

РЕЦЕНЗИЯ

върху Дисертационен труд на тема: “Комплекси на включване на основата на циклодекстрини” за присъждане на образователната и научна степен "доктор",
професионално направление 4.2 Химически науки (Химия на твърдото тяло)

докторант: Стилияна Михайлова Перева

научни ръководители: чл. кор. проф. дхн Тони Георгиев Спасов и проф. дхн Тодор
Минков Дудев

рецензент: доц. д-р Георги Цветков, Факултет по химия и фармация, СУ

Представеният Дисертационен труд е изработен в рамките на редовна докторантура в периода 2014-2017 год. в катедра “Приложна неорганична химия” към Факултета по химия и фармация на СУ "Св. Климент Охридски". Докторант Стилияна Перева е завършила бакалавърска степен по “Компютърна химия” през 2012 г. и магистратура по материалознание, "Функционални материали", през 2013 г. От 2016 г. Стилияна Перева работи като химик в катедрата по Приложна неорганична химия.

Дисертационния труд на тема „Комплекси на включване на основата на циклодекстрини” е изработен под ръководството на чл. кор. проф. дхн Тони Георгиев Спасов и проф. дхн Тодор Минков Дудев, утвърдени изследователи и специалисти в областите на химия на твърдото тяло и на изчислителната химия. Според наличните документи всички законови срокове по защитата са спазени. Дисертационният труд е написан е на 93 страници, съдържа 54 фигури, 13 таблици и са цитирани 71 литературни източника. Резултатите от работата на дисертанта са публикувани в 2 списания с импакт фактор, представени са на 9 научни форума, като 8 устни и един постерен доклад. Тези наукометрични показатели напълно покриват критериите за придобиване на образователната и научна степен "доктор" в СУ за професионално направление „Химически науки”. Прави впечатление, че публикациите на Стилияна Перева са цитирани вече 5 пъти в научната литература (според справка в SCOPUS).

Тематиката на представения труд е актуална, обхващаща интензивно изследваните понастоящем комплекси на включване на циклодекстрини с различни газове и лекарствени средства. Мотивацията на подобен вид научни търсения се основава на

уникалните свойства на циклодекстриновите молекули, които играят ролята на “домакин” за внедряване на разнообразни по големина и вид съединения-активни лекарствени форми, газове, метали и полимери. Функцията на циклодекстрините е да защитят, транспортират и подобрят свойствата на активните компоненти-“гост” молекулата заемаща кухината им.

Целта на Дисертационния труд е да бъдат оптимизирани условията на синтез на алфа, бета- и гама- циклодекстрини и техните комплекси с различни газове и ибупрофен по отношение на тяхната стабилност и на капацитет на съхранение. Задачите, които са поставени за изпълнение от дисертанта са следните:

1. Синтезиране на комплекси от типа „циклодекстрин-газ“-определяне на оптималните условия с цел по-висок добив и по-голямо количество съхранен газ.
2. Получаване на комплекси на включване на циклодекстрин и активна лекарствена форма (ибупрофен) и подобряване ефективността на комплексобразуване.
3. С помощта на квантово-химични изчисления да се постигне по-добро разбиране на силите и механизмите, движещи комплексобразуването.

Представените в третата част на Дисертацията резултати са обединени според логиката на поставените по-горе задачи. Направените изводи напълно съответстват на получените резултати и обсъждането им. Те могат да бъдат обединени по следния начин:

1. Получени са комплекси на включване на основата на α -, β - и γ -CD с внедряване на CO_2 , N_2 и N_2O . Тяхната морфология, микроструктура, термични свойства и количество сорбиран газ са характеризирани с помощта на сканираща електронна микроскопия, рентгено-дифракционен анализ, термогравиметрия и диференциална сканираща калориметрия.
2. Изследвано е влиянието на условията на синтез (концентрация на циклодекстрин, налягане на газа, температура) върху размера на образуваните клатратни кристали и количеството сорбиран газ.
3. Изследвана е кинетиката на кристален растеж и разпределението на частиците по размер при различни условия на синтез на част от получените клатрати. Определените скорости на кристален растеж на комплексите β -CD

и γ -CD с азот са значително по-ниски от тези на α -CD-N₂O (100 μ m/h), α -CD-N₂ и α -CD-CO₂ (68 μ m/h).

4. Получени са комплекси на включване на β -CD с ибупрофен, като е приложен модифициран метод на високоенергетично топково смилане с използване на разтворител.
5. Доказано е, че в комплексите на β -CD с ибупрофен отношението β -CD:ибупрофен е 1:1 и е установено, че седем молекули вода от кухината на циклодекстрина се изместват от една молекула ибупрофен.
6. Проведено е квантово-химично изследване с помощта на теорията на функционала на плътността, потвърждаващо, че комплексообразуването е енергетично изгоден процес и че дисперсионните взаимодействия играят основна роля при процеса на включване. Също така от оптимизираните структури се вижда, че найстабилна е R-формата на ибупрофена, като ароматното му ядро изцяло е навлязло в кухината на β -CD.

В дисертационния труд са посочени 4 приноса, които могат да бъдат отнесени към получаване и физикохимично характеризиране на нови материали с потенциално практическо значение, както и към получаването на нови факти за механизма на синтез на клатрати:

1. Установено е, че внедрените в циклодекстрините газове (CO₂, N₂ и N₂O) влияят върху морфологията на получените клатрати, както и че условията на синтез (концентрация на циклодекстрин, налягане на газа, температура) оказват значително влияние върху размера на образуваните клатратни кристали и количеството сорбиран газ.
2. Резултатите от изследването на кристализационната кинетика на клатратите доказва, че кристалите от α -CD-N₂O and α -CD-CO₂ растат значително по-бързо от тези на β - and γ -CD-N₂, най-вероятно поради по-голямата движеща сила на кристализационния процес при клатратите на база α -CD.
3. Предложен е модифициран метод на включване на ибупрофен в β -CD, основан на високоенергетично топково смилане с използване на разтворител.

4. Установено е, че при формирането на комплекс „ β -CD/ибупрофен“ седем молекули вода от кухината на циклодекстрина се изместват от една молекула ибупрофен.

Дисертационния труд е добре оформен, като броят на стиловите и технически грешки е незначителен. Авторефератът е изготвен съгласно изискванията и правилно отразява основните резултати и приноси на Дисертационния труд. Без съмнение, представените приноси са лично дело на докторантката, които тя е постигнала под ръководството на научните си ръководители. Използването на широк спектър от методи за физикохимичен анализ на новосинтезираните материали е впечатляващо. Използването на микроскопски, дифракционни, термични и спектроскопски методи недвусмислено показва големия експериментален опит и нужните теоретични познания на докторанта. Високо оценявам включването на квантохимични изчисления, използвайки Теория на функционала на плътността (ТФП). По този начин, проучванията върху механизма на комплексообразуване между ибупрофен и β -CD добиват фундаментален характер и определят Стилияна Перева като изграден учен в областта на експерименталното материалознание с подчертан вкус към изчислителната химия.

Към докторантката имам следните въпроси и забележки:

1. На стр. 48 е посочено, че за определяне на количеството включен газ са използвани както термогравиметричен анализ, така и методът на „увеличената пяна“ (foam raise method). По-нататък отново се споменава за “пенен метод”. В Дисертацията не е описано как точно са проведени тези изследвания.
2. На стр. 64 е упоменото, че “В хаванче е подготвена физична смес на β CD/Ibu (1:1 М/М), чрез смилане на праховата смес в продължение на 10 минути.” Навярно става дума за стриване?

В заключение, представената ми за рецензия Дисертация напълно отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), правилника за неговото приложение и специфичните критерии на ФХФ на СУ „Св. Кл. Охридски“. Смятам, че Дисертационния труд успешно е изпълнил своята научна и образователна мисия, поради което си позволявам да препоръчам на уважаемите членове на научното жури, на Стилияна Михайлова Перева да се присъди

образователната и научна степен „доктор” в професионално направление 4.2 Химически науки (Химия на твърдото тяло).

София, 07.04.2017

Изготвил рецензията:

/ доц. д-р Георги Цветков/