ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Воробья Антона Михайловича

"Влияние условий переосаждения гидрохлорида левофлоксацина на морфологию и размер частиц, получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – физическая химия

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Воробья Антона Михайловича выполнена в области исследования поведения и структурных преобразований лекарственного препарата гидрохлорида левофлоксацина в широком диапазоне внешних условий с переходом из твердой фазы в раствор и снова и твердую фазу. При этом варьировались природа растворителей, состав их смесей, температура и давление процессов, возникновение новых жидких фаз, формирование кристаллического состояния. Специальными экспериментами было показано, что все преобразования протекают без изменения химической природы ключевого соединения.

Работа осуществлялась в интересах фармацевтической промышленности как пример управляемого в рамках СК-флюидных технологий процесса получения микронизированных форм лекарственных препаратов. Современная медицинская практика предъявляет все более жесткие требования к фармацевтической промышленности по конкретным характеристикам предоставляемого конечного продукта. Левофлоксацин в работе Воробья А.М. рассматривается как вполне оптимальная модель, так как это соединение имеет средне-стандартный молекулярный вес, оно стабильно на воздухе и в воде в широком диапазоне температур и растворимо во многих органических растворителях. Именно такого класса химические соединения составляют доминирующий спектр современных лекарств, что, соответственно, и делает актуальным данное исследование. Для таких соединений априорно считается, что разные по размерам и морфологии

кристаллические формы всегда будут (просто обязаны) по-разному всасываться биологическими тканями и здесь уже медицинская практика требует от химиков и технологов умения целенаправленно получать разные их формы.

Научная новизна

Оценивая научную новизну работы Воробья А.М., соответствующие позиции следует разделить на те, которые задумывались и планировались как задачи исследования и были успешно реализованы с достойным по уровню результатом. Другие же позиции – это то новое, что было обнаружено исключительно экспериментально, то есть в данной ситуации изначально совершенно не планировалось. К первой группе следует отнести следующие положения:

а) предложен новый метод измерения растворимости в многокомпонентных флюидах, основанный на совмещении SAS и ультрафиолетовой спектроскопии;

б) получены новые данные о растворимости левофлоксацина в смесях CO2 – растворитель при давлении 100 и 150 бар и температуре 40 °C;

в) впервые измерена вязкость смесей CO_2 – растворитель (метанол, этанол, ацетон, ДМСО, ДМФА, этилацетат, хлороформ, ацетонитрил) при давлении 150 бар и температуре 40 °C, что является типичными условиями проведения процесса SAS и может быть использовано для интерпретации данных другими исследователями.

При этом наивысшей оценки заслуживает первая позиция. Здесь нет никакой теоретической новизны, но реализовать это экспериментально и надежно – это, безусловно, очень серьезное достижение. При оптимизации аппаратурных процедур этот метод окажется широко востребованным.

Ко второй группе относится обнаруженная автором мономодальность и бимодальность распределения по размеру осаждаемых методом SAS частиц в зависимости от проведения процесса в однофазной или двухфазной смеси CO_2-растворитель-растворённое вещество.

Практическая и теоретическая значимость

Предваряя перечисление конкретных достижений диссертационного исследования Воробья А.М. считаю нужным выделить два фундаментальных достижения:

1) Первое состоит в том, что способом формирования твердых частиц был выбран СК-флюидный метод. На первый взгляд такой подход не выглядит однозначно выигрышным, прежде всего, из-за необходимости использования специального оборудования. Однако, по моему глубочайшему убеждению и опыту, именно этот подход в дальнейшем окажется самым популярным. Метод универсален и методически удобно адаптируем под конкретные соединения.

2) Второе важнейшее достижение автора диссертации состоит в том, что перед ним была поставлена задача создания алгоритма последовательности технологических процедур (с выявлением значимости каждой), необходимых для достижения целевой морфологии лекарственного препарата. И такой алгоритм в результате работы появился. На основе полученных знаний для другого, сходного по структурной сложности химического соединения можно будет уже создавать производственный протокол его микронизации.

Работа построена традиционным образом, состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы. Текст изложен на 131 страницах, включает 39 рисунков и 10 таблицы, список литературы содержит 209 наименования использованных источников.

В первой главе («Литературный обзор»), проведен глубокий анализ источников информации по рассматриваемой проблеме. Проведенный обзор достаточно широк (209 источников), он демонстрирует наиболее используемые сегодня методы создания дисперсионных систем. Обзор отличается исключительной доступностью и интересен для представителей разных специальностей.

Во **второй главе** работы («Экспериментальная часть») приведены основные методы и методики проводимых исследований, включая методики антисольвентного осаждения. Подробно рассмотрена реализация метода

определения растворимости веществ в бинарных флюидах путём совмещения метода SAS и ультрафиолетовой спектроскопии.

Третья глава («Результаты и обсуждения») содержит основные результаты проделанной диссертантом работы. В основу способа микронизации левофлоксацина положен метод SAS – сверхкритического антисольветного осаждения (Supercritical Anti-Solvent, SAS), который сочетает параметры как традиционных растворных методов, так и специфических, характерных для технологий высокого давления. Среди сверхкритических флюидных методов получения микрочастиц, SAS является наиболее универсальным, так как представляет широчайшие возможности по управлению характеристиками получаемых частиц. Но эти возможности четко завязаны на совокупные характеристики всех исходных веществ и условия и режим выполнения всех процедур.

В связи с этим не менее половины экспериментальных усилий были потрачены диссертантом на установление параметров взаимной растворимости веществ, фазовым равновесиям и переходам, а также на измерения вязкостных характеристик смесей при разных температурах, давлениях и разбавлениях. Именно на этом этапе исследований Воробья А.М. был создан метод параллельного проведения процедуры SAS и одновременного УФ-спектрального измерения концентрации вводимого в процесс раствора левофлоксацина.

При выполнении же самого процесса SAS-микронизации было показано, что размер, а также морфология получаемых частиц зависит от вязкости используемых смесей CO_2 - растворитель, а также растворимости гидрохлорида левофлоксацина в смесях CO_2 - растворитель. Образование вытянутых и крупных частиц наблюдается в случае использования более вязких смесей СК-CO_2 - растворитель, тогда как осаждение из менее вязких смесей приводит к образованию пластинчатых кристаллов, на порядок меньших по размеру. При этом большая вязкость растворителя приводит к более медленному смешению раствора и СК-CO_2, что обусловливает начало кристаллизации при большом процентном содержании растворителя. Растворимость гидрохлорида левофлоксацина при более высоком процентном

содержании растворителя в смеси СК-CO_2-растворитель-микронизированное вещество соответственно оказывается выше. Это приводит к росту частиц при меньшем локальном пересыщении и, соответственно, к их большему размеру.

Огромное количество полученного автором материала позволило обнаружить четко выполняющиеся эмпирические закономерности, увязывающие морфологию получаемых конечных микрочастиц с совокупной природой стартовых веществ и условиями микронизации. Это, безусловно, будет востребовано последующими экспериментаторами. По сути, работа диссертанта дает им в руки понятный алгоритм создания технологии получения микрочастиц нужного размера и морфологии. Интересно, что в самих выявленных закономерностях есть общее с тем, как растут кристаллы в гидротермальном синтезе.

Достоверность полученных автором экспериментальных данных обеспечена применением современных взаимно дополняющих физико-химических методов анализа и согласуется с имеющимися литературными данными и общими закономерностями, присущими системам в сверхкритическом состоянии. Результаты экспериментов по кристаллизации методом SAS находятся в согласии с литературными данными и современными представлениями о режимах зародышеобразования и кинетике роста твердых частиц.

По результатам исследований опубликовано 7 печатных работ в изданиях, рекомендованных ВАК. Основные научные положения работы докладывались на международных и всероссийских съездах, симпозиумах и конференциях. Содержание опубликованных работ в полной мере отражает сущность проведенных исследований. Результаты проделанной работы в полной мере отражены в автореферате.

В результате проведенного оппонентом анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Воробья А.М. можно заключить, что Антон Михайлович полностью выполнил поставленные задачи и достиг цели исследования. Представленные в диссертации научные положения и сформулированные выводы являются **обоснованными**.

Замечания и пожелания к работе

По работе имеется ряд вопросов и замечаний. Работа выполнялась долго. Публикаций у Воробья А.М. более, чем достаточно, докладывалась она многократно и чувствуется, что и переписывалась несколько раз. Это привело к тому, что внутри представленного текста недостатков практически нет, все очень хорошо и логично выверено и отшлифовано. Однако на некоторых критических позициях остановиться необходимо.

1) Явно надо было бы подробнее и детальнее представить данные по статистике всех выполненных экспериментов. Это важно, так как это входит в оценку надежности полученных данных и соответственно формирует выводы работы.

2) Совершенно самостоятельной является сложнейшая проблема зародышеобразования. К этой проблеме диссертант даже не приближался и до нынешних полученных результатов это было даже и невозможно. Таким образом, в экспериментальном плане претензий к Воробью А.М нет, но проанализировать и обсудить ее в тексте диссертации было бы правильны.

3) Для оппонента абсолютно очевидны объективно существующие сейчас ограничения на возможности масштабирования СКФ-процесса микронизации в рамках нынешней аппаратурной версии. Интересы же потребителей требуют перехода на другой уровень конструкций: требуется переход к реакторам с серьезным внутренним градиентом температуры и давления, а также допускающего организацию процесса микронизации с дробным смешением реагентов.

Приведенные замечания и пожелания не отражаются на общей высокой положительной оценке диссертационной работы Воробья А.М.

Заключение

Диссертация отвечает паспорту специальности 1.4.4 – физическая химия по п. 4 и 7. Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой изложены новые научно-обоснованные технические и технологические решения получения твёрдых частиц активных фармацевтических ингредиентов в среде сверхкритических флюидов.

Диссертационная работа **Воробья Антона Михайловича** на тему "Влияние условий переосаждения гидрохлорида левофлоксацина на

морфологию и размер частиц, получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения " по актуальности, научной новизне, объему и качеству проведенных исследований, теоретической и практической значимости соответствует требованиям пунктов **9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в актуальной редакции) и пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (ИОНХ РАН)», утвержденного приказом директора ИОНХ РАН от 29 марта 2024 г. (в актуальной редакции),** предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор работы Воробей Антон Михайлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – физическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией «Координационных металлоорганических соединений» кафедры органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Леменовский Дмитрий Анатольевич

119991 Москва, Ленинские горы, д.1, стр.3. ГСП-1,

МГУ, Химический факультет

e-mail: dali46@mail.ru

Тел. +74959391234

Подпись Леменовского Дмитрия Анатольевича заверяю

Личную подпись Леменовского Д.А.
ЗАВЕРЯЮ:
Нач. отдела делопроизводства химического факультета МГУ
Самошина Д.Х.

24.08.2026г.

Сведения об официальном оппоненте

по диссертационной работе Воробья Антона Михайловича на теме: «Влияние условий переосаждения гидрохлорида левофлоксацина на морфологию и размер частиц, получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 Физическая химия

ФИО оппонента	Леменовский Дмитрий Анатольевич
Шифр и наименование специальности, по которой защищается диссертация	1.4.4 Физическая химия
Учёная степень и отрасль наук	Доктор химических наук, специальность 02.00.03 «Органическая химия»
Учёное звание	профессор
Полное название организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федерального государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Химический факультет
Подразделение	лаборатория координационных металлоорганических соединений кафедры органической химии
Занимаемая должность	Заведующий лабораторией
Почтовый индекс, адрес	119991 г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
Телефон	89262473163
Адрес электронной почты	dali46@mail.ru

Список публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)

1) Huang Zhikun, Yu Haojie, Wang Li, Liu Xiaowei, Lin Tengfei, Haq Fazal, **Lemenovskiy D.** Vatsadze Sergey Z. Ferrocene-contained metal organic frameworks: From synthesis to applications / Coordination Chemistry Reviews. vol. 430, pp. 213737, 2021

2) Lukina Yu S., Zaitsev V.V., Erkhova L.V., Krut'ko D.P., Gavryushenko N.S., **Lemenovskiy D.** Macroporous Calcium Phosphate Matrices Prepared Using the Technology of Self-Setting Cements / Inorganic Materials. vol. 57, n. 1, pp. 78-85, 2021

3) Lukina Yu S., Panova L.V., Panov Yu M., Krut'ko D.P., Gavryushenko N.S. **Lemenovskiy D.** Application of SC-CO2 in the Technology of the Preparation of Calcium Phosphate Matrices for the Treatment of Septic Purulent Inflammations of Bone Tissues / Russian Journal of Physical Chemistry B. vol. 16, n. 7, pp. 1221-1230, 2022

4) Lukina Yuliya, Panov Yuriy, Panova Ludmila, Senyagin Aleksandr, Bionyshev-Abramov Leonid, Serejnikova Natalya, Kireynov Aleksey, Sivkov Sergey, Gavryushenko Nikolay, Smolentsev Dmitriiy, Toshev Otabek, Krutko Dmitry, **Lemenovskiy D.** Chemically

Bound Resorbable Ceramics as an Antibiotic Delivery System in the Treatment of Purulent–Septic Inflammation of Bone Tissue / Ceramics. vol. 5, n. 3, pp. 330-350, 2022

5) **Lemenovskiy Dmitry A,** Rufanov Konstantin A, Titov Ilya Yu, Krut'ko Dmitry P, Churakov Andrey V. Novel approach for the synthesis of chiral organometallic complexes – first series of lithium 2-amino-indenide ligands bearing pendant donor groups and a unique helical bent-zirconocene / New Journal of Chemistry, vol. 46, n. 3, pp. 1409-1415, 2022

6) Панова Л.В., Афанасов М.И., Крутько Д.П., Попков М.А., Бурлуцкий Р.О., Брусова М.М., Коэль М., Болобаев Ю., Таланова В.Н., Буновская А.Г. **Леменовский Д.А.** Модифицированные ферроценом резорцин-формальдегидные аэрогели / Сверхкритические флюиды: теория и практика. том 18, н. 1, с. 38-51, 2023

7) Zlotin S.G. The green chemistry paradigm in modern organic synthesis / Zlotin S.G., Egorova K.S., Ananikov V.P., Akulov A.A., Varaksin M.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Bryliakov K.P., Averin A.D., Beletskaya I.P., Dolengovski E.L., Budnikova Yu H., Sinyashin O.G., Gafurov Z.N., Kantyukov A.O., Yakhvarov D.G., Aksenov A.V., Elinson M.N., Nenajdenko V.G., Chibiryaev A.M., Nesterov N.S., Kozlova E.A., Martyanov O.N., Balova I.A., Sorokoumov V.N., Guk D.A., Beloglazkina E.K., **Lemenovskii D.A.**, Chukicheva I.Yu, Frolova L.L., Izmest'ev E.S., Dvornikova I.A., Popov A.V., Kutchin A.V., Borisova D.M., Kalinina A.A., Muzafarov A.M., Kuchurov I.V., Maximov A.L., Zolotukhina A.V. // Russian Chemical Reviews. – 2023. T. 92, № 12

8) Панова Л.В. Гидросилилирование ферроценсодержащих алкенов и алкинов — путь к силоксановым аэрогелям, модифицированным ферроценом / **Леменовский Д.А.** Панова Л.В., Брусова М.М., Крутько Д.П., Афанасов М.И., Дядченко В.П., Бурлуцкий Р.О., Панов Ю.М., Иоутси В.А. // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2024. - Т. 73, № 2. - С. 396-413

9) Панова Л.В. Модифицированные ферроценом силоксановые аэрогели / Панова Л.В., **Леменовский Д.А.**, Афанасов М.И., Попков М.А., Бурлуцкий Р.О., Брусова М.М., Таланова В.Н., Холодков Д.Н. // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2024. – Т. 19, № 1. - С. 56-67

10) Burlutsky R. O. Synthesis, structure and catalytic activity of new ferrocenyl-containing secondary alcohols derived from L-proline / Burlutsky R. O., Yudina E. S., Churakov A.V., **Lemenovskiy D. A.**, Dyadchenko V. P. // Mendeleev Communications. – 2024. - Russian Academy of Sciences (Russian Federation). –Т. 34, № 2. - С. 201-203

11) Burlutsky R. O. Synthesis of new ferrocenyl-containing tertiary alcohols, analogs of l-prolinol-based organocatalysts / Burlutsky R. O., Yudina E. S., Churakov A. V., **Lemenovskiy D. A.**, Dyadchenko V. P. // Mendeleev Communications. – 2024. - Russian Academy of Sciences (Russian Federation). – Т. 34, № 1. - С. 64-66

12) Pavlov K. G. The Huisgen's cycloaddition of BODIPY acetylene and ferrocene azides in supercritical CO2 / Pavlov K. G., Guk D. A., Burlutsky R. O., Moiseeva A. A., Krasnovskaya O. O., **Lemenovskiy D. A.**, Zyk N. V., Beloglazkina E. K. // Mendeleev Communications. – 2024. – Т. 34. - С. 552-554

13) Filatov V. E. Facile, efficient and green phthalimide synthesis in supercritical carbon dioxide / Filatov V. E., Iuzabchuk D. A., Guk D. A., **Lemenovskiy D. A.**, Beloglazkina E. K. // Mendeleev Communications. – 2025. – Т. 35, № 3. - С. 341-343

Официальный оппонент 12.05. 2026 Леменовский Д. А.

Подпись Леменовского Д. А. заверяю: