

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Облучинской Екатерины Дмитриевны на тему «Каскадные технологии получения лекарственных средств из бурых водорослей Арктики с применением инструментов QbD», представленной в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки)

Разработка новых уникальных лекарственных веществ, представляющих собой индивидуальные соединения и комплексы биологически активных веществ (БАВ) бурых водорослей, обладающие выраженными антикоагулянтными, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, является перспективным направлением фармацевтической технологии. Бурые водоросли представляют собой ценные ресурсы, и интерес к их переработке на промышленном уровне растет, поскольку их биомасса в основном состоит из углеводов, таких как маннит, альгинаты, ламинараны, фукоиданы и целлюлоза. Однако многие современные технологии сосредоточены только на извлечении маннита и альгинатов, свойства и применение которых хорошо известны. Преимущества каскадных технологий получения БАВ из бурых водорослей связано с одновременным получением активных субстанций фармакопейного качества, таких как маннит, альгинат натрия и фукоидан, а также субстанций для фармацевтической, пищевой и косметической промышленности (например, полифенолов, фукоксантина и других).

Хотя морские водоросли обладают большим потенциалом, их использование в качестве источника фармацевтических субстанций для получения лекарственных веществ ограничено. Производство очищенных субстанций из бурых водорослей включает сложные, дорогостоящие и трудоемкие процедуры, которые часто включают загрязняющие растворители. Решением этой проблемы может стать применение природных глубоких эвтектических растворителей (ПГЭР), являющихся экологичной заменой органических экстрагентов. Текущие тенденции исследований ПГЭР направлены на разработку и оптимизацию технологий получения экстрактов из растительного сырья полифенольных и других соединений, а также их стандартизацию, изучение фармакологической эффективности и профиля безопасности, рационального использования шрота. В этом контексте морские водоросли Арктики являются перспективным вариантом для эффективного решения этих проблем, что позволяет сделать однозначный вывод об актуальности темы исследования Облучинской Екатерины Дмитриевны на тему «Каскадные технологии получения лекарственных средств из бурых водорослей Арктики с применением инструментов QbD».

Предложенная автором методология каскадных технологий, обеспечивающая достижение надлежащего качества лекарственных средств из бурых арктических водорослей за счет разработанной стратегии контроля на всех этапах фармацевтической разработки открывает новые возможности для разработки инновационных препаратов и функциональных ингредиентов из нового вида растительного сырья. Она согласуется со Стратегией развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период

до 2030 года, Программой развития Арктики, и способствует достижению углеродной нейтральности российской экономики до 2050 г.

В автореферате сформулирована научная новизна исследования, заключающаяся в теоретическом обосновании методологии каскадных технологий получения лекарственных средств из бурых водорослей Арктики; выявлении факторов высокого ранга, влияющих на целевой профиль качества водорослевого сырья, создание стратегии контроля качества для слоевищ бурых водорослей. Облучинская Е.Д. впервые доказала, что каскадное извлечение БАВ, при котором каждая технологическая стадия предназначена для извлечения одного компонента и одновременной очистки следующего, способствует получению высокоочищенных фармацевтических субстанций и комплексных препаратов, а также валоризации производства лекарственных средств из бурых водорослей. В автореферате представлены результаты, подтверждающие, что замена стадии сушки на замораживание бурых водорослей после сбора приводит к повышению качества и расширению спектра получаемых субстанций.

Автором внесен вклад в создание фармацевтической субстанции фукоидан с высокой антикоагулянтной активностью с помощью изучения кинетических закономерностей его ультразвуковой экстракции, оптимизации технологических параметров его получения с применением инструментов QbD сквозной стандартизации как субстанции, так и препаратов с фукоиданом.

В результате исследований диссертантом впервые заменены токсичные, легко воспламеняемые растворители на природные глубокие эвтектические смеси для создания зеленой безотходной технологии каскадной переработки бурых водорослей. На примере флоротанинов – уникальных полифенольных соединений бурых водорослей с применением инструментов QbD оптимизирована технология их извлечения с помощью ПГЭР. Впервые разработан метод для одновременной экстракции липофильных (фукоксантина) и гидрофильных (аскорбиновая кислота и флоротанины) веществ из бурых водорослей с использованием ПГЭР. Облучинской Е.Д. впервые рассчитан синергический эффект ПГЭР-извлечений из бурых водорослей в отношении антирадикальной активности модельных смесей исследуемых веществ. Установлено, что ПГЭР, помимо их нейтрального воздействия на окружающую среду, обеспечивают высокую стабильность компонентов ПГЭР-извлечений, сохраняя их биологическую активность в течение года хранения. Впервые экспериментально подтверждена эквивалентность химических профилей флоротанинов, извлекаемых этанолом и ПГЭР.

В автореферате диссертационной работы Облучинской Е.Д. освещены вопросы разработки и оптимизации технология получения таблеток фукоидана для перорального приема. Для разработки и оптимизации состава таблеток использовали метод обобщённой функции желательности Харрингтона как инструмента QbD. Проведена оценка характера и скорости высвобождения таблеток фукоидана, рассчитаны константы скорости растворения фукоидана в различных средах. К практической значимости работы можно отнести полученные данные о стабильности фукоидана в кислой среде желудка и о том, что всасывание его протекает главным образом в тонком кишечнике, что позволило сделать вывод о нецелесообразности покрытия таблеток кишечнорастворимой оболочкой.

Высокой теоретической значимостью исследований Облучинской Е.Д. обладает разработанный алгоритм получения трансдермальной системы доставки (ТСД) фукоидана. Исследование свойств вспомогательных веществ, оказывающих влияние на технологические свойства ТСД осуществлено с применением плана греко-латинского квадрата 4×4 в качестве инструмента QbD. Проведена оптимизация качественного и количественного состава композиции, разработка рациональной технологии, установлены показатели качества. Определение структурной вязкости, тиксотропности, механической стабильности ТСД позволило объективно оценить качество препарата фукоидана для местного применения.

Немаловажным аспектом теоретической и практической значимости работы Облучинской Е.Д., представленной в автореферате, являются биофармацевтические исследования в отношении фукоидана, его лекарственных форм, ПГЭР-извлечений. Автором впервые доказано, что высокомолекулярный фукоидан обладает биодоступностью как после перорального, так и после трансдермального введения. Методами *in vitro* и *in vivo* установлены антикоагулянтная, противовоспалительная, антиоксидантная, противодиабетическая активности фукоидана и его лекарственных форм. Для оценки безопасности ПГЭР-извлечений, полученных из образцов бурых водорослей, проведено исследование содержания широкого ряда элементов. Анализ рассчитанных коэффициентов опасности, индексов опасности и канцерогенный риск, для всех элементов и их сочетаний, свидетельствует об отсутствии риска для здоровья при местном применении всех изученных ПГЭР извлечений.

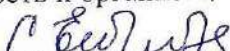
В автореферате диссертационной работы Облучинской Екатерины Дмитриевны представлены научные положения, заключения, рекомендации, обоснованность которых не вызывает сомнений. Автореферат содержит 48 страниц, список опубликованных работ, по оформлению соответствует предъявляемым требованиям. Замечаний к оформлению и содержанию автореферата нет.


По теме диссертации Облучинской Е.Д. опубликовано 66 научных работ, среди которых 28 статей в изданиях, включенных в наукометрическую базу данных Scopus, в том числе 18 статей в журналах перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации, рекомендованные ВАК Минобрнауки России, а также монография. Получено 5 патентов на изобретения. Основные положения и результаты диссертационной работы представлены на различных научных мероприятиях. Достоверность результатов подтверждена использованием воспроизводимых и валидированных методик исследований, апробированных многократно на более чем 600 образцах бурых водорослей, собранных в 19 акваториях Арктики в разные сезоны.

В процессе изучения автореферата к диссертанту возник вопрос уточняющего характера: какой вид первичной упаковки автор рекомендует для производства мази фукоидана?

Таким образом, в диссертации Облучинской Е.Д. решена важная научная проблема, состоящая в создании методологии каскадного подхода к технологии получения лекарственных средств из бурых арктических водорослей с применением инструментов концепции QbD, что позволяет расширить сырьевую базу официальных видов растительного сырья, получить стандартизованные фитопрепараты, в том числе инновационные антикоагулянты. Судя по автореферату, диссертационная работа

Облучинской Екатерины Дмитриевны «Каскадные технологии получения лекарственных средств из бурых водорослей Арктики с применением инструментов QbD» является завершенным квалификационным научным исследованием, выполненным на актуальную тему на достаточно высоком научном уровне, обладает научной новизной и практической значимостью и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Облучинская Екатерина Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки).

Заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела),
профессор  Егорова Светлана Николаевна

Директор Института фармации
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кандидат фармацевтических наук
(15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела),
доцент  Мустафин Руслан Ибрагимович

16.09.2024

Подписи Егоровой С.Н. и Мустафина Р.И. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор  Мустафин Ильшат Ганиевич

Контактные данные:

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
420012, Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Тел.: +8(843)521-16-42
e-mail: Svetlana.egorova@kazanngmu.ru
e-mail: Ruslan.mustafin@kazanngmu.ru