

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной работе ФГБОУ ВО
«МИРЭА – Российский технологический
университет», д.т.н., профессор
А.В. Тимошенко
10 октября 2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу **Мочаловой Марии Сергеевны** «Процессы получения частиц хитозановых аэрогелей», представленной на соискание ученой степени кандидата наук по научной специальности 2.6.13 Процессы и аппараты химических технологий (технические науки)

Актуальность темы исследования. Одной из важнейших задач, стоящих перед химической промышленностью России, является создание возможностей для производства инновационных материалов, обладающих заданными свойствами. Ее решение будет способствовать повышению научно-технического потенциала страны и увеличению конкурентоспособности отечественной химической продукции в мире. Все это отражено в распоряжении Правительства Российской Федерации от 31.12.2020 3684-р в рамках Программы фундаментальных научных исследований до 2030 года.

Одним из примеров таких инновационных материалов являются гели – структурированные среды, обладающие целым набором уникальных свойств. Помимо традиционного использования в косметологии и пищевой промышленности все больший интерес к применению гелей проявляется в нефтедобыче, производстве микроэлектроники и медицине, в том числе регенеративной. Возникло даже новое направление науки – биопринтинг, где основным используемым материалом являются гели различных свойств и составов. Неудивительно, что количество научных публикаций, посвященных синтезу и исследованию свойств гелей, сейчас возрастает экспоненциально.

Среди них особое место занимают хитозановые аэрогели, которые представляют собой материалы, обладающие благодаря своей внутренней структуре уникальными адсорбционными свойствами, синтезируемые на возобновляемой ресурсной основе и имеющие возможности применения в различных сферах. Например, они могут использоваться в качестве средств для остановки кровотечений. С учетом высокой потребности внутреннего российского рынка в производстве гемостатических средств, потребность в такой продукции велика, поэтому разработка технологии их промышленного производства становится все более актуальной и важной задачей. Здесь требуется прежде всего определение основных закономерностей осуществления процессов гелеобразования, а также разработка высокоэффективных и высокопроизводительных устройств для получения

частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей. Важно, чтобы аэрогели, предназначенные для остановки кровотоков различной степени тяжести из тканей и магистральных сосудов, обладали еще и терапевтическим эффектом. В связи с этим, неудивительно, что настоящая диссертационная работа выполнялась в рамках государственного задания по теме «Нанобиотехнологии в диагностике и терапии социально значимых заболеваний».

Исходя из вышесказанного, укажем, что особую актуальность в этих исследованиях приобретает определение основных закономерностей получения хитозановых аэрогелей, включая процессы формирования, замену растворителя и сверхкритическую сушку.

Основное содержание работы. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы из 157 наименований и 5 приложений. Общий объем диссертационной работы составляет 216 страниц машинописного текста, включая 28 таблиц и 81 рисунок.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, а также отражены ее новизна и практическая значимость.

В первой главе проведен критический анализ современной научно-технической литературы по теме исследования. Подробно рассмотрены свойства, характеристики, области применения хитозановых аэрогелей. Особое внимание уделено наиболее перспективным технологиям их получения. Рассмотрены основные известные из литературы подходы к внедрению активных фармацевтических субстанций в структуру частиц хитозановых аэрогелей. Представлен перечень оборудования, с помощью которого можно осуществить переход от технологии процессов получения частиц хитозановых аэрогелей в лабораторных условиях на промышленный уровень. Сформулированы цель и задачи диссертационной работы.

Во второй главе представлены результаты проведенных экспериментальных и аналитических исследований процессов получения частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей. В рамках данной работы использовались три метода формирования частиц геля: капельный, распыления раствора хитозана через форсунку и масляно-эмульсионный. На основе данных литературного обзора выбраны варьируемые параметры и уровни варьирования для каждого из методов. Построен план полнофакторного эксперимента для каждого из видов технологического процесса.

В этой главе также исследована кинетика процесса ступенчатой замены растворителя в порах частиц хитозановых гелей. Проведен эксперимент по определению основных закономерностей данного процесса, предложена диффузионная математическая модель, позволяющая определять время, необходимое на проведение стадии замены растворителя.

Во второй главе представлены результаты аналитических исследований частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей методами сканирующей электронной микроскопии, азотной порометрии, гелиевой пикнометрии,

лазерной дифракции и т.д. Проведен регрессионный анализ полученных результатов, на основе которого получены зависимости некоторых характеристик материалов от параметров проведения процесса.

В завершении главы приведены данные, практически доказывающие эффективность использования частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей в качестве местных гемостатических средств.

В третьей главе представлены результаты экспериментальных и теоретических исследований, касающиеся процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций (АФС) в порах хитозановых аэрогелей. В качестве субстанций выбраны гидрохлорид лидокаина (анестетик) и эритромицин (антибиотик). Описаны два способа адсорбции: на этапе замены растворителя и сверхкритическая адсорбция. Количество адсорбированных субстанций хитозановыми аэрогелями определялось методами ВЭЖХ и УФ-спектрокопии. Установлено, что для гидрохлорида лидокаина наиболее эффективен метод адсорбции на этапе замены растворителя, а для эритромицина – сверхкритическая адсорбция. Установлены параметры процессов, которые позволяют достичь необходимой терапевтической концентрации для каждой из субстанций. Показано, что для сверхкритической адсорбции перемешивание повышает ее эффективность на 30-40 %.

Выполнены исследования кристалличности адсорбированных активных фармацевтических субстанций путем использования метода рентгенофазового анализа. Получено, что вне зависимости от типа и количества субстанций, а также способа их адсорбции они присутствуют в преимущественно аморфной форме, что увеличивает их биодоступность при использовании аэрогелей в качестве местных гемостатических средств. Это подтверждают данные по кинетике высвобождения субстанции из пор хитозановых аэрогелей. Все сказанное выше позволило сделать вывод о том, что более 50 % адсорбированных субстанций высвобождается уже через 5 минут после начала контакта с имитационным раствором крови.

В этой главе также приведены результаты анализа числа образующихся слоев исследуемых субстанций на порах хитозанового аэрогеля. Установлено, что в образцах с массовой загрузкой менее 50 % реализуется мономолекулярный характер адсорбции, а с загрузкой более 50 % наблюдается полимолекулярная адсорбция. На основе уравнения Аррениуса, предложена зависимость величины адсорбции от температуры для процесса сверхкритической адсорбции.

Четвертая глава посвящена моделированию процессов получения частиц хитозановых аэрогелей. В ней описаны результаты математического моделирования выбора геометрии приемной емкости, при которой обеспечивается равномерное течение жидкости, сводя к минимуму застойные и рециркуляционные зоны. Определены параметры питающей трубки и расход среды через емкость при формировании частиц геля. Эти данные были использованы при создании модели пилотной установки получения геля

хитозана. Разработанная установка воспроизводит виртуальную геометрию и продемонстрировала свою эффективность.

В этой главе предложен алгоритм для расчета ступенчатой замены растворителя в порах частиц хитозановых аэрогелей на изопропанол. Он позволяет рассчитывать материальный баланс процесса замены растворителя в модельном каскаде аппаратов идеального смешения с сепараторами, включающем линию рекуперации изопропанола. Этот алгоритм дает возможность уменьшить затраты изопропанола на проведение процесса и подобрать режим работы каскада в зависимости от его производительности.

Также в главе изложены результаты разработки программного модуля, включающего математическую модель расчета кинетики ступенчатой замены растворителя в хитозановом геле, алгоритм для расчета материального баланса процесса, блок экономического анализа получения частиц хитозановых аэрогелей, а также концептуальный дизайн технологической схемы с акцентом на ресурсосбережение и экономическую эффективность. Программный модуль полезен для обучения студентов и может быть использован для проектирования производств хитозановых аэрогелей.

Заключение включает основные результаты работы и выводы.

В раздел приложения вынесены документы, подтверждающие научную новизну и практическое использование приведенных в диссертационной работе результатов. Там также содержатся калибровочные данные для используемых в работе аналитических методов количественного определения содержания активных фармацевтических субстанций.

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что:

1. Установлены зависимости от определяющих параметров некоторых физико-химических характеристик частиц хитозановых аэрогелей, полученных с использованием капельного метода, метода распыления раствора хитозана через форсунку и масляно-эмульсионного метода, включая последующую замену растворителя и сверхкритическую сушку.

2. Обоснованы механизмы адсорбции активных фармацевтических субстанций, таких как гидрохлорид лидокаина и эритромицин в поры частиц хитозанового аэрогеля, в зависимости от выбранного технологического процесса (адсорбция на этапе замены растворителя или сверхкритическая адсорбция). Подана заявка на патент гемостатических частиц на основе хитозана с внедренными активными субстанциями и способ их получения (Заявка № 2023113337 от 23.05.2023).

3. Предложена гидродинамическая модель, описывающая движение жидких потоков в емкости для получения частиц хитозанового геля. Разработан алгоритм для расчета материального баланса процесса замены растворителя, учитывающий требования по производительности установки и направленный на снижение сырьевых затрат.

4. Создан концептуальный дизайн технологической схемы для получения частиц хитозанового аэрогеля, включающий все этапы процесса:

подготовку исходных растворов, гелеобразование, замену растворителя и сверхкритическую сушку, а также учитывающий экономические особенности процесса.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Разработаны новые оригинальные методики для осуществления процесса адсорбции активных фармацевтических субстанций на частицах хитозановых аэрогелей путем использования метода сверхкритических флюидов, которые могут быть положены в основу технологий производства местных гемостатических средств с терапевтическим действием.

2. Разработаны технические условия на хитозановые аэрогели в виде частиц (ТУ 21.20.24-035-02066492-2023) и лабораторный регламент для их получения (№ 26.43-099/Б/ПР 189 ОД.444/2023).

3. Создана установка для производства частиц хитозанового геля методом распыления раствора хитозана через форсунку с последующим гелеобразованием (на конструкцию установки зарегистрировано ноу-хау).

4. Предложен программный модуль, который позволяет проводить концептуальный дизайн технологической схемы производства хитозанового аэрогеля, учитывающий все этапы процесса и его экономические аспекты.

Степень достоверности результатов. Теоретические и экспериментальные результаты, представленные в диссертационной работе Мочаловой М.С., соответствуют современному уровню отечественных и зарубежных исследований в области процессов и аппаратов химической технологии в части создания новых высокоэффективных технологий производства современных передовых функциональных материалов.

Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнения. Это обусловлено использованием в экспериментах современного оборудования, правильного выбора методик измерений, применением поверенных средств измерения, отсутствием противоречий в полученных результатах и их соответствием общепринятым научным положениям.

Рекомендации к практическому использованию результатов. Полученные в диссертационной работе оригинальные научные результаты теоретических и экспериментальных исследований могут быть использованы:

- на предприятиях фармацевтической промышленности для внедрения в производство разработанных препаратов медицинского назначения - гемостатических средств на основе хитозановых аэрогелей;

- на предприятиях химической промышленности, в проектных организациях при разработке новых и совершенствовании действующих технологий производства аэро- и гидрогелей различного назначения;

- в моделирующих математических пакетах, используемых для проектирования струйного смешения жидких сред;

- в учебном процессе химико-технологических вузов при подготовке магистров, аспирантов и повышении квалификации работников отрасли.

В качестве замечаний и вопросов по содержанию и оформлению диссертации можно указать следующие:

1. Не совсем удачно сформулированы цель и некоторые из задач работы. Так целью работы не может быть «исследование» (т.е. процесс получения результата), целью должен являться именно полученный научный результат, например, «установление основных закономерностей процесса...». То же относится к задачам один и два: задачей исследования не может быть «изучение». В третьей задаче совершенно непонятно, о каком математическом моделировании идет речь (нет конкретики).

2. Список сокращений и обозначений, имеющийся в диссертации, является формальным, неполным и неудобным для применения. При таком обширном использовании в тексте диссертации формул, аббревиатур и сокращений было бы целесообразно включить в него все использованные в тексте обозначения с указанием их размерности (при наличии).

3. Необходимо заметить, что приведенный во второй главе регрессионный анализ зависимости основных характеристик частиц хитозановых аэрогелей от некоторых параметров процесса их получения выполнен достаточно аккуратно. Однако в основу построения регрессионных формул положены простые линейные соотношения. Это существенно облегчает достижение поставленной задачи, но никак теоретически не обосновано и, в конечном счете, может повлиять на точность предложенных соотношений (но как?). Кроме того, регрессионные соотношения имеют малую общность и плохую воспроизводимость на другом оборудовании, что требует соответствующих комментариев.

4. Во второй главе для проведения испытания полученного хитозанового аэрогеля на свиньях были выбраны образцы К1 и Р1, чем был обусловлен выбор именно этих образцов? Кроме того, в таблице 2.14 приведены результаты испытаний МГС (местных гемостатических средств), но нет информации каких именно.

5. В различных методах получения аэрогеля раствор хитозана в уксусной кислоте вносят в раствор щелочи (сшивающего агента), контролировалась ли при этом после сшивки рН полученного хитозанового геля, каким методом и какова воспроизводимость измерений?

6. При ступенчатой замене растворителя расчет концентрации изопропанола ведется по уравнению (2.2), исходя из значения коэффициента диффузии, рассчитанного из уравнения (2.3). Как учитывалось влияние добавления плуроника F-127 на процесс диффузии? Проводились ли аналогичные расчеты для других способов получения хитозанового геля, например, при распылении раствора хитозана (раздел 2.4) или при осуществлении маслено-эмульсионного метода? Если да, то как коррелируются полученные результаты?

7. В разделе 3.2 при определении количества эритромицина спектрометрическим методом не указано, как проводилась калибровка спектрофотометра? Почему спектрометрический анализ по поглощению света ограничивали длиной световой волны до 480 нм, хотя из рис. 3.4 следует, что спектр эритромицина ограничен длиной волны примерно 530 нм? Кстати заметим, что спектр эритромицина полностью лежит в видимой части спектра, а не в ультрафиолетовой, как указано в подписи к рис. 3.4.

8. В табл. 3.4 для более полного понимания влияния АФС на сорбционную емкость хитозанового аэрогеля следовало бы указать значения концентрации АФС (кстати, какого?) для каждого образца.

9. В четвертой главе при формулировке математической модели процесса получения хитозанового геля методом распыления через форсунку с последующим гелеобразованием предполагалась независимость физико-химических свойств раствора сшивающего агента от наличия в нем частиц геля, что не соответствует действительности. Полагаем, что возникающие вследствие этого погрешности расчета в силу малой концентрации таких частиц не велики. Однако учет их влияния на физико-химические свойства в расчетах не представляет большой сложности.

10. В работе имеется незначительное количество ошибок и опечаток. Однако они никак не влияют на понимание основных изложенных в диссертации научных результатов и положений.

Несмотря на сделанные замечания, считаем, что все они не снижают значимости полученных научных результатов, изложенных в диссертационной работе Мочаловой М.С.

Публикации и автореферат. Основные результаты диссертационной работы изложены в 33 публикациях, из которых 9 – в изданиях, рекомендованном ВАК, а также включенных в международную базу Scopus и Web of Science; 8 публикаций индексируются в РИНЦ. Результаты работы обсуждались на 2 национальных и 12 международных научных конференциях. Публикации полностью отражают основное содержание диссертации.

Оформление диссертации и автореферата выполнено в соответствии с имеющимися требованиями, изложение диссертации выстроено грамотно и логично. Выводы по работе соответствуют полученным результатам. Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы.

Соответствие диссертации научной специальности.
Диссертационная работа Мочаловой М.С. «Процессы получения частиц хитозановых аэрогелей» соответствует паспорту научной специальности 2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий в части: «способы, приемы, методология исследования гидродинамики движения жидкости, газов, перемещение сыпучих материалов в технологических аппаратах и схемах», «интеграция и оптимизация химико-технологических процессов и

систем», «способы, приемы, методология исследования механических процессов, совершенствование их аппаратного оформления».

Заключение. Диссертационная работа Мочаловой М.С. на тему «Процессы получения частиц хитозановых аэрогелей» 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. Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой изложены новые научно обоснованные технические и технологические решения и разработки, направленные на создание промышленных технологий и совершенствование их аппаратного оформления для реализации процессов получения хитозановых аэрогелей и создания на их основе композиций с использованием активных фармакологических субстанций с перспективой дальнейшего применения в медицине, имеющие существенное значение для развития химической, биотехнологической и смежных отраслей промышленности.

Автор работы Мочалова Мария Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.13 Процессы и аппараты химических технологий.

Отзыв рассмотрен, обсужден и одобрен на заседании кафедры «Процессы и аппаратов химических технологий им. Гельперина Н.И.» ФГБОУ ВО «МИРЭА - Российский технологический университет» (Протокол № 3 от «09» октября 2024 г.).

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой
ПАХТ им. Гельперина Н.И.,
д.ф.-м.н, доцент
Доцент кафедры
ПАХТ им. Гельперина Н.И.,
к.т.н.

А.В. Вязьмин

Н.В. Шумова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», почтовый адрес: 119454 г. Москва, проспект Вернадского, дом 78
тел.: +7 499 600-80-80 доб. 20563
e-mail: mirea@mirea.ru
<https://www.mirea.ru/>

Подписи Вязьмина А.В. и Шумовой Н.В. удостоверяю

Проректор по учебной работе РТУ МИРЭА
д.т.н., профессор



А.В. Тимошенко