

CICLODEXTRINAS: COMPLEJOS DE INCLUSIÓN CON POLÍMEROS

Gerardo Martínez*, Marián A. Gómez

Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros, C.S.I.C., Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid. España. *Correo electrónico:* gmart@ictp.csic.es

Recibido: Febrero de 2007; Aceptado: Mayo de 2007

RESUMEN

Las ciclodextrinas son compuestos macrocíclicos formados por varias unidades de glucosa unidas mediante enlaces α -D-(1,4). A pesar de su alta solubilidad en agua, la cavidad interna de las ciclodextrinas es apolar y estos compuestos son capaces de producir complejos anfitrión-huésped mediante la inclusión de moléculas hidrófobas. Igualmente las ciclodextrinas actúan como anfitriones en la formación de compuestos de inclusión de polímeros, dando lugar a complejos cristalinos a través de interacciones no covalentes. Las cadenas del polímero huésped quedan confinadas en los canales de las ciclodextrinas de forma extendida y aisladas de los efectos de las cadenas vecinas. La liberación de los polímeros-huésped a partir de sus complejos de inclusión, puede conducir a una significativa reordenación estructural y morfológica. Finalmente, se ha conseguido la miscibilidad de mezclas incompatibles, mediante la coalescencia de compuestos de inclusión poliméricos con ciclodextrinas que contienen dos polímeros inmiscibles.

Palabras claves: *cyclodextrinas, sistemas anfitrión-huésped, polímeros, complejos de inclusión.*

ABSTRACT

Cyclodextrins are macrocyclic compounds consisting of a varying number of D(+) glucopyranose residues linked through α -(1-4) bonds. In spite of their high aqueous solubility, the inner cyclodextrin cavity is non-polar and these compounds are able to build up host-guest complexes by inclusion of suitable hydrophobic molecules. Threading cyclodextrins molecules onto polymer chains can form crystalline inclusion complexes organized by non covalent interactions. The guest polymers chains are confined to cylindrical channels where the polymers are highly extended and isolated from the effect of neighbouring polymer chains. The release and coalescence of guest polymers from their inclusion compounds can result in a significant reorganization of the structures and morphologies. Finally, well-mixed

blends of normally incompatible polymers may be achieved by coalescing them from crystalline inclusion compounds containing both polymers.

Keywords: cyclodextrins; host-guest systems; polymers; inclusion complexes.

1. INTRODUCCIÓN

Las ciclodextrinas se obtienen durante la degradación enzimática del almidón y consisten en una serie de oligosacáridos cíclicos formados por 6 (α), 7 (β) u 8 (γ) unidades de α -D-[1,4] glucosa, que dan lugar a una estructura molecular toroidal, rígida y con una cavidad interior de volumen específico. Los grupos hidroxilo primarios en posición 6 están localizados en el lado más estrecho del toroide, mientras que los grupos hidroxilo secundarios se ubican en el lado más ancho del mismo (Figura 1).

Las ciclodextrinas como materiales polihidroxilados han sido objeto de una amplia variedad de reacciones, siendo el ataque electrofílico al grupo OH el tipo de reacción más estudiado [1]. Evidentemente, en dichas reacciones los grupos hidroxilo primarios OH en la posición 6 son los que reaccionan preferentemente, mientras que los hidroxilos secundarios OH en la posición 2 tienen la mayor acidez ($pK_a = 12,2$).

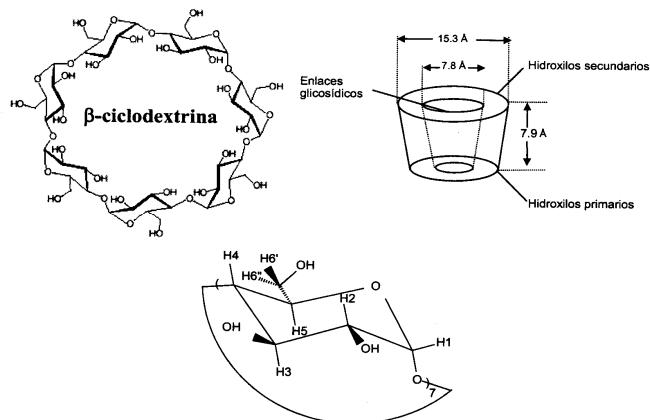


Figura 1. Estructura química y dimensiones aproximadas de β -ciclodextrina.

Los hidroxilos secundarios OH (3) son los menos reactivos, pudiendo reaccionar selectivamente cuando los OH (2) y OH (6) han sido bloqueados previamente. El estudio de estas distintas reacciones de ciclodextrinas, para la obtención de diferentes derivados, ha sido objeto de numerosas investigaciones [2-8].

Como consecuencia de que los grupos hidroxilo libres están situados en el exterior de la superficie de los anillos, las ciclodextrinas son hidrófilas y solubles en agua y su solubilidad es el resultado de la capacidad de interacción de dichos grupos hidroxilo con el medio acuoso, siendo mayor para la γ -ciclodexrina y la α -ciclodexrina. Las ciclodextrinas son igualmente solubles en disolventes apróticos fuertemente polares, como el dimetilsulfóxido y la dimetilformamida. Las ciclodextrinas son estables en disoluciones neutras y básicas, pero se degradan lentamente en pH ácido. En estado sólido se descomponen por encima de 200°C.

2. Complejos anfitrón-huésped. La cavidad interior de las ciclodextrinas es hidrófoba, por lo que estos compuestos son capaces de albergar moléculas hidrófobas más pequeñas para formar complejos “anfitrón-huésped”, en los que la molécula huésped queda encapsulada por la ciclodexrina. De esta forma, las ciclodextrinas pueden formar compuestos cristalinos a partir de moléculas orgánicas huésped en estado sólido, líquido e incluso gaseoso. En consecuencia, moléculas insolubles en agua pueden llegar a ser completamente solubles mediante un tratamiento con disoluciones acuosas de ciclodexrina, sin que se produzca modificación química alguna en la molécula huésped, ya que no se origina ningún enlace covalente durante la interacción entre la ciclodexrina y la molécula insoluble en agua [2-4].

La actualidad de estos compuestos queda patente si tenemos en cuenta la relevancia que, durante los últimos años y dentro del campo de la química supramolecular, se viene prestando a los fenómenos de reconocimiento molecular [9, 10]. Ejemplos de compuestos que tienen la capacidad de retener o interaccionar con otras sustancias y que, por tanto, pueden denominarse “anfitriones”, son los éteres corona, criptatos, ciclofanos y calixarenos, aunque, en general, todos ellos limitados a la acción sobre moléculas pequeñas. Igualmente, las ciclodextrinas son bien conocidas en química supramolecular por su capacidad como moléculas-anfitrón, para incluir selectivamente moléculas-huésped. Asimismo, las ciclodextrinas interaccionan con compuestos órgano-metálicos como los ferrocenos, arenocomplejos, complejos alílicos y complejos metálicos [11]. Sin embargo, no es hasta los años noventa cuando se inician las investigaciones sobre el empleo de las ciclodextrinas como molécula anfitrón de cadenas poliméricas. En resumen, la característica más interesante de las ciclodextrinas es su capacidad de formar complejos de inclusión estables con una amplia variedad de compuestos de distinto peso molecular, tanto de naturaleza no polar (hidrocarburos), como de naturaleza polar (ácidos carboxílicos y aminas) y con grandes

posibilidades de dar lugar a fenómenos de reconocimiento de macromoléculas en sistemas biológicos.

3. Propiedades y aplicaciones de las ciclodextrinas. La importancia que las ciclodextrinas están cobrando en la actualidad, se observa en el rápido desarrollo de su mercado y, sobre todo, en el constante número de trabajos de investigación, patentes y conferencias que están teniendo lugar en estos últimos años [12].

Los campos de aplicación son diversos. Destacamos el empleo de ciclodextrinas, aunque asociadas a sistemas poliméricos, para la purificación de aguas. Existen importantes proyectos internacionales que intentan desarrollar sistemas que permitan eliminar substancias contaminantes (metales pesados) a través de ciclodextrinas funcionalizadas que retendrían moléculas hidrofóbicas presentes en el medio acuoso.

El mayor porcentaje de ciclodextrinas usadas comercialmente corresponde a la alimentación [13] y a la cosmética y aseo personal [14] como, por ejemplo, la eliminación de olores formados en la degradación microbiana del sudor, incorporándose con este fin en desodorantes de barra. En estos últimos campos, se puede mejorar la solubilidad de determinados compuestos como el retinol, empleado en formulaciones anti-envejecimiento, al tiempo que los complejos con ciclodextrina son más estables a la reacción de oxidación y a la acción de la radiación ultravioleta.

Sin embargo, es indudable que el mayor esfuerzo en investigación está relacionado con su potencial aplicación farmacéutica [15, 16]. La mayoría de las drogas son poco solubles en agua y, consecuentemente, su absorción biológica es lenta y frecuentemente poco eficaz; son sensibles a la oxidación y pueden descomponerse por la luz y el calor. Muchas de estas moléculas son capaces de formar fácilmente complejos con las ciclodextrinas, por lo que la mayoría de sus limitaciones de uso pueden quedar solventadas mediante dicha asociación. Los resultados que se obtienen son muy importantes, ya que, por ejemplo, ingredientes que son irritantes a la piel o a los ojos se pueden encapsular en ciclodextrinas reduciendo su irritabilidad. Este mismo efecto permite, en muchas ocasiones, que ingredientes activos que son líquidos o volátiles puedan ser manejables y se puedan formular como sólidos estables.

Con frecuencia, es necesario combinar múltiples sustancias o fármacos activos dentro de una formulación, para conseguir efectos sinérgicos. Sin embargo, algunos de los compuestos son incompatibles en el medio y en estos casos la micro-encapsulación de los ingredientes incompatibles dentro de las ciclodextrinas, permite estabilizar la formulación

mediante la separación física de los componentes, evitando así la interacción química entre ellos.

En este punto es importante constatar el interesante papel que la presencia de polímeros solubles en agua, como el polietilenglicol y la poli-N-vinilpirrolidona, tienen en la complejación de sustancias de interés farmacéutico con ciclodextrinas [17]. Por otra parte, el complejo de inclusión sulfato de neomicina con β -ciclodextrina presenta una estructura cristalina diferente de la β -ciclodextrina pura [18]. Estos complejos de inclusión fueron implantados en filmes de poli-L-ácido láctico (PLLA) y poli- ϵ -caprolactona (PCL), ambos usados comercialmente para ser utilizados en suturas. De esta forma, se protege el antibiótico en la fabricación del filme a alta temperatura, a la vez que el sistema constituye un medio de liberación controlada del mismo. La utilización de suturas biodegradables, obtenidas a partir de un antibiótico embebido en complejos de inclusión, puede ser una excelente alternativa a los métodos clásicos utilizados para tratar infecciones quirúrgicas.

En general, las ciclodextrinas y sus derivados ofrecen, en la actualidad, otras múltiples posibilidades de aplicación: son eficaces en la separación cromatográfica mediante reconocimiento molecular de mezclas de sustancias complejas, incluyendo la diferenciación de moléculas enantioméricas; tienen actividad catalítica, siendo de interés como modelos enzimáticos; se utilizan como receptores de nucleótidos; precursores de tubos moleculares; sensores químicos, etc. [3].

Finalmente, señalamos a título de ejemplo, otras aplicaciones que las ciclodextrinas tienen al asociarse con polímeros. La unión química o la simple adsorción de las ciclodextrinas a fibras sintéticas, abre una nueva forma de preparar materiales textiles perfumados con una liberación lenta del perfume. Los mismos principios son aplicados para la coloración de plásticos, el teñido homogéneo de fibras sintéticas o de fibras con propiedades insecticidas [12].

4. Complejos de inclusión en polímeros. Dentro del campo de los polímeros las ciclodextrinas han irrumpido muy recientemente y en esta monografía intentamos dar una visión global de su contribución en los diferentes aspectos en que participan. En primer lugar y como consecuencia de la sensibilización social por el medio ambiente, destacamos numerosas experiencias que *Ritter y col.* [19-22] vienen efectuando para estudiar el comportamiento de complejos de ciclodextrina con varios monómeros, con el fin de modificar su solubilidad y reactividad. Se ha investigado la polimerización radical en disolución acuosa de metacrilatos, metacrilamida y otros tipos de monómeros, en presencia de ciclodextrina o de

sus derivados (2,6-dimetil- β -ciclodextrina (me- β -ciclodextrina) de mayor solubilidad en agua que la β -ciclodextrina natural).



Figura 2. Mecanismo general de polimerización a partir del complejo ciclodextrina-monómero.

De forma general, los monómeros hidrofóbicos se convierten en solubles en agua, como consecuencia de la formación de complejos “anfitrión-huésped” con las ciclodextrinas. En la homopolimerización de los monómeros complejados con ciclodextrina, esta última se libera del monómero durante la propagación de la cadena y el polímero precipita, mientras la ciclodextrina permanece en la fase acuosa debido a su alta solubilidad en agua [19-22] (Figura 2). Un ejemplo típico es la polimerización del complejo estireno/metil- β -ciclodextrina en agua, donde, tanto el rendimiento como el peso molecular, son sensiblemente mayores respecto a la polimerización del estireno en etanol, sin complejar. Particular interés tiene la consideración de la polimerización de monómeros vinílicos, como el estireno, cuyos monómeros localizados como compuestos-huésped, en los estrechos canales cristalinos de sus compuestos de inclusión, pueden conducir a polímeros con una microestructura diferente de la obtenida durante la polimerización homogénea, debido a las restricciones conformacionales a las que están sometidas las cadenas en crecimiento, en los canales donde se produce la reacción de polimerización. En este sentido, recientemente se ha puesto de manifiesto que en la polimerización de estireno dentro de canales de γ -ciclodextrina, las estereosecuencias isotácticas se ven favorecidas respecto a la polimerización en disolución en tolueno [23].

Otro de los aspectos de interés en la química de las ciclodextrinas, es la presencia de ciclodextrina en una estructura polimérica, mediante la síntesis de monómeros que contengan el grupo ciclodextrina y su posterior polimerización. Algunos de los trabajos de *Harada y col.* [24-26] tratan de obtener poliacriloil- β -ciclodextrina (poli- β -ciclodextrina-A) y poli-N-acrilil-6-amino caproil- β -ciclodextrina (poli- β -ciclodextrina-NAC) cuyos monómeros se obtienen a partir de acrilato de m-nitrofenilo o sus derivados y ciclodextrina. La polimerización de estos monómeros mediante un iniciador radical o la copolimerización con otros monómeros, han dado lugar a polímeros o copolímeros solubles en agua.

En cuanto a la posibilidad de formación de complejos de inclusión con polímeros, existen diversos ejemplos, tanto con polímeros hidrófilos como hidrófobos [10]. Algunos ejemplos son el polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, polimetil vinil éter, politetrahidrofurano, PCL, etc.

Uno de los retos de los investigadores ha sido conseguir complejos de inclusión con poliolefinas de alto peso molecular, dadas las prestaciones de estos materiales y siempre con el objetivo de obtener propiedades mejoradas. Esto ha sido posible recientemente con polímeros como el polipropileno isotáctico (iPP) y el polibuteno-1, donde se observa un aumento significativo de la cristalinidad y de la velocidad de cristalización en el caso del polipropileno coalescido y un cambio en las transformaciones polimórficas en el polibuteno-1 [27].

Los polímeros incluidos en ciclodextrinas están confinados en los canales nanométricos, con las cadenas poliméricas en conformaciones necesariamente extendidas y segregadas de las cadenas vecinas (Figura 3). Estas peculiaridades de los complejos de inclusión permiten, por una parte, separar selectivamente mezclas de polímeros que teniendo la misma estructura química presentan diferente estereoquímica, como por ejemplo entre el poli-3-hidroxibutirato isotáctico y atáctico, donde solamente el primero es capaz de formar complejo de inclusión con la α -ciclodextrina [28] y, por otra, es un medio idóneo para estudiar la naturaleza intrínseca de cadenas de polímero individualmente y comprender la influencia que las interacciones intermoleculares tienen en las propiedades de los polímeros en estado sólido [29].

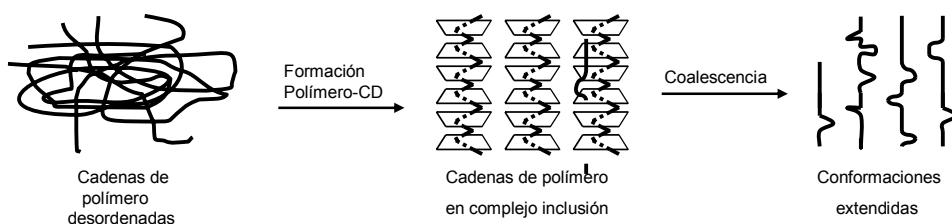


Figura 3. Formación de un complejo de inclusión y coalescencia de la cadena polimérica.

Las ciclodextrinas pueden cristalizar de dos formas distintas, según la apariencia de la cavidad formada. En los complejos tipo *canal*, las moléculas de ciclodextrina se disponen una a continuación de otra, dando lugar a un alineamiento de las cavidades donde las moléculas huésped quedan embebidas. Esta configuración está estabilizada mediante puentes de hidrógeno. En las estructuras tipo *jaula*, la cavidad de cada molécula de ciclodextrina está bloqueada en ambos lados por ciclodextrina adyacentes y dependiendo del modo de

ordenación, se pueden conseguir estructuras dispuestas en forma de *espiga* o con ordenamiento tipo *ladrillo* (solo observado con α -ciclodextrina). En general, se admite que las moléculas largas de tipo polimérico y iónicas prefieren la forma canal [30] (Figura 4).

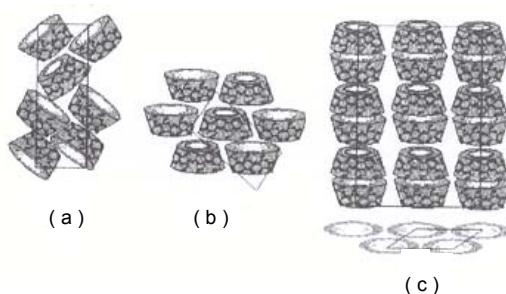


Figura 4. Esquemas de las distintas estructuras cristalinas en los complejos de inclusión con ciclodextrina:
a) jaula; b) capa; c) canal.

La caracterización de estos compuestos de inclusión se lleva a cabo mediante las técnicas específicas utilizadas en el estudio del estado sólido: FTIR, calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X y RMN en estado sólido, siendo esta última, la más eficaz para el estudio de las conformaciones y la dinámica molecular de dichos compuestos de inclusión poliméricos [31, 32]. Como ilustración, la Figura 5 muestra la diferencia entre los difractogramas de rayos X de la γ -ciclodextrina original, el complejo de inclusión γ -ciclodextrina-iPP cristalizado y el iPP coalescido, observándose la estructura *jaula* para la γ -ciclodextrina, mientras que en el complejo de inclusión aparece una señal a $2\theta = 7,6^\circ$ propia de la estructura *canal* en presencia de una molécula huésped [33].

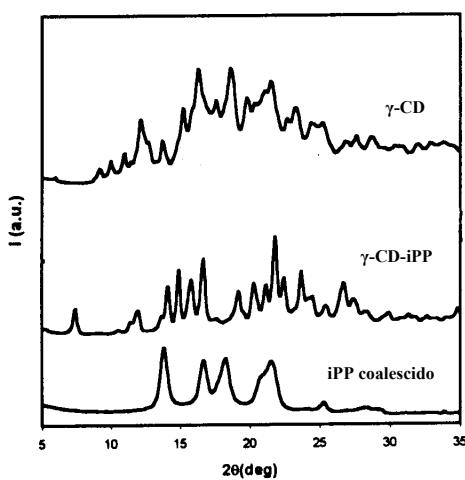


Figura 5. Difractograma de rayos X de muestras γ -ciclodextrina/iPP [33].

Se ha demostrado, como ya hemos indicado, que en la coalescencia de cadenas poliméricas con capacidad de cristalización, a partir de los compuestos de inclusión, mediante

la eliminación de la ciclodexrina por distintos métodos, se produce una reorganización significativa de las estructuras, morfologías y conformaciones respecto a las obtenidas en el polímero a partir de disolución o del fundido [34]. La utilización de estos complejos tiene un potencial interés en la obtención de materiales de alto módulo y resistencia mecánica, así como de nuevos materiales compuestos.

Possiblemente, uno de los resultados más apasionantes alcanzados, relacionados con los compuestos de inclusión poliméricos, haya sido la posibilidad de obtener mezclas poliméricas mediante el confinamiento de las cadenas de dos tipos de polímeros [35-39]. Se ha comprobado que es posible mejorar el grado de miscibilidad en mezclas incompatibles, debido a la proximidad espacial de las cadenas y a los cambios en estructura y morfología antes mencionados, con el gran interés que suscita, además, poder mejorar, entre otras, las propiedades mecánicas, las propiedades barrera, etc. El primer ejemplo en el que se ha conseguido mejorar la miscibilidad de la mezcla por este medio, ha sido el sistema PCL/PLLA. Cuando los cristales formados por el compuesto de inclusión α -ciclodexrina-PCL/PLLA se lavan con agua caliente para disolver la α -ciclodexrina, las cadenas de PCL y PLLA coalescen en una mezcla en la que se observa una drástica reducción de la cristalinidad de ambos polímeros. Mediante DSC solamente se detecta una endoterma muy pequeña que indica que una fracción reducida (~5%) de las cadenas de PLLA han cristalizado, frente a valores de alrededor del 50% obtenidos para los homopolímeros o en mezclas preparadas a partir de disolución. Sorprendentemente, el grado de miscibilidad alcanzado no se elimina al calentar a una temperatura superior a la temperatura de fusión de ambos polímeros [35].

A la vista de estos resultados, *Wei y Tonelli* [36] llevaron a cabo el estudio de mezclas similares pero con polímeros amorfos, como por ejemplo el sistema formado por policarbonato (PC)/polimetacrilato de metilo (PMMA), donde el PC es difícil de cristalizar y el PMMA es amorfico. La mezcla obtenida por coalescencia del complejo de inclusión con γ -ciclodexrina es amorfica y presenta una sola T_g a temperatura intermedia entre el PC y el PMMA puros. La miscibilidad de esta mezcla se manifiesta también en la existencia de interacciones específicas (desplazamiento del grupo C=O) entre ambos polímeros, detectadas mediante experimentos de FTIR [36]. Resultados similares se encontraron en el sistema PC/poliestireno [36].

Otros ejemplos de mezclas de polímeros donde se ha confirmado la miscibilidad de las mismas, mediante la formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas, son las formadas por polietilenterftalato/polietilen-2,6-naftalato [37]; polimetilsiloxano/poliacrilo-

nitrilo [38] y PCL/poli-3-hidroxibutirato atáctico [39]. En todos estos sistemas se han estudiado, mediante técnicas específicas del estudio del estado sólido, la existencia de interacciones intra e intermoleculares, cambios morfológicos, dinámica molecular, etc.

5. Estructuras supramoleculares. La química supramolecular ha encontrado el modo de desarrollar, mediante auto-ensamblado, la construcción de largas arquitecturas polimoleculares. En este sentido, se considera a los rotaxanos y a los catenanos prototipos en el desarrollo de una nueva metodología de síntesis, capaz de conseguir estructuras a escala nanométrica. En particular, las ciclodextrinas se utilizan para el auto-ensamblado de rotaxanos y catenanos en medios acuosos o, más recientemente, en medios orgánicos utilizando ciclodextrinas modificadas.

Los rotaxanos son compuestos que consisten en una estructura cíclica, por la que se ensarta una cadena suficientemente larga con grupos finales voluminosos, que evitan la disociación del componente cíclico y del componente lineal. En estos casos, el anillo es la α -ciclodextrina y la β -ciclodextrina.

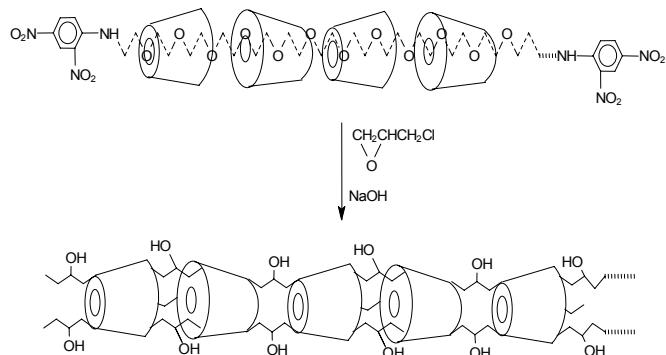


Figura 6. Preparación de un nanotubo molecular a partir de un polirotaxano (reproducida con permiso de Nature [40]).

Un caso particular lo constituye un polirotaxano con las unidades de ciclodextrina adyacentes entrecruzadas, lo que da lugar a un nanotubo molecular. El polirotaxano, en este caso, se preparó usando PEG monodisperso con extremos voluminosos de $\text{NH}(\text{C}_6\text{H}_3)(\text{NO}_2)_2$ y donde el método de síntesis permite que los anillos de ciclodextrina estén unidos covalentemente y de forma lineal, de tal manera que cubran totalmente toda la longitud de la cadena del polímero de partida [40] (Figura 6). En este sentido, se han obtenido, asimismo, complejos de inclusión entre la ciclodextrina y la polianilina [41], donde el polímero conductor está confinado en un nanotubo molecular de un diámetro de tan solo 0,45 nm, lo que implica un cambio de conformación tipo ovillo a conformación tipo varilla (configuración

all-trans) y la desaparición de los defectos (configuración *gauche*) de la cadena del polímero. A partir del estudio por microscopía de fuerza atómica (AFM) se pudo comprobar que el complejo de inclusión era uniforme en toda su extensión y, por tanto, la polianilina estaba cubierta por nanotubos moleculares [42].

6. CONCLUSIONES

Las ciclodextrinas forman complejos de inclusión no sólo con compuestos de bajo peso molecular, sino con polímeros hidrófilos e hidrófobos. La selectividad hacia los polímeros es mayor que hacia los compuestos de bajo peso molecular y, por tanto, es de esperar el desarrollo, en un futuro próximo, de nuevas aplicaciones en los diversos campos en los que los polímeros son protagonistas. Por otra parte, las cadenas poliméricas obtenidas a partir de los complejos de inclusión son cadenas extendidas y liberadas de la influencia de sus cadenas vecinas por las paredes de los canales de la matriz-anfitrión. En consecuencia, los complejos de inclusión polímero-ciclodextrina pueden ser muy útiles como modelo para conocer la contribución intrínseca al confinamiento de las cadenas poliméricas, así como para profundizar en el conocimiento de las interacciones cooperativas e intermoleculares, que puedan explicar el comportamiento de los materiales en estado sólido.

Agradecimientos. Se agradece al MEC (NAN2004-09183-C10-02 y MAT2002-10558E) la financiación concedida para la cooperación con el grupo que dirige el Prof. Alan E. Tonelli en la Universidad de Carolina del Norte.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Yalpani M, *Tetrahedron*, **41**, 2957 (1985).
- [2] Saenger W, *Angew. Chem. Int.*, **19**, 344 (1980).
- [3] Szejtli J “*Cyclodextrin Technology*”, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, 1988.
- [4] Wenz G, *Angew. Chem. Int.*, **33**, 803 (1994).
- [5] Szejtli J, Osa T “*Cyclodextrins. Comprehensive Supramolecular Chemistry*”, volumen 3, Pergamon Press, Oxford, 1996.
- [6] Harada A, *Adv. Polym. Sci.*, **133**, 141 (1997).
- [7] Szejtli J, *Chem. Rev.*, **98**, 1743 (1998).
- [8] Takahashi K, *Chem. Rev.*, **98**, 2013 (1998).
- [9] Lehn JM “*Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*”, VCH, Weinheim, 1995

- [10] “Comprehensive Supramolecular Chemistry”. Atwood JL, Davies JED, Macnicol DD, Vögtle F (Editores), Pergamon, Oxford, 1996, vol. 1-11.
- [11] Harada A, *Adv. Polym. Sci.*, **133**, 141 (1997).
- [12] Szejtli J, *J. Mater. Chem.*, **7**, 575 (1997).
- [13] Walter RH, *Polysaccharide Association Structures and Methods in Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 2000.
- [14] Buschmann HJ, Schollmeyer E, *J. Cosmet. Sci.*, **53**, 185 (2002).
- [15] Frömming KH, Szejtli J, “Cyclodextrins in Pharmacy”, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, 1993
- [16] Uekama K, Hirayama F, Irie T, *Chem. Rev.*, **98**, 2045 (1998)
- [17] Valero M, Pérez-Revuelta BI, Rodríguez LJ, *Int. J. Pharmaceutics*, **253**, 97 (2003)
- [18] Huang L, Taylor H, Gerber M, Orndorff PE, Horton JR, Tonelli AE, *J. Appl. Polym. Sci.*, **74**, 937 (1999).
- [19] Jeromin J, Noll O, Ritter H, *Macromol. Chem. Phys.*, **199**, 2641 (1998)
- [20] Jeromin J, Ritter H, *Macromol. Rapid Commun.*, **19**, 377 (1998)
- [21] Jeromin J, Ritter H, *Macromolecules*, **32**, 5236 (1999).
- [22] Glöckner P, Ritter H, *Macromol. Rapid Commun.*, **20**, 602 (1999)
- [23] Uyar T, Rusa M, Tonelli AE, *Macromol. Rapid Commun.*, **25**, 1382 (2004)
- [24] Furue M, Harada A, Nozakura S, *J. Polym. Sci., Polym. Lett.*, **13**, 357 (1975)
- [25] Harada A, Furue M, Nozakura S, *Macromolecules*, **9**, 705 (1976)
- [26] Harada A, Furue M, Nozakura S, *Macromolecules*, **10**, 676 (1977)
- [27] Rusa CC, Rusa M, Gómez M, Shin ID, Fox JD, Tonelli AE, *Macromolecules*, **37**, 7992 (2004)
- [28] Shuai X, Porbeni FE, Wei M, Bullions T, Tonelli AE, *Macromolecules*, **35**, 3778 (2002)
- [29] Tonelli AE, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C38**, 781 (1998)
- [30] Saenger W “Inclusión Compounds”, Atwood J, Davies J, MacNicol D (Editores), Academic Press, Londres, 1984, Vol. 2, Cap. 8.
- [31] Lu J, Mirau PA, Tonelli AE, *Prog. Polym. Sci.*, **27**, 357 (2002)
- [32] Lu J, Mirau PA, Tonelli AE, *Macromolecules*, **34**, 3276 (2001)
- [33] Gómez MA, Rusa M, Rusa CC, Shin ID, Tonelli AE, Martínez G, Ellis G, Marco C, Macro 2004, World Polymer Congress, IUPAC, Paris 2004
- [34] Tonelli AE, *Polym. Int.*, **43**, 295 (1997)

- [35] Wei M, Tonelli AE, *Macromolecules*, **33**, 5321 (2000)
- [36] Wei M, Tonelli AE, *Macromolecules*, **34**, 4061 (2001)
- [37] Bullions TA, Edeki EM, Porbeni FE, Wei M, Shuai X, Russa CC, Tonelli AE, *J. Polym. Sci., Polym. Phys.*, **41**, 139 (2003)
- [38] Porbeni FE, Edeki EM, Shin ID, Tonelli AE, *Polymer*, **42**, 6907 (2001)
- [39] Shuai X, Porbeni FE, Wei M, Bullions TA, Tonelli AE, *Macromolecules*, **35**, 3126 (2002)
- [40] Harada A, Li J, Kamachi M, *Nature*, **364**, 516 (1993)
- [41] Yoshida K, Shimomura T, Ito K, Hayakawa R, *Langmuir*, **15**, 910 (1999)
- [42] Shimomura T, Akai T, Abe T, Ito K, *J. Chem. Phys.*, **116**, 1753 (2002)