

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
**ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТВОРОВ**  
**им. Г.А. КРЕСТОВА**  
**РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**  
**(ИХР РАН)**

Академическая ул., д.1, Иваново, 153045  
Тел./факс (4932) 336259 / 336265  
E-mail: adm@isc-ras.ru, http://www.isc-ras.ru  
ОКПО 04740840, ОГРН 1023700546066  
ИНН/КПП 3730001757/370201001

14.12.20 № 12206-40-1

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Института химии растворов им. Г.А. Крестова  
Российской академии наук (ИХР РАН)

М.Г. Киселев

2020г

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**ОТЗЫВ**

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук о диссертационной  
работе

Кабирова Джовидона Нурмахмадовича

«Молекулярное комплексообразование циклодекстринов с бензойной кислотой, кверцетином и  
куркумином в водно-органических растворителях»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.04 – физическая химия

**Актуальность работы.** Изучение процессов инкапсуляции гидрофобных, малорастворимых в воде органических молекул, проявляющих биологическую и фармацевтическую активность, находится в тренде современных работ по разработке композитов, проявляющих большую растворимость в биологических средах, и представляющих интерес для создания косметических средств и систем доставки лекарственных соединений. Большие перспективы для создания таких композитов представляют циклодекстрины, которые способны образовывать комплексы внедрения за счет проникновения молекул гостей в гидрофобную полость. В данной работе изучены закономерности связывания циклодекстринами трех органических соединений: бензойной кислоты (основа молекул многих лекарственных веществ), кверцетина и куркумина (относящихся к флавоноидам). С научной точки зрения, выбранные вещества объединяет принадлежность к ароматическим соединениям с различной степенью сопряжения. Все они являются потенциально способными к образованию комплексов преимущественно за счет гидрофобного взаимодействия. Особенностью данной работы стало изучение процессов комплексообразования в водно-органических растворителях при различных показателях кислотности среды. Варьирование состава и свойств среды является эффективным инструментом управления ходом процесса комплексообразования, выходом образующегося комплекса, изменения растворимости реагентов. С этой точки зрения, изучение эффектов среды представляет научный и практический интерес. Мониторинг процессов комплексообразования с помощью аппарата термодинамических функций позволяет получить строгие количественные

характеристики, позволяющие выявлять закономерности в протекании этих процессов. Описание и предсказание факторов, регулирующих протекание этих процессов с участием комплексов биологически активных соединений, является одной из актуальных задач физической химии растворов.

Цель представленной работы находится в поле вышеуказанной области исследований, которая заключалась в установлении закономерностей и выявлении особенностей влияния сольватации реагентов на устойчивость и термодинамические характеристики образования молекулярных комплексов ряда циклодекстринов с биологически активными веществами: бензойной кислотой, кверцетином и куркумином в смешанных водно-органических растворителях. Решение поставленных задач позволило получить полное термодинамическое описание процессов в изучаемых системах и информацию о структуре образующихся комплексов.

**Научная новизна и значимость полученных результатов** заключается в том, что впервые изучены закономерности комплексообразования ряда ароматических биологически активных соединений с различной степенью сопряжения с циклодекстринами в смешанных растворителях вода – этанол и вода – ДМСО различного состава. Получен набор новых данных о термодинамических характеристиках процессов связывания этих соединений в комплекс с циклодекстринами в водно-органических средах. Показано, что добавки неводного со-растворителя оказывают разнонаправленное влияние на устойчивость комплексов: добавки этанола снижают устойчивость комплексов с бензойной кислотой и кверцетином, при добавках ДМСО устойчивость этих комплексов изменяется в пределах ошибки, устойчивость комплексов с куркумином возрастает при добавлении в водный раствор этанола.

Установлено значительное повышение растворимости изучаемых биологически активных веществ в водно-органических средах при добавках циклодекстринов.

Показана возможность выделения твердофазных комплексов бензойной кислоты и кверцетина с циклодекстринами из водно-органических сред. Добавки этанола в водный раствор позволяют выделять комплексы в твердом виде с большим выходом по сравнению с водными растворами, что имеет большое практическое значение для получения фармацевтических препаратов.

Доказан механизм образования комплексов бензойной кислоты с  $\beta$ -циклодекстрином в смешанном растворителе тяжелая вода – дейтерированный диметилсульфоксид, заключающийся во внедрении ароматического кольца кислоты внутрь макроциклической полости и расположением карбоксильной группы вне полости.

Интерпретация результатов изучения комплексообразования гидрофобных ароматических молекул с циклодекстринами в рамках сольватационно-термодинамического подхода показало, что изменение устойчивости образующихся комплексов при добавках

органического со-растворителя определяется, в основном, усилением сольватации гидрофобных частиц в смешанном растворителе.

### **Практическая значимость результатов.**

Полученные в настоящей работе данные о характеристиках процессов образования комплексов внедрения и их выделения из водно-органических сред представляют интерес для разработки фармкомпозиций на основе циклодекстринов и гидрофобных биоактивных молекул с использованием растворителя как средства управления жидкофазными процессами. Эти данные могут быть рекомендованы для моделирования термодинамики реакций образования комплексов биологически активных молекул с циклодекстринами в различных средах. Результаты могут быть использованы в качестве справочных термодинамических данных, а также при разработке учебных курсов для студентов бакалавриата и магистратуры по направлению «Химия» и аспирантов по профилю подготовки «Физическая химия». Результаты работы представляют интерес для организаций и учреждений, занимающихся исследованиями в области физической химии растворов, а также разработкой фармкомпозиций на основе циклодекстринов и гидрофобных биоактивных молекул. Они могут быть использованы в Федеральных государственных бюджетных образовательных учреждениях высшего образования: Казанском (Приволжском) федеральном университете; Таджикском национальном университете; Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева; Казанском национальном исследовательском технологическом университете; Ивановском государственном университете; и в Федеральных государственных бюджетных учреждениях науки: Институте химии растворов им. Г.А. Крестова РАН; Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН; Институте физиологически активных веществ РАН; Институте биохимической физики Н.М. Эммануэля РАН.

**Достоверность полученных результатов** и сделанных на их основе выводов не вызывает сомнения. Измерения выполнены на современном высокоточном оборудовании. Результаты тестирования калориметра титрования на примере системы, рекомендованной IUPAC для изучения процессов комплексообразования, показали хорошую воспроизводимость справочных данных. Для всех экспериментально измеренных и рассчитанных величин оценены стандартные погрешности, которые удовлетворяют современным требованиям. Константы устойчивости многих комплексов определены в работе различными методами: калориметрии титрования, УФ-спектроскопии, ЯМР, растворимости, которые дали согласованные результаты. Обработка экспериментальных данных выполнена по проверенным программам расчета равновесий в растворах: HEAT и KEV. Полученные результаты и сформулированные выводы

согласуются с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации и имеющимися представлениями о роли растворителя в реакциях комплексообразования.

**Структура и содержание работы.** Диссертационная работа Кабирова Д.Н. состоит из общей характеристики работы, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, списка цитируемой литературы, содержащего 204 наименования отечественных и зарубежных источников, и 3х приложений. Работа изложена на 152 страницах машинописного текста и включает обширный иллюстрационный материал: 59 рисунков и 57 таблиц с результатами исследования.

В *литературном обзоре* (стр. 9-57) проведен анализ имеющихся данных о структуре, термодинамических свойствах и сольватном состоянии бензойной кислоты, полифенолов и циклодекстринов, представляющих интерес для целей данной работы. Для изучаемых веществ рассмотрено равновесие различных ионных форм, образующихся в водных и водно-органических средах различной кислотности. Сделан вывод, что способность изучаемых биологически активных веществ к образованию комплексов включения подробно изучена для водных растворов, и только единичные работы имеются в литературе для комплексов, образующихся в неводных растворителях и водно-органических смесях.

В *экспериментальной части* (стр. 58-81) диссертационного исследования Кабирова Д.Н. подробно описаны методики экспериментальных измерений и обработки данных, полученных каждым из используемых методов исследования. Приводятся данные о составе используемых растворов, а также сведения о характеристиках применяемых веществ и их очистке. Представленная в данном разделе информация позволяет оценивать достоверность и надежность полученных результатов.

Измерены константы устойчивости комплексов бензойной кислоты с  $\beta$ -циклодекстрином в смесях вода-этанол и вода-ДМСО при  $\text{pH}=3.6$ ; кверцетина с гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином в смесях вода-этанол при  $\text{pH}=7.0$ ; куркумина с гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином в смесях вода-этанол при  $\text{pH}=7.4$  и  $5.0$ . Измерения для некоторых комплексов выполнены различными методами: калориметрии титрования, УФ-спектроскопии, ЯМР, растворимости, которые показали хорошее согласие результатов.

Комбинацией результатов различных методов определены изменения термодинамических функций в процессе комплексообразования: изменение энергии Гиббса, изменение энтальпии и энтропии.

Применение сольватационно-термодинамического подхода позволило проанализировать влияние изменений в сольватации реагентов на изменение термодинамических параметров реакции комплексообразования при варьировании состава смешанных растворителей.

Установлено, что в присутствии циклодекстринов значительно возрастает эффективная растворимость бензойной кислоты в растворителе вода-ДМСО, куркумина в растворителе вода-этанол.

Для применения сольватационно-термодинамического подхода использовали данные литературы о функциях переноса реагентов. Недостающие величины, изменение энергии Гиббса при переносе кверцетина из воды в смеси вода-ДМСО, определены в данной работе методом фазового равновесия между несмешивающимися жидкостями.

На основании анализа химических сдвигов в спектрах ЯМР установлен механизм образования комплекса бензойной кислоты с  $\beta$ -циклодекстрином в смешанном растворителе тяжелая вода -дейтерированный ДМСО. Доказано, что комплекс образуется за счет внедрения ароматического кольца внутрь макроциклической полости, карбоксильная группа располагается вне полости.

Проведено выделение образующихся в смешанных растворителях комплексов бензойной кислоты, куркумина и кверцетина в твердом виде. Методом ИК-спектроскопии доказано присутствие обоих реагентов в комплексе, дается анализ изменений в спектре комплексов в сравнении с исходными веществами. Методом ДСК показана аморфизация бензойной кислоты и куркумина в составе твердых комплексов.

В главе «Обсуждение результатов» (стр. 64-108) приведены в форме таблиц константы устойчивости, изменения энергии Гиббса, изменения энтальпии и энтропии в процессах комплексообразования бензойной кислоты, кверцетина и куркумина с циклодекстринами в смешанных растворителях вода-этанол и вода-диметилсульфоксид. Сопоставляются результаты, полученные методами калориметрии титрования, электронной спектроскопии, ЯМР. Дается развернутое обсуждение результатов с анализом влияния сольватационных вкладов реагентов в изменение термодинамических параметров комплексообразования. На основе полученных экспериментальных данных демонстрируется возрастание эффективной растворимости бензойной кислоты, кверцетина и куркумина в смесях вода-этанол и вода-ДМСО с добавками циклодекстринов. Обсуждаются структурные аспекты комплексов включения бензойной кислоты с  $\beta$ -циклодекстрином в смешанном растворителе вода-ДМСО по результатам исследования методом ЯМР. Приводятся и обсуждаются результаты изучения комплексов внедрения, выделенных в твердом виде, методами ДСК и ИК-спектроскопии, которые доказывают факт образования комплексов и возможность их выделения.

В «Заключении» (стр. 117-118) сформулированы основные итоги работы, даются рекомендации по использованию полученных результатов и охарактеризована перспектива дальнейших исследований в данной области.

В *Приложениях* 1 - 3 приведены примеры обработки экспериментальных калориметрических данных по программам HEAT, пример регистрации термограммы

программой TAM Assistant при получении первичных калориметрических экспериментальных данных, пример расчета в программе KEV при получении серии первичных экспериментальных данных, представленных в таблицах 2.11-2.13. Представленные данные позволяют оценить трудоемкость выполненных расчетов и дают аргументы в пользу надежности полученных термодинамических характеристик.

**Личный вклад** автора в работу заключается в подборе и анализе литературных данных по тематике диссертационной работы, планировании и проведении основной части экспериментальных исследований, обработке и обобщении полученных результатов, формулировке основных выводов. Постановка цели и задач исследования, обобщение результатов и их обсуждение, а также написание статей выполнены автором совместно с научным руководителем доктором химических наук Усачевой Т.Р. и соавторами публикаций. За время подготовки диссертации автор прошел стажировку в Неаполитанском университете им. Фридриха II (Италия) и выполнил часть работ совместно с проф. Джанколой, что является дополнительным штрихом к научной активности автора, востребованности и надежности результатов данной работы.

**Специальность, которой соответствует диссертация.** Диссертация Кабирова Д.Н. представляет собой законченное научное исследование в области физической химии. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 02.00.04 – физическая химия по областям исследования:

п. 2 в части «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ...»;

п. 4. «Теория растворов, межмолекулярные и межчастичные взаимодействия»;

п. 10 «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями осуществления химической реакции».

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.** Основное содержание диссертационной работы изложено в 4 статьях, опубликованных в журналах, входящих в базу данных Web of Science, перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Минобрнауки России для публикации материалов кандидатской диссертации. Автореферат и публикации полностью соответствуют содержанию диссертации

**Вместе с тем,** по работе имеется ряд вопросов и замечаний.

1. Термодинамические характеристики комплексообразования были получены из экспериментальных данных при фиксированной начальной концентрации одного компонента и варьировании второго. Почему рассчитанные термодинамические величины отнесены к стандартным?
2. В диссертации проводится сравнение характеристик комплексообразования между бензойной кислотой, кверцетином, куркумином и циклодекстринами с аналогичными

- характеристиками в системах пептид – 18-краун-6. В рассматриваемых наборах систем отличаются и гость, и хозяин. У бензойной кислоты, кверцетина и куркумина реакционными центрами являются гидрофобные фрагменты и карбоксильная или гидроксо-группы. У пептидов реакционным центром по отношению к краун-эфирам является протонированная амино-группа. Каковы основания для сравнения этих систем?
3. Причины слабого влияния добавок ДМСО на образование комплексов рассмотрены недостаточно полно. Желательно было бы рассмотреть структурные аспекты сольватации реагентов в ДМСО в сравнении с этанолом.
  4. Не полностью проанализировано влияние ионных форм «гостей» на их реакционную способность к образованию комплексов, что регулируется показателем рН. В частности, кверцетин не взаимодействует с HP-β-CD в кислой среде, где доминирует молекулярная форма гостя. При рН=7 в растворе появляется заметная доля анионных форм, и комплексообразование в этих условиях характеризуется довольно высокой константой. Какова роль анионных форм в механизме взаимодействия с циклодекстринами в случае кверцетина и других гостей?
  5. Механизм образования комплексов бензойной кислоты с β-циклодекстрином изучен методом ЯМР. Каков предполагаемый механизм комплексообразования в случае кверцетина и куркумина?
  6. Встречается неудачное (некорректное) использование некоторых терминов:  
«дисперсионная связь» на стр.54;  
«часть полости более гидрофобна в воде, чем в смеси H<sub>2</sub>O – EtOH» на стр.98;  
«кислотное ароматическое кольцо» на стр.115.
  7. Имеются замечания по оформлению.  
В подписи к рис.2.6 нет расшифровки серии линий.  
Доли молекулярной и анионной форм бензойной кислоты в смесях воды с этанолом на стр.82 указаны неверно из-за пропуска слов в предложении.  
Пропуск слов в некоторых предложениях делает их непонятными (стр.75, 76 и др.).

### **Заключение:**

Всесторонняя оценка работы позволяет заключить, что диссертация Кабирова Д.Н. «Молекулярное комплексообразование циклодекстринов с бензойной кислотой, кверцетином и куркумином в водно-органических растворителях» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной задачи установления влияния состава и природы среды на закономерности образования комплексов гидрофобных биологически активных веществ с циклодекстринами. Полученные автором



результаты имеют большое значение для развития термодинамики растворов биологически активных веществ и макроциклических соединений.

Диссертационная работа «Молекулярное комплексообразование циклодекстринов с бензойной кислотой, кверцетином и куркумином в водно-органических растворителях» по своей актуальности, объему экспериментального материала, новизне, научной и практической значимости соответствует требованиям п. 9-11, 13,14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Кабиров Д. Н., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

Отзыв обсужден на заседании научного семинара ИХР РАН «Физическая химия растворов и флюидов» (Протокол №6 от 10 декабря 2020 г).

Составитель отзыва:

Баранников Владимир Петрович,  
доктор химических наук,  
старший научный сотрудник,  
заведующий лабораторией 1-1 «Термодинамика  
растворов неэлектролитов и биологически активных  
веществ» ИХР РАН  
(4932)351859, доб. 2-08, [vpb@isc-ras.ru](mailto:vpb@isc-ras.ru)

