

# **СТАНОВИЩЕ**

**на дисертационен труд**

**за присъждане на образователната и научна степен „доктор”**

**на Стилияна Михайлова Перева**

**на тема**

**КОМПЛЕКСИ НА ВКЛЮЧВАНЕ НА ОСНОВАТА НА ЦИКЛОДЕКСТРИНИ**

**от доц. д-р Нели Стоянова Косева, Институт по полимери, БАН**

Представеният дисертационен труд е в изключително интересна и актуална област на химията – комплекси на включване. Област, която предлага възможности за теоретично-фундаментални изследвания, както и такива с приложна насоченост. Образователната и теоретична подготовка на г-ца Стилияна Перева, бакалавър със специалност „Компютърна химия“ и магистър със специалност „Материалознание“, ѝ позволява успешно да приложи придобитите познания за разработване на темата на дисертацията и успешно постигане на поставената цел, а именно получаване на комплекси на циклодекстрини с газови молекули и лекарствено вещество, изследване на тяхната стабилност и капацитет да съхраняват молекулата „гост“.

Литературният преглед по темата е обстоен, представящ информация и експериментални резултати, отнасящи се до структурата и свойствата на циклодекстрините, различни видове комплекси на включване, ( $\pm$ )2-(4-изобутилфенил)пропионова киселина (ибупрофен) като лекарствено вещество. Представени са данни за важната роля, която играят комплексите на включване в хранително-вкусовата промишленост за запазване и защита на ароматични и други хранителни компоненти по време на технологична обработка или съхранение на храните. Разгледано е също приложението на комплексите на основата на циклодекстрини за подобряване водоразтворимостта и бионаличността на лекарствени вещества. Отделна част от литературния обзор е отделена на теоретичните изчисления, свързани със свойствата и приложението на циклодекстрините. В списъка с литературата докторантката е посочила 64 източника, върху които е изгадила литературната справка, но според мен в списъка липсват около 10 източника, които са дискутирани в частта, посветена на теоретичните изследвания на циклодекстрините и техни комплекси на включвания. Обобщение и изводи от литературната справка докторантката е предпочела да направи

след всяка обособена част от обзора – необходими отправни точки при определяне на целта и задачите, и разработване на дисертационния труд.

Първата група експерименти, която е свързана с решаване на първата задача от изследването, е посветена на получаването на комплекси на включване циклодекстрин-газ, осъществени при вариране на различни параметри: вида на газа ( $N_2$ ,  $N_2O$ , и  $CO_2$ ), налягане, температура, концентрация и вид на циклодекстрина в разтвора, добавяне на малтодекстрин, третиране с ултразвук.

Основни методи, използвани за охарактеризиране на получените клатрати са рентгеноструктурния анализ и сканиращата електронна микроскопия (SEM). От микрографиите са определени формата, размера и разпределението по размер на образуваните клатрати. Установено е, че повишаването на налягането и понижаването на температурата влияят върху добива и размера на клатратите, като оптималните условия са: налягане 40 атм и температура 5 °C. Количеството включен газ е определено с термогравиметричен анализ и по пенен метод. Определени са важни характеристики на комплексите циклодекстрин-газ: скорост на кристален растеж на клатратите, количество включен газ (мл)/ циклодекстрин (г); термична стабилност на комплексите.

Следващата част от дисертационното изследване е фокусирано върху синтеза на комплекса  $\beta$ -циклодекстрин-ибупрофен. Сравнени са резултатите от трите използвани метода за получаване на комплексите: омесване, твърда дисперсия и механохимично смилане. Последните два метода са модифицирани и приложени в различни варианти, за да се постигне пълно комплексобразуване. Комплексите са охарактеризирани със SEM и рентгеноструктурен анализ, ТГА и ДСК, ИЧ и ЯМР спектроскопия. Освен състава на комплекса, в дисертацията са определени и други важни характеристики и зависимости. Установено е, че ибупрофена измества 7 молекули вода от кухината на циклодекстрина и позициите на хидроксилните групи, с които си взаимодейства лекарствената молекула.

Докторантката разширява изследването с квантово-химични изчисления за комплексите на включване  $\beta$ -циклодекстрин-ибупрофен, като прилага теорията на функционала на плътността. Направена е оптимизация на структурата на комплекса, като е пресметнато, че най-изгодна е тази с (R)-(-) енантиомера, с изцяло акомодирано ядро в кухината на циклодекстрина, чиито хидроксилни групи са насочени навън.

И за двете изследвани системи – комплекси на циклодекстрин с газове или лекарствена молекула, значителна част от получените резултати имат оригинален характер и съответно допринасят за разширяване на познанието в областта. Принос е обстояното изследване на влиянието на различни експериментални фактори върху добива

и свойствата на клатратите циклодекстрин-газ, получените кинетични зависимости на тяхната кристализацията. Намерени са методи за високо ефективно включване на ибупрофен в  $\beta$ -циклодекстрин. Резултатите от квантово-химичните пресмятания корелират с експериментални данни. Бих добавила също към достоинства на дисертацията съчетанието на теоретично-фундаментални изследвания с такива, които имат ясна приложна насоченост, което се изразява както в подбора на изследваните системи, така и в стремежа да се оптимизират методите за синтез, да се извлече максимална информация от експерименталните данни.

Бих искала да отправя някои препоръки към докторантката. Част от тях засягат оформлението на фигурите и пълнотата на подфигурните текстове, например Фигури 16, 19, 22. Фигура 49 представя  $^1\text{H}$  ЯМР спектри на  $\beta$ -циклодекстрин, ибупрофен и техни комплекси, като е направено отнасяне на сигналите на H-атоми за циклодекстрина и лекарствената молекула. Но структурните формули и схемата, на която са номерирани съответните H-атоми е включена към Фигура 50. Фигура 37 би трябвало да се включи в обзорната част, а Таблица 11 не съдържа данни за клатратите с  $\text{CO}_2$ . Обсъждането на резултатите от експериментите върху клатратите завършва с обобщение на какво е направено (стр. 61), а не на самите резултати. Анализът би могъл да завърши със сравнение на получените данни и зависимости за различните комплекси, като по този начин биха се обобщили и открили най-важните резултати.

#### *Заклучение:*

Представеният дисертационен труд представлява актуално изследване върху комплекси на включване, които биха намерили практическо приложение. Поставените цел и специфични задачи са изпълнени, като са използвани разнообразни техники и методи, както експериментални (синтетични и аналитични), така и квантово-химични. Тълкуването и обобщаването на получените резултати, ми дават основание да оценя представения труд като дисертабилен. Резултатите са включени в две публикации в списания с импакт фактор, както и представени чрез едно постерно и 8 устни съобщения на научни форуми. Забелязани са 3 цитата. Всичко казано ми дава основание да дам положителна оценка за дисертационния труд.

10.04.2017 г.

Доц. д-р Нели Косева