

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

Циклодекстрины представляют из себя макроциклы, содержащие в своём составе определённое количество глюкопиранозных звеньев. Циклодекстрины получили широкое применение в самых разных разделах химии, от средств доставки лекарств и добавок к пищевым продуктам и косметологическим средствам, до чувствительного к строению молекулы селектора для процессов молекулярного распознавания, селективного разделения и катализа. Преимуществами циклодекстринов является их сравнительная дешевизна и биосовместимость. При этом задачи прогнозирования селективности молекулярного распознавания остаются на сегодняшний день нерешёнными. Циклодекстрины могут формировать комплексы «гость-хозяин» двумя способами: с внешней стороны цикла, или с внутренней. Последние различаются как способностью к специфическим межмолекулярным взаимодействиям, так и стерическими затруднениями при образовании комплексов.

При использовании циклодекстринов в водных растворах неизбежна гидратация макроцикла, ввиду большого количества гидроксильных групп. Ввиду этого, молекулы воды могут препятствовать образованию соединений «гость-хозяин», особенно с слабополярными молекулами. Однако в водных растворах этот фактор является незначительным из-за доминирующего гидрофобного эффекта, который обеспечивает большие константы устойчивости комплексов ЦД с гидрофобными молекулами. При образовании клатратов ЦД без жидкой фазы гидрофобный эффект отсутствует. При этом вода может играть как «активирующую», так и «конкурирующую» роль при связывании органических «гостей». Поэтому выявление степени влияния гидратации на способности циклодекстрина к образованию соединений «гость-хозяин» представляется необходимым для оценки возможностей селективного связывания органических соединений, в том числе, и при их фармацевтическом применении. С этой точки зрения, **актуальности работы Осельской В.Ю. не вызывает сомнений.**

В работе выполнен большой объём экспериментальных исследований по определению изотерм сорбции ряда летучих органических соединений на α - и γ -циклодекстринах. В качестве тест-сорбатов автором были выбраны метанол, этанол, 1-пропанол, ацетон, ацетонитрил, нитрометан и пропионитрил. Рассчитаны энергии Гиббса клатратообразования для вышеуказанных сорбатов, а также для воды. С использованием порошковой рентгеновской дифракции установлено влияние образования клатратов на строение кристаллической решётки циклодекстринов.

В результате выполнения диссертационной работы, автору удалось установить ряд новых и представляющих интерес для физической химии закономерностей. Так, было обнаружено, что α - и γ -циклодекстрины становятся способны к образованию соединений «гость-хозяин» с рядом среднеполярных органических веществ при условии присутствия связанной воды. Показано, что причиной нулевой сорбции относительно слабополярных молекул на α -циклодекстрине служит конкурентная сорбция воды. Установлено принципиальное влияние истории гидратации α -циклодекстрина его упаковку и ёмкость. Также установлено, что вода является не единственным веществом, способным облегчать

образование соединений «гость-хозяин» между циклодекстринами и летучими органическими веществами. Так, этиловый спирт оказался способен выполнять ту же функцию, что позволило впервые приготовить аморфный α -циклодекстрин без диспергирования. Конкурирующая роль воды была обнаружена при изучении связывания циклодекстринами индометацина – известного нестероидного противовоспалительного препарата, обладающего обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием.

Поэтому на основании вышесказанного можно сделать вывод **о высокой степени научной новизны** в диссертации Осельской В.Ю. Так, впервые получены изотермы гидратации α - и γ -циклодекстринов в диапазоне активности воды, позволяющим обнаружить порог связывания воды, соответствующий фазовому переходу безводного ЦД в гидрат. Показано наличие «ступеней» при связывании циклодекстринами воды и органических соединений, что говорит о различной степени связывания молекул «гостей». Интересным представляется эксперимент по изучению влияния истории гидратации на способность α -циклодекстрина связывать пары органических соединений. Автор установила, что полученный путём частичной гидратации безводного α -циклодекстрина тетрагидрат способен связывать заметно большее количество органического вещества, чем тетрагидрат такого же состава, но полученный путём дегидратации гексагидрата. Более того, история гидратации оказалась способной влиять на кинетику дегидратации тетрагидратов α -циклодекстрина. Автор связывает это с различной упаковкой кристаллов тетрагидратов. Данные явления являются нетривиальными, и требуют дальнейшего изучения в будущем. Также, установлено, что частичная гидратация α - и γ -циклодекстринов приводит к росту сорбционной активности, но снижению сорбционной ёмкости по отношению к ряду органических соединений.

Грамотно поставленный эксперимент, в том числе, с целями верификации сделанных выводов, позволяет уверенно говорить **о высокой степени достоверности сделанных научных выводов**. Так, обнаруженное автором явление конкурентного клатратообразования с циклодекстринами между водой и органическими соединениями было обосновано путём постановки идентичного эксперимента в присутствии молекулярного сита. Было установлено, что присутствие водоотнимающего агента привело к росту сорбционной ёмкости α -циклодекстрина по отношению к органическим соединениям, что подтверждает влияние сорбции воды на клатратообразование циклодекстринов с органическими веществами. Наличие связывания индометацина с циклодекстринами достоверно установлено методом ДСК.

Практическая значимость работы связана с применением циклодекстринов для инкапсуляции лекарственных средств и биологически активных соединений. Полученные данные также позволяют оценить количество вещества, которое может быть инкапсулировано.

Высокая значимость полученных в диссертации Осельской В.Ю. результатов для современной науки связана, по мнению оппонента, с двумя обнаруженными в диссертации явлениями: зависимостью способности связывать органические вещества от истории гидрата циклодекстрина, а также возможностям использования иных кроме воды соединений для повышения сорбционной активности. Первое явление открывает перед специалистами необходимость учитывать новый фактор при описании процессов связывания органических соединений циклодекстринами, а также требует теоретического обоснования. Второе расширяет возможности при создании технологий связывания органических соединений циклодекстринами.

Диссертация построена по классической структуре, и состоит из введения, трёх глав, заключения, списка сокращений, списка литературы, а также приложений. Работа изложена на 183 листах машинописного текста, что довольно солидно для кандидатских диссертаций и иллюстрирует значительный объём проделанной работы. Диссертация содержит 22 таблицы и 39 рисунков, список литературы состоит из 154 наименований.

Литературный обзор имеет три подраздела и посвящён подробному описанию нынешнего положения дел в изучении активации клатратообразования циклодекстринов с органическими веществами как с помощью гидратации, так и с помощью связывания с органическими соединениями. Также описана конкурирующая роль воды в некоторых случаях клатратообразования. В экспериментальной части дано подробное описание объектов и способов исследования, включая такие современные методы как XRD, ИК-спектроскопию, ДСК и другие. Глава 3 посвящена обсуждению результатов. В ней описаны полученные автором экспериментальные данные, характеризующие активирующую и конкурирующую роль воды при образовании соединений «гость-хозяин» между рядом органических соединений и циклодекстринами. Отдельный подраздел посвящён влиянию как степени, так и истории гидратации на способность α -циклодекстрина к связыванию органических соединений. Также, автор изучает возможности активационного действия не только воды, но и ряда органических соединений (этанол, 2-пропанол, ацетонитрил и дихлорметан). Завершается глава разделом, посвящённым практическому применению фундаментальных работ автора – изучению особенностей инкапсуляции лекарственного средства индометацина гидратированными циклодекстринами.

По материалам диссертации имеется 9 публикаций, из них 4 статьи в ведущих журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus. Из 4 статей две опубликованы в профильных физикохимических высокорейтинговых журналах Physical Chemistry Chemical Physics (Q1) и Journal of Thermal Analysis and Calorimetry (Q2). Две другие статьи опубликованы в имеющих большой тематический охват RSC Advances (Q2) и Журнале общей химии (Q4), в которые, однако, публикуются в том числе и работы по физической химии. Поэтому все 4 публикации могут быть признаны соответствующими специальности, по которой защищается кандидатская диссертация. Основные выводы диссертации в опубликованных статьях изложены. Количество и качество опубликованного в рецензируемых изданиях материала полностью соответствует кандидатской степени по химическим наукам.

Общее впечатление от работы – положительное. По диссертации имеется ряд вопросов и замечаний:

1. По завершении литературного обзора на стр. 45 не хватает постановки проблематики. Из литературного обзора складывается впечатление, что в изучаемой области основные задачи решены. Также в процессе литературного обзора автор диссертации слишком редко критикует другие работы, недостаточно указывает на «белые пятна» в исследованиях влияния связанной воды на образование комплексов «гость-хозяин».
2. В п. 2.1. диссертации автор описывает алгоритм очистки порошков циклодекстринов от связанных летучих органических соединений, однако пишет, что присутствовала потеря 1% массы циклодекстринов вследствие испарения воды. Возникает два вопроса: есть ли данные о том, что летучие органические соединения могут заметно связываться с циклодекстринами при комнатной

температуре, и чем подтверждено, что потеря 1% массы циклодекстрина вызвана именно уходом воды?

3. В п. 2.4. описывается использование парофазного газохроматографического анализа, но не приводятся его условия.
4. Полезно было бы добавить обсуждение закономерностей взаимного расположения изотерм сорбции органических соединений. Так, на рис. 21б диссертации изотерма сорбции этанола лежит заметно ниже, чем у метанола, в то время как обычно наблюдается обратная закономерность.
5. Автор обнаружил, что история гидратации оказывает влияние на свойства промежуточного гидрата только для α -циклодекстрина. В случае γ -циклодекстрина влияния не обнаружено. Однако не объясняется, с чем это связано.
6. В п. 3.3. при изучении активирующей способности органических соединений было бы полезно измерить изотермы адсорбции органических соединений в присутствии активирующих «гостей». В условиях газохроматографического контроля это сделать возможно.

Указанные замечания не являются существенными и не влияют на общую позитивную 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 глубокое, целостное, законченное, современное научное исследование, выполненное на высоком методическом 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:

профессор кафедры аналитической химии,
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Уфимский университет науки и технологий»
450076, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32;
Тел (347) 272-63-70;
rector@uust.ru; <https://uust.ru/>,
доктор химических наук
по специальности 02.00.04. – Физическая химия
доцент

Гуськов Владимир Юрьевич

15 ноября 2022 года