



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава
России, д.м.н., доцент

С.В. Поройский

2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация 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 выполнена на базе Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Салахетдинов Дамир Хизбуллаевич, 1992 года рождения, гражданство РФ, в 2015 году окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» по специальности «Химическая технология органических веществ».

В 2018 году зачислен в аспирантуру на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовке научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 33.06.01 Фармация, направленность

– технология получения лекарств (научная специальность – 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств). Отчислен с 4 курса в 2024 году в связи с окончанием обучения. Справка № 139 об обучении или о периоде обучения (прикрепления) выдана 28.02.2024 Пятигорским медико-фармацевтическим институтом – филиалом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диплом об окончании аспирантуры выдан в 2024 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Сысуев Борис Борисович, доктор фармацевтических наук, доцент, руководитель Центра фармацевтической разработки и инновационных лекарственных форм Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «АНТИПЛАГИАТ.ВУЗ» (оригинальность – 65,44%, самоцитирования – 9,14%, цитирования – 24,23%, совпадения – 1,18%).

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка состава и технологии новой композиции цитиколина и мемантина для применения в качестве нейропротектора», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация Салахетдинова Дамира Хизбуллаевича на тему: «Разработка состава и технологии новой композиции цитиколина и мемантина для применения в качестве нейропротектора» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, соответствующую требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и представляет собой законченное, самостоятельное исследование.

Актуальность темы диссертационного исследования

Когнитивные расстройства – субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций, представляют собой гетерогенную группу состояний, возникающих при различных неврологических, соматических и психических заболеваниях. Основными причинами когнитивных расстройств в старшем возрасте являются различные нейродегенеративные, цереброваскулярные заболевания и дисметаболические нарушения. Постинсультное когнитивное расстройство – частое осложнение ишемического инсульта.

Для лечения нейродегенеративных заболеваний применяются блокаторы холинэстеразы (Донепезил, Галантамин, Ривастигмин), НМД-антагонисты (Мемантин), ноотропы (Пирацетам, Пиритинол, Ницерголин, Цитиколин), вещества растительного происхождения (Гинкго билоба). Как правило, лекарственные средства необходимо принимать в течение нескольких лет.

Цитиколин – препарат для улучшения когнитивных расстройств сосудистой природы, является препаратом выбора для профилактики осложнений ишемического инсульта. Цитиколин способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя избыточному образованию свободных радикалов, предотвращает гибель клеток; повышает всасывание глюкозы; влияет на метаболизм нейротрансмиттеров; усиливает синтез допамина в отдельных участках мозга.

Мемантин безопасная и эффективная альтернатива антипсихотическому лечению для людей с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными факторами риска. Комбинация этих компонентов будет иметь аддитивный эффект: улучшать нейротрансмиссию в нейронах, повышать пластичность нейронных мембран, способствовать нормализации клеточного метаболизма.

Прием препарата один раз в сутки позволит повысить приверженность пациентов к длительной терапии. Таблетированная лекарственная форма и технология модифицированного высвобождения будет предлагать значительные клинические преимущества: положительном воздействии на когнитивные и поведенческие реакции, улучшение внимательности, устранение эмоционального дисбаланса.

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод об актуальности исследований, которым посвящена данная диссертационная работа.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор принимал непосредственное участие в выборе темы работы и постановке цели исследований. Лично запланировал и провел весь спектр технологических исследований по теме работы, а также провёл обработку и интерпретацию полученных научных результатов. На базе ООО «НоваМедика Иннотех» выполнены экспериментальные исследования, а также проведена наработка опытно-промышленных серий разработанного препарата. Доля участия автора составляет не менее 90%.

Диссертационное исследование представляет собой научный труд, который включает исследования, проведенные автором в период с 2018 по 2021 год. Автору принадлежит ведущая роль в написании научных статей. Текст диссертации и автореферат написан автором лично.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность представленных результатов подтверждена повторностью проведенных экспериментов и статистической обработкой. Метрологическое обеспечение использованного в работе лабораторного оборудования подтверждено квалификацией соответствующего уровня. Применимость использованных в процессе исследования методик подтверждена валидацией. Результаты экспериментальных исследований и сопоставлены с данными научной, технической и справочной литературы.

Научная новизна результатов проводимых исследований

Впервые предложена комбинация мемантина немедленного высвобождения и цитиколина пролонгированного высвобождения в таблетированной лекарственной форме для терапии когнитивных нарушений, обусловленных сосудистой патологией.

Впервые проведен выбор вспомогательных веществ для таблеток с модифицированным высвобождением, содержащих мемантин и цитиколин, разработана технология получения таблеток и изучена стабильность при долгосрочном хранении, установлен срок годности лекарственного препарата.

Изучена фармакокинетика препарата, а также его безопасность (острая и хроническая токсичность).

Научная новизна подтверждена следующими патентами: EP4190319 A1 от 07.06.2023, ЕАПВ 202293258 от 26.12.2022, RU 2810575 C1 от 27.12.2023.

Практическая значимость проведенных исследований

Практическая значимость заключается в разработке состава и технологии комбинированных таблеток с мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением. Практическая значимость заключается в разработке опытно-промышленного регламента на разработанную лекарственную форму. Было осуществлено промышленное внедрение лекарственного препарата в производственный участок ООО

«НоваМедика Иннотех», имеющий лицензию на производство лекарственных препаратов. Проведена наработка опытно-промышленных серий. Охарактеризован профиль высвобождения препарата и получены основные фармакокинетические характеристики по результатам доклинических исследований, что послужило перспективой проведения дальнейших клинических исследований. Опубликовано патенты: EP4190319 A1 от 07.06.2023, ЕАПВ 202293258 от 26.12.2022, RU 2810575 C1 от 27.12.2023.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Ценность научных работ соискателя состоит в том, что рассмотренные в работе и публикациях вопросы являются значимыми для фармацевтической науки и практики, а также имеют практическое значение для медицинской практики.

Основные материалы диссертации достаточно полно отражены в работах, опубликованных соискателем в соавторстве.

Предложенная автором комбинация мемантина немедленного высвобождения и цитиколина пролонгированного высвобождения в таблетированной лекарственной форме является ценной ввиду наличия потенциальной проблемы для терапии когнитивных нарушений, обусловленных сосудистой патологией. Также заслуживает внимания ценность полученных экспериментальных данных при выборе вспомогательных веществ для таблеток с модифицированным высвобождением, содержащих мемантин и цитиколин.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Осуществлен трансфер технологии лекарственного препарата «Мемантин+Цитиколин, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 500 мг». Разработан опытно-промышленный регламент, а также проект НД по качеству на лекарственный

препарат. По результатам исследования была проведена наработка 3-х опытно-промышленных серий лекарственного препарата на производственном участке ООО «НоваМедика Иннотех».

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете

Получено решение об одобрении проведения биомедицинских исследований, проводимых на лабораторных животных в рамках диссертационного исследования Салахетдинова Д.Х. «Разработка состава и технологии новой композиции цитиколина и мемантина для применения в качестве нейропротектора» (заключение № 2.66/18 от 22.10.2018 г. и № 1.16/19 от 01.03.2019 г.), данные которых приводятся в диссертационной работе в части изучения сравнительной фармакокинетики, а также исследования острой токсичности.

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация Салахетдинова Дамира Хизбуллаевича «Разработка состава и технологии новой композиции цитиколина и мемантина для применения в качестве нейропротектора» соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3, 4, 7 паспорта специальности.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; иные публикации по результатам исследования - 6. Подана 1

международная заявка, опубликованная в соответствии с договором о патентной кооперации (РСТ), получено 3 патента на изобретение.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России:

1. **Салахетдинов, Д.Х.** Фармацевтическая разработка комбинированного препарата мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением: исследования технологических свойств субстанций / **Д.Х. Салахетдинов, Б.Б. Сысуев** // **Медико-фармацевтический журнал Пульс.** - 2021. - Т. 23, № 7. - С. 68-73.
2. **Салахетдинов, Д.Х.** Исследование острой токсичности комбинированной таблетированной лекарственной формы цитиколина и мемантина / **Д.Х. Салахетдинов, Б.Б. Сысуев** // **Медико-фармацевтический журнал Пульс.** - 2021. - Т. 23, № 7. - С. 49-54.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus:

1. **Salakhethdinov, D.** Pharmaceutical development of tablets with modified release of cyticoline and memantine / **D. Salakhethdinov, B. Sysuev** // **Georgian Medical News.** - 2021. - № 314. - С. 172-179.
2. Sysuev, B.B. In vivo study of pharmacokinetic parameters of a new combination drug based on citicoline and memantine / B.B. Sysuev, **D.K. Salakhethdinov** // **Research Results in Pharmacology.** - 2021. - Т. 7, № 2. - С. 23-30.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. **Салахетдинов, Д.Х.** Перспективные формы выпуска лекарственных препаратов мемантина и цитиколина / **Д.Х. Салахетдинов, Б.Б. Сысуев** // Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики: материалы IV Международной научно-практической конференции. - Кемерово, 2024. - С. 233-236.
2. **Салахетдинов, Д.Х.** Исследование возможности использования метода влажной грануляции в миксере-грануляторе с высоким усилием сдвига для

получения ядра таблетки, содержащего цитиколин с пролонгированным высвобождением / **Д.Х. Салахетдинов**, Б.Б. Сысуев // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств: сборник трудов 9-ой Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2023». - Воронеж, 2023. - С. 115-119.

3. **Салахетдинов, Д.Х.** Дизайн разработки формуляции с модифицированным высвобождением цитиколина и мемантина / **Д.Х. Салахетдинов**, Б.Б. Сысуев // Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы: сборник материалов международной научно-практической конференции. - Томск, 2021. - С. 32-34.

4. **Салахетдинов, Д.Х.** Разработка состава таблетированной формы комбинации цитиколина и мемантина для применения в качестве нейропротектора / **Д.Х. Салахетдинов** // Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин: сборник научных трудов V всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых, аспирантов, студентов. - Саранск, 2021. - С. 182-183.

5. **Салахетдинов, Д.Х.** Обоснование технологии производства таблетированной лекарственной формы цитиколина и мемантина с модифицированным высвобождением / **Д.Х. Салахетдинов** // 88-й Всероссийская Байкальская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием, посвященная 100-летию НОМУС им. И.И. Мечникова: сборник тезисов. - Иркутск, 2021. - С. 297.

6. **Салахетдинов, Д.Х.** Обоснование состава комбинированного нейропротектора с модифицированным высвобождением / **Д.Х. Салахетдинов** // Молодая фармация – потенциал будущего: сборник материалов XI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием. - СПб, 2021. - Т. 1. - С. 267.

Патенты:

1. Пат. 2810575 Российская Федерация, МПК: А61К 31/13, А61К 31/495, А61К 31/685, А61К 47/38, А61К 47/04, А61К 9/28, А61Р 25/16. Фармацевтическая композиция, включающая мемантин и цитиколин, а также лекарственная форма на основе указанной фармацевтической композиции, включающей мемантин и цитиколин, способ ее получения и применение лекарственной формы на основе фармацевтической композиции, включающей мемантин и цитиколин / Иксанов Р.М., Литвинова Е.Ю., Лейкин З.Н., Кузнецова И.Г., **Салахетдинов Д.Х.**, Рогожкина Е.А.; заявитель и патентообладатель общество с ограниченной ответственностью «НоваМедика», № 2022118242; заявл. 29.07.20; опубл. 27.12.23, Бюл. №36.-44 с.

2. Пат. 4190319 Европейское патентное ведомство, МПК: А61К 31/13, А61К 31/495, А61К 31/685, А61К 47/38, А61К 47/04, А61К 9/28, А61Р 25/00, А61Р 25/16. Pharmaceutical composition comprising memantine and citicoline / Ixanov R.M., Litvinova E.Y., Leykin Z.N., Kuznetsova I.G., **Salakhetdinov D.K.**, Rogozhkina E.A.; заявитель и патентообладатель общество с ограниченной ответственностью «НоваМедика», 20947806.4; заявл. 29.07.20; опубл. 07.06.23, Бюл. 2023/23. -33 с.

3. Пат. 202293258 Евразийское патентное ведомство, МПК: А61К 31/13, А61К 31/495, А61К 31/685, А61К 47/38, А61К 47/04, А61К 9/28, А61Р 25/00, А61Р 25/16. Фармацевтическая композиция, включающая мемантин и цитиколин / Иксанов Р.М., Литвинова Е.Ю., Лейкин З.Н., Кузнецова И.Г., **Салахетдинов Д.Х.**, Рогожкина Е.А.; заявитель и патентообладатель общество с ограниченной ответственностью «НоваМедика», RST/RU2020/000389; заявл. 29.07.20; опубл. 26.12.22.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. IV Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики» (Кемерово, 2024).

2. 9-я Международная научно-методическая конференция, посвященная 25-летию создания фармацевтического факультета в Воронежском государственном университете (Воронеж, 2023).
3. Международная научно-практическая конференция «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» (Томск, 2021).
4. V Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием молодых ученых, аспирантов и студентов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин» (Саранск, 2021).
5. 88-ая Всероссийская Байкальская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием, посвященная 100-летию НОМУС им. И.И. Мечникова (Иркутск, 2021).
6. XI Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (СПб, 2021).
7. III Международная научно-практическая конференция РУДН «Pharmaceutical Development-2020» (Москва, 2020).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Салахетдинова Дамира Хизбуллаевича «Разработка состава и технологии новой композиции цитиколина и мемантина для применения в качестве нейропротектора» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по

специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии совместно с Проблемной комиссией Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На заседании присутствовало 26 человек. Результаты голосования: «за» - 23 человек; «против» - нет; «воздержалось» - нет. Протокол № 1 от 16.05.2024.

Председательствующий на заседании:

доктор фармацевтических наук, доцент,
заведующий кафедрой фармацевтической технологии
с курсом медицинской биотехнологии

ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России

Д.В.Компанцев



Подпись(и) Компанцева Д.В.
Заверяю: Злобина Ч.Б.
Заместитель начальника отдела правового и кадрового обеспечения Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России