

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,

доктора технических наук, профессора Баранова Дмитрия Анатольевича на диссертационную работу Синицы Евгении Александровны «Технологии получения микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем в псевдооживленном слое и распылительной сушкой», представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.08 – Процессы и аппараты химических технологий

Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время отечественная продукция химико-фармацевтической отрасли пользуется закономерным спросом. Для получения хорошо зарекомендовавших себя активных фармацевтических препаратов, обладающих интенсивным воздействием за счет повышения выделения из них отдельных компонентов в организме человека, требуются новые прогрессивные технологии изготовления таких лекарств.

В то же время, создание высокоэффективных химико-фармацевтических препаратов зависит также от правильного выбора оборудования, на котором оно должно производиться. Оборудование, кроме требований получения продукта заданного качества, должно обладать экологической безопасностью, показатели которой учтены, например, в требованиях «зеленой химии».

Таким образом, диссертационная работа Синицы Е.А., посвященная исследованию, выбору композиционного состава самоэмульгирующихся систем и разработке технологий получения микрочастиц на их основе в псевдооживленном слое и распылительной сушкой, является, несомненно, актуальной.

Актуальность работы подтверждена также выполнением ее при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания.

Основное содержание работы

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав выводов, списка литературы из 189 наименований, 3 приложений. Работа изложена на 208 страницах машинописного текста, содержит 53 рисунка и 30 таблиц.

Во введении сформулированы цель диссертационной работы, указана научная новизна и практическая значимость, используемые методология и методы исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе проведен подробный анализ различных физико-химических методов обработки веществ и технологические приемы, применение которых способствует улучшению ряда свойств фармацевтических препаратов. Автор подробно рассматривает технологии, направленные на повышение скорости растворения и биодоступности активных фармацевтических ингредиентов, системы доставки лекарств, основанные на использовании липофильных вспомогательных веществ. Проведено исследование существующих математических моделей для прогнозирования кинетики растворения активных фармацевтических ингредиентов. На основании обширного литературного обзора сформулирована задача исследований.

Во второй главе приведены результаты экспериментальных исследований процесса грануляции расплавом в псевдооживленном слое для получения целевых продуктов. В первом разделе исследовалась технология грануляции расплавом для получения пролонгированной твердой лекарственной формы (на примере верапамила гидрохлорида). Подробно рассмотрены материалы и методы исследования, стадия подготовки сырья, заключающаяся в исследовании процесса смешения веществ (расплава и воды) с целью определения приемлемых соотношений компонентов расплава. Кроме этого автором исследовался процесс грануляции расплавом и нанесения покрытия в аппарате псевдооживленного слоя, кинетики высвобождения верапамила гидрохлорида. Проведено сравнение процессов грануляции расплавом и нанесения покрытия в псевдооживленном слое с точ-

ки зрения их соответствия принципам «зеленой химии». Во втором разделе автором рассматривается технология грануляции расплавом для производства твердой лекарственной формы с упорядоченной растворимостью активного фармацевтического ингредиента на примере ибупрофена. В ходе исследования определялась растворимость ибупрофена в липофильных вспомогательных веществах, разрабатывался процесс смешения трехкомпонентных систем с водой, грануляция расплавом и исследование кинетики высвобождения ибупрофена из таблетированных форм. Эти процессы также были рассмотрены на соответствие их принципам «зеленой химии».

Третья глава посвящена исследованию технологий распылительной сушки при производстве твердых лекарственных форм с модифицированной кинетикой высвобождения. В частности, изложены результаты распылительной сушки эмульсий типа «масло-в-воде» для производства твердой формы с улучшенным растворением активного фармацевтического ингредиента и сравнение с образцами, полученными сорбцией (на примере ибупрофена), а также технология распылительной сушки суспензий (микронизации на инертном носителе) для производства твердой лекарственной формы с улучшенным растворением активного фармацевтического ингредиента (на примере глибенкламида).

Четвертая глава посвящена моделированию процесса растворения полученных композиций и алгоритма подбора компонентов для них. Для осуществления моделирования используется клеточно-автоматная модель, результаты расчета по которой сопоставляются с полученными экспериментальными результатами.

В пятой главе представлены разработанные лабораторные регламенты (в соответствии с требованиями ОСТ 64-02-003-2002) на производство: микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида грануляцией расплавом; микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена распылительной сушкой эмульсии; микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида распылительной сушкой суспензии.

В приложении представлены результаты исследований композиций, не вошедшие в основную часть работы; методики определения концентрации ибупрофена и глибенкламида в растворах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; акт об актуальности работы.

Работа аккуратно оформлена, написана хорошим техническим языком. В ней использован большой объем отечественной и зарубежной научной литературы по рассматриваемому вопросу.

Научная новизна диссертационной работы

Успешный выбор композиционного состава самоэмульгирующих систем и разработка технологий получения микрочастиц на их основе зависят от глубокого понимания протекающих в них химических процессов, а также выбора технологий и аппаратуры для их осуществления. В работе Сеницы Е.А. проведены исследования, позволившие получить ряд оригинальных научных результатов, к которым в первую очередь можно отнести:

- экспериментальные данные о растворимости ибупрофена некоторых липофильных вспомогательных веществ с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса;
- фазовые диаграммы состояния трехкомпонентных смесей, содержащих два липофильных вспомогательных веществ с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса и воду;
- клеточно-автоматную модель процесса растворения микрочастиц, содержащих самоэмульгирующие системы, а также алгоритм ее применения при определении состава микрочастиц с целью достижения заданной кинетики высвобождения.

Практическая значимость диссертационной работы

В диссертационной работе Сеницы Е.А. на основании выполненных теоретических и экспериментальных исследований получен ряд важных практических результатов, к которым в первую очередь можно отнести:

- технологии грануляции расплавом для получения:

- пролонгированной твердой лекарственной формы (на примере верапамила гидрохлорида);
 - микрочастиц с улучшенной кинетикой высвобождения ибупрофена;
- технологии распылительной сушки:
- эмульсии типа «масло-в-воде» для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена;
 - суспензий (микронизации на инертном носителе) для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида;
- отдельные главы лабораторных регламентов производства исследуемых продуктов;
- практическая значимость работы подтверждена ОАО «Мосхимфарм-препараты им. Н.А. Семашко» (письмо прилагается).

Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов

Диссертационная работа Сеницы Е.А. содержит теоретическое и экспериментальное изучение процесса получения микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем.

Экспериментальные исследования выполнены на высокопрофессиональном уровне с использованием стандартных методов планирования его проведения, регистрации и анализа данных, полученных современной регистрирующей техникой.

При решении поставленных задач использованы известные математические подходы и кинетические зависимости.

Полученные результаты не противоречат известным результатам отечественных и зарубежных исследователей, а также подтверждаются экспериментальными результатами самого автора.

Все это позволяет считать предложенный автором диссертации подход и полученные результаты, а также сделанные выводы установленными фактами.

Замечания

1. В работе для характеристики применяемого оборудования использованы внесистемные единицы (бар).

2. На всех экспериментальных графиках отсутствуют доверительные интервалы указанных значений, что затрудняет их объективную оценку. Кроме того, на рис. 2.8 автор просто соединяет между собой экспериментальные точки, что недопустимо.

3. В работе имеются отдельные опечатки, а таблица 2.4 вообще исчезла, хотя на неё имеется ссылка.

4. Экспериментальные исследования проводились автором на оборудовании относительно небольшого размера. Непонятно, каким образом автор учитывает масштабный переход от лабораторного оборудования к схемам, приведенным на рис. 5.2 и 5.6 (если только в них не используются те же лабораторные установки, что было бы странно для промышленного производства).

5. Вызывает интерес, почему навеска образца 3 (0,491 г) была выбрана меньше, чем у образцов 1, 2, 4 (0,573 г) (стр. 100).

6. В зависимостях (4.1) и (4.5), следуя логике записи, вместо F следовало бы поставить dF , поскольку это переменная величина.

7. В разделе 4.1 автор использует клеточно-автоматную модель процесса растворения полученных многокомпонентных композиций. Во-первых, не ясно, разработана ли эта модель автором, либо она является стандартной моделью, описывающей процесс диффузионного процесса растворения? Во-вторых, какие характеризующие процесс параметры были введены автором в модель, каким образом, какие граничные условия модели?

Однако данные замечания не снижают общего положительного впечатления от рассмотренной работы.

Заключение

Тематика исследования, цель и задачи работы, научная новизна, методы и способы, используемые в работе подтверждают ее соответствие паспорту специальности 05.17.08 – Процессы и аппараты химических технологий, как по формуле специальности, так и по области исследования: п. 1 – Методы изучения и создания ресурсо- и энергосберегающих процессов и аппаратов в химической и смежных отраслях промышленности; п. 2 - Методы изучения, ... разработки ... процессов подготовки сырья: ... процессы смешения веществ; п. 3. – Методы анализа ... показателей ... безопасности химико-технологических систем.

На основании изложенного считаю, что диссертационная работа Сидницы Е.А. на тему: «Технологии получения микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем в псевдооживленном слое и распылительной сушкой», представляет собой научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований изложены научно обоснованные технические решения, заключающиеся в исследовании, выборе композиционного состава самоэмульгирующихся систем разработке технологий получения микрочастиц на их основе в псевдооживленном слое и распылительной сушкой, имеющие существенное значение для развития отрасли.

Основное содержание диссертации изложено в 9 научных публикациях, отражающих содержание работы. Из них 3 статьи ведущих научных реферируемых изданиях, входящих в перечень рекомендуемых ВАК РФ.

Автореферат полностью соответствует структуре и содержанию диссертации.

Таким образом, можно заключить, что работа соответствует критериям, установленным требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор работы, Сеница Евгения Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.18 – Процессы и аппараты химических технологий.

Официальный оппонент,
профессор кафедры «Техника переработки отходов и техносферная безопасность» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный машиностроительный университет (МАМИ)»

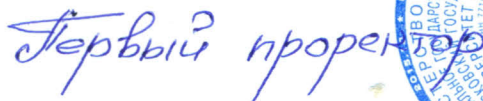
д.т.н., профессор

 Дмитрий Анатольевич Баранов

«01» февраля 2016 г.

107023, Москва, ул. Б.Семёновская, 38
(495) 223-05-23, добавочный 1325
Факс (499) 785-62-24
E-mail: mami@mami.ru

Подпись д.т.н., проф. Д.А. Баранова удостоверяю:

 Первый проректор



 Анисимов Н.Ю.