

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента, заместителя директора по внедрению и разработке Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Джавахан Марины Аркадьевны** 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» является актуальным исследованием, призванным расширить ассортимент эффективных лекарственных средств, предназначенных для терапии когнитивных нарушений, посредством разработки и исследования инновационного лекарственного препарата в форме таблеток с модифицированным высвобождением.

Сочетание в одной лекарственной форме цитиколина, влияющего на сосудистый компонент когнитивных расстройств, и мемантина, действующего на глутаматергическую систему, позволит более эффективно проводить лечение и профилактику когнитивных расстройств. Кроме того, фиксированная комбинация мемантина и цитиколина даст возможность повысить приверженность к лечению у пациентов, что также актуально,

принимая во внимание длительность терапии когнитивных расстройств.

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

Обоснованность заключений и выводов, представленных в диссертационной работе, обеспечивается ее дизайном, использованием современных методов исследования и статистической обработки результатов. Так, исследование проведено в соответствии с концепцией «Quality-by-Design» («Качество путем разработки»), что позволило автору реализовать разработку комбинированного лекарственного препарата мемантина и цитиколина в форме таблеток с модифицированным высвобождением посредством научного обоснования возможных рисков и разработки стратегии управления ими. Работу отличает значительный объем данных экспериментальных исследований, которые получены в ходе различных фармацевтико-технологических и аналитических исследований с использованием современных приборов и оборудования. Общие выводы соответствуют поставленным целям и задачам.

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Достоверность полученных результатов обеспечивает необходимый объем проведенных исследований, применение современных методов и сертифицированного оборудования, фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и стандартных образцов соответствующего качества.

Впервые предложена комбинация мемантина немедленного и цитиколина пролонгированного высвобождения в таблетированной лекарственной форме. Композицию отличает выбор оригинального подхода с применением технологии активного покрытия, когда хорошо растворимый

лекарственный препарат мемантин вводится в составе пленочной оболочки и обеспечивает начальный эффект за счет быстрого высвобождения, а ядро содержит цитиколин пролонгированного высвобождения, обеспечивающий эффект длительное время. Впервые проведено экспериментальное обоснование состава и технологии таблеток модифицированного высвобождения, содержащих мемантин и цитиколин. Изучена стабильность разрабатываемого лекарственного препарата, установлен срок годности лекарственного препарата, в ходе экспериментальных исследований выбрана оптимальная упаковка. Проведены исследования безопасности (оценка острой токсичности), а также выявлены фармакокинетические характеристики разрабатываемого лекарственного препарата. Научная новизна подтверждена публикацией международной заявкой РСТ (приоритетная заявка на международное изобретение РСТ/RU2020/000389 от 29.07.2020, международная публикация WO 2022/025785 A1 от 03.02.2022), на основании которой получены следующие патенты: 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. характеризуется значимой теоретической и практической ценностью для фармацевтической науки и практики. Теоретическая значимость заключается в анализе современных данных научной литературы о лекарственных препаратах мемантина и цитиколина, преимуществ фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, технологии их получения. Практическую значимость представляет разработка состава и технологии комбинированных таблеток мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением. Кроме того, разработан опытно-промышленного регламент на предлагаемую лекарственную форму и проведено внедрение в производственный участок ООО «НоваМедика Иннотех».

Практическая значимость диссертационной работы отражается и во внедрении результатов исследования в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (Акт внедрения б/н от 06 мая 2024 г.).

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 традиционно и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, общих выводов, заключения, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, благодарностей, списка литературы и приложений. Диссертация изложена на 260 страницах, содержит 74 таблицы, 24 рисунка, включая приложения. Список литературы содержит 277 источников, в том числе 89 иностранных.

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

В **первой** главе содержится информация, касающаяся данных об фармакологической активности, результатах клинических исследований, лекарственных формах цитиколина и мемантина, собранная на основе современных литературных данных. Кроме того, в главе уделено внимание таблеткам с модифицированным высвобождением. Подробно описаны фиксированные комбинации в лекарственной форме таблетки, рассмотрены их основные преимущества и недостатки. Описаны современные технологии их производства, в том числе более подробно отражены аспекты применения технология активного покрытия. Приведены выводы по главе обобщающего характера, отражающие основные направления исследования.

Собственным исследованиям в диссертационной работе посвящено 3 главы.

Вторая глава посвящена объектам исследования: фармацевтическим субстанциям мемантина и цитиколина, вспомогательным веществам, материалам, реактивам, оборудованию. Автором также приведены методики, примененные в ходе исследования. В главе представлен алгоритм (дизайн), по которому проводились исследования.

Третья глава посвящена разработке состава и технологии таблетированных форм с мемантином и цитиколином. Предложен целевой профиль качества разрабатываемых таблеток. Представлены данные оценки критических показателей качества разрабатываемого лекарственного препарата, влияния на них фармацевтических субстанций мемантина и цитиколина, а также вспомогательных веществ. Приведены результаты изучения физико-химических и технологических свойств фармацевтических субстанций, которые могут влиять на качество разрабатываемого

лекарственного препарата. В главе приведены данные стрессовых испытаний фармацевтических субстанций мемантина и цитиколина.

Исходя из того, что разрабатываемый лекарственный препарат представляет собой комбинацию двух субстанций, глава содержит как оценку совместимости фармацевтических субстанций, так и фармацевтических субстанций с выбранными в ходе исследования вспомогательными веществами.

Приведены данные проведенных исследований по выбору оптимальной технологии и состава комбинированных таблеток мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением. Изучены несколько вариантов технологии и выбрана оптимальная – влажная грануляция в грануляторе с высоким усилием сдвига для получения ядра, содержащего цитиколин пролонгированного высвобождения. Экспериментально обоснован выбор оптимальной активной оболочки-носителя, содержащей мемантин, которая обеспечивает его заданное немедленное высвобождение.

На разработанных таблетках, проведен сравнительный тест кинетики растворения мемантина в сравнении с референтным препаратом.

Четвертая глава посвящена технологическим исследованиям комбинированных таблеток цитиколина и мемантина с модифицированным высвобождением. В рамках этого автором проведена первоначальная оценка рисков производственного процесса на основе разработанной технологии. Дана оценка соответствия полученных таблеток заданному целевому профилю, которая показала, что поставленная задача в результате эксперимента была достигнута – разработанный состав соответствует заявленным ранее показателям.

Проведены исследования по выбору оптимальной первичной упаковки и установлено, при хранении в блистере ПА/Алю/ПВХ-Алю разработанные таблетки отвечают требованиям по показателям «Описание», «Влажность».

По итогам исследования автором предложена итоговая технология производства комбинированных таблеток и изучена стабильность в условиях

естественного и ускоренного хранения, установлен срок годности разработанного состава. В главе представлена обновленная оценка рисков влияния фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ на критические показатели качества, показавшая, что все ранее рассмотренные риски сведены к минимуму.

Приведены результаты доклинического изучения разработанного лекарственного препарата, в частности, данные исследования острой токсичности и местно-раздражающего действия, сравнительные фармакокинетические исследования.

Общие выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные результаты диссертационного исследования.

В приложения вынесены некоторые результаты собственных исследований (исследования совместимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, оценка рисков, исследование стабильности). Представлены проекты нормативного документа, акты внедрения результатов работы, данные фармакологических исследований, 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

Диссертационная работа Салахетдинова Дамира Хизбуллаевича, бесспорно, имеет теоретическую и практическую значимость для фармацевтической отрасли и науки в целом. В то же время, при общей

положительной оценке представленного диссертационного исследования возникли следующие вопросы и замечания:

1. На стр. 94 указано, что наблюдался «кэппинг». Разве «кэппинг» не является следствием увеличения давления прессования, а не увеличением прочности таблеток?

2. Каким образом производился расчёт степени риска? Исходя из чего тот или иной риск оценивался как высокий/средний/низкий?

3. Неясен критерий определения дозы в ЛФ на стр. 87, а именно, что определяет «низкая» она или «высокая»?

4. Пренебрежение параметром «содержание влаги» для гигроскопичного цитиколина требует пояснения.

5. Изучалась ли стабильность мемантина в растворе? Взаимодействие с ВВ в растворе?

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 разработки нового лекарственного препарата в виде комбинированных таблеток с модифицированным высвобождением, содержащих мемантин и цитиколин, а также созданию документации с целью 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,
заместитель директора по внедрению и разработке
Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127994, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
тел.: 8 495 627-24-00
e-mail: akorovamarina13@mail.ru

 Джавахян Марина Аркадьевна

Подпись Джавахян М.А. заверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России



Васюк Юрий Александрович

«02» декабря 2024 г.