

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор

ФГБОУ ВО «Московский технологический университет»,

Н.И. Прокопов

«14» сентября 2017 г.



Отзыв ведущей организации

**Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский технологический университет»**

на диссертационную работу

Ловской Дагьи Дмитриевны

«Процессы получения органических аэрогелей на основе альгината натрия и композиций на их основе», представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук, специальность 05.17.08 – «Процессы и аппараты химических технологий»

Актуальность темы работы

Получение материалов с развитой внутренней структурой актуально для разных областей науки и промышленности и в настоящее время. В частности, это аэрогели, обладающие площадью удельной поверхности $200 - 1500 \text{ м}^2/\text{г}$, пористостью до 99 %, плотностью $0.003 - 0.5 \text{ г}/\text{см}^3$. Благодаря вышеперечисленным свойствам, в них можно вводить разные действующие вещества: активные фармацевтические и ветеринарные ингредиенты, дезинфектанты, ароматические масла, пищевые добавки. Это делает их привлекательными для таких отраслей промышленности как пищевая, косметическая, ветеринарная и фармацевтическая, а также в медицинской. Органические аэрогели не сложно получить в форме частиц, которые могут быть использованы для производства готовых форм в фармацевтической отрасли, в частности в качестве систем доставки лекарственных средств. Сегодня в РФ и за рубежом не существует промышленного производства частиц органических аэрогелей. Поэтому исследования по масштабированию позволили бы перенести результаты НИР получения частиц аэрогелей с лабораторного (ОУ) на промышленный уровень (ОПУ).

Органические аэрогели на основе альгината натрия производили с использованием лабораторного (ОУ) и полупромышленного оборудования (ОПУ). Для сокращения времени процесса получения частиц аэрогелей (увеличения производительности) исследованы основные, наиболее длительные, затратные стадии данного процесса – замена растворителя и сверхкритическая

сушка. В результате этого предложен альтернативный вариант: проведение данных этапов, совмещенных в одном аппарате. Развита математическая модель процесса сверхкритической сушки для описания процесса сушки частиц геля на основе альгината натрия. Проведенные исследования вносят существенный вклад в развитие процессов, протекающих в среде сверхкритических флюидов. Полученные результаты могут быть использованы при создании промышленного производства частиц аэрогелей, что является весьма актуальным с прикладной точки зрения.

Основное содержание работы

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы из 189 наименований и 2 приложений. Общий объем составляет 229 страниц печатного текста, включая 24 таблицы и 107 рисунков.

Введение работы содержит в себе постановку цели и задач исследования. Показана актуальность проводимых научных исследований. Приведена научная новизна и практическая ценность полученных результатов. Показано соответствие результатов формуле специальности 05.17.08.

В первой главе проведен анализ литературных источников по теме диссертационной работы. Приведены характеристики и свойства органических аэрогелей, рассмотрены процессы получения данных аэрогелей в форме частиц. Показана актуальность совмещения стадий процессов получения аэрогелей для того, чтобы сократить время процесса получения аэрогелей в целом. Рассмотрены исследования по получению композиций на основе аэрогелей с внедренными активными веществами. Показана перспективность использования аэрогелей и композиций на их основе в качестве систем доставки различных активных веществ. Исследован современный рынок аэрогелей, обозначена проблема отсутствия промышленного производства аэрогелей в форме частиц. Описаны математические модели, которые можно использовать для описания процесса сверхкритической сушки, и приведены уравнения для описания процесса сверхкритической адсорбции. На основании литературного обзора сформулированы задачи диссертационной работы и предложена стратегия их решения.

Во второй главе приведены результаты экспериментальных исследований по получению частиц геля на основе альгината натрия различными способами, а именно: лабораторным и полупромышленным. Лабораторный способ был реализован с использованием масляно-эмульсионного и капельного методов. Показано влияние концентраций исходных растворов на характеристики получаемых частиц. Полупромышленный способ был реализован с использованием таких процессов как гомогенизация при высоком давлении и распыление через пневматические форсунки. Показано как меняются характеристики получаемых частиц в зависимости от параметров ведения процессов на соответствующем оборудовании. Результаты экспериментальных исследований, приведенные в данной главе, показали возможность перехода от лабораторного на промышленный уровень для производства частиц аэрогелей.

Третья глава включает в себя две части, первая из которых посвящена разработке способа совмещения этапов замены растворителя и сверхкритической сушки в одном аппарате, вторая часть посвящена математическому моделированию процесса сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия. В первой части приведены результаты теоретических и экспериментальных исследований трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт». Данные исследования были необходимы для выбора шагов проведения этапа замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода. Показано, что при давлении 80 атм, этап замены проходит быстрее. На основании результатов проведенных исследований, показано, что предлагаемый способ позволяет сократить время замены растворителя более чем в 5 раз по сравнению с традиционным способом замены растворителя. Реализовано совмещение процессов замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате, что позволило сократить время процесса получения частиц аэрогеля в целом. Во второй части приведены результаты математического моделирования процесса сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия. Расчеты, проведенные с использованием уравнений математической модели, позволили выявить зависимости параметров ведения процесса сверхкритической сушки при различном размере частиц.

Четвертая глава посвящена всестороннему исследованию процесса сверхкритической адсорбции активных веществ в частицы аэрогеля на основе альгината натрия, что подтверждается значительным количеством экспериментальных исследований. Проведены исследования по получению различных композиций «аэрогель – активное вещество» при различных параметрах процесса сверхкритической адсорбции (а именно разных давлении и температуре). В качестве модельных веществ были выбраны такие активные фармацевтические ингредиенты как кетопрофен, нименсулид и лоратадин. Выявлены факторы, которые могут оказывать влияние на величину массовой загрузки в композициях «аэрогель– активное вещество». Ценность представляют исследования по получению экспериментальных изотерм адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия, поскольку в научно-технической литературе они отсутствуют. Изотермы адсорбции, полученные при трех различных температурах, были использованы для выбора наиболее подходящего уравнения для описания процесса сверхкритической адсорбции (для рассматриваемой системы). Предварительно автор провел анализ существующих уравнений для описания процесса адсорбции. Всего было рассмотрено более 14 уравнений, из которых для дальнейших расчетов были выбраны уравнения Фрейндлиха, Ленгмюра, БЭТ и Дубинина-Радушкевича. Результаты данных исследований могут быть использованы для выбора наиболее подходящего уравнения для описания процесса сверхкритической адсорбции в случае различных композиций «аэрогель-активное вещество».

В пятой главе приведены результаты исследований полученных композиций «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин» и показана возможность их использования в качестве систем доставки

лекарственных средств. Приведены результаты исследований методом рентгенофазового анализа, а именно 18 рентгенограмм для полученных композиций с различной величиной массовой загрузки. Результаты данного исследования показали, что соответствующие активные вещества в составе аэрогеля находятся в аморфном состоянии, стабильность которого была подтверждена спустя 6 месяцев хранения. Выявлены факторы, которые могут оказывать влияние на состояние активных веществ, адсорбированных в аэрогель. Для оценки возможности использования полученных композиций в качестве систем доставки лекарственных средств был проведен тест «Растворение». Сравнение профилей высвобождения композиций «аэрогель – активное вещество» с профилями высвобождения исходных фармацевтических субстанций показало сокращение времени высвобождения 50% активного вещества до 6.6 раз. Показано, что сверхкритическая адсорбция активных веществ в частицы аэрогеля позволяет получать композиции с улучшенными фармакокинетическими свойствами, в которых активные вещества находятся в аморфном состоянии.

Научная новизна исследования и полученных результатов

1. Частицы геля на основе альгината натрия получены масляно-эмульсионным и капельным методами. Исследованные методы получения частиц геля реализованы на полупромышленном оборудовании с использованием процессов гомогенизации и распыления.
2. Впервые проведено теоретическое исследование свойств трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» при различном давлении. Теоретически и экспериментально доказана возможность совмещения этапов замены растворителя и сверхкритической сушки в одном аппарате.
3. Усовершенствовано математическое описание процесса сверхкритической сушки для описания процесса сушки частиц геля на основе альгината натрия.
4. Проведено всестороннее исследование процесса сверхкритической адсорбции на различных активных веществах в частицы аэрогеля на основе альгината натрия. Исследованы факторы, влияющие на величину массовой загрузки активных веществ в частицы аэрогеля. Проведен расчет доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев для полученных композиций «аэрогель – активное вещество», проведена оценка возможного механизма адсорбции.
5. Получены рентгенограммы для исследуемых композиций «аэрогель – активное вещество». С использованием теста «Растворение», подтверждена возможность использования данных композиций в качестве систем доставки лекарственных средств с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Практическая значимость полученных автором результатов

1. Результаты экспериментальных исследований по получению частиц геля на основе альгината натрия масляно-эмульсионным и капельным методами с использованием лабораторного и полупромышленного оборудования могут быть использованы для перехода от лабораторного на промышленный уровень производства частиц аэрогелей.

2. Создана конструкция для получения частиц геля на основе альгината натрия путем распыления через пневматические форсунки. На установку зарегистрировано НОУ-ХАУ.
3. Сокращение времени процесса получения частиц аэрогеля на основе альгината натрия достигнуто совмещением процессов замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате.
4. Имитация процесса сверхкритической сушки частиц позволила определить параметры ведения процесса сверхкритической сушки в зависимости от размера частиц.
5. На основании результатов экспериментального исследования по получению различных композиций «аэрогель – активное вещество», показана зависимость величины массовой загрузки соответствующих активных веществ от параметров проведения процесса, растворимости соответствующих активных веществ в сверхкритическом диоксиде углерода и от наличия или отсутствия взаимодействия между поверхностью аэрогеля и поверхностью активных веществ.
6. В полученных композициях «аэрогель – активное вещество» адсорбированные активные вещества находятся в аморфном состоянии. Показано сокращение времени высвобождения 50% активного вещества из полученных композиций до 6.6 раз по сравнению с соответствующими активными веществами в кристаллическом состоянии. Подтверждено, что полученные композиции могут быть использованы в качестве систем доставки лекарственных средств.

Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов подтверждается подробным изложением материала; согласованностью выводов, полученных в ходе теоретических исследований с соответствующими результатами, которые были получены в ходе многочисленных экспериментальных исследований; сравнением результатов расчета по уравнениям модели с данными, полученными в ходе экспериментальных исследований.

Основные результаты работы не противоречат данным научно-технической литературы. Отдельно стоит отметить, что работа прошла апробацию на международных и отечественных научно-практических конференциях. По основным результатам работы опубликовано 17 работ, из которых 5 рецензируются журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией.

Рекомендации к практическому использованию результатов

Результаты исследования процессов получения частиц геля лабораторными и полупромышленными способами могут быть использованы для организации производства частиц органических аэрогелей в Российской Федерации. Кроме того, в рамках такого производства может быть использован способ совмещения этапов замены растворителя и сверхкритической сушки в одном аппарате, который позволит обеспечить ресурсо- и энергосбережение.

Результаты исследований по получению частиц аэрогелей на основе альгината натрия и композиций «аэрогель-активное вещество» могут быть использованы для решения задач фармацевтической отрасли, а именно для создания новых и безопасных систем доставки лекарственных средств. Кроме того, полученные результаты могут быть использованы при создании производства данных композиций на основе аэрогелей, к примеру, при разработке лабораторных и технологических регламентов и наработке опытных партий подобной продукции.

Данные теоретических и экспериментальных исследований по изучению трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» при высоком давлении могут быть использованы для применения в научно-исследовательских и прикладных работах. Результаты многочисленных экспериментальных исследований процесса сверхкритической адсорбции (в том числе оценка факторов, влияющих на состояние адсорбированных в поры аэрогелей активных веществ) могут внести значимый вклад в развитие сверхкритических технологий и быть использованы в дальнейших исследованиях данного процесса.

Практические и теоретические положения и выводы диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе высших учебных заведений при обучении студентов по направлениям «Энерго- и ресурсосберегающие процессы в химической технологии, нефтехимии и биотехнологии», «Наноинженерия», «Химическая технология» в рамках профиля «Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств».

Результаты работы могут иметь практическую ценность для ЗАО «ШАГ», ИБМХ им. В.Н. Ореховича, а также предприятий химико- фармацевтической отрасли, таких как ПАО «Фармстандарт», НПО «ПетроваксФарм», ЗАО «Фармсинтез», ООО «Фармамед» и других.

Замечания по работе

1. Если пористый носитель (аэрогель) столь эффективен, что сокращает время высвобождения 50% активного вещества до 6.6 раз, то не понятно, почему этого не было выявлено раньше, поскольку работы в этом направлении проводились давно.
2. Процессы, протекающие в сверхкритической области сложны (там и сушка, и экстракция, адсорбция и абсорбция), поэтому математическое описание можно считать лишь первым приближением к реальному ходу процесса.
3. Для оценки информации, получаемой при чтении работы, необходимо иметь более полное описание экспериментов и сведений, приведённых в подрисуночных подписях, схемах описания установок ОП и ОПУ, методик получения на них результатов, перечня оборудования для ОПУ и ПУ. Без этого нельзя сделать ТЭО пусть оценочно-прогностическое, без которогориск при внедрении установки не оправдан.

Общая характеристика работы и соответствие диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Работа соответствует паспорту специальности 05.17.08 – «Процессы и аппараты химических технологий» по своей теме, содержанию и методам исследования. По формуле специальности: «Решение проблем совершенствования и создания эффективных технологическим схем и производств на основе использования современных машин и аппаратов» в части экспериментального исследования процесса получения частиц аэрогелей на лабораторном и полупромышленном оборудовании (Глава 2). По области исследования: «Методы изучения и создания ресурсо- и энергосберегающих процессов и аппаратов в химической и смежных отраслях промышленности» в части разработки способа совмещения замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате с целью сокращения времени проведения процесса сверхкритической сушки и повышения энергоэффективности процесса (Глава 3). «Способы, приемы и методология исследования массообменных процессов и аппаратов, совмещённых процессов» в части экспериментального исследования процессов сверхкритической сушки аэрогелей, совмещенной с заменой растворителя в среде диоксида углерода под давлением и сверхкритической адсорбции активных фармацевтических ингредиентов в частицы аэрогеля (Глава 2,4).

Заключение

Диссертация заслуживает высокой оценки и полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 поскольку представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена важная научно-техническая задача усовершенствования технологии производства органических аэрогелей. Ее автор, **Ловская Дарья Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.08 – «Процессы и аппараты химических технологий».**

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры процессов и аппаратов химических технологий имени Н.И. Гельперина (ПАХТ) Московского технологического университета (протокол № 3 от 14 ноября 2017 г.).

Заведующий кафедрой процессов и аппаратов
химических технологий имени Гельперина Н.И.
института тонких химических технологий
имени М.В. Ломоносова
Московского технологического университета,
д.т.н., профессор



Таран Александр Леонидович

Подпись Тарана А.Л. [Handwritten signature]
Специальное по кадрам [Handwritten text]

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Московский технологический университет».
Адрес: 119454, г. Москва, Проспект Вернадского, д.78.
Контактные телефоны: +7 499 215-65-65, +7 (495) 434-74-74.
Электронная почта: rector@mirea.ru
Веб-сайт: <https://www.mirea.ru>