ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Кислинской Алины Юрьевны

«Процесс микронизации с использованием быстрого расширения сверхкритического флюида (на примере салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира)»,

представленную к защите на соискание ученой степени кандидата технических наук по научной специальности

2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа Кислинской Алины Юрьевны посвящена комплексному исследованию процесса микронизации активных фармацевтических субстанций с использованием быстрого расширения сверхкритического флюида. Работа включает создание установки и экспериментальные исследования получения дисперсных материалов совместно с математическим описанием гидродинамики потока диоксида углерода и прогнозирования размера получаемых частиц. Такой подход направлен на установление связей между конструктивными особенностями установки, условиями проведения процесса и характеристиками получаемых частиц.

Создание технологических процессов получения дисперсных материалов с заданным размером и структурными характеристиками является актуальным направлением развития химической и фармацевтической промышленности. Решение этой задачи требует не только достижения необходимой дисперсности, но и обеспечения воспроизводимости полученных результатов. Поэтому особую значимость имеют исследования, позволяющие обосновать выбор технологических режимов и конструктивных решений на основе анализа явлений, определяющих образование и рост частиц. В связи с этим перспективны сверхкритические флюидные технологии, в которых изменение температуры и давления процесса позволяет управлять растворяющей способностью флюида и условиями образования частиц.

К числу таких процессов относится быстрое расширение сверхкритического раствора. При таком процессе осуществляется формирование частиц при быстром снижении растворяющей способности сверхкритического флюида, что вызвано изменением термодинамических параметров в ходе расширения раствора. Однако преимущества данного подхода могут быть реализованы только при обоснованном выборе температуры, давления процесса и конструкции оборудования, поскольку характеристики продукта определяются совокупным влиянием растворимости вещества, динамики

расширения потока, степени перенасыщения, зародышеобразования и последующего роста частиц.

Конструкция распыляющего устройства, условия нагрева и геометрия камеры влияют на распределение давления, температуры и скорости потока и, следовательно, на условия формирования и роста частиц. Поэтому разработка установки в сочетании с исследованием указанных закономерностей необходима для обоснованного выбора режимов микронизации и дальнейшего совершенствования процесса. В представленном исследовании рассматривается взаимосвязь влияния температуры и давления процесса на растворимость веществ в сверхкритическом диоксиде углерода и их характеристики, такие как размер частиц, форма и фазовый состав.

Кроме того, особое значение имеет разработка математических моделей, позволяющих установить взаимосвязь гидродинамических характеристик потока с характеристиками формируемой дисперсной фазы. Предложенный подход к расчёту размеров частиц представляет практический интерес, поскольку позволяет предварительно оценивать результаты микронизации при различных условиях проведения процесса.

Дополнительно в работе была исследована возможность нанесения тонких полимерных покрытий. Данное направление расширяет область применения разработанной установки и позволяет оценить влияние параметров распыления не только на характеристики дисперсных частиц, но и на структуру формируемого поверхностного слоя. Следует отметить выполнение работы в рамках государственного задания по теме «Иерархические пористые материалы для персонифицированных имплантатов и изделий медицинского назначения», что отражает связь исследования с разработкой процессов получения функциональных материалов.

Основное содержание работы. Диссертация включает введение, четыре главы, заключение, список принятых обозначений и сокращений и список литературы из 147 наименований. Работа состоит из 162 страниц и содержит 59 рисунков и 21 таблицу. Последовательность изложения соответствует логике исследования: анализ существующих подходов, разработка установки, экспериментальное изучение процесса и математическое моделирование.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы. Приведены положения, выносимые на защиту, сведения о достоверности и апробации результатов.

В первой главе выполнен обзор методов получения высокодисперсных материалов, в том числе активных фармацевтических субстанций. Рассмотрены механические методы микронизации и процессы получения частиц из растворов, проанализированы их

технологические возможности и ограничения. Охарактеризованы свойства сверхкритических флюидов и закономерности изменения растворимости веществ в сверхкритическом диоксиде углерода под влиянием температуры и давления. Охарактеризована кроссоверная область на кривых зависимости растворимости веществ в сверхкритическом диоксиде углерода от давления и температуры, в которой изменяется характер влияния температуры на растворимость.

Систематизированы сверхкритические методы формирования частиц в зависимости от функциональной роли диоксида углерода: процессы осаждения с помощью антирастворителя, образования частиц из газонасыщенных растворов и быстрого расширения сверхкритических растворов. Подробно рассмотрены процесс быстрого расширения сверхкритического раствора (RESS) и его модификации, влияние термодинамических параметров и конструкции установок на размер и морфологию получаемых материалов. Представлены подходы к математическому описанию гидродинамики расширяющегося потока, перенасыщения, зародышеобразования и роста частиц. На основании анализа литературы сформулированы цель и задачи исследования. Проведённый анализ литературы позволил определить основные факторы, влияющие на характеристики получаемых частиц, и сформулировать цель и задачи исследования.

Во второй главе изложены стадии разработки лабораторной установки для проведения процесса быстрого расширения сверхкритического раствора. Представлены технологическая схема установки, конструктивные особенности ее основных элементов и характеристики используемого оборудования. На установке осуществляются предварительные стадии подготовки и подачи диоксида углерода, растворение обрабатываемого вещества при заданных температуре и давлении, распыление раствора и сбор образующихся частиц. Разработанная установка позволяет исследовать влияние термодинамических параметров и геометрии камеры расширения на характеристики получаемых частиц. Более подробно в главе описаны используемая гидравлическая форсунка, система ее нагрева и контроля температуры, а также конструкция камеры расширения, в которой организован сбор дисперсного материала. Разработанная конструкция камеры расширения защищена патентом на полезную модель № 237116.

В третьей главе описаны экспериментальные исследования микронизации салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира. Выбор диапазона температур и давлений рассмотрен с учетом литературных данных о растворимости исследуемых веществ в сверхкритическом диоксиде углерода.

Для каждого из микронизируемых веществ проведены исследования влияния технологических параметров на размеры получаемых частиц, рассмотрены их

морфологические и структурные характеристики. Показана возможность получения частиц субмикронного и нанометрового диапазона при использовании процесса RESS. Установлены закономерности влияния температуры и давления процесса RESS на размер и структуру частиц исследуемых веществ. Выявлено, что на размер частиц оказывает влияние растворимость вещества в сверхкритическом диоксиде углерода, которая изменяется в зависимости от температуры и давления процесса.

Для салициловой кислоты исследовано влияние температуры (313-333 К) и давления (16-20 МПа) на размеры получаемых частиц. Проведено сопоставление результатов микронизации при использовании камер расширения высотой 15 и 25 см. Наименьший средний размер частиц был получен равным 12 мкм при 333 К, 20 МПа и использовании камеры высотой 15 см. Выполнена статистическая обработка экспериментальных данных, получены регрессионные зависимости размера частиц от температуры, давления и оценено влияние высоты камеры расширения.

Для эритромицина был выбран диапазон температур 308-328 К и давлений 15-20 МПа. По данным динамического светорассеяния, при 308 К и 20 МПа были получены частицы со средним размером 55 нм. Представлены результаты рентгенофазового анализа исходного и микронизированного вещества, на основании которых был сделан вывод об аморфизации эритромицина после RESS.

Для фавипиравира были проведены исследования при температурах 318-338 К и давлениях 15-20 МПа. Установлены зависимости размера частиц от условий микронизации и сопоставлены с характером изменения растворимости вещества в сверхкритическом диоксиде углерода. Наименьший средний размер частиц, составляющий 0,40 мкм, получен при 338 К и 20 МПа. Для фавипиравира помимо определения размерных и структурных характеристик полученных частиц проведено сравнительное исследование скорости растворения исходного и микронизированного вещества. Согласно представленным экспериментальным результатам микронизация фавипиравира способствовала существенному увеличению скорости растворения (в 3 раза) после проведения процесса RESS в выбранных условиях испытания.

Представлена разработанная технологии получения тонких покрытий на основе поликапролактона с помощью разработанной установки. Установлено влияние параметров распыления, включая диаметр форсунки и расстояние до подложки, на характеристики получаемых покрытий. Показана возможность получения покрытий толщиной в диапазоне 20–150 нм.

В четвертой главе представлены результаты последовательно реализуемых математических моделей движения диоксида углерода в гидравлической форсунке и камере расширения.

Для форсунки сформулирована стационарная задача движения вязкого сжимаемого потока на основе уравнений сохранения массы, импульса и энергии с использованием уравнения состояния Пенга – Робинсона и модели турбулентности. Приведены геометрия расчетной области, граничные условия и характеристики сетки. Численное решение выполнено в программном пакете Ansys Fluent методом конечных объемов. Рассмотрено влияние температуры и давления на входе в форсунку на распределение скорости, давления и температуры потока внутри форсунки.

Полученные характеристики потока на выходе из форсунки были использованы для задания условий на входе в модели камеры расширения. Для сокращения вычислительных затрат была использована двумерная осесимметричная геометрия камеры расширения. Рассчитаны профили гидродинамических характеристик потока, позволяющие определить области интенсивного изменения давления, температуры и скорости при выходе из сопла форсунки.

Представлен программный модуль для прогнозирования размеров частиц, формируемых в процессе RESS. Расчётный подход объединяет результаты моделирования гидродинамики с уравнениями, описывающими перенасыщение, зародышеобразование и рост частиц. Выполнено сопоставление расчётных и экспериментальных значений медианного размера частиц салициловой кислоты при температурах процесса 313–333 К и давлениях 16–20 МПа. По результатам сравнения относительное отклонение не превышает 12 %.

Полученный результат свидетельствует о возможности применения разработанного расчётного подхода для прогнозирования размера частиц салициловой кислоты в исследованном диапазоне технологических параметров.

В заключении обобщены основные результаты диссертационной работы, отражающие решение поставленных научно-технических задач.

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что:

1. Установлены закономерности влияния температуры и давления на размер частиц салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира с учетом их растворимости в сверхкритическом диоксиде углерода;

2. Экспериментально определена возможность получения частиц исследованных фармацевтических субстанций с аморфной структурой при проведении процесса RESS;

3. Разработаны математические модели движения диоксида углерода в гидравлической форсунке и камере расширения, позволяющие определить основные гидродинамические и термодинамические характеристики потока при различных условиях проведения процесса.

4. Предложен подход к прогнозированию размера частиц, образующихся в процессе RESS, основанный на совместном использовании результатов численного моделирования движения диоксида углерода и уравнений перенасыщения, зародышеобразования и роста частиц.

Теоретическая и практическая значимость диссертации:

1. Создана лабораторная установка для реализации процесса RESS, предусматривающая поддержание заданных условий растворения, нагрев форсунки и сбор образующихся частиц;

2. Экспериментально определены закономерности влияния параметров процесса RESS на характеристики формируемых микро- и наночастиц салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира. Разработана технология нанесения тонких полимерных покрытий из поликапролактона, получены данные о влиянии диаметра сопла и расстояния до подложки на характеристики покрытий, что расширяет область применения разработанной установки.

3. Получены результаты сравнительного исследования растворения исходного и микронизированного фавипиравира в фосфатном буферном растворе, использованном в качестве модельной среды, подтверждающие увеличение скорости растворения в результате уменьшения размера частиц.

4. Программный модуль представляет практический интерес для предварительной оценки размеров частиц салициловой кислоты при выборе технологических параметров процесса RESS и потенциально может использоваться при планировании дальнейших экспериментальных исследований.

Достоверность результатов исследования обеспечивается достаточным объемом теоретических и экспериментальных результатов, проведением повторных экспериментов, использованием взаимодополняющих методов анализа и сопоставлением расчетных и экспериментальных данных.

Публикации. По теме диссертации Кислинской А.Ю. опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных. Основные результаты работы изложены на 8 российских и международных конференциях. Получены патент Российской Федерации на полезную модель и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Соответствие паспорту специальности. Диссертационная работа Кислинской А.Ю. на тему «Процесс микронизации с использованием быстрого расширения сверхкритического флюида (на примере салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира)» соответствует паспорту специальности 2.6.13 Процессы и аппараты химических технологий в части следующих пунктов:

«п.3. Способы, приемы, методология исследования гидродинамики движения жидкости, газов, перемещение сыпучих материалов в технологических аппаратах и схемах;

п.4. Способы, приемы, методология исследования химических, тепловых, массообменных и совмещенных процессов, совершенствование их аппаратурного оформления;

п.14. Создание новых процессов и аппаратов в химической технологии, позволяющих получать изделия заданного состава и формы на основе различных материалов».

Замечания по диссертационной работе:

1. При исследовании процесса микронизации салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира основное внимание уделено влиянию температуры и давления на размер получаемых частиц. Вместе с тем в процессе RESS существенное влияние на характеристики продукта могут оказывать геометрия сопла, массовый расход диоксида углерода и продолжительность распыления. Каким образом были выбраны данные параметры процесса?

2. В работе недостаточно рассмотрены перспективы использования процесса RESS в непрерывном режиме. Возможна ли реализация процесса RESS в непрерывном режиме на основе разработанной лабораторной установки, и какие основные технические ограничения необходимо преодолеть при переходе от периодического к непрерывному процессу микронизации? В частности, можно ли минимизировать потери, связанные с уносом и/или отложениями частиц на стенках сосуда и снижающие выход продукта?

3. При моделировании для расчета свойств диоксида углерода используется уравнение состояния Пенга-Робинсона. Почему данная модель с температурозависимыми коэффициентами бинарного взаимодействия не рассматривалась для расчета фазового равновесия в смесях CO_2 с исследуемыми органическими соединениями, а для расчета растворимости были использованы более простые эмпирические модели?

4. В разделе 4.3 представлены результаты расчёта размеров частиц с использованием разработанного программного модуля. Сопоставление с экспериментальными данными выполнено для салициловой кислоты. Кроме того, в работе приведены результаты экспериментальных исследований микронизации эритромицина и

фавипиравира. Рекомендуется проанализировать применимость программного модуля для прогнозирования размера частиц других активных фармацевтических субстанций.

Заключение. Несмотря на сделанные замечания, считаю, что они не снижают значимости полученных научных результатов. Диссертационная работа Кислинской А.Ю. на тему «Процесс микронизации с использованием быстрого расширения сверхкритического флюида (на примере салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира)» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научно-техническая задача исследования и математического моделирования процесса получения микро- и наночастиц с использованием быстрого расширения сверхкритического раствора.

Диссертационная работа «Процесс микронизации с использованием быстрого расширения сверхкритического флюида (на примере салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира)», представленная на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий, отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата технических наук, предусмотренных Положением о порядке присуждения степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденным приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева от 14.09.2023 г. № 103 ОД, а ее автор, Кислинская А.Ю., заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук.

Официальный оппонент
Старший научный сотрудник, заведующий лабораторией разработки технологий селективной экстракции для малотоннажной химии (0703),
Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, кандидат технических наук

Магомедов Рустам Нухкадиевич

« 27 » октября 2026

Подпись Магомедова Р.Н. заверяю
Ученый секретарь ФИЦ ХФ РАН
к.ф.-м.н., н.с. /М.Г. Михалева

Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН
119991, Москва, ул. Косыгина, 4
Тел. +7 (9 4; e-mail: rust s.ru