

Становище

върху дисертационен труд на тема
„Комплекси на включване на основата на циклодекстрини”
на **Стиляна Михайлова Перева**
представен за получаване на образователната и научна степен “доктор”
професионално направление 4.2 Химически науки (Химия на твърдото тяло)
от проф. дхн Тони Георгиев Спасов
Факултет по химия и фармация на СУ “Св. Кл.Охридски”

Научни ръководители:
проф. дхн Тони Георгиев Спасов
проф. дхн Тодор Минков Дудев

Представеният дисертационен труд съдържа 93 страници; включени са 54 фигури и 13 таблици. Библиографията обхваща 71 литературни източника. По обем и структура съответства напълно на дисертационна работа за образователна и научна степен “доктор”.

Дисертационният труд е посветен на изучаване на възможността за синтезиране на комплекси на включване на основата на циклодекстрини. Интересът към циклодекстрините се дължи на способността им да разполагат в кухината си различни молекули, както газове и метали, така и активни лекарствени форми. Комплексите намират приложение във фармацията, хранително-вкусовата промишленост, текстилната индустрия и катализа.

В настоящата дисертация като „гост“ молекули са използвани както различни газове (CO_2 , N_2 , N_2O , Ar), така и ибупрофен. Въпреки, че интересът към циклодекстрините не е от вчера, в дисертационната работа на Перева са потърсени нови неизследвани досега възможности за формиране на интересни за практиката (главно хранителната индустрия и фармацевтиката) комплекси на включване. За целта са приложени нови или са модифицирани съществуващи синтетични методики. За получаването на комплексите от типа „цикодекстрин-газ“ е приложен метод включващ разтваряне на циклодекстрина (α -, β - и γ -CD) във вода в реактор позволяващ въвеждане на съответния газ и поддържане на постоянно налягане (до 40 атм.). По този начин разтворените във водата циклодекстрин и съответен газ формират с определена скорост комплекс, който кристализира. Варирани са всички възможни параметри на кристализационния процес – температура, налягане, концентрация на циклодекстрина. Допълнително са използвани добавки с цел повлияване на процеса на зародишообразуване на комплекса, на скоростта на сумарна кристализация и на големината на формираните кристали. Така избраната методика позволява количествено определяне на разпределението на кристалитите по размер и на скоростта на кристален растеж. За тази цел са използвани микроскопски методи (оптична и сканираща електронна

микроскопия) и рентгенова дифракция. Определянето на количеството на включените в циклодекстрините газове е извършено по няколко методики – основно по термогравиметричен път, но също така и чрез т. нар. „пенен метод“, който се основава на измерване на обема на образуваната пяна при разтваряне на комплекса в присъствие на ПАВ. Най-значимите резултати и приноси в тази част на дисертационното изследване могат да се обобщат както следва:

- Получени са комплекси на включване на основата на α -, β - и γ -CD с внедряване на CO_2 , N_2 и N_2O и е изследвано влиянието на условията на синтез (концентрация на циклодекстрин, налягане на газа, температура) върху размера на образуваните клатратни кристали и количеството сорбиран газ.
- Изучена е кинетиката на кристален растеж и разпределението на частиците по размер при различни условия на синтез на част от получените клатрати.

Във втората част на дисертационната работа вниманието е насочено към комплекси на β -CD с ибупрофен. Тук основната идея е да се сравни ефективността на включване на ибупрофен в β -CD при използването на различни известни методики и на модифициран от докторанта метод, основаващ се на механично смилане в присъствието на определени количества разтворител ($\text{H}_2\text{O}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}=1:1$). И в това изследване са използвани подходящи експериментални техники са характеризирани морфологията и микроструктурата на комплексите. Формирането на комплексите е доказано също и с ИЧ и ЯМР спектроскопия. Приложен е и оригинален подход за определяне на ефективността на комплексообразуване с помощта на диференциална сканираща калориметрия. Проведено е също 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.

Най-кратко приносите от тази част на дисертационното изследване могат да се опишат като: приложен е модифициран метод на високоенергетично топково смилане с използване на разтворител за формиране на комплекси на включване на β -CD с ибупрофен и е доказано, че отношението β -CD:ибупрофен е 1:1, при което е установено, че седем молекули вода от кухината на циклодекстрина се изместват от една молекула ибупрофен. Последният резултат е особено интересен и важен, тъй като и досега липсват надеждни експериментални доказателства за разпределението на водните молекули разполагащи се в кухината и в междумолекулното пространство на циклодекстрина.

Важен показател за стойността на получените резултати в дисертационния труд са публикациите в реномирани специализирани международни списания – *Journal of Agricultural and Food Chemistry*

($IF=2.857$), *Journal of Drug delivery science and Technology* ($IF=0.62$). Забелязани са вече 5 цитирания от чужди автори. Части от дисертационния труд са представени на 8 международни и национални научни форуми.

Докторантът е бил мой студент и дипломант в магистърската програма “Функционални материали”. Като преподавател и научен ръководител на Силияна Перева имам всички основания да я определя като много старателен и перспективен млад изследовател с вече нарупан опит в синтеза и характеризирането на микроструктурата и свойствата на нови материали. По време на изработването на дисертационния труд Перева разви както експериментални, така и изчислителни умения и способност да анализира критично постигнатите резултати от колектива и от други автори.

В заключение смятам, че представеният дисертационен труд притежава всички необходими качества и дисертантът заслужава присъждането на образователната и научна степен “доктор”.

06.04.2017 г.

проф. дхн Тони Г. Спасов