**УТВЕРЖДАЮ**

Заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук доктор химических наук, член-корреспондент РАН К.Ю. Жижин

_____

«03» сентября 2025 г.

**Заключение расширенного заседания лаборатории сверхкритических флюидных технологий**
**Федерального государственного бюджетного учреждения науки института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук**

Диссертация «Влияние условий переосаждения гидрохлорида левофлоксацина на морфологию и размер получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения частиц» выполнена в Лаборатории сверхкритических флюидных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (ИОНХ РАН).

В период подготовки диссертации в 2014-2025 гг. соискатель Воробей Антон Михайлович, 22.09.1992 г. рождения, окончил в 2014 г. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова» по специальности «Химия», и работал в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук в должности инженера-исследователя с 2016 года, в должности старшего лаборанта-исследователя с высшим профессиональным образованием с 2017 года, в должности младшего научного сотрудника с 2018 по 2024 г. и в должности научного сотрудника с 2024 года.

Научный руководитель – Ольга Олеговна Паренаго, кандидат химических наук, заведующий лабораторией сверхкритические флюидные технологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской Академии наук (ИОНХ РАН).

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

**Цель настоящей работы** заключалась в установлении закономерностей влияния физико-химических параметров метода сверхкритического антисольвентного осаждения на морфологию и размер получаемых частиц левофлоксацина. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

Установить значения растворимости левофлоксацина в смесях $CO_2$-растворитель;

Установить значения вязкости смесей $CO_2$-растворитель при типичных условиях проведения процесса SAS;

Установить закономерности влияния растворителя на морфологию и размер осаждаемых методом SAS частиц левофлоксацина;

Установить закономерности влияния числа фаз системы $CO_2$ - растворитель - левофлоксацин на размер и морфологию осаждаемых частиц.

**Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад соискателя состоял в самостоятельном выполнении экспериментальных работ по сверхкритическому антисольвентному осаждению, разработке нового метода определения остаточной концентрации микронизуемого вещества в смесях $CO_2$ – растворитель, анализу образцов методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и рентгенофазового анализа (РФА), участии в обсуждении полученных результатов, подготовке статей по тематике работы и выступлении на научных конференциях и семинарах.

**Методология и методы исследования**

Методологическими основами работы являются экспериментальные исследования в области физической химии и сверхкритических флюидных технологий.

Основные физико-химические методы исследования, которые использовались для изучения полученных образцов: СЭМ, РФА, ИК-спектроскопия, ДСК/ТГ.

**Степень достоверности результатов проведенных соискателем исследований, их апробация.**

Результаты диссертации получены с использованием современных физико-химических методов анализа. Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными. Основные результаты работы опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах и материалах конференций.

**Научная новизна результатов проведенных исследований**

Измерена остаточная концентрация левофлоксацина в смесях $CO_2$ – растворитель, впервые предложенным методом измерения растворимости в многокомпонентных флюидах, основанном на совмещении SAS и ультрафиолетовой спектроскопии. 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.

В работе впервые показана мономодальность и бимодальность распределения по размеру осаждаемых методом SAS частиц в зависимости от проведения процесса из одной или двух фаз смеси $CO_2$-растворитель-растворённое вещество.

**Теоретическая и практическая значимость.**

Полученные значения растворимости левофлоксацина в смесях $CO_2$ – растворитель и вязкости смесей $CO_2$ – растворитель позволяют качественно предсказывать морфологию и размер получаемых методом SAS частиц.

Обнаружение факта бимодальности и мономодальности распределения по размеру частиц, осаждаемых методом SAS, в зависимости от числа фаз системы $CO_2$ – растворитель – растворённое вещество открывает возможность существенной оптимизации методик при получении микрочастиц методом SAS, а также является необходимым для дальнейшего масштабирования.

**Ценность научных работ соискателя.**

На основании результатов, полученных Воробьём А. М. в диссертации, были установлены закономерности влияния физико-химических параметров метода сверхкритического антисольвентного осаждения на морфологию и размер получаемых частиц левофлоксацина. Были установлены значения растворимости левофлоксацина в смесях $CO_2$-растворитель методом совмещения сверхкритического антисольвентного осаждения и УФ-спектроскопии и значения вязкости смесей $CO_2$-растворитель при типичных условиях проведения процесса SAS. С использованием полученных данных установлены закономерности влияния растворителя и числа фаз системы $CO_2$ - растворитель - левофлоксацин на морфологию и размер осаждаемых методом SAS частиц левофлоксацина.

**Специальность, которой соответствует диссертация.**

Диссертационная работа Воробья Антона Михайловича соответствует паспорту научной специальности 1.4.4. Физическая химия, в пунктах: 7. Макрокинетика, механизмы сложных химических процессов, физикохимическая гидродинамика, растворение и кристаллизация. 12. Физико-химические основы процессов химической технологии и синтеза новых материалов.

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.**

По теме диссертационной работы опубликовано 12 работ, из них 6 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий (РИНЦ, Scopus, Web of Science) и входящих в перечень изданий ВАК РФ, 6 тезисов в сборниках докладов научных конференций.

**Публикации в рецензируемых научных изданиях:**

1) E. V. Kudryashova, I. M. Deygen, K. V. Sukhoverkov, L. Yu. Filatova, N. L. Klyachko, A. M. **Vorobei**, O. I. Pokrovskiy, K. B. Ustinovich, O. O. Parenago, E. N. Antonov, A. G. Dunaev, L. I. Krotova, V. K. Popov, A. M. Egorov. Micronization of levofloxacin by supercritical antisolvent precipitation. Russian journal of physical chemistry B. - 2016. - V. 10 - № 8. - P. 1201–1210.

2) **Воробей А.М.**, Покровский О.И., Устинович К.Б., Паренаго О.О., Лунин В.В. Морфология и размер частиц, получаемых в процессе сверхкритического

антисольвентного осаждения. Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. - 2017. - Т. 1. - № 93. - С. 84 - 99.

3) **Vorobei A. M.** and Parenago O. O. Using supercritical fluid technologies to prepare micro- and nanoparticles. Russian Journal of Physical Chemistry A, 2021, V. 95, No. 3, P. 407–417

4) **Vorobei A. M.**, M. O. Kostenko, O. O. Parenago. Viscosity measurement of CO2–solvent mixtures for the study of the morphology and size of crystalline particles Obtained Using Supercritical Antisolvent Precipitation. Materials. - 2023. V. 16. - №. 18. - P. 6151

5) **Vorobei A. M.**, Fedorovskiy A. G., Kostenko M. O., Zuev Ya. I., Parenago O. O. Micronization of levofloxacin hydrochloride by the supercritical antisolvent precipitation method from single-phase and two-phase $CO_2$–acetone mixtures. Russian Journal of Physical Chemistry B. - 2022. - V. 16. - №. 8. - P. 1416–1421.

6) **Vorobei A. M.**, Ya. P. Rubtsov, Ya. I. Zuev, O.O. Parenago. Supercritical Antisolvent Precipitation of Levofloxacin Hydrochloride from a Single-Phase and a Two-Phase $CO_2$–Dimethylformamide Mixture. Russian journal of Physical Chemistry B. - 2023. - V. 17. - №. 8. - P. 1657–1664.

**Апробация результатов**

Результаты были представлены в ходе работы ряда профильных научных мероприятий:

1) **А.М. Воробей**, К. Б. Устинович, О.И. Покровский, О.О. Паренаго, В.В. Лунин. Управление морфологией и степенью кристалличности частиц, получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения. X Научно-практическая конференция (с международным участием) «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» 30 сентября – 6 октября 2019, г. Ростов-на-Дону (устный доклад), с. 64-65

2) **Воробей А.М.**, Костенко М.О., Паренаго О.О. Сверхкритическое антисольвентное осаждение: влияние вязкости смесей растворитель – $CO_2$ на размер и морфологию получаемых частиц. XI Международная научная конференция «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения» 20-24 сентября 2021, Иваново, с. 134 (устный доклад).

3) **Воробей А.М.**, Костенко М.О., Паренаго О.О. Влияние вязкости смесей растворитель – $CO_2$ на размер и морфологию частиц, получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения. Материалы XIII Всероссийской

школы-конференции молодых учёных имени В.В. Лунина «Сверхкритические флюидные технологии в решении экологических проблем», Архангельск, 27 июня – 30 июня 2022 года, с. 39 (устный доклад).

4) **Воробей А.М.**, Зуев Я. И., Паренаго О. О. Использование выхода микронизации при сверхкритическом антисольвентном осаждении для оценки растворимости микронизуемой субстанции в смесях $CO_2$-растворитель XII Научно-практическая конференция с международным участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации». 03 – 08 июля 2023 г., г. Тверь (устный доклад).

5) **Воробей А.М.**, Зуев Я. И., Паренаго. Микронизация левофлоксацина методом сверхкритического антисольвентного осаждения из однофазной и двухфазной смесей $CO_2$ – растворитель. О. О. Материалы XII Международной научной конференции «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения» 18–22 сентября 2023 Иваново, с. 36-37 (устный доклад).

6) **Воробей А.М.**, М.О. Костенко, Зуев Я. И., О.О. Паренаго. Оценка растворимости микронизуемых веществ в смесях $CO_2$-растворитель при осаждении методом SAS XV всеросссийская школа-конференция молодых учёных «Сверхкритические флюидные технологии в решении экологических проблем» - 01.07 - 03.07.2024, Иваново, с. 11-12 (устный доклад).

Таким образом, диссертация Воробья Антона Михайловича является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная задача физической химии – установлены закономерности влияния физико-химических параметров метода сверхкритического антисольвентного осаждения на морфологию и размер получаемых частиц левофлоксацина.

Диссертационная работа Воробья Антона Михайловича «Влияние условий переосаждения гидрохлорида левофлоксацина на морфологию и размер получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения частиц» полностью соответствует требованиям 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) от 29 марта 2024 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

По докладу Воробья Антона Михайловича были заданы следующие вопросы:

**д.х.н. Алентьев А.Ю.:**

- Насколько принято использовать понятие «антирастворитель», идентично ли оно понятию «осадитель» и «нерастворитель»?
- Зависит ли растворимость левофлоксацина в смесях $CO_2$-растворитель от скорости потока раствора в используемом в работе методе измерения растворимости?
- Морфология и размер осаждаемых частиц зависят исключительно от вязкости выбранного растворителя или влияют ещё какие-то ещё факторы?
- Возможно ли образование комплексов левофлоксацина с используемыми растворителями, в частности с водородными связями?

**к.х.н. Чибиряев А.М.:**

- Как влияет вязкость смесей $CO_2$-растворитель на кристаллизацию методом SAS?
- Можно ли оценить пересыщенность раствора после смешения в камере SAS?
- Левофлоксацин, который Вы использовали, действительно энантиомерно чистый?

**д.х.н Синёв М.Ю.:**

- Как влияет растворимость в смесях $CO_2$-растворитель на размер осаждаемых частиц в случае разных по вязкости растворителей?

**д.х.н. Голубева Е.Н.:**

- Полученные значения содержания левофлоксацина в смесях $CO_2$-растворитель действительно являются равновесной растворимостью или нет?

**По результатам рассмотрения диссертации постановили:**

1. Утвердить положительное заключение расширенного заседания лаборатории сверхкритических флюидных технологий по диссертации Воробья Антона Михайловича «Влияние условий переосаждения гидрохлорида левофлоксацина на морфологию и размер получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения частиц» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.
2. Рекомендовать диссертацию Воробья Антона Михайловича «Влияние условий переосаждения гидрохлорида левофлоксацина на морфологию и размер получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения частиц» к

защите по специальности 1.4.4. Физическая химия (химические науки) на диссертационном совете 01.4.004.93 на базе ИОНХ РАН.

3. Рекомендовать диссертацию Воробья Антона Михайловича «Влияние условий переосаждения гидрохлорида левофлоксацина на морфологию и размер получаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения частиц» к рассмотрению профильной секцией Учёного совета ИОНХ РАН.

Всего присутствовало 24 человек, из них 7 докторов химических наук и 10 кандидатов химических наук.

Результаты голосования: «за» - 24 чел., «против» - 0 чел., «воздержались» - 0 чел.

Решение принято единогласно.

Протокол расширенного заседания лаборатории сверхкритических флюидных технологий № 1 от 03.09.2025 г.

Председатель коллоквиума расширенного
заседания лаборатории,
с.н.с., к.х.н. О.О. Паренаго

Секретарь коллоквиума расширенного
заседания лаборатории,
н.с. М. О. Костенко

Заведующий лаборатории НИЛ химической кинетики

проф., д.х.н. Голубева Е.Н.

Личную подпись Голубевой Е.Н.
ЗАВЕРЯЮ:
зам. Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ
Калустина Т.А.