

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Осельской Виктории Юрьевны «Соотношения «структура-свойство» для активирующей и конкурирующей роли воды в клатратообразовании нативных циклодекстринов» по специальности 1.4.4. - Физическая химия, на соискание ученой степени кандидата химических наук

Диссертационная работа Осельской Виктории Юрьевны посвящена изучению систем «гость-хозяин» на примере альфа- и гамма-циклодекстринов по отношению к воде и летучим органическим соединениям различного строения, а также исследованию влияния активирующей и конкурирующей роли воды на рецепторные свойства этих циклодекстринов. Циклодекстрины – циклические олигосахариды, используемые в фармацевтической, пищевой промышленности, в производстве косметических средств для инкапсуляции веществ, малорастворимых в воде или склонных к окислению на воздухе, с целью повышения их растворимости и/или стабильности при хранении. При этом для инкапсуляции гидрофобных соединений, например, лекарственных веществ, часто используют воду, влияние которой на рецепторные свойства циклодекстринов в твердой фазе малоизучено. В связи с этим, цель диссертационной работы, заключающаяся в установлении соотношений «структура-свойство» для активирующей и конкурирующей роли воды в связывании органических веществ твердыми нативными циклодекстринами является **актуальной**.

Диссертация изложена на 183 страницах, содержит 39 рисунков и 22 таблицы, список литературы включает 154 наименования, состоит из введения, трех глав, заключения, списка сокращений, списка литературы и приложения. В литературном обзоре обсуждается современное состояние исследований в области изучения структуры и термодинамики образования гидратов циклодекстринов, влияния гидратации на рецепторные свойства твердых циклодекстринов и активации этих свойств органическими соединениями. В экспериментальной части подробно описаны изученные

объекты и применяемые методы исследования, включая статический парофазный газохроматографический анализ, совмещенный метод ТГ/ДСК/МС, порошковую рентгеновскую дифрактометрию и ИК-спектроскопию. Третья глава посвящена обсуждению результатов работы.

Автором впервые проведено комплексное исследование рецепторных свойств безводных альфа- и гамма-циклодекстринов и их гидратов с разной степенью и историей гидратации по отношению к летучим органическим веществам. Показано, что в этих системах вода может играть как активирующую, так и конкурирующую роль, влияя на сродство и сорбционную емкость циклодекстринов. Влияние воды варьируется в зависимости от ее количества в гидратах альфа- и гамма-циклодекстринов, а также в зависимости от истории гидратации альфа-циклодекстрина. Недостаточная гидратация циклодекстринов может приводить к их неспособности связывать гидрофобные вещества с относительно крупными молекулами, в то время как избыточная гидратация может приводить к конкуренции с более гидрофильными «гостями». Продемонстрировано, что рецепторная емкость промежуточных гидратов альфа-циклодекстрина зависит от способа их получения и кристаллической упаковки.

Помимо роли воды в твердофазном связывании циклодекстринами, в диссертационной работе изучено влияние на этот процесс третьего органического компонента. Показано, что органические «уходящие гости» в ряде случаев могут активировать включение других органических «гостей» лучше воды.

Обнаруженные в диссертационной работе особенности влияния воды на рецепторные свойства твердых циклодекстринов были проверены для твердофазной инкапсуляции малорастворимого лекарственного вещества индометацина. Впервые было показано, что вода в таком процессе может выполнять не только активирующую, но и конкурирующую роль.

Полученные результаты диссертационной работы о двойственной роли воды при твердофазном связывании органических веществ циклодекстринами являются **новыми**.

**Практическая значимость** диссертационной работы заключается в том, что полученные результаты могут быть полезными при оптимизации условий технологических процессов инкапсуляции биологически активных веществ, пищевых и косметических добавок циклодекстринами. **Теоретическая значимость** работы состоит в установлении закономерностей в соотношении между активирующей и конкурирующей роли воды в инкапсуляции органических веществ твердыми нативными циклодекстринами, а также в обнаружении влияния истории гидратации на рецепторные свойства альфа-циклодекстрина. **Достоверность** полученных данных достигается за счет использования современных физических и физико-химических методов исследования, результаты которых согласуются между собой.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Материалы диссертационной работы изложены в 4 статьях и тезисах пяти докладов на международных и всероссийских конференциях. Статьи опубликованы в журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus. Статьи и тезисы докладов содержат основные выводы диссертации.

Диссертационная работа производит положительное впечатление. По диссертации имеется ряд вопросов и замечаний:

1. При исследовании активирующей роли органических веществ в процессе твердофазного замещения для альфа-циклодекстрина в качестве уходящих «гостей» используется более широкий ряд летучих органических соединений, чем для гамма-циклодекстрина, для которого исследовано всего два таких уходящих «гостя». При

этом причины различий в выборе «гостей» для разных циклодекстринов не поясняются.

2. В тексте работы встречаются понятия «высокоэнергетической» и «низкоэнергетической» воды, но не указано, по каким критериям вода относится к тому или иному типу.
3. В чем причина низкой растворимости бета-циклодекстрина, при том, что у альфа- и гамма-циклодекстрина она достаточно высокая?
4. По какой причине внутренняя полость бета-циклодекстрина является более гидрофобной?
5. На странице 31 диссертации говорится, что «При добавлении воды или водно-органического растворителя ЦД и/или «гость» частично или полностью растворяются». Каким образом готовят соединение включения в том случае, если образуется гелеобразная структура?
6. На странице 43 диссертации говорится, что «Гидрофобные хлороформ, бензол и н-гексан не замещают ТГФ», хотя из таблицы 8 видно, что хлороформ частично замещает ТГФ. Чем Вы можете это объяснить?
7. На странице 60 диссертации говорится, что «...изотермы сорбции этанола, ацетонитрила и ацетона на  $\gamma$ -ЦД имеют две ступени», но на рисунке 22 этого не видно. Чем Вы можете это объяснить?
8. На странице 69 диссертации в таблице 15 в качестве исходного «хозяина» используется тетрагидрат Б, но в полученном клатрате с нитрометаном и 1-пропанолом уже присутствует 5 молекул воды. Чем Вы можете это объяснить, откуда взялась «лишняя» вода?
9. На странице 74 диссертации говорится, что «...упаковка в большинстве случаев существенно не меняется», но на рисунке 28

видно, что пик при  $22^\circ$  для формы I и для дихлорметана сдвигается в случае нитрометана в положение  $22.5^\circ$ . Чем Вы можете это объяснить?

10. На странице 75 диссертации используется слово «орторомбический», что является дословным переводом английского слова «orthorhombic». В русскоязычной литературе правильно использовать слово «ромбический».
11. Почему бензол не связывается насыщенным гидратом  $\gamma$ -ЦД, но связывается клатратом  $\gamma$ -ЦД·4,3EtOH? Возможно, здесь происходит водородное связывание?
12. Почему Вы в Ваших исследованиях использовали для инкапсулирования лекарственный препарат индометацин?
13. В Вашей работе Вы использовали гидратированные альфа- и гамма-циклодекстрины. Возможно ли было использовать в Вашей работе вместо них циклодекстрины, насыщенные другими растворителями, например, этанолом или дихлорметаном?

Указанные замечания не влияют на общую положительную оценку работы. По мнению оппонента, диссертационная работа Осельской Виктории Юрьевны «Соотношения «структура-свойство» для активирующей и конкурирующей роли воды в клатратообразовании нативных циклодекстринов» представляет собой актуальное, целостное, научно и практически значимое современное исследование, выполненное на профессиональном уровне. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-11, 13,14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а её автор, Осельская Виктория Юрьевна, заслуживает

присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности

1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент – кандидат химических наук (специальность 02.00.08 – Химия элементоорганических соединений), научный сотрудник лаборатории дифракционных методов исследования Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова - Обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» Алексей Борисович Добрынин, 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, aldo@iopc.ru, (843)2727573.

28.11.2022

А.Б. Добрынин