

## ОТЗЫВ

Официального оппонента на кандидатскую диссертацию Баклыкова Артема Васильевича на тему: «Разработка технологии производства аналогов «Триазавирина» в ряду триазолопиримидинов», представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук, по специальности 2.6.10 - Технология органических веществ

### **1. Актуальность выполненного исследования**

Диссертационная работа Баклыкова А.В. посвящена разработке опытно-промышленной технологии получения субстанции противовирусных препаратов, аналогов «Триазавирина», а также исследование фармакокинетики препарата на основе одного из них. Ввиду распространения различных вирусных заболеваний, в т.ч. коронавирусной инфекции, очевидна необходимость создания новых лекарственных препаратов противовирусного действия. Как известно, одним из ведущих этапов внедрения новых препаратов является разработка эффективной с экологической и экономической точек зрения технологии производства субстанций препаратов, а также достижение технологичности процесса производства.

### **2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Несомненным достоинством данной работы является комплексный подход. Так, диссертантом был модифицирован и масштабирован к требованиям промышленного производства исходный способ химического синтеза субстанций препаратов ряда «Дезаза-Триазавирина» и их предшественников. Разработаны новые аналитические методики обнаружения триазолопиримидина и его полупродуктов в различных средах, в том числе и в плазме крови, что позволило провести фармакокинетические исследования препарата. Отдельный интерес представляют и методы проведения синтезов в сверхкритическом CO<sub>2</sub> и под действием микроволнового излучения, что, несомненно, вносит элемент новизны в разработку технологии синтеза.

Результаты диссертационной работы представлены на шести Всероссийских и международных конференциях, а также опубликованы 8 статей, из них – 4 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 6 тезисов докладов на конференциях. Также стоит отметить, что работа выполнялась с участием специализированных научных учреждений: НИИ гриппа МЗ РФ, НИИ молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН РФ при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям.

### **3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность результатов диссертационной работы не вызывает сомнения. Содержание работы полностью отражено в тексте диссертации и представленных публикациях. Достоверность полученных диссертантом данных обеспечена применением современных аналитических методов, а именно ИК- и ЯМР спектроскопия, элементный анализ, ВЭЖХ, спектрофотометрия, определение температуры плавления.

### **4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Практическая значимость работы не вызывает сомнений, автором выполнен комплекс работ для выведения субстанций ряда «Дезаза-Триазавирина» на первую фазу клинических исследований. Нарботаны опытно-промышленные партии субстанций, соответствующие требованиям государственной фармакопеи РФ и пригодные для производства лекарственных препаратов ряда «Дезаза-Триазавирина». Подготовлена теоретическая и экспериментальная база для создания промышленного производства субстанций ряда «Дезаза-Триазавирина», а также успешно проведена первая фаза клинических исследований препарата на основе НТП-L-arg.

Результаты исследования могут служить основой для дальнейшего развития технологии, например применение жидкой углекислоты в качестве растворителя при производстве АФС весьма перспективно.

Предложенная технология производства субстанции и разработанная автором технология производства готовой лекарственной формы имеют значимые перспективы для реализации в промышленном масштабе.

### **5. Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органического синтеза УрО РАН.

### **6. Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Результаты исследования, представленные в работе, соответствуют области исследования специальности, пунктам 2, 3, 8, 10 паспорта специальности 2.6.10 – Технология органических веществ.

### **7. Оценка содержания диссертации**

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, литературного обзора, основной главы, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и использованной литературы,

включающего 101 ссылку. Работа представлена на 125 страницах, содержит 36 таблиц, 36 рисунков и 31 схему.

В главе 1, в рамках литературного обзора, рассмотрены выполненные к настоящему времени исследования противовирусной активности препаратов ряда триазолопиримидинов, в сравнении с ближайшим аналогом противовирусным препаратом «Триазавирин», а также проведен анализ литературных данных по методам синтеза 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинового цикла, лежащего в основе строения субстанций. Обзор написан хорошим научным языком, дает полное представление о методах синтеза данных соединений.

В главе 2 приведены основные результаты диссертационной работы. Одной из главных частей данной главы является оптимизация технологии производства 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-она. Отдельно стоит отметить попытку автора провести реакцию в условиях микроволнового излучения и сверхкритическом CO<sub>2</sub>, что несомненно является очень важным и перспективным для химической технологии в рамках развития методов «зеленой» химии. Переход к использованию данных методов для синтеза лекарственных препаратов позволит снизить количество растворителей и побочных продуктов, что заслуживает отдельного внимания и изучения уже в полупромышленных и промышленных масштабах.

Далее представлены исследования по оптимизации нитрования с целью получения целевого полупродукта, стандартизации процесса и конечного полупродукта. Последней стадией является получение солей 5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-она с катионами натрия, пиперидиния, ремантадиния и L-аргининия. При разработке технологии были выявлены ключевые этапы производства, а также разработаны методы анализа для контроля качества полупродуктов и конечной субстанции, которые успешно прошли валидацию в соответствии с современными нормативными требованиями, что является важным для получения лекарственных препаратов.

Также в рамках данной главы проведена разработка технологии производства готовой лекарственной формы препарата в форме капсул. Автором, за счет применения влажного гранулирования с дальнейшим дозированием полученного гранулята в капсулы, решена проблема сложностей с дозированием субстанции. Стоит отметить, что также автором была изучена фармакокинетика препарата, для чего первоначально была отработана методика определения его в плазме крови.

Таким образом, данная глава очень объемна по количеству представленной в ней информации, и довольно полно раскрывает результаты диссертационного исследования.

Глава 3 представляет собой экспериментальную часть, которая включает в себя сведения об исходном сырье, полупродуктах, используемом технологическом и научно-исследовательском оборудовании, описание технологических процессов, а также методики ВЭЖХ анализа.

Таким образом, результаты, полученные в рамках данного диссертационного исследования, могут служить основой для организации промышленного производства субстанций противовирусных препаратов ряда «Дезаза-Триазавирина».

При общей положительной оценке работы, представляется необходимым ряд вопросов и замечаний.

Вопросы и замечания:

1. Обозначения мерников М1 и М2 на рисунке 2.4.1 не соответствуют описанию процесса из п.2.4.1, они должны быть пронумерованы наоборот.
2. Насколько перспективно использование углекислоты как растворителя в химическом синтезе лекарственных препаратов?
3. Возможно ли предложить другую лекарственную форму на основе АФС ряда «Дезаза-Триазавирина»?

Перечисленные вопросы носят исключительно уточняющий характер, а замечания не снижают ценности большой и актуальной работы.

## **8. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертации отражает ее основное содержание и раскрывает основные положения работы.

## **9. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Диссертационная работа Баклыкова Артема Васильевича на тему: «Разработка технологии производства аналогов «Триазавирина» в ряду триазолопиримидинов», представленная на соискание ученой степени кандидата технических наук, по специальности 2.6.10 – Технология органических веществ, по своей актуальности, научной новизне и практической значимости удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а также соответствует паспорту специальности 2.6.10 – Технология органических веществ.

Диссертационная работа Баклыкова Артема Васильевича соответствует требованиям пунктов 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Баклыков Артем Васильевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.10 – Технология органических веществ.

**Официальный оппонент**

Профессор кафедры технологий  
целлюлозно-бумажных производств и  
переработки полимеров  
федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Уральский государственный  
лесотехнический университет»,  
доктор технических наук  
(05.21.03 – технология и оборудование  
химической переработки биомассы дерева;  
химия древесины),  
профессор

Подпись   Бuryndin Виктор Гаврилович  
03.06.2024  
заведующий  
Ведущий документовед   
«03» 06 2024

620100, г. Екатеринбург, Сибирский тракт, д. 37, ФГБОУ ВО «Уральский государственный лесотехнический университет».  
Телефон: +7-922-609-67-48; E-mail: buryndinvg@m.usfeu.ru