МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

федеральное государственное автономное образовательное

учреждение высшего образования

«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ

ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по НРиИ

___ А. Н. Дьяченко

_____ _____2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Артемьева Григория Андреевича «Разработка технологии производства субстанции противовирусного препарата «Триазавирин» », представленную на соискание учёной степени кандидата технических наук по специальности: 05.17.04 – технология органических веществ.

Рассмотрев и обсудив диссертационную работу Артемьева Григория Андреевича на тему: «Разработка технологии производства субстанции противовирусного препарата «Триазавирин»» в соответствии с п. 8 «Положения о присуждении ученых степеней» отмечаем следующее:

1. Актуальность темы исследования. Технология получения промежуточных продуктов для производства субстанции препарата «Триазавирин», который эффективен в отношении инфекций, вызываемых вирусами гриппа типа А и Б, респираторно-инцитальных инфекций и

парагриппа. События последних лет, связанные с распространением «птичьего» и «свиного» гриппа и с беспрецедентной смертностью больных от атипичной пневмонии, показали важность усиления защиты населения от гриппа и ОРЗ. Все это указывает на острую необходимость создания новых противовирусных препаратов и технологий их производства.

Поэтому исследования по выбору оптимального пути получения данного препарата, технологических режимов, аналитического контроля, оптимизации всех технологических процессов, а также получение различных данных по процессам необходимы для проектирования и разработки аппаратурного оформления и безопасности производства.

Данная научная работа автором выполнялась и финансировалась в рамках государственного контракта № 02.435.11.3017 от 5.09.2005 г. по приоритетному направлению «Живые системы».

На основании вышеизложенного, можно заключить, что рецензируемая диссертационная работа Артемьева Г. А. на тему: «Разработка технологии производства субстанции противовирусного препарата «Триазавирин»», несомненно, является актуальной.

2. Основное содержание диссертационной работы. Диссертация Артемьева Г. А. состоит из введения, 5 глав и выводов. В главе 1 приведен литературный обзор. Главы 2-5 содержат описание собственных результатов. Материал диссертации изложен на 157 страницах машинописного текста. Работа содержит 39 схем, 38 таблиц и 36 рисунков. Список литературы включает 124 наименования.

В литературном обзоре приводятся данные по противовирусной активности препарата “Триазавирин” в сравнении с другими широко применяемыми противовирусными препаратами и его потенциальная роль в современной антивирусной терапии, производится анализ литературных данных по методам химического синтеза гетероциклической системы 1,2,4-триазоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазин-7-она для поиска оптимального метода получения целевого продукта в условиях промышленного производства. На

основании выполненной обзорно-аналитической работы сделаны выводы о необходимости совершенствования технологий производства субстанции, ее очистки и методов контроля всех процессов. Таким образом, сформулирована цель и задачи данного научного исследования.

Вторая глава посвящена разработке технологии многостадийного получения субстанции препарата «Триазавирин», включая все промежуточные продукты и операции их очистки.

В третьей главе приводятся свойства исходных веществ, методики эксперимента и анализа полученных соединений. Также приводится аппаратурная схема получения препарата «Триазавирин» фармакопейного качества и вопросы безопасности производства данной субстанции.

3. Научная новизна и практическая значимость представленной работы.

Диссертантом Артемьевым Г. А. модифицирован и масштабирован к требованиям промышленного производства лабораторный способ синтеза всех стадий субстанции препарата «Триазавирин». При этом разработан новый метод получения 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола с использованием диметилсульфата, а также предложен новый метод синтеза «Триазавирина» с применением в качестве нитросинтона нитромалонового эфира.

Практическая значимость работы заключается в том, что разработанные диссертантом методы синтеза промежуточных продуктов, данные по реакциям, очистке, фильтрации позволили спроектировать и ввести в эксплуатацию участок опытно-промышленного производства субстанции «Триазавирин» мощностью 300 кг/год. При этом наработано несколько партий субстанции «Триазавирин», соответствующих требованиям ФСП и пригодных для производства этого лекарственного препарата.

4. Рекомендации по использованию результатов диссертации

Учитывая, что по данным работы Артемьева Г. А на базе ООО «МБИ-Синтез» (г. Волжский) создана установка получения 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола можно рекомендовать дальнейшую работу по созданию

промышленного производства субстанции «Триазавирин» с заинтересованными организациями.

5. Заключение о соответствии диссертации требованиям ВАК

Основные положения и выводы диссертационной работы Артемьева Г. А. научно обоснованы и не вызывают сомнений. По материалам диссертации опубликовано 7 статей в реферируемых журналах и сборниках, из них 5 – в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК; получен патент РФ на способ получения субстанции «Триазавирин» № 2343154. Результаты работы также докладывались и обсуждались на 4 всероссийских конференциях.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

По диссертационной работе Артемьева Г. А. можно сделать **следующие замечания:**

1. В литературном обзоре много места занимает характеристика современных противовирусных препаратов и биологические исследования «Триазавирина» и практически отсутствует технология процессов (реакций) получения промежуточных продуктов и самой субстанции.

2. При выборе схемы синтеза субстанции были отбракованы варианты с использованием сероуглерода и гидразина, как весьма токсичных и горючих соединений, и выбрана схема с йодистым метилом. Но в химической промышленности выбор варианта производства обычно основывается вначале на экономических показателях с дальнейшим учетом остальных. Тем более в данном случае сероуглерод и йодистый метил имеют близкие температуры кипения, пределы взрываемости, температуры вспышки и одного порядка токсичность. Более того надо учитывать, что йодистый метил является сильным канцерогеном.

3. Показано, что максимальный выход 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола наблюдается при кипении реакционной массы (105 °С). Поэтому можно предположить, что при проведении этой стадии при избыточном давлении и,

соответственно, при более высокой температуре выход продукта еще более возрастет.

4. При очистке «Триазавирина» методом перекристаллизации способ охлаждения был выбран исходя из размеров кристаллов, хотя обычно этот выбор осуществляют либо из скорости фильтрации продукта, либо от степени чистоты получаемых кристаллов. Судя по существенной разности выхода осадка при разных режимах охлаждения (Табл. 22) нужно было контролировать чистоту субстанции при этих операциях.

5. Поскольку при подготовке сырья оговаривается о необходимости дистилляции этилнитроацетата в вакууме (табл. 24), то это должно быть также отражено в технологической схеме (Рис. 24.) соответствующим узлом.

6. Поскольку раздел 4 диссертации решает чисто инженерные задачи, то лучше бы их представить в виде регламента опытно-промышленной установки, паспорта отхода и т.д. как приложения к диссертации. (А соответствующие таблицы и схемы оформить в соответствии с ОСТ 64-02-003-2002. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства…..).

7. Технологические схемы (термин «аппаратурные схемы», используемый в диссертации и автореферате в нормативно-технической документации не используется (См., например, ОСТ 64-02-003-2002, «ПОЛОЖЕНИЕ О ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ РЕГЛАМЕНТАХ ПРОИЗВОДСТВА ПРОДУКЦИИ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ХИМИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА», «Методические рекомендации по разработке технологического регламента на производство продукции нефтеперерабатывающей промышленности» и т.д.) выполнены с отступлением от действующей ЕСКД на условные обозначения аппаратов и т.д.

Перечисленные замечания не являются принципиальными и не умоляют достоинств диссертации. В целом, работа имеет высокую практическую значимость и научную новизну. Основные положения и выводы диссертационной работы обоснованы и аргументированы.

На основе вышесказанного можно заключить, что диссертационная работа «Разработка технологии производства субстанции противовирусного

препарата «Триазавирин», представленная на соискание учёной степени отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор Артемьев Григорий Андреевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.04 – технология органических веществ.

Отзыв обсужден на расширенном научном семинаре кафедры технологии органических веществ и полимерных материалов Национального исследовательского Томского политехнического университета, протокол №18 от «6» апреля 2017 года.

Зав. кафедрой, доктор химических наук,
профессор М.С. Юсубов

Секретарь семинара,
К.х.н., доцент О.В. Ротарь

Юсубов Мехман Сулейманович.
Национальный исследовательский Томский политехнический университет.
Россия, 634050, г. Томск, проспект Ленина, дом 30.
+7 (3822) 606-119, yusubov@mail.ru
профессор кафедры технологии органических веществ и полимерных материалов, доктор химических наук (02.00.03 -органическая химия), профессор.

Ротарь Ольга Васильевна
Национальный исследовательский Томский политехнический университет.
Россия, 634050, г. Томск, проспект Ленина, дом 30.
+7 (3822) 606-119, rotarov@tpu.ru
доцент кафедры технологии органических веществ и полимерных материалов, кандидат химических наук (02.00.06 Высокомолекулярные соединения), доцент.