

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Химия циклодекстринов имеет историю более 100 лет, и несмотря на то, что на сегодняшний день они могут быть обнаружены по крайней мере в 35 фармацевтических продуктах, циклодекстрины (ЦД) по-прежнему считаются новыми фармацевтическими вспомогательными веществами. Биосовместимость, уникальная способность образовывать комплексы включения, высокая функционализирующая способность циклодекстринов и их производных делают их особенно привлекательными для разработки новых функциональных материалов для биомедицинских приложений.

Циклодекстрины представляют собой циклические олигомеры глюкозы, способные образовывать водорастворимые комплексы включения как с небольшими молекулами, так и частями больших соединений, таких как олигопептиды, ДНК, протеины. Кристаллические комплексы циклодекстринов представляют интерес для научных исследований, так как в отличие от



классических клатратов существуют в водном растворе и могут быть использованы для изучения гидрофобных взаимодействий, столь важных в биологических системах, а их функционализированные производные представляют собой полезные модели ферментов. Данные биосовместимые, циклические олигосахариды не вызывают иммунного отклика и обладают низкой токсичностью у животных и человека. В связи с этим циклодекстрины все более активно находят применение в фармацевтике, в том числе для повышения стабильности биоактивных соединений, улучшения биодоступности лекарственных средств, а также возможности перевода жидких и масляных сред в кристаллические. Разработка данных практических приложений требует установления фундаментальных физико-химических закономерностей «структура-свойства» и понимания этапов механизма образования комплексов включения.

Диссертационная работа Осельской В.Ю. посвящена решению **актуальной задачи** – выявлению закономерностей «структура-свойства» в процессе образования комплексов включения ряда органических соединений с твердыми циклодекстринами, в частности пониманию роли гидратации в связывании органических веществ циклодекстринами, изменению их кристаллической структуры, установлению возможности управления рецепторными свойствами.

В работе впервые обнаружен эффект исключения «гостя», а именно уменьшение содержания «гостя» в клатрате с циклодекстринами с увеличением размера молекулы «гостя», для воды, монофункциональных алифатических соединений, полихлорметанов, гексана, циклогексана.

Установлено, что увеличение степени гидратации α - и γ циклодекстринов повышает сродство к летучим органическим соединениям, но уменьшает сорбционную емкость циклодекстринов. При этом гидратация циклодекстринов активизирует связывание «гостей» со средней гидрофобностью, которые не связываются безводными α - и γ -циклодекстринами.

Впервые обнаружено, что история гидратации α -циклодекстрина существенно влияет на его упаковку и рецепторную емкость по отношению к органическим «гостям».

Установлено, что этанол может применяться в качестве активирующего агента при связывании органических «гостей» α - и γ - циклодекстринами. Применение этанола впервые позволило приготовить аморфный α -циклодекстрин без диспергирования.

Все вышесказанное определяет **научную новизну** диссертационной работы Осельской В.Ю.

Практическая значимость работы определяется разработкой способов управления процессом связывания органических соединений циклодекстринами, что может быть полезным при разработке технологий инкапсуляции лекарственных препаратов.

Текст диссертации изложен на 183 страницах, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения, включает 22 таблицы и 39 рисунков. **Введение** содержит общую характеристику работы, ее соответствие квалификационным требованиям, касающимся актуальности исследования, новизне, теоретической и практической значимости. Во введении отмечены цели и задачи исследования, методы и методологии, использованные в работе, и сформулированы положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой литературный обзор, в котором обобщены и проанализированы литературные данные о структурных особенностях и термодинамике образования гидратов циклодекстринов, способах получения клатратов циклодекстринов с органическими соединениями. Рассмотрены способы активации рецепторных свойств безводных циклодекстринов. Анализ литературных данных позволил обоснованно выбрать объекты исследования, сформулировать цель и основные задачи исследования. В списке использованной литературы, включающем 154 источника, представлены зарубежные и отечественные публикации последних 20 лет.

Во второй главе экспериментальной части, даны характеристики объектов исследования, методики приготовления клатратов и гидратов циклодекстринов. Описаны физико-химические методы, применяемые в работе.

Третья глава посвящена обсуждению результатов исследования. Диссертационная работа Осельской В.Ю. логически выстроена от исследования способности образовывать комплексы включения α - и γ - циклодекстринами с летучими органическими соединениями в зависимости от размера «гостя» в отсутствие воды в системах «парообразный гость - твердый хозяин», далее к оценке влияния степени гидратации на рецепторные свойства α - и γ - циклодекстринов и путей их активации. И в завершении изучено твердофазное связывание нелетучего лекарственного вещества индометацина нативными α -, β - и γ - циклодекстринами.

По данным совмещенного метода ТГ/ДСК/МС изучен эффект исключения «гостя» по объему для системы циклодекстрин-«гость». Определены составы и

параметры термостабильности гидратов ЦД и клатратов с 17 органическими соединениями различного строения. Впервые получены изотермы гидратации α - и γ -ЦД в широком диапазоне активности воды. Установлено, что гидратация γ -ЦД приводит к значительному снижению рецепторной емкости для более гидрофильных «гостей» - спирты, нитрилы, ацетон в диапазоне активности $P/P_0 > 0,2$. При более низкой активности «гостя» $P/P_0 < 0,2$ гидратация γ -ЦД активизирует сорбцию. Гидратация γ -ЦД приводит к активации связывания 1-пропанола, дихлорметана и хлороформа во всем интервале их активности. При этом изотермы сорбции этих «гостей» гексагидратом γ -ЦД имеют явно выраженный порог связывания по активности «гостя», в отличие от изотерм для более гидрофильных «гостей».

Установлена связь эффекта исключения «гостя» по объему для α - и γ -ЦД с изменениями типа их кристаллической упаковки при связывании летучих веществ с различным размером молекул. Показано, что сорбционные свойства промежуточных гидратов α -ЦД с различной историей гидратации при связывании органических «гостей» определяются разной кристаллической упаковкой тетрагидратов.

При исследовании влияния гидратации на твердофазное связывание лекарственного вещества индометацина нативными α -, β - и γ - циклодекстринами было установлено полное включение индометацина безводными α -, β - и γ -ЦД и гексагидратами γ -ЦД \cdot 6H₂O и α -ЦД \cdot 6H₂O. Показано, что большое содержание воды в гидратах ЦД обеспечивает ее конкуренцию с индометацином. Несвязанный индометацин наблюдался в диспергированных смесях с насыщенными гидратами β -ЦД \cdot 11,2H₂O и γ -ЦД \cdot 18,7H₂O. Показано, что конкуренция воды с индометацином определяется энергией Гиббса гидратации циклодекстрина.

Таким образом, проведенные исследования развивают современные представления о физической химии нативных α -, β - и γ - циклодекстринов, что имеет существенное значение при создании новых биосовместимых лекарственных форм.

По диссертационной работе Осельской В.Ю. имеются следующие замечания:

1. Литературный обзор следовало бы дополнить современными данными в изучаемой области. За последние 5 лет представлено 9 публикаций, часть которых работы автора.

2. В диссертации в экспериментальной части не приведены структурные формулы изучаемых циклодекстринов, отсутствует список органических соединений, используемых в качестве «гостей».
3. По оформлению работы: таблицы и рисунки должны быть в тексте при первом упоминании. В работе неоднократно упоминание Таблиц и их положение разнятся в 5 страниц, что затрудняет чтение.
4. Присутствие 7 ссылок в одном цитировании (с.15) не соответствует общепринятым стандартам.
5. Таблица 2, стр.19. Насколько важна и уместна точность определения количества H_2O до второго знака (9,35)?
6. Было бы полезно получить параметры кристаллических упаковок при оценке дифрактограмм.
7. На стр. 77-78 обсуждаются данные по определению энергии активации дегидратации в рамках нескольких методов (метод Фридмана, метод Озавы-Флинна-Уолла и «Лучшая модель расчета»). Хотелось бы более подробного уточнения в различиях и особенностях, используемых методов и моделей аппроксимации.
8. Приложение на 60 страниц перегружено данными.

Приведенные замечания не влияют на положительную оценку полученных результатов и выводов.

В целом работа выполнена на высоком научном уровне, полученные результаты обоснованы, материалы исследований представлены полно. Сформулированные в диссертации особенности взаимодействия циклодекстринов с органическими соединениями открывают возможность направленного создания новых лекарственных форм.

Диссертант при выполнении работы использовал современные взаимодополняющие методы исследования, что в сочетании с высоким уровнем обсуждения полученных результатов, сопоставления с известными литературными данными не оставляет сомнений в их **достоверности**, а также **обоснованности сделанных на их основе научных положений и выводов**.

Основные положения диссертации изложены в 4 статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах цитирования, 5 тезисах докладов на международных и всероссийских конференциях.

Автореферат по содержанию соответствует диссертации и отражает основные положения и выводы.

Результаты представленной диссертационной работы в совокупности и по отдельным разделам могут быть использованы в научных исследованиях, проводимых в Казанском национальном исследовательском технологическом университете, Институте химии растворов им. Г.А. Крестова РАН (г. Иваново), Институте органической и физической химии им. Е.А. Арбузова (г. Казань), Институте проблем химической физики РАН (г. Черноголовка), Институте химии и химической технологии Сибирского отделения РАН (г. Красноярск), Московском государственном университете им. М. В. Ломоносова, Московском технологическом университете, Санкт-Петербургском государственном университете и других учреждениях, развивающих научные исследования в области изучения свойств природных макроциклических олигосахаридов.

Представленная диссертация, согласно паспорту специальности «Физическая химия», отвечает области исследования п. «1. Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик»; в части п. «3. Определение термодинамических характеристик процессов на поверхности, установление закономерностей адсорбции на границе раздела фаз и формирования активных центров на таких поверхностях».

Оценивая диссертационную работу Осельской В.Ю. «Соотношения «структура-свойство» для активирующей и конкурирующей роли воды в клатратообразовании нативных циклодекстринов», считаем, что она обладает актуальностью, научной новизной, практической значимостью, обоснованностью выводов и достоверностью полученных результатов, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в ред. от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи установления роли гидратации в структурном состоянии твердых циклодекстринов в процессах образования комплексов включения с органическими соединениями, что имеет существенное значение для развития физико-химии природных макроциклических олигосахаридов. Ее автор – Осельская Виктория Юрьевна – заслуживает

присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Диссертационная работа Осельской В.Ю. и отзыв обсуждены на заседании кафедры физической и коллоидной химии ФГБОУ ВО "Казанский национальный исследовательский технологический университет" 17.10.2022, Протокол № 4.

Селиванова Наталья Михайловна, доктор химических наук (специальность 02.00.04 – физическая химия), доцент (специальность 02.00.04 – физическая химия), профессор кафедры физической и коллоидной химии. E-mail: natsel@mail.ru; тел.: 8 432314278.

Я, Селиванова Наталья Михайловна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного