

A C₆₀ fullerén biokompatibilis szolubilizálása élettani és toxicitási vizsgálatokhoz

BRAUN TIBOR*

1. táblázat

A tudományos világ csodálata a kristályos szén harmadik allotrop módosulataival szemben nem csupán a molekulák szimmetrikus szépségének szól. Ha nyomon követjük az ilyen zárt kalitkaszzerű molekulák kutatását, azt tapasztaljuk, hogy funkcionizált, kémiaiilag módosított származékaik új, vonzó tulajdonságokkal rendelkeznek. A futball-labda alakú C₆₀ az ilyen vizsgálatok előterében áll. Ennek a molekulának jeles tulajdonsága az, hogy könnyen és reverzibilis módon vesz fel elektronokat. Ezt a nagy elektronaffinitást használták ki a C₆₀ első származékainak előállításánál is. Felfedezésük óta (1985) a fullerének esetleges hatása az élő szervezetekre számos alkalommal került szóba. Ugyanez vonatkozik toxicitásukra is.

Azonban a kérdés kísérleti megválaszolására aránylag hosszú ideig kénytelen volt várni magára. Ennek oka főleg a fullerének vízben való oldhatatlansága volt. A fullerének szerves oldószerekben többé-kevésbé jól oldódnak [1,2], de közismert tény, hogy az életjelenségek vizes közegben és nem szerves oldószerekben játszódnak le. Ezért előbb meg kellett találni azokat a lehetőségeket, amelyek a C₆₀ vízdékonyságát, illetve biokompatibilitását megoldhatóvá teszik.

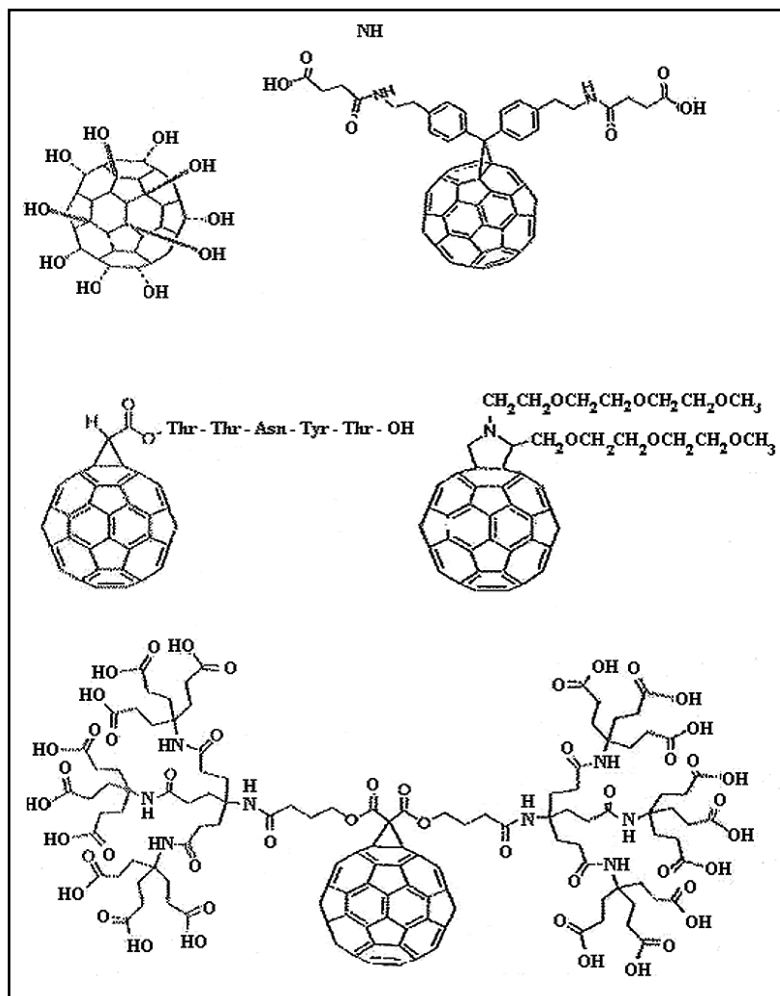
Ennek érdekében négy lehetőséget alakítottak ki:

1. C₆₀ kovalens funkcionizálása.
2. C₆₀ szupramolekulák képződése.
3. Vizes oldatban előállított C₆₀-szuszpenziók és/vagy kolloidok felületaktív vegyületek jelenlétében vagy hiányában.
4. C₆₀ növényi olajokban való oldódása.

Kovalens funkcionizálás

Valószínűleg a C₆₀ kovalens funkcionizálása a legrégebb és jelenleg is leghasználtabb eljárás e vegyület vízdékonnyá, illetve biokompatibilitássá tételére. Az 1. táblázat a teljesség igénye nélkül bemutat néhány példát.

Kellemetlen tény, hogy csak egyetlen, oldhatóságot elősegítő funkciós csoport rákötése a C₆₀-ra nem elégséges ahhoz, hogy megakadályozza a C₆₀ aggregálódását. A hidrofób C₆₀-molekulák összeragadnak és külsejükre rákötött hidrofilcsoportok takarva maradnak, ezáltal akadályozva a vízben való oldódást.

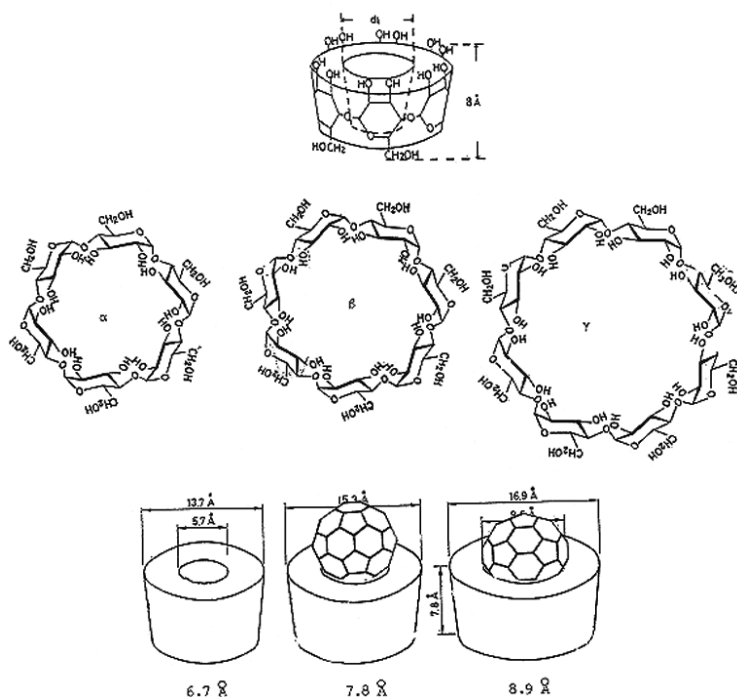


Szupramolekulák képződése

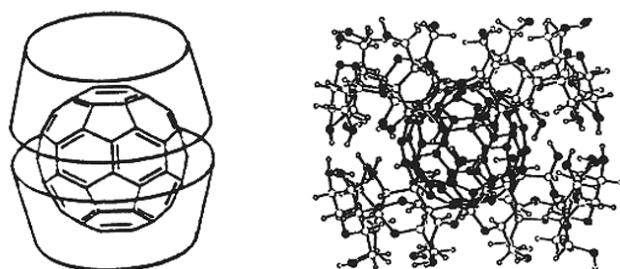
C₆₀ vízdékonnyá tehető szupramolekuláris vendég-gazda (host guest) típusú komplexek létrehozásával. Különböző szupramolekulák alkalmazására került sor, de a leggyakrabban használt gazda (host) molekulák a ciklodextrinek és kalixarének. Vizsgálatok kimutatták, hogy ezeknek a komplexeknek a képződése vizes fázisban nagyon lassú és bonyolult a gazdamolekulák hidratálása miatt. Ezért Braun és munkatársai bevezették az ilyen komplexek képzésére a szilárd fázisú mechanokémiát [3, 4]. A mechanokémiai aktiválás jelentősen meggyorsítja a szupramolekulák képződését, ugyanis a szilárd-szilárd reakciók gyakran eltérnek a termodinamikai egyensúlyoktól rövid életű (lokális) erősen aktivált helyek létrejövésének köszönhetően.

A ciklodextrinek kosárlabdakosár formájú cukormolekulák, melyeknek a 6, illetve 7 és 8 cukrot tartal-

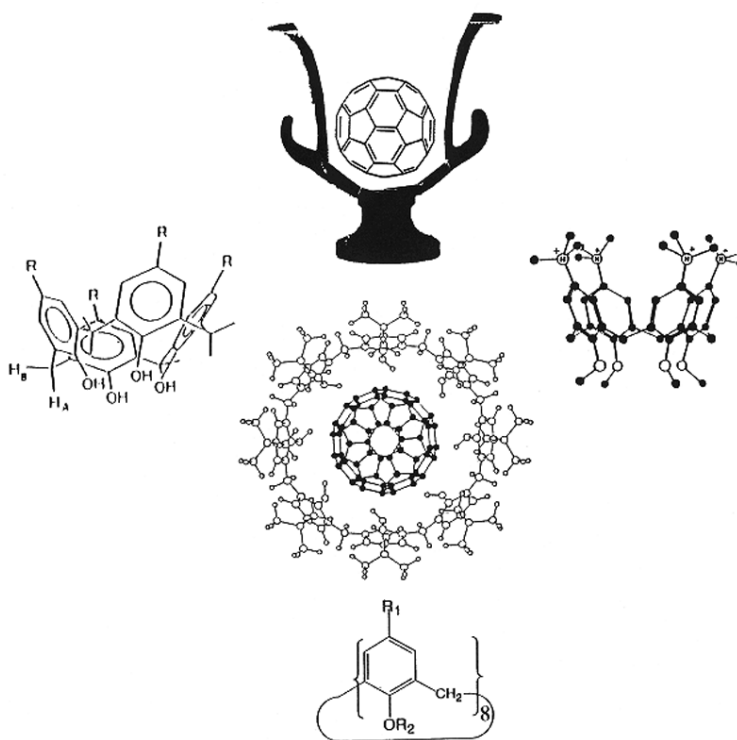
* ELTE Kémiai Intézet, Budapest



1. ábra. Ciklodextrinek szerkezete és méretei



2. ábra. A 2:1 szupramolekuláris C_{60} - γ -ciklodextrin komplex



3. ábra. Kalixarének szerkezete és a C_{60} -kalix [8] arén-komplex szerkezete

mazó változatai ismertek (alfa-, béta- és gamma-változat). A ciklodextrinkosarak többé-kevésbé méretarányosan vendégként befogadják üregük felső végében például a C_{60} -at, mint ahogy azt az 1. ábra bemutatja. Mint látható, a befogadásra a $\gamma\gamma$ -ciklodextrin a legalkalmasabb, 2:1 komplex formájában (2. ábra).

A kalixarének váza (görögül a kalix vázát jelent) formájú molekulák, amelyekben alkililidén csoportokkal összekötött formaldehid és *para*-alkilfenol kondenzátumok vannak (3. ábra). Az így létrejött kalixarén molekula 1:1 komplexet képez a C_{60} -nal (3. ábra).

Vizsgálataink szerint [3, 4] a mechanokémiai úton létrehozott vendég-gazda fullerénkomplexek vízdékonysága nagyobb, mint C_{60} szerves oldószerekben való oldódása.

Szuszpenziók és kolloidok

Scrivens és munkatársai [5] C_{60} finom vizes szuszpenzióját állították elő, mely alkalmas tenyésztett humán sejtek felvételi és toxicitási vizsgálatára. Szobahőmérsékleten a C_{60} telített benzolos oldatát keverés közben THF-hez adagolták. A keletkezett bíborvörös oldatot gyorsan kevert acetonhoz csepegtették. A túlnyomórészt acetonos oldathoz lassan vizet adagoltak, minek hatására a C_{60} finom mustársárga szuszpenzió alakjában vált ki. A szerves oldószerek és kevés víz desztillálás útján történő eltávolítása után a C_{60} mustársárga színű vizes szuszpenzió meglehetősen stabilis.

Beeby és munkatársai [6] a C_{60} vizes, micelláris oldatát úgy hozták létre, hogy fullerén toluolos törzsoldatával keverték össze. A toluol 40 °C-on történő rotációs elpárologtatása után egy C_{60} -ban dús átlátszó sárgásbarna olaj keletkezett, melyet a szuszpenzió végtermék előállítására céljából vízben oldottak.

Yamakoshi és munkatársai [7] poli(vinilpirrolidon)-nal (PVP) vitték oldatba a C_{60} -at. A jellemző eljárás a következő: a toluolban oldott C_{60} -at PVP-t tartalmazó $CHCl_3$ -hoz adagolták. Az oldatot jól elkeverték, és az oldószert vákuumban gondosan elpárologtatták. A maradékot vízben újra feloldották, és az így kapott vizes oldatot ultrahangos kezelésnek (szonikálásnak) vetették alá, amikor is egy tiszta oldat keletkezett.

A PVP az orvosi biológiában széles körben használt anyag, és biológiai alkalmazkodóképessége nagyon jó.

Andrievszky és munkatársai [8] a C_{60} -t szerves vizes fázisból (toluolból) ultrahangos kezelés segítségével (szonifikálással) vitték át vizes fázisba. A sötét, barnásnarancs színű oldatok 12-18 hónapig, vagy még tovább is stabilisak maradtak, ha 4–40 °C között, tárolták azokat.

C₆₀ növényi olajokban való oldódása

A C₆₀ oldott formájának előállítására a legújabb eredmények *Braun* és munkatársai [8, 9] felismerése, hogy a C₆₀ biokompatibilis oldószerekben jól oldható [9, 10]. Érdekesnek tekinthető, hogy száznál több különböző szerves oldószerral való vizsgálat során [3] eddig nem merült fel növényi olajakat alkalmazni. Mint közismert, a növényi olajok messzemenően biokompatibilisok, így például a penicillin felfedezése után az első, iparilag gyártott penicillinpreparátumok is olajos oldatban kerültek forgalmazásra.

A 2. táblázat bemutatja azokat a növényi olajakat, amelyek eddig vizsgálatra kerültek.

2. táblázat

C₆₀ szolubilitása növényi olajokban

Napraforgóolaj triglicerid	187 mg/L
Szójaolaj triglicerid	116 mg/L
Lenolaj triglicerid	91 mg/L
Olívaolaj triglicerid	173 mg/L

Következtetések

Az elmúlt néhány évben a fullerének biológiai alkalmazását tekintve határozott előrelépés történt, melyet a biokompatibilisen oldódó fullerének rendelkezésre állása kétségtelenül elősegített. A fullerénoldatok tulajdonságai a használt eljárás függvényében változhatnak. Így pl. néhány vizes C₆₀-oldat inkább valamilyen szuszpenzió, mint valódi oldat, mivel a C₆₀ rendkívül hidrofób. Ebben az esetben azonban megmarad a fullerén konjugált kettős kötéseinek épsége. Nagyjából ugyanez a helyzet a fullerén szupramolekulák esetében is, melyek viszont valódi vizes oldatot képeznek. A C₆₀ bizonyos kovalensen kötött származékai valódi vizes oldatokat tudnak képezni, azonban a konjugált kettős kötések károsodása annál nagyobb, minél nagyobb a kovalensen kötött adduktumok száma. Ezért ezek a módosítások megváltoztathatják az eredeti C₆₀ néhány tulajdonságát, például a fényérzékenység mér-

tékét, az elektronátviteli képességét stb., mely elkerülhetetlenül befolyásolni fogja a biológiai hatásokat. Ezen túlmenően, speciális funkciós csoportok addicionálásával a termék esetleg a C₆₀ tulajdonságán kívül még további tulajdonságokkal fog rendelkezni, melyek a hozzácsatolt csoportokból erednek. Ez az egyik legfontosabb oka annak, amiért a C₆₀-származékok szintézise egyre nagyobb érdeklődést kelt mind a vegyészek, mind pedig egyéb, eltérő érdeklődésű kutatók körében.

IRODALOM

- [1] M. T. Beck – G. Mándi: Solubility of Fullerenes. *Full. Sci. Technol.*, 5, 291–310, 1997
- [2] V. K. Korobov – A. L. Smith: Solubility of Fullerenes, in *Fullerenes: Chemistry, Physics and Technology* (Eds. K. M. Kadish, R. S. Ruoff, 2000, Wiley-Interscience, Chapter 2, New York
- [3] T. Braun – A. Buvári-Barcza – L. Barcza – B. Migalli – M. Fodor: Mechanochemistry: a Novel Approach to the Synthesis of Fullerene Compounds. Water Soluble Buckminsterfullerenes- γ -cyclodextrin Inclusion Complexes Via a Solid-Solid Reaction, *Solid State Ionics*, 74, 47–51, 1994
- [4] T. Braun: Mechanochemical Approaches to Fullerene Chemistry *Full. Sci. Technol.*, 5, 1291–1311, 1997
- [5] W. A. Scrivens – J. M. Tour – K. E. Creek – L. Pirisi: Synthesis of ¹⁴C-Labeled C₆₀, Its Suspension in Water, and Its Uptake by Human Keratinocytes, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 4517–4518 (1994)
- [6] A. Beeby – J. Eastoe – R. K. Heenan: Solubilisation of C₆₀ in aqueous micellar solution. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 173–178 (1994)
- [7] Y. N. Yamakoshi – T. Yagami – T. Fukuhara – S. Sneyoshi – N. Myata: Solubilization of fullerenes into water with polyvinylpyrrolidone applicable to biological tests, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 517–518 (1994)
- [8] G. V. Andrievsky – M. V. Kosevich – O. M. Vovk – O. M. Shelkovsky – L. A. Vaschenko: On the production of an aqueous colloidal solution of fullerenes *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1281–1282, 1995
- [9] T. Braun – L. Mark – R. Ohmacht – U. Sharma: Olive Oil as a Biocompatible Solvent for Pristine C₆₀, *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*, 15, 311–314 (2007)
- [10] F. Cataldo – T. Braun: The Solubility of C₆₀ Fullerene in Long Chain Fatty Acids Esters *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*, 15, 331–339 (2007)

ÖSSZEFOGLALÁS

Braun Tibor: A C₆₀ fullerén biokompatibilis szolubilizálása élettani és toxicitási vizsgálatokhoz

A dolgozat hangsúlyozza a fullerének biokompatibilitása és toxicitása vizsgálatának jelentőségét, és ismerteti azokat a lehetőségeket, amelyek ilyen vizsgálatokra rendelkezésre állnak.