

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктора фармацевтических наук, профессора Петрова Александра Юрьевича
по диссертации 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

Актуальность темы, раскрытой в диссертации, состоит в решении проблемы в области разработки лекарств, и заключается в создании опытно-промышленной технологии производства оригинального перспективного лекарственного препарата противовирусного действия – аналога Триазавирина- производного нитротриазолопиримидина, новой группы эффективных препаратов противовирусного действия, обладающих выраженной активностью в отношении широкого спектра вирусных инфекций. Предложены оригинальные технологические решения, осуществлен выбор и обоснование оптимального оборудования, разработана обоснованная технология производства готовой лекарственной формы и проанализирована фармакокинетика и биодоступность разработанного препарата.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна исследования подчеркивается оригинальным подходом к решению поставленной задачи. Важнейшим компонентом работы является ее комплексный характер, что безусловно необходимо и оптимально для внедрения именно лекарственных препаратов, где кроме чисто технологических моментов синтеза субстанции одну из ключевых ролей играет технология и сама лекарственная форма, определяющая эффективность и биодоступность

препарата в организме человека. Именно комплексный подход к решению этих сложнейших проблем отличает представленную диссертационную работу.

Значительные элементы новизны имеются при разработке технологии синтеза триазолопиримидина, причем существенный упор сделан автором на «зеленую» химию, снижению выбросов вредных отходов, снижению энергетических затрат и уменьшению затрат на вспомогательные вещества и технологические процессы.

Положения диссертационной работы представлены на 6 Всероссийских и международных конференциях, опубликованы в научных журналах (8 статей), в том числе входящих в международные базы цитирования и сборниках тезисов статей (6 тезисов). 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 подтверждается использованием самых современных методов и оборудования как при создании опытно-промышленной технологии производств (химического синтеза) триазолопиримидина, так и при разработке готовой лекарственной формы препарата. Выбор лекарственной формы – капсулы, научно и технологически обоснован на основе тщательного изучения реологических свойств субстанции и подобрана оптимальная композиция состава ГЛФ, необходимая для оптимизации процесса наполнения капсул, а также проведена опытно-промышленная апробация технологии на промышленном оборудовании. В целом, можно считать, что технологические параметры процессов синтеза и производства ГЛФ вполне достоверны и достаточны для трансфера технологии в промышленное производство.

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

Практическая значимость работы многогранна, что обусловлено комплексностью всего исследования. Предложенные автором подходы к созданию оптимальной технологии синтеза 5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она основаны на ключевых тенденциях современной химической технологии, направленной на максимально возможную оптимизацию эффективности синтеза (выхода конечного продукта) за счет применения инновационных технологий, оборудования, растворителей, усложнения самого процесса, повышения степени контролируемости процесса с использованием современных методов контроля производства одновременно с попыткой решения другой ключевой задачи – снижения экологического вреда наносимого в процессе производства. Такие взаимоисключающие проблемы требуют инновационных, неожиданных решений. Результаты исследования могут служить основой для дальнейшего развития технологии, например, попытка применения жидкой углекислоты в качестве растворителя весьма перспективна и плодотворна.

Предложенная технология производства субстанции и разработанная автором технология производства готовой лекарственной формы имеют значимые перспективы для реализации в промышленном масштабе и, судя, по проработке процессов процедура масштабирования и трансфера технологии не будет сложной.

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, обзора литературы, 2 глав собственных исследований диссертанта, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 101 источника. Работа представлена на 125 страницах, иллюстрирована 36 таблицами и 36 рисунками, содержит 31 схему.

В главе 1, разделенной на две части, приводится литературный обзор, раскрывающий исторические аспекты разработки аналогов Триазавирина и вторая часть обзора – методы и подходы к построению триазолопиримидинового цикла. В ходе обзора особое внимание уделено анализу инновационной группы препаратов – нитропроизводных азолоазинов, как современных перспективных противовирусных средств. Вторая часть обзора целиком включает литературные данные по методам получения азолоазинов. Обзор весьма информативен и, насколько можно судить, достаточно интересен для понимания процессов и направлений синтеза изучаемых структур.

В главе 2 включены основные результаты научных и технологических исследований автора. Важнейшей частью главы является оптимизация технологии производства 5-метил-3Н-1,2,4-триазола, его конденсации и образования 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она. Автором успешно осуществлена попытка применить элементы «зеленой» химии в процессе синтеза и это, несомненно, та часть, которая сама по себе очень значима и перспективна для химической технологии. Надо отметить, что в

отечественной технологии производства лекарственных препаратов до сих пор главной задачей являлось повышение выхода вне зависимости от количества стоков, а подход автора заслуживает внимания и уважения. Глава содержит результаты использования в технологии производства МКВ-излучения для оптимизации и интенсификации процесса с одновременным снижением количества растворителей и побочных продуктов, а также предпринята попытка использовать в качестве растворителя углекислоту, в том числе в сверхкритических температурах. Эта работа заслуживает дальнейших экспериментов как весьма перспективная для технологии синтеза.

В дальнейшем автор проводил исследования по оптимизации процесса нитрования с целью получения целевого полупродукта -5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она, стандартизации процесса и конечного полупродукта. Последней стадией является получение аргининовой соли 5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она, которая собственно и является субстанцией для производства капсул. В процессе отработки технологии были определены критические точки производства и созданы аналитические методики контроля качества полупродуктов и конечного продукта, которые были валидированы в соответствии с требованиями современной нормативной документации.

В процессе отработки технологии автором значительное внимание уделено оптимизации технологии очистки полупродуктов и конечного продукта, что крайне важно при создании лекарственных препаратов.

Важным разделом диссертации является разработка технологии готовой лекарственной формы препарата – капсул, что само по себе весьма непростая и неординарная задача, как кажется на первый взгляд. В процессе исследований автором учтены особенности аргининовой соли, ее нетехнологичные реологические свойства и за счет создания гранулята и оптимизации его состава решена и эта проблема. Эта лекарственная форма использована для проведения первого этапа клинического изучения, для чего

собственно отработана методика определения препарата в плазме крови и получены результаты фармакокинетического исследования.

В целом, глава очень объемна, содержит колоссальное количество первичного материала и только за счет краткости описания выглядит компактно.

В главе 3 представлена экспериментальная часть диссертационной работы. Глава включает сведения об исходном сырье, полупродуктах, используемом технологическом и научно-исследовательском оборудовании, методы контроля качества как конечного продукта, так и постадийного контроля процесса, описание технологических процессов.

По результатам исследования предложены технологические и аппаратные схемы производства, что можно считать элементом трансфера технологии и что, безусловно, существенно облегчит процедуру подготовки промышленного (пускового) технологического регламента производства.

Полученные автором результаты можно использовать в целях внедрения в промышленное производство технологии получения субстанции и готовой лекарственной формы оригинального отечественного противовирусного препарата «Дезаза-Триазавирина»

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

Вопросы и замечания:

1. В разделе 1 (литературный обзор) не уделено внимание такому фрагменту диссертационной работы, как разработка готовой лекарственной формы, а следовало бы обосновать как выбор формы, так и обсудить имеющиеся литературные данные.

2. При разработке технологических схем производства необходимо указывать контрольные точки производства Кх, Кб, Кт. В тексте эти вопросы обсуждаются и решены, а на рисунке их нет.
3. Как при разработке ГЛФ Вы оценивали распадаемость и растворение ГЛФ?
4. Для фармацевтической промышленности стадия нитрования весьма экзотична, можно ли предложить альтернативную технологию синтеза препарата, примерно аналогичную синтезу Триазавирина?
5. Насколько перспективно использование углекислоты как растворителя в химическом синтезе лекарственных препаратов, существующих и перспективных?

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, несомненно является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы современной фармацевтической технологии по разработке нового перспективного противовирусного лекарственного препарата.

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 фармации
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(3.4.1. Промышленная фармация и технология
получения лекарств), _____
профессор

Петров Александр Юрьевич

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, ФГБОУ ВО «Уральский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации. Телефон: +7-343-214-85-20; E-mail: usma@usma.ru

19 мая 2024 г.

Подпись профессора Петрова А.Ю. заверяю
Начальник Управления кадровой политики
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

_____ Давыдова Инна Дмитриевна