

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Диссертация Осельской Виктории Юрьевны «Соотношения «структура-свойство» для активирующей и конкурирующей роли воды в клатратообразовании нативных циклодекстринов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия выполнена на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО КФУ).

Осельская Виктория Юрьевна в 2018 году окончила Казанский (Приволжский) федеральный университет по специальности «Физико-химические методы исследования в химии». С 2018 по 2022 Осельская В.Ю. обучалась в очной аспирантуре ФГАОУ ВО КФУ по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки. В период с 2020 по 2022 год работала в должности лаборанта-исследователя в лаборатории физико-химических исследований, с 2022 по н/в работает в должности инженера-проектировщика научно-исследовательской лаборатории «Новые методы обработки и анализа материалов для медицины в условиях сверхбыстрого нагрева и охлаждения» Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор кафедры физической химии Химического института им. А. М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ Горбачук Валерий Виленович.

Диссертационная работа обсуждалась на расширенном заседании кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ 21 июня 2022 года (протокол № 15). На заседании присутствовали 21 чел., из них 6 докторов, 12 кандидатов химических наук.

При обсуждении диссертации соискателю были заданы следующие вопросы:

д.х.н., профессор, директор Химического института Зиганшин М. А.:

1. С чем связан наклон сигмоидального участка на изотерме сорбции, соответствующего фазовому переходу?
2. Какова стабильность соединения включения циклодекстрина с индометацином в присутствии паров воды?

к.х.н., доцент, с.н.с. Герасимов А. В.:

1. Почему $T_{\max}$ (температуру максимальной скорости ухода «гостя») определяли по пику ухода «гостя» на масс-спектрометрической кривой, а не по DTG-кривой (первой производной термогравиметрической кривой), если сигнал масс-спектрометра запаздывает относительно сигнала термовесов?
2. Почему содержание несвязанного индометацина не определяли с помощью УФ-спектроскопии раствора в этаноле его соединения включения с циклодекстрином?
3. Почему для приготовления веществ в аморфном состоянии не использовался криосинтез?
4. По какому механизму вода конкурирует с индометацином: за место связывания (блокирование) или за счет других факторов?

д.х.н., доцент, в.н.с. Седов И. А.:

1. Почему для исследований связывания был выбран индометацин?
2. Какая новизна исследования?

д.х.н., профессор Верещагина Я. А.:

1. Почему между α -циклодекстрином и γ -циклодекстрином есть разница с точки зрения влияния истории гидратации на их сорбционные свойства?
2. В чем заключается смысл словосочетания «структура-свойство» в названии диссертации?

к.х.н., ст. преп. Корнилов Д. А.:

Какова ошибка определения энергии Гиббса клатратообразования?

к.х.н., доцент, с.н.с. Новиков В. Б.:

1. Что такое холодная кристаллизация?
2. Зависит ли ее температура от скорости нагрева образцов?
3. Как было определено, что аморфный индометацин полностью кристаллизовался при нагревании?

к.х.н., доцент, с.н.с. Сироткин В. А.:

1. Какой раствор использовался для получения гидрата циклодекстрина в точке $P/P_0=1$?

На поставленные вопросы соискатель дал исчерпывающие ответы.

С рецензией на работу выступил к.х.н., доцент Нагриманов Р. Н.:

Рецензия положительная.

Диссертационная работа Осельской В.Ю. посвящена исследованию **актуальной** проблемы современной физической химии: поиску соотношений «структура-свойство» для активирующей и конкурирующей роли воды в связывании органических веществ твердыми нативными циклодекстринами. Это исследование представляет интерес в связи с многочисленными применениями циклодекстринов в фармацевтической, косметической, текстильной и пищевой промышленности.

Результаты работы отличаются **новизной**: выявлен эффект исключения «гостя» по объему для безводных α - и γ -циклодекстринов; установлено, что гидратация α - и γ -циклодекстринов увеличивает их сродство к летучим органическим веществам, но уменьшает сорбционную емкость ЦД; впервые на примере α -циклодекстрина обнаружено влияние истории гидратации на кристаллическую упаковку и рецепторные свойства ЦД; для γ -ЦД установлено, что этанол обладает большим активирующим влиянием на рецепторные свойства, чем вода; применение этанола в качестве активирующего «гостя» впервые позволило приготовить аморфный α -циклодекстрин без диспергирования; обнаружена конкурирующая роль воды при твердофазном связывании индометацина β - и γ -циклодекстринами.

Результаты диссертационной работы обладают **практической значимостью**. Полученные данные об активирующей и конкурирующей роли воды в связывании органических веществ твердыми нативными циклодекстринами и о применении для этой цели летучих органических соединений вместо воды могут быть использованы при разработке технологических процессов производства продуктов инкапсуляции биологически активных веществ циклодекстринами.

Результаты диссертационной работы Осельской В.Ю. имеют **теоретическую значимость**: обнаруженные закономерности влияния воды на сродство и рецепторную емкость циклодекстринов по отношению к органическим «гостям», данные о возможности использовать органические соединения вместо воды в качестве активирующего агента, о роли истории гидратации существенно расширяют имеющиеся в литературе теоретические представления о движущих силах процесса инкапсуляции с участием ЦД.

Выводы диссертационной работы являются достоверными и обоснованными. Результаты получены с использованием современных экспериментальных методов.

По тексту диссертации имеются замечания:

1. В оглавление нужно удалить лишние элементы: «Таблица 1. Основные физические свойства циклодекстринов...».
2. Рекомендуются переформулировать цель работы. В настоящем виде она кажется недостижимой, поскольку «изучение соотношений» может продолжаться бесконечно.
3. Названия объектов исследования альфа-, бета- и гамма циклодекстринов нужно привести едином стиле, например согласно приведённой в списке сокращений форме. В настоящее время, в тексте приводятся разное использование, в том числе на английском языке. Это же касается выводов по работе.
4. Название Таблицы 4 не полностью отражает приведённые в ней данные. Следует дополнить название, а также реорганизовать с целью повышения читабельности.
5. На рисунках №9, 10, 11, 12, 13, 16, 22, 34 и 35 имеются подписи на английском языке. Кроме того, в подписях к рисункам должно быть дано описание для каждого типа приведенных экспериментальных точек, обозначенных разными символами.
6. В главе литературный обзор имеются некорректные ссылки на страницах: 33 - [Gorbachuk2004], 34 -[Abundo].
7. Используются некоторые сокращения, которые не были приведены при первом употреблении и отсутствуют в списке сокращений. Например: ТГФ на страницах 41-45. Кроме того, следует привести названия химических соединений к единому виду.
8. В главе экспериментальная часть рекомендуется добавить таблицу, в которой будет приведена информация об исходной и конечной чистоте реагентов, а также способах их очистки.
9. В таблицу 9 следует добавить информацию об приведённых ошибках.
10. На странице 69 следует уточнить какой солевой раствор использовался для приготовления гидрата ЦД.
11. В тексте диссертации 23 раза приведена ссылка на приложение без указания конкретной таблицы или рисунка. Это существенно затрудняет прочтение работы, поскольку в приложении приведено 156 рисунков и 12 таблиц. Кроме того, необходимо пронумеровать рисунки и таблицы в приложении отличным от основного теста образом.
12. Список литературы следует оформить согласно ГОСТу.

В целом автором проделана большая работа, в том числе и экспериментальная. Так, например автор указывает, что около 90% выполнено самостоятельно.

Диссертационная работа написана на 183 страницах, содержит введение, 3 главы с литературным обзором, экспериментальной частью и обсуждением результатов, заключение, списка использованных сокращений, 22 таблицы, 39

рисунков, список цитируемой литературы с 154 ссылками на литературные источники и публикации автора по теме диссертации, приложение с экспериментальными данными на 60 страницах.

Осельской В.Ю. опубликовано по теме диссертации 4 статьи в рецензируемых международных научных журналах с высоким рейтингом, индексируемых в WoS и Scopus. Работа апробирована на международных и российских научных конференциях.

Диссертация Осельской Виктории Юрьевны по своей актуальности, новизне, объему и достигнутым результатам отвечает требованиям, установленным в пп.9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, и является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная задача современной физической химии, имеющая практическое и теоретическое значение: обнаружены закономерности влияния воды на сродство и рецепторную емкость циклодекстринов по отношению к органическим «гостям». Диссертационная работа рекомендуется к представлению в диссертационный совет на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. физическая химия.

По результатам обсуждения диссертационной работы принято следующее **Заключение:**

Актуальность работы. Нативные циклодекстрины (ЦД) представляют собой важный класс макроциклических рецепторов с многочисленными применениями в фармацевтической, косметической, текстильной и пищевой промышленности. Важным этапом разработки соответствующих технологий является выбор подходящего циклодекстрина (ЦД), что требует знания соотношений «структура-свойство» для инкапсуляции органических веществ разной структуры различными ЦД, в первую очередь нативными. Основная связанная с этим проблема заключается в получении соединений включения (клатратов) и дальнейшем их использовании в твердом состоянии. Предпочтительными в этом отношении являются методы приготовления, где циклодекстрин в процессе включения «гостя» остается твердым. Такие методы имеют преимущества: большие выходы, более короткое время обработки, меньшее применение воды или других конкурирующих растворителей, более легкое удаление растворителя.

В процессах инкапсуляции органических веществ циклодекстринами важную роль играет гидратация, обеспечивая успешное приготовление, хранение и практическое применение клатратов ЦД. Гидратация является ключевым фактором в различных методах получения твердых соединений включения (комплексов, клатратов) с ЦД в твердой форме и жидкими или парообразными органическими веществами. Воду используют для активации связывания «гостя», добавляя ее в жидком виде для частичного или полного растворения компонентов смеси или в

составе гидратов ЦД. При этом возникает вопрос, имеет ли место только активация включения «гостя» добавленной водой или также возникает конкуренция между водой и «гостем» за включение в кристаллическую матрицу ЦД. Изучение этой проблемы может помочь рационализировать известные способы инкапсуляции биологически активных веществ циклодекстринами.

Новизна полученных результатов. Выявлен эффект исключения «гостя» по объему для безводных α - и γ -циклодекстринов. Установлено, что гидратация α - и γ -циклодекстринов увеличивает их сродство к летучим органическим веществам, но уменьшает сорбционную емкость ЦД. Впервые на примере α -циклодекстрина обнаружено влияние истории гидратации на кристаллическую упаковку и рецепторные свойства ЦД. Для γ -ЦД установлено, что этанол обладает большим активирующим влиянием на рецепторные свойства, чем вода. Применение этанола в качестве активирующего «гостя» впервые позволило приготовить аморфный α -циклодекстрин без диспергирования. Обнаружена конкурирующая роль воды при твердофазном связывании индометацина β - и γ - циклодекстринами.

Теоретическая значимость работы. Обнаруженные закономерности влияния воды на сродство и рецепторную емкость циклодекстринов по отношению к органическим «гостям», данные о возможности использовать органические соединения вместо воды в качестве активирующего агента, о роли истории гидратации существенно расширяют имеющиеся в литературе теоретические представления о движущих силах процесса инкапсуляции с участием ЦД.

Практическая значимость и ценность научной работы. Полученные данные об активирующей и конкурирующей роли воды в связывании органических веществ твердыми нативными циклодекстринами и о применении для этой цели летучих органических соединений вместо воды могут быть использованы при разработке технологических процессов производства продуктов инкапсуляции биологически активных веществ циклодекстринами.

Ценность работы заключается в том, что впервые получен аморфный α -циклодекстрин без его полного растворения, показано, что история гидратации влияет на кристаллическую упаковку и рецепторные свойства α -циклодекстрина, а также что гидратация циклодекстринов может затруднять твердофазное связывание органических веществ в промышленных процессах приготовления соединений включения лекарственных веществ с циклодекстринами.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов подтверждается согласованностью экспериментальных данных, полученных с помощью разных экспериментальных методов для изученных клатратов и гидратов циклодекстринов, а также соответствием полученных результатов общим положениям термодинамики фазовых переходов.

Основные результаты работы достаточно полно изложены в следующих публикациях:

1. Gatiatulin A.K. Size exclusion effect in binary inclusion compounds of α -cyclodextrin / Gatiatulin A.K., Osel'skaya V.Y., Ziganshin M.A., Gorbachuk, V. V. // Physical Chemistry Chemical Physics. - 2018. - Vol. 20, № 41. - P.26105-26116.
2. Gatiatulin A.K. Smart control of guest inclusion by alpha-cyclodextrin using its hydration history / Gatiatulin A.K., Osel'skaya V.Y., Ziganshin M.A., Gorbachuk, V. V. //RSC Advances. - 2019. - Vol. 9, № 65. - P.37778-37787.
3. Gatiatulin, A. K. Guest exchange in anhydrous inclusion compounds of α -cyclodextrin and its amorphization / Gatiatulin, A. K., Osel'skaya, V. Y., Ziganshin, M. A., Gorbachuk, V. V. // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. - 2021. - Vol. 146, № 6. - P. 2417-2422.
4. Гатиатулин А. К. Приготовление соединений включения γ -циклодекстрина методом твердофазного замещения гостя / Гатиатулин А. К., Осельская В. Ю., Зиганшин М. А., Горбачук В. В. // Журнал общей химии. – 2022. - Т. 92, № 7. - С. 1-6.
5. Gatiatulin, A.K. Hydration History Effect On Guest Inclusion By Cyclodextrins / A.K. Gatiatulin, V.Yu. Osel'skaya, M.A. Ziganshin, V.V. Gorbachuk // BOOK OF ABSTRACTS, Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Russia, Moscow-Kazan, 21-28 June 2019. – Москва. - 2019. - P. 238.
6. Gatiatulin, A.K. Thermodynamics Of α -Cyclodextrin Hydration / A.K. Gatiatulin, V.Yu. Osel'skaya, M.A. Ziganshin, V.V. Gorbachuk // BOOK OF ABSTRACTS, 3rd International Seminar on Advanced Calorimetry, Russia, Kazan, 15-18 October 2019. – Казань. - 2019. - P. 10.
7. Осельская В.Ю. Управление инкапсуляцией органических соединений α -циклодекстрином изменением истории гидратации / Осельская В.Ю., Гатиатулин А.К., Зиганшин М.А., Горбачук В.В. // Тезисы докладов, II Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) Казань, 19-21 октября 2020 г. - Казань. - 2020. - С. 37.
8. Осельская В.Ю. Влияние гидратации на инкапсуляцию индометацина нативными циклодекстринами / Осельская В.Ю., Гатиатулин А.К., Зиганшин М.А., Горбачук В.В. // Тезисы докладов, III Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) Казань, 25-28 октября 2021 г. - Казань. - 2021. - С. 120.
9. Осельская В.Ю. Влияние гидратации на рецепторные свойства гамма-циклодекстрина / Осельская В.Ю., Гатиатулин А.К., Зиганшин М.А., Горбачук В.В. // Тезисы докладов, IV Всероссийская с международным участием школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» Казань, 8-10 ноября 2021 г. – Казань. – 2021. - С. 257.

Личный вклад автора заключается в получении всех экспериментальных данных, представленных в работе; проведении анализа литературы; обработке экспериментальных и литературных данных; анализе и обобщении полученных результатов.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы докладывались на трех ежегодных Итоговых научных конференциях сотрудников Химического института им. А.М. Бутлерова (Казань, 2020-2022 г.), на IV Всероссийской с международным участием школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2021 г.), на II и III Школе-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» с международным участием (Казань, 2020-2021 г.), на III международной конференции «International Seminar on Advanced Calorimetry» (Казань, 2019 г.), на посвященной 150-летию открытия правила Марковникова международной конференции «Markovnikov Congress on Organic Chemistry» (Казань, 2019 г.).

Соответствие специальности. Диссертационная работа Осельской В.Ю. «Соотношения «структура-свойство» для активирующей и конкурирующей роли воды в клатратообразовании нативных циклодекстринов» соответствует пунктам 2 «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем, в том числе на основе методов статистической термодинамики, изучение термодинамики фазовых превращений и фазовых переходов», 3 «Определение термодинамических характеристик процессов на поверхности, установление закономерностей адсорбции на границе раздела фаз и формирования активных центров на таких поверхностях», 7 «Макрокинетика, механизмы сложных химических процессов, физико-химическая гидродинамика, растворение и кристаллизация» паспорта специальности 1.4.4. Физическая химия.

Соответствие п. 14 «Положения о присуждении учёных степеней». Диссертация Осельской В.Ю. удовлетворяет всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденной Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. и может быть представлена в диссертационный совет по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета (протокол № 15 от 21 июня 2022 года). Присутствовали: 21 человек. Итоги голосования: «За» - 20, «Против» - нет, «Воздержавшихся» - 1.

Председатель заседания, заведующий
кафедрой физической химии
Химического института им. А.М. Бутлерова
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский)
федеральный университет»
д.х.н., профессор

Соломонов Б.Н.

Секретарь заседания, инженер
Кафедры физической химии
Химического института им. А.М. Бутлерова
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский)
Федеральный университет»

Хабибуллина А.Р.