ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Воробья Антона Михайловича «Влияние условий переосаждения гидрохлорида левофлоксацина на морфологию и размер частиц, получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения» представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 - Физическая химия

Разработка способов направленного формирования дисперсных форм активных фармацевтических ингредиентов относится к числу актуальных задач современной физической химии и фармацевтического материаловедения. Размер, морфология, кристаллическое состояние и распределение частиц по размерам непосредственно влияют на технологические свойства порошков, скорость растворения и, в конечном счете, на эффективность лекарственных форм. В связи с этим применение диоксида углерода в сверхкритическом состоянии как антирастворителя представляет значительный интерес: метод SAS позволяет проводить переосаждение при умеренной температуре, уменьшать содержание остаточного органического растворителя и управлять характеристиками образующейся твердой фазы.

Существенной особенностью диссертационной работы А. М. Воробья является стремление перейти от эмпирического подбора параметров процесса к физико-химическому объяснению получаемых результатов. В качестве факторов, определяющих формирование частиц гидрохлорида левофлоксацина, автор рассматривает фазовое состояние многокомпонентной системы, растворяющую способность смесей CO_2-растворитель и их вязкость, влияющую на скорость смешения, локальное пересыщение, соотношение скоростей зародышеобразования и роста кристаллов. Такая постановка задачи соответствует профилю специальности 1.4.4 - Физическая химия.

Целью работы являлось установление влияния физико-химических параметров сверхкритического антисольвентного осаждения на морфологию и размер частиц левофлоксацина. Для ее достижения определены растворимость левофлоксацина и вязкость смесей CO_2 с рядом органических растворителей, исследовано влияние природы растворителя и числа фаз на характеристики продукта, а также выполнена оценка сохранности химической, кристаллической и энантиомерной структуры вещества после обработки.

Теоретическая значимость результатов состоит в развитии представлений о роли фазовых равновесий и массообменных ограничений при кристаллизации в процессе SAS. Показано, что конечный размер частиц определяется не только равновесной растворяющей способностью среды, но и скоростью смешения потоков, от которой зависит локальное пересыщение. Полученные данные формируют основу для качественного прогнозирования морфологии и размера кристаллических частиц в зависимости от состава и транспортных свойств среды.

Практическая значимость работы связана с возможностью обоснованного выбора растворителя и режима осаждения для получения частиц гидрохлорида левофлоксацина с требуемыми характеристиками. Представленные закономерности могут быть использованы при оптимизации и последующем масштабировании процессов SAS для фармацевтических субстанций. Важно, что автором показано сохранение исследуемого вещества после обработки на основании комплекса взаимодополняющих аналитических методов.

Материалы диссертации прошли апробацию на российских и международных конференциях. По теме работы опубликовано 7 статей в рецензируемых российских и зарубежных научных журналах и 7 тезисов докладов.

По автореферату имеются следующие замечания и вопросы:

1) В изложении результатов по фазовым равновесиям имеется внутренняя несогласованность. На с. 14 для системы CO_2-ДМФА-левофлоксацин смещение кривой равновесия жидкость-газ до 6 бар названо значительным, тогда как в выводе 2 влияние добавления левофлоксацина на обе исследованные системы охарактеризовано как незначительное.

2) Для результатов гранулометрического анализа следовало подробнее представить статистическую основу: число проанализированных частиц и полей зрения, используемый тип среднего и доверительный интервал. Это особенно важно для опытов в двухфазной области, где выявлено бимодальное распределение и одно среднее значение не полностью характеризует совокупность частиц.

Указанные замечания имеют уточняющий характер и не снижают общей высокой оценки диссертационной работы.

Диссертационная работа Воробья Антона Михайловича «Влияние условий переосаждения гидрохлорида левофлоксацина на морфологию и размер частиц, получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения», является завершенным научно-квалификационным исследованием, содержащим новые научные результаты, имеющие значение для физической химии процессов кристаллизации в многокомпонентных флюидных системах.

Содержание автореферата, актуальность тематики, новизна и практическая значимость полученных результатов соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утверждённым Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции от 16 октября 2024 г. Автор работы, Антон Михайлович Воробей, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 - Физическая химия.

Доцент кафедры Химического и
фармацевтического инжиниринга
РХТУ им. Д.И. Менделеева,
к.т.н., с.н.с. П.Ю. Цыганков

Личную подпись доцента кафедры химического и фармацевтического инжиниринга, к.т.н. Цыганкова П.Ю. удостоверяю

ЛИЧНУЮ ПОДПИСЬ Ц.П.Ю.
ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь
РХТУ им. Д.И. Менделеева
/ Н.А. Макаров /
20__г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»
Адрес: 125047, г. Москва, Миусская площадь, д. 9
E-mail: tsygankov.p.i@muctr.ru, тел.: +7-967-268-97-39.

31 АВГ 2026