



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)
ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028
Тел. (343) 214-86-52; факс 214-85-95
E-mail: usma@usma.ru
ИНН/КПП 6658017389/665801001
04.12.2024 № 08/3299
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор
ФГБОУ ВО «Уральский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
Академик РАН, доктор
медицинских наук, профессор
О.П. Ковтун

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 выполненной работы

Диссертационная работа, представленная Салахетдиновым Дамиром Хизбуллаевичем, посвящена актуальной и важной теме разработки новейшей композиции цитиколина и мемантина с целью создания эффективного нейропротектора. Проблема защиты нейронов от повреждений, вызванных различными патологиями, остается одной из наиболее требующих внимания в области нейропсихиатрии и неврологии. Автор успешно обосновал

актуальность выбранной темы, указав на высокую распространенность нейродегенеративных заболеваний и необходимость поиска новых средств для их профилактики и лечения.

В последние десятилетия наблюдается значительное увеличение числа пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. С увеличением средней продолжительности жизни и старением населения это становится глобальной проблемой, требующей разработки новых эффективных методов лечения и профилактики. В настоящее время доступные терапевтические средства часто не обеспечивают необходимого уровня эффективности и могут иметь серьезные побочные эффекты. Разработка новой комбинации цитиколина и мемантина может стать прорывом в области терапии, обеспечивая более целенаправленный и безопасный подход к нейропротекции. Цитиколин и мемантин обладают различными механизмами действия, что открывает возможности для синергетического эффекта при их совместном применении. Исследование их комбинации может привести к созданию более эффективного нейропротектора, который будет защищать нейроны от повреждений и способствовать восстановлению когнитивных функций.

Разработка нового состава обладает не только практическим значением, но и значительными перспективами для коммерциализации. Усовершенствование технологий в области фармацевтики может способствовать созданию инновационных препаратов, которые соответствуют современным требованиям медицинской практики. Учитывая высокие темпы распространения расстройств центральной нервной системы, потребность в эффективных нейропротекторах будет только расти. Исследование и разработка новых формул является не только актуальной задачей науки, но и важным шагом к улучшению качества жизни миллионов людей.

Таким образом, тема диссертации является актуальной и своевременной, так как она направлена на решение важной проблемы здравоохранения через инновационные подходы в разработке нейропротекторных средств.

Связь работы с планом фармацевтической науки

Диссертационная работа Салахетдинова Д.Х. выполнена в соответствии с планом и тематикой научно-исследовательских работ ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ по проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств»

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертационная работа направлена на исследование и обоснование комбинированного применения цитиколина и мемантина как нейропротекторов. Это позволяет выявить синергетический эффект, который может проявляться в более эффективной защите нейронов по сравнению с использованием каждого из веществ отдельно.

Предложенная композиция, как и технология ее получения, представляет собой научно обоснованный и инновационный подход к решению проблемы недостаточной эффективности существующих препаратов. Новизна работы подкреплена патентом на изобретение и публикациями в рецензируемых научных журналах.

Впервые предложена комбинация мемантина немедленного высвобождения и цитиколина пролонгированного высвобождения в таблетированной ЛФ, изучена стабильность лекарственного препарата, проведены фармакокинетические исследования. В рамках исследования были разработаны спецификации и нормативный документ на лекарственный препарат.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Разработка эффективной композиции цитиколина и мемантина может привести к созданию нового препарата с улучшенными нейропротекторными свойствами, что будет актуально для лечения неврологических заболеваний,

таких как болезнь Альцгеймера и другие формы деменции. Это может существенно повысить качество жизни пациентов и улучшить результаты терапии. Предложен экспериментально обоснованный дизайн фармацевтической разработки новой комбинации лекарственного препарата, включающий мемантин и цитиколин. Внедрение новых технологий получения композиции и их оценка через современные методики позволяет обновить существующие подходы к разработке и производству фармацевтических препаратов. Это может способствовать повышению стандартов качества в фармацевтической промышленности.

Создание комбинации, учитывающей различные аспекты заболевания и его проявления, может привести к более индивидуализированным подходам в терапии. Это важно для повышения эффективности лечения и снижения риска побочных эффектов.

Основные результаты исследования Салахетдинова Д.Х. внедрены в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Значимость результатов темы диссертации заключается не только в научном вкладе, но и в практическом применении, которое может оказать положительное влияние на клиническую практику и фармацевтическую промышленность, а также способствовать личному развитию пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе темы работы, постановке цели исследований и основных задач исследования, а также автором был проведен выбор алгоритма их решения. Лично запланировал и провел весь спектр технологических исследований по теме работы, провёл обработку и интерпретацию полученных научных результатов, а также описание результатов в виде научных статей. Автором лично осуществлен

патентно-информационный поиск, выбран состав и разработана технологическая схема получения таблеток комбинации мемантина и цитиколина с учетом анализа рисков, проведены исследования по выбору оптимальной упаковки, разработана нормативная документация (НД).

Текст диссертации и автореферата подготовлены именно автором.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования, представленные в работе Салахетдинова Дамира Хизбуллаевича, являются базой для дальнейшего масштабирования и оптимизации разработанного комбинированного ЛП цитиколина и мемантина с целью его внедрения в промышленное производство и включения в стандарты лечения когнитивных расстройств, они также могут быть использованы в учебном процессе высших учебных заведений и фармацевтических учреждений по дисциплине «Фармацевтическая технология».

Научно-практические результаты исследования – нормативный документ и опытно-промышленный регламент получения комбинированного лекарственного препарата.

Рекомендовано рассмотреть возможность использования результатов диссертации в многопрофильных исследованиях, включая смежные области, такие как разработка методов, масштабирование и стабильность, что может способствовать более комплексному подходу к лечению нейродегенеративных заболеваний. Следуя данным рекомендациям, можно обеспечить максимальную пользу от результатов исследования и продвинуться в области разработки эффективных препаратов для нейропротекции.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором было опубликовано 13 научных работ, в том числе 2 статьи в научных 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 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 3 патента на изобретение (европейский, евразийский, российский), 6 публикаций в сборниках материалов международных и российских научных конференций.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Салахетдинова Дамира Хизбуллаевича изложена на 260 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, общих выводов, заключения, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, благодарностей, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 74 таблицами и 24 рисунками. Список литературы включает 277 источников, в том числе 89 иностранных.

Во **введении** автором обоснована актуальность исследования, четко сформулированы цель и задачи, показана научная новизна и значимость для фармацевтической практики, приведены положения, выносимые на защиту, приводятся свидетельства достоверности выполненной работы и личный вклад автора.

Первая глава посвящена препаратам цитиколина и мемантина, их фармакологической активности и клиническим исследованиям, а также различным формам выпуска, включая таблетки с модифицированным высвобождением и комбинированные таблетированные лекарственные формы, их преимуществам и недостаткам, а также современным технологиям их производства. Все теоретические аспекты подробно описаны на основе актуальных литературных данных. В конце главы представлено обобщающее заключение, в котором выделены основные направления будущего

исследования. Собственным исследованиям в диссертационной работе посвящены три главы.

Вторая глава посвящена объектам исследования – субстанциям мемантина и цитиколина. В ней представлены описания вспомогательных веществ, материалов, реактивов и оборудования, используемых в исследовании, а также изложены методики проведения экспериментов. Также в главе присутствует схематически представленный алгоритм (дизайн исследования).

В третьей главе представлены результаты исследований, направленных на выбор оптимального состава и технологии. В частности, описан ожидаемый профиль качества разрабатываемых таблеток, содержащих мемантин и цитиколин. Проведена оценка совместимости активных и вспомогательных компонентов. Также изучены физико-химические и технологические свойства фармацевтических субстанций мемантина и цитиколина. В соответствии с общими рекомендациями по фармацевтической разработке была осуществлена предварительная оценка влияния компонентов на критические показатели качества таблеток. В главе представлены результаты анализа воздействия стрессовых факторов на фармацевтические субстанции мемантина и цитиколина с соответствующими выводами. Также изложены результаты исследований по выбору оптимального состава и технологии для комбинированных таблеток мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением. В этом контексте автор обосновал выбор технологии влажной грануляции в миксере-грануляторе с высоким усилием сдвига для получения ядра таблеток с пролонгированным высвобождением цитиколина. Кроме того, обоснован выбор активной оболочки, обеспечивающей мгновенное высвобождение мемантина.

Четвертая глава посвящена изучению технологий и стандартизации комбинированных таблеток, содержащих цитиколин и мемантин. В этой главе автор проводит первоначальную оценку рисков, связанных с процессом производства. Кроме того, здесь представлены результаты анализа

соответствия разработанных комбинаций мемантина и цитиколина заданному профилю, что подтвердило обоснованность выбранного состава и технологии. Глава содержит данные эксперимента по определению оптимальной упаковки для таблеток, содержащих мемантин и цитиколин. Обобщены результаты ранее проведенных технологических исследований и представлена обновленная оценка риска влияния активных веществ, вспомогательных компонентов и технологии на ключевые параметры качества. Автор также описывает процесс производства комбинированных таблеток и результаты исследования их стабильности с модифицированным высвобождением в течение срока хранения, включая установление сроков годности. В завершение обсуждаются результаты доклинических испытаний разработанной таблетированной формы, включая исследования острой токсичности, оценку местно-раздражающего действия на слизистую оболочку желудка крыс и сравнительные фармакокинетические исследования разработанного комбинированного препарата.

Общие выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и полученным результатам диссертационного исследования.

В приложениях приведены проект нормативного документа; крупные таблицы, вынесенные отдельно из основного текста; акты внедрения результатов работы, патенты.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация Салахетдинова Дамира Хизбуллаевича является качественным и актуальным научным трудом, выполненным на высоком уровне. Она вносит значительный вклад в изучение нейропротекторов и имеет практическое применение в неврологии. В целом при общей положительной оценке диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Требуется пояснить, как технологические свойства субстанции мемантин могут повлиять на критические показатели качества, при условии, что в предлагаемой технологии он вводится в виде раствора?
2. Почему в вашем исследовании не использовался, например, метод влажного гранулирования для субстанции мемантин?
3. Лучше для обозначения производных составов использовать обозначения типа С1-1 или С1.1.
4. При оценке совместимости необходимо обосновать выбранные соотношения количества субстанций и вспомогательных веществ в смесях.
5. В работе встречаются отдельные опечатки, несогласованные предложения и стилистические неточности.

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

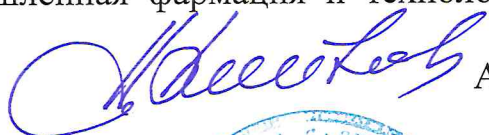
Заключение

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 твердых лекарственных форм, включающих мемантин и цитиколин, обоснованию выбора оптимальной состава и технологических процессов, подготовке нормативной документации с последующим внедрением 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.

Отзыв на диссертационную работу Салахетдинова Дамира Хизбуллаевича заслушан и утвержден на заседании кафедры фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 12 от «04» декабря 2024 г.

Профессор кафедры фармации
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
доктор фармацевтических наук
(3.4.1. Промышленная фармация и технология получения
лекарств),
профессор

 А.Ю. Петров

« 04 » декабря 2024 г.

Подпись профессора Петрова А.Ю. заверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)

620028, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Свердловская область, г. Екатеринбург, улица Репина, д.3, Телефон: +7 (343)214-86-71, e-mail: usma@usma.ru