

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)

Автореферат Облучинской Е.Д. является кратким описанием ее докторской диссертации в области промышленной фармации и технологии получения лекарств. Автореферат содержит 48 страниц и цитирует 5 патентов и 66 публикаций кандидата, некоторые из которых опубликованы в научных журналах с высокими импакт факторами. Автореферат содержит 17 рисунков и 8 таблиц, представляющих основные результаты, полученные Облучинской Е.Д. Автореферат написан ясно, интересные выводы работы могут быть использованы в разработке синергических методов лечения некоторых форм рака.

Актуальность темы диссертации.

Диссертационная работа Облучинской Е.Д., посвященная разработке научно-обоснованной методологии каскадных технологий получения БАВ бурых водорослей Арктики, включая фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, а также лекарственных препаратов на их основе с применением инструментов «Качество через разработку» (QbD), является важной и актуальной как с фундаментальной, так и с практической стороны.

Новизна научных исследований, результатов, выводов, рекомендаций заключается в: обосновании методологии каскадных технологий получения лекарственных средств из бурых водорослей Арктики с применением инструментов QbD и определении основных факторов, влияющих на целевой профиль качества лекарственных средств. Кроме того, доказано, что высокомолекулярный фукоидан обладает биодоступностью как после перорального, так и после трансдермального введения.

Научно-практическая значимость полученных результатов состоит в разработке и оптимизации технология получения: биологически активных соединений из бурых водорослей, таблеток фукоидана для перорального приема и трансдермальной системы доставки фукоидана. Научная значимость ничуть не меньше, чем ее теоретические аспекты, которые заключаются в научном обосновании методологии каскадных технологий получения лекарственных средств из бурых водорослей Арктики.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций, заключений подтверждается большим количеством экспериментов, адекватных для проведенных исследований, с подробным описанием используемых методов исследований. В работе применяли инструменты концепции QbD: для оценки рисков использовали метод анализа рисков FMEA (Failure Mode and Effects Analysis), анализ видов и последствий отказов и диаграмму Исикавы (Ишикавы), для создания пространства проектных

параметров применяли математические методы планирования эксперимента. Для изучения биологической и фармакологической активности лекарственных средств применяли биофармацевтические методы экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro*. Все результаты экспериментов подвергались статистической обработке.

Общая характеристика диссертационной работы. Для процессов сбора и заготовки бурых водорослей Арктики (*Fucus vesiculosus*, *Fucus serratus*, *Fucus distichus*, *Ascophyllum nodosum*, *Fucus spiralis*, *Pelvetia canaliculate*, *Saccharina latissima* и *Laminaria digitata*), собранных в различное время, разработана диаграмма Ишикавы, которая определяет факторы, влияющие на желаемые показатели качества сырья, проведено ранжирование факторов по частоте появления, влиянию и обнаруживаемости с помощью метода FMEA. Было проведено сравнительное исследование химического состава наиболее распространенных видов бурых водорослей акваторий Баренцева и Белого морей в различные сезоны и выявлен высокий потенциал для представителей семейства Fucaceae как сырья для получения лекарственных средств.

Был разработан целевой профиль качества фукусовых водорослей, определены критичные показатели качества сырья и выбраны критерии приемлемости этих показателей. В зависимости от входных факторов сформированы Стратегия контроля и Проектное поле фармацевтической разработки ЛС из бурых водорослей. Критерием подлинности сырья выбран моносахаридный состав, который наиболее полно характеризует полисахариды бурых водорослей.

В работе показана перспективность применения каскадного подхода в технологии переработки водорослей, позволяющего поэтапно получать биологически активные вещества (БАВ), используя каждый предыдущий этап как этап очистки для последующего целевого компонента. Разработанные каскадные технологии их получения запатентованы.

Экспериментально установлено, что выход фукоидана из замороженных слоевищ был выше по сравнению с воздушно-сухими. Разработана и запатентована оригинальная технология ультразвуковой экстракции (УЗЭ) фукоидана из шрота бурых водорослей. Технология получения альгината натрия также позволяет получать субстанцию фармакопейного качества с высоким выходом (82.4-85.6%) и степенью чистоты (95.3-99.0).

Фукоидан – сульфатированный полисахарид, обладающий высокой антикоагулянтной активностью, является кандидатом в ЛС гепариноподобного действия. Разработана и запатентована технология получения ГЛФ таблетки на основе фукоидана, Проведена оценка характера и скорости высвобождения таблетки. Разработана трансдермальная система доставки (ТСД) фукоидана в рамках подхода QbD для местной терапии.

Результаты исследований легли в основу разработки лабораторных регламентов, проектов опытно-промышленных регламентов и масштабирование технологий получения ЛС из бурых водорослей Арктики, разработки проектного поля экстрагирования фукоидана и масштабирование технологии его получения.

В диссертационной работе изложены новые научно обоснованные технологические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие фармацевтической отрасли и соответствуют Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года (утв. Распоряжением Правительства РФ от

07.06.2023 г.) в части разработки инновационных лекарственных препаратов и необходимых сырьевых ингредиентов по полному технологическому циклу с целью импортозамещения антикоагулянтов и вспомогательных веществ для фармацевтической, пищевой и косметической промышленности. Следует отметить, что полученные результаты были апробированы на 17-и конференциях и защищены 5-ю патентами.

В диссертации решена важная научная проблема, состоящая в обосновании технологических решений для разработки инновационных лекарственных препаратов и получения необходимых сырьевых ингредиентов по полному технологическому циклу.

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).

Заведующая лабораторией
химии ферментов ТИБОХ ДВО РАН,
доктор химических наук
(02.00.10 – Биоорганическая химия),
доцент Ермакова Светлана Павловна

18 сентября 2024 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б.
Елякова Дальневосточного отделения Российской академии
наук

Почтовый адрес: 690022, Российская Федерация,
Дальневосточный федеральный округ, Приморский край, г.
Владивосток, проспект 100-лет Владивостока, д. 159/2

Телефон: (423)231-07-05

e-mail: swetlana_e@mail.ru

Подпись Ермаковой С.П. подтверждаю

Ученый секретарь ТИБОХ ДВО РАН

к.х.н. Борисова К.Л.

18 сентября 2024 года

