

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию **Мочаловой Марии Сергеевны**

«Процессы получения частиц хитозановых аэрогелей»,

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 Мочаловой М.С. посвящена разработке и исследованию процессов получения частиц хитозановых аэрогелей для использования их в качестве гемостатических средств. Процессы получения инновационных материалов медицинского назначения являются перспективными для технологического развития промышленности Российской Федерации. Аэрогели на основе хитозана обладают уникальными свойствами, что делает их перспективными материалами с возобновляемой ресурсной основой и возможностью применения в различных сферах, включая использование в качестве гемостатических средств. В условиях высокой потребности российского рынка в производстве таких средств, разработка технологии их создания становится важной и актуальной задачей для России.

В данной работе были разработаны модели, исследованы и разработаны процессы и оборудование для получения частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей, способствующих остановке кровотечений из тканей и магистральных сосудов. Ключевые характеристики хитозановых аэрогелей определяются на этапе гелеобразования, поэтому исследование этого процесса было проведено наиболее глубоко.

Известны и перспективы использования СКФ сред в данной области. В работе автор разрабатывает процесс получения аэрогеля и пропитки ее лекарственными субстанциями. Для реализации этих процессов использует сверхкритические флюидные среды и все ее преимущества. Это и высокая растворяющая способность СКФ среды на этапе сушки, и высокая проникающая

способность СКФ сред в поры из-за отсутствия капиллярного эффекта на этапе импрегнации. При этом СКФ среды легко регенерируются на этапе сепарации лишь благодаря снижению давления без затраты дополнительной энергии и загрязнения конечного продукта. Всё это обеспечивает высокое качество продукта, а сам процесс является энерго- и ресурсосберегающим.

Кроме того, работа выполнялась в рамках реализации Государственного задания по теме «Нанобиотехнологии в диагностике и терапии социально значимых заболеваний», 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 литературы из 157 наименований и 5 приложений. Общий объем составляет 216 страниц печатного текста, включая 28 таблиц и 81 рисунок.

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

В первой главе проведен анализ научно-технической литературы. Рассмотрены основные свойства, характеристики и области применения хитозановых аэрогелей, определены ключевые характеристики данных материалов, определяющие их гемостатические свойства. Рассмотрены методы получения частиц хитозановых аэрогелей, определены параметры, оказывающие влияние на конечные характеристики частиц хитозановых аэрогелей. Описан процесс сверхкритической сушки частиц хитозановых аэрогелей, в том числе аппараты, с помощью которых проводится данный процесс. Особое внимание уделено подходам для внедрения активных фармацевтических субстанций в поры частиц хитозановых аэрогелей для придания им дополнительного терапевтического эффекта при применении. Подробно рассмотрены аппараты, с

помощью которых можно осуществить трансфер процессов получения частиц хитозановых аэрогелей на пилотный и полупромышленные уровни. На основании литературного обзора были сформулированы основные задачи диссертационной работы и построена стратегия их достижения.

Во второй главе представлены экспериментальные и аналитические исследования процессов получения частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей тремя методами: капельным методом, методом распыления раствора хитозана через форсунку и масляно-эмульсионным методом при варьировании параметров каждого из процессов. Исследована кинетика процесса замены растворителя в порах частиц хитозановых аэрогелей и разработана математическая модель данного процесса. Представлены результаты комплексных аналитических исследований частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей. Выявлены зависимости характеристик частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей от параметров и типа процесса их получения с помощью регрессионного анализа. Доказана эффективность частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей в качестве гемостатических средств для остановки кровотечений различной тяжести на лабораторных животных (свиньях).

В третьей главе представлены исследования процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций в поры частиц хитозановых аэрогелей. Внедрение активных фармацевтических субстанций в поры частиц хитозановых аэрогелей было проведено адсорбцией на этапе замены растворителя и сверхкритической адсорбцией. При проведении адсорбции на этапе замены растворителя варьировалась концентрация активной фармацевтической субстанции в растворе изопропанола. При проведении сверхкритической адсорбции активных фармацевтических субстанций в поры хитозановых аэрогелей варьировалась температура процесса. Представлены результаты аналитических исследований композиций «частицы хитозановых аэрогелей – активная фармацевтическая субстанция», выбраны параметры процессов получения тех композиций, которые позволяют достичь необходимого содержания активных фармацевтических субстанций. Исследована кинетика

высвобождения активных фармацевтических субстанций адсорбированных в поры частиц хитозановых аэрогелей. Исследована кинетика процесса сверхкритической адсорбции активной фармацевтической субстанции при организации перемешивания и без. Проведено математическое описание процессов сверхкритической адсорбции и адсорбции на этапе замены растворителя.

Четвертая глава посвящена моделированию процессов получения частиц хитозановых аэрогелей. Данная часть включала модель гидродинамики потоков в приемной емкости, которая используется для проведения этапа получения частиц геля хитозана, модуль для расчета материального баланса этапа замены растворителя в каскаде аппаратов с перемешивающими устройствами и сепараторами и программный модуль для подбора общих параметров процессов получения частиц хитозановых аэрогелей. В данной части диссертационной работы представлена виртуальная геометрия приемной емкости для осуществления этапа гелеобразования. При варьировании геометрии и расхода сшивающего агента через приемную емкость выбран вариант геометрии, который обеспечивает наименьшее количество застойных зон и обеспечивающий поток сшивающего агента близкий к ламинарному. Разработанная установка повторяет виртуальную геометрию и демонстрирует эффективность. Описаны разработанные алгоритм и программный модуль, позволяющие рассчитывать материальный баланс процесса ступенчатой замены растворителя в порах частиц хитозанового геля на изопропиловый спирт, которые позволяют сократить затраты на проведение данного процесса при различных производительностях. Описан разработанный программный модуль, который включает себя математическую модель кинетики ступенчатой замены растворителя и алгоритм для расчета материального баланса данного процесса. Программный модуль позволяет оптимизировать себестоимость материала при заданной производительности, осуществляет концептуальный дизайн технологической схемы процесса получения частиц хитозановых аэрогелей.

Заключение содержит основные результаты диссертационной работы.

Научная новизна диссертации

В результате комплекса экспериментов и всесторонних аналитических исследований были выявлены основные зависимости характеристик частиц хитозановых аэрогелей, полученных различными методами: капельным, распылением раствора хитозана через форсунку и масляно-эмульсионным методом с последующей заменой растворителя и сверхкритической сушкой.

Теоретически обоснованы механизмы адсорбции активных фармацевтических субстанций, таких как гидрохлорид лидокаина и эритромицин, в пористую структуру хитозанового аэрогеля. Исследование включает анализ технологических процессов, таких как адсорбция на этапе замены растворителя и сверхкритическая адсорбция, и их влияние на параметры адсорбции.

С использованием методов вычислительной гидродинамики была разработана модель, описывающая поток жидкости в приемной емкости, использующейся для получения частиц хитозанового геля. Разработан алгоритм, позволяющий рассчитать материальный баланс процесса замены растворителя с заданной производительностью, что способствует снижению сырьевых затрат и учитывает ограничения, связанные с другими стадиями процесса.

Разработан программный модуль, осуществляющий концептуальный дизайн технологической схемы для получения частиц хитозанового аэрогеля, охватывающий все стадии процесса, включая подготовку исходных растворов, гелеобразование, замену растворителя и сверхкритическую сушку, при этом учитывающий экономические аспекты.

Теоретическая и практическая значимость диссертации

Разработаны лабораторные методики для адсорбции активных фармацевтических субстанций с использованием технологий сверхкритических флюидов.

Разработаны Технологические условия и лабораторный регламент на получения частиц хитозановых аэрогелей, которые могут быть использованы в

качестве местных гемостатических средств для купирования артериальных и венозных кровотечений в совокупности с терапией тканевых повреждений.

Разработана конструкция и физическая модель установки для наработки частиц хитозанового геля путем распыления раствора хитозана через пневматическую форсунку, на которую зарегистрировано Ноу-Хау.

Подана заявка на патент на гемостатические частицы на основе хитозана с внедренными активными субстанциями и способ их получения (Заявка № 2 023113337 от 23.05.2023).

Разработан программный модуль, который осуществляет концептуальный дизайн технологической схемы процесса получения частиц хитозановых аэрогелей с учетом всех стадий процесса и оптимизации себестоимости материала.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и

ВЫВОДОВ

Достоверность результатов работы подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, полученных с применением современных аналитических методов и стандартизированных методик. Для математической модели кинетики процесса замены растворителя проведено сравнение расчетных и экспериментальных данных. В работе использованы известные методы математического и компьютерного моделирования, вычислительной гидродинамики.

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

Достоверность полученных результатов также определяется выполнением диссертационной работы в научной школе с богатым успешным опытом в области исследования химико-технологических процессов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 33 печатные работы, из них 6 в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и/или

Scopus, и 2 в журнале, состоящим в перечне ВАК. Подана 1 заявка на патент и 1 ноу-хау.

Замечания и рекомендации

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

1) В работе подробно описаны схемы экспериментальных установок и методики проведения экспериментов. Однако, не приводятся чистота используемых реагентов, характеристики датчиков и измерителей температуры и давления, а также точность измерений этих величин.

2) Средняя относительная ошибка расчета кинетики ступенчатой замены растворителя в порах частиц хитозановых гелей в работе составила 5,05%. При этом не указывается погрешность (неопределенность) самого эксперимента.

3) Возникает вопрос, касательно методики сброса растворителя из свободного объема аппарата высокого давления. В работе указано, что процесс идет в течение 1 часа при расходе диоксида углерода 2,5 кг/ч. Из описания не понятно, то ли это сброс (декомпрессия), тогда в описанном объеме не может быть столько CO_2 , то ли динамическая непрерывная подача CO_2 ?

4) В качестве рекомендации можно предложить рассмотреть возможность совмещения процессов пневматического распыления и замены растворителя в среде сверхкритического диоксида углерода.

5) Согласно методике, процесс СКФ адсорбции проводится в течение 24 часов. Были ли проведены эксперименты по установлению оптимального времени осуществления процесса с точки зрения достижения «необходимой концентрации за минимальное время»?

6) Объяснение снижения массы эритромицина в порах при повышении температуры до 80°C в рамках СКФ импрегнационного процесса может быть связано не только с разложением (температура разложения 95°C), но и с явлением кроссоверного поведения растворимости веществ в СКФ средах.

Известно, что выше второй кроссоверной точки растворимость с ростом температуры падает.

7) Имеются незначительные недостатки при оформлении текста диссертации.

Высказанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы. Выполненное исследование указывает на высокий профессиональный уровень соискателя. Диссертация прошла хорошую апробацию и достаточно полно опубликована.

Соответствие диссертации предъявляемым требованиям

Диссертация Мочаловой М.С. «Процессы получения частиц хитозановых аэрогелей» соответствует паспорту научной специальности 2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий в части: «3. Способы, приемы, методология исследования гидродинамики движения жидкости, газов, перемещение сыпучих материалов в технологических аппаратах и схемах», «6. Способы, приемы, методология исследования механических процессов, совершенствование их аппаратного оформления», «8. Интеграция и оптимизация химико-технологических процессов и систем». Соискателем представлено необходимое количество публикаций, содержание которых достаточно полно отражает содержание диссертационной работы. Результаты работы представлены на двух научных конференциях всероссийского и двенадцати научных конференциях международного уровня. Оформление диссертации и автореферата выполнено в соответствии с требованиями, изложение диссертации выстроено логично. Содержание автореферата в полной мере отражает содержание диссертации. Диссертация Мочаловой М.С. полностью соответствует требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утверждённого приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева от 14.09.2023 г. № 103ОД Воротынцева И.В.

Заключение

Диссертационная работа Мочаловой Марии Сергеевны на тему «Процессы получения частиц хитозановых аэрогелей» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача получения хитозанового аэрогеля с заданными характеристикам. Кроме того, был предложен способ адсорбции активных фармацевтических субстанций в поры частиц хитозановых аэрогелей и доказана эффективность применения этих частиц в качестве местных гемостатических средств для остановки массивных венозных и артериальных кровотечений. Автором было проведено большое количество экспериментальных, аналитических и теоретических исследований. Мочалова Мария Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий.

Официальный оппонент

И.о. заведующего кафедрой
«Теоретических основ
теплотехники» ФГБОУ ВО
«Казанский национальный
исследовательский технологический
университет»
д.т.н., доцент

Хайрутдинов Венер Фаилевич

«10» 10 2024

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет»
420015, Казань, ул. Карла Маркса, 68
Телефон: +7(843)231-42-11
E-mail: kvener@yandex.ru



И.о. заведующего отделом кадров
Ф

достоверяю.
по кадрам 1 категории
всего делопроизводства
ДУ ВО «КНИТУ»

И.А. Храмова
« 10 » 10 2024 г.