

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора технических наук, заведующего кафедрой оптимизации химической и биотехнологической аппаратуры ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» Абиева Руфата Шовкетовича на диссертацию Ловской Д. Д. на тему: «Процессы получения органических аэрогелей на основе альгината натрия и композиций на их основе», представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности: 05.17.08 – «Процессы и аппараты химических технологий»

Актуальность темы работы

Развитие промышленности и науки в Российской Федерации предполагает создание новых функциональных материалов, а также разработку технологии их получения. Примером такого материала является аэрогель, который обладает нанопористой структурой, развитой внутренней поверхностью, низкой плотностью и высокой пористостью. Указанные свойства позволяют использовать аэрогель для самых разнообразных целей: теплоизоляция, сорбенты из газа и жидкости, носители активных веществ, катализаторы. В настоящее время международный рынок аэрогелей находится на стадии бурного роста. Однако, в первую очередь, в продаже представлены продукты на основе неорганических аэрогелей для целей высокоэффективной теплоизоляции. Для многих прочих применений необходимо производство аэрогелей в форме частиц на основе органических прекурсоров. Такого производства на данный момент не существует. Таким образом, существует важная и актуальная задача переноса процесса получения органических аэрогелей в форме частиц на промышленный уровень. Решение такой задачи требует применения как разнообразных экспериментальных методов, так и современных методов математического моделирования.

Среди органических аэрогелей можно выделить аэрогели на основе альгината натрия. Такие аэрогели обладают развитой внутренней поверхностью, а альгинат натрия является биосовместимым и биodeградируемым полимером, поэтому такой материал может быть использован как эффективная система доставки лекарств. В настоящее время существует острая потребность в конкурентоспособной отечественной фармацевтической продукции, что отдельно отмечается в Федеральной целевой программе о развитии фармацевтической промышленности. Композиции на основе аэрогелей могут стать одним из примеров такой продукции.

В работе проведены теоретические и экспериментальные исследования процессов получения аэрогелей на основе альгината натрия в форме частиц как на лабораторном, так и на полупромышленном уровне. Процесс получения аэрогелей и их композиций осуществляется с использованием сверхкритических технологий: сушки и адсорбции в среде сверхкритического диоксида углерода. Данная технология отвечает всем требованиям «зеленой» химии. Ее применение требует создания аппаратов, работающих под высоким давлением. Модель, развитая автором работы, позволяет разрабатывать геометрии таких аппаратов.

Кроме того, теоретически обоснован и предложен новый способ проведения этапов получения аэрогелей: замена растворителя и сверхкритическая сушка в одном аппарате под высоким давлением. Особое внимание в работе уделено изучению процесса сверхкритической адсорбции для получения композиций на основе аэрогелей с целью создания системы доставки лекарств.

Как отмечается автором, работа выполнялась в рамках международного проекта с участием нескольких различных стран при поддержке Министерства образования и науки РФ, которая посвящена переносу получения органических аэрогелей в форме частиц с лабораторного на промышленный уровень. Это является дополнительным подтверждением востребованности представленной темы в международном научном сообществе и ее актуальности в рамках развития международной наукоемкой промышленности.

Основное содержание работы

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы из 189 наименований и 2 приложений. Общий объём текста составляет 229 страниц, он включает в себя 24 таблицы и 107 рисунков.

Во введении отражена и обоснована актуальность представленной работы, показана ее новизна и практическая значимость. Приведены цель и задачи исследования, отмечен личный вклад автора, указаны сведения об апробации работы.

В первой главе работы проведен литературный обзор по теме диссертационного исследования, выявлены проблемы в рассматриваемой предметной области. Вначале главы рассмотрены характеристики и свойства различных органических аэрогелей, а также описаны особенности процессов их получения в форме частиц. Приведены существующие примеры совмещения различных стадий процесса получения аэрогелей в одном аппарате с целью сокращения времени всего процесса. Описаны способы внедрения активных веществ в аэрогели и приведены примеры использования получаемых композиций в фармацевтике и медицине. Далее в главе описаны лабораторные, полупромышленные и промышленные установки для получения аэрогелей. Приведены математические модели, которые используются для описания процессов сверхкритической сушки и адсорбции. Глава заканчивается постановкой задач исследования.

Вторая глава посвящена экспериментальному исследованию процессов получения частиц геля на основе альгината натрия на лабораторном и полупромышленном уровнях. Изучено влияние параметров процессов на характеристики получаемых частиц при использовании двух методов – масляно-эмульсионного и капельного. Эти методы далее реализованы с использованием полупромышленного оборудования: гомогенизации при высоком давлении и распыления через пневматические форсунки. Для каждого из них разработана соответствующая установка. На установку для получения частиц аэрогеля с применением распылительных форсунок зарегистрировано НОУ-ХАУ. В конце главы изучена возможность масштабного перехода от лабораторного на полупромышленный уровень для производства частиц аэрогелей на основе

альгината натрия. Для этого проведен сравнительный анализ свойств материала, получаемого на разных уровнях. Полученные результаты подтверждают возможность такого масштабного перехода.

В третьей главе проводится исследование совмещенных процессов замены растворителя и сверхкритической сушки для получения частиц аэрогеля на основе альгината натрия. Вначале главы приводится экспериментальное исследование замены растворителя при нормальных условиях с целью оценки затрачиваемого времени. Далее представлено теоретическое исследование трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт». С использованием результатов данного исследования и дополнительных экспериментальных данных выбраны параметры и шаги процесса замены растворителя под давлением. Показано, что проведение замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода позволяет сократить время более чем в 5 раз по сравнению с традиционным способом замены растворителя при нормальных условиях. Далее в главе реализовано совмещение замены растворителя и сверхкритической сушки в одном аппарате, для чего внесены дополнительные изменения в существующую установку для сверхкритической сушки. Экспериментально исследована кинетика процессов. В конце главы представлена математическая модель сверхкритической сушки, которая разработана специально для описания процесса сушки гелей в форме частиц различного размера. Решение уравнений модели осуществляется с применением метода вычислительной гидродинамики, что позволяет использовать ее при проектировании аппаратов высокого давления. Приведены результаты сравнения экспериментальной кривой кинетики сверхкритической сушки с расчетными данными, что подтверждает адекватность предложенной модели. Математическая модель используется для выдачи рекомендаций при выборе параметров процесса сверхкритической сушки частиц различного диаметра.

Четвертая глава посвящена исследованию процесса сверхкритической адсорбции активных фармацевтических веществ в частицы аэрогеля на основе альгината натрия. Экспериментально получены композиции на основе аэрогелей при использовании различных внешних параметров и следующих активных веществ: кетопрофен, нимесулид, лоратадин. Изучено влияние таких параметров, как давление и температура процесса сверхкритической адсорбции, растворимость активного вещества, его взаимодействие с поверхностью аэрогеля на получаемую загрузку активного вещества в аэрогель. Проведен расчет доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев, на основании чего сделан предварительный вывод о том, что в исследуемых случаях процесс идет по механизму мономолекулярной адсорбции. Для подтверждения данного вывода получены экспериментальные изотермы адсорбции, причем необходимо отметить, что было проведено 32 отдельных эксперимента. С использованием полученных изотерм выбрано наиболее подходящее для их описания уравнение. Было выбрано уравнение Ленгмюра, при этом вид полученных кривых соответствует адсорбции первого типа. Таким образом в работе подтверждено, что адсорбция в аэрогель идет по механизму мономолекулярной адсорбции.

В пятой главе приведены результаты исследований композиций, полученных в предыдущей главе, с целью оценки возможности их применения в качестве систем доставки лекарственных средств. В первую очередь приведены результаты исследования полученных композиций методом рентгенофазового анализа, которые показали, что активные вещества в составе аэрогелей находятся в аморфном состоянии. Дополнительно проведена оценка стабильности этого состояния, для чего проведены повторные исследования через шесть месяцев хранения. Результаты повторных исследований подтвердили сохранение аморфного состояния активных веществ. Далее приведен анализ результатов собственных экспериментальных исследований и значительного количество данных из научно-технической литературы. В ходе анализа выявлены факторы, которые оказывают наибольшее влияние на состояние активных веществ, внедренных в аэрогель. К этим факторам относятся: растворимость активного вещества в сверхкритическом диоксиде углерода, получаемая загрузка в аэрогель, величина взаимодействия между активным веществом и поверхностью аэрогеля. Далее в главе проведен тест «Растворение», в рамках которого исследована кинетика высвобождения различных активных веществ из полученных композиций. Проведено сравнение полученных результатов с кинетикой высвобождения чистого активного вещества в кристаллическом состоянии. Показано, что время высвобождения 50% активного вещества при использовании аэрогеля как носителя сокращается до 6,6 раз. Полученные результаты подтверждают перспективность использования аэрогелей в качестве систем доставки лекарств.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В работе проведено исследование процессов получения частиц геля на основе альгината натрия с использованием различных методов: масляно-эмульсионного и капельного. Изучено влияние параметров используемых процессов на характеристики получаемых материалов. Указанные методы реализованы на полупромышленном уровне с использованием гомогенизации при высоком давлении и распыления через пневматические форсунки.

Теоретически изучена трехкомпонентная система «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» и исследованы ее свойства при различном давлении. Выбрана последовательность проведения процесса замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода с целью сокращения времени данного процесса. С использованием теоретических и экспериментальных методов подтверждена возможность проведения процессов замены растворителя и сверхкритической сушки в одном аппарате. Показано, что такое совмещение позволяет обеспечить ресурсо- и энергосбережение.

Развита математическая модель процесса сверхкритической сушки для описания процесса сушки частиц геля на основе альгината натрия; модель позволяет исследовать явления тепло- и массопереноса внутри аппарата произвольной геометрии с использованием произвольных начальных и граничных условий. Модель может быть использована при разработке конструкций новых аппаратов высокого давления.

Проведено исследование процесса сверхкритической адсорбции активных фармацевтических ингредиентов в частицы аэрогеля на основе альгината натрия. В рамках исследования экспериментально получены различные композиции «аэрогель – активное вещество», с использованием следующих активных веществ: кетопрофен, нимесулид, лоратадин. Исследовано влияние различных факторов на величину массовой загрузки активных веществ в частицы аэрогеля на основе альгината натрия. Проведен расчет доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев для полученных композиций активных веществ для выбора возможного механизма адсорбции.

Получены результаты рентгенофазового анализа для полученных композиций «аэрогель – активное вещество». Результаты показали, что адсорбированные активные вещества находятся в аморфном состоянии. На примере теста «Растворение», который был проведен согласно соответствующим фармакопейным статьям, подтверждена возможность использования данных композиций в качестве систем доставки лекарственных средств с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Практическая значимость полученных автором результатов

Проведен комплекс экспериментальных исследований по получению частиц геля на основе альгината натрия масляно-эмульсионным и капельным методами с использованием лабораторного и полупромышленного оборудования. Использование полученных результатов позволит упростить масштабный переход от лабораторного на промышленный уровень производства частиц аэрогелей.

Предложена установка для получения частиц геля на основе альгината натрия путем распыления через пневматические форсунки, зарегистрировано НОУ-ХАУ.

Реализовано совмещение процессов замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате; такое совмещение позволило сократить время и трудоемкость процесса получения частиц аэрогеля на основе альгината натрия.

Проведен вычислительный эксперимент по модели сверхкритической сушки частиц; полученные результаты позволяют определить влияние внешних параметров и размера высушиваемых частиц на ход процесса сверхкритической сушки.

Проведены экспериментальные исследования по получению различных композиций «аэрогель – активное вещество» с использованием сверхкритической адсорбции, которые показали зависимость величины массовой загрузки соответствующих активных веществ от параметров проведения процесса (температуры и давления), растворимости соответствующих активных веществ в сверхкритическом диоксиде углерода и от наличия или отсутствия взаимодействия между поверхностью аэрогеля и поверхностью активных веществ.

В полученных композициях «аэрогель – активное вещество» адсорбированные активные вещества находятся в стабильном аморфном состоянии. Показано улучшение кинетики высвобождения для данных

композиций, а именно сокращение времени высвобождения 50% активного вещества до 6.6 раз по сравнению с соответствующими активными веществами в кристаллическом состоянии. Данные композиции могут быть использованы в качестве систем доставки лекарственных средств.

Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов

Достоверность подтверждается согласованностью теоретических выводов с результатами, полученными в ходе экспериментальных исследований, использованием современного оборудования и общепринятых методик аналитических исследований. В работе использованы известные методы математического и компьютерного моделирования, вычислительной гидродинамики. Для разработанной математической модели проведена проверка адекватности. Научные положения апробированы на международных и российских конференциях, опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

Рекомендации к практическому использованию результатов

В работе предложены технологические схемы лабораторных и полупромышленных установок для получения аэрогеля в форме частиц. Полученных результатов для выдачи технического задания на проведение опытно-конструкторских работ и создано промышленное производство органических аэрогелей в форме частиц. Предложенные в работе полупромышленные установки могут быть использованы для реализации опытного производства органических аэрогелей в форме частиц.

Реализованный в работе способ совмещения этапов процесса получения органических аэрогелей в одном аппарате может быть использован мировыми производителями аэрогелей (Aspen Aerogels Inc., Cabot Corporation, BASF) для увеличения эффективности производства.

Предложенная в работе математическая модель может быть использована научными работниками для увеличения эффективности лабораторных исследований и проектировщиками при создании нового оборудования высокого давления.

Представленные в работе композиции на основе аэрогелей перспективны для использования в качестве систем доставки лекарственных средств. В таких разработках будут заинтересованы производители фармацевтической продукции, в нашей стране это, например, ПАО «Фармстандарт», АО «Фармсинтез», ЗАО «Биокад», АО «Р-Фарм».

Замечания

1. В диссертации отсутствует список обозначений и сокращений. В уравнениях (1.2) и (1.3) не расшифрованы величины q_c и q_t . Это мешает правильному восприятию информации в уравнениях. На с. 107 не указана размерность тензора касательных напряжений.
2. Рис. 2.4, рис. 2.10. Размерность плотности распределения указана некорректно («%» вместо «%·м⁻¹»).
3. В п. 2.1.1 и п. 2.1.2 не указаны условия перемешивания: размеры аппарата, тип, размер и высота установки мешалки, частота вращения,

- центробежное число Рейнольдса. На с. 77 также не указаны параметры перемешивания (кроме типа мешалки – лопастная).
4. На с. 77-79 сравниваются частицы геля, полученные при помощи трех различных форсунок. Форсунки отличаются как диаметром, так и фирмой-производителем. В диссертации не указано, одинакова ли конструкция форсунок, и если нет, то насколько правомерно такое сравнение.
 5. В п. 2.3 (с. 79 и далее) оценивается возможность перехода от лабораторного к полупромышленному уровню производства частиц аэрогелей на основе альгината натрия. Было бы уместным дать объяснение (и количественную оценку) причин уменьшения среднего диаметра частиц при переходе к полупромышленному уровню.
 6. Уравнение (3.9) на с. 107 решалось методом конечных разностей при помощи уравнения (3.23) (с. 112), в котором не учтены производные на отрезке $[r_j; r_{j+1}]$. Это приводит к снижению точности расчетов (более точную центральную аппроксимацию см., например, в книге: Абиев Р.Ш. Вычислительная гидродинамика и теплообмен. СПб.: Изд-во НИИХимии СПбГУ, 2002. с. 215-217).
 7. В формуле (3.28) на с. 129 для расчета затрачиваемой насосом (а не полезной!) мощности плотность учтена дважды – в массовом расходе G и в виде отдельного сомножителя.
 8. В диссертации содержится довольно много новых технических решений, закрепленных пока как ноу-хау. Автору и научному руководителю рекомендуется подать заявки на изобретения.
 9. В работе встречаются опечатки (с. 19-21, 23, 26, 33, 77, 92, 115, 130) и неудачные формулировки. Например, в подрисуночных надписях к рис. 1.15 (с. 45) и рис. 2.3 (с. 63), а также на с. 130 конденсатор некорректно назван конденсором. В выводе 4 диссертации понятие «поверхность» применено к непривычному объекту «поверхность активных веществ».

Вместе с тем, отмеченные недостатки носят частный или рекомендательный характер, не затрагивают существа выносимых на защиту положений и не могут изменить общей высокой оценки работы.

Заключение

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 05.17.08 - Процессы и аппараты химических технологий, а именно, *формуле специальности* «... совершенствования и создания эффективных технологических схем и производств на основе использования современных машин и аппаратов» и *областям исследования* «... изучения и создания ресурсо- и энергосберегающих процессов и аппаратов в химической и смежных отраслях промышленности», «исследования массообменных процессов и аппаратов ... совмещённых процессов».

В списке публикаций автора присутствует 17 работ, из них 4 работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Работа является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном уровне, актуальной, обладающей новизной и практической значимостью.

Таким образом, диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, ред. от 28.08.2017 г., а ее автор – Ловская Дарья Дмитриевна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.08 – Процессы и аппараты химических технологий.

Официальный оппонент,
доктор технических наук, профессор,
заведующий кафедрой оптимизации
химической и биотехнологической аппаратуры
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный технологический
институт (технический университет)»



Абиев Руфат Шовкетович

11.12.2017

Адрес: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 26
Тел. 8(812) 494-92-76
Адрес электронной почты: rufat.abiev@gmail.com

Подпись Абиева Р.Ш.
Начальник отдела кадров

