

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора
МОЛОХОВОЙ Елены Игоревны на диссертацию Артемьева Григория
Андреевича «Разработка технологии производства субстанции
противовирусного препарата «Триазавирин»», представленную на
соискание ученой степени кандидата технических наук по
специальности 05.17.04 – технология органических веществ**

Актуальность темы и ее связь с планами соответствующей отрасли науки.

Одно из приоритетных направлений развития химико-фармацевтической промышленности Российской Федерации, имеющего важное социально-экономическое значение, является разработка инновационных средств профилактики и терапии вирусных инфекций. Исследования в области химиотерапии вирусных инфекций ведутся достаточно длительный срок. В нашей стране активное освоение этой области знаний относится к концу 60-х – началу 70-х годов, когда были установлены противовирусные свойства производных адамантана и началось широкое применение «Амантадина» и «Ремантадина» в период пандемии Гонконгского гриппа (1967-1968).

Сохраняя преемственность и традиции, исходя из требований времени, существенно ускоряемых в периоды пандемий, таких как «птичий» и «свиной» грипп, накоплен значительный опыт по разработке принципиально новых средств лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Новые возможности в развитии методов химиотерапии вирусных заболеваний появились благодаря разработке российскими учеными препарата «Триазавирин», являющегося представителем нового семейства нуклеозидных противовирусных веществ и обладающего высокой эффективностью в отношении инфекций, вызываемых вирусами гриппа типа А и В, респираторно-синцитальных инфекций и парагриппа, в том числе в отношении штамма H5N1 (вирус гриппа птиц), а также штамма H1N1 (свиной грипп). Создание препарата «Триазавирин» явилось результатом плодотворного взаимодействия вузовско-академической науки, опытно-внедренческой площадки и фармацевтического производства, в котором активно участвовали сотрудники Института органического синтеза УрО РАН и Уральского Федерального университета совместно с НИИ гриппа МЗ РФ и ООО «Завод Медсинтез» при поддержке Федерального агентства по науке и инновации. В настоящее время препарат «Триазавирин» в виде лекарственной формы капсулы прошел полный цикл доклинических и клинических исследований и внесен в реестр лекарственных препаратов РФ (Регистрационное удостоверение ЛП-002604 от 28.08.2014 г., ФСП № 002604-2808140).

По химическому строению «Триазавирин» относится к производным нитроазолотриазинов, представляет собой натриевую соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,3,-триазололо (5,1 –с)-1,2,4 –триазем -7 (4Н) он дигидрат и является достаточно сложным гетероциклическим соединений. Организации промышленного производства субстанции триазавирина делает актуальным проведения комплекса работ по совершенствованию технологий стадий химического синтеза полупродуктов и целевого продукта. Изучение технологических этапов химического синтеза молекулы триазавирин в условиях промышленного производства, а также возможностей их оптимизации, включая экологические и экономические аспекты, несомненно представляет большой научный и практический интерес. В связи с этим не вызывает сомнения актуальность для науки цель, поставленная в диссертации Артемьева Г.А. – разработка технологии субстанции препарата «Триазавирин». Исходя из изложенного, можно сделать заключение, что цель и задачи, поставленные в работе Артемьева Григория Андреевича, соответствуют шифру специальности 05.17.04 – технология органических веществ.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № 02.435.11.3017 от 5.09.2005 г. по приоритетному направлению «Живые системы».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Анализ диссертационной работы Г.А.Артемьева показывает, что все разделы выполнены на современном научном уровне, подтверждены экспериментальными данными. Положения и выводы научно обоснованы и достоверны. Используются современные препаративные методики синтеза и очистки, аналитические методы при установлении строения и чистоты продукта и полупродуктов (ЯМР-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, ВЭЖХ, спектрофотометрия, температура плавления). Теплофизические исследования процесса диазотирования выполнены с применением системы фирмы *SYSTAG* (Швейцария) при использовании в качестве контроля методов бесконтактной кондуктометрии, дистанционных микрооптических измерений, импульсного теплового зондирования.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 4 всероссийских конференциях: Всероссийская конференция «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем» (Москва, 2009 г.), VII Всероссийская конференция «Химия и медицина, ОРХИМЕД- 2009» (Уфа), 13-я Всероссийская школа-семинар по проблемам физики конденсированного состояния (Екатеринбург, 2012), Всероссийская конференция «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012).

По результатам работы опубликованы 7 публикаций в реферируемых журналах и сборниках, из них 5 – в рецензируемых научных изданиях,

рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертации; получен патент № 2343154 РФ на способ получения субстанции «Триазавирин». А.Г.Артемьев является соавтором коллективной монографии «Триазавирин-противовирусный препарат нового поколения», изданной в Екатеринбурге в 2016 году.

Достоверность полученных диссертантом результатов определяется воспроизводимостью данных, использованием современных химических, физико-химических, технологических методов исследования, большим объемом используемой информации, а также статистической обработкой полученных результатов и их сопоставлением с данными литературы. При проведении экспериментальных работ использовалось сертифицированное оборудование.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором диссертационного исследования Г.А.Артемьевым предложен новый метод синтеза «Триазавирина» с применением в качестве нитросинтона нитромалонового эфира, научная новизна которого подтверждена патентом РФ № 2343154.

Модифицированы и масштабированы к условиям промышленного производства ряд полупродуктов синтеза триазавирина, включая технологии синтеза 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола конденсацией роданида аммония и аминогуанидина, 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола с использованием диметилсульфата, а также метод diazotирования 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола и дальнейшего сочетания с натриевой солью этилнитроацетата.

Впервые изучены тепловые эффекты процессов diazotирования, а также азосочетания и гетероциклизации. Для осуществления контроля протекания процесса diazotирования апробированы с положительным результатом методы бесконтактной кондуктометрии, дистанционного микрооптического измерения, импульсного теплового зондирования. Разработаны методики количественного анализа субстанции «Триазавирин», а также 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола как ключевого полупродукта с применением методов ВЭЖХ и спектрофотометрии.

Значимость для науки и производства полученных результатов

Экспериментально-практический материал, представленный в диссертации, по обоснованию промышленной технологии синтеза субстанции нового противовирусного препарата можно использовать в качестве **теоретической и практической базы** для организации синтеза гетероциклических соединений на основе производных азолазинов, в частности полупродуктов и субстанции триазавирин.

Практическая значимость работы определяется комплексом технологических исследований по разработке схем синтеза, контроля ведения химического процесса и качества конечного продукта. Для достижения качества продукта, соответствующего проекту нормативной документации на

Триазавирин субстанцию, предложена комбинация операций переосаждения и перекристаллизации, совмещенной с горячим фильтрованием. Полученные данные использованы при составлении проекта НД и разделов технологического регламента на субстанцию «Триазавирин».

В результате проведенной работы количество технологических стадий удалось сократить с 24 в первоначальном варианте до 19 в разработанном процессе и значительно (в 2,36 раза) снизить себестоимость сырья, необходимого для получения субстанции «Триазавирин». При этом все стадии получения технического триазавиринина проводятся на базе одного синтетического комплекса. Спроектирован и введен в эксплуатацию участок опытно-промышленного производства субстанции «Триазавирин» мощностью 300 кг/год. Нарботано несколько партий субстанции «Триазавирин», соответствующих требованиям нормативным документам. По разработанной схеме на базе ООО «МБИ-Синтез» (г. Волжский) создана установка получения 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа Григория Андреевича Артемьева построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), включающего данные по характеристике противовирусного препарата «Триазавиринина» и анализ литературных данных по методам химического синтеза 1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-онов как базовой структуры целевого препарата, 5 глав собственных экспериментальных исследований, общих выводов, библиографического списка, включающего 124 источника (из них 60 зарубежных). Работа изложена на 157 страницах, содержит 39 схем, 38 таблиц, 36 рисунков. На мой взгляд, в работе не хватает приложений, характеризующих степень внедрения полученных результатов (титульные листы нормативной документации и регламента производства на триазавирин, акты наработки и стандартизации полученной субстанции, решение на выдачу патента и т.д.).

В главе 2, составляющую центральную часть диссертации Г.А.Артемьева, изложены результаты экспериментальных исследований по разработке промышленных методов синтеза 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола и стадий азосочетания и циклизации с учетом анализа токсичности реагентов, продуктов реакций и технологичности процессов. При организации промышленного производства представляют практический интерес эксперименты по контролю хода процесса диазотирования с помощью различных физических методов, выбору условий фильтрации и очистки технической субстанции до фармакопейного качества (главы 2-3), а также вопросы безопасности производства (глава 4) и экономический анализ разработанной технологии (глава 5). В результате обобщения полученных результатов предложена технологическая схема получения субстанции «Триазавирин».

Полученные результаты по схемам синтеза могут быть использованы на соответствующих участках и цехах предприятий-производителей готовых лекарственных средств, а также в лабораторных практикумах подготовки студентов по специальности «Химическая технология».

Выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведенным исследованиям. Результаты исследований статистически достоверны, убедительны и достаточно хорошо апробированы. Автореферат полностью отражает содержание диссертации Артемьева Г.А.

При рассмотрении работ Григория Андреевича Артемьева возникли следующие **вопросы и замечания**:

- 1). В схеме 7 (с.36 диссертации стрелка В над стрелкой в формуле нитромалонового эфира пропущен атом «С»
- 2). В представленных схемах отсутствуют выходы продукта
- 3). Результаты титрования щелочного раствора 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола, представленные на стр.48 на рис 1 и табл. 10 дублируют друг друга (таблицу можно было перенести в приложение).
- 4). Какие статистические методы использованы при обработке экспериментальных данных? На каком основании выбраны факторы для оптимизации процесса получения 5-амино-3-метилтио-1,2,4- триазола и его диазотирования? Почему использованы только однофакторные модели?
- 5). Что можно сказать об устойчивости используемой соли диазония, влияет ли она на выход конечного продукта?
- 6). Почему операцию фильтрации при получении субстанции фармакопейного качества проводили с использованием нутч-фильтров?
- 7). На технологической схеме получения субстанции триазавирин (с.121-125) отсутствуют контрольные точки.
- 8). Глава 5 «Экономический анализ разработанной технологии имеет объем только 2 страницы. Этот материал можно было бы объединить с материалами 4 главы.
- 9) В библиографическом списке встречается неполное описание патентов (ссылки 68,71,74,75,77,78,122).

Высказанные замечания и вопросы не принципиальны и не снижают ценности диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Артемьева Григория Андреевича «Разработка технологии производства субстанции противовирусного препарата «Триазавирин» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Автором проведен большой объем приоритетных исследований, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной научной задачи, имеющей существенное значение для развития технологии органических веществ и смежных областей. По тематике,

методам и объектам исследования диссертационная работа Артемьева Григория Андреевича «Разработка технологии производства субстанции противовирусного препарата «Триазавирин» соответствует паспорту специальности 05.17.04 – технология органических веществ.

Диссертационная работа Артемьева Григория Андреевича «Разработка технологии производства субстанции противовирусного препарата «Триазавирин» по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню апробации и опубликованию основных положений в печати соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.04 – технология органических веществ.

**Профессор кафедры промышленной технологии лекарств
с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
доктор фармацевтических наук
(15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела)
профессор Молохова Елена Игоревна
5 мая 2017 года**

614990, Российская Федерация, Пермский край,
г. Пермь, ул. Полевая, 2
Телефон/факс (342) 282-58-24
(342) 233-55-01
Электронная почта: perm@pfa.ru

Подпись
электронно

Молохова Е.И.
(нач. отдела кадров)

