

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента, начальника научно-производственного участка Центра регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института (МНОИ) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» **Абрамович Риммы Александровны** на диссертационную работу Салахетдинова Дамира Хизбуллаевича на тему: «Разработка состава и технологии новой композиции цитиколина и мемантина для применения в качестве нейропротектора», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Актуальность темы исследования

Диссертация на тему «Разработка состава и технологии новой композиции цитиколина и мемантина для применения в качестве нейропротектора» представляет собой значимое и актуальное исследование в области создания лекарственных препаратов для лечения когнитивных расстройств. Автор работы успешно объединил два сильных фармакологических агента – цитиколин и мемантин, для создания комбинированной лекарственной формы, которая обещает быть эффективной в лечении и профилактике когнитивных расстройств после инсульта.

Акцент на использовании цитиколина для улучшения когнитивных функций и мемантина как антагониста рецепторов N-метил-D-аспартата, позволяет ожидать аддитивного действия при их комбинированном применении. Сочетание этих компонентов способно улучшить нейротрансмиссию, повысить пластичность нейронных мембран и нормализовать клеточный метаболизм, что важно для пациентов со сложными неврологическими проблемами.

Важным результатом данного исследования является разработка таблеток с модифицированным высвобождением цитиколина и мемантина, что позволит улучшить приверженность пациентов к лечению и повысить эффективность терапии. Длительность процесса лечения когнитивных расстройств, до 6 месяцев, и проблема соблюдения режима лечения пациентами делают данное исследование актуальным и значимым для практики.

В целом, диссертация представляет собой важный вклад в развитие фармацевтической науки в части подхода авторов к комбинированному применению цитиколина и мемантина, что является перспективным и многообещающим, и может способствовать улучшению качества жизни пациентов, страдающих неврологическими заболеваниями.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена с использованием современных объективных методов оценки результатов. Работу характеризует наличие большого объема экспериментального материала, полученного с применением широкого спектра аналитических и технологических методов исследования, соответствующих приборов и оборудования, которые позволили автору получить результаты с высокой степенью достоверности. Применение современных научных концепций, одной из которых является концепция Quality-by-Design (QbD, «качество путем разработки»), заявленная в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка») позволило автору полностью реализовать методологию разработки комбинированного лекарственного препарата мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением, выявить и учесть все потенциальные риски и предложить стратегию управления ими. В нашей стране руководства ICH Q8, Q9 и Q10 носят пока рекомендательный характер. При этом очевидно, что, если

отечественные производители и регуляторные органы в ближайшее время не возьмут на вооружение подходы лидеров мирового рынка, мы на долгие годы неизбежно отстанем в инновациях. Соответственно, мы никогда не сможем составить конкуренцию мировому фармацевтическому сообществу. И не столько по качеству, сколько по эффективности организации производства лекарственных средств.

Примененные методические подходы статистической обработки результатов, подтвержденные таблицами и рисунками, также демонстрируют достоверность результатов диссертационной работы.

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Впервые разработана комбинированная лекарственная форма (фиксированная комбинация) – таблетки мемантина немедленного и цитиколина пролонгированного высвобождения для терапии когнитивных нарушений. Впервые с применением современной научной концепции Quality-by-Design сконструирована модель комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин, проведен выбор вспомогательных веществ и оптимальной технологии таблеток модифицированного высвобождения. Экспериментально обоснован выбор наиболее рациональной упаковки, обеспечивающей стабильность при долгосрочном хранении на протяжении установленных сроков годности лекарственного препарата.

Изучена безопасность (острая токсичность), в том числе раздражающее действие комбинации мемантина и цитиколина на слизистую оболочку желудка крыс, определены фармакокинетические характеристики разработанного препарата. Научная новизна подтверждена публикацией международной заявки РСТ (приоритетная заявка на международное изобретение РСТ/RU2020/000389 от 29.07.2020, международная публикация WO 2022/025785 A1 от 03.02.2022) и полученными патентами: EP4190319 A1 от 07.06.2023, ЕАПВ 202293258 от 26.12.2022, RU 2810575 C1 от 27.12.2023.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Салахетдинова Д.Х. имеет существенное теоретическое и практическое значение для фармацевтической науки и практики.

Теоретическая значимость заключается в обзоре, оценке и суммировании имеющихся в научной литературе данных о применении современных научных концепций фармацевтической разработки, одной из которых является концепция Quality-by-Design, о формировании улучшенного подхода в терапии при приеме комбинированных препаратов мемантина и цитиколина, а также в освещении вопросов применения различных комбинированных препаратов и технологии их получения. Практическая значимость заключается в разработке состава и технологии комбинированных таблеток мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением и разработке опытно-промышленного регламента на предлагаемую лекарственную форму. Проведено внедрение лекарственного препарата в производственный участок ООО «НоваМедика Иннотех» и наработка опытно-промышленных серий.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения выполненной диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств по пунктам 2, 3, 4, 7.

Полнота освещения результатов диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 13 печатных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук; 2 научные статьи в журналах, индексируемых в международной базе Scopus; 6 публикаций в сборниках материалов научных и научно-практических конференций, 3 патента на изобретение.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа построена в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальных глав, общих выводов, списка литературы и 7 приложений. Диссертация изложена на 260 страницах, содержит 74 таблицы, 24 рисунка, включая приложения. В списке литературы 277 источников, в том числе 89 иностранных.

Во **введении** описаны актуальность исследования, поставлены цель и задачи, обоснованы научная новизна и значимость для фармацевтической практики, приведены положения, выносимые на защиту, приводятся свидетельства достоверности выполненной работы и личный вклад автора.

Первая глава посвящена лекарственным препаратам цитиколина и мемантина, данным об их фармакологической активности и клинических исследованиях, формах выпуска, а также таблеткам с модифицированным высвобождением, комбинированным таблетированным лекарственным формам, их преимуществам и недостаткам, современным технологиям их производства. Все теоретические аспекты автором отражены в полной мере на основе современных литературных данных. Приведено заключение обобщающего характера, в котором показаны основные направления предстоящего исследования. Собственным исследованиям в диссертационной работе посвящено 3 главы.

Вторая глава содержит информацию об объектах исследования – субстанциях мемантина и цитиколина. Описаны используемые в исследовании вспомогательные вещества, материалы, реактивы, оборудование, изложены методики исследования. Глава содержит схематически отображенный алгоритм (дизайн исследования).

В **третьей** главе изложены результаты исследований по выбору

оптимального состава и технологии. В том числе представлен планируемый профиль качества разрабатываемых таблеток, содержащих мемантин и цитиколин. Дана оценка совместимости вспомогательных и действующих веществ. Изучены физико-химические и технологические свойства фармацевтических субстанций мемантина и цитиколина. В рамках соблюдения общих рекомендаций по фармацевтической разработке дана первоначальная оценка влияния субстанций и вспомогательных веществ на критические показатели качества таблеток. Предоставлены результаты изучения действия стрессовых факторов на фармацевтические субстанции мемантина и цитиколина с соответствующими выводами.

В главе даны результаты исследований по выбору оптимального состава и технологии комбинированных таблеток мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением. В частности, автором экспериментально обоснован выбор технологии влажной грануляции в миксере-грануляторе с высоким усилием сдвига для получения ядра таблеток, содержащего цитиколин с пролонгированным высвобождением. Обоснован выбор активной оболочки, содержащей мемантин немедленного высвобождения.

Четвертая глава посвящена технологическим исследованиям и стандартизации комбинированных таблеток цитиколина и мемантина. Автором дана предварительная оценка рисков производственного процесса. Кроме того, приводятся результаты оценки соответствия разработанных комбинированных таблеток мемантина и цитиколина целевому профилю, подтвердившие рациональность состава и технологии. В главе отражены данные эксперимента по выбору оптимальной упаковки комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин. Обобщены полученные результаты предыдущих технологических исследований и представлена обновленная оценка риска влияния субстанций, вспомогательных веществ и технологии на критические параметры качества. Автором изложена технология производства комбинированных таблеток. В главе описаны

результаты исследования стабильности разработанных комбинированных таблеток мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением в процессе хранения и установления сроков годности.

Отражены результаты доклинического изучения разработанной таблетированной лекарственной формы (исследования острой токсичности, оценка местно-раздражающего действия на слизистую желудка крыс, сравнительные фармакокинетические исследования комбинированного лекарственного препарата, содержащего мемантин и цитиколин).

Общие выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные результаты диссертационного исследования.

В **приложениях** приведены проект нормативного документа, результаты совместимости и стабильности, акты внедрения результатов работы, оценка рисков, данные по фармакологическим исследованиям, патенты.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Структура и основные разделы автореферата соответствуют содержанию и разделам диссертационной работы. Общие выводы в тексте диссертации и в автореферате совпадают.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертаций

Диссертация написана в классическом стиле, логична, выводы научно обоснованы и последовательно вытекают из поставленных задач и результатов проведенного исследования. В целом при общей положительной оценке диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Почему в качестве препарата сравнения не был использован цитиколин в аналогичной лекарственной форме «таблетки»?

2. Каким образом параметр «Размер частиц (мемантина гидрохлорид)» оказывает на качество ЛП, если указанная АФС по технологии растворяется и используется в виде раствора?

3. На стр. 93 указано, что добавление дополнительных ВВ недопустимо в виду большой массы таблетки. Почему для сохранения массы нельзя уменьшить количество наполнителя или прочих ВВ?

4. На стр. 95 указано, что спиртовая грануляция усложняет процесс. Почему не использован спирт, он широко используется при гранулировании.

5. Так как работа является технологической, доклинические исследования можно было бы вынести в приложение.

6. Было бы целесообразно привести типичные хроматограммы методик ВЭЖХ.

7. В тексте диссертации встречаются отдельные опечатки и стилистические погрешности.

Перечисленные замечания носят дискуссионный характер и не снижают ценность проведенного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Салахетдинова Дамира Хизбуллаевича на тему: «Разработка состава и технологии новой композиции цитиколина и мемантина для применения в качестве нейропротектора» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке состава и технологии получения новых комбинированных лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, содержащих мемантин и цитиколин, обладающими нейропротекторными свойствами, а также подготовки проекта нормативной документации и внедрения в фармацевтическую практику, имеющей существенное значение для фармацевтической науки и практической фармацевтической отрасли, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении

высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Салахетдинов Дамир Хизбуллаевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент

Доктор фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), доцент, начальник научно-производственного участка Центра регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института (МНОИ) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1
тел.: +7 916 694-50-49

e-mail: abramovichra@my.msu.ru

Абрамович Римма Александровна

Подпись Абрамович Р.А. заверяю.
Ученый секретарь Университетской клиники
МНОИ ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»
доктор медицинских наук, профессор



Орлова Яна Артуровна

«04» декабря 2024 г.