

## 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)

Бурые водоросли характеризуются богатым химическим составом. Они содержат полисахариды, маннит, фукоксантин, полиненасыщенные жирные кислоты, иод, а в некоторых видах бурых водорослей обнаружены уникальные полифенолы - флоротанины. В ряде стран флоротанины одобрены в качестве биологически активных добавок. Полифенолы бурых водорослей потенциально могут войти в ранг новых лекарственных средств, благодаря широкому спектру биологической активности. Вместе с тем, сегодня в РФ бурые водоросли ограниченно используются как лекарственное растительное сырье в связи с определенными сложностями при их сборе, заготовке и извлечении биологически активных веществ (БАВ). Преодоление этих проблем научно-обоснованными методами представляет собой актуальную задачу. Применение инструментов концепции «Качество через разработку» или Quality-by-Design (QbD) является одним из современных подходов к фармацевтической разработке лекарственных средств из растительного сырья. Поэтому тема диссертационной работы Облучинской Екатерины Дмитриевны «Каскадные технологии получения лекарственных средств из бурых водорослей Арктики с применением инструментов QbD» решает важные задачи фармацевтической науки.

В автореферате диссертации Облучинской Е.Д. кратко изложены основные результаты исследования, которые позволили автору провести оценку рисков потери качества водорослевого сырья с применением инструментов QbD, а также проанализировать влияние факторов на целевой профиль качества бурых водорослей и установить взаимосвязь эндогенных ритмов и внешних факторов сбора и заготовки с целевым профилем качества сырья и субстанций. Доказано, что при каскадной технологии переработки бурых водорослей на выход и профиль качества субстанций наибольшее влияние оказывают экстрагент, метод экстракции и способ первичной заготовки сырья. Исследовано влияние основных факторов (температура, время экстракции, способов экстракции), а также способов интенсификации методом ультразвуковой экстракции на содержание и выход БАВ из сухих и замороженных слоевищ бурых водорослей Арктики, оптимизированы технологии получения лекарственных средств на их основе.

Автором установлено, что каскадные технологии переработки бурых водорослей наиболее перспективны, так как позволяют поэтапно получать БАВ, используя каждый предыдущий этап как этап очистки для последующего целевого компонента. Технологии каскадного получения активных субстанций из арктических бурых водорослей включают последовательное получение липидного концентрата, маннита, фукоидана и альгината натрия с дополнительной возможностью получения полифенольного комплекса и фукоксантина. Впервые выявлены закономерности процесса экстракции фукоидана и

установлена взаимосвязь основных параметров экстракционной системы, теоретически предсказана равновесная концентрация фукоидана в извлечении, рассчитаны оптимальные значения объема, времени, рН растворителя и измельченности сырья для достижения заданной степени истощения сырья.

В диссертационном исследовании Облучинской Е.Д. впервые разработана технология переработки бурых водорослей с использованием нового класса экстрагентов – природных глубоких эвтектических растворителей (ПГЭР). Автором разработан и валидирован метод одновременной экстракции липофильных (фукоксантина) и гидрофильных (аскорбиновая кислота и флоротанины) веществ из бурых водорослей с использованием ПГЭР. Впервые выполнено химическое профилирование флоротанинов в ПГЭР извлечениях с использованием ВЭЖХ-МС/МС и МС/МС анализа и установлено, что химический состав флоротанинов в ПГЭР-извлечениях идентичен этанольным экстрактам. Впервые показано, что ПГЭР-извлечения содержат меньшее количество элементов и более безопасны, чем извлечения, полученные с использованием воды и 70% ацетона. Это указывает на значительное преимущество ПГЭР по сравнению с другими растворителями. Научная новизна исследования подтверждена 5 патентами.

В автореферате представлены результаты разработки готовых лекарственных форм на основе фукоидана – в форме мази и таблеток. Автором предложен алгоритм получения трансдермальных систем доставки (ТСД) фукоидана с применением инструментов QbD. На основании биофармацевтических исследований установлено, что высокомолекулярный фукоидан обладает биодоступностью как после перорального, так и после трансдермального введения. Методами *in vitro* и *in vivo* установлены антикоагулянтная, противовоспалительная, антиоксидантная, противодиабетическая активность фукоидана и его лекарственных форм.

Теоретическая значимость исследования заключается в научном обосновании методологии каскадных технологий получения лекарственных средств из бурых водорослей Арктики, охватывающей все этапы фармацевтической разработки. Научная значимость диссертационной работы Екатерины Дмитриевны включает выявление ранее неизвестных закономерностей в технологии экстракции БАВ бурых водорослей, в том числе с использованием нового класса растворителей ПГЭР, получения таблеток и трансдермальных систем доставки на основе фукоидана, исследования по созданию систем обеспечения их качества с применением инструментов QbD.

Практическая значимость исследования заключается в том, что каскадные технологии переработки бурых водорослей обеспечивают полную безотходность производства, в результате которого из бурых водорослей получают активные субстанции фармакопейного качества, в том числе липидный концентрат, маннит, альгинат натрия и фукоидан, а также субстанции для фармацевтической, пищевой и косметической промышленности, включая полифенольный комплекс, фукоксантин.

Разработанные технологии запатентованы (5 патентов), результаты исследований опубликованы в 66 научных работах, 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. Результаты диссертационного исследования внедрены в производственные и учебные процессы.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки), а именно пунктам 1, 2, 3, 4 и 7.

Диссертантом выполнена комплексная масштабная работа, направленная на эффективное использование природных ресурсов. Общая оценка автореферата диссертационной работы Облучинской Екатерины Дмитриевны положительна. Замечаний нет.

В диссертации Облучинской Е.Д. решена важная научная проблема, состоящая в расширении спектра лекарственных средств и других продуктов, получаемых из бурых водорослей, путем создания методологии их каскадного получения, включающей все этапы фармацевтической разработки.

На основании текста автореферата можно утверждать, что диссертационная работа Облучинской Екатерины Дмитриевны на тему «Каскадные технологии получения лекарственных средств из бурых водорослей Арктики с применением инструментов QbD» по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости 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).

Профессор кафедры химии  
федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), доктор фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор

Селиванова И.А.

«25.09.2024»

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра химии  
Почтовый адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Телефон: +79175047755  
e-mail: selivanova\_i\_a@staff.sechenov.ru



И.А. Селиванова  
25 09 2024 г.