

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Облучинской Екатерины Дмитриевны на тему «Каскадные технологии получения лекарственных средств из бурых водорослей Арктики с применением инструментов QbD», представленный 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)

Фитопрепараты на основе растительных полисахаридов являются перспективными для лечения целого ряда социально значимых заболеваний, в том числе связанных с нарушениями свертываемости крови, поэтому исследование уникальных и малоизученных в фармакологическом аспекте биологически активных веществ (БАВ) бурых водорослей является оправданным поиском дополнительных лекарственных средств. Антикоагулянтное, антиоксидантное, противовоспалительное, антидиабетическое действие и другие виды активности фукоидана и альгината натрия подтверждены в доклинических и клинических исследованиях. В результате исследования фармакотерапевтической эффективности извлечений из бурых водорослей подтвержден значительный потенциал их компонентов для предотвращения нарушений функций сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, иммунной системы.

Однако дальнейшее внедрение лекарственных средств на основе БАВ бурых водорослей ограничено ввиду отсутствия единых подходов к их выделению из нативного сырья и возможности получения стандартизованных фитопрепаратов. В последнее время особое внимание уделяется созданию лекарственных средств в парадигме концепции «Качество через разработку» или Quality-by-Design (QbD), позволяющей контролировать все этапы фармацевтической разработки. В этой связи создание методологии получения лекарственных средств из бурых водорослей с применением инструментов QbD актуально.

В результате проведенных исследований Облучинской Екатерины Дмитриевны впервые обоснована методология каскадных технологий получения лекарственных средств из бурых водорослей Арктики с применением инструментов QbD, обеспечивающая достижение надлежащего качества препаратов за счет стратегий контроля на всех этапах фармацевтической разработки. Автором на основе обширного фактического материала, включающего более 600 образцов бурых водорослей из морей Арктики, обоснован целевой профиль качества бурых водорослей для получения стандартизованных лекарственных средств. При проведении сравнительного исследования химического состава наиболее распространенных видов бурых водорослей акваторий Баренцева и Белого морей в различные сезоны выявлен высокий потенциал для фукусовых водорослей как лекарственного растительного сырья. Впервые для фармацевтической отрасли показано, что замена стадии сушки на замораживание бурых водорослей после сбора приводит к повышению качества и расширению спектра получаемых фармацевтических субстанций.

Разработанные Облучинской Е.Д. варианты каскадной технологии переработки водорослей обеспечивают полную безотходность производства и получение липидного концентрата, фукоксантина, маннита, полифенольного комплекса, фукоидана, альгината натрия для фармацевтической, пищевой и косметической промышленности. Для обоснования каскадной технологии проведен анализ проектного пространства с применением инструментов QbD. Анализ включал предварительную оценку экономической целесообразности получения ЛС из водорослей, а также валоризацию производства лекарственных средств из бурых водорослей.

Автором впервые изучены кинетические закономерности УЗ-экстракции фукоидана и оптимизирована технология его получения с применением инструментов QbD, приводящая к высокой антикоагулянтной активности субстанции.

Диссертант в своем исследовании впервые не только использовала для извлечения БАВ арктических водорослей новый класс природных глубоких эвтектических растворителей, но и создала зеленую безотходную каскадную технологию с их применением. Екатериной Дмитриевной установлено, что природные глубокие эвтектические растворители можно настраивать для селективного или одновременного извлечения гидрофильных и липофильных веществ. Результаты исследования подтверждают, что природные глубокие эвтектические растворители стабилизируют действующие вещества и их биологическую активность при хранении извлечений в естественных условиях. С применением инструментов QbD оптимизирована технология экстракции флоротанинов с помощью природных глубоких эвтектических растворителей из водорослей. Впервые экспериментально подтверждена эквивалентность химических профилей флоротанинов, извлекаемых этанолом и природными глубокими эвтектическими растворителями.

В исследовании Облучинской Е.Д. представлены результаты разработки и оптимизации как технологии получения таблеток фукоидана для перорального приема, так и мази для местного применения. Помимо создания новых препаратов на основе фукоидана представлено экспериментально-теоретическое обоснование алгоритма разработки трансдермальной системы доставки (ТСД) фукоидана в рамках подхода QbD для местной терапии, что является несомненным подтверждением новизны и высокого квалификационного уровня работы. Следует отметить, что антикоагулянтные лекарственные препараты на основе фукоидана прошли доклинические исследования. В результате биофармацевтических исследований 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.

Научная новизна исследований Облучинской Е.Д. подтверждена 5 патентами РФ.

Теоретическая и практическая значимость исследования Екатерины Дмитриевны заключается в том, что ею научно обоснована методология каскадных технологий получения лекарственных средств из бурых водорослей Арктики с выявлением ранее неизвестных закономерностей в технологии экстракции БАВ бурых водорослей. В диссертационной работе Облучинской Е.Д. изложены новые научно обоснованные технологические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие фармацевтической отрасли и соответствуют Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ, Стратегии социально-экономического развития России, Программе развития Арктики. Автором разработаны и валидированы технологии создания и методики сквозной стандартизации субстанции фукоидан и лекарственных препаратов на его основе. Важным практическим аспектом диссертационной работы является разработка новой методики сбора и заготовки слоевищ бурых водорослей Арктики, а также проекта НД на новый вид лекарственного растительного сырья – слоевищ фукусковых водорослей.

Результаты диссертационного исследования Облучинской Е.Д. внедрены на предприятиях по переработке водорослей ООО «Биомарин» (г. Мурманск), ООО «Архангельский водорослевый комбинат» (г. Архангельск). Биофармацевтические исследования автора составили основу Государственного Контракта № 14.N08.11.1036 на выполнение прикладных научных исследований и экспериментальных разработок для государственных нужд в рамках реализации мероприятия 2.5 «Доклинические исследования инновационных лекарственных средств» федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Результаты исследований внедрены в

учебный процесс Научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий Химико-технологического института Уральского федерального университета им. Первого президента Б.Н. Ельцина (г. Екатеринбург).

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.

В автореферате представлены обоснованные научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы Облучинской Екатерины Дмитриевны. Автореферат изложен на 48 страницах и соответствует общепринятым стандартам, принципиальных замечаний к его оформлению и содержанию нет.

В диссертации решена важная научная проблема, состоящая в создании методологии технологий получения лекарственных средств на основе БАВ бурых водорослей в парадигме концепции «Качество через разработку», охватывающую все этапы фармацевтической разработки препаратов. Проведены исследования по созданию систем обеспечения качества препаратов с применением инструментов QbD.

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа Облучинской Екатерины Дмитриевны «Каскадные технологии получения лекарственных средств из бурых водорослей Арктики с применением инструментов QbD» является завершённым 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).

Заведующий кафедрой фармации
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор фармацевтических наук
(14.04.03. Организация фармацевтического дела.),
доцент

Устинова Л.В.

«27.08.2024»

Подпись Устиновой Л.В. заверяю



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармации
Почтовый адрес: 690002, Российская Федерация, Приморский край, г. Владивосток, пр. Океанский, 165

Телефон: +79025248020

e-mail: ustinova.lubov@ustinov.com