

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию **Баклыкова Артема Васильевича**

«РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА АНАЛОГОВ «ТРИАЗАВИРИНА» В РЯДУ ТРИАЗОЛО-ПИРИМИДИНА», представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.10. Технология органических веществ.

Настоящая работа по своему содержательному наполнению относится к развитию одной из значимых областей – разработке технологии новых противовирусных соединений. Создание новых лекарственных средств, эффективных в отношении вирусных инфекций, является одной из наиболее актуальных и социально-значимых задач. События последних лет, связанные с распространением различных типов ОРВИ и гриппа, пневмоний, коронавирусной инфекции указывает на острую необходимость создания новых противовирусных препаратов, что и обуславливает **актуальность диссертационной работы Баклыкова Артема Васильевича**, в которой для разработанных оригинальных противовирусных препаратов ряда, условно названного «Дезаза-Триазавирин», были проведены исследования по выбору оптимального пути получения, технологических режимов, аналитического контроля, оптимизации всех технологических процессов, разработана опытно-промышленная технология получения субстанций, была исследована фармакокинетика препарата на основе одного из них, предложена готовая лекарственная форма.

Целью диссертационной работы Баклыкова Артема Васильевича является разработка опытно-промышленной технологии получения субстанций ряда «Дезаза-Триазавирин», а также исследование фармакокинетики препарата на основе одного из них.

Научная новизна и теоретическая значимость работы заключаются в том, что исходный способ химического синтеза субстанций ряда «Дезаза-Триазавирин» и их предшественников был модифицирован и масштабирован к требованиям опытно-промышленного производства. Впервые разработаны применимые для опытно-промышленного использования методы синтеза субстанций ряда 5-метил-6-нитро-7-оксо-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидиниды с катионами натрия, пиперидиния, ремантадиния и L-аргининия:

- выбран и усовершенствован метод получения 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она в результате циклоконденсации 3-амино-1,2,4-триазола с

ацетоуксусным эфиром; также опробована реализация данного превращения в сверхкритических условиях и под воздействием микроволнового излучения;

- оптимизирован метод получения 5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она путем нитрования 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она;

- оптимизирован метод получения солей 5-метил-6-нитро-7-оксо-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинида с различными катионами.

2. Созданы обоснованные технологическая и аппаратурная схемы производства потенциальных АФС ряда «Дезаза-Триазавирин».

3. Предложены рецептура и процесс изготовления готовой лекарственной формы препарата на примере АФС 5-метил-6-нитро-7-оксо-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинида L-аргининия моногидрата.

4. Разработаны и прошли валидацию аналитические методики контроля качества получаемого препарата ряда «Дезаза-Триазавирин» и его полупродуктов:

- предложены методики совместного определения 5-амино-3Н-1,2,4-триазола и 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она, а также 5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она в присутствии 5-амино-3Н-1,2,4-триазола и 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она методом ВЭЖХ;

- предложена методика количественного определения основного вещества в активной фармацевтической субстанции ряда «Дезаза-Триазавирин» методом ВЭЖХ на примере 5-метил-6-нитро-7-оксо-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинида L-аргининия моногидрата;

- впервые разработан способ определения препарата ряда «Дезаза-Триазавирин» в плазме крови человека методом ультра-ВЭЖХ на примере 5-метил-6-нитро-7-оксо-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинида L-аргининия моногидрата.

5. Проведены исследования фармакокинетики препарата ряда «Дезаза-Триазавирин» на примере 5-метил-6-нитро-7-оксо-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинида L-аргининия моногидрата в рамках проведения первой фазы клинических исследований препарата.

6. Предложена рецептура готовой лекарственной формы препарата на основе НТП-L-arg.

Практическая значимость работы Выполнен весь комплекс работ для выведения субстанций ряда «Дезаза-Триазавирин» на первую фазу клинических исследований. Нарботаны опытно-промышленные партии субстанций, соответствующие требованиям государственной фармакопеи РФ и пригодные для производства лекарственных препаратов ряда «Дезаза-Триазавирин». 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.

Общая характеристика диссертационной работы Работа представлена на 125 страницах, состоит из введения и трёх глав: литературный обзор (глава 1), разработка технологии получения субстанций ряда «Дезаза-Триазавирин» (глава 2), исходные вещества, методики эксперимента и анализа полученных соединений (экспериментальная часть) (глава 3), а также заключения, списка условных обозначений и сокращений, списка использованной литературы. Диссертация содержит 31 схему, 36 таблиц, 36 рисунков. Список цитируемой литературы включает 101 источник.

Представленная диссертация производит хорошее впечатление, написана логически, грамотно и понятным научным языком. Количество опечаток весьма незначительно, это не мешает восприятию материала.

В литературном обзоре рассмотрены исследования противовирусной активности препаратов ряда «Дезаза-Триазавирина» в сравнении с ближайшим аналогом противовирусным препаратом «Триазавирин», а также анализ литературных данных по методам синтеза 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинового цикла, лежащего в основе строения субстанций. Первая часть посвящена «Дезаза-Триазавиринам» как новым перспективным противовирусным препаратам, в которой описан выбор ряда катионов, представлены токсичность и противовирусная активность *in vitro* различных солей триазолопиримидина относительно соответствующих катионов, проведен анализ структура-биологическая активность представленных соединений. Во второй части литературного обзора описаны возможные пути получения 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидиновых гетероциклов, проведен поиск оптимального метода синтеза азолазинового цикла, лежащего в основе субстанций препаратов ряда «Дезаза-Триазавирина» на основе литературных данных. Выбор оптимальной методики производился с учетом токсичности исходных соединений, их доступности, стоимости, выходов на химических стадиях, методов выделения продукта и т.д. В целом литературный обзор написан профессионально, полно и подготавливает к восприятию следующей главы – обсуждения результатов.

Первая часть обсуждения результатов посвящена разработке опытно-промышленного метода получения 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]-пиримидин-7-она, оптимизации условий опытно-промышленного способа получения 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она, разработке аналитической методики совместного определения 5-амино-3Н-1,2,4-триазола и 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-

она. Было изучено влияние микроволнового излучения на синтез 5-метил-1,2,4-триазоло-[1,5-а]пиримидин-7-она, а также сверхкритического CO₂ на синтез 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]- пиримидин-7-она. Далее в работе представлена разработка опытно-промышленного метода получения 5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло- [1,5-а]пиримидин-7-она, оптимизация условий опытно-промышленного способа получения 5-метил-6-нитро-1,2,4- триазоло[1,5-а] пиримидин-7-она, разработка аналитической методики совместного определения 5-амино-3Н-1,2,4-триазола, 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она и 5-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]- пиримидин-7-она. Следующий этап работы - разработка опытно-промышленного метода получения 5-метил-6-нитро-7-оксо-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинида L-аргининия и его аналогов, оптимизация условий опытно-промышленного способа получения 5-метил-6-нитро-7- оксо-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинида L-аргининия и его аналогов, разработка аналитической методики определения основного вещества в АФС НТПЛ-arg. В работе представлены технологическая и аппаратурная схемы производства, исследована фармакокинетика препаратов ряда «Дезаза-Триазавирин» на примере НТПЛ-arg, представлена разработанная рецептура готовой лекарственной формы препарата ряда «Дезаза-Триазавирин».

Диссертантом была выполнена большая технологическая работа. Особо следует отметить, что при разработке технологии были оптимизированы многие факторы протекания процессов, такие как растворитель и его объем, температурный режим, время протекания реакции, влияние отгонки летучих растворителей, температура фильтрования, катализатор и др. На стадии нитрования учитывались такие нюансы, как последовательность смешения компонентов, был изменен способ выделения продукта, а также удалось избежать большого количества аммонийных стоков, повысить выход продукта, что явилось неоспоримым достоинством работы. Отдельной похвалы заслуживает разработка аналитических методик ВЭЖХ, их валидация.

В экспериментальной части дано описание исходных веществ, методики эксперимента и анализа полученных соединений, полупродукты синтеза, приведены характеристики готовых продуктов, используемое оборудование, аппаратурное обеспечение схемы получения препаратов ряда «Дезаза-Триазавирин», представлены разработанные методики ВЭЖХ анализа.

Заключение по диссертационной работе в целом Следует отметить, что все поставленные диссертантом цели выполнены, что отлично видно по полученным результатам и нашло отражение в выводах. Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертационной работы. Необходимо отметить, что

диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, выводы диссертации убедительно аргументированы и сомнений не вызывают.

Результаты работы были опубликованы в 8 научных статьях в журналах, индексируемых библиографическими базами Scopus и Web of Science, а именно 4 статьи в журнале «Разработка и регистрация лекарственных средств», 2 статьи в «AIP Conference Proceedings», 1 статья в «Журнале общей химии», 1 статья в «Бутлеровских сообщениях». Также результаты представлены в 6 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.

Следует подчеркнуть, что разработка технологии, методик были проведены диссертантом на высоком научном уровне и соответствуют передовым современным исследованиям в области технологии органических веществ. Выводы, сделанные диссертантом в заключении, обоснованы и соответствуют экспериментальным данным диссертации.

При чтении диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

Замечания:

1. На стр. 63 в тексте работы указано, что ацетоуксусный эфир загружают в мерник М2, а на аппаратной схеме ацетоуксусный эфир поступает в мерник М1; на стр. 65 в тексте работы указано, что серная кислота поступает в мерник М9, а на аппаратной схеме в мерник М10.

2. На стр. 96 в тексте описано про добавление измельченных таблеток, выгрузку массы для таблетирования, хотя речь идет про гранулы и капсулы.

Вопросы:

3. Какие загрузки использовались при отработке влияния МКВ излучения на синтез 5-метил-1,2,4-триазоло- [1,5-а]пиримидин-7-она? Каков объем микроволнового реактора? Возможно ли применение микроволнового излучения при масштабировании в промышленности?

4. Чем обусловлен выбор именно соединения 1d (5-метил-6-нитро-7-оксо-1,2,4- триазоло[1,5-а]пиримидинида L-аргининия моногидрата) для разработки методики определения в плазме крови человека?

5. Чем обусловлен выбор препарата ряда «ДезазаТриазавирин» на основе АФС НТП-L-arg для дизайна исследования фармакокинетики?

6. Почему в качестве готовой лекарственной формы были выбраны капсулы, а не, например, таблетки? Как подбирался состав вспомогательных веществ?

Перечисленные замечания и вопросы не носят принципиального характера и не умаляют достоинств и положительного впечатления от диссертации.

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что по актуальности поставленной задачи, научной новизне, практической значимости и объему полученных результатов диссертационная работа «Разработка технологии производства аналогов «Триазавирин» в ряду триазоло-пиримидина» полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемых к кандидатским диссертациям, результаты исследования, представленные в диссертационной работе, соответствуют пунктам 2, 3, 8, 10 паспорта специальности 2.6.10 – Технология органических веществ, а ее автор, **Баклыков Артем Васильевич**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.10. Технология органических веществ.

Официальный оппонент: Шабунина Ольга Владимировна
Кандидат химических наук (специальность 02.00.03 Органическая химия), доцент
Научного центра Трансляционной медицины АНОО ВО «Университет «Сириус» ФТ
Сириус. 354340, Российская Федерация, Краснодарский край, федеральная территория

28.05.2024

Тел.: +79826391939

e-mail: shabunina-olga@yandex.ru

«Сириус», Триумфальный проезд, д. 1

О.В. Шабунина

Подпись Шабуниной О.В. заверяю

*руководителем структурного
в правовом управлении
Косегин И.С.
28.05.2024*