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 А.Ю. посвящена процессам микронизации с использованием технологии быстрого расширения сверхкритического флюида (на примере салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира). Методы микронизации используются в различных отраслях химической технологии и фармацевтики: от получения частиц лакокрасочных материалов и удобрений до уменьшения размеров частиц активных фармацевтических субстанций. Однако, распространенные в промышленности методы микронизации характеризуются рядом ограничений: получение частиц с неоднородным размером и формой, использование токсичных растворителей, проведение процесса при высоких температурах, что исключает получение частиц термолабильных веществ. Поэтому технология быстрого расширения сверхкритического раствора, применяемая в диссертационной работе для микронизации частиц салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира, является актуальной и перспективной. Диссертационная работа Кислинской А.Ю. соответствует приоритетам научно-технологического развития Российской Федерации.

Кислинской А.Ю. в рамках диссертационного исследования, была разработана установка для проведения процесса быстрого расширения сверхкритического флюида; приведены результаты экспериментальных исследований микронизации салициловой кислоты, фавипиравира и эритромицина; установлены зависимости основных характеристик полученных частиц от различных параметров процесса; разработаны математические модели для расчета движения диоксида углерода (CO_2) в гидравлической форсунке, камере расширения для расчета профилей температуры, давления, плотности, скорости; разработан программный модуль для расчета размера частиц, образующихся в ходе процесса в камере расширения.

Важно отметить, что работа выполнялась при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по теме

«Иерархические пористые материалы для персонифицированных имплантатов и изделий медицинского назначения», что является дополнительным подтверждением востребованности представленной темы и ее актуальности для развития наукоемких отраслей Российской Федерации.

Основное содержание работы

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, списка принятых обозначений и сокращений, списка литературы из 147 наименований. Общий объем составляет 162 страницы, включая 21 таблицу и 59 рисунков. Все главы сопровождаются промежуточными выводами.

Во введении отражены и обоснованы актуальность работы, представлены ее новизна, научная и практическая значимости. Сформулированы цель и задачи исследования, отмечен личный вклад автора, указаны сведения об апробации работы.

В первой главе проведен анализ научно-технической литературы в области методов микронизации с использованием сверхкритических флюидов. Рассмотрена технология и оборудование для получения нано- и микрочастиц с помощью быстрого расширения сверхкритического раствора, изучены параметры, оказывающие наибольшее влияние на характеристики получаемых частиц. Исследована зависимость растворимости активных фармацевтических субстанций от плотности сверхкритического диоксида углерода. Рассмотрены методы математического моделирования движения диоксида углерода в сопле форсунки и камере расширения, влияние характеристик потока на формирование частиц. На основании литературного обзора были сформулированы основные задачи диссертационной работы.

Во второй главе представлены результаты разработки лабораторной установки для проведения процесса быстрого расширения сверхкритического раствора, включающая аппарат высокого давления, контрольно-измерительные приборы для поддержания заданных параметров, систему нагрева форсунки и камеру расширения для эффективного сбора частиц.

В третьей главе представлены результаты микронизации с применением технологии быстрого расширения сверхкритического флюида: салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира, полученные при варьировании давления и температуры. Приведены результаты выбора параметров проведения процесса быстрого расширения сверхкритического флюида на основе рассчитанных значений растворимости исследуемых веществ. Приведены результаты исследования влияния диаметра форсунки и расстояния от сопла форсунки до подложки на структуру образцов и толщину покрытий.

Проведенные комплексные аналитические исследования: сканирующая электронная микроскопия; динамического светорассеивания; рентгенофазовый анализ, позволили подтвердить микронизацию частиц салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира. Отдельной частью работы являлось нанесение наноразмерного покрытия на основе поликапролактона на подложку путем быстрого расширения сверхкритического флюида для изделий медицинского назначения и в перспективе, имплантатов.

Четвертая глава посвящена математическому моделированию процесса быстрого расширения сверхкритического флюида для определения профилей давления, температуры, плотности и скорости. Приводится подробное математическое описание каждого из этапов.

В первой и во второй частях главы представлена комплексная математическая модель, реализованная в программном пакете Ansys Fluent, позволяющая рассчитывать профили температуры, давления и скорости внутри форсунки и в камере расширения. Математическая модель содержит систему дифференциальных уравнений сохранения массы, импульса и энергии, уравнение состояния Пенга-Робинсона и идеального газа для расчета свойств диоксида углерода с соответствующими граничными условиями.

В третье части главы представлен программный модуль, разработанный на языке программирования Python, для расчета распределения частиц по размерам. В программный модуль заложены основные уравнения, необходимые для расчета размера частиц: степень перенасыщения, зародышеобразование и рост частиц. В качестве входных параметров математической модели использовались значения температуры, давления и плотности, полученные на предыдущем этапе моделирования в Ansys Fluent. Результат расчета распределения частиц по размерам был апробирован на примере частиц салициловой кислоты.

Заключение содержит основные результаты диссертационной работы и перспективы.

Научная новизна диссертации

Впервые выявлены и систематизированы закономерности влияния температуры и давления в области кроссоверной точки на дисперсность нано- и микрочастиц салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира, получаемых методом быстрого расширения сверхкритического раствора. Это расширяет научные представления об управлении структурой, формой и размером частиц фармацевтических субстанций.

Установлено, что реализация процесса быстрого расширения сверхкритического раствора позволяет формировать частицы салициловой кислоты, эритромицина и

фавипиравира в аморфном структурном состоянии. Полученный результат устанавливает взаимосвязь между условиями проведения процесса быстрого расширения сверхкритического раствора и физико-химическими характеристиками получаемых порошков.

Разработаны оригинальные математические модели течения сверхкритического диоксида углерода в гидравлической форсунке и газообразного диоксида углерода в камере расширения, позволяющие рассчитывать профили скорости, давления и температуры. Указанные модели создают теоретическую основу для анализа гидродинамических и термодинамических условий формирования частиц в процессе быстрого расширения сверхкритического раствора.

Предложена математическая модель для прогнозирования размера части, образующихся в результате проведения процесса быстрого расширения сверхкритического раствора. Их использование открывает возможность целенаправленного выбора технологических параметров процесса для получения препаратов с заданной дисперсностью.

Теоретическая и практическая значимость диссертации

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы определяется созданием научно обоснованных и технологически реализуемых решений для получения нано- и микрочастиц фармацевтических субстанций: салициловой кислоты, эритромицина, фавипиравира, методом быстрого расширения сверхкритического раствора.

Практическая значимость работы состоит в следующем:

1. Спроектирована и создана лабораторная установка, оснащенная контрольно-измерительными приборами, а также разработана технологическая схема для реализации процесса быстрого расширения сверхкритического раствора (патент РФ № 237116). Установка обеспечивает получение нано- и микрочастиц, тонких пленок и покрытий, что подтверждает ее универсальность и пригодность для решения широкого круга прикладных задач.

2. Разработана технология получения нано- и микрочастиц салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира методом быстрого расширения сверхкритического раствора. С помощью установки получены микрочастицы салициловой кислоты и фавипиравира, а также наночастицы эритромицина, что демонстрирует практическую реализуемость предложенного подхода.

3. Установлены зависимости размера частиц салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира от температуры, давления и высоты камеры расширения. Полученные результаты могут быть использованы для целенаправленного выбора режимов процесса быстрого расширения сверхкритического раствора и получения субстанций с заданной дисперсностью.

4. Проведены сравнительные исследования скорости растворения исходных и микронизированных частиц фавипиравира в фосфатном буферном растворе с использованием проточных ячеек Франца. Результаты исследований показывают, что микронизированные формы улучшают растворимость веществ и, как следствие, биодоступность труднорастворимых лекарственных веществ.

Теоретическая значимость работы обусловлена разработкой программного модуля для расчета распределения частиц по размерам в зависимости от давления, температуры и плотности в процессе быстрого расширения сверхкритического раствора. Применение данного инструмента позволяет прогнозировать характеристики получаемого продукта, сокращать объем экспериментальных исследований и снижать затраты на их проведение, что имеет существенное значение как для фундаментальных исследований, так и для практического внедрения технологии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов

Научные положения апробированы на международных и российских конференциях, опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом теоретических и экспериментальных результатов, корректным применением современных аналитических методик, отсутствием внутренних противоречий в полученных результатах.

Замечания и рекомендации

Основные положения работы достаточно аргументированы и вносят вклад, как в теорию, так и в практику реализации технологии. В то же время при анализе представленного материала возникли следующие замечания:

1. В ходе экспериментальных исследований микронизации салициловой кислоты эритромицина и фавипиравира температура форсунки поддерживалась на уровне 363 К, превышающем температуру раствора в аппарате высокого давления. Чем обусловлен выбор именно этого значения? Исследовалось ли влияние температуры

форсунки на конечный размер частиц и возможность преждевременного осаждения вещества?

2. В разделе 3.1 полученное уравнение регрессии включает только линейные эффекты температуры и давления и их парное взаимодействие. Рассматривались ли квадратичные члены, позволяющие проверить нелинейность зависимостей в исследованном диапазоне параметров?

3. Для распределений, представленных на рисунках 3.5 и 3.7, следовало бы уточнить, какой характеристический размер игольчатых частиц определялся. Использование общего обозначения «размер частиц» затрудняет сопоставление гистограмм с микрофотографиями игольчатых частиц.

4. В работе недостаточно обоснован выбор продолжительности стадии растворения исследуемых веществ в сверхкритическом диоксиде углерода. Следовало бы пояснить, на основании каких экспериментальных или литературных данных установлено время на данной стадии.

Соответствие диссертации предъявляемым требованиям

Диссертация Кислинской А.Ю. «Процесс микронизации с использованием быстрого расширения сверхкритического флюида (на примере салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира)» соответствует паспорту научной специальности 2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий по направлениям исследований: «п.1. фундаментальные исследования явлений переноса энергии, массы и импульса в химико-технологических процессах и аппаратах», «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».

Соискателем представлено необходимое количество публикаций, содержание которых достаточно полно отражает содержание диссертационной работы. Оформление диссертации и автореферата выполнено в соответствии с требованиями, изложение диссертации выстроено логично. Содержание автореферата в полной мере отражает содержание диссертации. Диссертация Кислинской А.Ю. соответствует критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученных степеней в РХТУ им. Д.И. Менделеева и положением о диссертационном совете РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Заключение

Несмотря на сделанные замечания, считаю, что они не снижают значимости полученных научных результатов. Диссертационная работа Кислинской А.Ю. является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача микронизации салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира с использованием технологии быстрого расширения сверхкритического флюида. По результатам исследования опубликовано необходимое количество печатных работ в рецензируемых изданиях.

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

Заведующий кафедрой «Теоретических основ теплотехники», ФГБОУ ВО Казанский национальный исследовательский технологический университет,
доктор технических наук, доцент Хайрутдинов Венер Фаилевич

«27» 10 2026

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Казанский национальный исследовательский технологический университет
420015, РТ, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68
Тел. +7(; e-mail:]

Подпись Хайрутдинова В.Ф.
удостоверяю.
Начальник отдела
кадрового делопроизводства
ФГБОУ ВО «КНИТУ»
И.А. Храмова
«27» 10 2026 г.