В диссертационный совет 01.4.004.93
при Федеральном государственном
бюджетном учреждении науки
Институте общей и неорганической
химии им. Н.С. Курнакова
Российской академии наук

ОТЗЫВ

официального оппонента проф., д.х.н. **Матвеевой Валентины Геннадьевны** на диссертационную работу **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

Процессы осаждения биологически активных соединений и получение кристаллов нужной морфологии является важной научно-технической задачей современной физической химии. На сегодняшний день благодаря ряду уникальных свойств, сверхкритические флюиды всё чаще используются для микронизации активных фармацевтических ингредиентов. Основное преимущество сверхкритических флюидных технологий связано с возможностью проведения процесса без использования токсичных органических растворителей и/или с простотой удаления их остатков при очистке получаемого продукта. Особое внимание заслуживает метод сверхкритического антисольвентного 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 обладает наиболее широкой сферой применения.

Однако несмотря на широко проводимые исследования указанных процессов в течении последних лет, существует значительное количество недостаточно полно

изученных физико-химических и технологических аспектов. Все вышесказанное обуславливает **актуальность** проведенных исследований. Диссертационное исследование Воробья Антона Михайловича находится в тренде современных тенденций в этой области и заключается в разработке физико-химических основ сверхкритического антисольвентного осаждения гидрохлорида левофлоксацина. В рамках диссертационной работы были успешно решены задачи аналитического, теоретического и прикладного планов: Показано, что число фаз системы СК-CO_2 – растворитель (ДМФА и ацетон) - гидрохлорид левофлоксацина влияет на размер и морфологию осаждаемых частиц. Определено, что добавка гидрохлорида левофлоксацина в системы СК-CO_2 – ацетон и СК-CO_2 –ДМФА оказывает незначительное влияние на равновесие жидкость-газ в этих системах. Показано, что морфология и размер, осаждаемых методом SAS частиц гидрохлорида левофлоксацина, зависят от растворимости гидрохлорида левофлоксацина в смесях СК-CO_2 - растворитель, а также от вязкости этих смесей. В случае растворителей с большей вязкостью, а также смесей СК-CO_2 - растворитель, характеризующихся более высокой растворимостью гидрохлорида левофлоксацина, наблюдается образование более крупных (до 20 микрон) и более вытянутых частиц. Для установления влияния вязкости смесей СК-CO_2 – растворитель (метанол, этанол, ацетон, ДМСО, ДМФА, этилацетат, хлороформ, ацетонитрил) на морфологию и размер осаждаемых частиц измерена вязкость этих смесей при давлении 150 бар и температуре 40 °С.

В качестве **научной новизны** необходимо выделить следующие пункты: предложен новый метод измерения растворимости в многокомпонентных флюидах, основанный на совмещении SAS и ультрафиолетовой спектроскопии; получены новые данные о растворимости гидрохлорида левофлоксацина в смесях СК-CO_2-растворитель при давлении 100 и 150 бар и температуре 40 °С; впервые измерена вязкость смесей СК-CO_2 – растворитель (метанол, этанол, ацетон, ДМСО, ДМФА, этилацетат, хлороформ, ацетонитрил) при давлении 150 бар и температуре 40 °С, что является типичными условиями проведения процесса SAS и может быть использовано для интерпретации данных другими исследователями.

Практическая значимость работы заключается в возможности использовать полученные данные о растворимости гидрохлорида левофлоксацина

в смесях СК-CO_2 – растворитель для создания промышленного метода осаждения гидрохлорида левофлоксацина. Результаты диссертационной работы расширили научные **теоретические знания** в области сверхкритического антисольвентного осаждения.

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 источника.

Во **введении** дана постановка проблемы, определена цель, сформулированы задачи исследования, приведена краткая характеристика работы.

В **первой главе** («Литературный обзор»), проведен глубокий анализ источников информации по рассматриваемой проблеме. Проведенный обзор достаточно широк (209 источников), и он доказывает необходимость комплексного подхода к изучению теоретических и практических аспектов антисольвентного осаждения в среде сверхкритического диоксида углерода.

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 работы в области антисольвентного осаждения гидрохлорида левофлоксацина в многокомпонентных растворителях в сверхкритических условиях. Показано, что размер, а также морфология получаемых частиц зависит от вязкости используемых смесей СК-CO_2 - растворитель, а также растворимости гидрохлорида левофлоксацина в этих смесях. 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 обуславливает 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. Было установлено, что микронизация методом SAS не приводит к изменению химической структуры гидрохлорида левофлоксацина в случае использования большинства растворителей. Исключением является уксусная кислота, которую не использовали в дальнейшем для предотвращения изменения химической структуры гидрохлорида левофлоксацина. Полиморфный состав гидрохлорида левофлоксацина после микронизации также сохраняется и соответствует известному, из литературных данных полиморфу моногидрата гидрохлорида левофлоксацина.

В **заключении** приведены наиболее значимые результаты, а также подчеркнута новизна и практическая значимость диссертационного исследования. Основные научные положения работы докладывались на международных и всероссийских симпозиумах и конференциях. По результатам диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ в изданиях, рекомендованных ВАК. Содержание опубликованных работ в полной мере отражает сущность проведенных исследований. Результаты проделанной работы в полной мере отражены в автореферате.

Достоверность полученных экспериментальных данных обеспечена применением современных взаимно дополняющих физико-химических методов анализа и согласуются с имеющимися литературными данными и общими закономерностями, присущими системам в сверхкритическом состоянии. Результаты экспериментов по кристаллизации методом SAS находятся в соответствии с литературными данными и современными представлениями о зародышеобразовании и росте частиц. Положения, выносимые на защиту хорошо обоснованы и показывают детальную проработку вопросов переосаждения гидрохлорида левофлоксацина методом сверхкритического антисольвентного осаждения.

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.

По работе имеется ряд вопросов и замечаний:

1) Было бы уместно на ИК-спектрах, рентгенограммах, хроматограммах, представленных в диссертационной работе, ввести обозначение основных пиков (полос поглощения).
2) Изменялась ли чистота гидрохлорида левофлоксацина после осаждения в обычных и сверхкритических условиях?
3) Было бы интересно оценить скорость роста частиц гидрохлорида левофлоксацина по имеющимся в диссертационном исследовании данным.
4) Как сильно будут различаться данные по растворимости левофлоксацина находящегося в форме гидрохлорида и в форме основания в смеси СК-CO2 - растворитель?
5) По тексту диссертации, было бы удобнее ввести сокращение для гидрохлорида левофлоксацина, иначе происходит путаница с левофлоксацином.

Указанные замечания носят дискуссионный характер, не затрагивают существа работы и основных выводов.

Заключение

Диссертационная работа **Воробья Антона Михайловича** на тему "Влияние условий переосаждения гидрохлорида левофлоксацина на морфологию и размер частиц, получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения " 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 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. 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. Автор работы Воробей Антон Михайлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – физическая химия.

Официальный оппонент:
профессор кафедры биотехнологии, химии и стандартизации
ФГБОУ ВО «Тверской государственный
технический университет»,
д.х.н., специальность 02.00.04 –
«Физическая химия»,
e-mail: valen-matveeva@yandex.ru,
тел: +7(4822) 78-93-17

Валентина Геннадьевна Матвеева

170026, г. Тверь, Наб. Афанасия Никитина 22, ФГБОУ ВО «Тверской государственный технический университет», тел: +7(4822) 78-63-35, +7(4822) 78-69-71, http://www.tstu.tver.ru/, common@tstu.tver.ru

Подпись Матвеевой Валентины Геннадьевны заверяю, Ученый секретарь Ученого Совета ФГБОУ ВО «Тверской государственный технический университет»

29 июнь 2026 д.т.н., проф. Болотов Александр Николаевич

МП

Сведения об официальном оппоненте

по диссертационной работе Воробья Антона Михайловича на тему: «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

Фамилия Имя Отчество оппонента	Матвеева Валентина Геннадьевна
Шифр и наименование специальности, по которой защищается диссертация	1.4.4. Физическая химия
Учёная степень и отрасль наук	доктор химических наук, специальность 02.00.04 - Физическая химия
Учёное звание	профессор
Полное наименование организации, являющейся основньвя местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный технический университет».
Подразделение	кафедра биотехнологии, химии и стандартизации
Занимаемая должность	Профессор
Почтовый индекс, адрес	170026, г. Тверь, набережная Афанасия Никитина, 22
Телефон	+7 (905) 601-0144
Адрес электронной почты	valen-matveeva@yandex.ru

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

1. Markova M. E. Influence of Temperature and Pressure on the Structure of Polymeric Catalysts Synthesized in Subcritical Water / M. E. Markova, A. A. Stepacheva, Yu. Yu. Kosivtsov, A. I. Sidorov, **V. G. Matveeva**, M. G. Sulman // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2021. – Vol. 15, № 7. – P. 1120–1125.
2. Dmitrieva A. A. Catalytic Conversion of Bio-Oil into Aromatic Compounds in Supercritical Propanol-2 / A. A. Dmitrieva, A. A. Stepacheva, M. A. Monzharenko, Yu. Yu. Kosivtsov, A. I. Sidorov, M. G. Sulman, **V. G. Matveeva** // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2021. – Vol. 15, № 7. – P. 1103–1106.
3. Stepacheva A. A. Polymer-based bifunctional catalysts for anthracene hydrocracking in the medium of supercritical propanol-2 / A. A. Stepacheva, M. E. Markova, M. A.

Monzharenko, **V. G. Matveeva**, M. G. Sulman // Catalysis Today. – 2021. – Vol. 378. – P. 158–166.

4. Дмитриева А. А. Влияние условий на процесс деоксигенации анизола в сверхкритическом гексане в присутствии палладиевого катализатора / А. А. Дмитриева, С. Д. Емельянова, А. А. Степачёва, **В. Г. Матвеева**, М. Г. Сульман // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2022. – Т. 17, № 3(3). – С. 51–59.
5. Маркова М. Е. Структура стабилизированных в полимере кобальтсодержащих частиц, синтезированных в субкритической воде / М. Е. Маркова, А. А. Степачёва, **В. Г. Матвеева**, М. Г. Сульман // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2022. – Т. 17, № 3(3). – С. 19–25.
6. Schipanskaya, E.O. Catalytic Biomass Transformation to Hydrocarbons under Supercritical Conditions over Nickel Supported on Schungite / Schipanskaya, E.O.; Stepacheva, A.A.; Markova, M.E.; Bykov, A.V.; Sidorov, A.I.; **Matveeva, V.G.**; Sulman, M.G.; Kiwi-Minsker, L.// Processes – 2024. – Vol. 12. - 1503.
7. Nikoshvili, L.Z.; Enhancing the Catalytic Performance of Zeolites via Metal Doping and Porosity Control. / Nikoshvili, L.Z.; Bronstein, L.M.; **Matveeva, V.G.**; Sulman, M.G. // Molecules. - 2025. – 30. - 3798.
8. Nikoshvili, L., Functionalized porous organic polymers as supports for metal-containing heterogeneous catalysts: the role of polymer functionalities./ Nikoshvili, L., Manaenkov, O., Kislitsa, O., Sulman, M., **Matveeva, V.**, Kiwi-Minsker, L. // Catalysis Reviews. - 2026. - 1–46.

Официальный оппонент

«21» 04 2026 г. Матвеева В.Г.

Подпись Матвеевой В.Г. заверяю:
ученый секретарь ученого совета ТвГТУ
д.т.н., проф. А.Н. Болотов
(Гербовая печать) «22» 04 2026 г.