

# РЕЦЕНЗИЯ

върху дисертационен труд на тема

## **Комплекси на включване на основата на циклодекстрини**

**представен за придобиване на образователната и научна степен  
„Доктор” по професионално направление 4.2 Химически науки (Химия  
на твърдото тяло)**

Стиляна Михайлова Перева  
редовен докторант към Факултет по химия и фармация  
на СУ „Св. Климент Охридски”

Научни ръководители: чл. кор. проф. дхн Тони Георгиев Спасов  
проф. дхн Тодор Минков Дудев  
Факултет по химия и фармация на СУ „Св. Климент  
Охридски”

Рецензент: проф. д-р Радостина Стоянова, Институт по обща и неорганична химия,  
Българска академия на науките, София

Представеният изследователски труд от редовен докторант Стиляна Перева за получаване на образователната и научна степен “доктор” е посветен на изучаване на процесите на включване на неорганични и органични молекули в структурата на циклодекстрини. Вникването в химизма и механизма на комплексообразуване представлява интерес не само от научна, но и от приложна гледна точка поради възможността за създаване на материали за селективно съхранение на газове, както и за целенасочен пренос на лекарства в организма. В този смисъл, проведените изследвания могат да се причислят към една от бързо развиващите се области на съвременните химически науки, а именно химия на твърдото тяло за дизайн на функционални материали с приложение в енергетиката и фармацията.

Докторант Стиляна Перева започва образованието си в областта на химическите науки още от средното училище. Прави впечатление последователните етапи на надграждане на нейните познания в хода на цялостното ѝ обучение: от биология, химия, математика (НПМГ „Акад. Л. Чакалов”), през компютърна химия (бакалавър, СУ- „Св. Климент Охридски”), до материалознание - функционални материали (магистър, СУ- „Св. Климент Охридски”). През февруари 2014 г., тя е зачислена като редовен докторант в катедра „Приложна неорганична химия” към ФХФ-СУ. Целенасочената подготовка на

Стиляна Перева, както и добрата научно-изследователска база на катедрата, са в основата на успешно и в срок изпълнената програма на докторантурата.

Дисертационният труд е структуриран в рамките на три основни раздела: литературен обзор, експериментална част и част, описваща получените резултати и тяхното тълкуване. Проведените изследвания се основават на 71 литературни източника, като над 35 % от тях са публикувани след 2005 г. Този факт разкрива още веднъж актуалността на избраната тема на докторантурата. Съдържанието включва общо 54 фигури и 13 таблици.

В литературната част е представен обзор върху структурата и свойствата на циклодекстрините, както и върху различни видове комплекси на включване. Вниманието е насочено върху особеностите на взаимодействието между включващите се молекули и циклодекстрина и техният принос при определяне на областите на приложение като фармация, хранителна индустрия, катализ и други. Разгледани са някои изчислителни подходи за описание на междумолекулното взаимодействие между циклодекстрин и включващата се частица, както и за предсказване на свойствата на комплексите. Като цяло, докторантката показва добро познаване на материала. Въз основа на литературния обзор са формулирани ясно и точно целите и задачите на настоящото изследване. Като обект на изследване са избрани неорганични молекули като  $\text{CO}_2$ ,  $\text{N}_2$  и  $\text{N}_2\text{O}$  и органична молекула като ибупрофен (лекарствен препарат).

В експерименталната част са описани методите, използвани за охарактеризиране на комплексите на включения. Изследването на комплексобразуването е постигнато чрез използване на взаимно допълващи се физикохимични методи на анализ като прахов рентгенофазов анализ, диференциално сканираща калориметрия и термогравиметричен анализ, сканираща електронна микроскопия, ядрено магнитен резонанс, спектроскопия в ултравиолетовата и видима области и инфрачервена спектроскопия. Междумолекулното взаимодействие между циклодекстрин и ибупрофен е анализирано в рамките на теорията на функционала на плътността, като е избран хибридният метод на Truhlar и Zhao включващ мета градиентна-корекция с базис  $6-31+G^*$ , отчитащ поляризационните и дифузни функции на всички атоми без H. Този изчислителен подход позволява да се отчетат и слабите взаимодействия, водородните връзки и дисперсионните взаимодействия. Изчисленията са направени с програмния пакет Gaussian 09 Rev A. Комплексното използване на експерименталните методи и квантовохимични изчисления е рационален подход, който дава възможност с достатъчна достоверност да се интерпретират получените резултати.

Основните приноси в дисертацията могат да се обобщат както следва:

- Разработен е метод за получаване на комплекси на внедряване на газове като  $\text{CO}_2$ ,  $\text{N}_2$  и  $\text{N}_2\text{O}$  в структурата на трите форми на циклодекстрина ( $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -формата). Методът се състои в хидротермален синтез при температури по-ниска от стайната. Чрез вариране на приложеното налягане, концентрацията на циклодекстрина във водния разтвор, температурата на реакционната смес и времето на взаимодействие се образуват кристални комплекси, съдържащи максимално количество внедрени газове. Най-подходящи за включване на  $\text{N}_2$  молекули са циклодекстрините от  $\beta$ -вид, където количеството на внедрения газ достига до 15 ml за  $\text{N}_2$  спрямо 1 g клатрат.

- Показано е, че  $\alpha$ -формата на циклодекстрина е способна да взаимодейства както с  $\text{N}_2$  и  $\text{N}_2\text{O}$ , така и с  $\text{CO}_2$ , като количеството на внедрения газ варира между 4-5 ml за  $\text{N}_2$ , 7-10 ml за  $\text{N}_2\text{O}$  и 5 - 7 ml за  $\text{CO}_2$  на 1 g клатрат, съответно. Циклодекстрините от  $\beta$ - и  $\gamma$ -видове проявяват реактивоспособност само спрямо  $\text{N}_2$ .

- Изучена е кинетиката и механизма на формиране на комплексите с газовите молекули – информация, необходима за практическото приложение на циклодекстрините. Показано е, че структурата и морфологията на клатратите могат лесно да се контролират чрез изменение на реакционните условия и вида на включващия се газ. Установено е, че скоростта на кристален растеж на изследваните комплекси е най-висока при  $\alpha$ -формата на циклодекстрина. Вида на включващата се газова молекула също влияе върху скоростта на кристален растеж: включването на  $\text{CO}_2$  протича по-бавно в сравнение с това на  $\text{N}_2\text{O}$ .

- Освобождаването на включения газ се извършва в температурния интервал 40 – 80 °C. Термичната стабилност на комплексите на включване на газове е различна в зависимост от вида на използвания циклодекстрин ( $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -формата). Докато отделянето на внедрения газ протича в интервала 30 – 50 °C при  $\alpha$ -формата, то при  $\beta$ - и  $\gamma$ -формата горната температурна граница е отместена до около 70-80 °C.

- Намерени са най-подходящите условия за получаване на комплекси на  $\beta$ -формата на циклодекстрин с лекарствения препарат ибупрофен. Процесът на получаване включва високоенергетично топково смилане с използване на разтворител.

- Експериментално е установено, че съставът на комплексите включва една молекула ибупрофен към една молекула циклодекстрин. Вграждане на една молекула ибупрофен в структурата на циклодекстрина се извършва чрез изместване на седем молекули структурна вода.

- Процесът на вграждане на ибупрофена в циклодекстрина е изучен теоретично чрез прилагане на квантово-химични изчисления на основата на теорията на функционала на плътността. Показано е, че енергетично изгодният процес на вграждане на ибупрофена е

чрез цялостното му включване в кухнята на циклодекстрина, при което се стабилизира R-формата му.

- Комбинираното използване на дифракционни, морфологични, спектроскопски, термични и квантово-химични изследвания с цел да се анализира процеса на вграждане на неорганични и органични молекули в циклодекстрин е една от най-силните черти на настоящия дисертационен труд.

Обобщавайки, проведените изследвания имат принос, от една страна, към химията и структурата на комплекси на включване, а от друга биха имала потенциално практическо приложение при получаването на някои технологично важни комплекси на циклодекстрина. Научните приноси в дисертацията могат да се отнесат към “обогатяване на съществуващи знания” в областта на препаративната химия на макроциклични съединения. Също така дисертационният труд съдържа и редица нови данни по отношение на характеризирани на комплексите на включване чрез термични и микроскопски методи. Авторефератът отразява правилно приносите на дисертационния труд.

Дисертацията е изградена върху два труда, публикувани през 2015 и 2016 г. в реномираните международни списания *Journal of Agricultural and Food Chemistry* (IF=2.857) и *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (IF=0.620). Независимо че резултатите са публикувани сравнително скоро, върху тях са забелязани до сега 3 независими цитата, което потвърждава значимостта на проведените изследвания. Получените резултати са представени на девет научни форума, като осем от тях са под формата на устни доклада. Тези факти ми дават пълното основание да приема, че дисертационният труд и приносите в него са в достатъчна степен лично дело на докторанта.

Принципни възражения към материала в дисертацията нямам. Ще направя обаче някои коментари, които имат характера на уточнения или са насоки за бъдеща работа:

- За по-лесно възприемане на представените резултати е добре конкретно да бъдат описани използваните подходи за изследване на комплексите. Например, какви са предимствата на така наречения метод на „пяната” и как точно е извършен експеримента. При теоретично изчислената дифрактограма на циклодекстрин от  $\alpha$ -вид (Фиг. 14) - какви начални експериментални данни са използвани.

- От практическа гледна точка интерес представлява доколко процесът на внедряване на газове в циклодекстрина е обратим. Този факт заслужава да бъде коментиран по детайлно.

- Доколкото са използвани различни подходи за получаване на комплексите на включване, то интерес представлява да се проследи влиянието на метода на синтез върху механизма на включване на ибупрофена в структурата на циклодекстрина.

Тези коментари не са в противоречие с цялостното ми отлично впечатление от дисертационния труд на Стилияна Перева. Ключевият момент при изпълнението на дисертацията в рамките на тригодишния срок е рационалният подбор на методите на синтез и характеризиране на комплексите на включване. Стилияна Перева показва задълбочени познания в областите на препаративната химия и физикохимичен анализ, което ѝ дава възможност да планира и реализира научните изследвания, както и да извърши прецизно тълкуване на получените резултати. Цялостната работа на докторантката е в съзвучие със съвременната химия на твърдото тяло на макроциклични съединения.

#### З а к л ю ч е н и е

В рамките на тригодишната докторантура, Стилияна Перева е извършила съвременно и аналитично изследване върху химизма и механизма на образуване на комплекси на включване на основата на циклодекстрини. Научните приноси и наукометричните показатели на дисертацията надхвърлят препоръчителните изисквания на Правилника на ФХФ-СУ за придобиване на научната и образователна степен “доктор”. Всичко това ми дава основание да предложа най-убедено на Научното жури да гласува за присъждане на **Стилияна Перева** образователната и научна степен “доктор”.

Рецензент: 

(проф. д-р Радостина Стоянова)

София, 27.03.2017 г.