztituált ciklodextrin. Ilyen terméket Japánban már gyártanak, mivel ezeknek jobb a vízdékonysága és a glükózzal, illetve maltózzal történő szubsztitúció nem vethet fel semmilyen toxikológiai problémát.

A ciklodextrin-származékok közül több száznak az előállítását és sajátságait írták le, iparilag azonban — éppen az ára miatt — jelenleg még csak a béta-ciklodextrinnek (β -CD) gyártják iparilag néhány származékát, metilezett és a hidroxialkilezett β -CD-eket. Kis mennyiségekben, pl. kromatográfiás célokra használnak peracetil β -CD-t vagy perpentilezett CD-t is, de ezek nem ipari termékek.

A hidroxipropil- β -ciklodextrin bevezetése az injekciógyártásban küszöbön áll. Vízben oldhatatlan hatóanyagokból lehet vizes, injektálható oldatokat készíteni segítségével, és ez a származék minden eddig alkalmazott szolubilizáló szernél kevésbé toxikus. Jelenleg (1989) több hidroxipropil- β -ciklodextrinnel készült parenterális készítmény a klinikai vizsgálatok végső fázisában van.

Figyelembe véve valamennyi ciklodextrint és származékait, az prognosztizálható, hogy 1987-től 1995-ig évente megduplázódik a ciklodextrin piac és eléri a 10 ezer tonnát, illetve 100 millió USD nagyságrendet.

Általánosítható következtetések a ciklodextrinek gyártására

A rendkívül terjedelmes irodalomból és saját tapasztalatainkból az alábbi általános következtetések vonhatók le a ciklodextrin-gyártásra vonatkozólag:

1. Ha az enzimes konverziót magasabb szubsztrát (keményítő) koncentrációnál végezzük, akkor alacsonyabbak a műveleti költségek, de ugyanakkor csökken a ciklodextrin-kitermelés is. Az optimális keményítő koncentráció (30% körül), ezért több tényező közti kompromisszum következménye.
2. Ha nagyobb keményítő-koncentrációnál dolgozunk, a viszkozitást csökkenteni kell, vagy részleges előhidrolízissel (alfa-amilázzal, az alkalmazott CGT-áz enzim egy részével, vagy savakkal) vagy pedig mechanikailag kell a gélszerkezetet dezintegrálni, pl. injektoron átvezetve a forró, nagy viszkozitású oldatot, hirtelen nyomáseséssel.
3. A CGT-áz enzim mind a három alap ciklodextrint (és néhány %-os mennyiségben elágazó ciklodextrin-eket is) termeli. Ezek aránya a konverziós időtől, az alkalmazott enzimtől függ, de erősen befolyásolható a reakció körülményekkel, különösképpen, ha komplexképző ágenst adunk a rendszerhez.
4. Ha nem alkalmazunk szerves komplexképző szert, akkor ciklodextrinek és lineáris dextrinek keverékét kapjuk, amelyből a kristályos β -ciklodextrin csak viszonylag alacsony kitermeléssel állítható elő, tipikus ipari körülmények között (20% feletti keményítő-koncentráció) a keményítőnek kevesebb mint 20%-a nyerhető ki kristályos β -ciklodextrinként. Itt további problémát okoz a nagy mennyiségű melléktermék, amely jelentős mennyiségű, nem kristályosítható ciklodextrint is tartalmaz.
5. A komplexképző szer nélkül előállított konverziós elegyből laboratóriumi körülmények között kromatográfiás eljárással elő lehet állítani a tiszta ciklo-

dextrineket, de ipari körülmények között ez nem lehet gazdaságos.

6. Döntő mértékben csak egyik vagy másik ciklodextrint termelni, csak megfelelő komplexáló szer alkalmazásával lehetséges.
7. Ha szerves komplexáló szert alkalmazunk a ciklodextrin-kitermelés fokozásához, nagyon gondos komplexáló szermaradvány analitikára van szükség. A komplexáló szerek maradéka a ciklodextrinben ppm vagy ppb nagyságrendű lehet csak.
8. Az elágazásokat bontó enzim (pullulanáz) alkalmazása a ciklodextrin kitermelését 4–6%-kal megjavítja. Az amilopektinben alfa-1,6 kötések ugyanis blokkolják a CGT-áz enzim hatását, ezeket a kötések bontja a pullulanáz (vagy alkalmas körülmények között ezeket hozza létre és így is képződnek elágazó ciklodextrinek).
9. A glükóz és maltóz együttes mennyisége a reakciókeverékben nem haladhatja meg a keményítőtartalom 5%-át. Amíg a glükóz és maltóz mennyisége ezen határ alatt van a konverziós elegyben, a ciklodextrin kitermelést a többi tényező határozzák meg. Pl. 30–70% közötti konverzió érhető el különböző reakció-körülmények között, de ha a glükóz és maltóz együttes mennyisége a 20%-ot meghaladja, akkor a ciklodextrin konverzió kb. 15%-ra csökken.

A kézirat beérkezett: 1989. júl. 18.

IRODALOM

- [1] *Armbruster, F. C. — Kooi, E. R. (Corn Prod. Co.):* US Pat. 3, 425, 910, Ger. Offen. 1, 643, 815 (1969).
- [2] *Armbruster, F. C. (Corn Prod. Co.):* US Pat. 3, 541, 077.
- [3] *Hitaka, H. — Sawata, M. — Yano, S. (Mitsutani Chem. Ind. Co.):* Jpn. Kokai 71, 09, 223 (1972) C. A. 76:32882.
- [4] *Armbruster, F. C. — Jacaway, W. A.:* US Pat. 3, 640, 847 (1972).
- [5] *Okada, S. — Tsujama, M. (Hayashibara Biochem. Lab.):* Jpn. Kokai 73, 40, 996; Fr. Demande 2, 154, 396, US Pat. 3, 812, 011 (1973) C. A. 79:113990.
- [6] *Sato, M. — Nakamura, N. (Japan Food Proc. Co.):* Jpn. Kokai 74, 92, 288 (1974) C. A. 84:119962.
- [7] *Horikoshi, K. — Yoshida, K. (Inst. Phys. Chem. Res.):* Jpn. Kokai 74, 117, 691 (1974) C. A. 82:153799. Horikoshi, K. (Rikagaku Kenkyusho): US Pat. 3, 923, 598 (1975).
- [8] *Suzuki, Y. — Shima, A. — Kochi, T. — Kato, T. — Misawa, F. — Okimoto, M. — Saito, N. (Teijin):* Ger. Offen. 2, 532, 051, Jpn. Kokai 76, 12, 941 (1975) C. A. 84:162908.
- [9] *Yoritomi, K. — Yoshida, T.:* Jpn. Kokai 76, 136, 889 (1975) C. A. 86:137968.
- [10] National Inst. of Food Res. Jpn. Kokai 77, 08, 385 (1977). *Suzuki, S. — Kobayashi, S. — Kainuma, K.:* Jpn. Kokai, 77, 38, 038 (1977) C. A. 87:20639.
- [11] *Kawano, M. — Matsuzawa, M. — Nakamura, N. — Hara, K. (Japan Maize Prod.):* Jpn. Kokai 77, 25, 043 (1977) C. A. 86:153972.
- [12] *Kobayashi, S. — Kainuma, K. — Suzuki, S. (Nat. Inst. Food Res.):* Jpn. Kokai 77, 79, 039 (1977) C. A. 87:150201.
- [13] *Horikoshi, K. — Nakamura, N. — Matsuzawa, M. (Inst. Phys. Chem. Res.):* Jpn. Kokai 78, 52, 693 (1978) C. A. 89:147188. Rikagaku Kenkyusho: Jpn. Kokai 78, 52, 693 (1978).
- [14] *Horikoshi, K. — Nakamura, N. (Inst. Phys. Chem. Res.):* US Pat. 4, 135, 977 (1979) C. A. 90:136264.
- [15] *Vakaliu, H. — Miskolczi-Török, M. — Szejtli, J. — Járni, M. — Sere, G.:* Hung. Patent 16, 098 (1979) C. A. 91:91923.

- [16] *Inst. Phys. Chem. Res., Japan Maize Prod. Co.*: Belg. Pat. 883, 579 (1980) C. A. 94:49121.
- [17] *Toyo Jozo Co.*: Jpn. Kokai 80, 156, 595 (1980) C. A. 94:172894.
- [18] *Kobayashi, S. — Kainuma, K. — Tsumura, S. (Nat. Inst. Food Res.)*: Jpn. Kokai 80, 19, 013 (1980) C. A. 93:44384.
- [19] *Yagi, Y. — Kouno, K. — Inui, T. (Sanraku-Ocean Co.)*: Eur. Pat. Appl. 17, 242 (1980) C. A. 94:45606.
- [20] *Japan Maize Prod. Co.*: Jpn. Kokai 80, 102, 396 (1980) C. A. 93:219321.
- [21] *Hokse, H. — Kaper, F. S. — Wijpkema, J. T. (Avebe)*: Netherlands Appl. NL 81, 04, 410 (1981) C. A. 99:20925.
- [22] *Horikoshi, K. — Yamamoto, M. — Nakamura, N. — Okada, M. — Matsuzawa, M. — Ueshima, O. — Nakakuki, T. (Inst. Phys. Chem. Res. Jpn. Maize Prod. Co.)*: Eur. Pat. Appl. EP 45, 464 (1982) C. A. 96:144856.
- [23] *Ministry of Agric. Forestry and Fishery, Food Res. Inst.*: Jpn. Kokai 82, 202, 298 (1982) C. A. 98:141869.
- [24] *Flaschel, E. — Lander, J. P. — Renken, A.*: Proc. 1st Inst. Symp. Cyclodextrins (Ed.: J. Szejtli) Reidel, Dordrecht p. 41 (1982). *Flaschel, E. — Landert, J. P. — Speiser, D. — Renken, A.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 494 70 (1984) C. A. 102:111355.
- [25] *Seres, G. — Járny, M. — Piukovich, S. — Szigetváry-Gabányi, M. — Szejtli, J.*: Hung. Pat. Appl. 4406/83 (1983).
- [26] *Japan Maize Prod. Co.*: Jpn. Kokai 80, 102, 396 (1980) C. A. 93:219321.
- [27] *Bender, H. (Consortium Elektrochem. Ind.)*: Ger. Offenl. 3, 317, 064 (1984) C. A. 102:26775.
- [28] *Norin Suisansho Shokuhin Co.*: Jpn. Kokai 84, 18, 702 (1984) C. A. 101:40171.
- [29] *Hashimoto, H. — Hara, K. — Kobayashi, S. — Kainuma, K.*: Jpn. Kokai 87, 104, 580 (1987) C. A. 107:174810.
- [30] *Sakai, S. — Yamamoto, N. — Hashimoto, H. — Hara, K.*: Jpn. Kokai, 86, 185, 196 (1986) C. A. 105:224630.
- [31] *Horikoshi, H. — Kato, T.*: Jpn. Kokai 87, 25, 976 C. A. 107:54766.
- [32] *Nagano, H. — Sato, M. — Yagi, Y. — Nomura, H. — Matsuoka, H. — Osada, T.*: Jpn. Kokai, 87, 11, 071 C. A. 107:5579.
- [33] *Ammersaal, R. N.*: Deutsche Offenl., D. E. 3, 716, 509A1 (1987).
- [34] *Schmid, G. — Huber, O. S. — Eberle, H. J.*: Proceedings of the Fourth International Symposium on Cyclodextrins (Huber O. és Szejtli J.) Kluwer Academic Publ., Dordrecht, 1988, p. 87.
- [35] *Nishida, K. — Takahashi, C. — Kawaguchi, T.*: Jpn. Kokai 88, 154, 701, C. A. 109:172465, és Jpn. Kokai 88, 154, 701 C. A. 109:172466.
- [36] *Ozaki, A.*: Jpn. Kokai 88, 133, 998 (1988) C. A. 110:37811.

Könyvismertetés

Chromatography '87

(Szerk.: *Kalász H. és Ettre L.S.*), megjelent a Symposia Biologica Hungarica sorozat 37. köteteként 1988-ban az Akadémiai Kiadó (Budapest) kiadásában, ISBN 963 05 44946.

A kötet összesen 539 oldalon (+ 11 oldal bevezetés és tartalomjegyzék) adja közre az 1986-ban Balatonszéplakon és 1987-ben Budapesten tartott kromatográfiai kongresszusokon elhangzott előadások egy részéből készült közleményeket. A balatonszéplaki kongresszus (Advances in Liquid Chromatography) szempontjából tehát meglehetősen lassan jelent meg a könyv, míg a budapesti találkozó (Budapest Chromatography Conference) anyaga hazai nyomtatási lehetőségekhez képest gyorsan öltött nyomtatott formát.

A könyv a szerzők (első szerzők) vezetéknevének ABC sorrendjébe rendezte a közleményeket, egyetlen cikk, a bevezető közlemény kivételével. La-

font közleménye, mely az első kötetben a nyomtatás (gépelés) betűivel is elüt — valamint a kötet többi közleményével ellentétben ez a cikk egy általános áttekintést ad, nemcsak az „ecdysteroid” vegyületek kromatográfiai viselkedését, hanem metabolizmusát is áttekinti.

Metabolizmus tanulmányozással több közlemény foglalkozik. *Biacs* és munkatársai szerves savakat, cukrokat és festékanyagot vizsgáltak paradicsomban. *Danck* és munkatársai az ipsapirone metabolizmusát vizsgálták (patkányon), *Hoogmartens* et al. tetraciklin származékokat és metabolitokat vizsgálták HPLC-vel, *Kalász* és munkatársai az antitumor hatású anyagok által előidézett metabolikus változásokat vizsgálták, *Werner* és munkatársai nukleotidok komplex metabolizmusát tanulmányozták. *Urbán-Szabó* és munkatársai indomethacint határozták meg szérumból, *Pálosi-Szánthó* és munkatársai hidroklorotiazidot ele-

meztek, *Kobylnska-Luczko* és munkatársai fenotazol-hidrokromidot vizsgáltak, *Kalambet* és munkatársai DNS-fehérje kötési állandót mértek, *Fellegvári* és munkatársai benzodiazepin izomereket választottak el HPLC-vel. *Bogarski* a királis elválasztás jelen lehetőségeit tekinti át, *Corradini* és munkatársai a HPLC során bekövetkező konformációs változásokat tárgyalja, míg *Fürst* (társ szerzőkkel írt) két cikke aminosavak és peptidok HPLC-jével és izotacho-forézisével foglalkozik.

Új álló fázis a kitin, melyről *Rozylo* és munkatársai írnak, *Szabó* és munkatársai a diol- és fenil-álló fázisok alkalmazását részletezik.

Az összesen 44 közleményt tartalmazó kötet hasznos olvasmányt jelent kromatográfia alkalmazó, felhasználó vagy továbbfejlesztő vegyészeknek, biológusoknak, orvosoknak. A könyv beszerzése könyvtáraknak, kutatóintézeteknek melegen javasolható.

Dr. Matkovic Béla