

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Ловской Дарьи Дмитриевны
«Процессы получения органических аэрогелей на основе
альгината натрия и композиций на их основе»,
представленную на соискание ученой степени кандидата
технических наук по специальности 05.17.08 – Процессы и
аппараты химических технологий

Актуальность темы диссертационного исследования.

Диссертационная работа Ловской Д.Д. посвящена вопросам разработки методик получения органических аэрогелей на основе природного полимера и подходов к их реализации в промышленности, а также исследованию возможности их использования в качестве средств доставки труднорастворимых активных фармацевтических ингредиентов. Промышленность страны в современных условиях остро нуждается в инновационных технологиях, внедрение которых позволит получать высокотехнологическую продукцию с выраженными конкурентными преимуществами. В работе рассматривается получение микрочастиц органических аэрогелей методом сверхкритической сушки в диоксиде углерода – современной технологии, активное внедрение которой в различные отрасли мировой промышленности происходит в последние 15 лет благодаря низким экологическим нагрузкам на окружающую среду, возможности получения высокопористых материалов с низким содержанием примесей, возможности рекуперации отработанного CO₂ и ряду других преимуществ. В связи с вышеизложенным актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений.

К **научной новизне** можно отнести следующие результаты, полученные в диссертационной работе.

Исследованы процессы получения частиц органического аэрогеля на основе альгината натрия масляно-эмульсионным и капельным методами и реализованы в полупромышленных условиях с использованием гомогенизации при высоком давлении и распыления через пневматические форсунки. Оценены технологические параметры, определяющие основные характеристики получаемого геля.

Исследованы свойства трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» в зависимости от давления, что позволяет осуществлять выбор режима замены растворителя перед процессом сверхкритической сушки при объединении данных стадий в одном аппарате;

Доказано, что в композициях «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель– нимесулид», «аэрогель – лоратадин» адсорбированные активные вещества находятся в аморфном состоянии. Подтверждена возможность использования композиций в качестве систем доставки лекарственных средств с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Исследован процесс адсорбции ряда активных фармацевтических ингредиентов аэрогелем на основе альгината натрия и экспериментально получены композиции «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин». Определена доля заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев для оценки возможного механизма адсорбции.

Практическая ценность диссертации состоит в следующем.

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, что позволило сократить время процесса получения частиц аэрогеля на основе альгината натрия.

Разработаны рекомендации по режимным параметрам процесса сверхкритической сушки органических аэрогелей, полученные на основании вычислительного эксперимента с использованием разработанной математической модели.

Получены композиции «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин» для использования в качестве систем доставки активных фармацевтических ингредиентов (показана стабилизация активного вещества в аморфном состоянии в течение 6-ти месячного хранения, сокращено время высвобождения 50 % активного вещества до 6,6 раз по сравнению с соответствующими активными веществами в кристаллическом состоянии).

Достоверность научных положений и выводов диссертации базируется на комплексном применении современных физико-химических методов анализа и математического моделирования, удовлетворительном соответствии расчетных и экспериментальных данных. Достоверность результатов экспериментальных исследований обеспечивается применением стандартных методов измерения и современного аналитического оборудования. Теория построена на известных фундаментальных научных положениях теории явлений переноса и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации.

Анализ основных положений диссертационной работы

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы из 189 наименований, двух приложений. Основное содержание изложено на 229 страницах машинописного текста и включает

107 рисунков, 24 таблицы. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам.

Во **введении** показана актуальность работы, дана оценка степени проработанности темы, сформулированы цель и задачи работы, научная новизна и практическая значимость, дано краткое описание использованных в работе методологии и методов исследования. Приведены положения, выносимые на защиту, дана оценка степени достоверности и апробации результатов.

В **первой главе** проведен обзор литературных источников по видам органических аэрогелей, их свойствам, проанализированы особенности их получения в форме микрочастиц; методы и подходы к иммобилизации активных фармацевтических веществ в порах аэрогелей; применение аэрогелей в качестве систем доставки активных фармацевтических веществ и преимущества их использования; оборудование для производства аэрогелей; основные подходы к математическому описанию процессов сверхкритической сушки и адсорбции. В результате автор формулирует цель и задачи исследования.

Вторая глава содержит результаты экспериментальных исследований процессов получения сферических микрочастиц гидрогеля альгината натрия с последующей заменой растворителя и сверхкритической сушкой масляно-эмульсионным и капельным методами в лабораторных условиях. Затем проводится разработка аппаратно-технологического оформления данных стадий в полупромышленных условиях. При этом анализируется влияние условий проведения процесса на характеристики полученных образцов органических аэрогелей (средний размер частиц, удельная площадь поверхности, средний диаметр пор).

В **третьей главе** автором предложено проводить совмещенный процесс замены растворителя в гидрогеле в аппарате для сверхкритической сушки. Режимные параметры процесса замены растворителя определены на

основании исследований свойств трехкомпонентной системы диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт и проведении экспериментов на лабораторной установке.

Для стадии сверхкритической сушки получены кинетические кривые по вытеснению растворителя (включая вытеснение изопропилового спирта из пор геля). Полученные экспериментальные данные сравнивались с результатами расчета по математической модели, позволяющей оценить гидродинамику и массоперенос изопропилового спирта из пор органической матрицы. Проводилась серия вычислительных экспериментов, в которых варьировали размер частиц и расход сверхкритического диоксида углерода. В результате сформулированы рекомендации по режимным параметрам процесса сверхкритической сушки.

Четвертая глава посвящена исследованию процесса сверхкритической адсорбции активных фармацевтических ингредиентов аэрогелем на основе альгината натрия. Автор изучил влияние функциональных групп, температуры и давления на величину массовой загрузки активных веществ (кетопрофен, нимесулид, лоратадин); теоретически определил доли заполнения адсорбционного слоя и числа заполненных адсорбционных слоев, используя экспериментально полученные значения массовой загрузки; экспериментально получил изотермы адсорбции, определил коэффициенты в уравнениях, описывающих изотермы адсорбции, сформулировал выводы о предполагаемом механизме адсорбции активного вещества в пористую матрицу при использовании в качестве носителя сверхкритического диоксида углерода.

В **пятой главе** исследована возможность применения микрочастиц органических аэрогелей на основе альгината натрия в качестве систем доставки активных фармацевтических ингредиентов. На основании результатов стандартного теста «Растворимость» и рентгенофазового анализа композиций «аэрогель - активное вещество» автор подтверждает

предположение о возможности использования микрочастиц органического аэрогеля с иммобилизованными в его порах активными фармацевтическими ингредиентами вследствие стабилизации активного вещества в аморфном состоянии в течение 6-ти месячного хранения и повышения скорости его высвобождения по сравнению с растворением кристаллической формы.

Выводы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы.

Замечания и вопросы:

1. Насколько обосновано использование шарообразной формы частиц полученного аэрогеля в расчетах (стр. 113 диссертации) ?

2. На эпюрах распределения массовой доли изопропилового спирта в аппарате при проведении стадии сушки (рис. 3.18 и др.) наблюдается застойная зона по центру камеры. Какие способы устранения возможны ? Желательно было бы их показать в работе и подтвердить результатами вычислительного эксперимента.

3. В главе 2 автор исследует ряд методов и влияние различных факторов на размер получаемых частиц. Однако в тексте диссертации нет рекомендации размера частиц, которые могут быть использованы в качестве системы доставки фармацевтических веществ.

4. Из текста диссертации не ясно, каким образом выбраны скорость и время перемешивания смеси при получении геля масляно-эмульсионным методом (стр. 61).

5. В диссертации встречаются некорректные или неудачные выражения. Например, «внутри аппарата достигнуто равновесие» (стр.114), «наиболее эффективный расход» (стр. 119), «для разнообразных конфигураций геометрии аппарата» (стр. 120), «расчет процесса... с использованием разнообразных уравнений» (стр. 133).

Вместе с тем, указанные замечания не влияют на общую положительную оценку работы.

Основное содержание диссертации с достаточной полнотой отражено в 17 публикациях автора, включающих пять статей в рецензируемых научных журналах по перечню ВАК.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Ловской Д.Д. «Процессы получения органических аэрогелей на основе альгината натрия и композиций на их основе» является научно-квалификационной работой, обладающей научной новизной и практической ценностью, в которой разработаны научно-обоснованные технические и технологические решения по разработке многостадийного процесса получения частиц органического аэрогеля на основе альгината натрия, содержащего активное фармацевтическое вещество, и показана на примере ряда полученных композиций возможность практического применения результатов работы в химико-фармацевтической промышленности.

Диссертационная работа Ловской Д.Д. соответствует паспорту специальности 05.17.08 – Процессы и аппараты химических технологий в части: решение проблем совершенствования и создания эффективных технологических схем и производств на основе использования современных машин и аппаратов (формула специальности); методы изучения и создания ресурсо- и энергосберегающих процессов и аппаратов в химической и смежных отраслях промышленности, способы, приемы и методология исследования массообменных процессов и аппаратов, совмещённых процессов (область исследования).

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Ловская Дарья Дмитриевна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.08 - Процессы и аппараты химических технологий.

Официальный оппонент
заведующий кафедрой «Технологические
процессы, аппараты и техносферная безопасность»
ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный
технический университет»,
доктор технических наук, профессор

Тамбов

Наталья Цибиковна Гатапова



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ТГТУ
[Signature] Г.В. Мозгова
« 11 » декабря 2017 г.

392000, Россия, г. Тамбов, ул. Советская, д.106.
Телефон: (4752) 63-72-39, 63-91-52
E-mail: kvidep@cen.tstu.ru