

*На правах рукописи*



**Салахетдинов Дамир Хизбуллаевич**

**Разработка состава и технологии новой композиции цитиколина и мемантина для  
применения в качестве нейропротектора**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор фармацевтических наук, профессор

**Сысуев Борис Борисович**

**Официальные оппоненты:**

**Абрамович Римма Александровна** – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный институт (МНОИ), Центр регенеративной медицины, научно-производственный участок, начальник участка

**Джавахань Марина Аркадьевна** – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, заместитель директора по внедрению и разработке

**Ведущая организация:**

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

Защита диссертации состоится «25» декабря 2024 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский б-р., д. 37/1 и на сайте организации: [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.002.02

доктор фармацевтических наук, профессор



**Дёмина Наталья Борисовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

На современном этапе развития российской фармацевтической промышленности, а также стоящих вызовах и необходимости снижения зависимости от импортных лекарственных препаратов (ЛП), на первый план выходит необходимость разработки инновационных препаратов. Поддержка разработок уникальных ЛП делает российскую фармацевтику более конкурентоспособной на международной арене.

Такие задачи в т.ч. решаются в рамках Программы «Фарма 2030», представляющей собой стратегический план развития фармацевтической отрасли в России, направленный на создание эффективной и конкурентоспособной системы по производству и реализации лекарственных средств (ЛС). Одной из ее ключевых задач является обеспечение доступности качественными и эффективными ЛС населения России. Таким образом, разработка новых ЛП ориентирована на актуальные проблемы здравоохранения, включая борьбу с хроническими заболеваниями.

Когнитивные расстройства – гетерогенная группа состояний, возникающих при различных неврологических, соматических и психических заболеваниях. Причины когнитивных расстройств: различные нейродегенеративные, цереброваскулярные заболевания и дисметаболические нарушения.

На сегодняшний день деменция считается одним из самых тяжёлых и болезненных заболеваний. По данным ВОЗ, число людей с деменцией увеличилось до 50 миллионов. Ежегодно регистрируются 7,7 миллиона новых случаев, а общемировая тенденция к старению населения ведет к прогрессирующему увеличению заболеваемости.

Инсульт – преобладающая причина инвалидизации населения (3,2 на 1000 населения). Показатель распространенности повторного инсульта среди всех инсультов – 25,5%. Доля ишемического инсульта среди повторных инсультов составляет 87,5%, инсульта неуточненной этиологии – 4,6%.

Для лечения нейродегенеративных заболеваний различной природы применяются блокаторы холинэстеразы, НМД-антагонисты, ноотропы, вещества растительного происхождения. Как правило, эти ЛС необходимо принимать в течение нескольких лет.

Цитиколин (МНН) – лекарственный препарат для улучшения состояний, вызванных когнитивными расстройствами сосудистой природы, является средством 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 дофамина.

Мемантин (МНН) – безопасная и эффективная альтернатива антипсихотическим средствам для людей с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными факторами риска. Комбинация мемантина и цитиколина будет иметь аддитивный эффект.

Прием разрабатываемого комбинированного ЛП мемантина и цитиколина один раз в сутки позволит повысить приверженность пациентов к длительной терапии. Таблетированная лекарственная форма (ЛФ) и технология модифицированного высвобождения будут предлагать значительные клинические преимущества: положительное воздействие на когнитивные и поведенческие реакции, улучшение внимательности, устранение эмоционального дисбаланса.

### **Степень ее разработанности**

Имеются данные клинических исследований, посвященных совместному применению мемантина и цитиколина при когнитивных нарушениях. Так Ефимовой М.Ю. проведены исследования эффективности применения ЛП «Акатинол Мемантин®» и «Цераксон®» в период когнитивной реабилитации нейрохирургических больных. Группой Pietro Gareri с соавт. исследовано совместное действие ЛП цитиколина и мемантина у пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанной деменцией, и доказана безопасность и эффективность в сравнении с применением только мемантина.

В настоящее время цитиколин доступен на российском рынке преимущественно в жидких лекарственных формах: раствор для приема внутрь или раствор для внутривенного и внутримышечного введения, а также в форме таблеток. В случае мемантина преобладают твердые ЛФ, причем доминирующей является «таблетки, покрытые пленочной оболочкой». При этом отсутствуют комбинированные ЛП, а также данные исследований, касающихся разработки данного сочетания в одной ЛФ.

### **Цели и задачи**

Целью исследования являлась оценка рисков, разработка состава, технологии производства новой комбинации цитиколина и мемантина в таблетированной лекарственной форме с модифицированным высвобождением для применения в качестве нейропротектора.

Исходя из поставленных целей, необходимо было решить следующие задачи:

1. Проанализировать научные данные о мемантине и цитиколине (фармакодинамике, фармакокинетике, клинических исследованиях, формах выпуска), о таблетках с модифицированным высвобождением, многокомпонентных таблетированных формах.
2. Сформулировать целевой профиль разрабатываемого ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.
3. Изучить физико-химические и технологические свойства АФС мемантина гидрохлорида и цитиколина моносодиевой соли.

4. Провести оценку рисков и осуществить стресс-испытания активных фармацевтических субстанций (АФС) мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли.

5. Провести экспериментальное обоснование состава и технологии получения разрабатываемых таблеток, содержащих комбинацию цитиколина и мемантина, с учетом прогнозируемых рисков, в том числе провести оценку совместимости вспомогательных веществ (ВВ) с мемантина гидрохлоридом и цитиколина мононатриевой солью.

6. Провести исследования по выбору оптимальной упаковки, стабильности и определения сроков годности разрабатываемого ЛП.

7. Предложить оптимальную технологию производства для разработанного комбинированного ЛП мемантина и цитиколина в форме таблеток с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, с учетом критических точек процесса.

### **Научная новизна**

Впервые предложена комбинация мемантина немедленного высвобождения и цитиколина пролонгированного высвобождения в таблетированной ЛФ для терапии когнитивных нарушений, обусловленных сосудистыми патологиями. Впервые проведен выбор ВВ для разработанного комбинированного ЛП мемантина и цитиколина в форме таблеток с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой. Изучена стабильность при долгосрочном хранении и установлен срок годности ЛП. Изучена фармакокинетика разработанного ЛП, а также его безопасность (острая токсичность). 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), 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.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость заключается в обзоре имеющихся в научных данных о способах лечения когнитивных нарушений, роли комбинированных ЛП в формировании улучшенного подхода к терапии за счет повышения приверженности лечению, особенностях технологии комбинированных таблеток. Практическая значимость состоит в разработке состава и технологии комбинированного ЛП мемантина и цитиколина в форме таблеток с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, и разработке опытно-промышленного регламента на данное ЛС. Осуществлено промышленное внедрение ЛП в производственный участок ООО «НоваМедика Иннотех», имеющий лицензию на производство ЛС. Проведена наработка опытно-промышленных серий. Охарактеризован профиль

высвобождения ЛП и получены основные фармакокинетические характеристики в ходе доклинических исследований, что послужило перспективой проведения дальнейших клинических исследований: клинического исследования I фазы (номер РКИ: 300, протокол № CNS-MEM-01) и многоцентрового, рандомизированного, сравнительного клинического исследования III фазы (номер РКИ: 434, протокол №MMR-III-18-2021). Опубликована международная заявка PCT WO 2022/025785 A1 от 03.02.2022 и патенты: EP4190319 A1 от 07.06.2023, ЕАПВ 202293258 от 26.12.2022, RU 2810575 C1 от 27.12.2023. Результаты разработки и исследований опубликованы в виде научных статей, тезисов и докладов в научных конференциях.

### **Методология и методы исследования**

Для проведения исследования использованы методы физико-химических, технологических и фармакологических исследований; использованы математические и статистические методы анализа для обработки результатов.

Методология исследования заключалась в последовательной реализации этапов фармацевтической разработки: выборе АФС, оценке рисков, разработке состава и технологии готовой лекарственной формы, выборе упаковки, оценке стабильности в соответствии с документами ICH Q8, ICH Q9 и ICH Q10.

### **Положения, выносимые на защиту**

- Обобщенные данные литературы о ЛП, содержащих мемантин и цитиколин, таблетках с модифицированным высвобождением, многокомпонентных таблетированных ЛФ.
- Результаты обоснования целевого профиля разрабатываемого ЛП и критических показателей качества (КПК).
- Результаты оценки рисков, стресс-исследований субстанций мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли.
- Результаты исследования физико-химических и технологических свойств, результаты экспериментального обоснования состава и технологии производства таблеток мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением.
- Данные по выбору упаковки, исследованию стабильности и определению сроков годности разработанных комбинированных таблеток мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением.
- Результаты обоснования оптимальной технологии комбинированных таблеток мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением с учетом критических точек процесса.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности – 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3, 4, 7 паспорта специальности.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

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

Основные результаты исследования доложены на: III Международной научно-практической конференции РУДН «Pharmaceutical Development–2020» (Москва, 25 ноября 2020); XI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (СПб, 29 марта – 23 апреля 2021); 88-ой Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвященная 100-летию НОМУС им. И.И. Мечникова (Иркутск, 27-29 апреля 2021); V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых, аспирантов и студентов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин» (Саранск, 20 мая 2021), Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств - традиции и перспективы» (Томск, 13-16 сентября, 2021 г.), 9-ой Международной научно-методической конференции, посвященной 25-летию создания фармацевтического факультета в Воронежском государственном университете (Воронеж, 28–29 сентября 2023 г.), IV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики» (Кемерово, 24 мая 2024 г.).

Апробация диссертации проведена 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, протокол №1 от 16.05.2024 г.

### **Личный вклад**

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).

На базе ООО «НоваМедика Иннотех» (г. Москва) выполнены экспериментальные исследования, а также проведена наработка опытно-промышленных серий разработанного ЛП. 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.

### **Внедрение результатов в практику**

Научно-практические результаты исследования внедрены на производственный участок ООО «НоваМедика Иннотех». 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 (Приложение Г). По результатам исследования была проведена наработка 3-х опытно-промышленных серий лекарственного препарата на производственном участке ООО «НоваМедика Иннотех».

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре 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.).

### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ по проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств» и договором ООО «НоваМедика» № 2018/Н006-04/0051 от 30.01.2018 г.

## **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 2 статьи в научных журналах, рецензируемых ВАК РФ, 2 статьи в журналах базы Scopus, 3 патента на изобретение (европейский, евразийский, российский), 6 публикаций в сборниках материалов международных и российских научных конференций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа 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 (в основной части 47 таблиц и 27 таблиц в Приложениях) и 24 рисунками (в основной части 20 рисунков и 4 в Приложениях). Список литературы включает 277 источников, в том числе 89 иностранных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Анализ литературы показал актуальность и перспективность комбинированной терапии мемантином и цитиколином, и, следовательно, целесообразность разработки двухкомпонентного ЛП, что упростит процедуру приема и позволит получить потенцирование фармакотерапевтического действия, в т.ч. за счет различных профилей их высвобождения при применении технологии активного покрытия.

Экспериментальные работы проводились на базе технологического центра ООО «НоваМедика Иннотех». Фармакокинетические исследования, изучение острой токсичности проводились в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» по заказу ООО «НоваМедика Иннотех». Исследования проводились в соответствии с алгоритмом, представленным на рисунке 1.

В качестве действующих компонентов использована АФС цитиколина в форме внутренней моноватриевой соли цитидин-5'-(тригидрофосфат)моно[2-(триэтиламмоний)этил]эфира, производитель – «Киова Хакко Байо Ко., Лтд.» (Япония). АФС мемантина также представляла собой соль – 3,5-диметиладамантан-1-амино гидрохлорид, производитель – «Хетеро Драгс Лимитед» (Индия). В процессе разработки ЛФ использовали ВВ надлежащего качества в концентрациях, рекомендованных ГФ РФ и рекомендациями производителей, научной литературой.

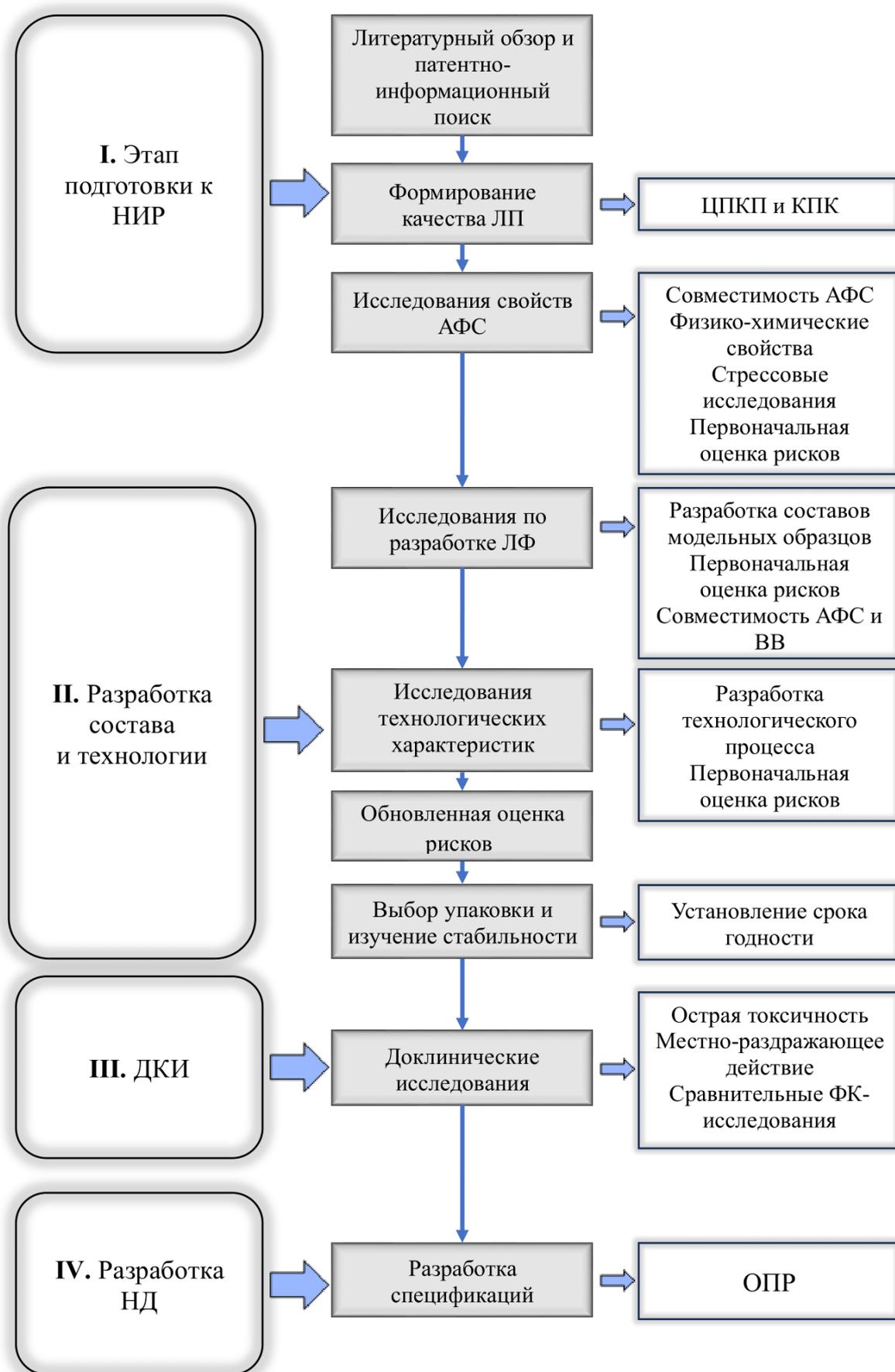


Рисунок 1 – Этапы фармацевтической разработки таблеток мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением

В процессе исследования использовались физические, физико-химические, фармацевтико-технологические, биологические и статистические методы. Исследования свойств физико-химических и технологических свойств субстанций, технологических свойств таблетлируемых масс и таблеток проводились в соответствии с методиками с ФЕАЭС и ГФ РФ. Определение показателей «Идентификация», «Растворение», «Примеси», «Однородность дозирования», «Количественное определение» проводили в соответствии с методиками, разработанными в аналитическом отделе на базе ООО «НоваМедика Иннотех» с учетом данных литературы и проведенных исследований. Разработанные методики контроля качества ЛП прошли валидацию.

### Результаты исследования

Одним из этапов фармацевтической разработки являлось выявление критических показателей качества с учетом сформулированного целевого профиля качества ЛП «Мемантин+Цитиколин», таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (таблица 1).

Таблица 1 – Критические показатели качества лекарственного препарата (КПК)

Показатели качества лекарственного препарата		Цель	КПК
Физические показатели	Описание	Цвет и форма приемлемые для пациента. Визуальные дефекты отсутствуют	Нет
	Запах	Отсутствие неприятного запаха	Нет
	Размер	Оптимальный для проглатывания	Нет
	Истираемость	Не более 1,0%	Нет
Идентификация		Применимо для цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида	Да*
Количественное определение		100% от заявленного количества	Да
Однородность дозирования		В соответствии с ГФ РФ. $AV \leq L1$ , $L1=15\%$	Да
Растворение		Не менее 85% цитиколина мононатриевой соли через 12 ч; не менее 80% мемантина гидрохлорида через 45 мин	Да
Примеси		Согласно спецификации	Да
Вода		Не более 5%	Да*
Микробиологическая чистота		В соответствии с ГФ РФ	Да*
* Состав и параметры процесса вряд ли повлияют на КПК. Следовательно, данный КПК качества не будет исследоваться и подробно обсуждаться при последующей оценке риска и разработке ЛП. Тем не менее, критический показатель качества остается целевым элементом профиля ЛП, и его следует контролировать соответствующим образом			

Как видно из таблицы 1, для ЛП показатели «Количественное определение», «Однородность дозирования», «Растворение» и «Примеси» были идентифицированы как критические, которые могут влиять на состав и/или параметры процесса и будут

определяться в процессе исследования. Показатели качества «Идентификация», «Микробиологическая чистота» не влияют на состав и параметры процесса, но являются целевыми элементами ЦПКП и будут обеспечиваться с помощью стратегии контроля.

На этапе фармацевтической разработки комбинированных препаратов, содержащих фиксированные дозы АФС, необходимо оценивать их совместимость друг с другом. Оценку совместимости АФС проводили методом стрессового эксперимента на модельных образцах, представляющих собой порошковые смеси АФС и вспомогательных веществ в соотношении 1:1, с последующим хроматографическим анализом примесей (температура 60 °С, влажность 80%). По результатам исследования фармацевтические субстанции мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли совместимы и могут быть использованы совместно для дальнейших исследований.

Оценка гигроскопичности показала, что субстанция мемантина гидрохлорида может быть охарактеризована как негигроскопичная, а цитиколина мононатриевой соли как гигроскопичная.

Далее были проведены микроскопические исследования определения формы частиц субстанции мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли (рисунки 2, 3).

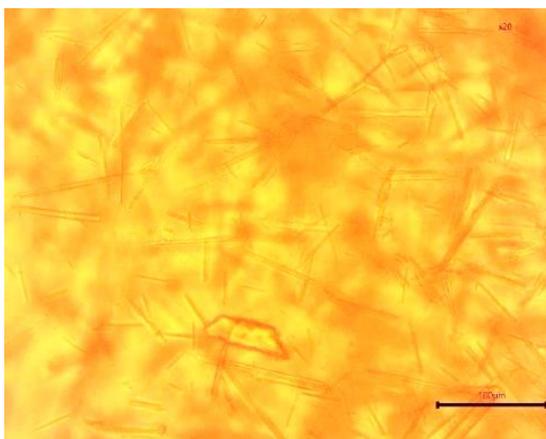


Рисунок 2 – Мемантина гидрохлорид (x40)

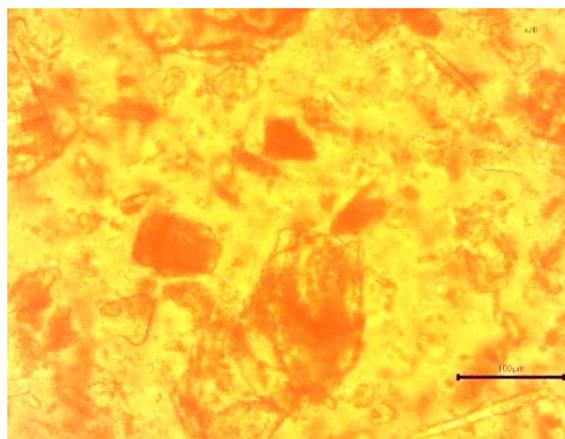


Рисунок 3 – Цитиколина мононатриевая соль (x40)

Как следует из рисунков, мемантина гидрохлорид имеет игольчатую форму, цитиколина мононатриевая соль – пластинчатую. Анизодиметрическая форма частиц анализируемых АФС указывает на их возможную плохую сыпучесть, что может создавать сложности при дозировании при таблетировании.

Далее для оценки степени сыпучести порошка определяли показатели сыпучесть, угол естественного откоса, насыпной объем (таблица 2).

Таблица 2 – Определение технологических свойств фармацевтических субстанций мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли

Наименование	Объемная плотность		Коэффициент прессуемости,	Показатель Хауснера	Характер сыпучести
	до уплотнения, г/мл	после уплотнения, г/мл			
Мемантина гидрохлорид	0,179	0,362	50,6	2,02	Очень, очень плохая
Цитиколина мононатриевая соль	0,316	0,532	40,5	1,68	Очень, очень плохая

Было установлено, что обе субстанции обладают неудовлетворительной сыпучестью и неудовлетворительными технологическими свойствами, что будет затруднять процессы заполнения матриц и дозирования АФС при таблетировании.

Далее проведена оценка рисков влияния АФС мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли на КПК с учетом полученных данных предварительных исследований свойств субстанций и данных литературы (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка рисков влияния АФС на КПК ЛП

Параметр	Влияние на качество	Оценка риска	Управление риском
<b>Мемантина гидрохлорид</b>			
Размер частиц	КО ОД	Средний	Подобрать размер частиц АФС и технологические параметры для соответствия требованиям спецификации
Химическая стабильность	Примеси	Высокий	Стресс-испытания АФС
<b>Цитиколина мононатриевая соль</b>			
Гигроскопичность	Описание КО Растворение Примеси	Высокий	Соблюдение климатических условий в помещениях при производстве. Герметичность упаковки АФС и полупродуктов. Минимизация времени между технологическими операциями. Экспериментальный выбор оптимальной упаковки
Химическая стабильность	Количественное определение Примеси	Высокий	Проведение стресс-испытаний
Сыпучесть	КО ОД	Средний	Выбор оптимальной технологии, вспомогательных веществ и их концентрации

Как следует из данных таблицы 3, для субстанции цитиколина мононатриевой соли высоким риском является гигроскопичность, т.к. в процессе хранения могут изменяться

физические свойства таблеток, профиль высвобождения, наблюдаться несоответствие таблеток показателю «Прочность» и «Внешний вид», а также рост примесей. Химическая стабильность может влиять на показатель КО и «Примеси», поэтому требуется изучение чувствительности АФС к стрессовым факторам. АФС цитиколина мононатриевая соль имеет неудовлетворительную сыпучесть (высокий риск), что может влиять на КО и ОД. Для мемантина гидрохлорида параметр «Химическая стабильность» относится к высоким рискам, влияя на показатель «Примеси», что обуславливает необходимость проведения стрессовых испытаний АФС. Параметр размер частиц (средний риск) может влиять на распределение мемантина гидрохлорида, на показатели КО и ОД. Для минимизации этого необходимо подобрать оптимальный размер частиц АФС и технологические параметры.

Проведены стресс испытания (щелочной/кислотный гидролиз, разложение в перекиси и при температуре 60 °С), показавшие, что субстанция цитиколина мононатриевой соли при кислотном гидролизе и щелочном демонстрирует рост примесей, а субстанция мемантина гидрохлорид устойчива к воздействию стрессовых факторов.

В процессе разработки высвобождение мемантина предполагалось немедленным за счет нанесения пленочной оболочки с АФС мемантина на таблетки-ядра, содержащие АФС цитиколина пролонгированного высвобождения - технология активного покрытия. Исходя из этого, одним из этапов явилась разработка состава и технологии для получения таблеток-ядер, содержащих цитиколина мононатриевую соль. Рассмотрена поэтапно возможность использования прямого прессования, сухой грануляции, влажной грануляции в условиях псевдооживленного слоя. В таблице 4 представлены результаты исследования и причины исключения данных технологий из дальнейших исследований.

Таблица 4 – Результаты исследования возможности получения таблеток ядер, содержащих цитиколин, методами прямого прессования, метода сухой грануляции, влажной грануляции в условиях псевдооживленного слоя

Метод	Обоснование исключения	
	Критерии	Значение
Прямое прессование	Характер сыпучести охарактеризован как плохая	Сыпучесть от 2,00 г/с до 2,95 г/с
	Отклонение в массе таблеток более 5%	Разброс по массе от 570 мг до 860 мг
Метод сухой грануляции (компактирование)	Низкая прочность таблеток	От 90 Н до 130 Н
Влажная грануляция в условиях псевдооживленного слоя	Нетехнологичность процесса	Налипание смеси к стенкам чаши

Модельные смеси, приготовленные для прямого прессования, характеризовались неудовлетворительной сыпучестью. У таблеток, полученных данным способом,

наблюдался большой разброс по массе, поэтому процесс был охарактеризован как не контролируемый. При использовании сухой грануляции при таблетировании выявлялась низкая твердость таблеток. При осуществлении процесса влажной грануляции наблюдалось налипание смеси к стенкам чаши, что требовало дополнительного включения в состав скользящих веществ, что недопустимо в виду большой массы таблетки. Рассмотренные методы были исключены из дальнейших исследований.

Для дальнейших исследований были приготовлены модельные смеси влажной грануляцией с высоким усилием сдвига, представленные в таблице 5, и проведены технологические исследования гранулятов и модельных образцов таблеток (таблицы 6, 7).

Таблица 5 – Экспериментальные составы таблеток (количественное содержание в мг в таблетке)

Наименование компонента	Функциональное назначение	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Интрагранулярно							
Цитиколина мононатриевая соль	АФС	522,50	522,50	522,50	522,50	522,50	522,50
МКЦ 101	Наполнитель	32,50	-	22,00	32,50	30,50	30,50
МКЦ 102	Наполнитель	-	34,95	-	-	-	-
ГПМЦ К100М	Связывающее/ Матричный агент	30,00	160,00	-	30,00	28,00	28,00
Eudragit RSPO	Связывающее/ Матричный агент	-	-	240,00	-	-	-
Экстрагранулярно							
ГПМЦ К100М	Связывающее/Матричный агент	150,0	30,00	-	150,0	105,0	-
Parateck® SRP 80	Связывающее/Матричный агент	-	-	-	-	-	105,0
Аэросил	Скользющее	7,50	-	7,50	7,50	7,00	7,00
Магния стеарат	Смазывающее	7,50	7,55	8,00	7,50	7,00	7,00
Масса ядра таблетки, мг		750,0	755,0	800,0	750,0	700,0	700,0

Таблица 6 – Технологические параметры таблетлируемых масс цитиколина, полученных грануляцией с высоким усилием сдвига

Показатели	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Сыпучесть, г/с	43,5	42,9	32,3	36,8	38,1	37,5
Коэффициент прессуемости, %	17,3	17,1	15,5	18,0	17,2	15,0
Угол естественного откоса	39	40	44	40	40	37
Показатель Хауснера	1,21	1,21	1,18	1,23	1,21	1,17
Объемная плотность до уплотнения, г/мл	0,561	0,427	0,462	0,415	0,435	0,471
Объемная плотность после уплотнения, г/мл	0,679	0,516	0,547	0,509	0,520	0,563
Характер сыпучести	средняя	средняя	хорошая	средняя	средняя	хорошая

Как следует из данных таблицы 6, грануляты обладали приемлемыми характеристиками по показателям сыпучесть, объемная плотность до и после уплотнения.

Таблица 7 – Технологические характеристики таблеток ядер цитиколина моносодиевой соли, полученных грануляцией с высоким усилием сдвига

Показатели	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Размер таблетки (длина x ширина), мм	12	12	12	19 x 8	12	12
Форма таблетки	круглая	круглая	круглая	облонг	круглая	круглая
Высота таблетки, мм	5,90	6,07	6,70	5,68	5,64	5,75
Прочность, Н	240	214	215	196	265	249
Истираемость, %	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1

Оптимальными характеристиками прочности и высоты обладали составы C1, C4, C5, C6. Экспериментальные составы C3 и C6 не соответствовали целевому профилю высвобождения цитиколина из лекарственной формы (высвобождение более 90% АФС происходило за 2 и 6 часов соответственно). Исходя из этого, для дальнейших исследований по выбору оптимальной оболочки выбраны модельные образцы C1, C4, C5.

Были приготовлены модельные образцы с оболочкой-носителем АФС мемантина гидрохлорида Opadry 03F180011. Выявлено, что в процессе нанесения оболочки на таблетки формы облонг (C4) отмечалась неравномерность распределения АФС мемантина по показателю однородность дозирования, что делает данную форму непригодной для разрабатываемой технологии. С учетом всех характеристик модельных образцов таблеток состав C5 был выбран для дальнейших исследований.

Исследования показали, что из состава C5 отмечалось неполное высвобождение мемантина гидрохлорида, т.к. часть АФС фиксируется гелем ГПМЦ ядра таблетки. Для устранения влияния матричного агента рассмотрена возможность введения слоя оболочки, изолирующей слой мемантина гидрохлорида от формирующегося гидрогеля. Были приготовлены модификации состава C5 с вариациями пленочной оболочки-подложки: пленочная оболочка Eudragit E PO Readymix; пленочная оболочка Opadry QX; пленочная оболочка Opadry 03F180011. Максимальное высвобождение мемантина гидрохлорида обеспечивал модельный состав, содержащий в качестве оболочки Opadry 03F180011, который выбран в качестве итогового.

Для подтверждения биоэквивалентности по действующему веществу мемантин немедленного высвобождения был проведен тест сравнительной кинетики растворения разрабатываемого ЛП с референтным ЛП «Акатинол Мемантин®», таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг; Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА, Германия (рисунки 4, 5, 6).

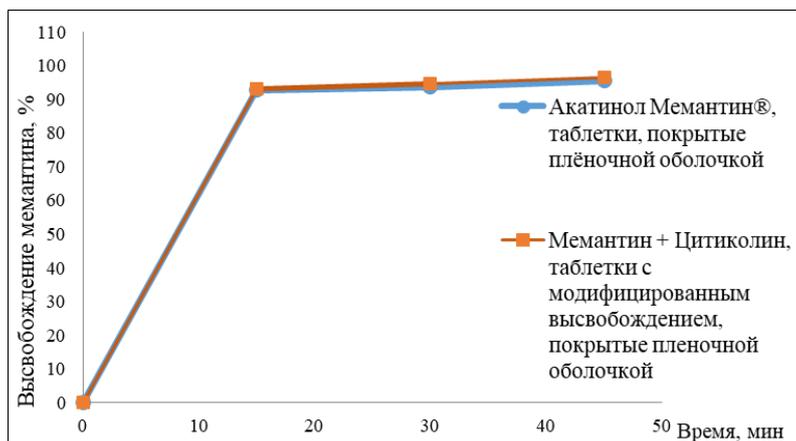


Рисунок 4 – Усредненные профили кинетики растворения ЛП «Мемантин+Цитиколин» и «Акатинол Мемантин®» в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты pH 1,2

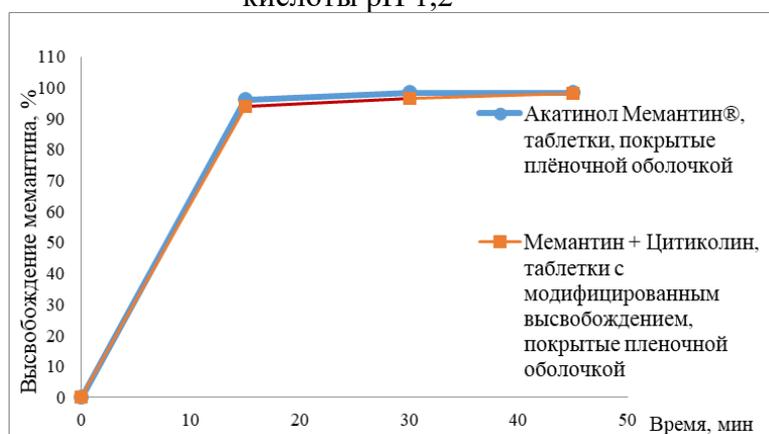


Рисунок 5 – Усредненные профили кинетики растворения «Мемантин+Цитиколин» и ЛП «Акатинол Мемантин®» в натрий ацетатном буферном растворе pH 4,5

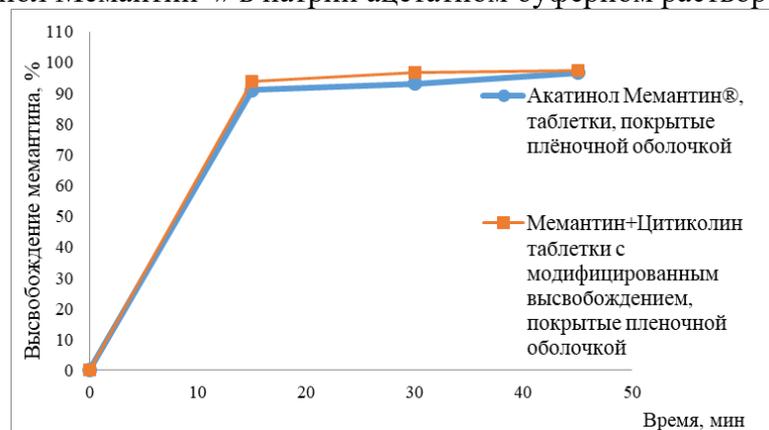


Рисунок 6 – Усредненные профили кинетики растворения «Мемантин+Цитиколин» и ЛП «Акатинол Мемантин®» в фосфатном буферном растворе pH 6,8

Полученные результаты тестов сравнительной кинетики растворения по действующему веществу мемантин исследуемого и референтного ЛП свидетельствуют о том, что они являются биоэквивалентными. Разработанная модель комбинированного ЛП представлена на рисунке 7, а предлагаемый для внедрения состав в таблице 8.

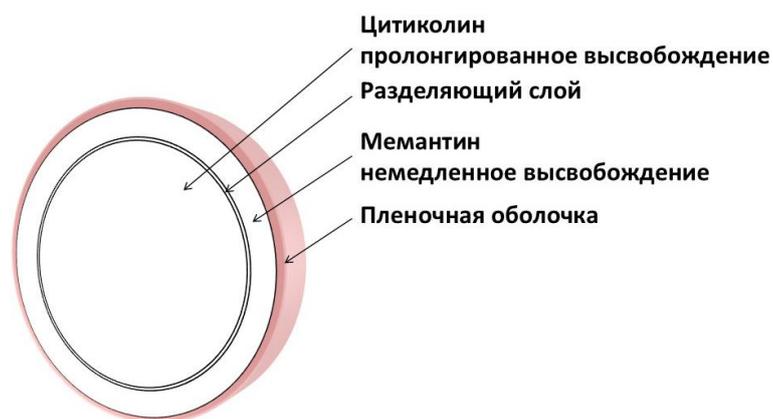


Рисунок 7 – Комбинированная таблетированная форма цитиколина и мемантина

Таблица 8 – Состав ЛП «Мемантин+Цитиколин», таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+500 мг

Наименование компонентов	Содержание в %	Содержание в мг/табл	Назначение
Цитиколин натрия (эквивалентно цитиколину)	67,68	522,50 (500,00)	Фармацевтическая субстанция
МКЦ 101	3,95	30,50	Наполнитель
Гипромеллоза тип 2208 (K100M)	17,23	133,00	Связывающее/ Матричный агент
Кремния диоксид коллоидный А 200	0,91	7,00	Скользящее
Магния стеарат	0,91	7,00	Смазывающее
Итого масса ядра таблетки		700,00	-
Пленочная оболочка Opadry 03F180011 white	1,30	10,00	Оболочка
Итого масса таблетки, покрытой оболочкой		710,00	-
Мемантина гидрохлорид	1,30	10,00	Фармацевтическая субстанция
Пленочная оболочка Opadry 03F180011 white	5,18	40,00	Оболочка/Носитель
Итого масса таблетки, покрытой оболочкой		760,00	-
Пленочная оболочка Opadry II 85F200062 purple	1,55	12,00	Оболочка
Итого масса таблетки, покрытой оболочкой		772,00	-

Для исключения влияния гигроскопичности на показатели качества при выборе первичной упаковки разработанных таблеток были исследованы особенности хранения в блистерах ПВХ/Алю и ПА/Алю/ПВХ-Алю в естественных условиях (25°C/60%) 1 месяц. Трещины, расслоение и нарушение оболочки наблюдались у образцов таблеток, хранившихся в блистере ПВХ/Алю, а также выявлено несоответствие требованиям спецификации по параметрам «Описание», «Влажность». Исходная влажность при хранении в упаковке ПВХ/Алю увеличивалась до 5,34-9,14%, то есть превышала норму 5%. Масса таблеток, имеющих дефект, была увеличена с 772-776 мг до 782-797 мг. Прочность

таблеток на раздавливание после хранения составляла 35-36 Н при исходной 156-184 Н, т.е. значительно снижалась. В качестве упаковки рекомендована ПА/Алю/ПВХ-Алю, при хранении в которой значимых изменений внешнего вида, а также показателей влажности, массы, прочности не отмечалось. В результате изучения стабильности выявлен предполагаемый срок годности 2 года.

В таблице 9 показаны критические параметры технологического процесса.

Таблица 9 – Критические параметры технологического процесса

Стадия/Операция	Влияние на качество	Управление риском
Параметры процесса сушки гранулята	Влияет на рост примесей воздействие горячего воздуха	Подбор температурного режима (стресс-испытания АФС)
Калибровка гранулята	Гранулят различного фракционного состава может влиять на ОД	Подбор параметров процесса для получения однородного фракционного состава
Смешивание и опудривание гранулята	Распределение компонентов в смеси, КО и ОД	Подбор параметров процесса смешивания компонентов
Нарушение параметров процесса таблетирования	Изменение веса таблетки, изменение высвобождения АФС	Соблюдение контроля массы таблеток и параметров процесса
Нанесение оболочки, содержащей АФС	Влияет на КО и ОД, рост примесей	Подбор параметров процесса (стресс-испытания АФС)

Так, параметры процесса сушки гранулята могут оказывать влияние на рост примесей посредством воздействия горячего воздуха, и для снижения риска необходим подбор температурного режима процесса сушки гранулята, в т.ч. с учетом результатов стресс-испытания АФС. При нанесении оболочки, содержащей АФС, параметры процесса распыления пленочной суспензии влияют на КО и ОД при распределении оболочки по таблеткам. Кроме того, параметры процесса нанесения оболочки могут влиять на рост примесей посредством длительного воздействия горячего воздуха, поэтому необходим их подбор (проведение стресс-испытания АФС).

На основании результатов проведенного исследования по разработке таблеток «Мемантин+Цитиколин» с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, была обновлена оценка рисков (таблица 10).

Таблица 10 – Обновленная оценка риска влияния АФС и ВВ на критические показатели качества

Параметр	Влияние на качество	Обоснование
Сыпучесть (цитиколина мононатриевая соль)	КО	Технология влажной грануляции обеспечивает достаточную сыпучесть смеси и снижает риск влияния на КО и ОД до низкого
	ОД	

Продолжение Таблицы 10

Химическая стабильность (цитиколина мононатриевая соль)	КО	Разработанный состав и технология не оказывают влияния на рост примесей
	П	
Гигроскопичность (цитиколина мононатриевая соль)	КО	Первичная упаковка ПА/Алю/ПВХ-Алю, контроль воды в ЛП, соблюдение климатических условий помещений снижает риск влияния на КО, Р и П до низкого
	Р	
	П	
Химическая стабильность (мемантина гидрохлорид)	П	По результатам проведенных стрессовых испытаний роста примесей не наблюдалось
Размер частиц (мемантина гидрохлорид)	КО	По результатам разработки риск влияния размера частиц на КО, ОД был снижен до низкого при использовании АФС с размером частиц не более 50 мкм по D <sub>x</sub> (90)
	ОД	
Гипромеллоза тип 2208 (K100M)	Р	Результаты контроля лабораторных серий показали отсутствие влияния Гипромеллозы тип 2208 на растворение
	П	Результаты совместимости демонстрируют отсутствие роста примесей
Пленочная оболочка Opadry 03F180011	ОД	По результатам контроля ОД и Р риск снижен до низкого
	Р	
	П	Результаты оценки совместимости демонстрируют отсутствие роста примесей

Как следует из данных таблицы 10, риск влияния АФС цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида, ВВ на критические показатели качества ЛП сведен к некритическому или было обосновано отсутствие данного влияния. Так, на основании результатов контроля лабораторных серий доказано отсутствие влияния Гипромеллозы тип 2208 на растворение. Использование первичной упаковки ПА/Алю/ПВХ-Алю позволит снизить риск влияния на показатели КО, ОД и П до низкого. По результатам выбора ВВ и разработанных параметров процесса риск влияния параметров ВВ Opadry 03F180011 white на показатели ОД и Р снижен до низкого. Технология, предусматривающая растворение мемантина хлорида в воде с последующим нанесением в составе оболочки, позволяет снизить риск влияния показателя сыпучесть и размера частиц.

Предложена технологическая схема производства ЛП «Мемантин+Цитиколин», таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (рисунок 8).

Проведены токсикологические исследования ЛП, которые показали, что «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, не обладали токсическим эффектом при однократном

внутрижелудочном введении крысам в дозе 2000 мг/кг по сумме действующих веществ и не оказывали местно-раздражающего действия.

Изучены параметры фармакокинетики мемантина и цитиколина при однократном пероральном введении разрабатываемого ЛП и препаратов сравнения – «Акатинол Мемантин®» и «Цераксон®» кроликам, рассчитаны основные фармакокинетические параметры. Так, средние значения времени достижения максимальной концентрации для ЛП «Акатинол Мемантин®» составило  $5,67 \pm 0,33$  ч, для разрабатываемого ЛП –  $6,00 \pm 0,52$  ч. Максимальная концентрация мемантина в плазме крови при введении разрабатываемого ЛП наблюдалась в интервале 4-8 часов, при введении ЛП «Акатинол Мемантин®» – в интервале 6-8 часов.

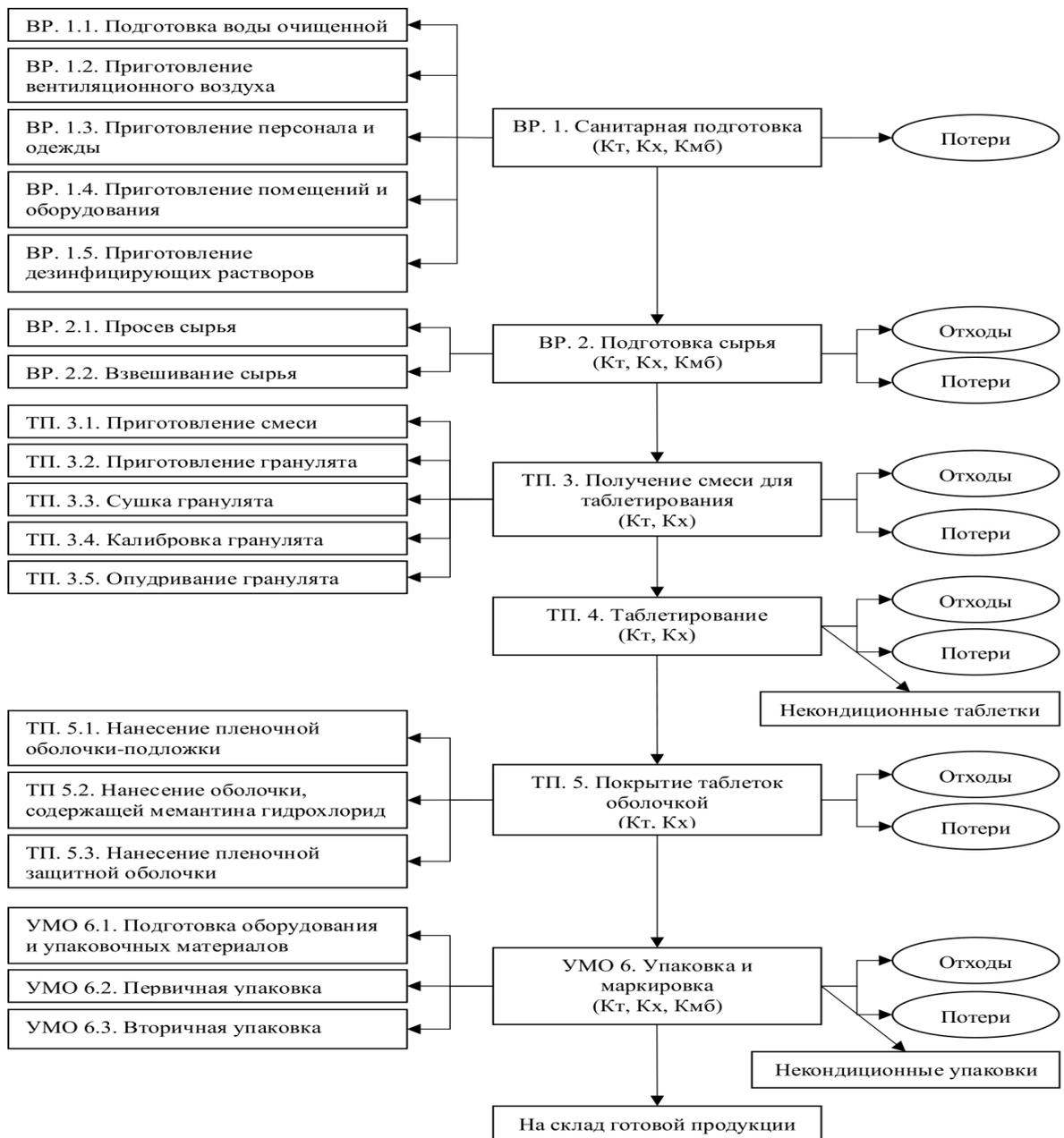


Рисунок 8 – Технологическая схема получения комбинированных таблеток

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Анализ литературы показал актуальность и перспективность комбинированной терапии мемантином и цитиколином и целесообразность разработки двухкомпонентного ЛП, что упростит процедуру приема и позволит получить потенцирование фармакотерапевтического действия, в т.ч. за счет различных профилей их высвобождения при применении технологии активного покрытия.

2. Сформулирован целевой профиль качества ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, характеризующий качество, эффективность и безопасность с учетом перорального пути введения и лекарственной формы, а также обозначены критические показатели качества.

3. Изучены технологические характеристики АФС: форма частиц анализируемых субстанций, сыпучесть, объемная плотность, коэффициент прессуемости, показавшие, что АФС обладают неудовлетворительными технологическими свойствами. Выявлено, что цитиколина мононатриевой соль гигроскопична.

4. В условиях стрессовых испытаний доказана совместимость цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида в одной ЛФ. Проведенные испытания показали, что АФС мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли устойчивы к стрессовым факторам.

5. С учетом технологических показателей АФС, оценки рисков влияния АФС на критические показатели планируемой ЛФ и возможных путей их минимизации, проведен выбор оптимальной технологии и состава таблеток. Экспериментально обоснован выбор ВВ для ядра таблетки, содержащего цитиколина мононатриевую соль пролонгированного высвобождения, оболочек, в том числе оболочки, содержащей мемантина гидрохлорид немедленного высвобождения.

6. Экспериментально обосновано, что для исключения влияния гигроскопичности на показатели качества разработанных таблеток оптимальной первичной упаковкой является блистер ПА/Алю/ПВХ-Алю. В результате изучения стабильности в условиях естественного хранения в течение 24 месяцев и в условиях ускоренного хранения ( $40\pm 2$ ) °С и влажности ( $75\pm 5$ ) % в течение 6 месяцев выявлен предполагаемый срок хранения составил 2 года в данной упаковке.

7. Выявлены риски технологического процесса: параметры сушки гранулята, калибровка гранулята, перемешивание в процессе получения гранулята, изменение веса при таблетировании, параметры процесса таблетирования, а также предложена программа управления рисками. Приведена технологическая схема и рассмотрены возможные критические точки производства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведена фармацевтическая разработка таблетированной лекарственной формы для новой комбинации цитиколина и мемантина с модифицированным высвобождением: немедленным для мемантина за счет нанесения содержащей его пленочной оболочки на таблетки-ядра, включающие АФС цитиколина с пролонгированным высвобождением. С учетом спрогнозированных рисков и мероприятий по их снижению по результатам исследований выбран оптимальный состав и технология комбинированного ЛП, содержащего цитиколин и мемантин.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты, представленные в работе, 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.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективой развития темы является составление алгоритмов фармацевтической разработки комбинированных таблеток с модифицированным высвобождением на основе представленных обобщенных теоретических данных и данных экспериментальных исследований, в т.ч. с использованием технологических приемов, позволяющих создавать оригинальные комбинации лекарственных средств.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

5. **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.
6. **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.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **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.
11. 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. 29.07.2020; **опубл. 27.12.2023, Бюл. № 36. – 44 с.**

12. 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. 29.07.2020; **опубл. 07.06.2023, Бюл. 2023/23. – 33 с.**

13. 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», PCT/RU2020/000389; заявл. 29.07.2020; **опубл. 26.12.2022, Бюл. № 12. – 70 с.**

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПВХ/Алю – Поливинилхлорид/ Алюминиевая фольга;	МНН – Международное непатентованное наименование
АФС – Активная фармацевтическая субстанция;	НД – Нормативный документ;
ВВ – Вспомогательное вещество;	ОД – Однородность дозирования;
ГПМЦ – Гидроксипропилметилцеллюлоза;	П – Примеси;
ГФ – Государственная фармакопея;	ПА/Алю/ПВХ – Полиамид/алюминиевая фольга/поливинилхлорид;
КО – Количественное определение;	Р – Растворение;
КПК – Критический показатель качества;	РКИ – Разрешение на проведение клинического исследования;
КПП – Критический параметр процесса;	ФЕАЭС – Фармакопея Евразийского экономического союза;
ЛП – Лекарственный препарат;	ЦПКП – Целевой профиль качества продукта
ЛФ – Лекарственная форма;	
МКЦ – Микрористаллическая целлюлоза;	