



Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Факултет по химия и фармация
Катедра Приложна неорганична химия

**Комплекси на включване на основата
на циклодекстрини**

Стилияна Михайлова Перева

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация представена за присъждане на образователна и
научна степен „Доктор“ по професионално направление 4.2.

Химически науки (Химия на твърдото тяло)

Научни ръководители: чл. кор. проф. дхн Тони Георгиев Спасов

проф. дхн Годор Минков Дудев

Дисертацията съдържа 93 страници, в които са включени 54 фигури, 13 таблици и 71 цитирани източника.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедрения съвет на Катедра Приложна неорганична химия към Факултета по химия и фармация на Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, състоял се на 27.01.2017 г.

Стилияна Перева е била редовен докторант към Катедра Приложна неорганична химия, ФХФ, СУ.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на ____ . ____ .2017 г. от _____ часа, в Заседателната зала на Факултета по химия и фармация на СУ „Св. Климент Охридски“

Факултет по химия и фармация
Катедра Приложна неорганична химия

**Комплекси на включване на основата
на циклодекстрини**

Стилияна Михайлова Перева

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация представена за присъждане на образователна и
научна степен „Доктор“ по професионално направление 4.2.

Химически науки (Химия на твърдото тяло)

Научни ръководители: чл. кор. проф. дхн Тони Георгиев Спасов

проф. дхн Тодор Минков Дудев

Научно жури:

Проф. дхн Тони Спасов
Доц. д-р Георги Цветков
Проф. д-р Радостина Стоянова
Проф. д-р Нели Косева
Проф. дхн Борислав Гълъбов

Съдържание

Увод. Цели и задачи	5
I. Методи за синтез, резултати и обсъждане	6
1. Клатрати (комплекси на включване тип циклодекстрин-газ).....	6
1.1. Получаване	6
1.2. Резултати и обсъждане	7
α -CD	7
β -CD	17
γ -CD.....	18
2. Комплекси на включване на β-CD-Ибупрофен с приложение във фармацията	22
2.1. Фазова разтворимост	22
2.2. Получаване на комплекси на β -CD-Ибупрофен.....	23
2.3. Резултати и обсъждане	25
Експериментални данни	25
Резултати от квантохимични изчисления за комплексите β -CD-Ибупрофен	33
II. Изводи	36
III. Приноси	37

Увод

Комплексите на включване или внедряване и в момента са едни от интензивно изследваните съединения, намиращи приложение в различни сфери на човешката дейност – във фармацията, хранително-вкусовата промишленост, текстилната индустрия, катализа и др. Циклодекстрините играят ролята на „домакини“ в комплексите на включване, а „гости“ могат да бъдат различни неорганични и органични молекули. Функцията на циклодекстрините е да защитят, транспортират и подобрят свойствата на активните компоненти – „гост“ молекулата заемаща кухината им. Благодарение на тяхната структура и размер е възможно внедряването на разнообразни по големина и вид молекули – активни лекарствени форми, газове, метали, полимери (например кетопрофен, метан, водород, и други). Чрез комплексообразуване с циклодекстрини, слабо разтворими лекарствени форми или чувствителни хранителни компоненти могат да повишат водоразтворимостта си и да се стабилизират без да проявят токсични ефекти.

Настоящата дисертационна работа е фокусирана върху изследването на алфа-, бета- и гама- циклодекстрини и техните комплекси с различни газове и ибупрофен. По-специално целта на проведените изследвания бе да се оптимизират условията на синтез на тези комплекси по отношение на тяхната стабилност и на капацитет да съхраняват различни молекули. По-конкретно бяха формулирани следните изследователски задачи:

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 комплексообразуване.
3. С помощта на квантово-химични изчисления да се постигне по-добро разбиране на силите и механизмите, движещи комплексообразуването.

I. Методи на синтез, резултати и обсъждане

1. Клатрати

1.1. Получаване на комплекси на включване тип циклодекстрин-газ (клатрати)

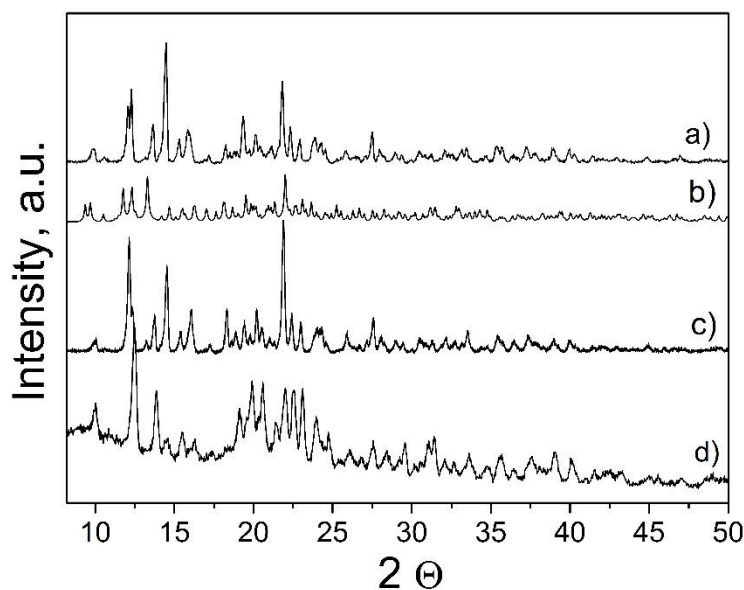
Обекти на изследването са комплекси на включване тип циклодекстрин-газ (клатрати), получени при взаимодействието на α -, β - и γ -циклодекстрин (воден разтвор) с различни газове – CO_2 , N_2O , N_2 и Ar . В изследването са предпочетени N_2 и N_2O , поради технологични причини и факта, че се използват в хранително-вкусовата промишленост. Например N_2O под високо налягане е предпочетен пред CO_2 за пастъоризиране на храни, избягвайки рН проблемите свързани с формиране на въглеродна киселина. Освен това CO_2 е с горчив вкус и не е удачен за използване в сладкарски изделия. Добивът на клатрати получени с N_2O е по-голям отколкото този с N_2 , което доведе до по-голям интерес от наша страна за изследване на клатратите с N_2O . Използван бе и Ar с цел получаване на клатрат, но добивът бе прекалено малък и поради тази причина, последващи изследвания с Ar не са правени.

За получаването им е използван следният метод: воден разтвор на циклодекстрин с различна концентрация се поставя в синтезен реактор, в който се добавя съответния газ при определено налягане. В зависимост от налягането се използват метални (за налягане до 100 *atm*) или плексигласови (за налягане до 20 *atm*) реактори. С цел определяне на оптималните условия за синтез на клатратите за всеки газ бе използвано налягане в интервала между 5 и 40 *atm*. Зареденият реактор се затваря и поставя при различна температура, варираща в интервала 5-20 °C. Времето необходимо за формирането на комплекс зависи от температурата и налягането и варира от 10-15 *min* до 2-3 дни. Друг параметър, който е променян в синтезната схема е концентрацията на водните разтвори на циклодекстрините. Моларната концентрацията на водните разтвори на α -циклодекстрин съответно е 5 %, 7 %, 10 % и 14% . За бета- и гама-циклодекстрин оптималната използвана моларна концентрация на разтворите е съответно 10 % и 20 %. Най-добри резултати се получават при използването на разтвори с максимална разтворимост на съответния циклодекстрин.

1.2. Резултати и обсъждане

Клатрати с α -циклодекстрин

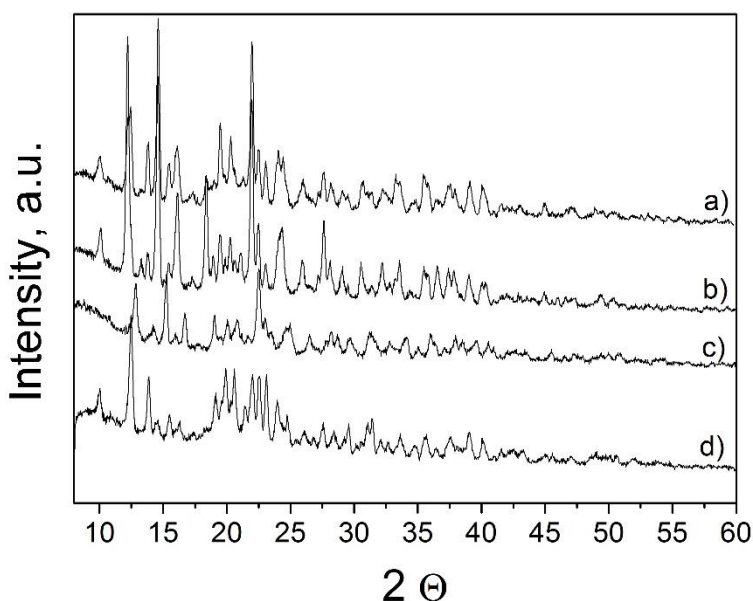
Исходните циклодекстрини и получените клатрати са охарактеризирани рентгеноструктурно с цел доказване структурата им, както и за получаване на допълнителна информация за размера на частиците и влиянието на газа върху параметрите на кристалната решетка. Получените дифрактограми на алфа-циклодекстрина, на теоретично изчислен (от данни в литературата), както и на формираните комплекси с N_2O и CO_2 са представени на **Фигура 1**. Кристалното състояние на α -циклодекстрина и на клатратите се потвърждава от наличието на ясно дефинирани дифракционни пикове и в двата случая. Както е видно от дифрактограмата (**Фигура 1**) позицията на пиковете на клатратите и на α -CD е същата, но интензитета им е различен, което е индикация, че е протекла преимуществено кристализация в едно от направленията на кристалната решетка.



Фигура 1. Рентгено-структурен анализ на α -CD (a), теоретична/изчислена дифрактограма на α -CD (b) и дифрактограми на получените клатрати с N_2O (c) и CO_2 (d).

На **Фигура 2** са представени дифрактограмите на алфа-циклодекстрин и на получените комплекси с CO_2 . С увеличаване на концентрацията на водните разтвори на алфа-циклодекстрин (съответно при 5%, 7% и 10% разтвор), при образуваните клатратите с CO_2 отново се наблюдава намаляване интензитета и изчезване на някои

от пиковите, като при 10 %-ен разтвор се наблюдава наличието на аморфна фаза, заедно с кристалната. Наблюдава се и известно раздуване на кристалната решетка на изходния циклодекстрин в следствие навлизането на газа в кухината му. В допълнение пиковите на получените комплекси са оширени, индикация за по-малък размер на кристалитите.

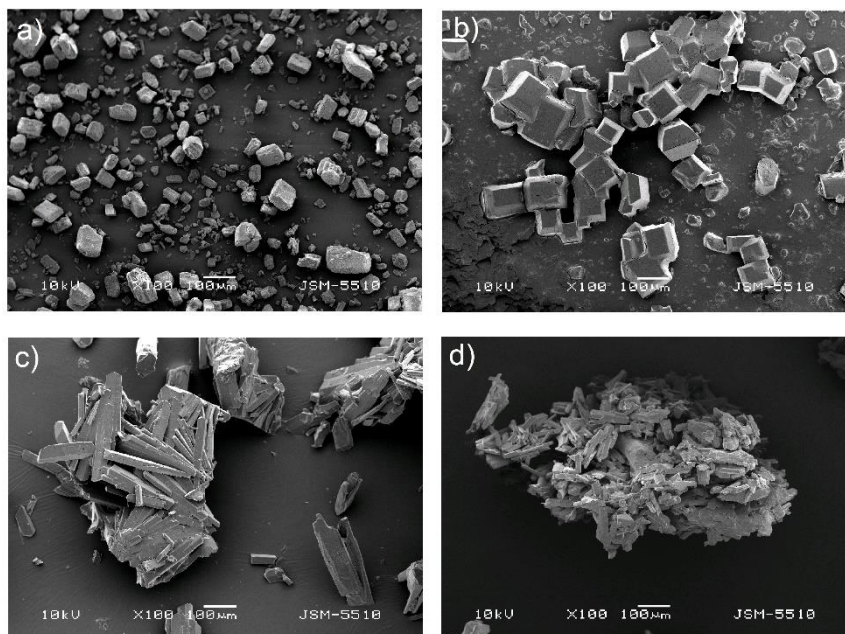


Фигура 2. Рентгенови дифрактограми на α -CD (a) и формираните клатрати с CO_2 при различна концентрация на водните разтвори на α -CD: 5 % (b), 7 % (c) и 10 % (d).

За практиката кристалният размер и количеството внедрен газ в кухината на циклодекстрина са от съществено значение. С цел установяване как те зависят от условията на синтез – температура и налягане, са проведени серия от експерименти. Анализирани са разпределението на частиците по размер, както и кинетиката на кристализация. Проведен е и термичен анализ с цел определяне количеството внедрен в циклодекстрина газ.

Анализът на разпределението на частиците по размер и кинетиката на кристализация е проведен с помощта на СЕМ (сканираща електронна микроскопия) и оптична микроскопия. СЕМ микрографиите показват, че чистото вещество представлява кристални полиедри с неправилни размери и форма с широко разпределение на частиците по размер (от 20 μm до 100-110 μm). Получените

клатратни частици са с интересна морфология, различаваща се от тази на изходния циклодекстрин и зависеща от вида на внедряния газ в кухината на α -CD. Клатратите, получени чрез внедряването на азот, (**Фигура 3 b**) са добре остенени и с правилна кубична форма (размерът им е около 100 μm). Клатратите, формирани чрез внедряването на N_2O представляват друзи, с пръчковидна форма, характеризиращи се с широко разпределение на частиците по размер. На места върху тях се наблюдават и кристали на нереагирал α -циклодекстрин (**Фигура 3 c**). Те достигат размери от 50 до 200-250 μm . Върху някои от кристалите се наблюдават пукнатини, формирани в следствие напускането на газа. Клатратите на α -CD с CO_2 също са с пръчковидна форма (на друзи), начупени и с широко разпределени на частиците по размер – от 60 до 500 μm .

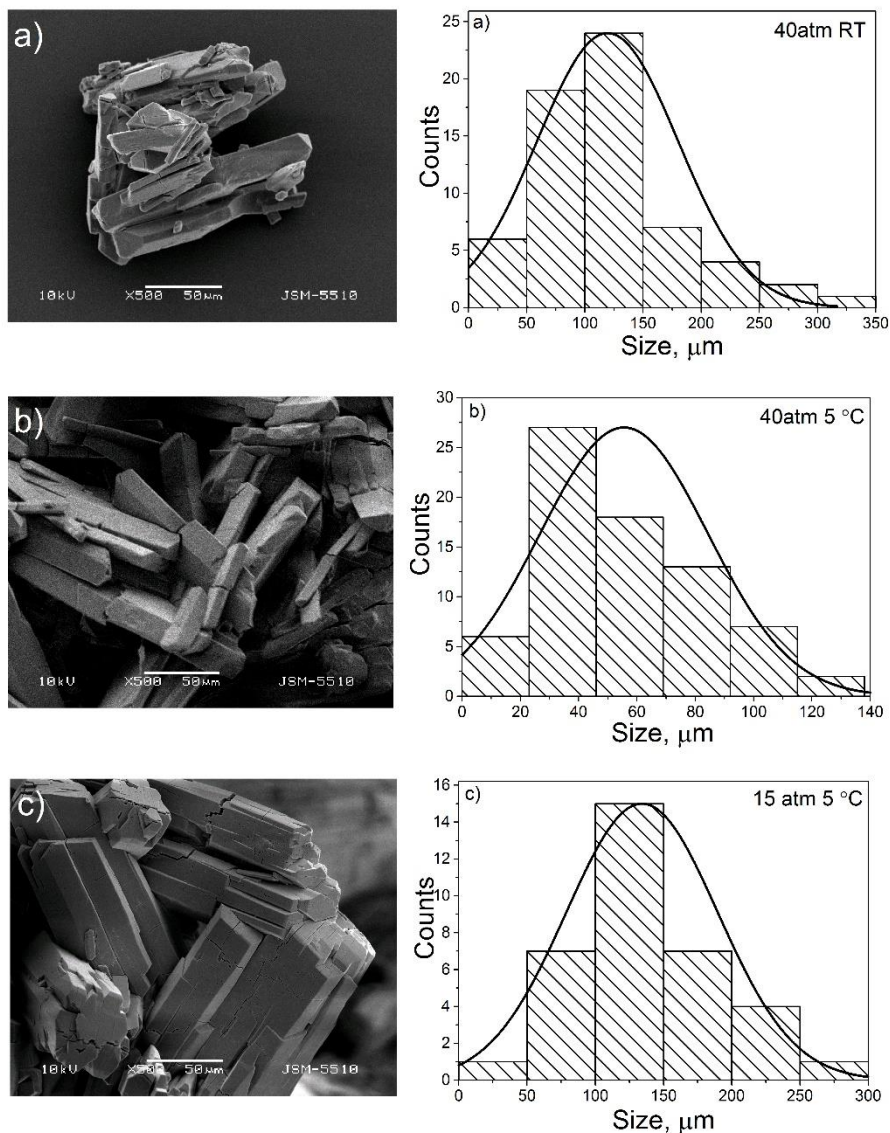


Фигура 3. СЕМ изображения на α -циклодекстрин и клатратите му с b) N_2 , c) N_2O и d) CO_2 .

Таблица 1. Синтетични условия за получаване на клатрати с α -CD, добив и размер на частиците.

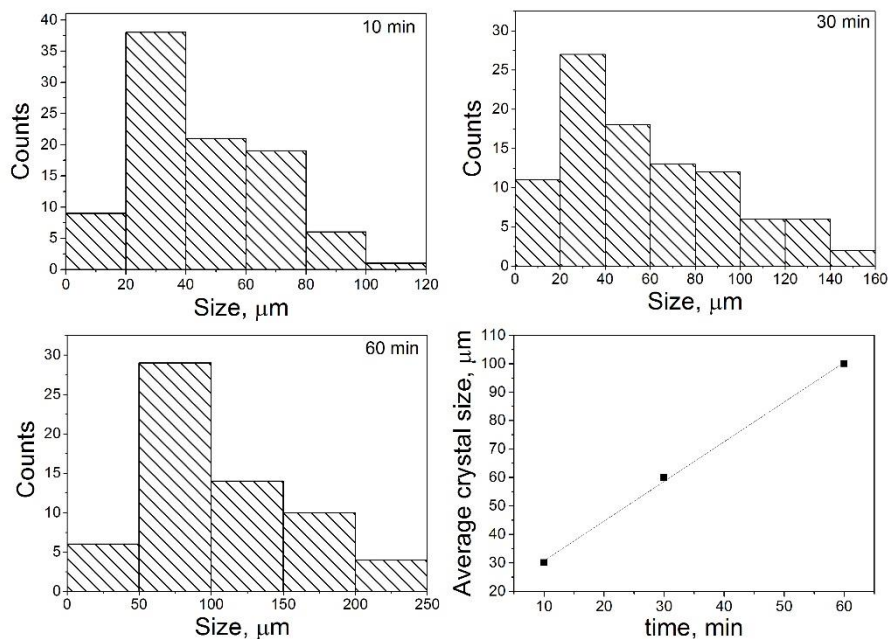
	p, atm	T, °C	c, %	Добив, %	Размер на частиците, μm
α -циклодекстрин	5 N ₂ O	5	10	20	200-300
		20	10	21	250-300
	15 N ₂ O	5	14	20	130-150
		20	14	20	150-200
	40 N ₂ O	5	10	30	50-60
		20	10	35	100-150

Клатрат между α -CD и N₂O се образува дори и при налягане от 5 atm на газа и стайна температура, но от **Таблица 1** и **Фигура 4**, може да се направи извод, че оптималните условия за получаване на частици с малък размер и висок добив на клатрата се получават при високи налягания и ниски температури – съответно налягане 40 atm и температура 5 °C, като размерът на частиците е 50-60 μm и добивът е 30%. С най-голям размер на частиците е комплексът формиран при ниско налягане и стайна температура – 250-300 μm .



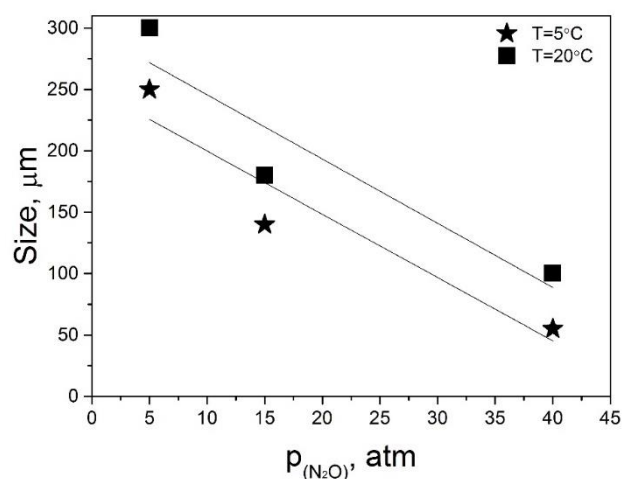
Фигура 4. СЕМ изображения и разпределение на частиците по размер на клатрата получен от α -CD и N_2O , при различни условия: а) 40 atm налягане на газа при стайна температура, б) 40 atm налягане на газа при 5 °C и в) 15 atm налягане на газа при 5 °C

При оптималните условия на синтез (40 atm налягане на газа и 5 °C) е проведен и кинетичен анализ. При тези условия кристализацията започва веднага – 10 min са достатъчни да се достигне добив от 20 % клатрат, докато за 1 час добивът достига 30 %. Разпределението на частиците по размер при различни времена на кристализация е показано на **Фигура 5**. Скоростта на кристален растеж е 100 μm/h.



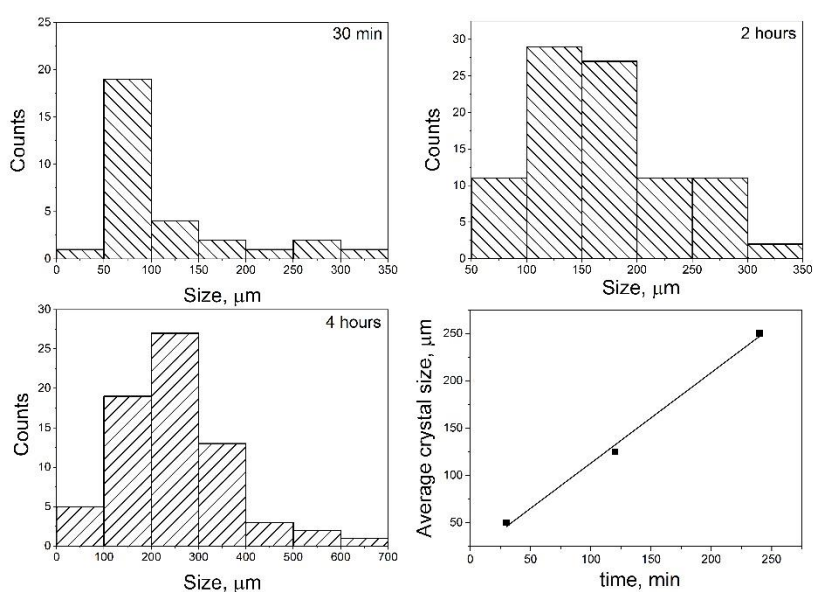
Фигура 5. Кинетика на кристален растеж на клатрати, формиран с α -CD и N_2O – 40 atm, 5°C.

Зависимостта на размера на частиците от налягането при различна температурата е представена на **Фигура 6**. Може да се заключи, че с повишаване на налягането и понижаване на температурата размерът на частиците намалява. Този резултат е очакван, тъй като при тези условия на синтез се формират повече кристални зародиши и средният размер на кристалитите намалява.



Фигура 6. Графична зависимост между налягането и размера на частиците, при 20 °C и при 5 °C.

В случая на комплекс, образуван от α -CD и CO_2 се наблюдават както иглести кристали, така и сферични структури с израснали кристали по върховете, заемащи цялата повърхност на сферата (**Фигура 3 d**). Те са със среден размер от около 150 μm до 250 μm (**Таблица 1**). Най-висок добив от 30-35 % се постига при ниска температура и високо налягане. Разпределението на частиците по размер и кинетиката на кристализация са показани на **Фигура 7**. Определената линейна скорост на кристален растеж от 68 $\mu\text{m}/\text{h}$ е 1,5 пъти по-ниска от тази на клатрата α -CD с N_2O .



Фигура 7. Разпределение на частиците по размер и кинетика на зародишообразуване на клатрати, формиранни с α -CD и CO_2 .

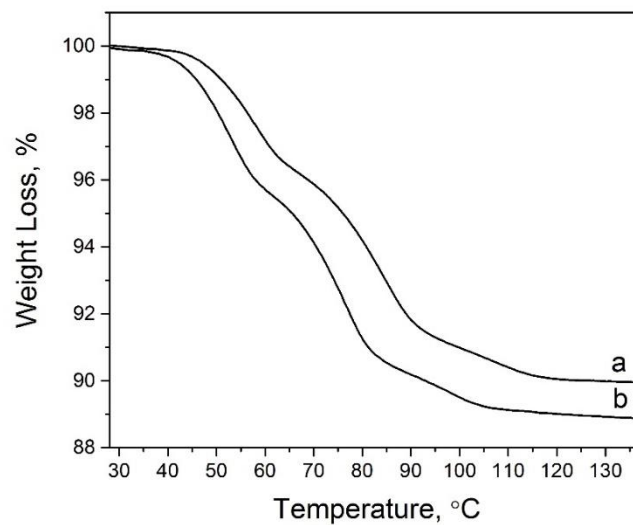
Интересен бе и резултатът, че получените комплекси с N_2 и N_2O са с много различна форма от тези синтезирани с CO_2 , от което може да се заключи, че различните газове използвани при синтеза на клатратите водят до образуването на морфологично различни кристали. Очаквано, налягането на газа оказва влияние, както върху формата на частиците, така и върху времето за образуване на клатратите.

За практически цели е важно да се определи количеството внедрен газ в кухината на циклодекстрините, както и термичната стабилност на формираните клатрати. За този анализ са използвани термогравиметричен анализ, калориметричен

анализ и методът на „увеличената пяна“ (foam raise method). Последният метод потвърждава резултатите от ТГ-анализа относно количеството включен газ.

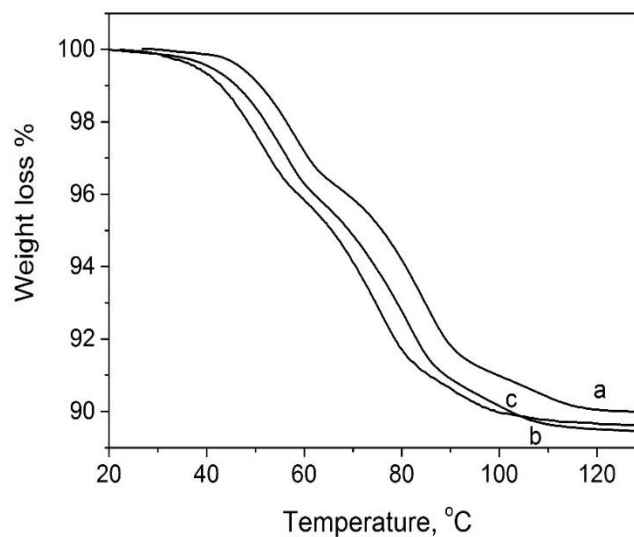
Проведеният термогравиметричен анализ на α -CD е представен на **Фигура 8**. От крива **8 а)** се вижда, че разлагането на α -CD протича на три етапа. Първият процес започва при около 45-50 °C и отговаря на отделянето на слабо свързана вода, вторият процес стартира при около 65-90 °C и се дължи на отделяне на значително по-здраво свързаните водни молекули в кухнята на циклодекстрина. По този начин бе установено, че алфа-CD съдържа 10 % кристална вода.

За хранително-вкусовата индустрия от особен интерес са клатрати формирани с участието на N_2O – газ без аромат и вкус. Поради това по-подробно е изследван клатратът на α -CD и взаимодействието му с райски газ. Термогравиметричният анализ на комплекса, формиран при 40 atm (**Фигура 8 б)**) показва, че реакцията протича на три етапа. Теглото на клатрата е редуцирано с 1-2 wt % в температурния интервал 45-50 °C и е свързано с освобождаването на внедрения газ. Количеството освободен N_2O преди 50 °C зависи от условията на формиране на клатрата. Ако се отчете крайната разлика в олекването по време на нагриване на α -CD и клатрата при 140 °C може да се види, че разликата е по-голяма отколкото при 50 °C. Това води до извода, че има по-слабо и по-здраво свързани молекули N_2O в клатрата. Интересно е да се отбележи, че след престой от 120 дни при 25-30 °C нискотемпературното ТГ стъпало (около 1-1.5 wt %), наблюдавано само при клатрата, се запазва дори когато общото тегло на клатрата намалява (**Фигура 9 б)**). С цел да докажем, че нискотемпературното олекване при клатрата е следствие от напускането на газа, бе приложен и „пенен метод“, като количеството газ, определено по този начин, е около 7-10 ml N_2O /g клатрат и отговаря на резултата от термогравиметричния анализ. Втората и третата реакции се дължат на отделянето на по-слабо и по-здраво свързана вода, най-вероятно поради изместването на газовите молекули от водните в кухнята на циклодекстрина.



Фигура 8. Термогравиметричен анализ на а) α -CD и б) клатрата му с N_2O , при 40 atm.

Важно е да се установи каква е стабилността на клатратите както при стайна, така и при по-висока температура (25-30 °C). След 30 дни при 30 °C само част от газа е освободена (**Фигура 9 б**). Същият резултат се наблюдава и след 120 дни престой при 30 °C.



Фигура 9. Термогравиметричен анализ на а) чист α -CD и на клатрата му с α -CD/ N_2O , 40 atm, при 30 °C – б) клатрата след 30 дни с) клатрата след 120 дни.

ДСК анализът на α -CD и клатрата му с N_2O потвърждава наблюдаваните ефекти от ТГ анализа – олекването съвпада по температурен интервал с ДСК

пиковите. Първият ендотермичен ефект на клатрата е отместен към по-ниски температури в сравнение с чистия циклодекстрин. Максимумът на този пик съвпада температурно точно с инфлексната точка на ТГ кривата. Пикът е сложен, с нискотемпературно рамо, индикиращо припокриване на два ендотермични ефекта. Може да се заключи, че това нискотемпературно „рамо“ на пика е следствие на отделянето на N_2O . За да се определи енталпията на свързване на N_2O бе необходимо разлагане на първия ДСК пик. Независимо от сравнително голямата грешка при определянето на топлинния ефект, бе оценена енталпията на свързване на N_2O в циклодекстрина ~ -20 kJ/mol.

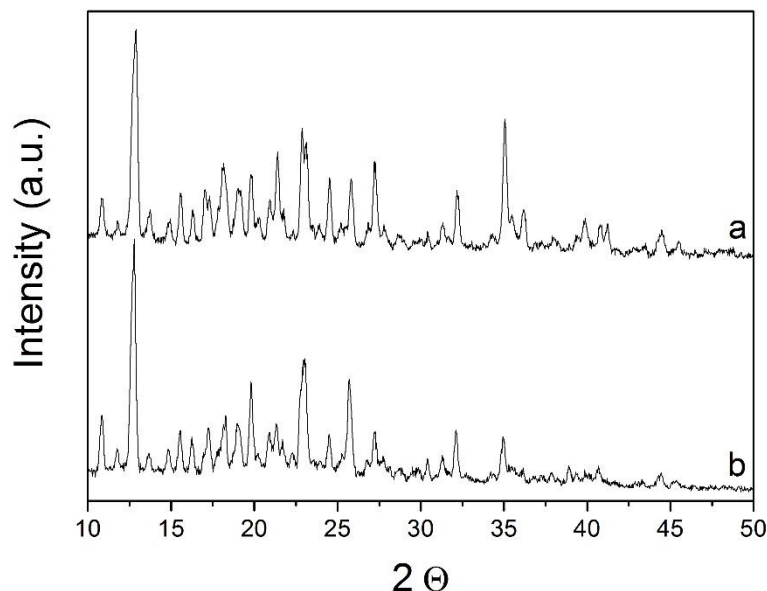
Безспорно една от целите на изследването бе да се увеличи количеството внедрен газ в молекулата на α -CD. За тази цел бяха използвани различни подходи – добавяне на малтодекстрин (MD) като инициатор на зародишообразуването (с концентрация 2, 5 и 10 wt%), ултразвуково третиране на разтвора и прекристализация на α -CD. На получените клатрати бе изследвана морфологията, разпределението на частиците по размер и термичната стабилност. Ултразвуковото третиране е извършено както върху воден разтвор на α -CD за 10 мин при 20 kHz, така и на разтвор на α -CD+MD с цел подобряване водоразтворимостта на α -CD. Резултатите показват, че количеството внедрен газ не се променя, като варира от 1 до 1.5 wt% и остава стабилно след престой на стайна температура. Частици с най-малък размер показва клатратът, третиран с 5 wt% MD, но голяма разлика в кристалния размер, която да повлияе на количеството внедрен газ не бе забелязана.

Подобно на клатрата на α -CD с N_2O , при клатратите α -CD с CO_2 , α -CD с N_2 определянето на количеството внедрен газ с помощта на ТГ анализ е свързано с неточност, поради което тук отново е използван и „пенен метод“. Процесът на олекване и в двата случая започва при значително по-ниска температура, отколкото разлагането на изходното съединение. Първоначалното олекване, започващо при около $22^\circ C$ и завършващо при около $60^\circ C$ за клатрата на α -CD с CO_2 , най-вероятно се дължи на отделянето на CO_2 от комплекса, докато при α -CD с N_2 започва при около $30^\circ C$ и се дължи на отделянето на азота. Количеството внедрен газ, което бе определено от ТГ кривите и метода с пана, е 5 - 7 ml CO_2/g клатрат и 4-5 ml N_2/g клатрат.

Клатрати с β -циклодекстрин

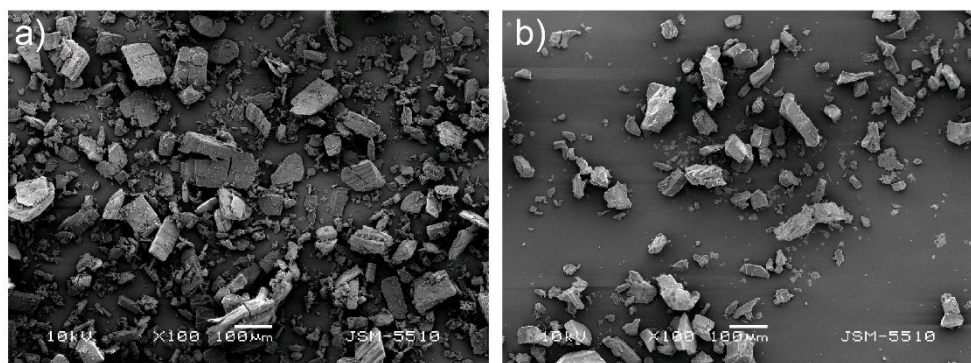
Проведени бяха и експерименти на внедряване на азот в β -CD, с цел формиране на клатрат. Установено бе, че бета-циклодекстринът образува клатрати само с азот, при оптимални условия на синтез: налягане по-високо от 10 atm, 5 °C, за време 10-15 h и 10 wt % концентрация на водния разтвор на циклодекстрина. При тези условия бе получен максимален добив (\approx 40-50 %) и количество внедрен газ.

Рентгеновите дифрактограми на β -CD и клатрата му с азот са представени на **Фигура 10**, от която се вижда, че както изходният материал, така и полученият клатрат са в кристално състояние. При клатрата се наблюдава промяна в интензитета на някои от пиковете, индикация за преимуществен растеж по някои кристалографски направления.



Фигура 10. XRD анализ на а) β -CD и клатрата му с б) N_2 .

Изходният кристален β -CD се характеризира с неправилна форма и широко разпределение на частиците по размер – от 10 до над 100 μm (**Фигура 11**). На **Фигура 11b** е представена СЕМ микрографията на клатрата формиран при взаимодействието на β -циклодекстрин с N_2 . Микрографиите показват добре остенени частици с кубична или орторомбична форма. Средният размер на частиците е 60-70 μm с линейна скорост на растеж от 4-5 $\mu\text{m}/\text{h}$.



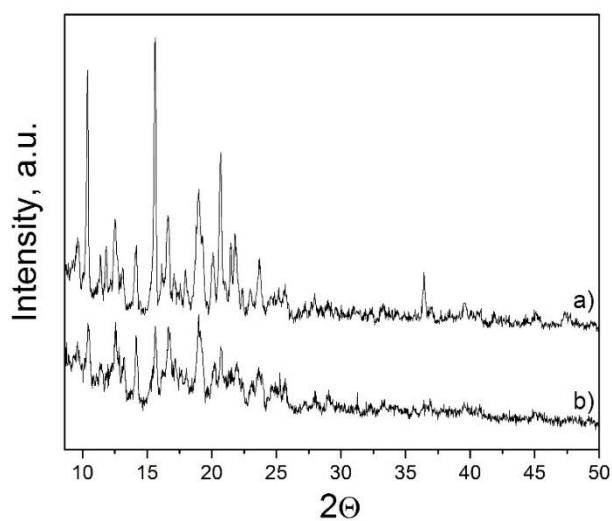
Фигура 11. СЕМ изображения на а) β -CD и клатрата му с б) N_2 .

Термичната стабилност на чистия β -CD и на клатрата му с азот бе изследвана с помощта на DSC/TG анализ. Процесът на отделяне на вода протича на един етап, като от трите циклодекстрина той показва най-голямо олекване. Ендотермичният ефект с максимум при $115\text{ }^\circ\text{C}$ е свързан с напускането на слабо свързаната вода в кухината на β -CD. За изследвания клатрат се наблюдават два ендотермични ефекта – първия много слабо изразен при около $70\text{ }^\circ\text{C}$ и втори ясно изразен пик с максимум при $104\text{ }^\circ\text{C}$. От литературата е известно, че газовете внедрени в такива структури се отделят при сравнително ниски температури $60\text{--}80\text{ }^\circ\text{C}$. Анализът показва, че първия ефект най-вероятно се дължи на отделянето на азот, а втория отразява процеса на отделяне на вода. С помощта на TG анализ и „пенен метод“ бе установено, че количеството включен газ в кухината на β -CD, е $15\text{ ml/g } N_2$ за 1 g клатрат.

Клатрати с γ -циклодекстрин

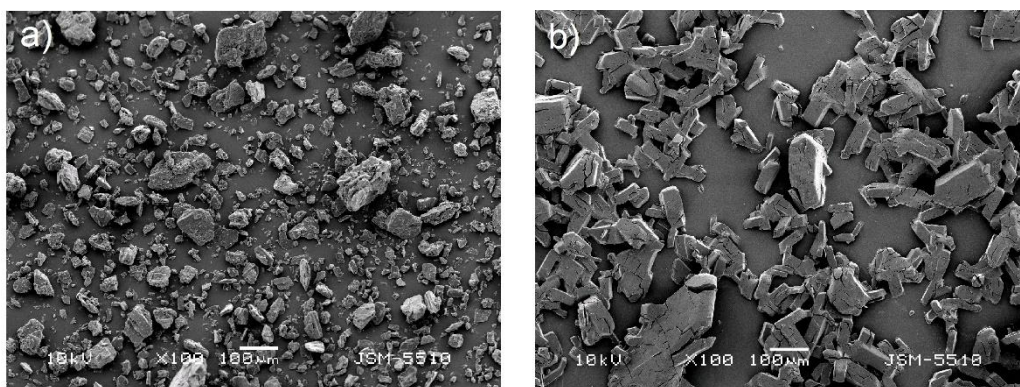
Също като β -CD, така и γ -CD образува клатрати само с N_2 в температурния интервал $5\text{--}20\text{ }^\circ\text{C}$ и налягане $5\text{--}40\text{ atm}$. Оптималните условия на синтез отново са по отношение на максимален добив ($\approx 40\text{--}50\%$): налягане $40\text{ atm } N_2$, $10\text{--}15\text{ h}$ време за кристализация и концентрация на водния разтвор на клатрата - $20\text{ wt}\%$.

Рентгеновият анализ на γ -CD и клатрата му с азот е представен на **Фигура 12**, откъдето се вижда, че те притежават кристална структура. От дифрактограмата на клатрата (**Фигура 12 b**) ясно се вижда изчезването на някои пикове и понижаването на интензитета на други.



Фигура 12. Рентгеноструктурен анализ на а) γ -CD и б) клатрата му с N_2 .

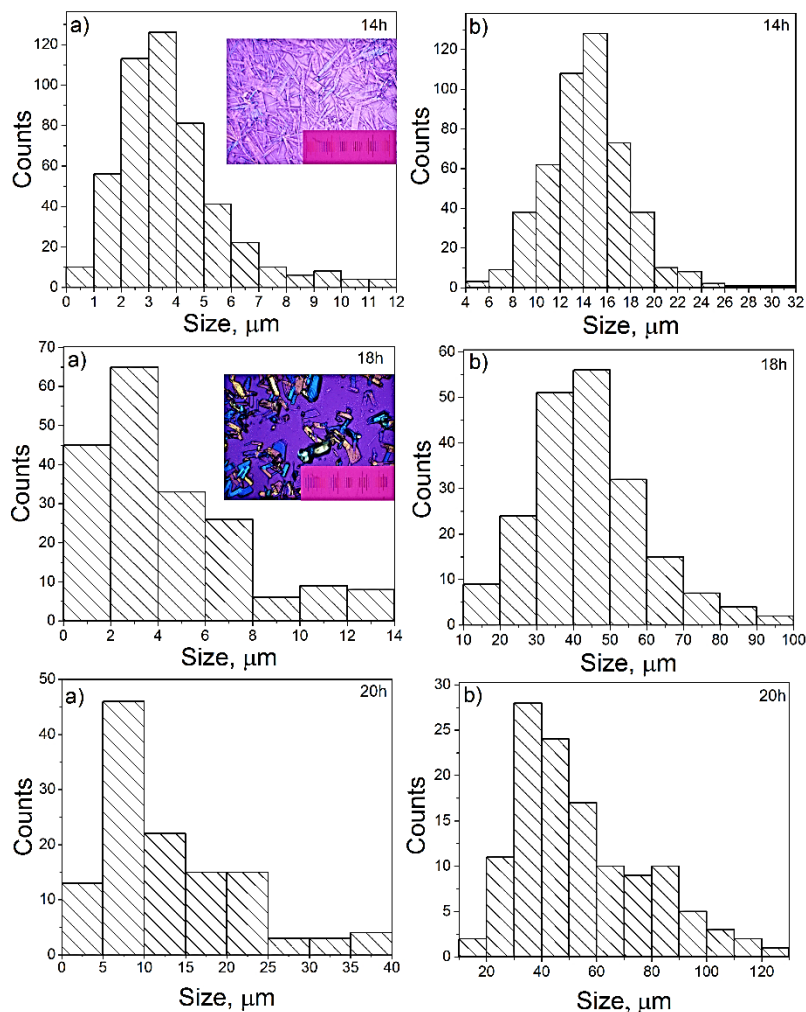
Морфологията на изходния γ -CD бе установена със СЕМ анализ, от който се вижда, че частиците са с неправилна форма и широко разпределение по размер (20÷100 μm) (Фигура 13). Клатратите, формиращи при взаимодействието на γ -циклодекстрин с азотната молекула, имат пръчковидна форма и върху някои от тях се наблюдават пукнатини в резултат на отделянето на газа по време на СЕМ анализа (Фигура 13). Размерът им е от 20 μm до над 100 μm .



Фигура 13. СЕМ изображения на а) γ -CD и б) клатрата му с азот

Бяха изследвани γ -CD- N_2 клатрати, формиращи за различно време (14, 18 и 20 часа) при еднакви други условия. На Фигура 14 е представено разпределението на частиците по размер на формиращия клатрат на γ -CD с N_2 , определено с помощта на

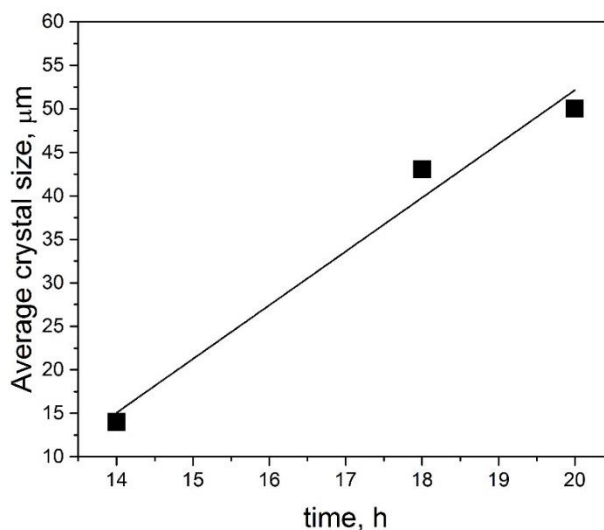
оптична микроскопия. От резултатите представени на **Фигура 14** може да се заключи, че с времето кристалите нарастват, като в интервала от 14-ти и 18-ти час те са с дължина 15-45 μm и 3-3,5 μm широчина. В напреднал стадий на кристализационния процес те достигат размер 5-6 μm широчина и 30-35 μm дължина.



Фигура 14. Разпределение на частиците по размер на клатрата $\gamma\text{-CD}/\text{N}_2$ – а) по ширина и б) дължина.

Изследвана бе и кинетиката на кристален растеж (**Фигура 15**), като за целта бяха използвани двете разпределения по размер на частиците – по дължина и по ширина. Наблюдаваната зависимост е близка до линейна и позволява определянето на линейната скорост на кристален растеж за изследвания клатрат, 5-6 $\mu\text{m}/\text{h}$. Оценена бе също и скоростта на зародишообразуване, $6\text{-}8 \cdot 10^6 \text{ m}^{-2} \text{ h}^{-1}$. Интересен резултат бе наблюдаваният дълъг инкубационен период (около 10 часа). Този факт, както и вида

на кривите на разпределение на частиците по размер, може да се свърже с процес на зародошобразуване протичащ по хомогенен механизъм.



Фигура 15. Кинетика на кристалния растеж на клатрата формиран от γ -CD и N_2 .

Термогравиметричният анализ на γ -CD показва, че процеса на отделяне на вода започва при около 40-42 °C и завършва при около 130 °C. Термогравиметричното изследване на клатрата с азот, показва разлики в хода на кривата, но за съжаление определянето на количеството газ бе затруднено поради припокриване на реакциите на отделяне на различните летливи компоненти (азот и вода). Проведен бе и експеримент със „заразяване“ на разтвора със зародиши на вече получен клатрат с цел ускоряване на кристализационния процес и получаване на по-фини частици. ТГ-кривата на така получения клатрат се характеризира с няколко стъпала, но от нея също не може да се определи прецизно количеството газ. В този случай процесите на десорбция на газа и на водата се припокриват значително. С цел определяне на количеството газ внедрен в гама-циклодекстрин и по-ясното разделяне на процесите на отделяне на азот и вода проведехме изотермично изследване при няколко температури. Количеството на внедрения газ бе определено от разликите в олекването на пробите в температурния интервал 35°C до 60°C - около 1 wt%. Тази стойност съвпада и с количеството определено по „пенния“ метод – 7-8 ml N_2 /g клатрат.

Също така бе използвана и различна подложка (тефлонова и стъклена), но също не бе наблюдавана промяна в количеството внедрен газ, размера на частиците или кристализационното време.

Обобщено, получените резултати върху формирането на комплекси от типа „циклодекстрин-газ“, могат да се сведат до:

(1) оптимизирани са експерименталните условия (температура, налягане, концентрация на циклодекстрина) за постигане на висок добив на клатрата и на количеството внедрен газ;

(2) получена е важна нова информация, отнасяща се до кинетиката и механизма на формиране на комплексите и е определена скоростта на кристален растеж на изследваните комплекси;

(3) определена е термичната стабилност на включения в циклодекстрините газ.

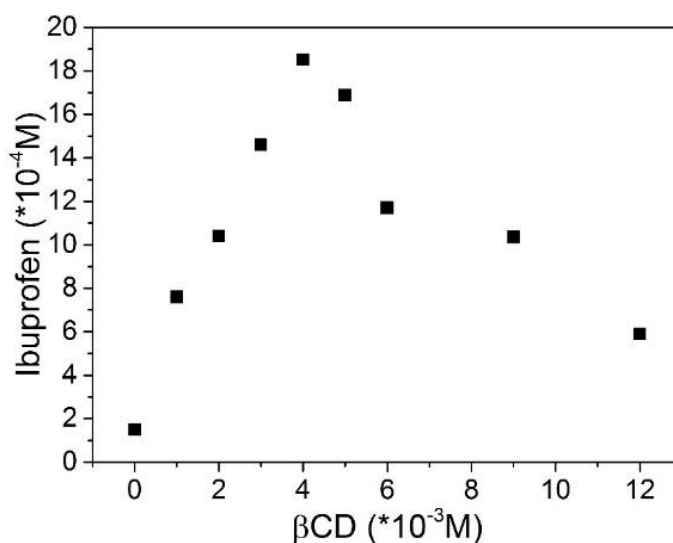
2. Комплекси на включване на β -циклодекстрин-Ибупрофен

2.1. Фазова разтворимост

Методът използван за определяне фазовата разтворимост на ибупрофен в бета-циклодекстрин е предложен от Хигучи и Конърс.

За целта към девет колби съдържащи водни разтвори на бета-циклодекстрин с различна концентрация (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 и $12 \cdot 10^{-3}$ M) се добавя излишък на Ибупрофен. Разтворите са поставят в термостатиран механичен шейкър-инкубатор (Orbital Shake-Incubator, ES-20, Biosan) при температура 25° C в продължение на 22 часа. След установяване на равновесие, аликвотна част се филтрира през мембранен филтър (с големина на порите $45 \mu\text{m}$). Всяка проба е изследвана на UV/Vis спектрометър Spexord с цел установяване на концентрацията и разтворимостта на Ибупрофена и построяване диаграмата за фазова разтворимост.

Получената фазова диаграма е представена на **Фигура 16** и е определено, че диаграмата е от *Vs*-тип според Хигучи и Конърс и е определено отношението β -CD/IBu=1:1. В това отношение са синтезирани всички следващи проби, получени чрез омесване, твърда дисперсия и механохимично смилане.



Фигура 16. Vs-тип диаграма на фазова разтворимост на $\beta\text{CD}/\text{Ibu}$ по Хигучи и Конърс.

2.2. Получаване на комплекси β -циклодекстрин-Ибупрофен

а) „Омесване“ (Kneading, KN)

При синтезният метод омесване β -циклодекстрин и Ибупрофен се смесват в отношение 1:1 (определено от фазовата разтворимост) в хаванче и на капки в процеса на „омесване“ е добавен разтворител $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{H}_2\text{O}=1:1$ (ибупрофенът се разтваря в алкохол, β -CD във вода). Така получената смес се омесва 45-50 мин при непрекъснато бъркане, след което се суши при 42°C . След сушене полученият продукт е изситнен през сито, с цел хомогенизиране размера на частиците. Предимствата на омесването са, че методът е бърз, лесен и евтин. Процесът се провежда при ниска температура и с малки количества разтворител, което намалява риска от комплексообразуване на разтворителя с циклодекстрина. Получава се с голям добив и без странични продукти.

б) Твърда дисперсия (Solid dispersion)

Получени са твърди дисперсии на β -CD/Ibu в отношение 1:1, като са използвани следните две техники за получаване на твърди дисперсии:

Твърда дисперсия по метода на съизпарението (Co-evaporation) – SD_1

Към воден разтвор на β -циклодекстрин постепенно се добавя алкохолен разтвор на Ибупрофен и с помощта на магнитна бъркалка се разбърква до пълното

разтваряне на компонентите. Разтворителят се изпарява на въздух, а твърдият остатък се суши при 42 °C в продължение на 22 часа.

Твърда дисперсия с модифицирано съизпарение (алкализирано) – SD₂

Горният метод е модифициран, като към крайния разтвор на β-циклодекстрин/Ибупрофен се добавя алкализиращ агент (амоняк) с цел подобряване разтворимостта на ибупрофена. Разтворителят се изпарява в ротационен вакуум-изпарител. Твърдият остатък се суши при 42 °C в продължение на 8 часа.

в) Физична смес - стандарт

В хаванче е подготвена физична смес на βCD/Ибу (1:1 М/М), чрез смилане на праховата смес в продължение на 10 минути.

г) Високоенергетично топково смилане (Механохимично смилане)

Използвани са три режима на смилане за подготвяне на твърди комплекси β-CD/Ибу (1:1 М/М). За целта е използвана планетарна топкова мелница (Fritch 6) и отношение топка:прах=4:1 (4 топки по 1 g към 1 g прах), при различно време и интензитет на смилане.

При първия режим 0.306 g Ибупрофен и 1.7 g β-циклодекстрин са смесени и механохимично третираны на сухо при следните условия: обороти на мелницата 100 грт за различни времена: 5 мин, 25 мин, 1 час и 2 часа при 300 грт. (**BM₁**)

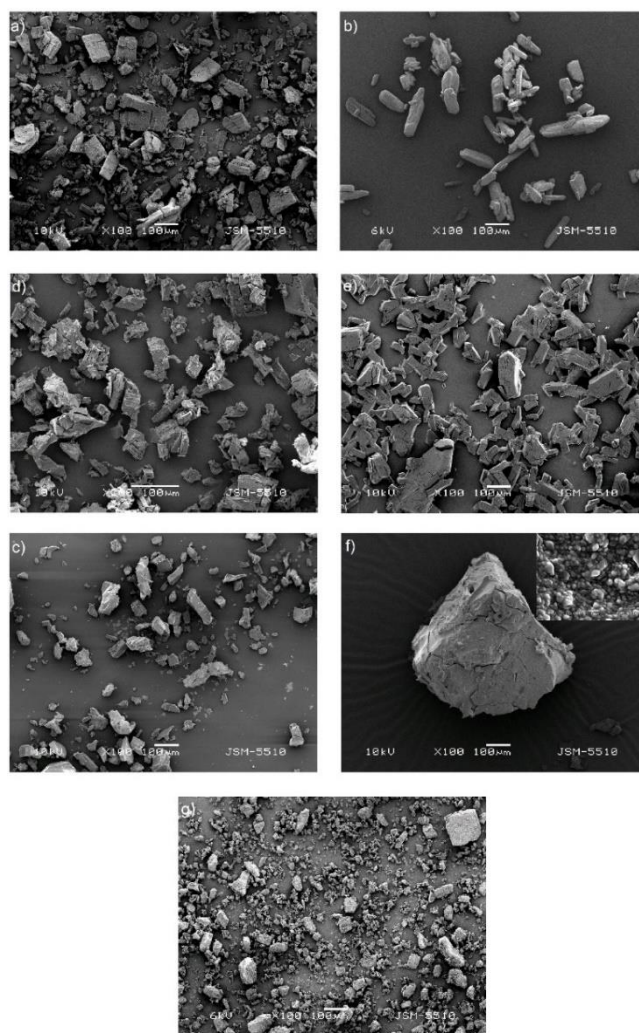
За втория режим са смесени 0.15 g Ибупрофен и 0.85 g β-циклодекстрин, като в този случай механохимичното смилане е проведено в присъствие на 0.5 ml воден разтвор на етанол (C₂H₅OH:H₂O=1:1 v/v) в продължение на 50 мин със скорост на въртене 300 грт. (**BM₂**)

В третия случай смес от Ибупрофен и β-CD са механично третираны със скорост на въртене 300 грт за 50 мин, като на всеки 10 мин е накапван 0.1 ml (2 капки) разтвор C₂H₅OH:H₂O=1:1 v/v. (**BM₃**)

Така получените комплекси по методите омесване, твърда дисперсия и механохимично смилане са изситнени на сито с цел хомогенизиране размера на частиците и са охарактеризирани.

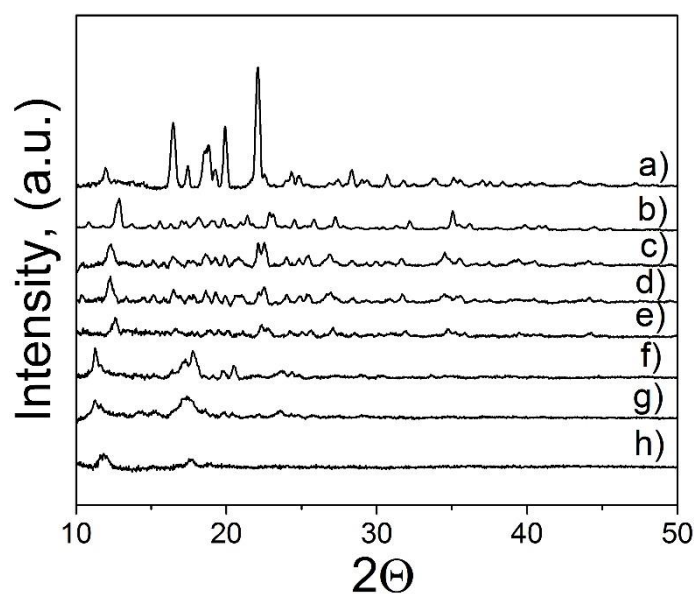
2.3. Резултати и обсъждане

Морфологията на чистите вещества и получените комплекси е характеризирани със сканираща електронна микроскопия (SEM) и получените микрографии са представени на **Фигура 17**. Наблюдава се, че частиците на Ибупрофена са с издължена форма и размер от 60 до 110-120 μm , а частиците на β -циклодекстрина са с правоъгълна форма. Получените комплекси на включване са морфологично различни, с широко разпределение на частиците, като комплексът получен по метода омесване е с най-едри частици $> 150 \mu\text{m}$, а с най-малки размери и правилна форма са комплексите получени чрез механохимично смилане.



Фигура 17. Изображения от SEM на а) β -CD, б) Ибупрофен и комплексите им получени чрез: в) Твърда дисперсия алкализирана с NH_3 , д) Твърда дисперсия, е) Топково смилане, ф) Омесване и г) Физична смес

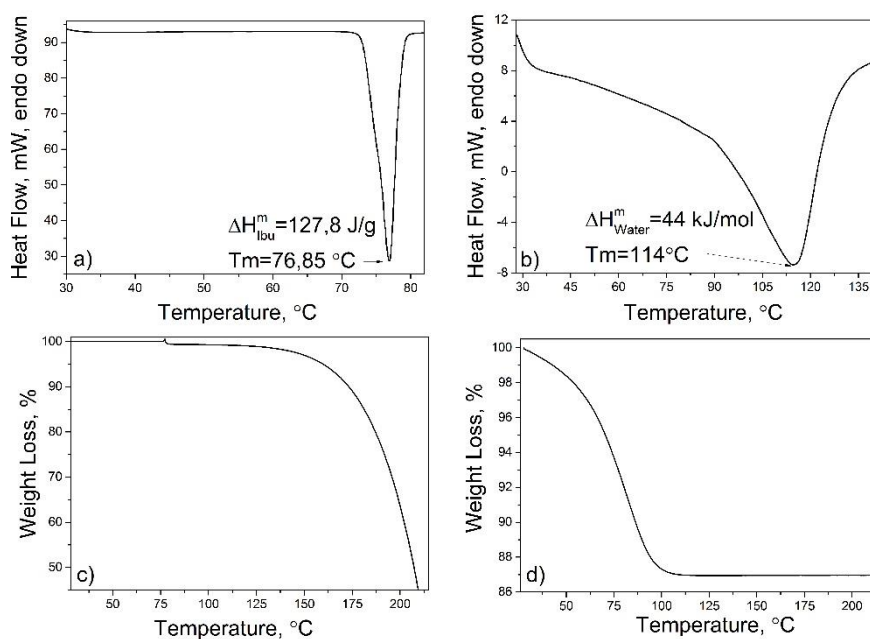
На **Фигура 18** са представени рентгеновите дифрактограми на синтезираните комплекси. Наблюдава се уширяване на пиковите в резултат на механохимичното смилане (на сухо), свързано с редукция на размера на частиците. При останалите комплекси, получени чрез методите омесване, твърда дисперсия и механохимично смилане с използване на разтворител, се наблюдават нови кристални пикове и изчезване на пикове, принадлежащи на чистите вещества. Новопоявилите се дифракционни пикове са силно оширени и с намален интензитет, индикация за наноразмерност на формираните кристалити.



Фигура 18. XRD на а) Ибупрофен, б) β -CD; Комплекси на включване получени по следните методи: с) Топково смилане, 2h, 300 rpm (BM_1), д) BM_2 , е) BM_3 , ф) Твърда дисперсия (SD_1), г) Омесване и х) Твърда дисперсия с NH_3 (SD_2).

Термичната стабилност на изходните вещества и на получените по различните методи комплекси е изследвана с помощта на диференциална сканираща калориметрия (DSC). Калориметричната крива на ибупрофена в температурния интервал 30-90 °C се характеризира с един ендотермичен пик с максимум при 76,8 °C, дължащ се на стапянето му (**Фигура 19а**). Определена е и енталпията на стапяне на ибупрофена, 127, 8 J/g. Получената стойност е близка до енталпията получена от други изследователи 125,5 J/g. Термичното поведение на β -циклодекстрина е представено на **Фигура 19б**. Наблюдава се широк ендотермичен пик с максимум при 114 °C, дължащ се на отделянето на кристалната вода. Двете изходни вещества са

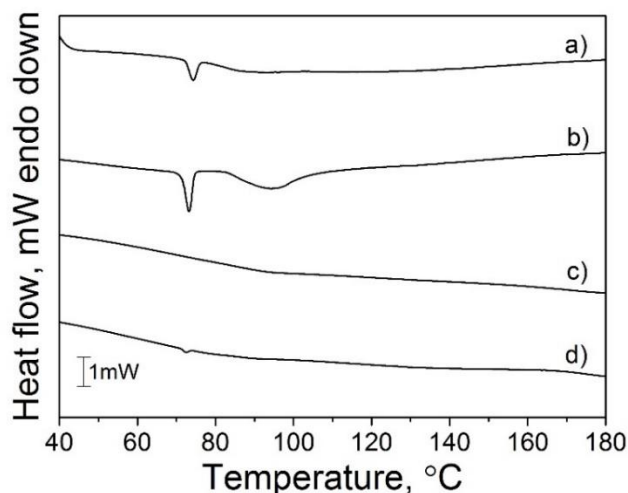
изследвани и термогравиметрично, като ибупрофенът се разлага с едно стъпало, като реакцията започва при около 150 °С (Фигура 19с). На термогравиметричната крива на β -циклодекстрина се наблюдава олекване започващо при около 40° С, дължащо се на напускането на водата от кристалната решетка на циклодекстрина. Известно е, че β -CD е кристалохидрат и съдържа вода, както в кухнята си, така и извън нея, като общото количество вода, установено от различни автори, е 9-11 молекули отнесени към една молекула β -CD. ТГ анализът на използвания от нас β -CD показва наличието на 10 молекули вода (както включената, така и междумолекулната), които се освобождават с широк ендотермичен ефект (ДСК) и едно стъпало (ТГ). Освен това беше установено, че при напускане на водата кристалната решетка на β -CD се разрушава, което води до неговата аморфизация. Включената вода стабилизира структурата на β -CD.



Фигура 19. Калориметрични криви (DSC) на Ибупрофен (a) и β -CD (b) TG криви на Ибупрофен (c) и β -CD (d)

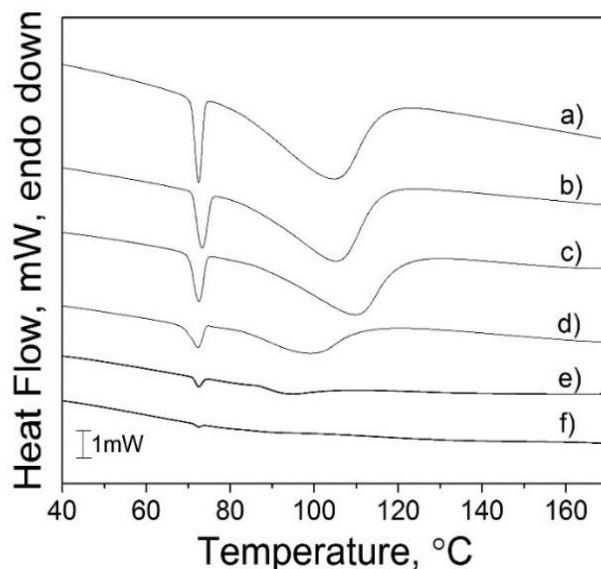
Термичното поведение на получените комплекси е представено на **Фигура 20**. При комплексите получени чрез омесване, твърда дисперсия и топково смилане с 0,7ml разтвор се наблюдават два ендотермични пика: първият при температура около 78° С, дължащ се на топенето на невключения ибупрофен, и вторият при 114°С свързан с отделянето на вода от β -циклодекстрина. При комплекса получен чрез

твърда дисперсия с амоняк (**Фигура 20c**) не се наблюдава пик на топене на ибупрофена, което е доказателство за пълно протичане на комплексообразуването.



Фигура 20. ДСК криви на комплексите получени чрез методите: а) Омесване б) Твърда дисперсия (SD_1), с) Твърда дисперсия (SD_2), d) Топково смилане, 0.7 ml разтворител (BM_3)

ДСК графиките на комплексите, получени чрез топково смилане, са представени на **Фигура 21**. Наблюдават се и двата ендотермични ефекта, както и при пробите получени по другите методи: първият свързан с топенето на остатъчния (нераагирал) ибупрофен, а вторият - с напускането на водата. Както може да се види от **Фигура 21b** смилането на смесите за кратко време (5 min), със скорост 100 rpm не води до значително редуциране на ендотермичния ефект (енталпията на стапяне) на комплекса, отговарящ на стапянето на остатъчния ибупрофен. Смилането в продължение на 2h води до видим ефект – ибупрофенът реагира в по-голяма степен и пикът намалява. Този ефект може да се асоциира с непълно взаимодействие на ибупрофена и частично комплексообразуване по време на смилане. При комплексите получени чрез топково смилане най-пълно комплексообразуване (95%) се наблюдава при пробата получена чрез накапване по време на смилане с 0.7ml разтвор, за което съдим по едва забележимия пик на стапяне на ибупрофена при 78 °C.

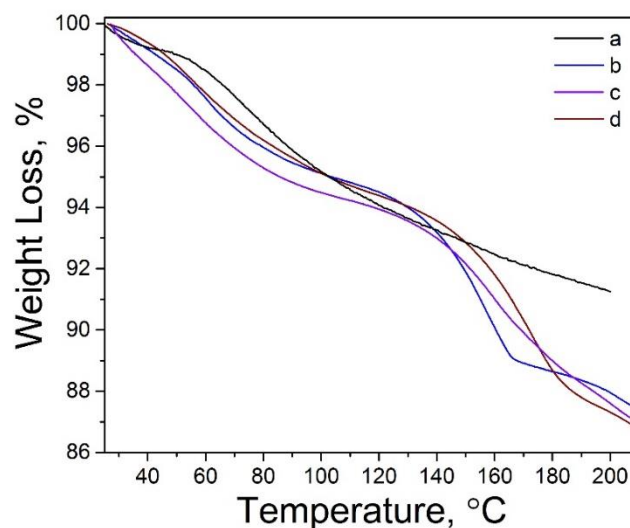


Фигура 21. ДСК криви на комплекси на включване: а) Физична смес, б) Топково смилање на сухо, 5 min, 100 rpm, в) Топково смилање на сухо, 2h, 100 rpm, г) Топково смилање на сухо, 2h, 300 rpm, д) Топково смилање с разтворител, 0.5 ml (BM_2), е) Топково смилање с разтворител, 0.7 ml (BM_3)

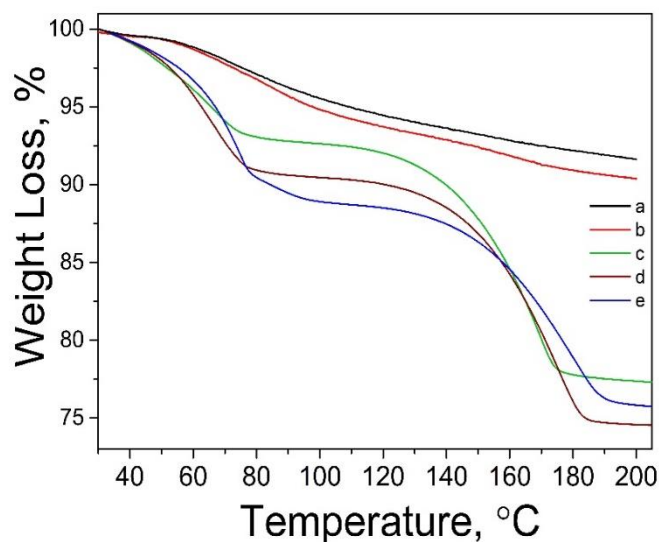
Важно е да се отбележи, че при комплексите получени чрез топково смилање дори при увеличаване на оборотите и времето на смилање (2 h, 300 rpm) процесът на комплексобразуване отново не е напълно завършен. Това определи следващата стъпка – добавяне на различни количества разтворител (C_2H_5OH/H_2O) към праховата смес, в единия случай преди започване на смилањето, а вторият - по време на самото смилање. По този начин топковото смилање симулира донякъде синтетичната методика „омесване“.

На **Фигури 22** и **23** са представени ТГ кривите на комплексите на включване получени по различни синтетични методи. Както се вижда повечето процеси са двустадийни: първото олекване е в резултат на отделяне на слабосвързаната, намираща се между молекулите на циклодекстрина вода, а второто стъпало се дължи на напускането на водата, намираща се в кухината на β -CD. При комплексите получени в топкова мелница без разтворител (**Фигура 23**) също се наблюдават две стъпала на отделяне на вода от молекулите на циклодекстрина. Изключение правят двете проби получени чрез топковото смилање с разтворител, където се наблюдава само едно стъпало на олекване. Като цяло, термогравиметричният анализ на комплексите показва значително намаляване на водните молекули в комплекса в

сравнение с чистия β -CD. Резултат, който може да бъде използван за определяне на количеството изместена вода от ибупрофена.



Фигура 22 Термогравиметрични криви на комплексите на включване получени чрез: а) Топково смилане (с накапване на разтворител) б) Твърда дисперсия, с) Твърда дисперсия с NH_3 , d) Омесване



Фигура 23. Термогравиметричен анализ на комплексите: а) Топково смилане, 0,7 ml разтворител, б) Топково смилане, 0,5 ml разтворител, с) Топково смилане, 2h, 300 rpm, d) Топково смилане, 2 h, 100 rpm, e) Физична смес

При пълно протичане на комплексообразуването пикът на топене на ибупрофена изчезва, а при частично (когато част от ибупрофена е останал свободен) - се наблюдава пик, дължащ се на неговото топене. От измерената енталпия на стапяне на ибупрофена може да се определи неговото количество, т.е. да се

определи ефективността на метода. Количествена оценка за степента на включване на ибупрофена, постигната чрез различните методи може да се види в **Таблица 2**. Сравнението показва, че методът на твърдата дисперсия с алкализирание е най-ефективен (100% комплексообразуване). Близка степен на комплексообразуване (97%) показва и топковото смилане с добавяне на 0.7 ml разтворител чрез накапване.

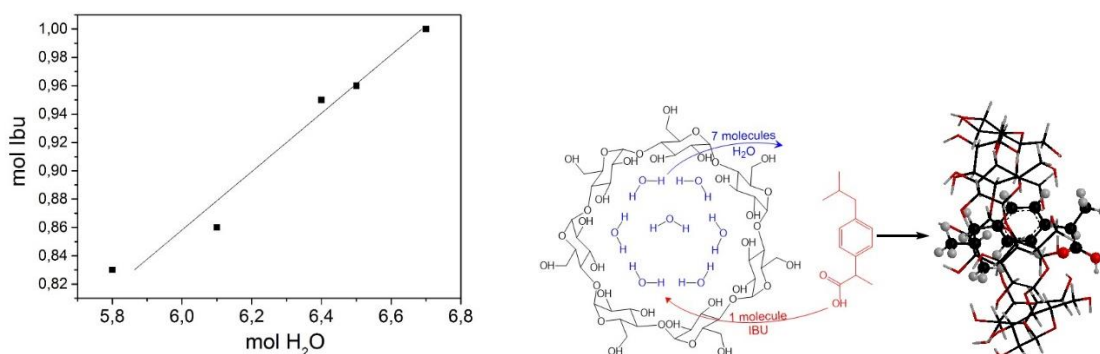
Таблица 2. Енталпия и ефективност на комплексообразуване.

Синтетични методи			ΔH (J/g)	Степен на комплексообразуване (%)
Твърда дисперсия с амоняк (SD ₂)				100
Твърда дисперсия (SD ₁)			31.8	75.2
Омесване			21.8	82.9
	Скорост на на смилане (RPM)	време (min)		
Топково смилане	100	5	122	4.6
(BM ₁)	100	25	122	4.6
	100	120	117	7.9
	300	120	114	10.2
Топково смилане с добавяне на 0.5ml разтворител (BM ₂)			16.8	86.8
Топково смилане с добавяне на 0.7ml разтворител чрез накапване (BM ₃)			4.1	96.8

От така получените резултати за количеството на отделената вода, получено с ТГ анализ и измервайки съответния топлинен ефект на отделяне на вода (ДСК), бе определена енталпията на свързване на водата, $\Delta H_{H_2O} = 44 \text{ kJ/mol}$. Тази стойност е близка до определената от Bilal, 49 kJ/mol и потвърждава надеждността на използваните термични методи (ТГ и ДСК) за количествен анализ на степента на комплексообразуване.

Друг важен анализ, който приложените термични методи позволиха да бъде направен, бе свързан с определяне на броя на водните молекули останали неизместени от ибупрофена. За случаите, в които бе установено практически пълно комплексообразуване (при метода на твърдата дисперсия и при топково смилане с разтворител), бе доказано наличие на 3 молекули вода за една молекула циклодекстрин, като водните молекули се намират между молекулите на циклодекстрина. Това означава, че 7 молекули вода, намиращи се в хидрофобната кухината на циклодекстрина, биват изместени от една молекула ибупрофен. На

Фигура 24 е предствена зависимостта „брой изместени молекули вода vs. молекули ибупрофен, включени в циклодекстрина“.



Фигура 24. Молекули вода изместени от Ибупрофен.

Съотношението включен ибупрофен:изместена вода (1:7), отнесено за 1 молекула циклодекстрин се потвърждава и за останалите комплекси, формирани чрез омесване и топково смилане, където ефективността на комплексообразуване е над 80 % (**Фигура 24**). Този резултат доказва хипотезата, че по време на комплексообразуване ибупрофенът измества 7 молекули вода от кухината на β -CD, което е също и важно доказателство за разпределението на водата в циклодекстрина (7 молекули вътре в кухината и 3 извън нея), **Фигура 24**.

Проведени бяха и Инфрачервен спектрален анализ и ЯМР анализ (^1H NMR), доказващи образуването на комплекс β -CD/Ибупрофен. От инфрачервения спектрален анализ може да се заключи, че механизмът на комплексообразуване е различен за различните синтезни методи използвани в настоящето изследване. С ЯМР е определено отношението β -CD:ибупрофен за комплексите, получени чрез омесване - 1,09:1, за твърдата дисперсия - 1,10:1 и за твърдата дисперсия с амоняк - 0,93:1.

В заключение може да се каже, че успешно са формирани комплекси на включване на β -CD с Ибупрофен. За целта са използвани три метода – омесване, твърда дисперсия и високоефективно топково смилане. Методите на твърдата дисперсия и топковото смилане са модифицирани от нас с цел пълно комплексообразуване. Количествено е определена ефективността на включване и с помощта на термични методи е доказано надеждно, че една молекула ибупрофен измества седем молекули вода от кухината на β -циклодекстрина.

2.4. Резултати от квантово-химичните изчисления за комплексите на включване β -CD/Ибупрофен.

Резултатите и оптимизираните структури са получени с помощта на Теория на функционала на плътността (ТФП) и M06-2X приближение и са пресметнати с Gaussian 09. **Таблица 3** представя резултатите за електронните енергии, получени с метода M06-2X за чистите вещества и комплексите на включване на β -CD с ибупрофен в газова фаза.

Редно е да се отбележи, че поради големия брой атоми в системата (180) и многото възможни взаимодействия за изчисленията рацемична смес на ибупрофен не е използвана, както в експеримента – (R)-(-) и (S)-(+) енантиомерите на ибупрофена са смятани отделно с β -CD, като разположението на карбоксилната група на ибупрофена е отчетено в случаите когато тя е насочена към малкия и големия пръстен на β -CD. Не е отчетена и термохимията, поради сложността на системата и невъзможността за конвергиране по време на пресмятането на честотите.

По отношение на β -CD приносът на кристалната вода също не е отчетен (отново поради утежняване на системата). Възможни са две основни геометрични структури, които е редно да отчетат коректно взаимодействието – в случай, при който вторичните хидроксилни групи на големия пръстен („глава“) и първичните хидроксилни групи на малкия („опашка“) са насочени към кухината и случай, когато те са извън кухината.

Получените изчисления са представени в **Таблица 3** и от тях може да се заключи, че комплексообразуването е енергетично изгоден процес (отрицателни стойности на енергията на комплексообразуване). Енергията на свързване на получените комплекси е получена съгласно уравнението:

$$E_{\text{свързване}} = E_{\text{комплекс}} - [E(\text{Ibuprofen}) + E(\beta\text{CD})], \text{kJ/mol}$$

Тези резултати са в съответствие с експериментални литературни данни. Най-стабилна е структурата на (R)-(-)-ибупрофен, в случая когато карбоксилната му група е насочена към големия пръстен, а хидроксилните групи на β -CD са координирани навън: $E = -120.32 \text{ kJ/mol}$ (**Таблица 3-8**). Следващите най-стабилни структури са в случаи, при които хидроксилните групи на β -CD са насочени навътре към кухината, и (R)-(-)-енантиомерът е с карбоксилна група насочена към малкия пръстен ($E = -$

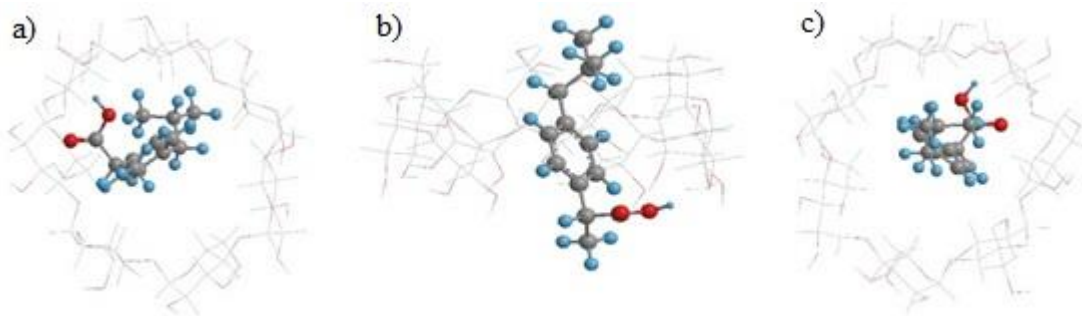
102,18), а при (*S*)-(+)-енантиомерът е насочена към големия пръстен ($E = -108,89$) (Таблица 3-3 и 2).

Таблица 3. Електронна Енергия на комплексите и Енергия на свързване на получените комплекси.

	E (kJ/mol)	E complex (kJ/mol)
1. β -CD_OH_in/R-Ibu_COOH to big rim	-12944514,84	-94,78
2. β -CD_OH_in/S-Ibu_COOH to big rim	-12944518,04	-108,89
3. β -CD_OH_in/R-Ibu_COOH to little rim	-12944522,22	-102,18
4. β -CD_OH_in/S-Ibu_COOH to little rim	-12944510,66	-101,51
6. β -CD_OH_out/R-Ibu_COOH to little rim	-12944475,17	-100,19
7. β -CD_OH_out/S-Ibu_COOH to little rim	-12944462,79	-98,71
8. β -CD_OH_out/R-Ibu_COOH to big rim	-12944495,30	-120,32
9. β -CD_OH_out/S-Ibu_COOH to big rim	-12944457,47	-93,39

Установено бе, че дисперсионните взаимодействия са движеща сила при комплексообразуването и е задължително да се отчитат, когато се използват за системи включващи циклодекстрини.

В заключение може да се каже, че най-стабилен е (*R*)-(-)-енантиомера на ибупрофен и структура, при която хидроксилните групи са координирани извън кухината на β -CD (**Фигура 25**). Това е интересен резултат, тъй като фармацевтично активен е (*S*)-(+)-енантиомерът на ибупрофена, но не винаги най-стабилната форма е природно активната. От този резултат следва, че за (*S*)-(+)-ибупрофен ще е нужен по-малък енергиен бариер, но без пресмятане на преходно състояние крайни изводи не могат да се направят. Подробно проучване на този резултат ще бъде една от целите на следващо изследване.



Фигура 25. Оптимизирана най-стабилна структура на включване на (*R*)-(-)-ибупрофен, в случаите, когато –ОН групите на β -CD са насочени извън кухината: а) карбоксилната група на ибупрофена е насочена към големия пръстен, големият пръстен на β -CD е отгоре; б) карбоксилната група на ибупрофена е насочена към големия пръстен, страничен поглед; в) карбоксилната група на ибупрофена е насочена към големия пръстен, малкият пръстен на β -CD е отгоре).

II. Изводи

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- N_2O ($100 \mu\text{m/h}$), α -CD- N_2 и α -CD- CO_2 ($68 \mu\text{m/h}$).

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 най-стабилна е R-формата на ибупрофена, като ароматното му ядро изцяло е навлязло в кухината на β -CD.

III. Приноси

1) Установено е, че внедрените в циклодекстрините газове (CO_2 , N_2 и N_2O) 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 $\alpha\text{-CD-N}_2\text{O}$ and $\alpha\text{-CD-CO}_2$ растат значително по-бързо от тези на $\beta\text{-}$ and $\gamma\text{-CD-N}_2$, най-вероятно поради по-голямата движеща сила на кристализационния процес при клатратите на база $\alpha\text{-CD}$.

3) Предложен е модифициран метод на включване на ибупрофен в $\beta\text{-CD}$, основан на високоенергетично топково смилане с използване на разтворител.

4) Установено е, че при формирането на комплекс „ $\beta\text{-CD}$ /ибупрофен“ седем молекули вода от кухината на циклодекстрина се изместват от една молекула ибупрофен.

Списък на публикациите, включени в дисертацията:

1. **Pereva, S.**, Himitliiska, T., Spassov, T., Stoyanov, S.D., Arnaudov, L.N., Dudev, T., Cyclodextrin-Based Solid-Gas Clathrates., **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 29 July 2015, 63, Issue 29, Pages 6603-6613.
2. **Pereva, S.**, Sarafska, T., Bogdanova, S., Spassov, T., Efficiency of "cyclodextrin-ibuprofen" inclusion complex formation., **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 1 October 2016, 35, Pages 34-39

Забелязани цитати:

1. „Method of Measurement of CO₂ Adsorbed into α -Cyclodextrin by Infra-Red CO₂ Probe“, Thao M. Ho, Truong Tuyen, Tony Howes & Bhesh R. Bhandari, *International Journal of Food Properties*, **2015**, Volume 19, Issue 8, 11, Pages 1696-1707
2. „Dehydration of CO₂- α -cyclodextrin complex powder by desiccant adsorption method and its release properties“, Thao M. Ho, Tony Howes & Bhesh R. Bhandari, *Journal of Microencapsulation Micro and Nano Carriers*, **2016**, Volume 33, - Issue 8
3. „Encapsulation of CO₂ into amorphous alpha-cyclodextrin powder at different moisture contents – Part 2: Characterization of complexed powders and determination of crystalline structure“, Thao M. Ho, Tony Howes, Kevin S. Jack, Bhesh R. Bhandari, *Food Chemistry*, **2016**, Volume 206, Pages 92–101

Доклади:

„Inclusion complexes based on cyclodextrins and gases“, Ts. Sarafska, St. Pereva, M. Spassova, S. Stoyanov, T. Dudev, Workshop “Synthesis and characterization of Nano-materials”, 3-6 April 2014, Borovets, Bulgaria

„Комплекси на вграждане на основата на циклодекстрини“, Стилияна Перева, Цвета Сарафска, Тони Спасов, Тодор Дудев, Ст. Стоянов, XIII Национална конференция по химия за студенти и докторанти, 21-23 май 2014 г. София – устен доклад

" β -Cyclodextrin-Ibuprofen inclusion complex - experimental and theoretical study“, Стилияна Перева, Цвета Сарафска, Тони Спасов, Тодор Дудев, Св. Богданова,

Second International Conference "Advanced Functional Materials" 3-6.09.2014, Несебър
– устен доклад

„Получаване и охарактеризиране на комплекси на вграждане на ибурпрофен/ β -циклодекстрин“, Цв. Сарафска, Ст. Перева, Св. Богданова, Т. Спасов, Научна сесия „Съвременни материали: от дизайн до иновация“, 27 и 28 ноември 2014, София

„Получаване и охарактеризиране на комплекси на вграждане на ибурпрофен/ β -циклодекстрин“, Цв. Сарафска, Ст. Перева, Св. Богданова, Т. Спасов, Научна сесия на Факултет по химия и фармация, 4 декември 2014, ФХФ, София

„Получаване и охарактеризиране на комплекси на вграждане на ибурпрофен/ β -циклодекстрин“, Силияна Перева, Цвета Сарафска, Светла Богданова, Тони Спасов, Тодор Дудев, Юбилейна научна конференция 125 години математика и природни науки в Софийския Университет „Св. Климент Охридски“, 5-7 декември 2014, София

„Foam boosters based on solid-gas inclusion complexes“, T. Spassov, S. Pereva, Ts. Sarafska, M. Spassova, S. Stoyanov, Workshop “Applied Research on Functional Materials”, 11-14 December, 2014 Velingrad, Bulgaria

„Комплекси на включване на „Циклодекстрин – ибурпрофен“, Цв. Сарафска, Ст. Перева, Св. Богданова, Т. Спасов, Научна сесия на Факултет по химия и фармация, 3 декември 2015, ФХФ, София

Постери:

Synthesis and characterization of clathrates type cyclodextrin-gas, Ts. Sarafska, St. Pereva, T. Spasov, Jubilee scientific session “Interdisciplinary chemistry”, 17-18 October 2013, Bankya, Bulgaria