

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, профессор
Сысуев Борис Борисович

Волгоград – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Современные подходы к терапии заболеваний, связанных с нейродегенеративными и цереброваскулярными нарушениями организма	16
1.1.1. Цитиколин – фармакологическая характеристика и применение в современной медицине	18
1.1.2. Мемантин – фармакологическая характеристика и применение в современной медицине	24
1.2. Современные твердые лекарственные формы с модифицированным высвобождением.....	29
1.3. Формы выпуска лекарственных препаратов мемантина и цитиколина	32
1.4. Комбинированные лекарственные препараты	34
1.5. Технологические подходы к получению комбинированных таблетированных лекарственных препаратов	39
1.6. Выводы по главе 1	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Объекты исследования	44
2.1.1. Фармацевтические субстанции.....	44
2.1.2. Вспомогательные вещества, химические реактивы и растворители	45
2.2. Методы исследования.....	47
2.2.1. Используемое оборудование.....	47
2.2.2. Методики определения физико-химических и технологических параметров порошков	48
2.2.3. Методы оценки действия стрессовых факторов на фармацевтические субстанции мемантина гидрохлорида и цитиколина моновалентной соли	50
2.2.4. Технология получения модельных образцов таблеток	53
2.2.5. Методы контроля качества таблеток.....	56
2.3. Методы фармакологических исследований	59
2.3.1. Исследование острой токсичности.....	59

2.3.2. Фармакокинетические исследования	62
2.3.3. Методики анализа цитиколина и мемантина в биоматериале	64
2.4. Статистические методы	66
2.5. Дизайн исследования	66
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ МЕМАНТИН И ЦИТИКОЛИН	68
3.1. Планируемый профиль качества комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин.....	68
3.2. Оценка совместимости фармацевтических субстанций мемантина гидрохлорида и цитиколина моновалентной соли	73
3.3. Изучение физико-химических и технологических свойств фармацевтических субстанций мемантина гидрохлорида и цитиколина моновалентной соли.....	74
3.4. Первоначальная оценка влияния субстанций на критические показатели качества таблеток	81
3.5. Оценка действия стрессовых факторов на фармацевтические субстанции мемантина гидрохлорида и цитиколина моновалентной соли.....	84
3.6. Выбор оптимальной технологии и состава комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин	86
3.6.1. Первоначальная оценка риска для вспомогательных веществ.....	88
3.6.2. Разработка состава ядра таблетки, содержащего цитиколина моновалентную соль, методом прямого прессования.....	89
3.6.3. Разработка состава ядра таблетки, содержащего цитиколина моновалентную соль, методом сухой грануляции (компактирования).....	92
3.6.4. Разработка состава ядра таблетки, содержащего цитиколина моновалентную соль, методом влажной грануляции в условиях псевдооживленного слоя	94

3.6.5. Разработка ядра таблетки, содержащего цитиколина мононатриевую соль, методом влажной грануляции в миксере-грануляторе с высоким усилием сдвига.....	96
3.6.6. Разработка оболочки таблетки, содержащей мемантина гидрохлорид с немедленным высвобождением.....	100
3.6.7. Сравнение профилей растворения комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин, с референтным лекарственным препаратом «Акатинол мемантин®»	106
3.7. Оценка совместимости вспомогательных веществ с фармацевтическими субстанциями мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли.....	112
3.8. Выводы по главе 3.....	114
ГЛАВА 4. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК ЦИТИКОЛИНА И МЕМАНТИНА.....	116
4.1. Первоначальная оценка рисков производственного процесса.....	116
4.2. Оценка соответствия комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин, целевому профилю	118
4.3. Выбор оптимальной упаковки комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин.....	125
4.4. Обновленная оценка риска влияния фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, критических параметров процесса на критические показатели качества таблеток	128
4.5. Технология производства комбинированных таблеток	131
4.6. Определение стабильности комбинированных таблеток мемантина и цитиколина в процессе хранения для установления сроков годности	143
4.7. Доклиническое изучение комбинированных таблеток мемантина и цитиколина.....	146
4.7.1. Исследования острой токсичности и местнораздражающего действия таблеток.....	146
4.7.2. Сравнительные фармакокинетические исследования комбинированного лекарственного препарата, содержащего мемантин и цитиколин.....	149

4.8. Выводы по главе 4.....	154
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	157
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	159
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	160
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	161
БЛАГОДАРНОСТИ	162
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	163
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	165
Приложение А. Результаты изучения совместимости	199
Приложение Б. Оценка рисков	210
Приложение В. Результаты изучения стабильности лекарственного препарата.....	223
Приложение Г. Фармакологические исследования	247
Приложение Д. Нормативный документ	253
Приложение Е. Документы внедрения	254
Приложение Ж. Патенты	257

ВВЕДЕНИЕ

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 [19, 195, 242].

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 [194, 242].

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% [242].

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 [2, 62].

Цитиколин (МНН) – лекарственный препарат (ЛП) 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 [23, 79, 264, 236].

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 [23, 115].

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 [98]. 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 [271].

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 моонатриевой 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). Опубликовано международная заявка РСТ 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 моноватриевой 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 кафедрой 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные подходы к терапии заболеваний, связанных с нейродегенеративными и цереброваскулярными нарушениями организма

Когнитивные расстройства – субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций, представляют собой гетерогенную группу состояний, возникающих при различных неврологических, соматических и психических заболеваниях [89, 165].

Нарушение высших мозговых функций является самым распространенным видом неврологических расстройств, встречающимся в медицинской практике. При этом наиболее часто диагностируются когнитивные нарушения у пациентов пожилого возраста и/или при наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний [1, 106].

Согласно данным ВОЗ, свыше 35 млн людей в мире страдают выраженными формами когнитивных нарушений. При этом ежегодные темпы прироста составляют более 7 млн новых случаев деменции, что является основанием для прогнозов об увеличении численности больных различными их формами в 2 раза к 2030 г. и в 3 раза к 2050 г. [277]. С точки зрения этиологии когнитивные нарушения являются гетерогенной группой расстройств, но наиболее часто они являются симптомами болезни Альцгеймера и сосудистых заболеваний головного мозга [75].

Болезнь Альцгеймера, являющаяся прогрессирующей нейродегенеративной патологией, является причиной деменции в 60% всех случаев [238]. Второй по частоте после болезни Альцгеймера нейродегенеративной деменцией является деменция с тельцами Леви, при которой возникает выраженный ацетилхолинергический дефицит, считающийся причиной развития когнитивных и психических симптомов заболевания [124].

В основе более 15% случаев деменции лежат цереброваскулярные заболевания [121, 238]. Сосудистые когнитивные нарушения представляют

значительную проблему в современной клинической практике, что связано с ограниченными терапевтическими возможностями. Причиной является недостаточная изученность молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе цереброваскулярных заболеваний, а также сосуществование сосудистой и нейродегенеративной патологий, что выражается в сочетании у пациентов болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний [17, 121, 238].

В то же время, распространены когнитивные расстройства, развивающиеся после инсульта или сердечно-сосудистых патологий даже при успешном клиническом выздоровлении [121]. Артериальная гипертензия является одним из факторов риска возникновения и развития когнитивных расстройств сосудистой природы [17], которые развиваются вследствие поражения важнейших областей головного мозга, множественного очагового поражения серого и белого вещества либо диффузного обширного поражения белого вещества [113].

В основе гибели клеток головного мозга и при сосудистом, и при нейродегенеративном патогенезе лежит окислительный стресс, развивающийся вследствие развития митохондриальной дисфункции и запуска перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов, что, в случае болезни Альцгеймера, ускоряет отложение амилоидного белка. И свободные радикалы, и амилоидный белок оказывают прямое нейротоксическое действие. При этом амилоидный белок поражает в первую очередь богатые ацетилхолином структуры мозга, ответственные за память, что связано со стимулированием процесса отложения амилоида ферментами, участвующими в метаболизме ацетилхолина. Кроме того, амилоидный белок способен активировать и увеличивать чувствительность NMDA-рецепторов [124]. Активация глутаматных NMDA-рецепторов лежит и в основе естественного механизма гибели нейронов за счет длительного устойчивого накопления внутри клетки ионов кальция, например, в результате церебральной ишемии или нейродегенеративных процессов различной этиологии, а также при нормальном физиологическом старении [19, 118, 124]. Таким образом, активизация амилоидогенеза при болезни Альцгеймера и ускорение клеточной гибели вследствие активации системы глутамата взаимно

дополняют и усиливают друг друга [124]. При этом сочетание болезни Альцгеймера и цереброваскулярных патологий способствует взаимному увеличению тяжести заболеваний [113].

Стратегия медикаментозной терапии когнитивных нарушений зависит от причины и, в большей степени, от стадии когнитивного дефицита [51]. В связи с недостаточной эффективностью отдельной терапии амилоидной либо сосудистой патологий, высказывается мнение о перспективности комбинированной фармакотерапии деменции [113, 121]. Наиболее доказанным подходом к терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях является применение лекарственных средств, воздействующих на холинергическую и глутаматергическую системы. Так, эффективным оказывается использование антагонистов NMDA-рецепторов, таких как мемантин, хорошо показавший себя в терапии сочетающихся хронической цереброваскулярной недостаточности и нейродегенеративных процессов, а при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера являющийся средством базисной терапии [51, 75, 80, 121]. Перспективным считается применение лекарственных средств, обладающих нейропротективными и нейротрофическими (нейрометаболическими) свойствами. Одним из препаратов, дополнительно применяемым после стабилизации пациента на базисной терапии, является цитиколин [42, 51, 121].

1.1.1. Цитиколин – фармакологическая характеристика и применение в современной медицине

Цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин, ЦДФ-холин) является эндогенным мононуклеотидом, присутствующим в норме во всех клетках человеческого организма. Состоит из связанных дифосфатным мостиком цитидина (нуклеозид, образованный цитозинем, рибозой и пирофосфатом) и холина [11, 26, 40, 97, 102, 119, 128, 139, 157] (рисунок 1).

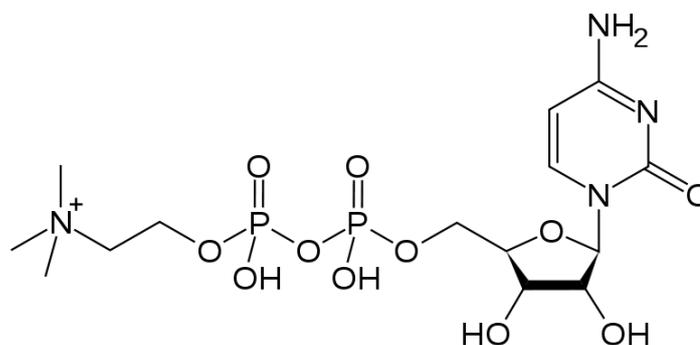


Рисунок 1 – Структурная формула цитиколина

Цитиколин был впервые идентифицирован Е.Р. Kennedy и коллегами из Гарвардского университета как один из естественных метаболитов организма человека в 1955 г. [89, 139, 152], а синтезирован как самостоятельная молекула в 1956 г. [139].

В качестве ЛП впервые начал применяться в Японии в 1970-х годах [152]. На российском фармацевтическом рынке представлен с 2007 года [2, 126].

Механизм действия цитиколина был раскрыт в рамках изучения естественного метаболизма фосфолипидов. За счет молекулы холина цитиколин участвует в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран, являясь промежуточным соединением в образовании фосфатидилхолина в пути синтеза фосфолипидов (путь Кеннеди) [14, 18, 26, 50, 64, 157, 158]. Этот процесс важен применительно к нейрональным мембранам, поскольку их целостность является главным условием жизнеспособности клеток головного мозга [11, 17], а также сохранения функционирования рецепторов, посредников пострецепторных сигналов и др. [3]. Повышение содержания фосфатидилхолина в нервной ткани приводит к снижению образования патологических β -амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера, увеличивает синтез компонента клеточных мембран сфингомиелина и компонента мембран митохондрий кардиолипина [11, 40, 56, 57, 95, 165].

Цитиколин ингибирует действие фосфолипаз (например, фосфолипазы A_2), расщепляющих фосфатидилхолин мембран клеток головного мозга до свободных жирных кислот, препятствуя образованию свободных радикалов в условиях

ишемии [25, 42, 68, 97, 126, 152, 178]. Другие механизмы ингибирования перекисного окисления липидов цитиколином заключаются в снижении образования гидроксильных радикалов и повышении образования восстановленной формы глутатиона активацией глутатионредуктазы [11, 139].

Цитиколин также нормализует работу ионных насосов и активность Na^+/K^+ -АТФ-азы, препятствует деполяризации клеточных мембран [11, 42, 68, 83, 102, 126, 129, 155], за счет чего нормализует энергетические процессы в митохондриях [40].

Мембраностабилизирующий эффект цитиколина складывается из восстановления активности мембранной Na^+/K^+ -АТФ-азы, ингибирования фосфолипазы A_2 и активации синтеза фосфатидилхолина [79, 97, 102, 128].

Являясь донатором холина, участвует в реакциях образования ацетилхолина – одного из ключевых факторов, обеспечивающих устойчивость внимания и запоминание новой информации, увеличивая его синтез [14, 56, 95, 119].

Цитиколин снижает выработку глутамата, ингибируя глутамат-индуцированный апоптоз [11, 42, 50, 91, 97, 126, 129, 157]. Ингибирование апоптоза также обусловлено угнетением цитиколином экспрессии прокаспаз [139].

Применение цитиколина повышает содержание допамина в мозге, увеличивая его синтез за счет стимуляции тирозингидроксилазы и уменьшения обратного захвата [40, 56, 57, 97, 102, 139].

Цитиколин оказывает активирующее влияние на нейротрансмиттерные системы, задействованные в когнитивной функции: глутаматергическую, дофаминергическую, норадренергическую и серотонинергическую, за счет увеличения количества NMDA-рецепторов [13, 17, 18, 50, 95, 119, 152, 165, 178].

Кроме того, цитиколин увеличивает экспрессию в нейронах мозга важнейшего фактора эндогенной нейропротекции – белка сиртуина I [56, 165], стимулирует выработку сосудистого эндотелиального фактора роста и эндотелиальных клеток-предшественников в периинфарктной зоне, что ускоряет восстановление после острого инсульта [56, 92]. Также цитиколин уменьшает агрегацию тромбоцитов, которая является одним из важных компонентов развития ишемического поражения головного мозга [26].

Таким образом, комплексное действие цитиколина складывается из нейропротекторного и нейрорегенераторного эффектов, а также влияния на нейромедиаторы [89].

Фармакокинетические исследования цитиколина затруднены в связи со сложностью дифференцирования эндогенного вещества и вещества, поступившего извне [4].

При приеме внутрь цитиколин хорошо всасывается. Содержание в плазме крови после перорального приема имеет два пика: через 1 ч после приема и через 24 ч. В организме распадается на холин и цитидин, которые проходят через гематоэнцефалический барьер и участвуют в образовании цитиколина в веществе головного мозга [26, 92, 119, 130, 152]. Биодоступность цитиколина при парентеральном и пероральном применении практически идентична и близка к 100% [4, 26, 42].

Метаболизируется в печени и в стенке кишечника. Из организма выводится менее 15%. Выделяется из организма с мочой и при дыхании с углекислым газом: почками выводится менее 3%, а легкими – около 12% [79, 119, 178].

Наиболее широкой доказательной базой обладает применение цитиколина в качестве нейропротекторного препарата при инсульте, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера, травмах головы, болезни Паркинсона, глаукоме [89, 174, 180, 198, 203, 213, 236, 264].

Цитиколин в качестве предшественника ацетилхолина назначается при умеренных когнитивных нарушениях [21, 33]. Эффективность цитиколина в лечении когнитивных нарушений нейродегенеративной и сосудистой этиологии подтверждена рядом международных и российских исследований [1, 12, 17, 20, 23, 43, 87, 121, 152, 153, 177]. Так, терапевтическая эффективность цитиколина была показана в пяти контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с болезнью Альцгеймера. В результате были установлены положительное влияние цитиколина на долгосрочное течение деменции и безопасность препарата [40]. Имеется опыт применения цитиколина при болезни

Альцгеймера с положительным эффектом, обусловленным компенсацией ацетилхолинергической недостаточности [95].

Цитиколин оказывает неспецифическое воздействие, поэтому эффективен как при физиологических состояниях, сопровождающихся снижением когнитивных функций, так и при заболеваниях головного мозга. Была показана возможность использования цитиколина для коррекции клинических проявлений функциональной астении у пациентов молодого возраста [182]. В сочетании с антидепрессантами повышает эффективность антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара [149].

Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований, проведенных в США, странах Европейского союза и России, позволяли рекомендовать цитиколин в терапии когнитивных нарушений, развивающихся при инсульте как ишемической, так и геморрагической природы [30, 46, 66, 69, 73, 96, 125, 151, 154, 167, 176, 185].

Цитиколин рекомендован клиническими рекомендациями «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых (2021 г.)», пациентам с ишемическим инсультом, не получившим тромболитическую терапию в первые 24 ч после развития симптоматики для улучшения функционального исхода [202, 213, 242].

Эффективен цитиколин в терапии когнитивных нарушений в сочетании со средствами базисной симптоматической терапии, в частности антагонистами NMDA-рецепторов [165].

Получены убедительные доказательства эффективности цитиколина при терапии хронических нарушений мозгового кровообращения. При использовании в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга показано улучшение когнитивных и психологических функций у пациентов при хорошей переносимости и отсутствии нежелательных явлений [88, 158, 171, 181].

При лечении хронических нарушений мозгового кровообращения, профилактике и лечении когнитивных расстройств терапия цитиколином подразумевает относительно высокую частоту применения (2-3 раза в сутки) в

течение длительного времени (не менее 1 месяца) [57, 158]. Есть указания на то, что наибольшей эффективностью обладает длительная терапия – 90 дней и более [79, 102]. При этом предпочтительнее использовать пероральные лекарственные формы [158], либо переходить на них после минования острого периода заболевания [57].

Показано положительное влияние приема цитиколина в качестве протектора послеоперационных когнитивных функций при коронарном шунтировании [133, 161].

Было выявлено положительное влияние цитиколина на вариабельность систолического артериального давления и достоверное снижение ночного артериального давления, что связывают с его способностью корректировать тревожные и эмоциональные нарушения у пациентов с различными неврологическими заболеваниями [105].

Установлено выраженное нейропротекторное действие цитиколина при первичной открытоугольной глаукоме, позволившее рекомендовать его в качестве фоновой нейропротективной терапии [43, 102, 188]. Показана эффективность цитиколина и при лечении частичной атрофии зрительного нерва – использование препарата в комплексной фармакотерапии позволяет повысить и стабилизировать зрительные функции в 82% случаев [186].

Увеличивая синтез ацетилхолина, цитиколин предотвращает стимуляцию этанолом центральных адренергических и эндорфинергических систем, что делает рациональным его применение при острых отравлениях этанолом, сокращая продолжительность терапии и снижая количество осложнений [126].

Образующиеся при распаде молекулы цитиколина холин и цитидин могут рассматриваться как одни из перспективных действующих веществ при лечении острой и хронической боли [187].

При применении цитиколина совместно с полиоксидонием в комплексной терапии менингоэнцефалитов различной этиологии на фоне ВИЧ-инфекции снижалась выраженность общемозговых расстройств, нормализовался неврологический статус, улучшались показатели клеточного иммунитета [123].

1.1.2. Мемантин – фармакологическая характеристика и применение в современной медицине

Мемантин (1-амино-3,5-диметил-адамантан) был синтезирован сотрудниками фармацевтической компании «Elli Lilly» К.Gerzon и соавт. [163] в 1968 г. [99, 150, 175], в результате целенаправленной химической модификации молекулы антипаркинсонического препарата адамантана, который положительно влиял на когнитивные функции при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, депрессиях и шизофрении [5] (рисунок 2).

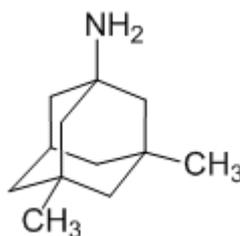


Рисунок 2 – Структурная формула мемантина

Под торговым названием «Акатинол Мемантин» был зарегистрирован в Германии в 1978 г. как средство терапии болезни Паркинсона и спастичности при различных неврологических заболеваниях [124, 150].

Механизмы действия мемантина были открыты уже после его регистрации в качестве лекарственного средства в 1990-х гг. Экспериментально было установлено, что мемантин является обратимым неконкурентным антагонистом (негативным аллостерическим модулятором) N-метил-D-аспаратат-рецепторов [18, 62, 49, 71, 86, 94, 111, 112, 118, 156].

Место связывания мемантина локализуется внутри ионных каналов NMDA-рецепторов и перекрывается с местом связывания эндогенного антагониста – Mg^{2+} [5, 118, 131, 150, 159, 160]. При этом с неактивным рецептором мемантин не взаимодействует, из-за чего и предотвращает избыточную или постоянную

активацию NMDA-рецепторов. Активность мемантина определяется электрическим потенциалом мембраны клетки, т.е. взаимодействие происходит в первую очередь с рецепторами возбужденных клеток [5, 15, 120].

Медленные ионотропные глутаматные N-метил-D-аспартатные (NMDA) рецепторы при активации опосредованно усиливают деятельность ряда нейрхимических систем мозга, в частности ацетилхолинергической, дофаминергической и серотонинергической, что непосредственно влияет на когнитивные процессы. Однако мемантин не снижает способность к обучению и усвоению новой информации, т.к. при терапевтических концентрациях он предотвращает лишь избыточную активизацию глутаматергических синапсов, сохраняя блокирующее действие только при патологической активации рецепторов [118, 124]. Блокируя NMDA-рецепторы, мемантин регулирует ионный транспорт, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал и улучшает процесс передачи нервного импульса [54, 70, 71].

Таким образом, мемантин оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему, повышая порог возбудимости постсинаптической мембраны глутаматергических синапсов, что компенсирует увеличение глутаматергической активности при сосудистой и нейродегенеративной деменции [18, 49, 62, 71, 93, 159].

Имеются сведения о стимуляции мемантином амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат глутаматных рецепторов [90, 163]. Мемантин действует на α_7 -никотиновые холинергические рецепторы, $\alpha_{9/10}$ -никотиновые и 5-НТ₃-рецепторы. Антагонистическое действие мемантина на 5-НТ₃-рецепторы аналогично действию антидепрессантов и антипсихотиков [15, 45, 166]. Антидепрессивные и анксиолитические свойства мемантина дополняются антагонистическим действием на s1 и s2-рецепторы [5].

Мемантин обладает дофаминомиметическим действием, что объясняет ряд положительных эффектов на когнитивные функции [36, 117, 150]. Дофаминомиметическое действие складывается из усиления высвобождения дофамина и воздействия на D2-дофаминовые рецепторы [62, 71].

Связывание с имидазолиновыми I1 и I2-рецепторами обуславливает анальгетическое и сосудорасширяющее действие мемантина, положительно влияющее на мозговое кровообращение. Сосудорасширяющее действие мемантина также обуславливается восстановлением сниженной при патологиях активности эндотелиальной синтазы оксида азота, а активность нейрональной синтазы оксида азота, участвующей в воспалительных процессах и свободнорадикальном повреждении клеток, при этом наоборот угнетается [5, 246].

Имеются сведения о препятствовании мемантином процессов образования амилоидного белка за счет торможения образования предшественника β -амилоида и нейтрализации его токсического действия, а также возможном блокировании процесса гиперфосфорилирования τ -протеина, являющегося одним из составляющих нейродегенерации при болезни Альцгеймера [10, 60, 61, 55, 62, 63, 99, 100, 118, 120].

При приеме внутрь мемантин быстро и полностью всасывается. Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию препарата в желудочно-кишечном тракте, а биодоступность близка к абсолютным 100 % [19, 163]. Пик концентрации наблюдается в интервале 2-8 ч после приема внутрь. В кровеносной системе около 45 % мемантина связывается с белками плазмы [54, 80]. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер [150]. Мемантин практически не метаболизируется ферментами печени, что снижает риск взаимодействия с сопутствующими ЛП [100].

Выводится преимущественно почками в два этапа с периодами полувыведения на первом этапе 4-9 часов, во второй – 40-65 ч. Примерно 57-82% мемантина выводится из организма с мочой в неизменном виде. Период полувыведения может достигать 60-100 ч. Благодаря столь значительному периоду полувыведения мемантин может приниматься 1 раз в сутки [19, 31, 54, 80].

Терапию мемантином начинают с дозы в 5 мг при последовательном еженедельном увеличении дозы на 5 мг до достижения терапевтической дозы в 20 мг/сут для снижения развития побочных эффектов [15, 31, 59, 78, 113, 150]. Применяют мемантин однократно утром, т.к. по результатам исследования

дробный прием (10 мг 2 раза в сутки) не приводил к повышению эффективности лечения [124, 175]. Одноразовый прием позволяет решать и проблему комплаентности [65, 82, 99, 100, 120]. Это актуально, т.к. при выраженных когнитивных нарушениях целесообразным является лечение в течение длительного времени [19], курс мемантина может составлять свыше 6 месяцев [173].

В 2010-х гг. FDA (США) были одобрены капсулы и таблетки мемантина с замедленным высвобождением для однократного приема, обладавшие более удобным режимом приема по сравнению со стандартными ЛП с немедленным высвобождением для двукратного приема [163].

Эффективность оригинального мемантина и его дженериков в терапии когнитивных расстройств различной этиологии (деменции сосудистой и нейродегенеративной природы умеренной и тяжелой степени выраженности) у пациентов различных возрастных групп была убедительно показана многочисленными клиническими исследованиями, как в России, так и за рубежом, а также рядом метаанализов результатов клинических испытаний [10, 22, 36, 47, 48, 103, 106, 110, 127, 158, 165].

Ряд исследований показал положительный эффект мемантина при терапии когнитивных нарушений, развивающихся в постинсультный период [6, 19, 27, 32, 49, 160], в частности в сочетании с цитиколином [153, 244].

Клинически подтверждена эффективность сочетания мемантина и ингибиторов ацетилхолинэстеразы в терапии болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени, приводящая также к снижению выраженности побочных холинэргических эффектов [5, 12, 31, 34, 59, 78, 120, 163, 166]. Сочетание антихолинэстеразных препаратов с мемантином, равно как и монотерапия мемантином, эффективно и при терапии деменции с тельцами Леви [9, 16].

В настоящее время основными показаниями к применению мемантина служат болезнь Альцгеймера и сосудистые и смешанные деменции всех степеней тяжести [54, 75, 78, 270].

Наиболее убедительно изучена активность мемантина именно при болезни Альцгеймера, в результате чего он был одобрен Администрацией по контролю за

продуктами и лекарственными средствами (США) и Европейским медицинским агентством (ЕС) к применению в терапии этого заболевания [5, 6, 8, 35, 82, 99, 100, 175]. В настоящий момент мемантин разрешен к применению более чем в 80 странах для лечения средних и тяжелых стадий болезни Альцгеймера [48]. В РФ официальными показаниями к применению мемантина являются лечение деменции альцгеймеровского типа, что отражено в соответствующих клинических рекомендациях [171].

Имеются данные клинических исследований оценки эффективности совместного применения мемантина и цитиколина в лечении больных с расстройствами когнитивных функций. Так, Ефимовой М.Ю. показано, что применение ЛС «Акатинол Мемантин» и «Цераксон» в реабилитационном периоде у нейрохирургических больных достоверно повышал эффективность процесса, особенно в группе с черепно-мозговой травмой. Отмечается, что прием ЛС «Акатинол Мемантин» и «Цераксон» в наибольшей степени влиял на результаты реабилитации пожилых пациентов [98].

Исследовалась эффективность комбинированной терапии мемантином и цитиколином при болезни Альцгеймера. Выявлено, что у пациентов, получавших цитиколин и мемантин, наблюдалось улучшение показателей психического статуса (шкала оценки MMSE) [189].

Изучалась эффективность и безопасность перорального применения ЛП цитиколина в сочетании с ЛП мемантина и ЛП ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепезилом, ривастигмином, галантамином) при болезни Альцгеймера, и доказана рациональность применения комбинации в лечении заболевания и замедлении его прогрессирования [271].

Таким образом, данные исследования подтверждают целесообразность разработки комбинированного ЛП мемантина и цитиколина для проведения фармакотерапии болезнью Альцгеймера и смешанной деменции.

1.2. Современные твердые лекарственные формы с модифицированным высвобождением

Согласно ОФС.1.4.1.0001 «Лекарственные формы» лекарственные формы, в т.ч. таблетки, могут иметь обычное (стандартное) или модифицированное (нестандартное) высвобождение [28, 107, 108].

По определению ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки» таблетки с обычным высвобождением – таблетки с высвобождением действующего вещества (веществ), которое не было преднамеренно модифицировано с помощью специального состава и (или) специальной технологии производства [28].

Таблетки с модифицированным высвобождением – таблетки для приёма внутрь, полученные по специальной технологии, или в состав оболочки и (или) содержимого которых входят специальные вспомогательные вещества для изменения скорости, и (или) времени, и (или) места высвобождения действующего вещества (веществ) [108].

Модифицированное высвобождение может быть пролонгированным (замедленным, замедленным непрерывным), пульсирующим (прерывистым), ускоренным и отсроченным (отложенным) [93].

Модифицированное высвобождение обеспечивает изменение скорости, и/или времени, и/или места высвобождения действующего вещества из лекарственной формы [28, 74, 108].

Высвобождение действующего вещества из твердой ЛФ модифицируется путем покрытия ее специальной оболочкой, введения в ее состав специальных ВВ или получения ЛФ по специальной технологии. Исходя из этого, методы модификации разделяют на следующие группы [169, 170]:

- физические – использование веществ, замедляющих всасывание, метаболизм и выведение лекарственного вещества;

- химические – получение труднорастворимых солей, замена одних функциональных групп на другие, введение новых функциональных группировок в состав молекулы исходного вещества;
- технологические – инкорпорирование в матрицу, покрытие специальными оболочками, использование в одной лекарственной форме компонентов с разной скоростью высвобождения и т.д.

При этом чаще всего используются физические и технологические методы, т.к. химическая модификация вещества приводит к получению новой фармацевтической субстанции, требующей для внедрения в практику значительного объема исследований.

Самой востребованной и перспективной ЛФ являются таблетки, объем производства которых составляет около 90% от общего объема производства готовых лекарственных средств и имеет значительные темпы прироста [170]. Таблетки с модифицированным высвобождением актуальны для лекарственных средств, имеющих большой полупериод выведения, характерный и для цитиколина, и для мемантина, т.к. устраняют «пиковые» концентрации в крови и улучшают переносимость терапии [76, 169, 256].

Для ускоренного высвобождения АФС традиционно используются следующие приемы [169, 170]:

- создание растворимых солей;
- повышение растворимости труднорастворимых веществ;
- получение твердых дисперсных систем.

Равномерное замедленное (пролонгированное) высвобождение может быть достигнуто следующими путями [29, 39, 76, 132, 169, 170]:

- таблетирование микрогранул вещества с последующим покрытием полимерной оболочкой, определяющей скорость высвобождения (таблетки ретард резервуарного типа);
- таблетирование вещества в гидрофильной полимерной матрице, медленно растворяющейся или медленно пропитывающейся жидкостью (таблетки ретард матричного типа);

- введение в состав ЛФ ионитов, замедляющих высвобождение вещества за счет связывания с ним;
- получение гранул, покрытых оболочками с разной скоростью растворения, что позволяет в дальнейшем получать спансулы или многослойные таблетки;
- совместное таблетирование с нерастворимыми веществами, образующими пористые нерастворимые матрицы (таблетки каркасные);
- включение при таблетировании в твердую жировую матрицу, которая медленно диспергируется с поверхности, высвобождая вещество (таблетки Spacetabs);
- получение таблеток с медленно растворяющимся ядром из смеси вещества с высокомолекулярными соединениями или восками (таблетки Lontabs);
- получение таблеток, состоящих из наружного слоя быстрого высвобождения и ядра, покрытого оболочкой с ограниченной проницаемостью (таблетки Repetabs).

Пролонгация высвобождения из таблетированных форм достигается преимущественно за счет введения в их состав различных полимеров [170]. Аналогичные ВВ и технологические приемы (использование полимерных матриц или оболочек) используются при получении гранул и пеллет с модифицированным высвобождением [76, 170].

При рассмотрении покрытия оболочкой как метода модификации высвобождения, нельзя не упомянуть такую систему доставки I поколения как микрокапсулы, представляющие собой полимерные емкости размером от 1 до 2000 мкм [170, 247, 256]. Пролонгирование в них достигается за счет набухания оболочек, либо их медленного растворения. Требуемой скорости высвобождения можно добиваться, варьируя толщину или проницаемость оболочки [247].

Важнейшим преимуществом твердых ЛФ с модифицированным высвобождением является возможность их объединения и сочетания в составе одной ЛФ, за счет чего становится возможным добиваться для каждого действующего вещества требуемого профиля высвобождения [76, 84, 170, 248, 237, 255].

1.3. **Формы выпуска лекарственных препаратов мемантина и цитиколина**

Для анализа представленных на отечественном рынке препаратов мемантина и цитиколина был изучен Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), представленный на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации (дата обращения 20.04.24) [29]. Использовались параметры поиска: МНН – «цитиколин» или «мемантин» соответственно; состояние – «Действующий». В результате для запроса «цитиколин» была получена информация о 44 зарегистрированных ЛП, а для запроса «мемантин» – 35.

Из 44 ЛП цитиколина 5 выпускаются в виде твердой ЛФ – «таблетки, покрытые пленочной оболочкой». Цитиколин выпускается также в виде растворов для внутривенного и внутримышечного введения (23 шт.), растворов для приема внутрь (15 шт.), порошка для приготовления раствора для приема внутрь (1 шт.). Изучение состава ЛФ и данных фармакокинетики в инструкции к ЛП «Нейропол» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, показало, что максимальная концентрация метаболита цитиколина в плазме крови достигается через 1-3,5 часа после приема [29]. Используемая оболочка «Opadry II White» наносится для придания таблеткам привлекательного внешнего вида и увеличения срока годности путем повышения стабильности [41]. Таким образом, указанная ЛФ цитиколина, представленная на отечественном рынке, относится к ЛФ с обычным высвобождением. Что касается ЛП цитиколина в форме раствор для приема внутрь, то в инструкциях рекомендованы схожие режимы дозирования (1000 мг или 10 мл; 500-2000 мг или 5-20 мл), частота приема (каждые 12 часов; 1-2 раза в день) и длительность приема – в зависимости от тяжести заболевания (либо не менее 6 месяцев) [29].

В случае мемантина преобладают твердые ЛФ, причем доминирующей являлась «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» – 29 из 35 ЛП мемантина.

Кроме того, мемантин выпускается в форме раствора для приема внутрь, капель для приема внутрь и таблеток, диспергируемых в полости рта.

Так как покрытие оболочкой является одним из приемов для модификации высвобождения [108], интерес представлял состав пленочных покрытий, используемых в актуальных ЛФ мемантина. При изучении инструкций ЛП мемантина в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, представленных в ГРЛС, было выявлено, что в ЛП для покрытия таблеток использовались дисперсные пленочные покрытия марки «Опадрай» («Opadry») с добавлением различных красителей («голубой», «розовый», «белый», «серый») или без («прозрачный»). Пленкообразователем в покрытиях «Опадрай» является гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) [41].

В ряде других ЛП мемантина («Мемантин ТЛ», ООО «Технология лекарств») используются аналогичные покрытия на основе этого полимера, например, «Аквариус Прайм», являющаяся композицией ГПМЦ с другими вспомогательными веществами. В оболочке ЛП «Марукса» (ООО «КРКА-РУС») и «Акатинол Мемантин» («Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА») [29, 132] пленкообразователями являются сополимеры метакриловой кислоты. Используется и оболочка «Seri film IR» на основе макрогола и поливинилового спирта сополимер – ЛП «Мемантин» (ООО «ФармВИЛАР»). Вне зависимости от составов используемых оболочек, у всех ЛП время достижения максимальной концентрации мемантина в плазме крови находится в перекрывающихся интервалах от 2 до 6 часов и от 3 до 8 часов, что соответствует данным фармакокинетических исследований, освещенных в литературе [54, 80, 150, 163].

Что касается ЛП «Меморитаб» (ООО «Атолл»), выпускаемых в виде таблеток, диспергируемых в полости рта, то и у них, несмотря на форму выпуска и способ применения, среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет от 3 до 8 часов [29].

Таким образом, твердые ЛФ мемантина (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и таблетки, диспергируемые в полости рта), представленные на

фармацевтическом рынке России, относятся к лекарственным формам с обычным (стандартным) высвобождением [146].

1.4. Комбинированные лекарственные препараты

Комбинированные лекарственные препараты (фиксированные комбинации лекарственных средств, фиксированные дозированные комбинации лекарственных средств) – препараты, содержащие два или более действующих вещества в одной лекарственной форме [101, 249].

Фиксированные комбинации лекарственных средств применяются при сердечно-сосудистых заболеваниях, диабете, инфекционных заболеваниях, психических расстройствах и респираторных заболеваниях, аллергии, а также в офтальмологии и дерматологии [29, 249].

В настоящее время в РФ зарегистрированы следующие таблетированные комбинации:

- антидепрессанты в комбинации с анксиолитиками;
- ангиотензина II рецепторов антагонисты с диуретиками, бета1-адреноблокаторы селективные с диуретиками, диуретики с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента с блокаторами медленных кальциевых каналов и с ГМГ-КоА-редуктазы ингибиторами;
- бета1-адреноблокаторы селективные с блокаторами медленных кальциевых каналов;
- ГМГ-КоА-редуктазы ингибиторы с холестерина абсорбции ингибиторами;
- гиполипидемическое средство в комбинации с ГМГ-КоА-редуктазы ингибиторами;
- антиагрегантные средства в комбинации;

- анальгезирующие средства в комбинации (НПВП+анальгезирующее ненаркотическое средство+психостимулирующее средство, НПВП+психостимулирующее средство, анальгезирующее ненаркотическое средство+спазмолитическое средство, НПВП+психостимулирующее средство+барбитурат и др.);

- бета2-адреномиметик селективный с глюкокортикостероидом местным;

- бета2-адреномиметик селективный с м-холиноблокатором;

- ингибиторы обратной транскриптазы в комбинации;

- гипогликемические средства для перорального применения комбинированные: дипептидилпептидазы-4-ингибитор+бигуанид, бигуанид+производное сульфонилмочевины, ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа+дипептидилпептидазы-4 ингибитор, ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа+бигуанид;

- ЛП кальция в комбинации с витамином D и/или другими средствами;

- пенициллины в комбинациях;

- ингибиторы протонного насоса в комбинации;

- комбинации анальгезирующих наркотических средств;

- комбинированные противотуберкулезные средства;

- ноотропы в комбинациях с корректорами мозгового кровообращения, антиоксидантами;

- комбинации эстрогенов/гестагенов [132, 218].

Отмечаются следующие преимущества фиксированных комбинаций лекарственных средств:

- оптимизация применения ЛП,

- изменение количества вводимых доз ЛП,

- повышения приверженности пациентов к его приему,

- упрощения режима приема ЛП для медицинских работников при осуществлении терапевтического вмешательства, предусматривающего применение нескольких действующих веществ [38, 249].

Комбинированные ЛП помогают повысить соблюдение пациентами режима терапии. Удобство их применения заключается в отсутствии необходимости запоминать сложные комбинации из ЛП, принимать их «горстями» и т.д. Например, при туберкулезе это дает возможность пациентам принимать 3-4 таблетки комбинированных ЛП в день вместо 15-16 таблеток монопрепаратов. При этом соблюдает один из основных принципов химиотерапии – одномоментное назначение не менее четырех-шести противотуберкулезных ЛП в фазу интенсивной терапии [67].

В клинических исследованиях доказано, что фиксированные комбинации снижают риск несоблюдения правил приема ЛП на 24-26%. Так, анализ 6 ретроспективных исследований эффективности лечения фиксированными комбинациями лекарственных средств (туберкулез, иммунодефицит, гипертония, диабет) выявил снижения риска несоблюдения комплаенса на 26% по сравнению с комплексными схемами с монопрепаратами. Исследование по терапии артериальной гипертензии показало, что комбинация фиксированных доз снижала риск несоблюдения режима приема ЛП на 24% по сравнению с режимом комбинированного приема монопрепаратов [204, 212, 216, 218, 224].

Одним из положительных свойств комбинированных ЛП является возможность достижения синергетического эффекта. В исследованиях фиксированная комбинация лекарственных средств «Агренокс®» (сочетание двух пероральных антитромбоцитарных средств дипиридамола и аспирина), показала лучшую клиническую эффективность, чем совместное применение соответствующих монопрепаратов [191].

Преимуществом комбинированных antimicrobных ЛП является возможность преодоления резистентности микроорганизмов. Фиксированные комбинации более эффективны для предотвращения устойчивости по сравнению с монопрепаратами и их комбинациями. Например, фиксированная комбинация

амоксициллина и клавуланата калия повышает эффективность амоксициллина и расширяет его антибактериальный спектр, т.к. клавуланат калия - ингибитор β -лактамаз, защищает амоксициллин от деградации [217].

При приеме фиксированной комбинации рифампицина с изониазидом замедляется развитие и распространение микроорганизмов, обладающих устойчивостью к рифампицину [205].

Для лечения ВИЧ-инфекции используются фиксированные комбинации ингибиторов обратной транскриптазы: зидовудин+ламивудин, абакавир+зидовудин+ламивудин, биктегравир+тенофовира алафенамид+эмтрицитабин, ламивудин+тенофовир+эфавиренз [272].

Одним из преимуществ фиксированных комбинаций ЛП является снижение затрат на упаковку, упрощение логистического потока закупок и распределения, что особенно актуально для здравоохранения стран с низким уровнем дохода. Возможным результатом является и снижение общих затрат на оказание лекарственной помощи пациентам [272].

Отмечаются следующие недостатки комбинированных лекарственных средств – снижение гибкости дозирования отдельных компонентов, лекарственные взаимодействия, возможное увеличение производственных затрат [218, 258, 267].

Например, комбинированные ЛП амлодипина и аторвастатина имеют диапазон доз 5-10 мг амлодипина / 10-80 мг аторвастатина. Но антигипертензивная/дислипидемическая терапия комбинированной фиксированной дозой может не обеспечивать достаточного количества амлодипина в крови при таком заболевании как стенокардия, которое может сопутствовать гипертонии, т.к. в этом случае необходимая доза амлодипина составляет 10 мг [272].

Проблемой, возникающей при фармацевтической разработке комбинированных ЛП, является возможное взаимодействие АФС между собой и с ВВ, что может изменить терапевтический эффект, и, кроме того, влиять на стабильность. В тоже время существуют приемы, позволяющие избежать этого.

Например, в комбинациях артезуната и амодиакрина гидрохлорида лекарственные взаимодействия происходят из-за потенциальной несовместимости. Для решения этой проблемы используется технология двухслойных таблеток, позволяющая ограничить контакт между действующими веществами и предотвратить их разрушение [258].

Исследования показали, что рифампицин взаимодействует с изониазидом, особенно в кислой среде желудка, с образованием большого количества токсичных примесей. В случае прямого взаимодействия рифампицина с изониазидом реакция будет происходить между иминовой группой рифампицина и аминогруппой изониазида, что повышает содержание примесей, снижает биодоступность рифампицина. Для решения этой проблемы предложено несколько разных приемов: микрокапсулирование с применением рН чувствительных материалов, предотвращающее физический контакт между действующими веществами в желудке, создание двухслойных таблеток, отдельное гранулирование смеси и т.д. [58, 116, 267]

Присутствие гидрохлоротиазида в одной ЛФ с цилазаприлом влияет на стабильность последнего, ускоряя реакции разложения. Поскольку в процессе хранения дальнейшая деструкция цилазаприла связана с повышением температуры и влажности, ЛП, содержащие фиксированные комбинации цилазаприл-гидрохлоротиазид, следует хранить в сухих и низкотемпературных условиях, для чего выбрана соответствующая упаковка [252].

Кроме того, в процессе фармацевтической разработки комбинированных ЛП существует риск того, что таблетка итогового состава будет большой по размеру, что затруднит пероральное введение, особенно в случае дисфагии и других состояний, затрудняющих глотание.

Большинство указанных проблем должно быть решено в процессе фармацевтической разработки фиксированной комбинации лекарственных средств с использованием соответствующих технологических подходов.

1.5. Технологические подходы к получению комбинированных таблетированных лекарственных препаратов

Фармацевтическая разработка фиксированных комбинаций таблетированных лекарственных средств предполагает подбор эффективной композиции, соотношения компонентов; обеспечение совместимости различных АФС в процессе изготовления, получения и хранения; разработку особых технологических режимов, приемлемых для всех АФС; обеспечение необходимой биодоступности каждого из действующих веществ; проведение соответствующих доклинических исследований для оценки потенциальной токсичности и фармакокинетических параметров [137].

В настоящее время в литературе описаны следующие технологии получения многокомпонентных таблеток: получение монолитных систем (Monolithic systems), получение многослойных таблеток (Multi-layer tablets), получение мультипартикулярных таблеток (Multiparticulate systems), технология компрессионного покрытия (Compression coating technology), технология электростатического нанесения покрытия (Electrostatic coating), технология распределения жидкости (Liquid dispensing technology), технология активного пленочного покрытия (Active film-coating approach) [162, 190, 195, 199, 211, 217, 243, 250, 252].

Для получения комбинированных таблеток часто применяется технология активного пленочного покрытия (Active film-coating approach). Покрытие активной пленкой - это процесс нанесения покрытия на твердую дозированную единицу (таблетку или гранулу) с использованием раствора или суспензии, содержащей фармацевтическую субстанцию. Технология обеспечивает быстрое высвобождение лекарственного средства, позволяет добиваться стабильности продукта. Она подходит для создания комбинированных лекарственных средств с контролируемой скоростью высвобождения, для предотвращения физического взаимодействия между фармацевтическими субстанциями [253, 265].

Например, в таблетках «Claritin-D™» лоратадин и псевдоэфедрин сульфат нанесены на ядро псевдоэфедрина с пролонгированным высвобождением. При пероральном применении покрытие немедленно растворяется, высвобождая лоратадин и псевдоэфедрин в количестве, необходимом для появления начальной дозы в крови, а далее из матрицы ядра таблетки псевдоэфедрин высвобождается пролонгировано. Аналогичный подход был предложен для ЛП «Advicor™», где ловастатин был нанесен в составе пленочной оболочки на ядро с ниацином пролонгированного высвобождения. Одним из важных преимуществ технологии активного покрытия является возможность обеспечить заданные профили высвобождения различных действующих веществ [201].

Kim с соавт. был разработан состав комбинированных таблеток с фиксированной дозой метформина гидрохлорида и глимепирида с использованием технологии активного пленочного покрытия. С учетом того, что глимепирид принимается один раз в день, а метформина гидрохлорид два раза в день, разработан комбинированный препарат с фиксированной комбинацией для приема один раз в день путем нанесения слоя глимепирида с немедленным высвобождением на ядро таблетки, обеспечивающей пролонгированное высвобождение метформина гидрохлорида. Таблетки содержат инертный средний слой, предотвращающий контакт между ядром и оболочкой [265].

Деградация некоторых активных фармацевтических ингредиентов усиливается в ходе проведения технологических операций таких как сухое или влажное гранулирование, измельчение или прессование. Одним из решений в случае фиксированной комбинации является разработка рецептуры таблеток с включением нечувствительных к технологическим операциям веществ в состав ядра, с последующим нанесением чувствительных веществ в составе активного покрытия [241].

Некоторые молекулы подвержены кислотному или щелочному гидролизу, что усугубляется в случае фиксированных комбинаций лекарственных средств. Одно из предлагаемых решений состоит в том, чтобы формировать ядро таблетки

из относительно стабильного вещества и использовать включение лабильной молекулы в покрытие.

Поскольку АФС включаются непосредственно в пленочное покрытие, в процессе фармацевтической разработки должна быть подтверждена совместимость между пленкообразующими агентами и субстанцией. При необходимости может быть добавлен функциональный разделительный слой (например, энтеросолюбильный слой или гидрофобный слой) между сердцевиной таблетки и слоем активного покрытия [137, 194].

Seo K.S. с соавт разработан стабильный состав комбинированных таблеток клопидогрела и розувастатина с использованием технологии активного пленочного покрытия. Таблетка с многослойным покрытием включала гидрофобный разделительный слой между ядром с клопидогрелем и слоем покрытия, содержащим розувастатин, чтобы предотвратить нестабильность, возникающую при взаимодействии розувастатина и клопидогрела. Исследования показали стабильность обеих субстанций при хранении [253].

Спецификой технологии активного пленочного покрытия является то, что АФС распыляется в составе покрытия на сформированное ядро таблетки. Это может влиять на однородность дозирования при нарушении параметров нанесения оболочки. Поэтому для обеспечения удовлетворительной однородности дозирования необходим контроль за данной операцией. В частности, необходимо зафиксировать конечную точку нанесения покрытия при разработке и контролировать данный процесс при производстве. А для контроля процесса формирования активного покрытия в процессе нанесения оболочки таблетки должны отбираться и анализироваться пробы как на увеличение массы, так и для количественного определения АФС [194].

Таким образом, при разработке комбинированных таблетированных ЛП имеется ряд особенностей, обусловленных заданным профилем растворения действующих веществ, стабильностью, совместимостью АФС, доступностью технологий, но в то же время существуют современные технологические подходы и приемы для их решения.

1.6. Выводы по главе 1

1. Анализ данных литературы показал, что в настоящее время вопросам фармакотерапии когнитивных расстройств (деменции, болезни Альцгеймера, постинсультным нарушениям и т.д.) уделяют особое внимание, что связано с ростом числа заболевающих. Фармакотерапевтические подходы направлены на замедление прогрессирования болезни и улучшение функций головного мозга.

2. Данные о фармакологической активности мемантина и цитиколина, широкая доказательная база клинических исследований свидетельствуют об рациональности их применения при когнитивных нарушениях различной природы.

3. Имеются данные клинических исследований, подтверждающие эффективность комбинированной терапии монопрепаратами мемантина и цитиколина, что может свидетельствовать о целесообразности разработки двухкомпонентного ЛП для лечения когнитивных расстройств.

4. Твердые ЛФ мемантина и цитиколина, представленные на фармацевтическом рынке России, относятся к ЛФ с обычным (стандартным) высвобождением, что свидетельствует о перспективности разработки таблетированной формы фиксированной комбинации с различными профилями высвобождения для мемантина и цитиколина.

В литературе описаны такие преимущества фиксированных комбинаций ЛС как оптимизация применения ЛП, изменение количества вводимых доз, повышения приверженности пациентов к его приему, подтверждающие актуальность разработки данной комбинации, предназначенной для терапии когнитивных заболеваний, требующей длительного приема ЛС.

5. Фармацевтическая разработка фиксированных комбинаций таблетированных ЛС предполагает подбор эффективной композиции АФС, их соотношений; обеспечение совместимости различных действующих веществ в процессе изготовления получения и хранения; разработку особых технологических режимов, приемлемых для всех АФС; обеспечение необходимой биодоступности

каждого из действующих веществ; проведение соответствующих доклинических исследований для оценки потенциальности токсичности и выявления, что должно быть реализовано в процессе разработки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные работы проводились на базе технологического центра ООО «НоваМедика Иннотех». Фармакокинетические исследования, изучение острой токсичности таблеток с модифицированным высвобождением проводились в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» по заказу ООО «НоваМедика Иннотех».

2.1. Объекты исследования

2.1.1. Фармацевтические субстанции

В качестве действующих компонентов разрабатываемой лекарственной формы использовались АФС цитиколина мононатриевая соль и мемантина гидрохлорид. АФС цитиколина представляла собой внутреннюю мононатриевую соль цитидин-5'-(тригидродифосфат)моно[2-(триэтиламмонио)этил]эфира. Производитель – «Киова Хакко Байо Ко., Лтд.» (Япония). Свойства используемой АФС цитиколина мононатриевой соли представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Свойства АФС цитиколина мононатриевой соли

Параметр	Значение
Брутто-формула	$C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2$
Молекулярная масса	510,31 г/моль
Описание	Белый кристаллический порошок, гигроскопичен
Растворимость	Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле, ацетоне и гексане
Класс по БКС	I
pKa (кислотная)	1,84
LogP	-7,11

АФС мемантина также представляла собой соль – 3,5-диметиладамантан-1-амино гидрохлорид. Производитель используемой АФС мемантина гидрохлорида

– «Хетеро Драгс Лимитед» (Индия). Свойства используемой АФС мемантина гидрохлорида представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Свойства АФС мемантина гидрохлорида

Параметр	Значение
Брутто-формула	$C_{12}H_{22}ClN$
Молекулярная масса	215,76 г/моль
Описание	Белый или почти белый кристаллический порошок
Растворимость	Растворим в метаноле, умеренно растворим в воде
Растворимость при рН 0-7,5	216 мг/мл
Класс по БКС	I
рКа (основная)	10,7
LogP	2,07

2.1.2. Вспомогательные вещества, химические реактивы и растворители

Для создания разрабатываемой лекарственной формы «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, использовались ВВ представленные в таблице 3.

Таблица 3 – Вспомогательные вещества, использованные в работе

Наименование	Производитель	Назначение
Гипромеллоза тип 2208 (ГПМЦ K100M, Methocel)	Colorcon/Dow Chemical, США	Матричный агент
Гипромеллоза тип 2208 (ГПМЦ K100M DC, Methocel)	Colorcon/Dow Chemical, США	Матричный агент
Лактозы моногидрат (Lactochem fine powder, 200M)	DFE pharma, Германия	Наполнитель
Кремния диоксид коллоидный безводный (марки «Аэросил 200», А200)	Evonik, Германия	Скользящее
Эудрагит (EUDRAGIT RS PO)	Evonik, Германия	Матричный агент
Поливиниловый спирт (Parateck SRP 80)	Merck, США	Матричный агент

Продолжение Таблицы 3

Кальций гидрофосфат безводный (Emcompress Anhydrous)	JRS Pharma, Германия	Наполнитель
Магния стеарат (NutriMag ST-v)	Calmags, Германия	Смазывающее
Тальк (Luzenac)	Imerys, Италия	Скользящее/Смазывающее
Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ 101, Vivapur)	JRS Pharma, Германия	Наполнитель
Коповидон (Kollidon VA 64)	BASF, Германия	Связующее
Пленочная оболочка Opadry 03F180011 WHITE (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол)	Colorcon, Великобритания	Оболочка/носитель
Пленочная оболочка Opadry II 85F200062 PURPLE (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, оксид железа красный, оксид железа черный)	Colorcon, Великобритания	Оболочка/носитель
Оболочка Eudragit E PO Readymix (бутилметакрилата сополимер, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид, стеариновая кислота, тальк)	Evonik, Германия	Оболочка/носитель
Пленочная оболочка Opadry QX (поливиниловый спирт, глицерол монокаприлокапрат, титана диоксид, тальк, макрогол)	Colorcon, Великобритания	Оболочка/носитель

В диссертационной работе использованы химические реактивы и растворители производства Panreac, Sigma-Aldrich, LGC, TRC соответствующей квалификации.

В работе использованы следующие стандартные образцы:

- Мемантина гидрохлорид (USP RS кат. № 1380502);
- Примесь А мемантина (USP RS кат. № 1380513);
- Примесь В мемантина (USP RS кат. № 1380524);
- Примесь С мемантина (USP RS кат. № 1380535);
- Примесь D мемантина (USP RS кат. № 1380546);
- Примесь E мемантина (USP RS кат. № 1380557);
- Цитиколин натрия (LGC кат. № DRE-C11668507, USP RS кат. № 1134305);
- 5'-цитидиловая кислота (USP RS кат. № 1162126, Sigma-Aldrich, кат. № C1131, LGC кат. № DRE-C11927100);
- Примесь E цитиколина (уридин 5'-дифосфохолин) (TRC кат. № U829930).

2.2. Методы исследования

При разработке состава и технологии «Мемантин+Цитиколин» таблеток с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, использовались физические, физико-химические, фармацевтико-технологические, биологические и статистические методы.

2.2.1. Используемое оборудование

Для проведения аналитических исследований использовали следующее оборудование:

- Газовый хроматограф «Agilent 7890B» с «Headspace 7697A»
- Жидкостной хроматограф «Agilent Infinity 1260»
- Весы лабораторные электронные «Secura 313-10RU»
- рН – метр «Seven Compact S222»
- Тестер растворения «ERWEKA-DT800» с автоматическим отбором проб
- Лазерный анализатор частиц «Malvern Mastersizer 3000» с дисперсионным модулем «AeroS»
- Микроскоп «Olympus SZ61 TR» и «Nikon NS100»
- Цифровая камера «Tourcam U3CMOS10000KPA» и «UCMOS05100KPA»

Для проведения технологических исследований использовали следующее оборудование:

- Вибросито «SSPM Systems & Engineers Sigma Sift 30» и 2CISA RP 200 N» (сита 0,50 мм, 0,710 мм, 0,075 мм, 1,0 мм)
- Смеситель-гранулятор с высоким усилием сдвига «BOSCH Pilotmix 100 T»
- Сушилка-гранулятор с псевдоожиженным слоем «BOSCH Pilotlab L»
- Калибратор «FREWITTF FreDrive CW150»
- Смеситель «MULLER FTMH 300 MG1»

- Таблеточный пресс «NORTEC Industrial Solutions Futorque X-1»
- Контроль прочности таблеток «Erweka TBH 425 TD»
- Контроль истираемости таблеток «Erweka TAR 220»
- Контроль насыпной плотности смесей «Erweka SVM 223»
- Контроль сыпучести смесей «Erweka GTB»
- Контроль влажности смесей «AND MX-50»
- Коатер «BOSCH XL Lab 02»
- Автоматическая блистерная машина «DPP260ki-2»
- Контроль герметичности блистеров при помощи тестера «Erweka VDT/S»

2.2.2. Методики определения физико-химических и технологических параметров порошков

Распределение частиц по размеру. Для определения распределение частиц по размеру использовался метод лазерной дифракции света. Определение проводилось в соответствии с ФЕАЭС, 2.1.9.26. «Определение размера частиц методом дифракции лазерного излучения», ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0031 «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света». Измерение выполняли сухим методом, скорость поддува – 3 атм, шейкер – 20-40%, затемнение – 0,1-10%, оптическая модель – Фраунгофер.

Определение формы частиц. Проводилось в соответствии с ФЕАЭС, 2.1.9.13. «Оптическая микроскопия», ГФ РФ, ОФС.1.2.1.0009 «Оптическая микроскопия». Образцы АФС мемантина и цитиколина помещали в поле зрения микроскопа («Olympus SZ61 TR» и «Nikon NS100»), делали снимки с помощью цифровой камеры («Tourcam U3CMOS10000КРА» и «UCMOS05100КРА»), включающая жидкость – полиметилсилоксановое масло ПМС-50.

Определение сыпучести. Проводилось в соответствии с ФЕАЭС, 2.1.10.2. «Сыпучесть порошков», ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести

порошков». Образцы АФС мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли массой 100,0 г помещались без уплотнения в воронку тестера определения сыпучести «ERWEKA GTB», после чего открывали выходное отверстие воронки и засекали время истечения образцов. Для испытаний использовались сменные насадки-сопла с диаметрами 10, 15, 25 мм.

Определение насыпной плотности. Было проведено определение насыпной плотности АФС и смесей с последующим расчетом коэффициента прессуемости и показателя (отношения, коэффициента, индекса) Хауснера. Также были определены углы естественного откоса. Определения проводились в соответствии с ФЕАЭС, 2.1.10.3. «Насыпная плотность и плотность после уплотнения», ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков». Для проведения данных испытаний использовался тестер насыпной плотности «ERWEKA SVM 223». Массу образцов подбирали с учетом рекомендаций фармакопеи так, чтобы насыпной объем проб укладывался в диапазон 50-250 мл. Коэффициент прессуемости рассчитывали по формуле [109]:

$$\text{Коэффициент прессуемости} = 100 \cdot \frac{V_0 - V_1}{V_0} \quad (1)$$

где V_0 и т.д.

Показатель Хауснера (H) рассчитывали по формуле [28, 179, 183]:

$$H = \frac{p_y}{p_0}, \quad (2)$$

где p_y – объемная плотность после уплотнения, г/мл;

p_0 – объемная плотность до уплотнения, г/мл.

Определение гигроскопичности. Определение гигроскопичности проводится в соответствии с ГФ РФ, ОФС.1.1.0042 «Определение гигроскопичности». Метод основан на измерении набора/потери влаги образцом после выдержки образца в течение определенного времени при определенной относительной влажности.

Использовали стеклянный бюкс 50 мм х 15 мм с крышкой: закрывали крышкой и взвешивали (m_1). В бюкс помещали испытуемую субстанцию, закрывали крышкой и взвешивали (m_2). Затем образец помещали в климатическую камеру с температурой $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ и относительной влажностью $(80 \pm 2)\%$, снимали крышку с бюкса и выдерживали образец в течение 24 часа. Далее закрывали бюкс крышкой и взвешивали (m_3). Рассчитывают увеличение массы образца по формуле:

$$X(\%) = \frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100$$

Интерпретация результатов: расплывается на воздухе – порошок обводнился, перешел в жидкость; очень гигроскопично – увеличение в массе более 15%; гигроскопично – увеличение в массе от 2 до 15%; слегка гигроскопично – увеличение в массе 0,2% и более, но менее 2%.

2.2.3. Методы оценки действия стрессовых факторов на фармацевтические субстанции мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли

Исследование продуктов деградации в ходе стресс-испытаний проводилось на АФС. Изучены возможные пути разложения мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли под действием света, повышенной температуры, в ходе кислотного и щелочного гидролиза и под действием окислителей (таблица 4).

Методика приготовления испытуемых растворов, соответствующая стрессовым-факторам, приведена в таблице 5.

Таблица 4 – Схема стресс-испытаний фармацевтических субстанций

Тип образца	Упаковка	Воздействующий фактор	Условия испытания	Продолжительность	Тестируемые параметры
Цитиколина мононатриевая соль	Герметично укупоренная стеклянная колба	Кислота	1М HCl, 80°C, темнота	2 ч	Примеси
		Щелочь	1М NaOH, 80 °С, темнота	2 ч	
		Окислитель	3% H ₂ O ₂ , 80 °С, темнота	2 ч	
		Свет	УФ-излучение	8 ч	
		Температура	80 °С, темнота	2 ч	
Мемантина гидрохлорид	Пробирка с притертой пробкой	Кислота	1М HCl, 80 °С, темнота	2 ч	Примеси
		Щелочь	1М NaOH, 80 °С, темнота	2 ч	
		Температура	80 °С, темнота	2 ч	

Таблица 5 – Методика приготовления испытуемых растворов (цитиколин мононатриевая соль)

Наименование раствора	Методика приготовления
Щелочной гидролиз	<u>Испытуемый раствор (мемантина гидрохлорид).</u> Около 20,0 мг (точная навеска) субстанции помещали в пробирку с притертой пробкой вместимостью 25 мл, добавляли 1 мл 1 М раствора натрия гидроксида Р и выдерживали в течение 2 ч. при температуре 80 °С. Затем прибавляли 4 мл воды для хроматографии Р, перемешивали при 250 об/мин в течение 10 мин., затем прибавляли 3,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида Р, перемешивали на шейкере при 250 об/мин в течение 1 мин. и оставляли на 5 мин. Прибавляли 10,0 мл толуола Р, осторожно перемешивали, не допуская эмульгирования верхнего слоя, в течение 1 мин. После разделения фаз около 3 мл толуольного слоя помещали с помощью пипетки Пастера в стеклянную пробирку с притертой пробкой, в которой уже находится 0,5 г натрия сульфата безводного Р, перемешивали и оставляли на 5 мин. После оседания осадка 1 мл верхнего слоя помещали в хроматографическую виалу (концентрация мемантина в пересчете на мемантина гидрохлорид – около 2,0 мг/мл).

Продолжение Таблицы 5

	<p><u>Испытуемый раствор (цитиколин мононатриевая соль).</u> Около 50,0 мг (точная навеска) субстанции помещали в мерную колбу вместимостью 20 мл, добавляют 1 мл 1 М раствора натрия гидроксида Р и выдерживали в течение 2 ч. при температуре 80 °С. Затем добавляли 10 мл воды для хроматографии Р и перемешивали до растворения. Доводили объем раствора до метки водой для хроматографии Р и перемешивали</p>
Кислотный гидролиз	<p><u>Испытуемый раствор (мемантина гидрохлорид).</u> Около 20,0 мг (точная навеска) субстанции помещали в пробирку с притертой пробкой вместимостью 25 мл, добавляли 1 мл 1 М хлороводородной кислоты Р и выдерживали в течение 2 ч. при температуре 80 °С. Затем прибавляли 4 мл воды для хроматографии Р, перемешивали на шейкере при 250 об/мин в течение 10 мин., затем прибавляли 3,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида Р, перемешивали при 250 об/мин в течение 1 мин и оставляли на 5 мин. Прибавляли 10,0 мл толуола Р, осторожно перемешивали, не допуская эмульгирования верхнего слоя, в течение 1 мин. После разделения фаз около 3 мл толуольного слоя помещали с помощью пипетки Пастера в стеклянную пробирку с притертой пробкой, в которой уже находили 0,5 г натрия сульфата безводного Р, перемешивали и оставляют на 5 мин. После оседания осадка 1 мл верхнего слоя помещали в хроматографическую вialу (концентрация мемантина в пересчете на мемантина гидрохлорид – около 2,0 мг/мл).</p> <p><u>Испытуемый раствор (цитиколин мононатриевая соль).</u> Около 50,0 мг (точная навеска) субстанции помещали в мерную колбу вместимостью 20 мл, добавляли 1 мл 1 М хлорооводородной кислоты Р и выдерживали в течение 2 ч. в при температуре 80 °С. Затем добавляли 10 мл воды для хроматографии Р и перемешивали до растворения. Доводили объем раствора до метки водой для хроматографии Р и перемешивали</p>
Окисление пероксидом водорода	<p><u>Испытуемый раствор (мемантина гидрохлорид).</u> Около 20,0 мг (точная навеска) субстанции помещали в пробирку с притертой пробкой вместимостью 25 мл, добавляли 1 мл водорода пероксида раствора разбавленного Р и выдерживали в течение 2 ч. при температуре 80 °С. Затем прибавляли 4 мл воды для хроматографии Р, перемешивали на шейкере при 250 об/мин в течение 10 мин., затем прибавляли 3,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида Р, перемешивали при 250 об/мин в течение 1 мин и оставляли на 5 мин. Прибавляли 10,0 мл толуола Р, осторожно перемешивали, не допуская эмульгирования верхнего слоя, в течение 1 мин. После разделения фаз около 3 мл толуольного слоя помещали с помощью пипетки Пастера в стеклянную пробирку с притертой пробкой, в которой находилось 0,5 г натрия сульфата безводного Р, перемешивали и оставляли на 5 мин. После оседания осадка 1 мл верхнего слоя помещали в хроматографическую вialу (концентрация мемантина в пересчете на мемантина гидрохлорид – около 2,0 мг/мл).</p>

Продолжение Таблицы 5

	<p><u>Испытуемый раствор (цитиколин мононатриевая соль).</u> Около 50,0 мг (точная навеска) субстанции помещали в мерную колбу вместимостью 20 мл, добавляли 1 мл водорода пероксида раствора разбавленного Р и выдерживали в течение 2 ч при температуре 80 °С. Затем добавляли 10 мл воды для хроматографии Р и перемешивали до растворения. Доводили объем раствора до метки водой для хроматографии Р и перемешивали.</p>
Термическая обработка	<p><u>Испытуемый раствор (цитиколин мононатриевая соль).</u> Около 50,0 мг (точная навеска) субстанции помещали в мерную колбу вместимостью 20 мл, добавляли 1 мл воды для хроматографии Р, выдерживали в течение 2 часов при температуре 80 °С. Затем добавляли 10 мл воды для хроматографии Р и перемешивали до растворения. Доводили объем раствора до метки водой для хроматографии Р и перемешивали.</p> <p><u>Испытуемый раствор (мемантина гидрохлорид).</u> Около 20,0 мг (точная навеска) субстанции помещали в пробирку с притертой пробкой вместимостью 25 мл, добавляют 1 мл воды для хроматографии Р и выдерживали в течение 2 ч. при температуре 80 °С. Затем прибавляли 4 мл воды для хроматографии Р, перемешивали при 250 об/мин в течение 10 мин., затем прибавляли 3,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида Р, перемешивали на шейкере при 250 об/мин в течение 1 мин. и оставляли на 5 мин. Прибавляли 10,0 мл толуола Р, осторожно перемешивали, не допуская эмульгирования верхнего слоя, в течение 1 мин. После разделения фаз около 3 мл толуольного слоя помещали с помощью пипетки Пастера в стеклянную пробирку с притертой пробкой, в которой уже находилось 0,5 г натрия сульфата безводного Р, перемешивали и оставляли на 5 мин. После оседания осадка 1 мл верхнего слоя помещали в хроматографическую виалу (концентрация мемантина в пересчете на мемантина гидрохлорид – около 2,0 мг/мл).</p>
Воздействие света	<p><u>Испытуемый раствор (цитиколин мононатриевая соль)</u> Около 50,0 мг (точная навеска) субстанции помещали в мерную колбу вместимостью 20 мл, выдерживали в течение 8 ч. при УФ-излучении. Затем добавляли 10 мл воды для хроматографии Р и перемешивали до растворения. Доводили объем раствора до метки водой для хроматографии Р и перемешивали.</p>

2.2.4. Технология получения модельных образцов таблеток

Подбор параметров технологических процессов проводили эмперическим путем с учетом рекомендациями производителей ВВ и данных литературы [256].

Прямое прессование. Приготовление модельных смесей осуществляли по следующей схеме: в смеситель «MULLER FTMH 300 MG1» (объемом 3 л) добавляли рассчитанное количество предварительно просеянных цитиколина мононатриевой соли и ВВ и перемешивали 20 мин со скоростью 15 об/мин. Далее опудривали просеянными скользящим и смазывающим ВВ (аэросил и магния стеарат соответственно) в течение 3 мин со скоростью 15 об/мин. Полученную массу таблетировали на таблеточном прессе «NORTEC Industrial Solutions Futorque X-1». Давление прессования составляло 25-35 кН.

Сухая грануляция. В смеситель загружали цитиколина мононатриевую соль просеянную, МКЦ, ГПМЦ К100М или ГПМЦ К100М DC или Коповидон VA 64 просеянные. Перемешивали в течение 20 мин. при 15 об/мин. Затем в смеситель загружали кремний диоксид коллоидный просеянный, перемешивали в течение 5 мин. при 15 об/мин. Далее загружали половинное количество талька просеянного, перемешивали в течение 5 мин при 15 об/мин. Опудривали половинным количеством магния стеарат просеянного в течение 5 мин при 5 об/мин. Гранулирование проводили в роликовом компакторе для сухой грануляции модели Rowtec RC 100x30 при параметрах процесса: скорость питателя 20, давление 35 бар, валки 5 об/мин. На стадии опудривания в смеситель «MULLER FTMH 300 MG1» загружали оставшееся количество талька просеянного. Перемешивали в течение 10 мин. при скорости 15 об/мин. Затем в смеситель загружали остаток магния стеарат просеянного и перемешивали в течение 3 минут при скорости вращения 5 об/мин. Готовую массу таблетировали на таблеточном прессе «NORTEC Industrial Solutions Futorque X-1». Давление основного прессования 24-26 кН.

Влажная грануляция в псевдоожиженном слое. В сушилку-гранулятор с псевдоожиженным слоем «BOSCH Pilotlab L» загружали цитиколина натриевую соль, далее последовательно ВВ и перемешивали при нагревании. Далее вносили раствор увлажнителя (воду очищенную) в полном рассчитанном объеме до получения мелкого рассыпчатого гранулята. Гранулят сушили до исходной влажности смеси и калибровали. Полученный гранулят опудривали аэросилом и магния стеаратом.

Влажная грануляция с усилием сдвига. В миксер-гранулятор с высоким усилием сдвига «BOSCH Pilotmix 100 T» загружали цитиколин просеянный, МКЦ 101 просеянную и Eudragit RSPO или ГПМЦ К100М. Проводили перемешивание компонентов до однородного состояния (объем чаши – 3,0 л, скорость перемешивания – 200,0 об/мин, время перемешивания – 120 с). При постоянном перемешивании смеси в миксере-грануляторе (скорость перемешивания – 200,0-350,0 об/мин.) вносили раствор увлажнителя и проводили перемешивание до образования мелкого рассыпчатого гранулята (время перемешивания – 60 с), гранулят сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем «BOSCH Pilotlab L» при температуре входящего воздуха 65 °С. В качестве раствора увлажнителя использована вода очищенная. Гранулят просеивали на вибросите «CISA RP 200 N» через сито 1,0 мм (0,710 мм). Остатки протирали через сито 1,0 мм (0,710 мм) вручную. В смеситель вносили гранулят и кремния диоксид коллоидный просеянный, проводили перемешивание до однородного состояния (объем чаши – 3,0 л, время перемешивания – 300 с). В смеситель «MULLER FTMH 300» вносили ГПМЦ К100М или Parteck® SRP 80 просеянные и продолжали перемешивание до однородного состояния (объем чаши – 3,0 л, время перемешивания – 600 с. В смеситель загружали магния стеарат просеянный и проводили перемешивание компонентов до однородного состояния (объем чаши – 3,0 л, время перемешивания – от 120 до 180 с). Таблетки получали на таблеточном прессе «NORTEC Industrial Solutions Futorque X-1», в том числе состав С4 (облонг).

Нанесения пленочной оболочки, содержащей мемантина гидрохлорид, на таблетки-ядра. Устанавливали перемешивание воды очищенной так, чтобы образовалась воронка на ее поверхности, и вносили постепенно сухую оболочку в рассчитанном количестве, не допуская образования агломератов на поверхности. После внесения всего количества сухой пленки снижали скорость перемешивания так, чтобы не происходило пенообразование. Оставляли суспензию перемешиваться 45 мин. После вносили мемантина гидрохлорид в суспензию в рассчитанном количестве и перемешивали в течение 30 мин. Нанесение проводилось в перфорированном барабане. Ядра таблеток загружали в барабан

коатера и при периодическом перемешивании прогревали до температуры 37-39 °С при температуре входящего воздуха 40-50 °С. Пленочная суспензия прокачивалась через шланги и форсунку. Подача сжатого воздуха на атомизацию капель суспензии и формирования факела распыла регулировалась, учитывая расстояние от форсунки до каскада таблеток при перемешивании. Скорость вращения барабана, выбранная экспериментально в течение всего процесса таким образом, чтобы предотвратить образование застойных зон при перемешивании таблеток и находилась в интервале 8-14 об/мин. Положение форсунки (диаметр иглы 1,0 мм) устанавливалась перпендикулярно каскаду ядер таблеток. Проводилась регистрация процесса нанесения оболочки.

Нанесение оболочки на таблетки-ядра. Растворяли при перемешивании сухую оболочку в рассчитанном количестве воды очищенной, не допуская образования агломератов и пенообразования. Оставляли суспензию перемешиваться 45 мин. Нанесение оболочки проводили в перфорированном барабане. Ядра таблеток загружали в барабан коатера и при периодическом перемешивании прогревали до заданной температуры 37-39 °С при температуре входящего воздуха 40-50 °С. Пленочная суспензия прокачивалась через шланги и форсунку при регулируемой подаче сжатого воздуха. Скорость вращения барабана регулировалась экспериментально в течение всего процесса таким образом, чтобы предотвратить образование застойных зон при перемешивании таблеток и находилась в интервале 8-14 об/мин. Положение форсунки (диаметр иглы 1,0 мм) устанавливалось перпендикулярно каскаду ядер таблеток.

2.2.5. Методы контроля качества таблеток

Описание. Определение проводили визуально. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ФЕАЭС, 2.5.1.34. «Таблетки», ГФ РФ, ОФС.1.4.1.0005 «Таблетки».

Идентификация. Испытание проводили в соответствии с требованиями ФЕАЭС, 2.1.2.27. «Газовая хроматография», ГФ РФ, ОФС 1.2.1.2.0004 «Газовая хроматография», ФЕАЭС, 2.1.2.28. «Высокоэффективная жидкостная хроматография», ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0005 «Высокоэффективная жидкостная хроматография». Для определения подлинности использовали два метода: метод ВЭЖХ (для определения цитиколина) и метод ГХ (для определения мемантина гидрохлорида). Идентификацию проводили совместно с методикой количественного определения.

Истираемость таблеток. Испытание проводили в соответствии ФЕАЭС, 2.1.9.6 «Истираемость таблеток», ГФ РФ, ОФС.1.1.1.0015 «Истираемость таблеток».

Прочность таблеток на раздавливании. Испытание проводили в соответствии ФЕАЭС, 2.1.9.7 «Устойчивость таблеток к раздавливанию», ГФ РФ, ОФС 1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание».

Растворение. Испытание проводили в соответствии с требованиями ФЕАЭС, 2.1.9.3. «Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм», ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0014 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». При проведении испытания «Растворение» использовали метод ВЭЖХ (ФЕАЭС, 2.1.2.28 «Высокоэффективная жидкостная хроматография», ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0005 «Высокоэффективная жидкостная хроматография») для цитиколина и метод ГХ (ФЕАЭС, 2.1.2.27 «Газовая хроматография», ГФ РФ, ОФС 1.2.1.2.0004 «Газовая хроматография») для мемантина гидрохлорида.

Примеси. При проведении испытания «Примеси» использовали метод ВЭЖХ (ФЕАЭС, 2.1.2.28 «Высокоэффективная жидкостная хроматография», ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0005 «Высокоэффективная жидкостная хроматография») для цитиколина и метод ГХ (ФЕАЭС, 2.1.2.27 «Газовая хроматография», ГФ РФ, ОФС 1.2.1.2.0004 «Газовая хроматография») для мемантина гидрохлорида.

Вода. Испытание проводили в соответствии с ФЕАЭС, 2.1.5.12 «Вода: определение полумикрометодом (метод К. Фишера)», ГФ РФ, ОФС.1.2.3.0002 «Определение воды. Метод 1».

Определение микробиологической чистоты. Испытание проводили в соответствии с ФЕАЭС, 2.1.6.6. «Микробиологические испытания нестерильных лекарственных средств: общее количество жизнеспособных аэробных микроорганизмов», ФЕАЭС, 2.1.6.7. «Микробиологические испытания нестерильных лекарственных средств на наличие отдельных видов микроорганизмов», ГФ РФ, ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота».

Препарат должен соответствовать требованиям ФЕАЭС, 2.3.1.2. «Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства», категория 3А, ГФ РФ, ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота», кат. 3А.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводили в соответствии с требованиями ФЕАЭС, 2.1.9.14. «Однородность дозированных единиц», ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0008 «Однородность дозирования». В соответствии с дозировкой и массовой долей действующих веществ в таблетке был использован способ 1 прямого определения (ФЕАЭС) или способ 1 (ГФ РФ) для мемантина гидрохлорида и расчетно-массовый способ (ФЕАЭС) или способ 2 (ГФ РФ) для цитиколина.

Количественное определение. При проведении испытания «Количественное определение» использовали метод ВЭЖХ (ФЕАЭС, 2.1.2.28 «Высокоэффективная жидкостная хроматография», ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0005 «Высокоэффективная жидкостная хроматография») для цитиколина и метод ГХ (ФЕАЭС, 2.1.2.27 «Газовая хроматография», ГФ РФ, ОФС 1.2.1.2.0004 «Газовая хроматография») для мемантина гидрохлорида.

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 соответствующих проведенных исследований. Разработанные методики контроля качества лекарственного препарата прошли валидацию аналитических методик в соответствии с Решением Коллегии № 113 «Об утверждении Руководства по

валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств» и являются пригодными для надлежащего целевого назначения.

2.3. Методы фармакологических исследований

Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29 августа 2014 г. № 51) и с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях [245]. «Корм для содержания лабораторных животных» ЛБК-120, приготовленный по ГОСТ 34566-2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия» давали *ad libitum* в кормовое углубление крышки клетки. Животным давали *ad libitum* воду, очищенную и нормированную по СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения».

2.3.1. Исследование острой токсичности

Животные. В качестве тест-системы были задействованы самцы и самки аутбредных крыс [135, 193] (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика животных

Вид животных	Крысы аутбредные
Источник получения:	АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»
Возраст	8-10 недель
Количество самцов	30
Количество самок	30
Акты о рождении потомства	№ 2.0-30.06/19 от «30» июня 2019 г, №2.0-31.07/19 от «31» июля 2019 г.

Распределение животных по группам. Отбор животных осуществляли при помощи метода модифицированной блочной рандомизации [200, 261].

Идентификация животных. В соответствии с кодом каждому отобранному в исследование животному был присвоен индивидуальный номер из трех частей: 1-я – номер группы, 2-я – номер подгруппы и 3-я – порядковый номер животного в группе. Например, «2.1.6» – самка крысы, получившая тестируемый препарат внутрижелудочно в дозе 2000 мг/кг по сумме действующих веществ.

Способ и длительность введения. При изучении острой токсичности разрабатываемый ЛП вводили однократно внутрижелудочно с помощью атравматичного желудочного зонда как аналог планируемого способа введения в клинической практике с дальнейшим наблюдением за животными в течение 14 дней.

Выбор и расчет доз. По данным литературы при изучении токсичности при однократном внутрижелудочном введении мемантина грызунам ЛД₅₀ составила 500 мг/кг, ЛД₅₀ для цитиколина при внутрижелудочном введении составила 18,5 г/кг. Для крыс на основании результатов данных исследований [214, 245], а также руководствуясь OECD Test №423, ГОСТ 32644-2014, была выбрана стартовая доза 2000 мг/кг, по сумме действующих веществ.

Животным контрольной группы введение контрольного вещества проводили с 1-го по 3-й день эксперимента также последовательно, как и при введении тестируемого препарата в группах №№2.1-2.2.

Поскольку гибель животных в группе № 2.1, получивших тестируемый препарат в дозе 2000 мг/кг, отсутствовала, в эксперимент были включены животные группы № 2.2, которым осуществляли внутрижелудочное введение

тестируемого препарата в аналогичной дозе. В течение последующих 48 часов наблюдения гибель животных в группе № 2.2 также не была зарегистрирована.

Процедура приготовления препаратов. Для групп животных, которым вводили разрабатываемый ЛП в дозе 2000 мг/кг по сумме действующих веществ, было использовано 9 таблеток, которые измельчали в ступке до однородной порошковой массы, далее добавляли очищенную воду. Концентрация тестируемого препарата в готовой суспензии составила 42,5 мг/мл. Объем введения на одно животное массой 250 г составил 12 мл. Контрольное вещество вводили в аналогичном объеме.

Дизайн исследования. Общее количество животных, задействованных в эксперименте – 24 аутбредных крысы (12 самцов и 12 самок).

Таблица 7 – Характеристика исследуемых групп

Номер группы п/п	Количество животных		Исследуемые объекты	Доза по сумме действующих веществ, мг/кг	День эвтаназии
	Самцы	Самки			
1.1	3	3	Дистиллированная вода	–	Через 14 суток после введения (на 15-й день эксперимента)
1.2	3	3			
2.1	3	3	Тестируемый препарат	2000 мг/кг	
2.2	3	3			

Регистрация массы тела. Массу тела регистрировали в утренние часы непосредственно перед введением объектов исследования, на 2-й и 7-й дни после введения. Для расчета процентного отношения массы внутренних органов к массе тела животные были взвешены, находившимися в глубоком CO₂-наркозе, при эвтаназии на 15-й день эксперимента. Процедуру взвешивания крыс осуществляли на весах «Vibra AJ-1200CE» (Shinko Denshi, Япония).

Регистрация сроков развития интоксикации (клиническое наблюдение). Животные находились под непрерывным наблюдением первые 30 минут после введения исследуемых объектов, затем ежечасно в течение 4 часов, затем через 24 часа и далее ежедневно регистрировали поведение; реакцию на раздражители;

кожные покровы; слизистые оболочки; выделения; тонус мускулатуры; нарушение координации движений; одышку; смерть.

Клинический осмотр. Проводили на 2-й, 7-й и 14-й дни после введения, подробно осматривая животное в клетке содержания, в руках и на открытой площадке. Отмечали проявление и выраженность признаков интоксикации. При осмотре в клетке отмечали поведение, отношение к другим животным. При взятии в руки – реакцию на раздражители; упитанность; тонус мускулатуры; шерсть; кожные покровы, слизистые оболочки, глаза; носовую и ротовую полость. При осмотре на открытой площадке – положение тела в пространстве; нарушение координации; тип дыхания; дефекацию; мочеиспускание.

Эвтаназия. В соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях от 22 сентября 2010 г.

Анализ данных. Была применена описательная статистика: данные были проверены на соответствие закону нормального распределения. Проверку на соответствие закону нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные соответствовали закону нормального распределения. Для всех данных был использован *t*-критерий Стьюдента. Различия определяли при уровне значимости $p < 0,05$. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

2.3.2. Фармакокинетические исследования

Исследование проводили на половозрелых самцах кроликов породы Новозеландская (таблица 8). Кролики являются стандартным объектом фармакокинетических исследований [138].

Таблица 8 – Животные, использованные в фармакокинетических исследованиях

Вид животных	Кролики
Порода/линия	Новозеландская
Источник получения	КФХ «Нера»
Масса животных к началу исследования	3,0 кг±20%
Количество животных:	36
Пол животных	Самцы
Ветеринарное свидетельство	№946678209 от 20 октября 2018 г.

Лабораторных животных до начала исследования содержали в клетках для адаптации 4 дня. Перед началом исследования животные были распределены на группы методом модифицированной блочной рандомизации (программное обеспечение «Statistica 10.0», StatSoft, USA) [136, 200] на 4 группы по 6 животных.

ЛП вводили кролику массой 3 кг 1 единицу. Доза по цитиколину 500 мг/3 кг =166,7 мг/кг, по мемантину – 10 мг/3 кг=3,33 мг/кг, что соответствует 4,5 высшей терапевтической дозы (ВТД) и 4,8 ВТД по цитиколину и мемантину соответственно, исходя из особенности ЛФ и выбора дозы как наиболее близкой из возможных к ВТД в пересчете на кроликов с учетом межвидовых коэффициентов.

Способ введения исследуемых объектов кроликам – пероральное, аналогично использованию в клинической практике. ЛП «Цераксон®» вводили с помощью шприца без иглы перорально в объеме 5 мл (группа 1). Животным групп 2 и 3 препараты вводили по одной таблетке без измельчения с помощью таблеткодавателя. Схема эксперимента приведена в таблице 9.

Таблица 9 – Схема эксперимента изучения фармакокинетики

Лекарственный препарат	Доза, способ и кратность введения	Кол-во животных	Вид биоматериала Временные точки взятия биоматериала
«Цераксон®» 1000 мг, раствор для приема внутрь, 100 мг/мл	500 мг (5мл) / животное, однократно, перорально	6	кровь 0, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 и 120 часов
«Акатинол Мемантин®» таблетка, 10 мг	10 мг (1 таблетка без измельчения)/ животное, однократно, перорально	6	кровь 0, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 и 120 часов

Продолжение Таблицы 9

Разрабатываемый ЛП, 500+10 мг	500+10 мг (1 единица ЛФ без измельчения)/ животное, однократно, перорально	6	кровь 0, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 и 120 часов
-------------------------------	--	---	---

Для забора биоматериала каждому кролику устанавливали внутривенный катетер 22G (KD Medical GmbH Hospital Products, Германия) в краевую вену уха, посредством которого забирали образцы крови в объеме 2,0 мл на точку экспозиции в гепаринизированные пробирки. После центрифугирования плазму аккуратно отбирали в пластиковые пробирки вместимостью 1,5 мл (типа «Эппендорф»), замораживали при температуре -20 °С. Перед началом количественного определения АФС образцы размораживали.

2.3.3. Методики анализа цитиколина и мемантина в биоматериале

Методики количественного определения цитиколина и мемантина в плазме крови кроликов разработаны на базе технологического центра «НоваМедика Иннотех» и валидированы надлежащим образом в соответствии с рекомендациями [222, 223, 232, 233] по параметрам селективность; нижний предел количественного определения; калибровочный диапазон; точность; прецизионность.

Для количественного определения цитиколина биологических образцах использовали следующую методику: в пластиковую центрифужную пробирку объемом 2 мл (тип «Эппендорф») помещали 0,2 мл плазмы крови, прибавляли 0,4 мл метанола, встряхивали 30 с. Затем пробы центрифугировали при 3000 об/мин 15 минут, надосадочную жидкость отделяли, растворитель удаляли, к сухому остатку прибавляли 0,2 мл воды очищенной, встряхивали в течение 20 с, пробу переносили в виалу для автосамплера и дозировали в ВЭЖХ-систему.

Анализ выполнялся на хроматографе высокого давления фирмы «Shimadzu» (Япония) с диодно-матричным детектором и колонкой «Gemini C6-Phenyl 110А»

4,6×250 мм (размер частиц сорбента 5 мкм) и предколонкой (3 мм) заполненной тем же сорбентом (Phenomenex, США) в изократическом режиме элюирования смесью 0,05 М раствора аммония фосфорнокислого однозамещенного (5,75 г/л), содержащего 0,009 М тетраметиламмония гидроксида (3,3 мл 25% раствора на 1 л буферного раствора), и метанола в соотношении 98:2, скорость подачи элюента 1 мл/мин, дозируемый объем проб 20 мкл, длина волны детектирования 265 нм; температура термостата колонок комнатная.

Для количественного определения мемантина в биологических образцах использовали следующую методику. В пластиковую центрифужную пробирку вместимостью 2 мл (тип «Эппендорф») помещали 0,2 мл плазмы крови, прибавляли 0,6 мл ацетонитрила, встряхивали 30 с. Затем пробы центрифугировали при 3000 об/мин 15 мин., надосадочную жидкость отделяли, растворитель удаляли, к сухому остатку прибавляли 0,2 мл 2% раствора натрия тетраборнокислого метанола и встряхивали в течение 30 с. В пластиковую центрифужную пробирку вместимостью 2 мл (тип «Эппендорф») помещали 0,1 мл полученной пробы, прибавляли 0,05 мл ортофталевого реактива, перемешивали, нагревали в водяной бане при температуре 80 °С 3 мин., переносили в пластиковую вialsу вместимостью 0,3 мл и дозировали в ВЭЖХ-систему.

Анализ выполнялся на хроматографе высокого давления «Shimadzu» (Япония) с диодно-матричным детектором и колонкой «Luna C18» (2) 4,6x150 мм (размер частиц сорбента 5 мкм) и предколонкой (3 мм), заполненной тем же сорбентом (Phenomenex, США), при элюировании смесью фосфатного буферного раствора с рН 4,6 (0,025 М раствора натрия фосфорнокислого однозамещенного двуводного) и ацетонитрила в соотношении 10:90; скорость подачи элюента 1 мл/мин, дозируемый объем проб 20 мкл, длина волны детектирования 220 нм; температура термостата колонок комнатная.

Регистрация и обработка хроматограмм цитиколина и мемантина выполнялась с помощью программного обеспечения «LabSolutions LCSolution Version 1.25» (Shimadzu, Япония).

2.4. Статистические методы

Обработка полученных результатов исследований осуществлялась с применением программного обеспечения Microsoft Excel в соответствии с ФЕАЭС, 2.3.13.0 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний», ГФ РФ, ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» и ФЕАЭС, 2.3.12.0 «Статистическая обработка результатов биологических испытаний лекарственных средств», ГФ РФ, ОФС.1.1.0014.15 «Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами».

2.5. Дизайн исследования

На рисунке 3 представлены этапы фармацевтической разработки (дизайн исследования) комбинированного ЛП мемантина и цитиколина. Исследование на предварительном этапе включает проведение литературного обзора и патентного поиска, определение физико-химических свойств АФС и исследование их совместимости, первоначальную оценку рисков влияния показателей АФС на критические показатели качества ЛП. На следующем этапе проводился подбор состава и технологии производства ЛП, изучение совместимости, оценка потенциального влияния параметров ВВ и параметров процесса на критические показатели качества ЛП с дальнейшим определением путей снижения и методов контроля выявленных воздействий. Для разработанной ЛФ были проведены доклинические исследования. На заключительном этапе было осуществлено масштабирование технологического процесса и разработана НД.

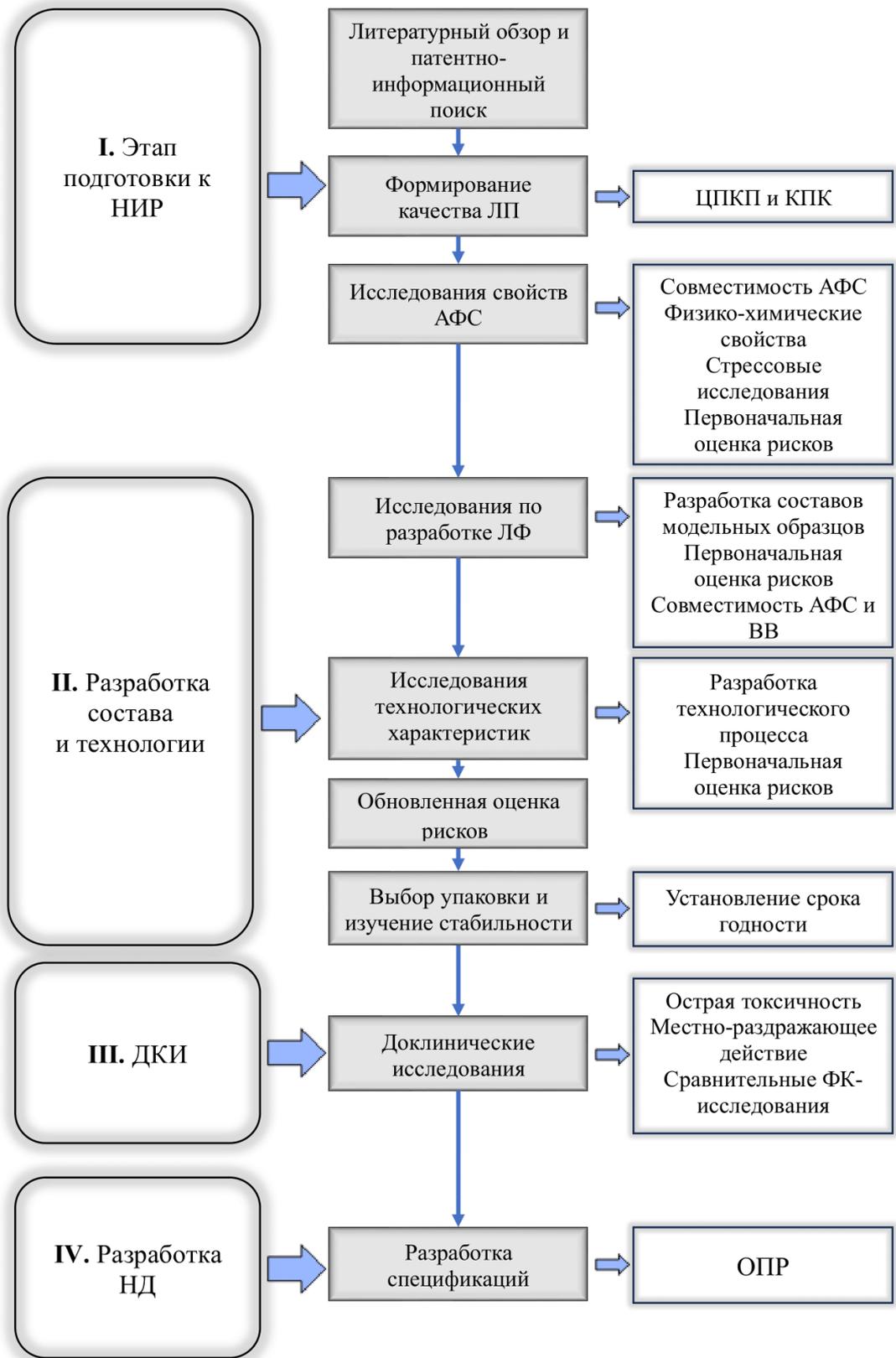


Рисунок 3 – Этапы фармацевтической разработки таблеток мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ МЕМАНТИН И ЦИТИКОЛИН

3.1. Планируемый профиль качества комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин

Одним из этапов фармацевтической разработки являлась формулировка целевого профиля качества продукта (ЦПКП) для комбинированного ЛП «Мемантин+Цитиколин», таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, характеризующего качество, эффективность и безопасность с учетом пути введения (пероральный путь) и ЛФ (таблетки с модифицированным высвобождением). Таблетки с модифицированным высвобождением актуальны для лекарственных средств, имеющих большой полупериод выведения, характерный для цитиколина, т.к. устраняют «пиковые» концентрации в крови и улучшают переносимость терапии [261, 273].

Особенностью разработки для предложенной комбинации мемантина и цитиколина являлась твердая ЛФ, содержащая два способа высвобождения: высвобождение мемантина гидрохлорида предполагалось обычным, а для цитиколина монанатриевой соли планировалась модификация высвобождения за счет его равномерного замедления (продлонгирования).

В качестве технологического подхода, позволяющего реализовать данную концепцию, рассматривалось производство таблеток-ядер, содержащих АФС цитиколина монанатриевую соль продлонгированного высвобождения, с последующим нанесением пленочной оболочки с АФС мемантина гидрохлорида немедленного высвобождения (технология активного покрытия). Далее планировалось нанесение покрытия из пленочной оболочки для придания эстетического вида и легкости проглатывания таблетки. Этот подход получения комбинированных таблеток с модифицированным высвобождением экономичен на

практике. Он имеет преимущества в сравнении с применением гранул, микрокапсул или многослойных таблеток, т.к. не требует дополнительного оборудования, а также позволяет максимально избежать взаимодействия АФС в процессе производства и хранения [137, 148, 265]. Разработанный с учетом этого ЦПКП представлен в таблице 10.

Таблица 10 – Целевой профиль качества ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+500 мг

Показатели целевого профиля качества продукта	Цель	Обоснование
Лекарственная форма/дозировка/описание	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг цитиколина 10 мг мемантина	Лекарственная форма максимально простая. Предпочтительно таблетка с покрытием
Способ высвобождения (дизайн лекарственной формы/препарата)	Таблетки с модифицированным высвобождением - цитиколин пролонгированного высвобождения - мемантин немедленного высвобождения	-
Путь введения лекарственного препарата	Перорально	-
Стабильность (условия хранения/срок годности)	2 года при комнатной температуре (с возможностью увеличения до 3-х лет)	Стабильность согласно российским требованиям. Срок годности минимум 2 года
Показатели качества лекарственного препарата	Физические показатели	Помочь обеспечить эффективность продукта и соответствие нормативным требованиям на целевом рынке
	Идентификация	
	Количественное определение	
	Однородность дозирования	
	Растворение	
	Примеси	
	Содержание воды	
Микробиологическая чистота		
Упаковка	Блистер ПВХ/Алю или ПА/Алю/ПВХ-Алю	Выбор первичной упаковки согласно результатам стабильности

Как следует из данных таблицы 10, профиль высвобождения (*in vitro*) должен быть следующий: не менее 85% цитиколина мононатриевой соли должно высвобождаться через 12 ч, не менее 80% мемантина гидрохлорида – через 45 мин. Срок годности минимум 2 года.

В таблице 11 суммированы показатели качества ЛП «Мемантин+Цитиколин», таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, в соответствии с требованиями ФЕАЭС, 2.5.1.34. «Таблетки», ГФ РФ, ОФС.1.4.1.0005 «Таблетки», частных фармакопейных статей USP мемантина гидрохлорид и цитиколина мононатриевая соль, рекомендациями «Фармацевтическая разработка» (ICH Q8). Включены показатели, которые были классифицированы как КПК, которые необходимы для достижения эффективности и качества ЛП – физические, химические, биологические или микробиологические свойства или характеристики, которые должны иметь заданный предел, диапазон или распределение для обеспечения желаемого качества продукта [108, 239, 230, 245, 250].

Таблица 11 – Критические показатели качества ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Показатели качества ЛП		Цель	КПК	Обоснование
Физические показатели	Описание	Цвет и форма приемлемые для пациента. Визуальные дефекты отсутствуют	Нет	Цвет, форма и внешний вид напрямую не влияют на безопасность и эффективность ЛП. Следовательно, они не являются КПК. При разработке будет оцениваться внешний вид для приемлемости у пациентов.
	Запах	Отсутствие неприятного запаха	Нет	Запах напрямую не влияет на безопасность и эффективность, но может влиять на приемлемость для пациентов. Используемые АФС и ВВ не имеют неприятного запаха. Органические растворители не будут использоваться при разработке ЛП
	Размер	Оптимальный размер (для проглатывания)	Нет	Для легкости проглатывания, а также для приемлемости пациентами и удобства соблюдения режима лечения, размер ЛП должен быть оптимальным (диаметр таблетки не должен превышать 13 мм, высота не должна превышать 8 мм)
	Истираемость	Не более 1,0%	Нет	Истираемость демонстрирует склонность таблеток разрушению при механическом ударе или истираемости. Требование не более 1,0% предъявлено к таблеткам для предотвращения потери массы таблеток вследствие эрозии и ухудшения внешнего вида
Идентификация		Применимо для цитиколина и мемантина гидрохлорид	Да*	Идентификация имеет прямое влияние на безопасность и эффективность. Данный КПК обязательно будет контролироваться при выпуске ЛП. Состав и параметры процесса не влияют на подлинность. Поэтому данный критический показатель качества не будет обсуждаться при разработке ЛП
Количественное определение		95-105 % от заявленного количества цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида	Да	Изменение показателя «Количественного определение» будет влиять на безопасность и эффективность. Параметры процесса могут влиять на количественное определение. Таким образом, «Количественное определение» принимается, как КПК, и будет изучаться в процессе разработки состава и технологии производства

Продолжение Таблицы 11

Однородность дозирования	В соответствии с государственной фармакопеей РФ. $AV \leq L1$, $L1=15\%$	Да	Изменчивость показателя «Однородность дозирования» будет влиять на безопасность и эффективность. Состав и параметры процесса могут влиять на однородность дозирования. Таким образом, «Однородность дозирования» принимается, как КПК и будет изучаться в процессе разработки состава и технологии производства.
Растворение	Не менее 85% цитиколина мононатриевой соли ($C_{14}H_{25}N_4NaO_{11}P_2$) через 12 ч Не менее 80% мемантина гидрохлорида ($C_{12}H_{22}ClN$) через 45 мин	Да	Несоблюдение требований спецификации может влиять на биодоступность. Состав препарата и параметры процесса могут влиять на профиль растворения. «Растворение» принимается, как КПК, и будет изучаться при разработке состава и технологии производства
Примеси	Согласно спецификации	Да	Продукты деградации могут влиять на безопасность и должны контролироваться на основании нормативной документации/требований ICH или характеристики препарата сравнения для ограничения воздействия на пациентов. Состав и параметры процесса могут влиять на деградацию продукта, соответственно, показатель «Примеси» принимается, как КПК и будет изучаться в процессе разработки состава и технологии производства.
Вода	В соответствии с государственной фармакопеей РФ. Не более 5%	Да*	Содержание воды может вызывать рост деградации АФС, микробный рост. Поэтому показатель «Содержание воды» принимается как КПК. Содержание воды будет контролироваться, и его изменение будет отражаться в отчетах по стабильности ЛП
Микробиологическая чистота	В соответствии с государственной фармакопеей РФ	Да*	Несоблюдение пределов микробиологической чистоты будет влиять на безопасность для пациентов
* 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 следует из данных таблицы 11, для ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, «Количественное определение», «Однородность дозирования», «Растворение» и «Примеси» были идентифицированы как критические показатели качества, которые могут влиять на состав и/или параметры процесса, и, следовательно, будут определяться в процессе исследования.

Показатели качества, такие как «Идентификация», «Микробиологическая чистота», не могут оказывать влияние на состав и параметры процесса. Тем не менее, эти показатели качества могут быть обозначены, как критические и являются целевыми элементами ЦПКП и обеспечиваются с помощью качественной фармацевтической системы качества и стратегии контроля [141].

3.2. Оценка совместимости фармацевтических субстанций мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли

На этапе фармацевтической разработки комбинированных препаратов, содержащих фиксированные дозы активных АФС, необходимо оценить их совместимость друг с другом. Несовместимость может стать причиной нежелательных взаимодействий между двумя АФС, ставя под вопрос безопасность, эффективность и стабильность итогового продукта, т.к. химическая несовместимость может привести к появлению новых неактивных или токсичных веществ [272, 258, 252]. В доступной литературе отсутствуют данные исследований физико-химической совместимости цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида, что обусловило необходимость проведения исследования.

Результаты исследования совместимости исследуемых субстанций представлены в таблицах А.1-А.3 Приложения А.

Как следует из данных таблицы А.1 Приложения А, визуальных изменений показателей цвета, запаха, так же, как и изменения физических свойств не отмечалось как на начальном этапе формирования модельных смесей, так и после

хранения. Отмечено изменение физических свойств смесей АФС цитиколина мононатриевой соли с мемантина гидрохлоридом, смесь слегка увлажнилась, дальнейших существенных изменений не наблюдалось.

Как следует из данных таблиц А.1-А.3 Приложения А, изменений, свидетельствующих о возможном взаимодействии и появлении продуктов реакции, в условиях эксперимента не наблюдалось, что может свидетельствовать об потенциальной совместимости АФС цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида в одной лекарственной форме. Согласно полученным данным обе субстанции стабильны в стрессовых условиях хранения +60 °С/80% и индифферентны по отношению друг к другу.

Таким образом, АФС мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли совместимы, и могут быть использованы для проведения дальнейших исследований.

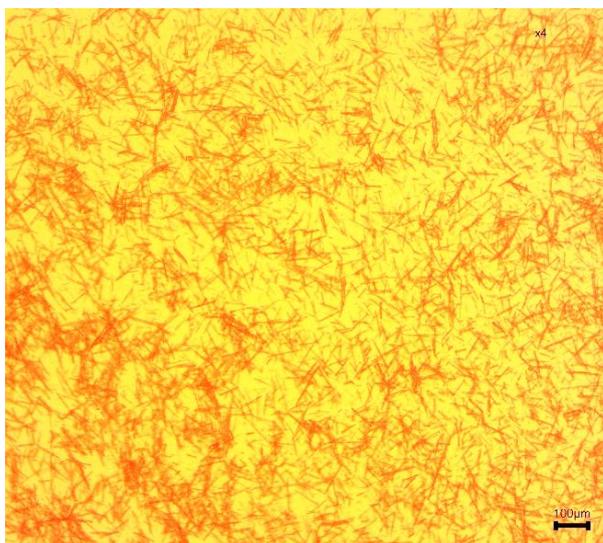
3.3. Изучение физико-химических и технологических свойств фармацевтических субстанций мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли

Для оценки возможного влияния АФС мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли на критические показатели качества, а также на технологический процесс разрабатываемой ЛФ было проведено предварительное исследование их технологических свойств, таких как форма частиц, сыпучесть, объемная (насыпная) плотность, коэффициент прессуемости, гигроскопичность, распределение частиц по размеру.

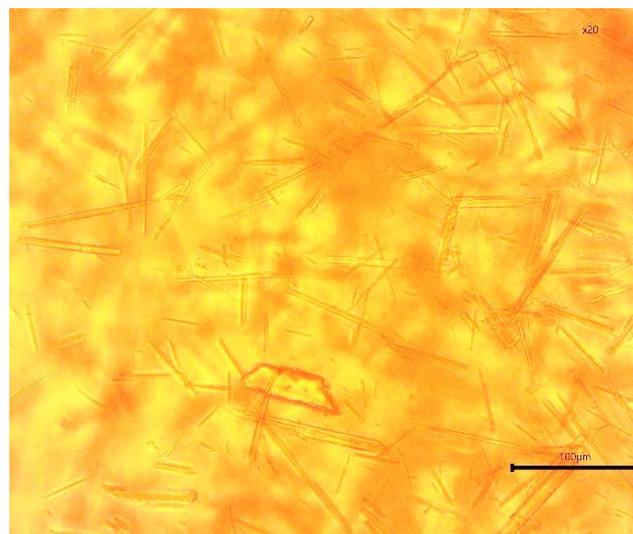
Определение формы частиц

Одним из физико-химических свойств АФС, определяющих технологию получения из них таблетированных форм, является форма частиц. Она определяет технологические характеристики АФС: насыпную массу, сыпучесть, угол откоса, прессуемость, электризуемость, что, в дальнейшем на этапе фармацевтической разработки влияет на выбор оптимального состава и технологии, и может сказываться на качестве готовой ЛФ. Так сферические кристаллы обладают лучшей сыпучестью, чем игольчатые или пластинчатые [44].

Для оценки возможных рисков и потенциального влияния формы частиц на технологические свойства субстанций, были проведены их микроскопические исследования. Результаты представлены на рисунках 4-5 соответственно.

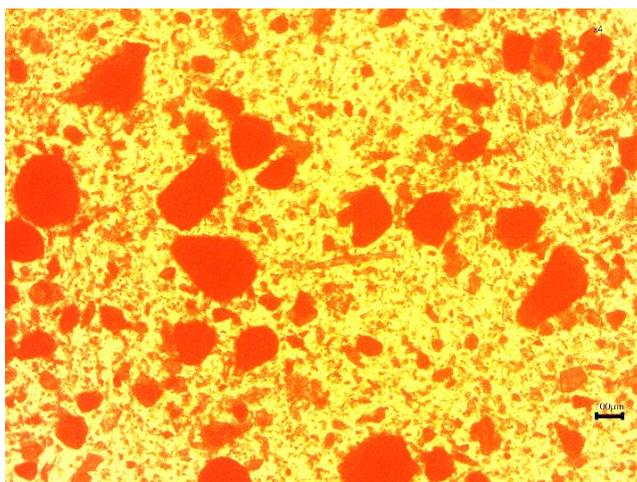


Увеличение x4

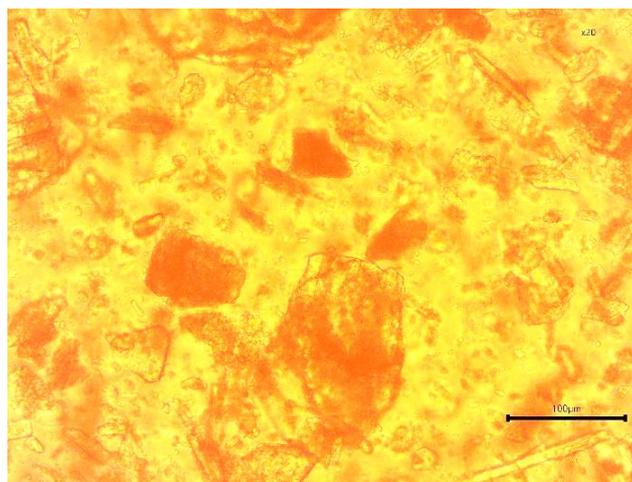


Увеличение x40

Рисунок 4 – Порошок мемантина гидрохлорида



Увеличение x4



Увеличение x40

Рисунок 5 – Порошок цитиколина моонатриевая соль

На рисунках 4, 5 видно, что частицы АФС мемантина гидрохлорида имеют резко выраженную анизодиаметрическую форму и представляют собой нитевидные структуры, склонные к спутыванию и образованию конгломератов. В соответствии с классификацией ГФ РФ, частицы субстанции представляют собой игольчатые кристаллы, прозрачные, с гладкими краями и поверхностью [148].

АФС цитиколина моонатриевой соли (рисунки 6, 7) характеризуется анизодиаметрической формой частиц, которые также имеют удлиненную форму: наблюдаются конгломераты – смесь пластинчатых и планкообразных кристаллов, полупрозрачных, с ломкими краями и поверхностью (в соответствии с ГФ РФ).

Анизодиаметрическая форма частиц анализируемых АФС указывает на их возможную плохую сыпучесть, что будет создавать сложности при дозировании в процессе таблетирования [148].

Распределение частиц по размеру

Далее было проведено изучение распределения частиц по размеру. Результаты представлены на рисунках 6,7.

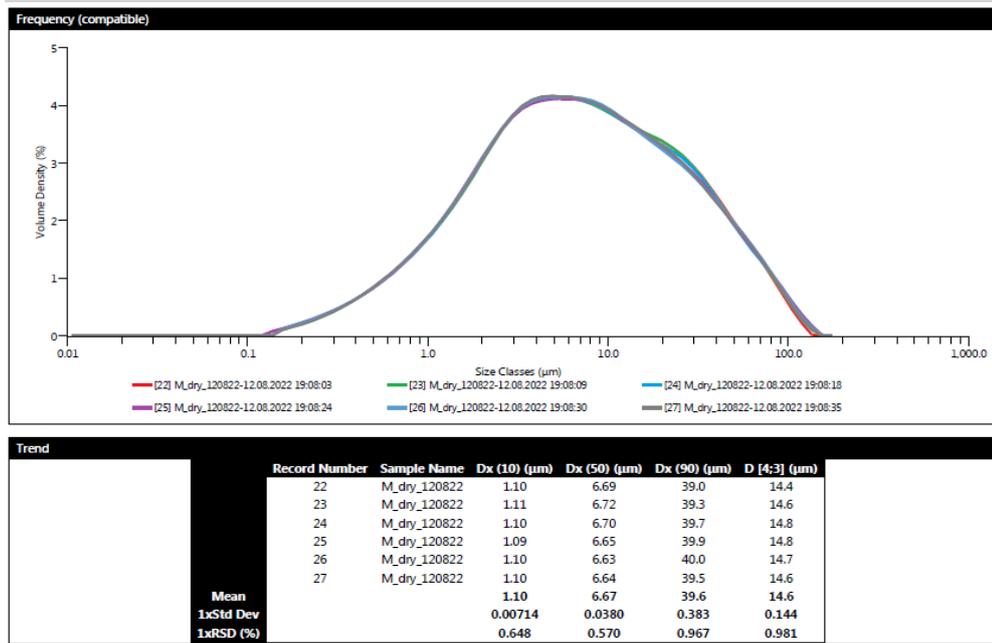


Рисунок 6 – Распределение частиц по размеру субстанции мемантина гидрохлорида

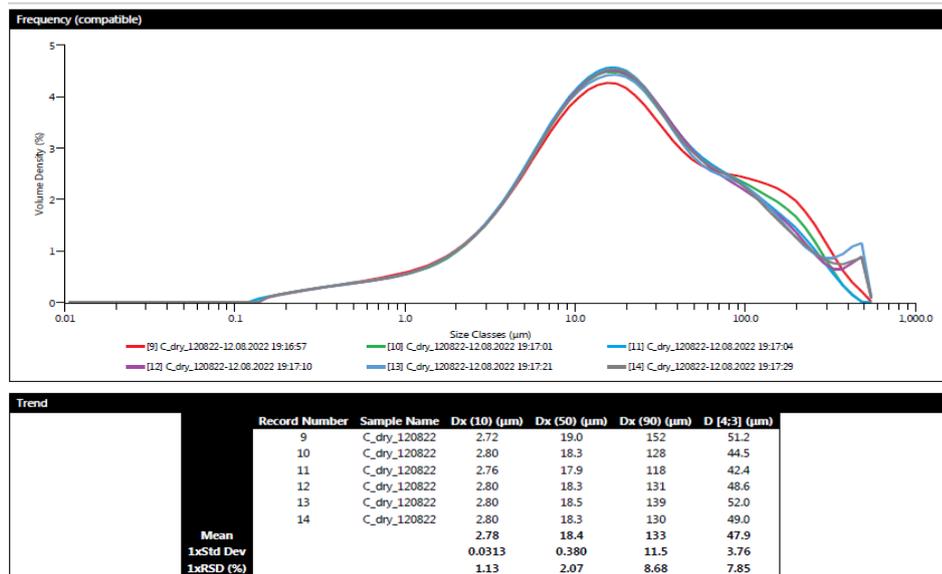


Рисунок 7 – Распределение частиц по размеру субстанции цитоколина моносодиевой соли

Как следует из данных рисунков, установлен приемлемый размер частиц для АФС мемантина гидрохлорида Dx (90) не более 50 мкм, предпочтительный – Dx

(90) не более 40 мкм, для АФС цитиколина мононатриевой соли Dх (90) не более 150 мкм, предпочтительный – Dх (90) не более 140 мкм.

Изучение технологических свойств

Далее для оценки степени сыпучести порошка проводили технологические испытания по показателям сыпучесть, угол естественного откоса, насыпной объем [109]. На первом этапе проводили определение сыпучести последовательно для трех образцов каждой АФС. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты определения сыпучести фармацевтических субстанций мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли

Масса образца, г	Диаметр сопла, мм	Сыпучесть, г/с	
		Мемантина гидрохлорид	Цитиколина мононатриевая соль
40	10	0	0
40	15	0	0
40	25	0	0

Как следует из данных таблицы 12, АФС мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли не высыпались из воронки, что может быть обусловлено адгезией и механическим зацеплением частиц как между собой, так и к стенкам бункера. В связи с этим определение угла естественного откоса также не представлялось возможным.

В качестве критерия, характеризующего степень сыпучести порошкообразных веществ, в ГФ XV предлагается определять насыпной объем и ряд связанных с ним параметров, таких как способность порошка к уплотнению, насыпная плотность и коэффициент прессуемости [109]. Определяемое таким образом значение насыпной плотности зависит от гранулометрического состава порошка, его влажности, плотности укладки частиц в слое и ряда других

показателей и позволяет предварительно планировать объем матричного канала и выбор ВВ для таблетирования [179].

Коэффициент прессуемости также косвенно зависит от размера и формы частиц порошка, площади поверхности и способности частиц к когезии [169]. Кроме того, величины коэффициента прессуемости и так называемого показателя (отношения, коэффициента, индекса) Хауснера позволяют оценить сыпучесть и сжимаемость порошков [52, 170, 179]. Поэтому следующим этапом исследования явилось определение насыпной плотности, коэффициента прессуемости и показателя Хауснера для характеристики сыпучести исследуемых АФС. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Определение насыпной плотности и связанных параметров фармацевтических субстанций мемантина гидрохлорида и цитиколина моноватриевой соли

Наименование	Масса образца, г	Объем до уплотнения, мл	Объем после уплотнения, мл	Объемная плотность		Коэффициент прессуемости, %	Показатель Хауснера	Характер сыпучести
				до уплотнения, г/мл	после уплотнения, г/мл			
Мемантина гидрохлорид	15,2	85	42	0,179	0,362	50,6	2,02	Очень, очень плохая
Цитиколина моноватриевая соль	25	79	47	0,316	0,532	40,5	1,68	Очень, очень плохая

Из данных, представленных в таблице 13, следует, что АФС мемантина гидрохлорид и цитиколина моноватриевая соль обладают неудовлетворительными технологическими свойствами, что в дальнейшем будет затруднять процессы заполнения матриц и дозирования АФС при таблетировании. Для компенсации указанных недостатков рекомендуется применять влажное гранулирование либо использовать в составе таблетлируемой массы ВВ, обладающие высокой насыпной массой и хорошей сыпучестью [134, 147].

Оценка гигроскопичности

Высокая гигроскопичность субстанции является критическим параметром, который необходимо учитывать в процессе фармацевтической разработки ЛП. Для уточнения характеристик АФС была проведена оценка гигроскопичности в соответствии с методикой, указанной в п. 2.2.1., результаты которой представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Оценка гигроскопичности мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли

№ образца	АФС/серия	Прирост массы, %	Интерпретация результата
1	Мемантина гидрохлорид	0,62	Слегка гигроскопично (негигроскопично)
2	Цитиколина натриевая соль	11,93	Гигроскопично

Как следует из данных таблицы 14, АФС мемантина гидрохлорида может быть охарактеризована как негигроскопичная, а цитиколина мононатриевой соли как гигроскопичная.

Исходя из этого, необходим выбор соответствующего состава и технологии для устранения влияния данного параметра на качество разрабатываемых таблеток. Мемантина гидрохлорид стабилен при воздействии влаги, что подтверждает принципиальную возможность использование технология нанесения АФС в составе пленочной оболочки (технология активного пленочного покрытия), в т.ч. с учетом низкой дозировки АФС и выявленных неудовлетворительных технологических свойств.

3.4. Первоначальная оценка влияния субстанций на критические показатели качества таблеток

На этапе фармацевтической разработки выявляются физико-химические и технологические свойства АФС, способные влиять на поведение лекарственного препарата и возможность его производства. В частности, исследованию подлежат растворимость, содержание воды, размер частиц, кристаллические свойства, проникающая способность. Эти свойства, как правило, взаимосвязаны и могут быть рассмотрены в совокупности [231, 259].

Исходя из этого, проведена оценка рисков влияния АФС мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли на критические показатели качества лекарственного препарата с учетом полученных данных предварительных исследований свойств субстанций и данных литературы. Результат оценки рисков влияния цитиколина мононатриевой соли на критические показатели качества представлен в таблице Б.1 Приложения Б.

Как следует из данных таблицы Б.1 Приложения Б, для субстанции цитиколина мононатриевой соли высоким риском является гигроскопичность, т.к. ее большое значение может увеличивать количество адсорбированной воды, что, в свою очередь, в процессе хранения может изменять физические свойства таблеток и, как следствие, влиять на профиль высвобождения АФС. Может наблюдаться несоответствие таблеток показателю «Прочность» и «Внешний вид». Адсорбированная вода может создать среду для ускорения протекания химических реакций, что окажет влияние на рост примесей (высокий риск). Химическая стабильность может влиять на показатель «Количественное определение» (снижение показателя и/или рост примесей) и «Примеси», поэтому требуется изучение чувствительности АФС к солнечному свету, УФ-излучению, сухому теплу, кислотному и щелочному гидролизу, действию окислителей. АФС цитиколина мононатриевая соль имеет неудовлетворительную сыпучесть (высокий риск), а также есть склонность к агломерации и комкованию, что может влиять на

«Количественное определение» (заниженное содержание АФС) и однородность дозирования.

На данном этапе предложена следующая программа управления указанными рисками:

1) *Гигроскопичность.*

Для исключения влияния гигроскопичности на показатели качества «Количественное определение», «Растворение» и «Примеси» требуется соблюдать климатические условия в помещениях при производстве лекарственного препарата (температура 19-24 °С, влажность 40-60%). Согласно мастер-файлу, АФС цитиколина мононатриевая соль стабильна при соблюдении целостности первичной упаковки в заявленных производителем условиях хранения. Промежуточные полупродукты должны быть герметично упакованы и переданы на следующую технологическую стадию. Время между технологическими стадиями должно быть минимально возможным. Во время хранения готовый не расфасованный продукт должен быть герметично упакован и передан на стадию фасовки в подобранную первичную упаковку [226].

Пригодность выбранных первичных упаковок поливинилхлорид/алюминиевая фольга (ПВХ/Алю) или комбинированный полиамид/алюминиевая фольга/поливинилхлорид (ПА/Алю/ПВХ-Алю) будет подтверждена в ходе изучения стабильности [192].

2) *Химическая стабильность.*

Для минимизации влияния параметра «Химическая стабильность» на показатели «Количественное определение» и «Примеси» требуется проведение стресс-испытаний.

3) *Сыпучесть.*

Для минимизации влияния сыпучести на критические показатели качества «Количественное определение» и «Однородность дозирования» требуется разработка технологии приготовления смеси для таблетирования с помощью подходящих ВВ и их концентраций в составе ЛФ.

В таблице Б. 2 Приложения Б представлена оценка рисков влияния АФС мемантина гидрохлорид на критические показатели планируемой ЛФ «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Как следует из данных таблицы Б.2 Приложения Б, для мемантина гидрохлорида параметр «Химическая стабильность» относится к высоким рискам по показателю «Примеси», что обуславливает необходимость изучения АФС в условиях стрессовых испытаний.

Параметр размер частиц (средний риск) может влиять на распределение мемантина гидрохлорида, как следствие, на показатели «Количественное определение» и «Однородность дозирования». Для минимизации влияния параметра «Размер частиц» на эти показатели необходимо подобрать размер частиц АФС и технологические параметры для соответствия требованиям спецификации.

Для субстанций цитиколина мононатриевая соль рассмотренными параметрами, указанными в таблицах (например, состояние твердой формы, размер частиц, содержание влаги, растворимость), и мемантина гидрохлорида (состояние твердой формы, гигроскопичность, содержание влаги, сыпучесть, растворимость), характеризующимися низкими приемлемыми рисками в процессе разработки можно пренебречь.

Для АФС мемантина гидрохлорида была предложена следующая программа управления указанными рисками:

1) *Химическая стабильность.*

Для минимизации влияния параметра «Химическая стабильность» на показатель «Примеси» требуется проведение стресс-испытаний.

2) *Размер частиц.*

В процессе разработки необходимо проводить контроль технологических параметров процесса, технологических свойств ЛФ, содержания и однородности мемантина гидрохлорида.

3.5. Оценка действия стрессовых факторов на фармацевтические субстанции мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли

Факторы окружающей среды, такие как температура, pH и влажность твердых веществ, относительная влажность окружающей среды, наличие катализаторов, света, кислорода и т.д. инициируют реакции превращения лекарственных веществ. Для оценки влияния параметра химическая стабильность на потенциальное качество готового продукта и дальнейшей минимизации рисков была проведена экспериментальная оценка действия стрессовых факторов на АФС мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли [184, 259, 260, 268].

Для обеих АФС в ходе стресс-испытаний проводилось исследование профиля продуктов деградации. Изучены возможные пути разложения мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли под действием света, повышенной температуры, в ходе кислотного и щелочного гидролиза и под действием окислителей (пункт 2.2.2.). Результаты стрессовых испытаний цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида представлены в таблицах 15-16.

Таблица 15 – Результаты стрессовых испытаний цитиколина мононатриевой соли

Относительное время удерживания примеси RRT	Содержание примеси, %					
	Условия теста					
	АФС без воздействия	Кислотный гидролиз	Щелочной гидролиз	Перекисное окисление	УФ-излучение	Термическое разложение
Примесь с RRT~0,54	–	–	–	1,42	–	–
Примесь с RRT~0,67	–	0,03	–	–	–	–
Примесь с RRT~0,80	–	–	2,38	0,86	–	–
Примесь Е (RRT~1,28)	0,01	0,13	36,43	0,06	0,01	0,02

Продолжение Таблицы 15

Примесь с RRT~1,50	–	–	0,04	–	–	–
Примесь D (RRT~1,95)	0,02	50,14	1,30	0,02	0,02	0,02
Примесь с RRT~2,26	–	–	0,03	0,15	–	–
Примесь с RRT~2,46	–	0,14	0,76	–	–	–
Примесь с RRT~2,74	–	0,04	–	–	–	–
Примесь с RRT~3,39	–	–	–	0,07	–	–
Примесь с RRT~3,70	–	0,09	–	–	–	–
Сумма	0,03	50,55	40,87	2,58	0,03	0,03

По данным стресс-испытаний субстанции, представленным в таблице 15, очевидно, что:

- термическое воздействие и УФ-воздействие на АФС цитиколина натрия существенного влияния не оказывает,
- при перекисном окислении АФС наблюдается незначительный рост примеси E (0,06 %) и примесей с RRT=0,54 (1,42 %), RRT =0,80 (0,86 %), RRT =2,26 (0,15 %) и RRT =3,39 (0,07 %),
- при щелочном гидролизе АФС наблюдается значительный рост примеси E (36,43 %), примеси D (1,30 %) и примесей с RRT=0,80 (2,31 %), и RRT =2,46 (0,76 %).
- при кислотном гидролизе АФС наблюдается значительный рост примеси D (50,14 %), примеси E (0,13 %) и примеси RRT =2,46 (0,14 %).

Это согласуется с данными литературы о лабильности цитиколина в кислотных, окислительных и щелочных условиях [268].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в ходе фармацевтической разработки, в части обосновании оптимальной технологии, а

также при выборе оптимальной упаковки и обосновании сроков годности подлежат контролю такие показатели как «Примеси», «Количественное определение».

Таблица 16 – Результаты стрессовых испытаний мемантина гидрохлорида

Относительное время удерживания примеси RRT	Содержание примеси, %				
	Условия теста				
	Субстанция без воздействия	Кислотный гидролиз	Щелочной гидролиз	Переокисление	Термическое разложение
Примесь с RRT~2,04	0,08	0,08	0,08	0,90	0,08
Сумма примесей	0,08	0,08	0,08	0,90	0,08

Как следует из данных таблицы 16, по результатам проведенных стрессовых испытаний можно сделать вывод, что АФС мемантина гидрохлорида устойчива к воздействию стрессовых факторов.

3.6. Выбор оптимальной технологии и состава комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин

Все ВВ были использованы в диапазоне концентраций, рекомендованных в соответствующей литературе. Выбор ВВ проведен на основании анализа АФС и анализа рекомендаций компаний производителей по применению ВВ [206, 235, 256, 274, 275, 276]. Марки и производители сырья выбирались на основании предыдущего опыта разработки ЛП и знаний о ВВ, используемых при производстве таблеток методом прямого прессования и влажной грануляции. Также выбор ВВ обосновывался, исходя из ЛФ (таблетки), дозировок, физико-химических свойств, способа и места высвобождения АФС. Качество выбираемых ВВ соответствует фармакопейным стандартам. Количественное содержание ВВ подбиралось в ходе разработки лекарственного препарата с учетом поставленных технологических задач [226, 239].

При разработке ядра таблетки, содержащего цитиколина мононатриевую соль, был использован алгоритм, представленный на рисунке 8.

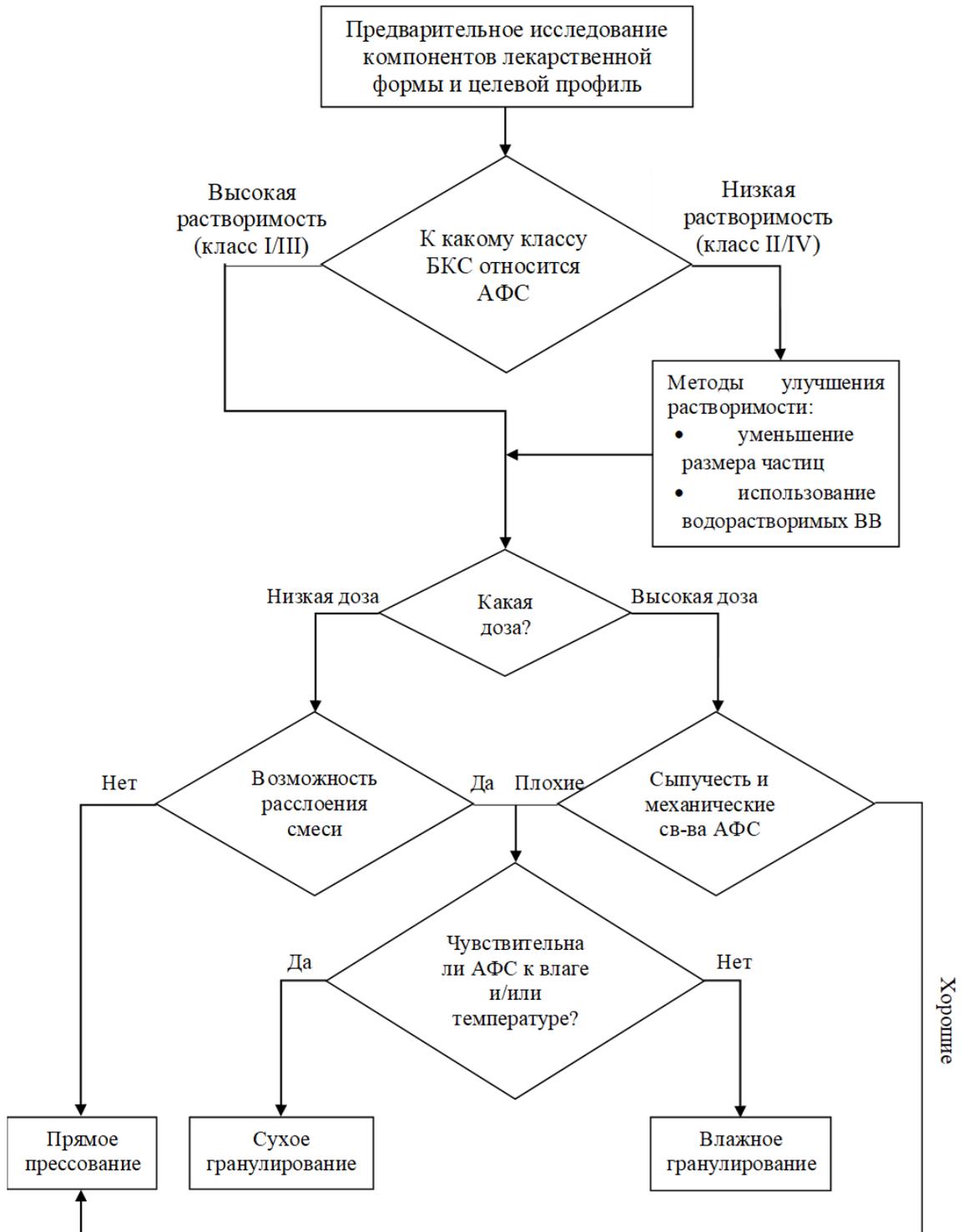


Рисунок 8 – Алгоритм решений по выбору оптимальной технологии

3.6.1. Первоначальная оценка риска для вспомогательных веществ

С учетом данных литературы [208, 239, 240, 256], дана оценка рисков влияния ВВ на критические параметры качества разрабатываемых таблеток, представленная в таблице Б.3 Приложения Б.

Как следует из данных таблицы Б.3 Приложения Б, риск влияния всех ВВ на показатель качества «Примеси» оценен как высокий. Требуется исследование совместимости ВВ с АФС.

Как следует из данных таблицы Б.3, гипромеллоза, поливиниловый спирт и эудрагит RS PO могут оказывать влияние на кинетику высвобождения цитиколина мононатриевой соли из таблеток, риск высокий. Поэтому в процессе фармацевтической разработки, в частности обоснования концентрации данного ВВ, подлежит контролю показатель «Растворение».

Пленочная оболочка Opadry 03F180011 является носителем для АФС в процессе нанесения оболочки и будет оказывать влияние на однородность дозирования мемантина гидрохлорида посредством распределения оболочки по поверхности таблеток. Риск характеризуется как высокий. В процессе фармацевтической разработки подлежит контролю обоснование концентрации носителя и режим нанесения оболочки.

Opadry 03F180011, Opadry QX и Эудрагит E PO могут оказывать влияние на высвобождение АФС посредством толщины слоя оболочки, содержащей АФС (риск средний). В процессе фармацевтической разработки подлежит контролю показатель «Растворение».

По остальным показателям риск оценен как низкий, поэтому ими можно пренебречь.

3.6.2. Разработка состава ядра таблетки, содержащего цитиколина мононатриевую соль, методом прямого прессования

На первом этапе рассмотрена возможность использования метода прямого прессования как наиболее экономичного (меньшие трудо- и энергоемкость по сравнению с технологией влажной грануляции, сокращение времени процесса, снижение количества ВВ и технологических операций, исключение воздействия влаги на нестабильные лекарственные вещества) [169, 170].

Поскольку АФС цитиколина мононатриевой соли не обладала приемлемыми технологическими свойствами (сыпучесть, прессуемость, насыпная/объемная плотность), была проверена возможность использования для получения таблеток-ядер таких ВВ, как наполнитель для прямого прессования, улучшающего технологические характеристики прессуемой смеси, позволяющего регулировать объемную плотность, придавать необходимую сыпучесть и прессуемость, а также связывающие/матричные агенты, скользящие и смазывающие.

Для увеличения сыпучести была выбрана МКЦ 102 с размером частиц 130 мкм и насыпной плотностью 0,28-0,33 г/см³, а также кальция гидрофосфат с размером частиц 200 мкм и насыпной плотностью 0,7-0,9 г/см³. Была рассмотрена возможность использования в качестве связывающих/матричных агентов ГПМЦ К100М, ГПМЦ К100М DC, насыпная плотность 0,12-0,15г/см³, размер частиц около 150 мкм. Данные типы высокомолекулярных полимеров имеют среднюю вязкость 100000 мПа·с.

Выбор концентраций ВВ осуществляли в соответствии с требованиями ГФ РФ для аэросила и магния стеарата, и рекомендациями производителей. Составы модельных смесей, содержащих разные соотношения и комбинации ВВ, представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Состав модельных таблетлируемых масс цитиколина мононатриевой соли для метода прямого прессования (мг в таблетке)

Наименование компонента	Функциональное назначение	Модельные смеси			
		C1	C2	C3	C4
Цитиколина мононатриевая соль, мг	АФС	522,5	522,5	522,5	522,5
МКЦ 102, мг	Наполнитель	32,5	65,0	65,0	65,0
ГПМЦ К100М, мг	Связывающее/ Матричный агент	180,0	180,0	-	-
ГПМЦ К100М DC, мг	Связывающее/ Матричный агент	-	-	180,0	180,0
Кальция гидрофосфат, мг	Наполнитель	-	-	-	17,5
Аэросил, мг	Скользкое	7,5	7,5	7,5	7,5
Магния стеарат, мг	Смазывающее	7,5	7,5	7,5	7,5
Масса ядра таблетки, мг		750,0	782,5	782,5	800,0

Приготовление модельных смесей осуществляли в соответствии с технологией, представленной в пункте 2.2.3. Результаты исследования технологических характеристик модельных смесей цитиколина мононатриевой соли для прямого прессования представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Технологические параметры таблетлируемых масс цитиколина мононатриевой соли, предназначенных для прямого прессования

Показатели	Модельные смеси			
	C1	C2	C3	C4
Сыпучесть (диаметр сопла – 15 мм), г/с	2,00	2,80	2,82	2,95
Коэффициент прессуемости, %	29,00	28,45	27,30	26,90
Угол естественного откоса, °	55,0	53,9	51,6	49,8
Показатель Хауснера	1,41	1,40	1,38	1,36
Объемная плотность до уплотнения, г/мл	0,403	0,421	0,430	0,435
Объемная плотность после уплотнения, г/мл	0,568	0,571	0,579	0,591
Характер сыпучести	плохая	плохая	плохая	плохая

Как следует из таблицы 18, состав модельной смеси C1 и C2 характеризовался плохой сыпучестью. Из-за плохой сыпучести смеси состава C1 происходило плохое дозирование в матрицу, поэтому наблюдался большой разброс по массе таблеток 570-860 мг (по ГФ РФ не более 5%). Это повлияет на показатели «Количественное определение» и «Однородность дозирования», приведет к

несоответствию нормам по спецификации, поэтому процесс таблетирования может быть охарактеризован как нестабильный и неконтролируемый. Увеличение содержания МКЦ 102 существенно не повлияло на характеристики таблетлируемой массы, смесь обладала неудовлетворительной сыпучестью и прессуемостью.

При использовании в таблетлируемой смеси ГПМЦ К100М (С3) технологические свойства не улучшились, сыпучесть характеризовалась как неудовлетворительная, таблетки не прессовались. Добавление кальция гидрофосфата (состав 4) не позволило добиться улучшения технологических показателей (таблица 19), т.к. разброс по массе таблеток был более 5%.

Таблица 19 – Технологические показатели таблеток, полученных прямым прессованием

Параметры	Модельные смеси			
	С1	С2	С3	С4
Усилие прессования, кН	25-35	25-35	25-35	25-35
Твердость ядер таблеток, Н	199-220	202-213	212-230	219-235
Истираемость, %	0,7	0,48	0,25	0,2
Высота, мм	8,31	8,19	7,95	7,78
Форма/размеры таблетки, мм	круглые/12 мм	круглые/12 мм	круглые/12 мм	круглые/12 мм

Так следует из данных таблицы 19, истираемость таблеток находилась в диапазоне 0,2 для модельной смеси С4 до 0,7 модельной смеси С1. Твердость ядер находилась в интервале 199-220 (С1) до 219-235 (С4). Высота таблеток всех модельных составов была не оптимальна.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование технологии прямого прессования затруднено из-за плохих показателей сыпучести модельных смесей цитиколина мононатриевой соли.

3.6.3. Разработка состава ядра таблетки, содержащего цитиколина мононатриевую соль, методом сухой грануляции (компактирования)

Далее рассмотрена возможность использования метода сухой грануляции, при котором порошкообразный материал подвергается уплотнению с получением гранулята (компактирование). Например, приготовление смеси для таблетирования компактированием, при котором происходит уплотнение сухого порошка, придание ему формы гранул под силами давления с помощью подходящих ВВ позволяет получить структурированные калиброванные частицы (гранулы) и минимизировать влияние сыпучести на КПК «Количественное определение» и «Однородность дозирования». Преимуществом сухой грануляции перед влажной является отсутствие выраженного влияния влаги в процессе получения гранулята на стабильность и/или физико-химические характеристики ЛВ [169].

При компактировании в массу вводят сухие склеивающие вещества, обеспечивающих под давлением сцепление частиц как гидрофильных, так и гидрофобных веществ. Были изучены модельные смеси, содержащие МКЦ 102 в качестве наполнителя, в качестве связывающих/матричных агентов – ГПМЦ К100М, ГПМЦ К100М DC, Коповидон VA 64 в качестве связывающего вещества в различных соотношениях (таблица 20).

Таблица 20 – Составы модельных смесей ядер цитиколина мононатриевой соли для получения таблеток методом сухой грануляции (мг в таблетке)

Наименование компонента	Функциональное назначение	Модельные смеси			
		C1	C2	C3	C4
Цитиколина мононатриевая соль	АФС	522,5	522,5	522,5	522,5
МКЦ 102	Наполнитель	32,5	65,0	65,0	65,0
ГПМЦ К100М	Связывающее/ Матричный агент	180,0	180,0	-	-
ГПМЦ К100М DC	Связывающее/ Матричный агент	-	-	180,0	180,0
Коповидон VA 64	Связующее	-	-	-	17,5
Аэросил	Скользящее	7,5	7,5	7,5	7,5
Магния стеарат	Смазывающее	7,5	7,5	7,5	7,5
Масса ядра таблетки, мг		750,0	782,5	782,5	800,0

Приготовление модельных смесей осуществляли в соответствии с технологией, представленной в пункте 2.2.3.

Результаты исследования технологических характеристик модельных смесей таблетлируемых масс цитиколина мононатриевой соли, полученных сухой грануляцией, и модельных образцов таблеток представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Технологические параметры таблетлируемых масс цитиколина мононатриевой соли, полученных сухой грануляцией

Показатели	Модельные смеси			
	C1	C2	C3	C4
Сыпучесть (диаметр сопла – 15 мм), г/с	4,90	6,22	7,31	7,48
Коэффициент прессуемости, %	26,20	22,50	22,00	22,15
Угол естественного откоса, °	50	45	44	42
Показатель Хауснера	1,37	1,31	1,32	1,29
Объемная плотность до уплотнения, г/мл	0,353	0,403	0,458	0,470
Объемная плотность после уплотнения, г/мл	0,489	0,627	0,672	0,593
Характер сыпучести	плохая	проходимая	проходимая	проходимая

Как следует из таблицы 21, модельные смеси гранулятов (C2-C4), полученных компактированием, обладали проходимой сыпучестью, объемной плотностью до и после уплотнения. Технологические характеристики таблеток представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Технологические характеристики таблеток цитиколина мононатриевой соли, полученных с использованием сухой грануляции

Параметры	Модельные смеси			
	C1	C2	C3	C4
Усилие прессования, кН	35-40	35-40	35-40	35-40
Сила выталкивания, Н	80	70	75	79
Прочность, Н	90	120	125	130
Истираемость, %	0,5	0,5	0,4	0,35
Высота, мм	6,35	6,29	6,2	6,21
Форма/размеры таблетки, мм	круглые/ 12 мм	круглые/12 мм	круглые/12 мм	круглые/12 мм

Как следует из данных таблицы 22, при таблетировании выявлялась низкая твердость таблеток, обусловленная, по всей, вероятности, отсутствием достаточной связи между частицами, несмотря на использование в модельной смеси С4 дополнительно компонента Коповидон VA 64, улучшающего свойства связи между частицами. При этом масса таблеток не позволяет дополнительно включить в состав связывающий компонент. Также при увеличении прочности таблеток наблюдается отслоение верхней части таблетки (кэппинг). При использовании технологии прямого прессования частицы не укрупнены и наличие пор между ними минимально, поэтому есть прочность, но нет сыпучести. При сухой грануляции сыпучесть заметно улучшается, но из-за наличия пор во время прессования и отсутствия связи между частицами нет прочности [196, 197, 234].

Таким образом, использование метода сухой грануляции для получения таблеток-ядер цитиколина мононатриевой соли не позволило получить таблетки с удовлетворительными технологическими свойствами. Поэтому дальнейшие исследования были посвящены выбору оптимальной технологии влажной грануляции.

3.6.4. Разработка состава ядра таблетки, содержащего цитиколина мононатриевую соль, методом влажной грануляции в условиях псевдооживленного слоя

Влажной грануляции подвергают порошки, имеющие плохую сыпучесть и недостаточную способность к сцеплению между частицами добавлением связующих растворов, улучшающих сцепление между частицами. Грануляция, или протирание влажной массы, производится с целью уплотнения порошка и получения равномерных гранул, обладающих хорошей сыпучестью.

На первом этапе была изучена возможность использования метода влажной грануляции в условиях псевдооживленного слоя, характеризующегося кратковременным взаимодействием АФС с жидкостью и нагретым воздухом, что

благоприятно для нестабильных АФС и возможностью получать более мягкие и пористые агломераты с оптимальным фракционным составом, чем, например, при получении гранул влажной грануляцией продавливанием [170, 256].

В состав модельной смеси включали в качестве наполнителя МКЦ 101, характеризующуюся меньшим диаметром частиц 65 мкм, объемная плотность 0,26-0,31 г/мл, что предпочтительно для проведения влажной грануляции, МКЦ 102, лактозы моногидрат марки 200, а также ГПМЦ К100М в качестве связывающего/матричного агента, скользящие и смазывающие (тальк, аэросил, магния стеарат). Грануляция проводилась водой очищенной, т.к. введение связующего компонента потенциально может увеличить массу таблетки, а, следовательно, и высоту, что может затруднить проглатывание.

Несмотря на то, что субстанция цитиколина мононатриевой соли гигроскопична, используется технология влажной грануляции, в ходе которой происходит умеренное укрупнение частиц и впоследствии вода удаляется (в процессе сушки гранулята). Контроль остаточной влажности в грануляте, смеси для таблетирования, ядрах таблеток, а также контроль климатических условий помещений в ходе производственного процесса, герметичности упаковочных материалов и емкостей для хранения продукции позволяют получить стабильный продукт с заявленным качеством. Спиртовая грануляция усложняет процесс и удорожает продукт, так как необходимы особые условия при работе с органическими растворителями и взрывозащищенное исполнение единиц оборудования, участвующих в процессе [256].

Влажной грануляцией были получены модельные смеси, составы которых представлены в таблице 23. Приготовление модельных смесей осуществляли в соответствии с технологией, указанной в пункте 2.2.3.

Таблица 23 – Составы модельных смесей таблетлируемых масс цитиколина мононатриевой соли для получения ядер методом влажной грануляции (мг в таблетке)

Наименование компонента	Функциональное назначение	Модельные смеси			
		C1	C2	C3	C4
Цитиколина мононатриевая соль	АФС	522,5	522,5	522,5	522,5
МКЦ 101	Наполнитель	32,5	-	-	-
МКЦ 102	Наполнитель	-	32,5	32,5	32,5
ГПМЦ К100М	Связывающее/ Матричный агент	180,0	180,0	180,0	180,0
Аэросил	Скользящее	7,5	7,5	7,5	7,5
Магния стеарат	Смазывающее	7,5	7,5	7,5	7,5
Тальк	Скользящее	-	-	7,5	7,5
Лактоза моногидрат 200М	Наполнитель	-	-	-	22,5
Масса ядра таблетки, мг		750,0	750,0	755,5	780,0

В процессе получения смесей для таблетирования выявлено, что при осуществлении процесса грануляции наблюдалось налипание смеси к стенкам чаши. Это требовало дополнительного включения в состав скользящих веществ. Однако добавление дополнительных ВВ недопустимо в виду большой массы таблетки. Таким образом, грануляция в условиях псевдоожиженного слоя не позволяла получить гранулят с приемлемыми свойствами, т.к. процесс неконтролируемый и нетехнологичный.

3.6.5. Разработка ядра таблетки, содержащего цитиколина мононатриевую соль, методом влажной грануляции в миксере-грануляторе с высоким усилием сдвига

Влажная грануляция с высоким усилием сдвига является эффективной и воспроизводимой технологией, сочетая короткое время обработки со способностью производить плотные, однородные гранулы, обеспечивая производство оптимизированной массы для таблетирования. Для смесителей-грануляторов с высоким усилием сдвига характерно значительное уплотнение

гранулируемой массы, обеспечивающее более плотный контакт между смоченными связующим раствором частицами, поэтому необходимости в дополнительных связывающих, скользящих, смазывающих веществах нет. Гранулят в сравнении с псевдооживленным слоем имеет более высокую плотность и относительно низкую пористость, позволяя получать более однородные смеси с улучшенными показателями текучести, прессуемости [268].

Были приготовлены модельные смеси (пункт 2.2.3.), содержащие наполнители различной модификации, отличающиеся размером частиц – МКЦ 101 и МКЦ 102. В качестве связывающего/матричного агента в состав смесей включали ГПМЦ К100М и Eudragit RSPO, поливиниловый спирт 80 Мерк. ГПМЦ К100М, поливиниловый спирт вводили в состав смеси интрагранулярно и в качестве связующего вещества (составы С1, С2, С4-С6). Для уменьшения высоты таблетки был рассмотрен вариант формы облонг (модельный образец С4) на базе модельной смеси С1 (таблица 24).

Таблица 24 – Модельные составы ядра таблетки, полученные методом влажной грануляции в миксере-грануляторе с высоким усилием сдвига (мг в таблетке)

Наименование компонента	Функциональное назначение	Модельные смеси					
		С1	С2	С3	С4	С5	С6
Интрагранулярно							
Цитиколина мононатриевая соль	АФС	522,50	522,50	522,50	522,50	522,5	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	-
Parteck® 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

Как следует из данных таблицы 26, максимальная высота 6,70 мм отмечалась у модельного образца С3, содержащего в качестве связующего/матричного агента Eudragit RSPO, наименьшая – 5,64 мм, у образца С5. Изменение формы таблетки с круглой (образец С1) на облонг (образец С4) также позволило уменьшить высоту таблетки с 5,90 мм до 5,68 мм.

Анализ характеристик модельных образцов гранулятов и полученных таблеток выявил, что, несмотря на приемлемые характеристики гранулята, при использовании ГМПЦ в качестве связующего агента в высоких концентрациях снижалась прочность таблеток. Это может быть связано с тенденцией к образованию ГПМЦ крупных гранул, обусловленной ее выраженной набухающей и связующей способностью, т.к. при смачивании происходит гелеобразование. В целом, оптимальными характеристиками прочности и высоты обладали составы С1, С4, С5, С6.

Результаты высвобождения цитиколина мононатриевой соли из экспериментальных составов таблеток С1, С2, С3, С4, С5, С6 представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Высвобождение цитиколина мононатриевой соли из экспериментальных составов

Время, ч	Высвобождение цитиколина из модельных смесей (% от заявленного)					
	С1	С2	С3	С4	С5	С6
1	25,1	26,1	67,2	25,9	23,4	57,1
2	38,1	39,2	100,4	39,0	37,6	83,4
3	48,7	49,3	-	47,7	45,7	93,2
6	71,0	69,9	-	71,6	69,0	96,6
9	84,6	83,0	-	84,7	82,0	-
12	91,2	92,0	-	90,2	93,0	-

Как следует из данных таблицы 27, высвобождение для состава 3 наблюдалось за 2 часа, для состава 6 максимальное высвобождение наблюдалось за 6 часов, что демонстрировало их несоответствие целевому профилю.

Профили растворения цитиколина мононатриевой соли из экспериментальных составов представлены на рисунке 9.

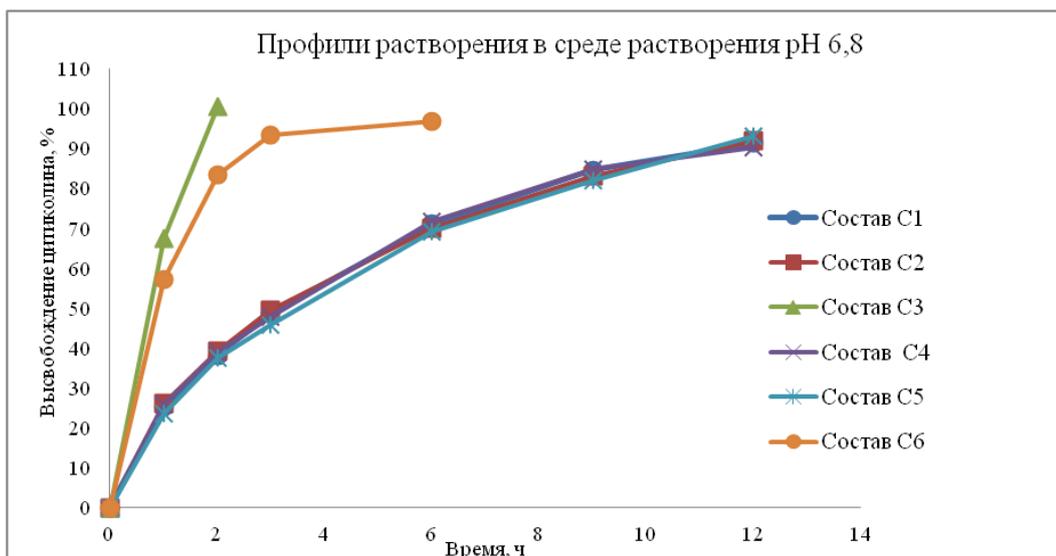


Рисунок 9 – Профили растворения цитиколина мононатриевой соли из экспериментальных составов C1, C2, C3, C4, C5, C6

Как следует из данных таблицы 27 и на рисунка 9, экспериментальные составы C3 и C6 не соответствовали целевому профилю растворения цитиколина мононатриевой соли из ЛФ и были исключены из исследований [142].

3.6.6. Разработка оболочки таблетки, содержащей мемантина гидрохлорид с немедленным высвобождением

Для дальнейших исследований по выбору оптимального состава и технологии оболочки составы таблеток-ядер отбирали по технологическим свойствам и профилю высвобождения из модельных образцов C1, C4, C5. Были приготовлены модельные образцы таблеток-ядер на основе составов C1, C4 для выявления влияния формы таблеток на качество нанесения пленочного покрытия с мемантина гидрохлоридом, а также состав C5, отличающийся меньшим количеством носителя для сокращения времени нанесения и достижения однородности распределения АФС. В качестве оболочки-носителя АФС мемантина гидрохлорида использована пленочная оболочка Opadry 03F180011. Составы модельных образцов таблеток представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Составы модельных образцов для выбора таблеточной оболочки, содержащей мемантина гидрохлорид (мг в таблетке)

Наименование компонента	Функциональное назначение	Модельные смеси		
		C1	C4	C5
Цитиколина мононатриевая соль	АФС	522,5	522,5	522,5
Интрагранулярно				
МКЦ 101	Наполнитель	32,5	32,5	30,5
МКЦ 102	Наполнитель	-	-	-
ГПМЦ К100М	Связывающее/Матричный агент	30,0	30,0	28,0
Экстрагранулярно				
ГПМЦ К100М	Матричный агент	150,0	150,0	105,0
Аэросил	Скользющее	7,5	7,5	7,0
Магния стеарат	Смазывающее	7,5	7,5	7,0
Масса ядра таблетки, мг		750,0	750,0	700,0
Мемантина гидрохлорид	АФС	10,0	10,0	10,0
Opadry 03F180011	Пленочная оболочка	75,0	75,0	40,0
Масса таблетки п/о		835,0	835,0	750,0

Нанесение осуществляли в соответствии с технологией, представленной в главе 2 (пункт 2.2.3.). Свойства модельных таблеток, покрытых оболочкой, представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Свойства модельных таблеток, покрытых оболочкой, содержащей мемантина гидрохлорид

Показатели	Модельные смеси		
	C1	C4	C5
Размер таблетки (длина x ширина), мм	12	19 x 8	12
Форма таблетки	круглая	облонг	круглая
Высота таблетки, мм	6,50	6,14	6,11

Как следует из данных таблицы 29, минимальная высота отмечалась у модельного состава C5.

Результаты определения показателя «Однородности дозирования» для мемантина гидрохлорида, параметра, контролируемого при нанесении оболочки для модельного состава C4, имеющего форму облонг, представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Однородность дозирования модельного состава С4

№/№	Содержание мемантина гидрохлорида в таблетке, % от заявленного
1	89,30
2	87,50
3	91,60
4	96,50
5	93,20
6	90,60
7	83,04
8	81,60
9	97,60
10	87,90
Среднее содержание мемантина гидрохлорида в таблетке, %	89,9
Число единиц препарата, n	10
Константа приемлемости для f степеней свободы (f=n-1), k	2,40
Стандартное отклонение, s	5,20
Эталонное значение дозы в % от номинального, M	98,5
Первый показатель приемлемости AV	21,09
Максимально допустимое значение AV ($AV \leq L1$, $L1=15$)	$AV \leq L1$ ($L1=15$)

Следует отметить, что в процессе нанесения оболочки на таблетки формы облонг (С4) отмечалась неравномерность распределения АФС мемантина гидрохлорида и несоответствие по показателю однородность дозирования, что делает данную форму непригодной для разрабатываемой технологии.

Состав С5 обладал оптимальными характеристиками такими как размер таблетки, форма и высота. Было проведено исследование растворения субстанции мемантина гидрохлорида, результаты которого представлены на рисунке 10.

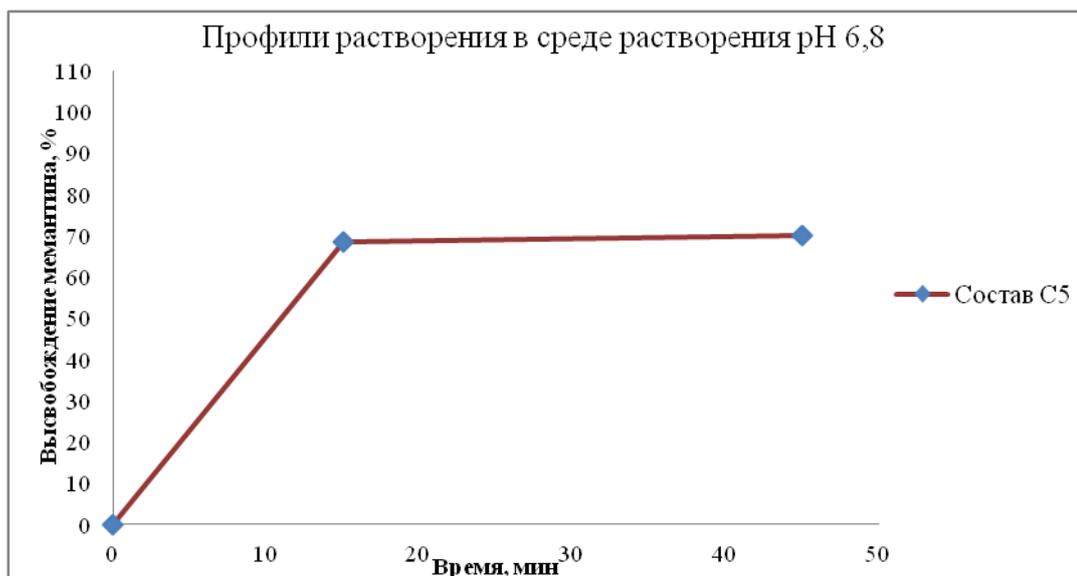


Рисунок 10 – Профиль растворения мемантина гидрохлорида из экспериментального состава С5

Как видно из рисунка 10, высвобождение мемантина гидрохлорида из модельного образца таблеток С5 через 45 мин составило 70,5% от заявленного содержания. Количественное содержание находилось на номинальном уровне – 9,92 мг/табл. Отмечалось неполное высвобождение мемантина гидрохлорида, что может быть обусловлено набуханием и гелеобразованием ГПМЦ при смачивании. При этом часть АФС мемантина гидрохлорида фиксируется гелем, то есть частицы задерживаются в слое ядра.

Для устранения влияния матричного агента ядра таблетки рассмотрена возможность введения слоя оболочки, изолирующей мемантина гидрохлорид от формирующегося гидрогеля, что позволит добиться наиболее полного высвобождения АФС до образования адгезивной поверхности ядра, а далее набухания ядра и заданного пролонгированного высвобождения цитиколина.

Были приготовлены модельные составы С7, С8, С9 (таблица 31), являющиеся модификацией состава С5 и отличающиеся используемой пленочной оболочкой-подложкой: С7 – пленочная оболочка Eudragit E PO Readymix; С8 – пленочная оболочка Opadry QX; С9 – пленочная оболочка Opadry 03F180011 в соответствии с технологией, представленной в пункте 2.2.3. Проводилась регистрация процесса нанесения оболочки.

Таблица 31 – Составы модельных образцов таблеток для выбора подложки (мг в таблетке)

Наименование компонента	Функциональное назначение	Модельные смеси		
		С7	С8	С9
Цитиколина мононатриевая соль	АФС	522,5	522,5	522,5
Интрагранулярно				
МКЦ 101	Наполнитель	30,5	30,5	30,5
МКЦ 102	Наполнитель	-	-	-
ГПМЦ К100М	Связывающее/ Матричный агент	28,0	28,0	28,0
Экстрагранулярно				
ГПМЦ К100М	Связывающее/ Матричный агент	105,0	105,0	105,0
Аэросил	Скользящее	7,0	7,0	7,0
Магния стеарат	Смазывающее	7,0	7,0	7,0
Масса ядра таблетки, мг		700,0	700,0	700,0
Мемантина гидрохлорид	АФС	10,0	10,0	10,0
Opadry 03F180011	Пленочная оболочка	40,0	40,0	40,0
Eudragit E PO Readymix (подложка)	Пленочная оболочка	20,0	-	-
Opadry QX (подложка)	Пленочная оболочка	-	20,0	-
Opadry 03F180011 (подложка)	Пленочная оболочка	-	-	10,0
Масса таблетки п/о		770,0	770,0	760,0

Результаты исследования технологических характеристик полученных модельных образцов таблеток представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Свойства модельных образцов таблеток, содержащих разные подложки

Показатели	Модельные смеси		
	С7	С8	С9
Размер таблетки (длина X ширина), мм	12	12	12
Форма таблетки	круглая	круглая	круглая
Высота таблетки, мм	6,42	6,62	6,51

Как следует из данных таблицы 32, таблетки имели одинаковый размер, характеризовались одинаковой формой, высота варьировала от 6,42 мм у состава 7 до 6,62 мм у состава 6.

Результаты высвобождения мемантина гидрохлорида из модельных образцов таблеток, содержащих разные подложки С7, С8 и С9 представлены в таблица 33.

Таблица 33 – Высвобождение мемантина гидрохлорида из модельных образцов таблеток

Время, мин	Высвобождение мемантина гидрохлорида, % от заявленного		
	С7	С8	С9
15	70,4	72,3	87,3
45	72,7	74,2	92,7

Как следует из данных таблицы 33, максимальное высвобождение – 92,7%, мемантина наблюдалось у модельного состава С9 за 45 мин.

Профили растворения мемантина гидрохлорида из экспериментальных составов представлены на рисунке 11.

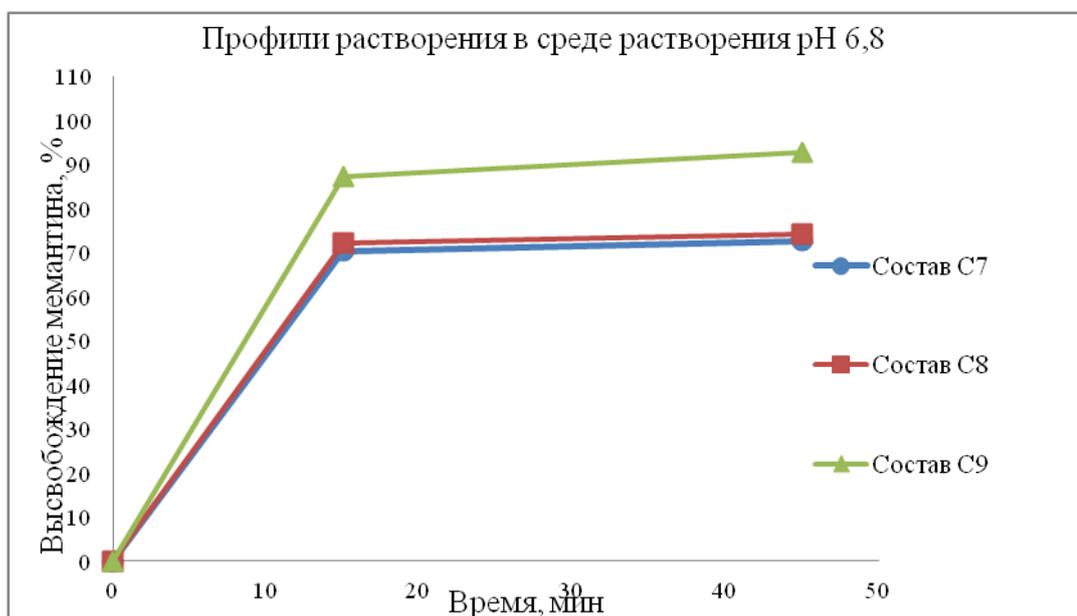


Рисунок 11 – Профили растворения мемантина гидрохлорида из экспериментальных составов С7, С8, С9

Из рисунка 11 следует, что состав С9 характеризовался оптимальным профилем высвобождения. Таким образом, максимальное высвобождение мемантина гидрохлорида обеспечивал модельный состав С9, содержащий в

качестве подложки Opadry 03F180011, в то время как составы С7 и С8 высвобождали мемантина гидрохлорид не в полной мере, что обусловлено, вероятнее всего фиксацией подложкой фармацевтической субстанции при набухании таблетки.

Был проведен контроль экспериментальных модельных составов таблеток С7, С8, С9 по показателям «Количественное определение» и «Однородность дозированных единиц». Результаты представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Количественное определение и однородность дозирования модельных составов С7, С8, С9

Показатели	Норма	Модельные смеси		
		С7	С8	С9
Количественное определение	От 9,00 до 11,00 мг, в одной таблетке	8,87	8,64	9,92
Однородность дозирования	$AV \leq L1$ ($L1=15$), %	16,55	17,84	3,46
Соответствует/не соответствует		Не соотв.	Не соотв.	Соотв.

Как следует из данных, представленных в таблице 34, модельные составы С7 и С8 имеют низкое количественное содержание мемантина гидрохлорида в обоих образцах, а также отмечена неравномерность распределения АФС мемантина гидрохлорида и, как следствие, худшая однородность дозирования. Таким образом, состав С9 выбран в качестве итогового.

3.6.7. Сравнение профилей растворения комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин, с референтным лекарственным препаратом «Акатинол мемантин®»

Для подтверждения биоэквивалентности по действующему веществу мемантин немедленного высвобождения для уменьшения количества клинических исследований в рамках биоэвивера, основанного на БКС (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках

Евразийского экономического союза), проведен тест сравнительной кинетики растворения ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, с ЛП «Акатинол Мемантин®», таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг; Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА, Германия. «Акатинол Мемантин®», по данным ГРЛС, является референтным ЛП на территории РФ [29]. Для действующего вещества цитиколин тест не проводился, т.к. сравнительная фармакокинетика изучалась с референтным ЛП «Цераксон» в ЛФ раствор, для которых *in vitro* высвобождение не применимо.

Результаты исследований высвобождения мемантина гидрохлорида из разрабатываемых таблеток в средах в различным рН, приведены в таблицах 35-40. Усредненные кривые высвобождения разрабатываемого ЛП с референтным ЛП средах в различным рН представлены на рисунках 12-14.

Таблица 35 – Результаты высвобождения мемантина гидрохлорида из ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты

№/№	Высвобождение мемантина, %		
	15 мин	30 мин	45 мин
1	87,3	95,8	96,4
2	91,1	95,5	97,3
3	87,9	95,6	97,7
4	91,2	92,3	98,1
5	96,3	93,9	98,1
6	92,2	93,6	97,9
7	95,5	96,2	96,1
8	98,1	98,6	98,8
9	97,3	97,0	97,7
10	92,5	89,4	90,9
11	95,4	95,1	96,5
12	93,2	93,3	94,2
Среднее значение	93,2	94,7	96,6
Относительное стандартное отклонение (RSD), %	3,7	2,5	2,3

Таблица 36 – Результаты высвобождения мемантина гидрохлорида из ЛП «Акатинол Мемантин®» таблетки в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты

№/№	Высвобождение мемантина, %		
	15 мин	30 мин	45 мин
1	89,1	91,8	94,4
2	87,9	90,5	92,3
3	87,9	90,6	92,7
4	91,8	92,8	96,1
5	92,3	93,4	97,1
6	92,2	93,1	97,9
7	95,4	96,2	96,5
8	97,8	98,1	98,8
9	97,3	97,4	97,5
10	92,6	90,4	91,9
11	95,1	95,0	96,5
12	93,2	93,8	94,7
Среднее значение	92,7	93,6	95,5
Относительное стандартное отклонение (RSD), %	3,6	2,8	2,4

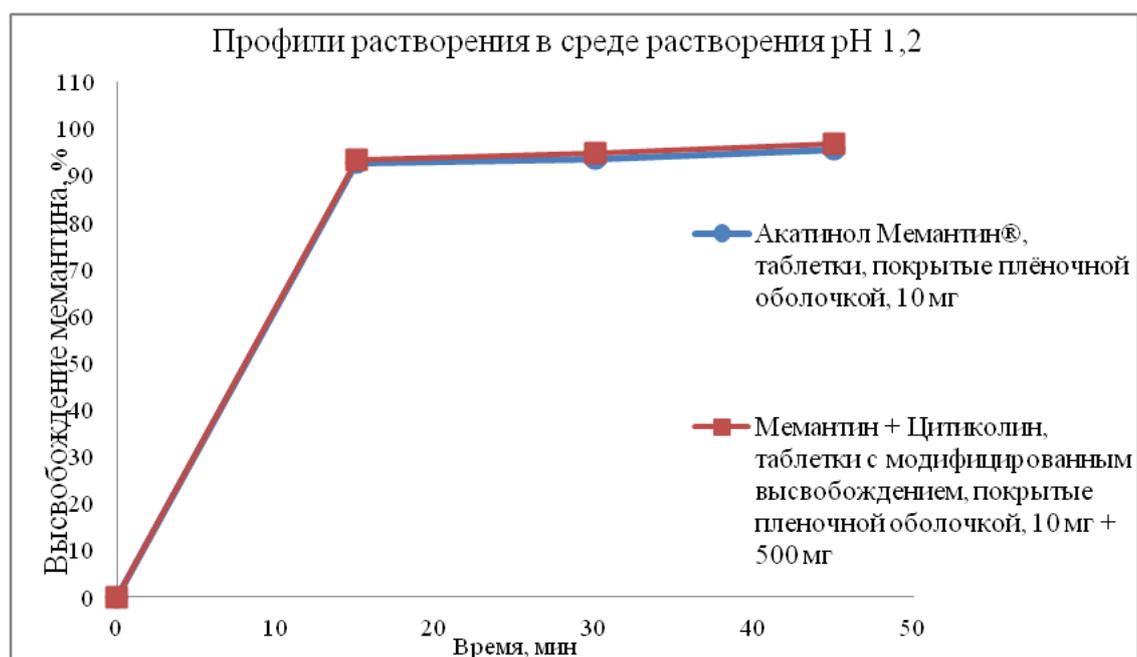


Рисунок 12 – Усредненные профили кинетики растворения ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки и «Акатинол Мемантин®» таблетки в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты

Таблица 37 – Результаты высвобождения мемантина гидрохлорида из ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки в натрий ацетатном буферном растворе рН 4,5

№/№	Высвобождение мемантина, %		
	15 мин	30 мин	45 мин
1	97,1	98,9	98,4
2	96,4	96,6	99,3
3	92,3	94,5	96,7
4	94,8	98,7	99,2
5	93,2	95,9	97,1
6	92,9	95,9	99,1
7	89,8	92,8	96,3
8	88,6	94,3	98,1
9	96,8	98,2	99,2
10	94,3	96,5	97,9
11	96,0	97,8	97,5
12	94,6	97,9	98,2
Среднее значение	93,9	96,5	98,1
Относительное стандартное отклонение (RSD), %	2,9	1,9	1,0

Таблица 38 – Результаты высвобождения мемантина из ЛП «Акатинол Мемантин®» таблетки в натрий ацетатном буферном растворе рН 4,5

№/№	Высвобождение мемантина, %		
	15 мин	30 мин	45 мин
1	94,1	94,7	96,4
2	94,0	97,4	98,3
3	98,5	99,8	100,7
4	94,5	96,9	97,1
5	97,4	98,7	99,1
6	95,2	99,0	98,9
7	95,8	98,8	99,5
8	94,1	98,1	98,4
9	97,1	99,4	99,5
10	98,0	101,1	99,9
11	97,9	97,5	98,5
12	96,8	99,1	98,7
Среднее значение	96,1	98,4	98,3
Относительное стандартное отклонение (RSD), %	1,8	1,7	1,7

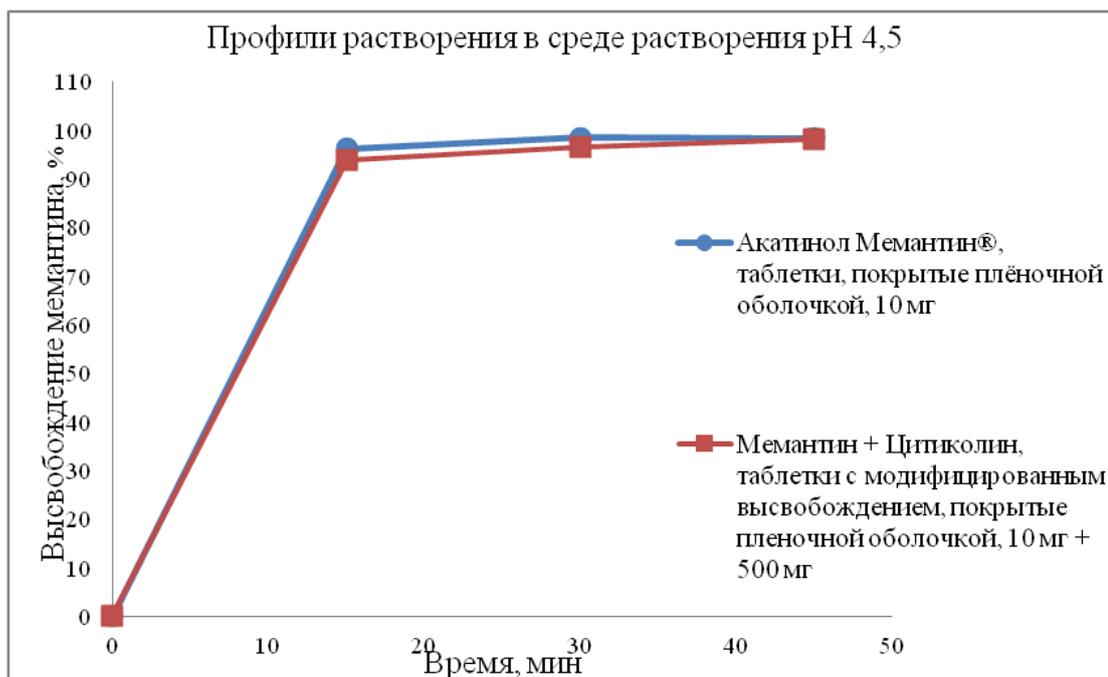


Рисунок 13 – Усредненные профили кинетики растворения ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки и ЛП «Акатинол Мемантин®» таблетки в натрий ацетатном буферном растворе pH 4,5

Таблица 39 – Результаты высвобождения мемантина гидрохлорида из ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки в фосфатном буферном растворе pH 6,8

№/№	Высвобождение мемантина, %		
	15 мин	30 мин	45 мин
1	98,0	98,8	99,3
2	99,1	98,6	101,0
3	98,5	99,5	99,9
4	91,6	96,7	96,1
5	94,9	97,9	98,0
6	93,8	96,8	99,8
7	92,1	94,7	94,5
8	92,4	94,9	95,0
9	92,2	98,2	97,9
10	96,7	97,5	98,7
11	87,8	94,1	95,1
12	89,6	90,9	93,5
Среднее значение	93,9	96,6	97,4
Относительное стандартное отклонение (RSD), %	2,9	2,6	2,5

Таблица 40 – Результаты высвобождения мемантина гидрохлорида из ЛП «Акатинол Мемантин®» таблетки в фосфатном буферном растворе pH 6,8

№/№	Высвобождение мемантина, %		
	15 мин	30 мин	45 мин
1	90,1	90,8	93,5
2	84,3	85,8	90,9
3	92,6	95,3	97,1
4	86,9	90,4	97,7
5	90,2	92,7	97,5
6	89,9	92,5	95,6
7	93,3	96,2	99,1
8	93,7	95,8	98,4
9	94,4	96,3	98,2
10	90,7	92,9	94,9
11	95,1	96,4	98,4
12	92,3	92,9	98,8
Среднее значение	91,1	93,2	96,6
Относительное стандартное отклонение (RSD), %	3,5	3,4	2,6

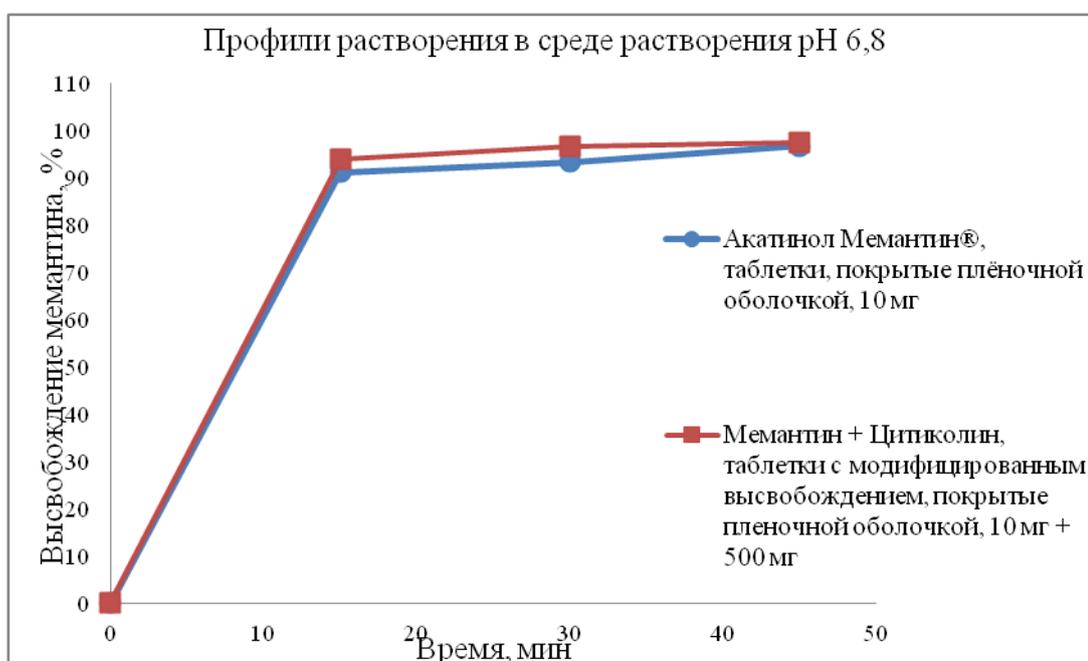


Рисунок 14 – Усредненные профили кинетики растворения ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки и ЛП «Акатинол Мемантин®» таблетки в фосфатном буферном растворе pH 6,8

Как следует из данных таблиц 35-40 и рисунков 12-14, в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты рН 1,2, натрий ацетатном буферном растворе рН 4,5 и фосфатном буферном растворе рН 6,8, полученные экспериментально профили растворения признаны эквивалентными без математической оценки: из обоих лекарственных препаратов высвободилось в среднем более 85% действующего вещества за 15 мин. Таким образом, сравнительная кинетика растворения ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 500 мг, и «Акатинол Мемантин®» таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг в средах растворения со значениями рН 1,2 (среда контроля качества), рН 4,5 и рН 6,8, моделирующих основные разделы ЖКТ, признана эквивалентной.

Полученные результаты тестов сравнительной кинетики растворения по действующему веществу мемантин исследуемого и референтного ЛП свидетельствуют о том, что они являются биоэквивалентными.

3.7. Оценка совместимости вспомогательных веществ с фармацевтическими субстанциями мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли

Совместимость между АФС и ВВ является одним из важных критериев их выбора. Несовместимость активной АФС и наполнителя в рецептуре могут приводить к изменению физических, химических, микробиологических или терапевтических свойств лекарственного средства [210, 225].

В составе разрабатываемой ЛФ присутствуют ВВ, обладающие потенциальной реакционной способностью в соответствии с данными литературы. Например, имеются данные, что диоксид кремния коллоидный может проявлять свойства кислоты Льюиса в безводных условиях, а также адсорбировать лекарственные средства [266].

Образованию примесей активной АФС могут способствовать примеси, обнаруживаемые во ВВ, имеющих в структуре функциональные группы, реагирующие с группами субстанции [104].

Например, имеются данные о возможном взаимодействии мемантина со ВВ в ЛФ. Так, известно, что при взаимодействии с сахарами в процессе получения или хранения ЛП с вторичными аминами в структуре в результате реакции Майяра могут образовываться окрашенные меланоидные соединения. В частности, имеются данные о взаимодействии по данному типу мемантина с лактозой в таблетках с образованием мемантин-лактозы, мемантин-диметиламиноглицина, мемантин-галактозы и мемантин-глюкозы. По данным литературы, в микрокристаллической целлюлозе возможно наличие примесей глюкозы, формальдегида, нитратов, нитритов. Возможна сорбция воды, приводящая к повышенной вероятности гидролиза, а далее, реакция Майяра с остаточной глюкозой [210, 266].

Стеарат магния создает основную среду рН и может ускорить гидролитическую деградацию АФС, а примесь металлического магния способна вызывать хелатоиндуцированную деградацию. Кроме того, магния стеарат может образовывать кристаллогидраты, а избыточная влага влияет на рН микросреды в ЛФ, кислотно-основной гидролиз субстанций с образованием примесей [115, 266].

Исследование совместимости АФС и ВВ проводили методом стрессового эксперимента на модельных образцах. Для этого готовили механические смеси АФС и ВВ в соотношении 1:1, и далее проводили анализ примесей методом ВЭЖХ и ГХ согласно аналитической методике. В качестве упаковки образцов использовали стеклянную виалу, укупоренную пластиковой крышкой для исследования в условиях +60°C/80% (температура/относительная влажность). Образцы модельных смесей анализировались в точках 0, 7 и 14 суток. Результаты представлены в таблицах А.4-А.6 Приложения А.

Как следует из данных таблицы А.4 Приложения А, визуальных изменений показателей цвета, запаха, так же, как и изменения физических свойств не отмечалось как на начальном этапе формирования модельных смесей АФС

мемантина гидрохлорида, так и после хранения. Отмечено изменение физических свойств смесей субстанции цитиколина мононатриевой соли с ВВ смесь слегка увлажнилась, дальнейших существенных изменений не наблюдалось.

Как следует из данных таблицы А.5-А.6 Приложения А, изменений, свидетельствующих о возможном взаимодействии и появлении продуктов реакции, в условиях эксперимента не наблюдалось, что может свидетельствовать об потенциальной совместимости АФС цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида с выбранными ВВ в лекарственной форме. Согласно полученным данным обе АФС стабильны в стрессовых условиях хранения +60°C/ 80% и индифферентны по отношению в выбранным компонентам плацебо.

Можно сделать вывод, что выбранные ВВ совместимы с АФС мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли, таким образом, комбинация ВВ для разрабатываемых комбинированных таблеток может считаться оптимальной и быть использованной для проведения дальнейших исследований [261].

3.8. Выводы по главе 3

1. Сформулирован целевой профиль качества комбинированного ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, характеризующий качество, эффективность и безопасность с учетом пути введения (пероральный путь) и лекарственной формы (таблетки с модифицированным высвобождением): *in vitro* должно высвобождаться не менее 85% цитиколина мононатриевой соли через 12 ч, не менее 80% мемантина гидрохлорида – через 45 мин. при сроке годности таблеток минимум 2 года.

2. Сформированы показатели качества ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, включая показатели, которые были классифицированы как критические

(идентификация, количественное определение, однородность дозирования, растворение, примеси и микробиологическая чистота).

3. Доказана совместимость АФС цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида в условиях стрессовых испытаний.

4. Форма частиц АФС, значение показателей сыпучести, объемная плотность и коэффициент прессуемости показали, что они обладают неудовлетворительными технологическими свойствами. Выявлено, что цитиколина мононатриевой соль гигроскопична.

5. С учетом технологических показателей и других факторов дана оценка рисков влияния на КПК разрабатываемой ЛФ мемантина гидрохлорида (гигроскопичность, химическая стабильность, сыпучесть) и цитиколина мононатриевой соли (химическая стабильность, размер частиц) и сформулированы пути их минимизации.

6. Проведены испытания в условиях действия стрессовых факторов (окисление, гидролиз, УФ-излучение, термическое разложение), свидетельствующие, что АФС мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли стабильны.

7. Проведен выбор оптимальной технологии, предусматривающей грануляцию с высоким усилием сдвига, и состава таблеток. Экспериментально обоснован выбор ВВ для ядра таблетки, содержащего цитиколина мононатриевую соль (целлюлоза микрокристаллическая 101, гипромеллоза тип 2208 (К100М), кремния диоксид коллоидный А 200, магния стеарат), оболочек, в том числе подложки (пленочная оболочка Opadry 03F180011 white) и оболочки, содержащей мемантин (пленочная оболочка Opadry 03F180011 white), оболочки таблетки (пленочная оболочка Opadry II 85F200062).

8. Проведены исследования совместимости АФС и ВВ в стрессовых условиях хранения +60°C/80%, показавшие индифферентность по отношению к выбранным ВВ.

ГЛАВА 4. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК ЦИТИКОЛИНА И МЕМАНТИНА

4.1. Первоначальная оценка рисков производственного процесса

Для понимания потенциально высокого риска используемых технологии производства и критических параметров процесса, которые могут оказать влияние на КПК лекарственного препарата, а также для проведения исследований с целью снижения данного воздействия и разработки стратегии контроля проводилась оценка рисков технологического процесса. Планируется, что процесс производства ЛП будет контролироваться в течение всего жизненного цикла, соответственно, будет дополняться и/или корректироваться в зависимости от полученных опыта и знаний, в том числе полученного на этапе лабораторной разработки.

Порядок производственного процесса представлен следующей последовательностью:

1. Стадия подготовки сырья;
2. Стадия получения смеси;
 - 2.1. Операция предварительного смешивания;
 - 2.2. Операция гранулирования смеси;
 - 2.3. Операция сушки гранулята;
 - 2.4. Операция калибровки гранулята;
 - 2.5. Операция окончательного смешивания и опудривания гранулята;
3. Стадия таблетирования;
4. Покрытие таблеток пленочной оболочкой (подложка);
5. Стадия приготовления пленочной суспензии, содержащей фармацевтическую субстанцию мемантин гидрохлорида;
6. Стадия нанесения пленочной оболочки, содержащей фармацевтическую субстанцию мемантина гидрохлорида;
7. Стадия приготовления защитной пленочной суспензии;

8. Стадия нанесения защитной пленочной оболочки [115, 145, 254].

С учетом этих стадий, а также данных литературы дана предварительная оценка рисков производственного процесса [168, 250, 256]. Результаты оценки рисков производственного процесса «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые оболочкой, представлены в таблице Б.4 Приложения Б.

Как следует из данных таблицы Б.4 Приложения Б, критичными являются параметры технологического процесса:

- параметры процесса сушки гранулята, т.к. могут оказывать влияние на рост примесей посредством воздействия горячего воздуха;
- калибровка гранулята, т.к. использование гранулята различного фракционного состава будет влиять на однородность дозирования;
- перемешивание компонентов в процессе смешивания и опудривания гранулята может влиять на распределение компонентов в смеси, и, следовательно, показатели «Количественное определение» и «Однородность дозирования», а при неравномерном распределении компонентов профиль высвобождения АФС отдельных таблеток может выходить за пределы спецификации;
- нарушение параметров процесса таблетирования, таких как скорость подачи смеси и скорость таблетирования, могут привести к получению таблеток, выходящих за пределы спецификации (изменение веса таблетки), а также к получению таблеток различной твердости, что будет влиять на профиль высвобождения АФС;
- при нанесении оболочки, содержащей АФС, параметры процесса распыления пленочной суспензии влияют на показатели «Количественное определение» и «Однородность дозирования» посредством распределения оболочки по таблеткам, кроме того, параметры процесса нанесения оболочки могут влиять на рост примесей за счет длительного воздействия горячего воздуха.

Предложена следующая программа управления рисками:

- сушка гранулята: необходим подбор температурного режима процесса сушки гранулята (стресс-испытания АФС);

- калибровка гранулята: подбор параметров процесса для получения однородного фракционного состава гранулята;
- смешивание и опудривание гранулята: подбор параметров процесса смешивания компонентов;
- таблетирование: соблюдение контроля массы таблеток и параметров процесса таблетирования снижает риск получения таблеток, несоответствующим требованиям спецификации;
- нанесение оболочки, содержащей АФС: необходим подбор параметров процесса нанесения (стресс-испытания АФС).

4.2. Оценка соответствия комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин, целевому профилю

По результатам проведенных исследований и в результате апробации предложенных в процессе выбора оптимального состава, технологий получения таблеток с модифицированным высвобождением, сочетающих мемантин (в дозировке 10 мг) и цитиколин (в дозировке 500 мг), покрытых оболочкой, был предложен конечный вариант состава и технологии производства разрабатываемой ЛФ.

Разработанная модель представлена на рисунке 15, а предлагаемый для внедрения состав в таблице 41 [114, 141, 144, 254].

Таблица 41 – 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 вещество
Магния стеарат	0,91	7,00	Лубрикант
Итого масса ядра таблетки		700,00	-
Пленочная оболочка Opadry 03F180011 white (Гипромеллоза, Титана диоксид, Макрогол)	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 (Гипромеллоза, Титана диоксид, Макрогол)	5,18	40,00	Оболочка/Носитель
Итого масса таблетки, покрытой оболочкой		760,00	-
Пленочная оболочка Opadry II 85F200062 Purple (Поливиниловый спирт, Титана диоксид, Макрогол, Тальк, Оксид железа красный, Оксид железа черный)	1,55	12,00	Оболочка
Итого масса таблетки, покрытой оболочкой		772,00	-

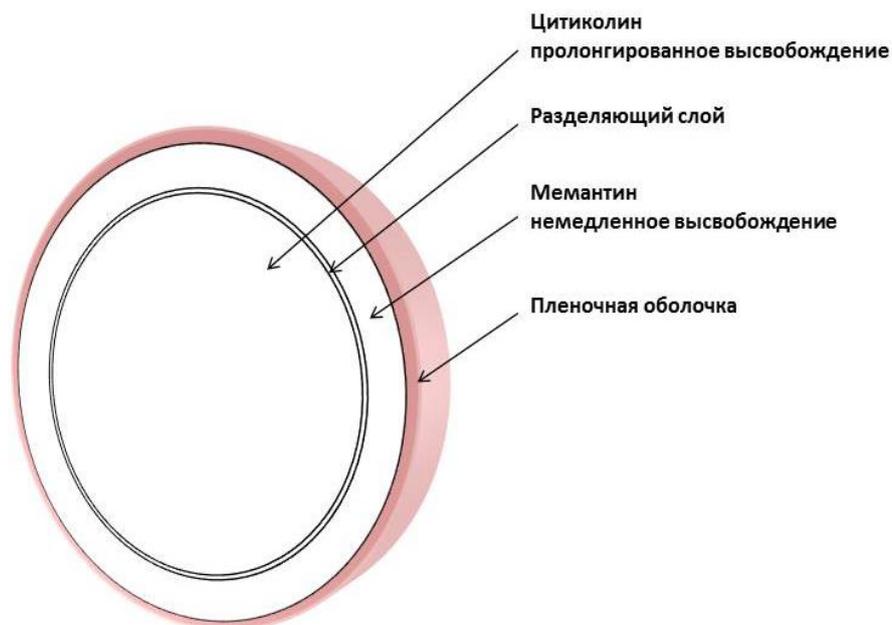


Рисунок 15 – Комбинированная таблетированная форма цитиколина и мемантина с модифицированным высвобождением

Как видно из рисунка 15, таблетка состоит из ядра, содержащего цитиколина мононатриевую соль пролонгированного высвобождения, разделяющего слоя пленочного покрытия, пленочной оболочки с мемантина гидрохлоридом немедленного высвобождения (технология активного покрытия), пленочного защитного покрытия для придания эстетического вида и легкости проглатывания [81].

Были получены лабораторные образцы таблеток разработанного состава в соответствии с выбранной технологией, в т.ч. с учетом особенностей проведения процессов на стадиях, являющихся критичными. Значения параметров на этих стадиях представлены ниже.

Приготовление смеси для таблетирования. Приготовление смеси. В миксер-гранулятор загружали цитиколина мононатриевую соль просеянную, МКЦ 101 просеянную и гипромеллозу тип 2208. Проводили перемешивание компонентов до однородного состояния (контроль визуальный).

Гранулирование. При постоянном перемешивании смеси в миксере-грануляторе вносили раствор увлажнителя. В качестве раствора увлажнителя

использовалась вода очищенная в зависимости от массы сухой смеси, соотношение смеси к воде: 3,4 к 1. Проводили перемешивание до образования мелкого рассыпчатого гранулята (контроль визуальный).

Сушка гранулята. Гранулят сушили в сушилке-грануляторе с псевдоожиженным слоем BOSCH Pilotlab L до остаточной влажности гранулята от 2,5 до 4,5 %.

Калибровка гранулята. Гранулят просеивали на Вибросите CISA RP 200 N через сито 1,0 мм (0,710 мм).

Опудривание. В смеситель вносили гранулят и кремния диоксид коллоидный просеянный. Проводили перемешивание до однородного состояния (контроль визуальный). Далее вносили гипромеллозу тип 2208 просеянную и продолжали перемешивание до однородного состояния (контроль визуальный). В смеситель загружали магния стеарат просеянный и проводили перемешивание компонентов до однородного состояния (контроль визуальный). Смесь для таблетирования выгружали в маркированную емкость, отбирали репрезентативную пробу для проведения контроля согласно спецификации.

Таблетирование. Процесс таблетирования проводили на таблеточном прессе Futorque X-1 на круглом пресс-инструменте с геометрией 12,00 мм. В начале процесса проводили настройку таблеточного пресса на производство таблеток со средней массой 700,0 мг. Далее проводили настройку таблеточного пресса по остальным показателям: твердость – 200-290 Н; истираемость – не более 1,0 %; высота – не более 6,0 мм; отклонения от средней массы 20 таблеток – отклонения от средней массы отдельных таблеток не должно превышать 5%.

После настройки таблеточного пресса проводили таблетирование до полного расходования смеси для таблетирования. В процессе таблетирования не реже одного раза за 10 минут проводили контроль средней массы таблеток; твердости таблеток. Проводили репрезентативный отбор таблеток для проведения промежуточного контроля согласно спецификации.

Покрытие таблеток пленочной оболочкой (подложка). Приготовление пленочной суспензии. Для нанесения пленочной оболочки использовали 18%

пленочную суспензию. Устанавливали перемешивание воды очищенной так, чтобы образовалась воронка на поверхности воды. Вносили постепенно сухую пленочную оболочку, не допуская образования агломератов на поверхности раствора, затем снижали скорость перемешивания, избегая пенообразования, и оставляли раствор перемешиваться 45 минут.

Нанесение оболочки. Перед нанесением оболочки нагревали таблетки до 37-39 °С при периодическом перемешивании в барабане коатера. По достижении температуры таблеток проводили распыление пленочной суспензии при температуре продукта 35-40 °С. В процессе контролировали внешний вид таблеток и привес оболочки. Процесс нанесения оболочки проводили до получения средней массы таблеток 710,00 мг. При достижении заданной массы таблеток процесс останавливали и охлаждали таблетки до температуры не выше 33 °С. После окончания процесса емкости закрывали.

Покрывание таблеток оболочкой, включающей фармацевтическую субстанцию мемантина гидрохлорид. Приготовление пленочной суспензии: в процессе нанесения пленочной оболочки использовали 15% пленочную суспензию. Устанавливали перемешивание воды очищенной так, чтобы образовалась воронка на поверхности воды. Вносили АФС мемантина гидрохлорид просеянную и перемешивали до полного растворения (контроль визуальный). Далее вносили постепенно сухую пленочную оболочку, не допуская образования агломератов на поверхности раствора, затем после снижали скорость перемешивания так, чтобы не происходило пенообразование, и оставляли раствор перемешиваться 45 минут.

Нанесение оболочки. Перед проведением процесса нанесения оболочки нагревали таблетки до 37-39 °С при периодическом перемешивании в барабане коатера. По достижении температуры таблеток начинали распыление пленочной суспензии. Процесс нанесения проводился при температуре продукта 35-40 °С. В процессе контролировали внешний вид таблеток и привес оболочки. Процесс нанесения оболочки проводили до получения средней массы таблеток 735,00-760,00 мг. При достижении заданной массы таблеток процесс останавливали и

охлаждали таблетки до температуры не выше 33 °С. После окончания процесса емкости закрывали.

Покрывание таблеток конечной оболочкой. В процессе нанесения пленочной оболочки использовали 18% пленочную суспензию. Подбирали скорость перемешивания воды очищенной так, чтобы образовалась воронка на поверхности воды. Вносили постепенно сухую пленочную оболочку, не допуская образования агломератов на поверхности раствора, затем после снижали скорость перемешивания так, чтобы не происходило пенообразование, и оставляли раствор перемешиваться 45 минут.

Перед проведением процесса нанесения оболочки нагревали таблетки до 35-45 °С при периодическом перемешивании в барабане коатера. По достижении температуры таблеток начинали распыление пленочной суспензии. Процесс нанесения проводили при температуре продукта 35-40 °С. В процессе контролировали внешний вид таблеток и привес оболочки. Процесс нанесения оболочки проводят до получения средней массы таблеток 747,00-772,00 мг.

При достижении заданной массы таблеток процесс останавливали и охлаждали таблетки до температуры не выше 33 °С. После окончания процесса емкости закрывали. Далее были изучены характеристики состава, полученного по данной технологии в лабораторных условиях. Данные представлены в таблице 42.

Таблица 42 – Характеристики ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытых оболочкой

Показатель	Значение	Лабораторная серия №1	Лабораторная серия №2	Лабораторная серия №3
Описание	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого или почти белого цвета	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Продолжение Таблицы 42

Идентификация	Применимо для цитиколина и мемантина гидрохлорид	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Примеси	Согласно спецификации	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Количественное определение	95-105 % от заявленного количества цитиколина	500,3	500,3	510,3
	95-105 % от заявленного количества мемантина	10,1	10,1	9,96
Однородность дозирования	В соответствии с ФЕАЭС и ГФ РФ. $AV \leq L1$, $L1=15\%$	Мемантин $AV=8,0$ Цитиколин $AV=1,6$	Мемантин $AV=8,0$ Цитиколин $AV=1,6$	Мемантин $AV=8,2$ Цитиколин $AV=1,6$
Растворение	Не менее 85% цитиколина через 12 ч	95,6%	95,6%	97,9%
	Не менее 80% мемантина гидрохлорида через 45 мин	95,7%	90,1%	93,8%
Вода	В соответствии ФЕАЭС и ГФ РФ. Не более 5%	4,27%	4,86%	3,71%
Микробиологическая чистота	Соответствие ФЕАЭС и ГФ РФ	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Как следует из данных таблицы 42, полученные серии разработанных таблеток соответствуют целевому профилю качества продукта для ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+500 мг. По показателям качества, являющимся критическими для разрабатываемого ЛП - «Растворение», «Примеси», «Количественное определение», «Однородность дозирования», серии разработанного состава соответствуют спецификации. Так, растворение цитиколина моновалентной соли находилось в интервале от 95,6% до 97,9% (норма 85% через 12 ч), мемантина гидрохлорида 90,1% до 95,7% (не менее 80%). Содержание воды находилось в интервале 3,71% до 4,27% при норме 5%.

4.3. Выбор оптимальной упаковки комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин

Для исключения влияния гигроскопичности на показатели качества при выборе первичной упаковки разработанных таблеток были исследованы особенности хранения в 2-х вида упаковки: блистер поливинилхлорид/алюминиевая фольга (ПВХ/Алю) и полиамид/алюминиевая фольга/поливинилхлорид (ПА/Алю/ПВХ-Алю). Хранение осуществляли 1 мес. в естественных условиях (25°C/60%). Исследования проводились по параметрам спецификации «Описание» и «Содержание воды», а также определялась масса таблетки и прочность на раздавливание. Результаты исследования представлены на рисунках 16-17 и в таблице 43.



Рисунок 16 – Внешний вид таблеток, хранившихся в блистере ПВХ/Алю



Рисунок 17 – Внешний вид таблеток в упаковке хранения - блистере ПВХ/Алю

Таблица 43 – Характеристика таблеток, хранившихся в упаковках ПВХ/Алю и ПА/Алю/ПВХ-Алю

Упаковка	0 суток				1 месяц			
	Описание	Содержание воды, %	Масса таблетки, мг	Прочность, Н	Описание	Содержание воды, %	Масса таблетки, мг	Прочность, Н
ПВХ/Алю	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета	3,00	772	156	Таблетки розового цвета с поперечным разлом (трещинами), целостность оболочки нарушена	9,14	797г	35
		2,75	774	184		8,79	782	36
		2,35	768	176		8,81	785	34
		2,80	767	159		6,61	790	36
		3,00	775	180		5,34	790	33
		2,65	776	173		5,44	782	35
ПА/Алю/ПВХ-Алю	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета	3,35	772	151	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета	3,95	779	150
		3,35	768	175		4,45	775	172
		2,35	758	171		5,00	763	167
		3,35	767	167		4,68	770	161
		2,35	770	165		3,91	775	165
		2,35	769	153		3,87	774	150

На рисунках 16-17 видны трещины, расслоение и нарушение оболочки у образцов таблеток, хранившихся в блистере ПВХ/Алю.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при хранении образцов в блистере ПВХ/Алю при проведении аналитического контроля было обнаружено несоответствие требованиям спецификации по параметрам «Описание» «Влажность». Дефекты внешних признаков таблеток, влиявшие на показатель «Описание», были связаны с физическими свойствами таблеток, таблетки имели поперечный разлом (трещины), была нарушена целостность оболочки (рисунки 18-19).

Было выявлено, что дефекты обусловлены изменением содержания влаги в таблетках. Исходная влажность при хранении в упаковке ПВХ/Алю увеличивалась с 2,35-3,0% до 5,34-9,14%, то есть превышала норму 5%. Масса таблеток, имеющих дефект, была увеличена за счет увеличения содержания влаги с 772-776 мг до 782-797 мг.

Исходная прочность таблеток на раздавливание составляла 156-184 Н, после хранения в упаковке ПВХ/Алю прочность на раздавливание составляла 35-36 Н, т.е. при увеличении содержания влаги прочность значительно снижалась, что приводило в потере целостности ядра и оболочки таблетки.

Таким образом, материал из ПВХ пленки является проницаемым для влаги и не обеспечивает достаточную герметичность для ЛФ, в составе которой содержится гигроскопичный компонент (цитиколина мононатриевая соль). Следовательно, применение первичной упаковки ПВХ/Алю не обеспечит получения стабильного ЛП, поэтому в качестве упаковки рекомендована ПА/Алю/ПВХ-Алю, при хранении в которой значимых изменений внешнего вида, а также значений влажности, массы, прочности не отмечается [140].

4.4. Обновленная оценка риска влияния фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, критических параметров процесса на критические показатели качества таблеток

На основании результатов проведенного исследования по разработке ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, была обновлена оценка рисков (таблица 44).

Таблица 44 – Обновленная оценка риска влияния фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ на критические параметры качества

Параметр	Значение параметра	Влияние параметра на качество	Оценка риска	Обоснование
Сыпучесть (цитиколина мононатриевая соль)	0 г/с	КО	Н	Технология влажной грануляции обеспечивает достаточную сыпучесть смеси для таблетирования и снижает риск влияния на «Количественное определение» и «Однородность дозирования» до низкого
		ОД		
Гигроскопичность (цитиколина мононатриевая соль)	Гигроскопичный	КО	Н	Первичная упаковка ПА/Алю/ПВХ-Алю, контроль воды в ЛП, соблюдение климатических условий помещений снижает риск влияния на «Количественное определение», «Растворение» и «Примеси» до низкого
		Р		
		П		
Химическая стабильность (цитиколина мононатриевая соль)	Изучение устойчивости к солнечному свету, УФ, сухому теплу, HCl, H ₂ O ₂ и NaOH	КО	Н	По результатам проведенных испытаний в стрессовых условиях наблюдается рост примесей при щелочном и кислотном гидролизе, однако разработанный состав и технология не оказывают влияния на рост примесей. Риск низкий
		П		

Продолжение Таблицы 44

Химическая стабильность (мемантина гидрохлорид)	Изучение устойчивости к солнечному свету, УФ, сухому теплу, HCl, H ₂ O ₂ и NaOH	П	Н	По результатам проведенных испытаний в стрессовых условиях роста примесей не наблюдается, мемантина гидрохлорид химически стабилен. Риск низкий
Размер частиц (мемантина гидрохлорид)	Не более 50 мкм	КО	Н	По результатам разработки риск влияния размера частиц на «Количественное определение», «Однородность дозирования» был снижен до низкого уровня при использовании АФС с размером частиц не более 50 мкм по D _x 90, предпочтительно не более 40 мкм по D _x 90. При изменении размера частиц риск должен быть переоценен
		ОД		
Гипромеллоза тип 2208 (K100M)	133,0-190,0 мг	Р	Н	На основании результатов контроля лабораторных серий доказано отсутствие влияния Гипромеллозы тип 2208 на растворение. Риск низкий
		П	Н	Результаты совместимости демонстрируют отсутствие роста примесей. Риск низкий
Пленочная оболочка Opadry 03F180011	40,0-50,0 мг	ОД	Н	По результатам контроля «Однородность дозирования» и «Растворимость» риск снижен до низкого
		Р		
		П	Н	Результаты совместимости демонстрируют отсутствие роста примесей. Риск низкий

Примечание: В – высокий, С – средний, Н – низкий

Как следует из данных таблицы 44, риск влияния АФС цитиколина моноводной соли и мемантина гидрохлорида, ВВ на критические показатели качества ЛП сведен к незначительному или было обосновано отсутствие данного влияния. Так, на основании результатов контроля лабораторных серий доказано отсутствие влияния Гипромеллозы тип 2208 на растворение. Вспомогательные вещества поливиниловый спирт, Эудрагит Е РО, Эудрагит RS РО, Opadry QX не были исключены по результатам аналитического контроля, поэтому обновления рисков не требуют. Использование первичной упаковки ПА/Алю/ПВХ-Алю позволит снизить риск влияния на показатели «Количественное определение»,

«Однородность дозирования» и «Примеси» до низкого. По результатам выбора ВВ и разработанных параметров процесса риск влияния параметров ВВ Opadry 03F180011 white на показатели «Однородность дозирования» и «Растворение» снижен до низкого. Технология, предусматривающая растворение мемантина гидрохлорида в воде с последующим нанесением в составе оболочки позволяет снизить риск влияния значений сыпучести и размера частиц.

Таким образом, качественный и количественный состав ЛП может быть признан удовлетворительным на основании описанных испытаний и полученных результатов контроля лабораторных серий.

Обновленная оценка рисков процесса производства ЛП, представлена в таблице 45.

Таблица 45 – Обновленная оценка рисков производственного процесса ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Стадия/ операция производственного процесса	Значение параметра	Влияние параметра на качество	Оценка риска	Обоснование
Сушка гранулята	До достижения остаточной влажности	П	Н	Установленные режимы процесса сушки снижают риск влияния на КПК «Примеси» до не критичного
Калибровка гранулята	Сито	ОД	Н	Установленные режимы калибровки гранулята снижают риск влияния на КПК «Однородность дозирования» до не критичного
Смешивание и опудривание гранулята	-	КО	Н	Установленные режимы смешивания и опудривания снижают риск влияния на КПК «Количественное определение», «Однородность дозирования» и «Растворение» до не критичного
		ОД		
		Р		

Продолжение Таблицы 45

Таблетирование	Согласно спецификации	КО	Н	Установленные режимы процесса таблетирования снижают риск влияния на КПК «Количественное определение», «Однородность дозирования» и «Растворение» до не критичного
		ОД		
		Р		
Нанесение оболочки, содержащей АФС	До необходимого привеса	КО	Н	Установленные режимы снижают риск влияния на КПК «Примеси», «Количественное определение» и «Однородность дозирования» до не критичного
		ОД		
		П		

Примечание: К – критично, Н-некритично

На основании полученных результатов риск влияния предварительного смешивания и грануляции, таблетирования и нанесения оболочки, содержащей АФС, на КПК может быть принят как некритичный [141].

4.5. Технология производства комбинированных таблеток

На основе проведенной разработки ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, предложена стратегия контроля, которая включает в себя материальные и технологические параметры, определенные, как потенциально высокий риск, и/или параметры, которые необходимо контролировать во время всего производственного процесса (таблица 46). Предложена технологическая схема (рисунок 18).

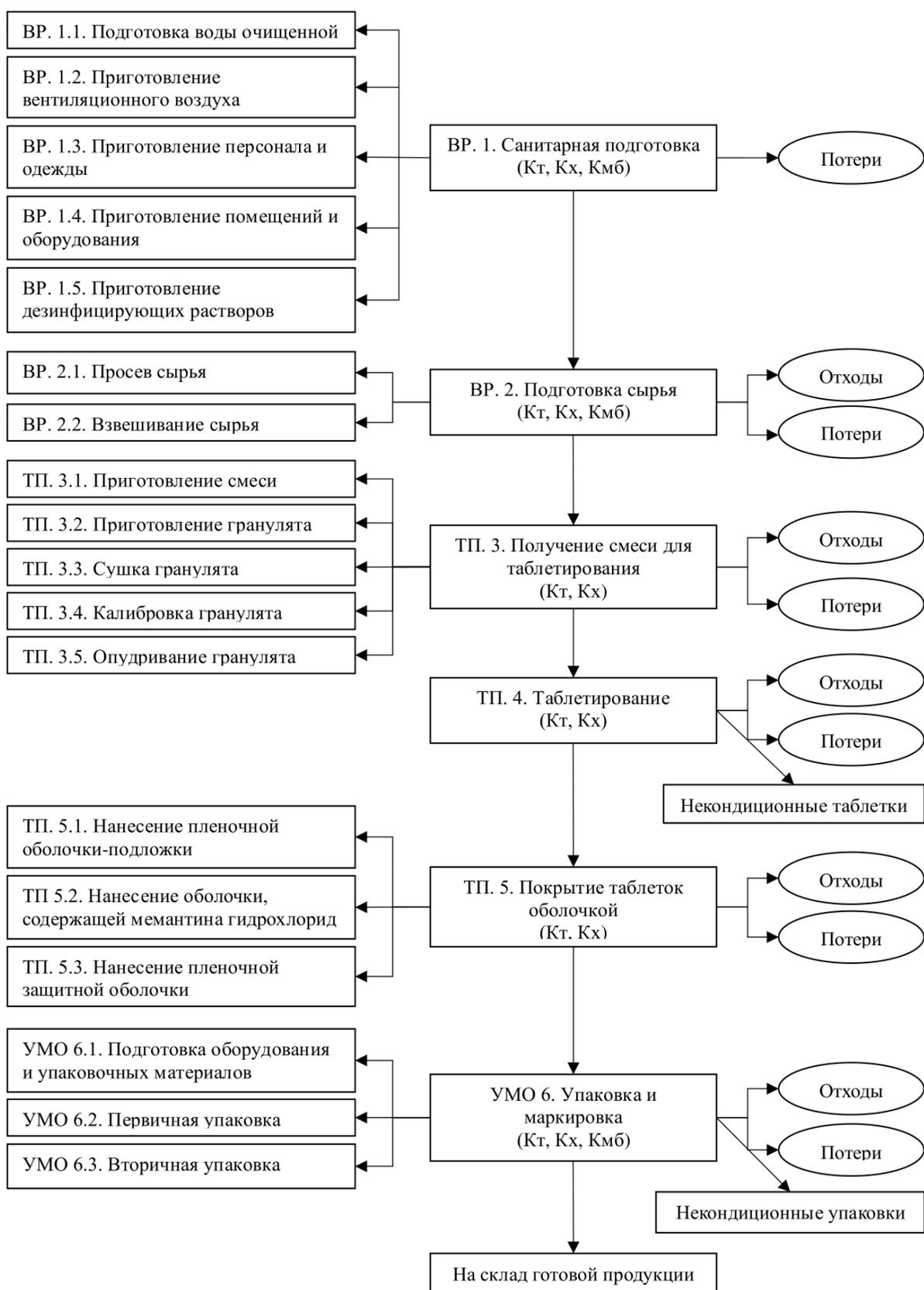


Рисунок 18 – Технологическая схема производства комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин

Таблица 46 – Критические точки процесса производства

Наименование стадий, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерения	Регламентированный норматив (значение параметра)	Методы и средства контроля	Кто производит контроль и в каком документе регистрируются результаты
ВР.1 Санитарная подготовка					
ВР.1.1. Подготовка воды очищенной	Вода очищенная	В соответствии со спецификацией	В соответствии со спецификацией	В соответствии со спецификацией	Микробиолог. Протокол результатов испытаний
ВР 1.2. Подготовка вентиляционного воздуха	Воздух в помещениях класса чистоты D	Количество жизнеспособных микроорганизмов, (КОЕ) в 1 м ³	Не более 200	МУК 4.2.734-99	Микробиолог. Протокол результатов испытаний микроклимата
		Температура, °C	18-25	Физический. Преобразователь влажности и температуры измерительной серии 90. Не менее 3-х раз за смену.	Оператор. Журнал контроля параметров
ВР 1.3. Приготовление персонала и одежды	С технологической одежды	Количество жизнеспособных микроорганизмов, (КОЕ) в 100 см ³	Не более 10	МУК 4.2.734-99	Микробиолог. Протокол результатов испытаний
		Наличие спорообразующих бактерий, грибов, дрожжей, (КОЕ) в 100 см ³	Отсутствие	МУК 4.2.734-99	Микробиолог. Протокол результатов испытаний

Продолжение Таблицы 46

	Смывы с рук персонала	Количество жизнеспособных микроорганизмов, (КОЕ) в 100 см ³	Не более 10	МУК 4.2.734-99	Микробиолог. Протокол результатов испытаний
		Наличие спорообразующих бактерий, грибов, дрожжей, (КОЕ) в 100 см ³	Отсутствие	МУК 4.2.734-99	Микробиолог. Протокол результатов испытаний
ВР 1.4. Приготовление помещений и оборудования	С поверхностей оборудования	Количество жизнеспособных микроорганизмов, (КОЕ) в 100 см ³	Не более 10	МУК 4.2.734-99	Микробиолог. Протокол результатов испытаний
		Наличие спорообразующих бактерий, грибов, дрожжей, (КОЕ) в 100 см ³	Отсутствие	МУК 4.2.734-99	Микробиолог. Протокол результатов испытаний
	С поверхностей помещений	Количество жизнеспособных микроорганизмов, (КОЕ) в 100 см ³	Не более 10	МУК 4.2.734-99	Микробиолог. Протокол результатов испытаний
		Наличие спорообразующих бактерий, грибов, дрожжей, (КОЕ) в 100 см ³	Отсутствие	МУК 4.2.734-99	Микробиолог. Протокол результатов испытаний
ВР 1.5. Приготовление дезинфицирующих растворов	Раствор перекиси водорода	Концентрация перекиси водорода, %	От 3 до 6	Химический.	Химик. Рабочий журнал

Продолжение Таблицы 46

ВР. 2. Подготовка сырья					
ВР 2.1. Просев сырья	АФС, вспомогательные вещества	Цитиколина мононатриевая соль МКЦ	Согласно НД	Весовой метод. Весы. Каждая партия	Оператор. Маршрутная карта
ВР 2.2. Взвешивание сырья	АФС, вспомогательные вещества	Гипромеллоза тип 2208 (К100М) Кремния диоксид коллоидный А 200 Магния стеарат Пленочная оболочка Opadry 03F180011 white Мемантина гидрохлорид Пленочная оболочка Opadry 03F180011 white Пленочная оболочка Opadry II 85F200062 Purple	Согласно НД	Весовой метод. Весы. Каждая партия	Оператор. Маршрутная карта
ТП. 3. Получение смеси для таблетирования					
ТП 3.1. Приготовление смеси	Масса для таблетирования	Цитиколина мононатриевая соль просеянный МКЦ просеянная Гипромеллоза тип 2208 (К100М)	В соответствии со спецификацией	Весовой метод. Каждая партия	Оператор. Маршрутная карта
ТП 3.2. Приготовление гранулята (миксер гранулятор)	Масса для таблетирования	Время перемешивания, мин	120 мин	Визуально, согласно показанию дисплея. Каждая партия	Оператор. Маршрутная карта
		Скорость вращения, об/мин	200,0 об/мин		

Продолжение Таблицы 46

ТП 3.3. Сушка гранулята (сушилка с псевдоожиженным слоем)	Масса для таблетирования	Температура входящего воздуха Время сушки Остаточная влажность гранулята	50-65 °С 3-6 ч от 2,5 до 4,5%		
ТП 3.4. Калибровка гранулята (Вибросито CISA RP 200 N)	Масса для таблетирования	Размер ячеек сита, мкм	0,710 мм	Визуально, согласно маркировке на сите	Оператор. Маршрутная карта
ТП 3.5. Опудривание гранулята	Кремния диоксид коллоидный А 200	Время перемешивания	300 с.	Визуально, согласно показанию дисплея. Каждая партия	Оператор. Маршрутная карта
	Гипромеллоза тип 2208 просеянная	Время перемешивания	600 с.	Визуально, согласно показанию дисплея. Каждая партия	Оператор. Маршрутная карта
	Магния стеарат	Время перемешивания	от 120 до 180 с	Визуально, согласно показанию дисплея. Каждая партия	Оператор. Маршрутная карта
ТП. 4. Таблетирование					
ТП 4. Получение таблеток ядер (Таблеточный пресс модели Futorque X-1)	Таблетмасса	Таблетмасса	В соответствии со спецификацией	Весовой метод. Весы. Каждая партия	Оператор. Маршрутная карта Контролёр ОК. Маршрутная карта
	Таблетки-ядра	Твердость Истираемость Высота Отклонения от средней массы 20 таблеток	200-290 Н не более 1,0%; не более 6,0 мм не должно превышать 5%.	Таблеточный пресс модели FutorqueX-1 Тестер истираемости и ломкости таблеток ERWEKA TAR 220. Каждую партию Весовой метод. Весы. Каждые 15-20 минут	

Продолжение Таблицы 46

		Описание	Таблетки круглые, двояковыпуклые. Внутренний слой белого или почти белого цвет	В соответствии со спецификацией	Контролер по обеспечению качества, предъявление. Химик-аналитик ОКК. Протокол анализа.
		Однородность массы	700,0 мг ± 5%	В соответствии со спецификацией	Контролер по обеспечению качества, предъявление. Химик-аналитик ОКК. Протокол анализа.
		Растворение	Через 3 часа – от 35% до 65% Через 6 часов – от 60% до 85% Через 9 часов – от 75% до 95% Через 12 часов – не менее 85%		
		Однородность дозирования	В соответствии с требованиями ГФ РФ		
		Количественное определение	От 475,0 до 525,0 мг, в пересчете на среднюю массу таблетки		

Продолжение Таблицы 46

ТП 5. Покрытие таблеток оболочкой					
ТП 5.1. Нанесение пленочной оболочки-подложки (пленочной суспензии Opadry® 03F180011) (коатер модульной установки BOSCH XL Lab 02)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, нерасфасованный продукт	Растворение	В соответствии со спецификацией	Весовой метод. Весы. Каждая партия	Оператор. Маршрутная карта
	18% суспензия	Однородность дозирования	В соответствии со спецификацией	Визуально, согласно показаниям дисплея. Каждая партия	Оператор. Маршрутная карта
		Расход подаваемого воздуха, м ³ /ч	От 1200 до 1800		
		Скорость вращения барабана, об/мин	От 4,5 до 6		
		Температура воздуха на входе, °С	От 40 до 50		
		Температура продукта, °С	37-39		
		Скорость вращения барабана, об/мин	От 8 до 14		
		Температура воздуха на входе, °С	От 40 до 50		
		Расход суспензии, мл/мин	От 35 до 70 на одну форсунку		
		Температура продукта, °С	35-40		
		Давление распыляющего воздуха, бар	2,5		
		Давление на формирование факела, бар	4		
		Скорость вращения барабана, об/мин	От 5 до 6		

Продолжение Таблицы 46

		Температура воздуха на входе, °С	От 40 до 50		
		Температура продукта, °С	33		
ТП 5.2. Нанесение оболочки, содержащей мемантина	15% пленочная суспензия	Расход подаваемого воздуха, м ³ /ч	От 1200 до 1800	Визуально, согласно показаниям дисплея. Каждая партия	Оператор. Маршрутная карта
		Скорость вращения барабана, об/мин	От 4,5 до 6		
		Температура воздуха на входе, °С	От 40 до 50		
		Температура продукта, °С	37-39		
		Скорость вращения барабана, об/мин	От 8 до 14		
		Температура воздуха на входе, °С	От 40 до 50		
		Расход суспензии, мл/мин	От 35 до 70 на одну форсунку		
		Температура продукта, °С	35-40		
		Давление распыляющего воздуха, бар	2,5		
		Давление на формирование факела, бар	4		
		Скорость вращения барабана, об/мин	От 5 до 6		
		Температура воздуха на входе, °С	От 40 до 50		
		Температура продукта, °С	33		

Продолжение Таблицы 46

ТП 5.3. Нанесение пленочной защитной оболочки (пленочной суспензии Opadry® II 85F200062 PURPLE)	18% пленочная суспензия	Расход подаваемого воздуха, м ³ /ч	От 1200 до 1800	Визуально, согласно показаниям дисплея. Каждая партия	Оператор. Маршрутная карта
		Скорость вращения барабана, об/мин	От 4,5 до 6		
		Температура воздуха на входе, °С	От 40 до 50		
	Температура продукта, °С	37-39			
	Скорость вращения барабана, об/мин	От 8 до 14			
	Температура воздуха на входе, °С	От 40 до 50			
	Расход суспензии, мл/мин	От 35 до 70 на одну форсунку			
	Температура продукта, °С	35-40			
	Давление распыляющего воздуха, бар	2,5			
	Давление на формирование факела, бар	4			
	Скорость вращения барабана, об/мин	От 5 до 6			
	Температура воздуха на входе, °С	От 40 до 50			
	Температура продукта, °С	33			

Продолжение Таблицы 46

	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, нерасфасованный продукт	Описание	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового или почти розового цвета, круглые, двояковыпуклые на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого или почти белого цвета.	В соответствии со спецификацией	Контролер по обеспечению качества, предъявление. Химик-аналитик ОКК. Протокол анализа.
		Идентификация	См. спецификацию		
		Растворение	См. спецификацию		
		Примеси	См. спецификацию		
		Однородность дозирования	В соответствии с требованиями ГФ РФ		
		Количественное определение: Цитиколина мононатриевой соли Мемантина гидрохлорида	от 475,0 до 525,0 мг, в пересчете на среднюю массу таблетки от 9,0 до 11,0 мг, в пересчете на среднюю массу таблетки		
УМО 6. Упаковка. Первичная и вторичная					
УМО 6.1. Подготовка оборудования и упаковочных материалов	Упаковочный материал (фольга, материал холодной формовки, этикетка, пачка, инструкция медицинскому по применению	Идентификация	См. спецификацию	Визуально в течение смены, не реже 2-х раз в смену. Каждая серия	Оператор, контролер по обеспечению качества, маршрутная карта.

Продолжение Таблицы 46

УМО 6.2. Первичная упаковка. Автоматическая блистерная машина DPP260ki-2	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг	Растворение	См. Спецификацию	Визуально в течение смены, не реже 2-х раз в смену	Оператор, контролер по обеспечению качества, маршрутная карта
		Примеси	См. спецификацию		
		Однородность дозирования	В соответствии с требованиями ГФ РФ		
		Количественное определение: Цитиколина мононатриевой соли Мемантина гидрохлорида	от 475,0 до 525,0 мг, в пересчете на среднюю массу таблетки от 9,0 до 11,0 мг, в пересчете на среднюю массу таблетки	ERWEKA, в начале, при замене оснастки оборудования и/или упаковочного материала	Контролер по обеспечению качества, предъявление. Химик ОКК. Протокол анализа.
УМО 6.3. Вторичная упаковка	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг	Количество контурных ячейковых упаковок в пачке	По 2, 3, 4, 6, 8, 9, 12 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению в картонной пачке	Визуально в течение смены, не реже 2-х раз	Оператор, контролер по обеспечению качества. Маршрутная карта
		Маркировка на пачке, упаковочном листе	Четкая маркировка, легко читаемая		
		Маркировка на этикетке транспортной упаковки	-		
		Количество пачек в ящике	-		
		Показатели согласно НД	Согласно спецификации	Согласно спецификации	Химик, аналитический отчет, протокол анализа

В таблице 46 представлены и описаны установленные критические точки процесса производства, контролируемые параметры, методы и средства контроля.

Таким образом, на основании результатов оценки рисков и контроля лекарственного препарата разработаны критерии качества для промежуточных продуктов и готового продукта. Критерии качества на момент разработки внесены в соответствующие спецификации и должны контролироваться при производстве лекарственного препарата. Также были определены критерии технологического процесса, которые внесены в соответствующую технологическую документацию.

4.6. Определение стабильности комбинированных таблеток мемантина и цитиколина в процессе хранения для установления сроков годности

Изучение стабильности проводилось в соответствии с требованиями ФЕАЭС 2.3.17.0. «Стабильность лекарственных средств», ГФ РФ, ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств».

Исследование стабильности проводилось в условиях долгосрочных испытаний при температуре (25 ± 2) °С и влажности (60 ± 5) % в течение 24 месяцев и в условиях ускоренных испытаний (40 ± 2) °С и влажности (75 ± 5) % в течение 6 месяцев. Перед закладкой на хранение и в процессе исследования стабильности контроль ЛП проводили по показателям качества, представленным в спецификации (таблица 47).

Таблица 47 – Спецификация ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+500 мг

Показатели качества	Нормы	Ссылки на методы испытаний*
Описание	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого или почти белого цвета	Визуальный ФЕАЭС, 2.5.1.34.; ГФ РФ, ОФС.1.4.1.0005
Идентификация Мемантина гидрохлорид	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).	ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0004
Цитиколина мононатриевая соль	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца цитиколина натрия (раздел «Количественное определение»).	ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0005
Растворение		ФЕАЭС, 2.1.9.3, ГФ РФ, ОФС.1.4.2.00 14
Мемантина гидрохлорид	Не менее 75 % (Q) от заявленного содержания мемантина гидрохлорида через 45 минут.	ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0004
Цитиколина мононатриевая соль	В раствор должно перейти: Через 3 часа – от 35 % до 65 %; Через 6 часов – от 60 % до 85 %; Через 9 часов – от 75 % до 95 %; Через 12 часов – не менее 85 % цитиколина от заявленного содержания.	ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0005
Примеси Мемантина гидрохлорид	Примесь А – не более 0,15 %; Примесь В – не более 0,15 %; Примесь С – не более 0,15 %; Примесь D – не более 0,15 %; Примесь Е – не более 0,15 %; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2 %; Сумма примесей – не более 1,0 %.	ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0004
Цитиколина мононатриевая соль	5'-цитидиловая кислота – не более 0,2 %; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2 %; Сумма примесей – не более 1,0 %	ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0005

Продолжение Таблицы 47

Однородность дозированных единиц Мемантина гидрохлорид	В соответствии с требованиями	ФЕАЭС, 2.1.2.27, 2.1.9.14 способ прямого определения, ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0004, ОФС.1.4.2.0008.18, способ прямого определения
Цитиколина моонатриевая соль		ФЕАЭС, 2.1.9.14., расчетно-массовый способ; ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0008, расчетно-массовый способ
Микробиологическая чистота	Категория 3А.	ФЕАЭС, 2.3.1.2., 2.1.6.6., 2.1.6.7.; ГФ РФ, ОФС.1.2.4.0002.18
Количественное определение Мемантина гидрохлорид	От 9,00 до 11,00 мг, в одной таблетке	ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0004
Цитиколина моонатриевая соль	От 475,0 до 525,0 мг в одной таблетке	ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0005
Описание упаковки	Контурная ячейковая упаковка ПА/Алю/ПВХ-Алю	
Маркировка	В соответствии с НД	
Условия хранения	При температуре не выше 25 °С	
Срок годности (срок хранения)	2 года	

Результаты исследования стабильности представлены в таблицах В.1-В.6 Приложения В. По результатам изучения стабильности разработанного ЛП в условиях естественного хранения при температуре (25±2) °С и влажности (60±5) % в течение 24 мес., в условиях ускоренного хранения при температуре (40±2) °С и влажности (75±5) % в течение 6 мес. можно сделать вывод, что ЛП

соответствует спецификации по исследованным показателям в условиях естественного хранения и ускоренного старения. Таким образом, предполагаемый срок хранения составляет 2 года в заявленной упаковке (контурная ячейковая упаковка из комбинированного материала на основе ПА/Алю/ПВХ-Алю).

4.7. Доклиническое изучение комбинированных таблеток мемантина и цитиколина

Согласно «Руководству по требованиям к доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов» цель доклинических исследований – содействие клиническому исследованию для описания потенциальных суммарных, потенцирующих или антагонистических эффектов совместно применяемых АФС в т.ч. с позиции фармакокинетики или токсикологии разрабатываемой комбинации. Кроме того, эти исследования призваны выявить присущую комбинации токсичность, ранее не характерную для монокомпонентных ЛС.

4.7.1. Исследования острой токсичности и местнораздражающего действия таблеток

Исследования острой токсичности таблеток включало оценку общих токсикометрических характеристик разрабатываемой фиксированной комбинации цитиколина и мемантина, а также оценка местно-раздражающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, т.к. комбинация данных АФС в одной ЛФ исследуется впервые.

Фактическая схема эксперимента и включение доз тестируемого препарата в исследование описаны в главе 2 (пункт 2.2.1. «Выбор и расчет доз»).

Как показали результаты исследования, гибели животных, получивших однократно внутрижелудочно тестируемый препарат в дозе 2000 мг/кг по сумме действующих веществ, не зафиксировано. Поскольку гибели животных, получавших ЛП, в данной дозе не зафиксировано, другие дозы в эксперимент не включали.

В соответствии с OECD Test №423 было установлено, что значение ЛД₅₀ для тестируемого ЛП при внутрижелудочном введении составляет >5000 мг/кг. Исходя из этого, он относится к 5 классу токсичности по международной классификации GHS, т.к. ЛД₅₀>5000 мг/кг (в/ж) [219] и к 4 классу малотоксичных соединений по классификации Hodge и Sterner: 500<ЛД₅₀≤ 5000 мг/кг (в/ж) [228].

Для регистрации клинической картины интоксикации на фоне однократного внутрижелудочного введения ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, проводили наблюдение за животными ее ежедневно в течение 15 дней. Визуально признаков интоксикации за весь период исследования ни у одного животного в опытной группе отмечено не было, как и в контрольной.

Результаты оценки однократного внутрижелудочного введения комбинации мемантина и цитиколина на общее состояние и поведенческие реакции животных руках и на открытой площадке представлены в таблице Г.1 Приложения Г.

Как следует из данных таблицы Г.1 Приложения Г, различий по половому признаку в развитии симптомов интоксикации у самцов и самок крыс не наблюдали, в связи с чем, описание приведено без деления по полу.

Ни у одного животного не было отмечено изменений поведения в сторону угнетения или возбуждения, признаков агрессии, необычного поведения, нарушения координации движения. Все животные проявляли стандартную умеренно выраженную реакцию на взятие в руки и остальные раздражители. Все животные были удовлетворительной упитанности.

Тонус мускулатуры у всех крыс был умеренным. Шерсть животных была гладкая, блестящая, без очагов алопеции. Кожа без признаков раздражения или воспаления. Тургор и целостность кожных покровов сохранены, пальпируемые образования отсутствовали. Видимые слизистые оболочки бледно-розового цвета, блестящие, без нарушения целостности.

У всех животных не отмечали экзофтальма, отека или гиперемии слизистой оболочки глаз, слезотечения. Носовое зеркало умеренно влажное, патологические выделения отсутствовали. Местная температура кожи ушей не повышена, нагноений, воспаления, загрязнений за весь период наблюдения отмечено не было. Зубы у всех животных сохранены. Нарушений слюноотделения не наблюдали. Дыхание было нормальным у всех животных. Нарушений при акте дефекации и мочеиспускании не было.

Таким образом, тестируемый ЛП в дозе 2000 мг/кг по сумме действующих веществ при однократном внутрижелудочном введении не оказал негативного влияния на общее состояние экспериментальных животных.

В таблицах Г.2-Г.7 Приложения Г представлены данные массы тела самцов и самок аутбредных крыс при однократном внутрижелудочном введении ЛП. Статистический анализ с применением *t*-критерия Стьюдента не выявил отличий в массе тела самцов и самок аутбредных крыс контрольной и экспериментальной групп после однократного внутрижелудочного введения тестируемого ЛП в дозе 2000 мг/кг по сумме действующих веществ ($p < 0,05$).

Оценку местно-раздражающего действия разработанного ЛП проводили путем регистрации патологоанатомических изменений тканей в месте введения, при плановой некропии (рисунки Г.1-Г.4 приложения Г). В группах 2.1 и 2.2 патологоанатомическое исследование у всех исследованных животных в месте введения (желудок) макроскопически видимых изменений не было выявлено (рисунок Г.3-Г.4 Приложения Г). Таким образом, разработанный ЛП при однократном внутрижелудочном введении в дозе 2000 мг/кг по сумме действующих веществ не оказал местно-раздражающего действия [143].

4.7.2. Сравнительные фармакокинетические исследования комбинированного лекарственного препарата, содержащего мемантин и цитиколин

Изучен профиль высвобождения разработанного ЛП «Мемантин+Цитиколин», таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. Методы исследования фармакокинетических характеристик представлены в главе 2 (пункт 2.3.2.).

Усредненные фармакокинетические кривые цитиколина в плазме крови кроликов после однократного введения разработанного ЛП «Мемантин+Цитиколин», таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, и препарата «Цераксон®» 1000 мг, раствор для приема внутрь, 100 мг/мл ((МНН цитиколин) Феррер Интернасьональ, С.А., Испания) приведены на рисунке 19.

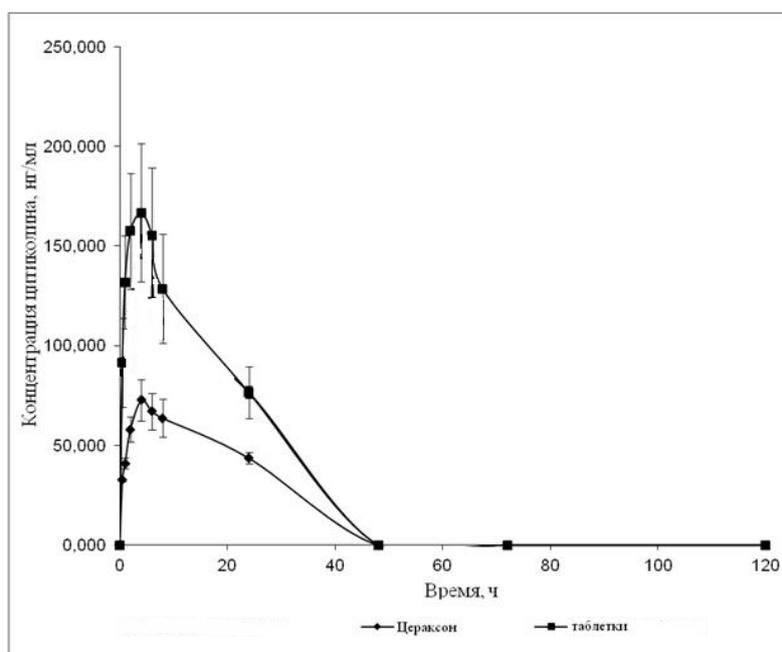


Рисунок 19 – Кривая «концентрация-время» цитиколина после однократного перорального введения разработанного комбинированного ЛП и ЛП Цераксон® 1000 мг, раствор для приема внутрь, 100 мг/мл, кроликам ($n=6, \bar{X} \pm S\bar{x}$)

Кинетика обнаружения цитиколина в плазме крови после введения разработанного комбинированного ЛП мемантина и цитиколина и ЛП «Цераксон®» носила схожий характер, имела одинаковую форму кривой – форму «прибойной волны». Максимальная концентрация цитиколина в плазме крови при введении комбинированного ЛП наблюдалась в интервале 1-6 часов, при введении ЛП «Цераксон®» – в интервале 2-6 часов. Далее наблюдалось постепенное снижение. К 24 часу эксперимента после введения препаратов в плазме крови обнаружено около 46%, 50% и 60% от максимальной концентрации цитиколина, высвободившегося из ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, и ЛП «Цераксон®», соответственно. К 48 часам в плазме крови всех животных цитиколин не обнаруживался. Полученные данные по времени достижения максимальной концентрации цитиколина в плазме крови согласуются с имеющимися в литературе: после перорального и внутривенного введения меченного цитиколина крысам концентрация его достигала максимального значения к 4-6 часам от начала введения [263].

Из данных, представленных на рисунке 19, видно, что кривая «концентрация-время» цитиколина после приема ЛП «Цераксон®» располагается на графике значительно ниже, чем комбинированного ЛП. Данный факт может быть связан с лучшей биодоступностью цитиколина в виде раствора для перорального применения и, как следствие, с более быстрым его метаболизмом.

Параметры фармакокинетики: максимальная концентрация (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), среднее время удерживания (MRT), период полувыведения ($T_{1/2}$) и показатель скорости всасывания C_{max}/AUC_t рассчитаны методом статистических моментов [24, 85, 122]. Индивидуальные и средние значения фармакокинетических параметров представлены в таблицах Г.10- Г.11 Приложения Г.

Значения максимальной концентрации (C_{\max}) цитиколина в плазме крови, имели статистически значимые отличия при сравнении разрабатываемого комбинированного ЛП (185,00 нг/мл) и ЛП Цераксон® (80,83 нг/мл).

Основной параметр, характеризующий степень биологической доступности препарата, AUC_{0-120} , имел статистически значимые отличия при сравнении ЛП. Значения данного параметра составили 1335,67 ч·нг/мл для ЛП «Цераксон®» и 2792,96 ч·нг/мл комбинированного ЛП.

Для параметра T_{\max} не установлены статистически значимые отличия у изучаемых ЛП. Средние значения времени достижения максимальной концентрации для ЛП «Цераксон®» составило $4,33 \pm 0,61$, для разрабатываемого ЛП – $3,50 \pm 0,72$.

Значения среднего времени удержания цитиколина (MRT) составили для ЛП «Цераксон®» $63,41 \pm 16,57$ ч; для разрабатываемого комбинированного ЛП – $33,31 \pm 4,11$ ч. Статистически значимых различий по данному показателю не установлено.

Статистически значимые различия значений периода полувыведения ($T_{1/2}$) отсутствовали. Значения параметра: для ЛП «Цераксон®» – $43,45 \pm 11,38$ ч, для разрабатываемого ЛП – $23,11 \pm 3,08$ ч.

Показатель C_{\max}/AUC_{0-120} , характеризующий скорость всасывания, не имел статистически значимых отличий. Значения параметра составили: $0,01 \pm 0,00$ и $0,07 \pm 0,01$, соответственно, для ЛП «Цераксон®» и разрабатываемого комбинированного ЛП.

Относительная биодоступность цитиколина из комбинированного ЛП, содержащего мемантин и цитиколин, по сравнению с ЛП «Цераксон®» составила $127,5 \pm 24,2$ %.

Усредненные фармакокинетические кривые мемантина в плазме крови кроликов после однократного введения ЛП «Мемантин+Цитиколин», таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, и ЛП

«Акатинол Мемантин®» таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг приведены на рисунке 20.

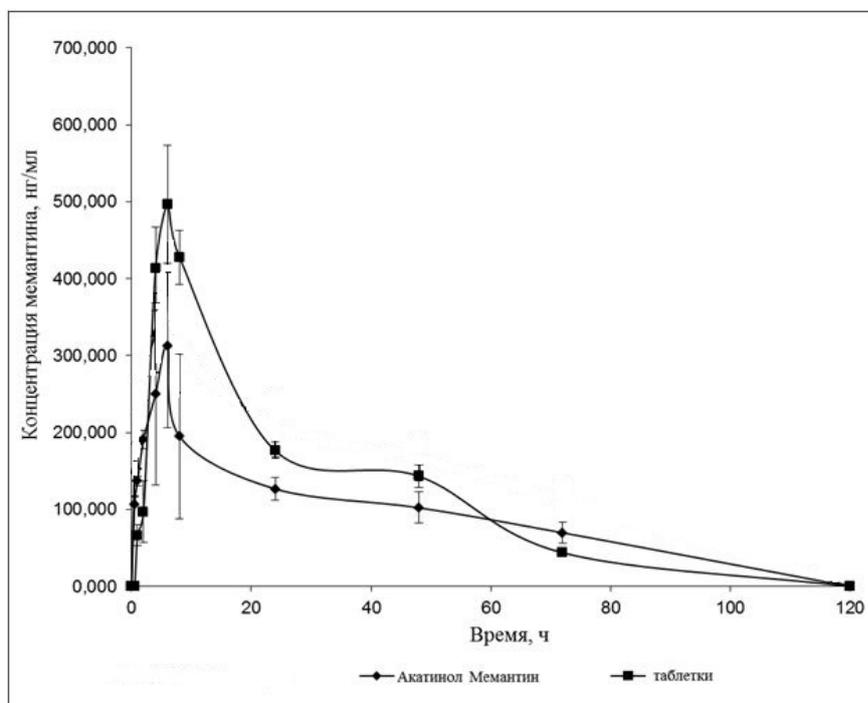


Рисунок 20 – Кривая «концентрация-время» мемантина после однократного перорального введения разрабатываемого комбинированного ЛП и ЛП «Акатинол Мемантин®» ($n=6, \bar{X} \pm S\bar{x}$)

Кинетика обнаружения мемантина в плазме крови после введения комбинированного ЛП, содержащего мемантин и цитиколин, и ЛП «Акатинол Мемантин®» носила схожий характер (рисунок 20). Форма полученных кинетических кривых характерна для ЛФ, применяемых перорально.

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. Далее наблюдалось постепенное снижение концентрации мемантина в плазме крови. По литературным данным, значение параметра T_{max} при однократном пероральном приеме здоровыми волонтерами составило 3-8 ч [220].

К 72 ч после введения ЛП в плазме крови обнаружено около 5% и 17% от максимальной концентрации мемантина, высвободившегося из ЛП «Акатинол

Мемантин®» и разрабатываемого ЛП, соответственно. К 120 ч от начала эксперимента в плазме крови всех животных мемантин не обнаруживался.

Как видно из данных, представленных на рисунке 26, профиль кинетической кривой высвобождения мемантина из разрабатываемого ЛП достаточно близок к таковому для ЛП сравнения «Акатинол Мемантин®».

Выявлено, что статистически значимые отличия в концентрациях мемантина в плазме крови кроликов после введения разрабатываемого ЛП и ЛП «Акатинол Мемантин®» установлены в 4 точках: через 0,5; 1, 2 и 24 ч после введения.

Таблицы Г.10 и Г.11 Приложения Г содержат индивидуальные и средние значения основных фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность мемантина из разрабатываемого ЛП и ЛП «Акатинол Мемантин®».

Анализ основных фармакокинетических данных мемантина показал, что значения максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови у ЛП «Акатинол Мемантин®» (314,00 нг/мл) и у разрабатываемого ЛП (586,83 нг/мл) статистически значимо отличалось.

Параметр AUC_{0-120} , имел статистически значимые отличия между значениями при сравнении ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, и ЛП «Акатинол Мемантин®». Значения параметра составили 9143,92 ч·нг/мл для ЛП «Акатинол Мемантин®» и 12946,00 ч·нг/мл для комбинированного ЛП.

Для параметра T_{max} не установлены статистически значимые отличия для изучаемых ЛП. Среднее значение показателя T_{max} для ЛП «Акатинол Мемантин®» составило $5,67 \pm 0,33$ ч, для разрабатываемого ЛП – $6,00 \pm 0,52$ ч. Результаты по данному показателю согласуются с литературными по фармакокинетике ЛП «Акатинол Мемантин®» при пероральном приеме здоровыми волонтерами: значения параметра T_{max} составили 5 ч [53].

Показатель среднего времени удержания мемантина (MRT) имел статистически значимые отличия для ЛП «Акатинол Мемантин®» и ЛП

«Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. Значения составили: для ЛП «Акатинол Мемантин®» $68,50 \pm 5,80$ ч; для комбинированного ЛП – $39,72 \pm 6,41$ ч.

Статистически значимые различия значений периода полувыведения ($T_{1/2}$) также присутствовали для ЛП «Акатинол Мемантин®» и разрабатываемого ЛП. Значения параметра составили для ЛП «Акатинол Мемантин®» – $47,42 \pm 3,27$ ч; для комбинированного ЛП – $27,36 \pm 5,06$ ч.

Показатель C_{\max}/AUC_{0-120} , характеризующий скорость всасывания, не имел статистически значимых отличий. Значения параметра составили: $0,03 \pm 0,00$ и $0,04 \pm 0,01$, соответственно, для ЛП «Акатинол Мемантин®» и разрабатываемого ЛП.

Относительная биодоступность мемантина ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, по сравнению с ЛП «Акатинол Мемантин®» составила $114,0 \pm 10,7\%$.

В сравнении с фармакокинетическими параметрами ЛП «Цераксон®» наблюдались статистически значимые отличия у разрабатываемого лекарственного препарата по значениям параметров C_{\max} и AUC_{0-120} . В сравнении с фармакокинетическими параметрами ЛС «Акатинол Мемантин®» статистически значимые отличия наблюдались у комбинированного ЛП по показателям C_{\max} , AUC_{0-120} , MRT, $T_{1/2}$ [261, 269].

4.8. Выводы по главе 4

1. Выявлены риски технологического процесса: параметры процесса сушки гранулята, калибровка гранулята, перемешивание компонентов в процессе смешивания и опудривания гранулята, изменение веса таблетки в процессе таблетирования, параметры процесса таблетирования (скорость подачи

смеси и таблетирования), параметры процесса распыления пленочной суспензии с мемантином. Предложена программа управления рисками.

2. Проведен анализ лабораторных образцов таблеток разработанного состава в соответствии с предложенной технологией, показавший, что полученные серии соответствуют профилю качества целевого продукта для ЛП «Мемантин+Цитиколин», таблеток с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой. По показателям качества, являющимся критическими: растворение, примеси, количественное определение, однородность дозирования, серии разработанного состава соответствуют спецификации. Так, растворение цитиколина моноватриевой соли находилось в интервале от 95,6% до 97,9%, мемантина гидрохлорида 90,1% до 95,7%. Содержание воды находилось в интервале 3,71% до 4,27%.

3. Были исследованы особенности хранения в упаковках блистер ПВХ/Алю и ПА/Алю/ПВХ-Алю в процессе выбора первичной упаковки разработанных таблеток для исключения влияния гигроскопичности на показатели качества. Выявлено, что при хранении образцов в блистере ПВХ/Алю наблюдается несоответствие требованиям спецификации по параметрам «Описание», «Влажность». В качестве упаковки рекомендована ПА/Алю/ПВХ-Алю, при хранении в которой значимых изменений внешнего вида, а также показателей влажности, массы, прочности не отмечается.

4. На основании результатов проведенного исследования была обновлена оценка рисков, показавшая, что риск влияния предварительного смешивания и грануляции, таблетирования и нанесения оболочки, содержащей АФС, на критические показатели качества может быть принят как некритичный, и выявленные ранее риски в процессе разработки были сведены к низким.

5. Предложена технологическая схема получения таблеток и рассмотрены критические точки процесса производства.

6. Проведенное изучение стабильности в соответствии с требованиями ОФС 1.1.0009.15 в условиях естественного хранения при температуре (25 ± 2) °С и влажности (60 ± 5) % в течение 24 месяцев и в условиях ускоренного хранения

(40 ± 2) °C и влажности (75 ± 5) % в течение 6 месяцев (климатическая камера) позволило определить предполагаемый срок хранения – 2 года в упаковке блистерной ПА/Алю/ПВХ-Алю.

7. Исследования острой токсичности ЛП показали отсутствие гибели и клинических признаков интоксикации, влияния на массу тела, отличий в поведенческих реакциях и индивидуальном поведении у самцов и самок крыс, получивших однократно внутрижелудочно разработанный ЛП, от животных контрольной группы. Выявлено отсутствие местно-раздражающего действия при однократном внутрижелудочном введении.

8. Изучена фармакокинетика мемантина и цитиколина при однократном пероральном введении разрабатываемого ЛП и ЛП сравнения – «Акатинол Мемантин®» и «Цераксон®», соответственно, кроликам, рассчитаны основные фармакокинетические параметры.

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 моноватриевой соль гигроскопична.

4. В условиях стрессовых испытаний доказана совместимость цитиколина моноватриевой соли и мемантина гидрохлорида в одной ЛФ. Проведенные испытания показали, что АФС мемантина гидрохлорида и цитиколина моноватриевая соль 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 моноватриевую 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 ± 2) °С и влажности (75 ± 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.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает глубокую благодарность:

научному руководителю Б.Б. Сысуеву, за оказанную поддержку и ценные советы;

сотрудникам ООО «НоваМедика» Р.М. Иксанову, А.В. Кузину, Е.Ю. Литвиновой, З.Н. Лейкину, И.Г. Кузнецовой за помощь в оформлении заявки на патент и проведении медицинских исследований;

сотрудникам ООО «НоваМедика Иннотех» А.И. Рудько, Е.А. Рогожкиной за возможность проведения исследований, консультации и помощь в проведении физико-химических и аналитических исследований;

сотрудникам АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» И.Н. Ампилоговой, Е.И. Трофимец, В.М. Косман, Д.В. Кириченко, Д.С. Вагановой, С.В. Ходько, Д.Ю. Акимову, Н.Г. Войтенко, Я.А. Гущину за помощь в проведении сравнительного исследования фармакокинетики и изучении острой токсичности нового комбинированного ЛП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ПВХ/Алю– Поливинилхлорид/Алюминиевая фольга
- АФС – Активная фармацевтическая субстанция
- БКС – Биофармацевтическая классификационная система
- ВВ – Вспомогательное вещество
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВЭЖХ – Высокоэффективная жидкостная хроматография
- ГПМЦ – Гидроксипропилметилцеллюлоза
- ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств
- ГХ – Газовая хроматография
- ГФ – Государственная фармакопея
- ДКИ – Доклиническое исследование
- ЕАПВ – Евразийское патентное ведомство
- КО – Количественное определение
- КПК – Критический показатель качества
- КПП – Критический параметр процесса
- ЛП – Лекарственный препарат
- ЛФ – Лекарственная форма
- МКЦ – Микрокристаллическая целлюлоза
- МНН – Международное непатентованное наименование
- НД – Нормативный документ
- НИР – Научно-исследовательская работа
- ОД – Однородность дозирования
- ОПР – Опытно-промышленный регламент
- ОФС – Общая фармакопейная статья
- П – Примеси
- ПА/Алю/ПВХ – Полиамид/алюминиевая фольга/поливинилхлорид
- ПКО – Предел количественного определения

P – Растворение

РКИ – Разрешение на проведение клинического исследования

ФЕАЭС – Фармакопея Евразийского экономического союза

ЦПКП – Целевой профиль качества продукта

ICH – International council for harmonization

PCT – Patent Cooperation Treaty

QbD – Quality by design

RSD – Relative standard deviation (относительное стандартное отклонение)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, И.В. Коррекция когнитивных и двигательных нарушений в превентивной геронтологии / И.В. Авдеева, К.И. Прощаев, Ю.Д. Губарев // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – №2. – С. 155-172.
2. Акопов, С. Сотекс: вклад в будущее / С. Акопов // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2015. – №12. – С. 50-51.
3. Афанасьев, В.В. Клиническое применение цитиколина и его роль в гомеостазе клеточных мембран нейронов и органов-эффекторов / В.В. Афанасьев // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №1 (72). – С. 46-50.
4. Бездетко, Н.В. Цитиколин: новое об известном / Н.В. Бездетко // Международный неврологический журнал. – 2015. – №4 (74). – С. 90-94.
5. Беккер, Р.А. Мемантин: возможности и перспективы применения в психиатрии (обзор современных данных) / Р.А. Беккер, Ю.В. Быков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2016. – Т. 18. – №4. – С. 42-51.
6. Беккер, Р.А. Роль мемантина в терапии постинсультных состояний: механизм действия и практические результаты / Р.А. Беккер, Ю.В. Быков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2017. – Т. 19. – №3. – С. 44-53.
7. Биофармация / Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Зупанец И.А. [и др.]; Под ред. А. И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 240 с.
8. Биоэквивалентность таблетированных форм препаратов Мемантинол (Россия) и Акатинол Мемантин (Германия) / А. В. Мирошкина, Т. Е. Артеева, Е. В. Вербицкая [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24. – №1. – С. 72-75.
9. Богданов, А.В. Фармакотерапия деменции с тельцами Леви / А.В. Богданов, Е.С. Новикова // Аллея науки. – 2019. – Т. 5. – №1 (28). – С. 333-338.

10. Боголепова, А.Н. Модифицируемые факторы риска и современные подходы к терапии деменции / А.Н. Боголепова // Медицинский совет. – 2015. – №10. – С. 28-33.
11. Боголепова, А.Н. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности их коррекции / А.Н. Боголепова // Медицинский совет. – 2015. – №5. – С. 24-27.
12. Булгакова, С.В. Клинико-биофизические принципы лечения сосудистой деменции и болезни Альцгеймера / С.В. Булгакова, П.И. Романчук, А.Н. Волобуев // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5. – №5. – С. 57-72.
13. Бурчинский, С.Г. Возможности комплексной нейропротекции при ишемическом инсульте / С.Г. Бурчинский // Международный неврологический журнал. – 2015. – №6 (76). – С. 98-104.
14. Бурчинский, С.Г. Препараты-регуляторы энергетического обмена в восстановительном периоде инсульта: от фармакологии – к фармакотерапии / С.Г. Бурчинский // Журнал Неврології ім. Б.М. Маньковського. – 2015. – Т. 3. – №2. – С. 37-44.
15. Бурчинский, С.Г. Феномен эксайтотоксичности как объект фармакологического воздействия при деменциях / С.Г. Бурчинский // Международный неврологический журнал. – 2016. – №1 (79). – С. 69-77.
16. Васенина, Е.Е. Добавление мемантина к галантамину повышает эффективность лечения у пациентов с умеренной степенью тяжести деменции с тельцами Леви / Е.Е. Васенина, О.А. Ганькина, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – №6-2. – С. 32-36. DOI: 10.17116/jnevro201811806232.
17. Вахнина, Н.В. Когнитивные нарушения и их лечение у больных с артериальной гипертензией / Н.В. Вахнина // Медицинский совет. – 2014. – №5. – С. 30-37.
18. Вахнина, Н.В. Современные подходы к диагностике и лечению деменции / Н.В. Вахнина // Справочник поликлинического врача. – 2014. – №4. – С. 49-53.

19. Возможности применения мемантина в ранней терапии постинсультной деменции / А.Ш. Чимагомедова, О.С. Левин, Н.А. Скрипкина [и др.] // РМЖ. – 2017. – Т. 25. – №21. – С. 1512-1517.
20. Возрастные инволютивные особенности когнитивных функций / В.В. Симерзин, О.В. Фатенков, Я.А. Панишева [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2019. – Т. 4. – №2. – С. 21-26. DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-2-21-26.
21. Воробьев, С.В. Церебральные неврологические осложнения у пострадавших с термической травмой / С.В. Воробьев, А.Л. Адмакин, А.С. Титов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2017. – №1. – С. 77-83.
22. Гаврилова, С.И. "Мемантал" в лечении умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов, Е.В. Пономарева // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – №1(75). – С. 23-28.
23. Гаврилова, С.И. Додементные нейрокогнитивные расстройства: диагностические и терапевтические аспекты / С.И. Гаврилова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2018. – №1. – С. 89-98.
24. Гармонизация проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов: вопросы и их возможное решение / В.П. Жердев, Г.Б. Колыванов, А.А. Литвин, А.К. Сариев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т.66. – №2. – С.60-64.
25. Гвасалия, Г.М. Фармакологическая характеристика ноотропного лекарственного средства цитиколин / Г.М. Гвасалия // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 3-1. – С. 98-99.
26. Годына, Н.В. Нейрометаболическая терапия острого нарушения мозгового кровообращения / Н.В. Годына // Центральный научный вестник. – 2016. – Т. 1. – №13. – С. 9-13.

27. Головачева, В.А. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений / В.А. Головачева, А.А. Головачева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – №2. – С. 88-94.
28. Государственная Фармакопея Российской Федерации XV издания: – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/>
29. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения 20.04.2024).
30. Григорова, И.А. Сосудистая деменция: клиника, диагностика, лечение, профилактика / И.А. Григорова // Журнал Неврології ім. Б.М. Маньковського. – 2016. – Т. 4. – №3. – С. 22-26.
31. Гришина, Д.А. Нейропсихологическая диагностика и лечение пациентов с деменцией / Д.А. Гришина // Медицинский совет. – 2018. – №18. – С. 16-22.
32. Громова, Д.О. Когнитивный тренинг и реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями / Д.О. Громова, А.А. Науменко, И.С. Преображенская // Доктор.Ру. – 2017. – №11 (140). – С. 31-38.
33. Дайникова, Е.И. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции / Е.И. Дайникова, Н.В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №S2. – С. 62-68.
34. Деменция с тельцами Леви / О.С. Левин, Е.Е. Васенина, А.Ш. Чимагомедова, Н.Г. Дудченко // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2018. – №2. – С. 11-21. DOI: 10.31363/2313-7053-2018-2-11-21.
35. Деменция: цифры, факты, комментарии // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2016. – №3. – С. 36-38.
36. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера / А.А. Науменко, Д.О. Громова, Н.В. Трофимова, И.С. Преображенская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8. – №4. – С. 91-97.

37. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. - СПб.: НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными», 2012. – 48 с.
38. Добровольский, А.В. Подходы к клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе с учетом требований действующего законодательства / Добровольский А.В. // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2019. – Т. 9. – №1. – Р. 14–27. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-14-27.
39. Доломанжи, И. Пероральные лекарственные формы с модифицированным высвобождением / И. Доломанжи, Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк // Инновации в здоровье нации: сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – СПб.: Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 2018. – С. 103-107.
40. Доровских, И.В. Новый взгляд на терапевтические возможности известного нейропротектора в психиатрии / И.В. Доровских // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – №40. – С. 66-70.
41. Егошина, Ю.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве/ Егошина Ю.А., Поцелуева Л.А. // Успехи современного естествознания. – 2009. – №10. – С. 30-33. Режим доступа: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=13058> (дата обращения: 27.11.2023).
42. Емелин, А.Ю. Терапия постинсультных когнитивных нарушений / А.Ю. Емелин // Медицинский совет. – 2016. – №17. – С. 38-41.
43. Еричев, В.П. Теоретическое обоснование нейропротекторной терапии при глаукоме как инволюционно зависимой патологии / В.П. Еричев, Л.А. Панюшкина // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т. 17. – №3. – С. 86-96. DOI: 10.25700/NJG.2018.03.10.

44. Ешманова, С.В. О контроле размера и форме частиц лекарственных средств / Ешманова С.В., Садчикова Н.П., Зуев А.П. // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – №1. – С.41-49.
45. Журавлева, К.С. Современный взгляд на болезнь Альцгеймера / К.С. Журавлева, В.А. Куташов // Молодой ученый. – 2015. – №23 (103). – С. 341-347.
46. Завалий, Л.Б. Метаболическая терапия при ишемическом инсульте / Л.Б. Завалий, С.С. Петриков, А.В. Щеголев // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2018. – Т. 7. – №1. – С. 44-52. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-44-52.
47. Залуцкая, Н.М. Динамика когнитивного и социального функционирования пациентов с болезнью Альцгеймера на фоне терапии антидементивными препаратами: результаты наблюдательного исследования / Н.М. Залуцкая, Ю.А. Бельцева, Н.Г. Незнанов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2016. – №4. – С. 102-109.
48. Залуцкая, Н.М. Переносимость антидементивной терапии: результаты наблюдательного исследования / Н.М. Залуцкая, Ю.А. Бельцева, Н.Г. Незнанов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2018. – №2. – С. 117-124. DOI: 10.31363/2313-7053-2018-2-117-124.
49. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения после инсульта: медико-социальная значимость и подходы к терапии / В.В. Захаров // Нервные болезни. – 2015. – №2. – С. 2-9.
50. Захаров, В.В. Лечение сосудистых когнитивных нарушений / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – №1. – С. 4-11.
51. Захаров, В.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Медицинский совет. – 2019. – №6. – С. 27-33. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-27-33

52. Изучение физико-химических и технологических свойств тритикаина- α / Краснюк И.И., Тарасов В.В., Козлова Ж.М. [и др.] // Вестник фармации. – 2019. – №1 (83). – С. 53-57.
53. Исследование биоэквивалентности препаратов, содержащих мемантин / Василенко Г.Ф. Красных Л.М., Смирнов В.В. [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2013. – №2 (7). – С. 18-24.
54. Камчатнов, П.Р. Ведение больных с когнитивными нарушениями / П.Р. Камчатнов, Х.Я. Умарова, А.В. Чугунов // Нервные болезни. – 2015. – №4. – С. 18-22.
55. Камчатнов, П.Р. Комбинированное лечение пациентов с когнитивными нарушениями / П.Р. Камчатнов, Н.А. Михайлова, М.А. Евзельман // Нервные болезни. – 2016. – №1. – С. 22-27.
56. Катунина, Е.А. Гетерогенность сосудистых когнитивных нарушений и вопросы терапии / Е.А. Катунина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7. – №3. – С. 62-69.
57. Катунина, Е.А. Экстрапирамидные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е.А. Катунина, Н.Н. Сотникова, Д.А. Катунин // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – №25. – С. 28-36.
58. Ким, М.Е. Валидация технологии комбинированного двухкомпонентного противотуберкулезного препарата «РИЗЭФ 150/75» / Ким М.Е. // The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”. - 2017. – Т. 19. – №12. – С. 292-296.
59. Кичерова, О.А. Болезнь Альцгеймера / О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – №1. – С. 77-81. DOI: 10.17116/jnevro20181181177-81
60. Коберская, Н.Н. Болезнь Альцгеймера с ранним дебютом / Н.Н. Коберская, Н.А. Ковальчук // Медицинский совет. – 2019. – № 1. – С. 10-16. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-1-10-16.

61. Коберская, Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни / Н.Н. Коберская // Медицинский совет. – 2017. – №10. – С. 18-24.
62. Коберская, Н.Н. Клинические, диагностические и терапевтические аспекты умеренных когнитивных нарушений амнестического типа / Н.Н. Коберская // Медицинский совет. – 2015. – №5. – С. 40-45.
63. Коберская, Н.Н. Современные представления о факторах риска, диагностике и терапии болезни Альцгеймера (по материалам Международной конференции ассоциации болезни Альцгеймера, Лондон, 2017) / Н.Н. Коберская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9. – №3. – С. 81-87.
64. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции / А. М. Овезов, М. В. Пантелеева, А. В. Князев [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8. – №3. – С. 101-105.
65. Колыхалов, И.В. Современные подходы к оптимизации терапии болезни Альцгеймера / И.В. Колыхалов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №6. – С. 87-92.
66. Кольцова, Е.А. Использование цитиколина у пациентов с нарушением двигательных функций после инсульта / Е.А. Кольцова, Е.А. Петрова, Л.В. Стаховская // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20. – №2. – С. 41-44. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.41-44.
67. Комбинированные противотуберкулезные препараты как мировая тенденция химиотерапии больных туберкулезом детей / Н.И. Клевно, В.А. Аксенова, А.Д. Пахлавонова, А.В. Казаков // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – №4. – С. 74-79. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-6-66-72.
68. Косивцова, О.В. Постинсультные афазии: клиническая картина, дифференциальный диагноз, лечение / О.В. Косивцова, В.В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – №1. – С. 10-17.

69. Костенко, Е.В. Медикаментозная поддержка в комплексе реабилитационных мероприятий у пациентов с постинсультными двигательными нарушениями: роль нейроцитопротекторов / Е.В. Костенко, Л.В. Петрова // Медицинский совет. – 2018. – №9. – С. 88-97. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-9-88-97
70. Котов, А.С. Болезнь Альцгеймера: от теории к практике / А.С. Котов, Ю.В. Елисеев, Е.И. Семенова // Медицинский совет. – 2015. – №18. – С. 41-45.
71. Котова, О.В. Некоторые аспекты лекарственной и нелекарственной терапии болезни Альцгеймера / О.В. Котова, Е.С. Акарачкова. // Медицинский совет. – 2015. – №2. – С. 6-9.
72. Кулеш, А.А. Современные подходы к диагностике и лечению большого нейрокогнитивного расстройства / А.А. Кулеш, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9. – №4. – С. 4-9.
73. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ лечения пациентов с ишемическим инсультом средней и тяжелой степени тяжести (с показателем более 12 баллов по шкале NIHSS) / А.Ю. Куликов, Г.Т. Абдрашитова // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т. 3. – №4. – С. 30-51.
74. Кумисбек, Г.К. Современные виды модифицированных (пролонгированных) твердых лекарственных форм с содержанием активного вещества кетопрофена / Г.К. Кумисбек, V. David // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2018. – №2. – С. 254-257.
75. Курушина, О.В. Диагностика и лечение деменций / О.В. Курушина, Ю.С. Воробьева // Лекарственный вестник. – 2019. – Т. 13. - №1(73). – С. 14-18.
76. Леонова, М.В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 2 / М.В. Леонова. – Лечебное дело. – 2009. – №3. – С. 18-26.

77. Локшина, А. Б. Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных нарушений (обзор литературы) / А. Б. Локшина, В. В. Захаров, Н. В. Вахнина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15. – №1. – С. 83-89. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-183-89.
78. Локшина, А.Б. Тяжелая деменция: диагностика, ведение пациентов, профилактика осложнений / А.Б. Локшина // Российский психиатрический журнал. – 2017. – №4. – С. 53-60.
79. Максимова, М.Ю. Синдром недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы / М.Ю. Максимова, М.А. Пирадов // РМЖ. – 2018. – Т. 26. – №7. – С. 4-8.
80. Медведева, А.В. Современная тактика ведения пациентов с деменцией / А.В. Медведева, О.В. Косивцова, К.А. Махинов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – №2. – С. 102-108. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-102-108.
81. Международная заявка РСТ 2022/025785, 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. [и др.] – СТ/RU2020/000389; заявл. 29.07.20; опубл. 03.02.22. -71 с.
82. Менделевич, Е.Г. Когнитивные и некогнитивные нейропсихические расстройства при деменции и методы их коррекции / Е.Г. Менделевич // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 65-70.
83. Менделевич, Е.Г. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия / Е.Г. Менделевич // РМЖ. – 2016. – Т.24. – №7. – С. 424-428.
84. Меньшутина, Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства: Т.1. / Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвес. – М.: Издательство БИНОМ, 2012. – 328 с.

85. Миронов, А.Н. Руководство по доклиническим исследованиям лекарственных средств. Т. 1. / под ред. Миронова А.Н. – М.: ФГБУ “НЦЭМСП”, 2012. – 942 с.
86. Михайлова, Н.М. Мемантин (акатинол) в лечении сосудистой деменции / Н.М. Михайлова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – №11-2. – С. 82-90.
87. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности комплексной терапии препаратами кортексин и рекогнан (цитиколин) когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией / Л.А. Белова, Машин В.В., Дудиков Е.М. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – №2. – С. 35-38.
88. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности препарата рекогнан (цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией / В.В. Машин, А.А. Белова, И.Р. Бахтогаримов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №8. – С. 39-43.
89. Мультидисциплинарный подход к лечению и реабилитации инсульта // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – №21. – С. 36-44.
90. Муратбекова, М.Ж. Новые методы профилактики и лечения болезни Альцгеймера / М.Ж. Муратбекова // Ростовский научный журнал. – 2017. – №5. – С. 292-302.
91. Мушба, А.В. Влияние цитиколина на эффективность восстановительных мероприятий у больных с ишемическим инсультом / А.В. Мушба, Д.С. Иванова, О.И. Виноградов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №2. – С. 71-75.
92. Нарушения речи и их коррекция у пациентов после инсульта / О.В. Курушина, А.Е. Барулин, Е.А. Куракова, Х.Ш. Ансаров // Медицинский совет. – 2017. – №5. – С. 28-32.

93. Науменко, А.А. Болезнь Альцгеймера под маской инсульта / А.А. Науменко, Н.В. Вахнина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8. – №2. – С. 100-106.
94. Науменко, А.А. Патогенез, диагностика и терапия болезни Альцгеймера / А.А. Науменко, И.С. Преображенская // Медицинский совет. – 2015. – №5. – С. 46-54.
95. Нейропротективная терапия оксидативного стресса при транзиторной ишемической атаке / Г.А. Дущанова, Г.А. Мустапаева, Д.Б. Оразалиева [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – №2. – С. 222-225.
96. Нейропротекция при ишемическом инсульте: от эксперимента к доказательной медицине // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – №1. – С. 60-66.
97. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения / М.А. Пирадов, М.М. Танащян., М.А. Домашенко [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9. – №1. – С. 41-50.
98. Нейрореабилитация при когнитивных нарушениях у пациентов с нейрохирургической патологией головного мозга / Иванова Н.Е., Ефимова М.Ю., Алексеева Т.М. [и др.] // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7. – №3. – С. 5-13. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-5-13.
99. Нестерова, М.В. Актуальные аспекты диагностики и лечения болезни Альцгеймера на основе современных зарубежных рекомендаций / М.В. Нестерова // Медицинский совет. – 2018. – №6. – С. 33-37.
100. Нестерова, М.В. Диагностика и терапия сосудистой и смешанной деменции / М.В. Нестерова // Медицинский совет. – 2016. – №11. – С. 37-40.
101. О руководстве по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов. Рекомендация Коллегии

Евразийской экономической комиссии от 02.09.2019 N25 – Режим доступа: <https://rulaws.ru/> (дата обращения 30.05.2024)

102. Ончул, Л.К. Цитиколин: доказанная эффективность при острых и хронических неврологических заболеваниях сосудистого генеза / Л.К. Ончул // Новости медицины и фармации. – 2015. – №4 (545). – С. 20-23.
103. Опыт клинического применения мемантала у пациентов с умеренной и тяжелой стадиями болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова, И. В. Колыхалов, А. С. Кулик [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №2. – С. 52-57.
104. Орем, Г.-Л. Стабильность АФИ в рецептурах твердых лекарственных форм: исследование мифа об инертности вспомогательных веществ / Орем Г.-Л., Касселкус А. // Национальный фармацевтический журнал – 2020. – №3-4. – С. 74-79.
105. Остроумова, О.Д. Влияние цитиколина на вариабельность артериального давления / О.Д. Остроумова, Н.Ю. Тараненко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №3. – С. 43-48.
106. Остроумова, О.Д. Сосудистые факторы в генезе деменции и оптимизация ведения пациентов / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11. – №2. – С. 106-114. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-106-114
107. ОФС. 1.4.1.0001 «Лекарственные формы». Государственная Фармакопея Российской Федерации XV издания. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. URL: Лекарственные формы <https://pharmacopeia.regmed.ru/pharmacopeia> (дата обращения 04.04.24).
108. ОФС. 1.4.1.0015 «Таблетки». Государственная Фармакопея Российской Федерации XV издания. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. URL: <https://pharmacopeia.regmed.ru/pharmacopeia> (дата обращения 05.04.2024).

109. ОФС. 1.4.2.0016 «Степень сыпучести порошков». Государственная Фармакопея Российской Федерации XV издания. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. –URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia> (дата обращения 04.04.2024).
110. Парфенов, В.А. Ведение пациентов с болезнью Альцгеймера / В.А. Парфенов, А.Р. Кабаева // Медицинский совет. – 2018. – №1. – С. 6-12. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-1-6-12
111. Парфенов, В.А. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии / В.А. Парфенов, Ю.А. Старчина // Нервные болезни. 2015. – №1. – С. 16-22.
112. Парфенов, В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера / В.А. Парфенов // Медицинский совет. – 2015. – № 5. – С. 28-33.
113. Парфенов, В.А. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии / В.А. Парфенов // Медицинский совет. – 2019. – №9. – С. 8-13. DOI: 0.21518/2079-701X-2019-9-8-13 3.
114. Пат. ЕАПВ 202293258 А61К 31/13 (2006.01) А61К 31/495 (2006.01) А61К 31/685 (2006.01) и др. Фармацевтическая композиция, включающая мемантин и цитиколин / Иксанов Р.М., Литвинова Е.Ю., Лейкин З.Н., [и др.]: РСТ/RU2020/000389; заявл. 2020.07.29; опубл. 2022.12.26.
115. Пат. РФ 2810575 С1, МПК А61К 31/13, А61К 31/495, А61К 31/685. 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 / Р.М. Иксанов, Е.Ю. Литвинова Е.Ю., З.Н. Лейкин [и др.]: №2022118242; заявл. 29.07.2020; опубл. 27.12.2023. Бюл. №36. - 44 с.
116. Пат. РФ RU2240795C2 Фармацевтические композиции противотуберкулезных лекарственных средств и способ их изготовления - № 2002115283/15 Сингх Амарджит, Джейн Раджеш; дата заявки:

10.04.2001, дата публикации: 27.11.2004. URL: <https://yandex.ru/patents/doc/> (дата обращения 30.05.2024).

117. Патогенетические подходы к терапии когнитивных нарушений альцгеймеровского типа – реалии и перспективы / А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, К.М. Наумов, Е.Ю. Полухина // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – №S3. – С. 33-36.
118. Пенг, Д. Применение мемантина гидрохлорида для лечения различных подтипов деменции / Д. Пенг, Кс. Юан, Р. Зу // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25. – №3. – С. 69-71.
119. Пизова, Н.В. Заболевания сердца и инсульты у лиц молодого возраста / Н.В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №2. – С. 62-69.
120. Пилипович, А.А. Мемантин в терапии когнитивных расстройств / А.А. Пилипович // Доктор.Ру. – 2017. – №8 (137). – С. 50-58.
121. Пилипович, А.А. Сосудистые когнитивные нарушения: расширение терапевтических возможностей / А.А. Пилипович, А.Б. Данилов. // Терапия. – 2019. – Т. 5. – №3. – С. 114-124.
122. Пиотровский, В.К. Метод статистических моментов и интегральные модельно-независимые параметры фармакокинетики / В.К. Пиотровский // Фармакология и токсикология. – 1986. – Т. 49. – №5. – С. 118-127.
123. Погорелова, Г.А. Новые направления в лечении пациентов с острыми менингоэнцефалитами на фоне ВИЧ-инфекции / Г.А. Погорелова, Т.В. Мироненко, О.Н. Скачко // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – №3. – С. 11-19.
124. Преображенская, И.С. Антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата в лечении когнитивных нарушений / И.С. Преображенская // Доктор.Ру. – 2015. – №5-6 (106-107). – С. 11-17.
125. Приказ Минздрава России № 1692н от 29.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внутримозговом кровоизлиянии (консервативное лечение)» (Зарегистрировано в Минюсте

России 22.03.2013 N 27838). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/> (дата обращения 24.05.2024).

126. Применение инотропных препаратов в интенсивной терапии больных с острым отравлением этиловым спиртом / Е.А. Попова, Е.Г. Коржеченко, Е.В. Тараканова, Е.А. Попова // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – №3 (87). – С. 62-65.
127. Применение Меманталя и оригинального мемантина при умеренной и тяжелой деменции вследствие болезни Альцгеймера: клинический и фармакоэкономический аспекты / О.Ю. Ширяев, Д.Л. Шаповалов, Т.М. Полозова, О.В. Гончарова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2015. – Т. 17. – №2. – С. 28-34.
128. Применение цитиколина в остром периоде ишемического инсульта: от доказательной медицины к реальной клинической практике / М.А. Домашенко, М.А. Пирадов, Д.В. Сергеев, М.Ю. Максимова // РМЖ. – 2014. – Т. 22. – №22. – С. 1609-1612.
129. Прожерина, Ю. Наполнить отечественный рынок качественной продукцией / Ю. Прожерина, И. Широкова // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2018. – №12. – С. 30-33.
130. Профилактика и лечение когнитивных нарушений у больных гипертонической энцефалопатией / А.Г. Евдокимова, Е.С. Кипарисова, Е.В. Коваленко [и др.] // Терапия. – 2017. – №4 (14). – С. 84-92.
131. Путилина, М.В. Старение как процесс нейродегенерации. Стратегии безопасной терапии деменции у пожилых пациентов / М.В. Путилина // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20. – №2. – С. 24-29.
132. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения 23.04.2024).
133. Результаты пилотного исследования влияния цитиколина и пирибедила на состояние когнитивных функций у больных ишемической

- болезнью сердца после коронарного шунтирования / Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11. – №4. – С. 391-397.
134. Результаты фармацевтико-технологических испытаний отечественной субстанции гефитиниба / Блынская Е.В., Слюсар О.И., Вольникова И.В. [и др.] // Медицина и фармакология: научные приоритеты ученых. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции, Пермь, 25 ноября 2017 года. – Пермь, 2017. – № 2. – 67 с.
135. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207468.pdf (дата обращения 01.04.2024).
136. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 845-855.
137. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Т.2. // под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. - 536 с.
138. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание. / пер. с англ. Под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. – М.: ИРБИС, 2017. – 362 с.
139. Савустьяненко, А.В. Цитиколин: механизм действия и клиническая эффективность при лечении ишемического инсульта, хронических цереброваскулярных расстройств и травматического повреждения головного мозга / А.В. Савустьяненко // Международный неврологический журнал. – 2014. – № 2 (64). – С. 115-120.

140. Салахетдинов, Д.Х. Выбор оптимальной первичной упаковки комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин / Д.Х. Салахетдинов, Б.Б. Сысуев // Медико-фармацевтический журнал Пульс. - 2024. – Т. 26. – №7. – С. 42-47.
141. Салахетдинов, Д.Х. Дизайн разработки формуляции с модифицированным высвобождением / Д.Х. Салахетдинов, Б.Б. Сысуев // Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы. Международная научно-практическая конференция. (г. Томск, 13-16 сентября 2021 г.): сб. матер. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2021. – С. 32-34.
142. 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. Посвящается 25-летию создания фармацевтического факультета в Воронежском государственном университете, Воронеж, 28–29 сентября 2023 г./ Под общей ред. А.С. Беленовой, А.А. Гудковой, Н.А. Дьяковой. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2023. – С. 115-119.
143. 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. – DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-7-49-54.
144. Салахетдинов, Д.Х. Обоснование состава комбинированного нейропротектора с модифицированным высвобождением / Салахетдинов Д.Х. // «Молодая фармация – потенциал будущего», XI всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием

- (11; 2021; Санкт-Петербург). Сборник материалов конференции=Proceeding of the conference «Молодая фармация – потенциал будущего», 15 марта – 23 апреля 2021г.: в. 2 т. Т.1. – СПб: Изд-во СПХФУ, 2021. – С. 267.
145. Салахетдинов, Д.Х. Обоснование технологии производства таблетированной лекарственной формы цитиколина и мемантина с модифицированным высвобождением / Салахетдинов Д.Х. // Мат. 88-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с междунар. участием, посвященной 100-летию НОМУС им.И.И. Мечникова: сб. тез. /Под ред. д.м.н., проф. И.В. Малова и др. – Иркутск: ИНЦХТ, 2021. - С. 297.
146. 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.
147. 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. В 2-х частях, Саранск, 20 мая 2021 года / Под ред. Л.А. Балыковой, Л.В. Матвеевой. Том Часть 1. – Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, 2021. – С. 239-241.
148. 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. – DOI

10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-7-68-73.

149. Сафарова, Т.П. Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара / Т.П. Сафарова, О.Б. Яковлева, С.И. Гаврилова // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – №1. – С. 21-28.
150. Саядян, Х.С. Лекарственные препараты на основе адамантана / Х.С. Саядян, В.М. Шкловский // Доктор.Ру. – 2017. – №1 (130). – С. 59-63.
151. Селиверстов, Ю.А. Современные подходы к эффективной реабилитации пациентов, перенесших инсульт / Ю.А. Селиверстов // Нервные болезни. – 2014. – №3. – С. 37-42.
152. Сергеев, Д.В. Когнитивные нарушения: альтернативные возможности коррекции / Д.В. Сергеев // Нервные болезни. – 2015. – №3. – С. 24-28.
153. Сергеев, Д.В. Постинсультные когнитивные нарушения и деменция / Д.В. Сергеев, М.А. Домашенко, М.А. Пирадов // Медицинский совет. – 2016. – №8. – С. 34-37.
154. Сергеев, Д.В. Фармакологическая нейропротекция при ишемическом инсульте в реальных клинических условиях / Д.В. Сергеев, М.А. Домашенко, М.А. Пирадов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №4. – С. 86-91.
155. Сергеев, Д.В. Цитиколин при ишемическом инсульте: от острого периода к реабилитации / Д.В. Сергеев, М.А. Домашенко, М.А. Пирадов // Медицинский совет. – 2015. – №18. – С. 6-10.
156. Сидорова, И. Нооджерон – лидер среди генериков мемантина / И. Сидорова. // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2015. – №5. – С. 19.
157. Скоромец, Т.А. Современная терапия когнитивного дефицита при острых мозговых поражениях / Т.А. Скоромец // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – №4 (52). – С. 117-121.

158. Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения / А.А. Шмонин, В.С. Краснов, И.А. Шмони́на, Е.В. Мельникова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – №1. – С. 99-106.
159. Современные подходы к лечению и реабилитации пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями / И.С. Преображенская, А.А. Науменко, Н.В. Трофимова // Доктор.Ру. – 2016. – №4 (121). – С. 30-38.
160. Современные подходы к реабилитации больных после инсульта / С.Е. Хатькова, М.А. Акулов, О.Р. Орлова, А.С. Орлова // Нервные болезни. – 2016. – №3. – С. 27-33.
161. Состояние мозгового кровотока и когнитивные функции у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших операцию коронарного шунтирования / М.М. Петрова, С.В. Прокопенко, О.В. Еремина·[и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22. – №3. – С. 77-84.
162. Терентьева, О.А. Экструзия горячего расплава как современный способ получения твердых лекарственных форм / О.А. Терентьева, Е.Д. Лаврикова, М.В. Самбурская, Е.В. Флисюк // VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». Сборник материалов, Санкт-Петербург, 14-15 ноября. – СПб.: Изд-воСПХФУ, 2018. – С. 372 – 376.
163. Титова, Н.В. Мемантин: от оригинального препарата к дженерикам / Н.В. Титова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №10. – С. 136-143.
164. Топ-позиции. Показатели ведущих мировых и отечественных производителей и дистрибьютеров // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2018. – №9. – С. 94-103.
165. Трофимова, Н.В. Некоторые аспекты лечения когнитивных нарушений: цитиколин – фармакологические характеристики, возможные преимущества, аспекты применения / Н.В. Трофимова, И.С.

- Преображенская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7. – №4. – С. 65-70.
166. Тювина, Н.А. Лечение болезни Альцгеймера / Н.А. Тювина, В.В. Балабанова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7. – №3. – С. 80-85.
167. Уровень эндотелиальных прогениторных клеток у больных с ишемическим инсультом и эффективность реабилитации / Ю.А. Белова, Ю.Ю. Чуксина, С.В. Шевелев [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – №39. – С. 45-50.
168. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / под ред. Быковского С.Н., Василенко И.А., Деминой Н.Б. [и др.] – М. Изд-во Перо, 2015. – 472 с.
169. Фармацевтическая технология. Таблетки / К.В. Алексеев, С. А. Кедик, Е. В. Блынская [и др.]; Под ред. профессора С.А. Кедика. – М.: ЗАО ИФТ, 2015. – 672 с.
170. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы / К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, Е.Е. Лазарева [и др.]; Под ред. профессора С.А. Кедика. – М.: ЗАО «Институт фармацевтических технологий», 2011. – 662 с.
171. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. – М.: Видокс, 2017. – 848 с.
172. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями). – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350.pdf (дата обращения 01.04.2024).
173. Федин, А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга / А.И. Федин // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18. – №2. – С. 8-12.

174. Хасанова, Д.Р. Комплексная реабилитация пациентов с постинсультными синдромами / Д.Р. Хасанова, Ю.В. Житкова, И.И. Табиев // Медицинский совет. – 2016. – №8. – С. 18-23.
175. Холин, В.А. Практические аспекты применения мемантина в лечении альцгеймеровской деменции / В.А. Холин, Н.Ю. Бачинская // Международный неврологический журнал. – 2016. – №1 (79). – С. 90-94.
176. Цераксон (Цитиколин): вероятность влияния на процессы ангиогенеза у больных с ишемическим инсультом / Ю.А. Белова, С.В. Котов, Ю.Ю. Чуксина·[и др.] // Клиническая геронтология. – 2015. – Т. 21. – №1-2. – С. 38-40.
177. Цыган, В.Н. Этиопатогенетическая нейрорепаративная терапия энцефалопатий / В.Н. Цыган, О.Е. Гурская, Н.С. Ильинский // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – №1 (61). – С. 139-144. DOI.org/10.17816/brmma12268
178. Шавловская, О.А. Оценка эффективности терапии цитиколином в остром и восстановительном периодах инсульта / О.А. Шавловская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №6. – С. 93-97.
179. Шимко, О. М. Влияние концентрации лактозы на технологические свойства травы лапчатки белой / О. М. Шимко, О. М. Хишова // Вестник фармации. – 2010. – №3 (49). – С. 85-91.
180. Шобоев, А.Е. Влияние комбинированной нейропротекции на восстановление двигательных и когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта / А.Е. Шобоев, И.М. Бальхаев // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2018. – Т. 33. – №4. – С. 131-135.
181. Шутеева, Т.В. Современные подходы к вопросам коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга / Т.В. Шутеева // РМЖ. – 2017. – Т. 25. – №21. – С. 1507-1510.

182. Шутеева, Т.В. Функциональная астения у пациентов молодого возраста: современные способы коррекции / Т.В. Шутеева // РМЖ. – 2018. – Т. 26. – №4-2. – С. 80-84.
183. Экспериментальное исследование комбинаций вспомогательных веществ в технологии твердой дозированной лекарственной формы 11-дезоксимизопростола / Ялкаев А.Г., Кильдияров Ф.Х, Катаев В.А. [и др.]// Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11. – №5 (65). – С. 102-105.
184. Эпштейн, Н.А. О стрессовых экспериментах при разработке / усовершенствовании аналитических методик и технологий лекарственных субстанций и препаратов / Эпштейн Н.А. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3. – С. 118-132.
185. Эффективность препарата рекогнан у пациентов в остром периоде ишемического инсульта / В.В. Машин, Л.А. Белова, Е.М. Дудиков [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. - №10. – С. 44-48. DOI: 10.17116/jnevro201711710144-48.
186. Эффективность цитиколина в комплексном лечении ЧАЗН различного генеза / С.М. Ким, Н.В. Коршунова, Е.М. Галкина, И.В. Пономарева // Практическая медицина. – 2016. – №6(98). – С. 62-65. DOI.org/10.21518/2079-701X-2019-12-20-24
187. Якупов, Э.З. Купирование болевых синдромов. Новый взгляд на старую проблему? / Э.З. Якупов // Медицинский совет. – 2019. – №12. – С. 20-24.
188. Янгиева, Н.Р. Возможности ноотропной терапии в комплексном лечении больных первичной открытоугольной глаукомой / Н.Р. Янгиева, Д.М. Туйчибаева, Н.Х. Абасханова // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Т. 13. – №2. – С. 70-77.
189. A Retrospective Study on the Benefits of Combined Citicoline, Memantine, and Acetylcholinesterase Inhibitor Treatments in Older Patients

- Affected with Alzheimer's Disease / Castagna A., Fabbo A., Manzo C. [et al.] // *J Alzheimers Dis.* – 2021. – Vol. 79. – №4. – P.1509-1515.
190. Abdul, S. A flexible technology for modified-release drugs: multiple-unit pellet system (MUPS) / Abdul S., Chandewar A.V., Jaiswal S.B. // *J. Control Release.* – 2010. – Vol. 147. – P. 2–16. DOI:10.1016/j.jconrel.2010.05.014
191. Aggrenox and aspirin in patients after ischemic stroke: the Aggrenox versus aspirin therapy evaluation trial / Serebruany V.L., Malinin A.I., Sane D.C. [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2004. – Vol. 3. – P. 315–324.
192. Allinson, J.G. The effects of packaging on the stability of a moisture sensitive compound / Allinson J.G., Dansereau R.J., Sakr A. // *Int J Pharm.* 2001- Vol. 221. – №1-2. – P. 49-56. DOI: 10.1016/s0378-5173(01)00670-6.
193. Altman, D.G. How to randomize / Altman D.G., Bland J.M. // *BMJ.* – 1999. – Vol. 319. – P.703-704.
194. An active filmcoating approach to enhance chemical stability of a potent drug molecule / Desai D., Rao V., Guo H. [et al.] // *Pharm Dev Technol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 1–9.
195. Application of melt granulation technology using twinscrew extruder in development of high-dose modified-release tablet formulation / Vasanthavada M., Wang Y., Haefele T. [et al.] // *J Pharm Sci* – 2011. – Vol. 100. – P. 1923–1934.
196. Authentication of *Platycladus orientalis* leaves and its five adulterants by combination of morphology and microscopic characteristics, TLC, and HPLC analysis / Hao J.H., Xiao P.T., Duan P.B. [et al.] // *J AOAC Int.* – 2023. – Vol. 106. – №5. – P. 1295-1304. DOI: 10.1093/jaoacint/qsad066.
197. Badawy, S.I. Effect of drug substance particle size on the characteristics of granulation manufactured in a high-shear mixer / Badawy S.I., Lee T.J., Menning M.M. // *AAPS PharmSciTech.* – 2000. – Vol. 17. – №1(4). – P. E33. DOI: 10.1208/pt010433.

198. Bermejo, P.E. Role of Citicoline in Patients With Mild Cognitive Impairment / Bermejo P.E., Dorado R., Zea-Sevilla M.A. // *Neurosci Insights* - 2023. – Vol. 18. – P. 1-6. DOI: 10.1177/26331055231152496.
199. Bilayer tablets of atorvastatin calcium and nicotinic acid: formulation and evaluation / Nirmal J., Saisivam S., Peddanna C. [et al.] // *Chem Pharm Bull.* – 2008. – Vol. 56. – P. 1455–1458.
200. Bland, M. *An Introduction to Medical Statistics* (3rd edition) / Bland M. Oxford Medical Publications, 2000. – 422 p.
201. Charlton, S.T. A novel immediate release active film coat formulation for use with an extended release gel matrix tablet core / Charlton S.T., Nicholson S.J. // *J Pharm Pharmacol.* – 2010. – Vol. 62. – P. 1397–1398.
202. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and PlaceboControlled Trials / Secades J.J., Alvarez-Sabín J., Castillo J. [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2016. – Vol. 25. – №8. – P. 1984-96.
203. Citicoline for the Management of Patients with Traumatic Brain Injury in the Acute Phase: A Systematic Review and Meta-Analysis / Secades J.J., Trimmel H., Salazar B., González J.A. // *Life (Basel).* – 2023. – Vol. 13. – №2. – P. 369.
204. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) study / Bronsert M.R., Henderson W.G., Valuck R. [et al.] // *J Am Board Fam Med.* – 2013. – Vol. 26. – №5. – P. 529-38. DOI: 10.3122/jabfm.2013.05.130048.
205. Comparison of the safety and efficacy of a fixed-dose combination regimen and separate formulations for pulmonary tuberculosis treatment / Wu J.T., Chiu C.T., Wei Y.F., Lai Y.F. // *Clinics.* – 2015. – Vol. 70. – №6. – P. 429-434.

206. Development and in-vitro evaluation of sustained release matrix tablets of salbutamol sulphate using methocel K100M CR polymer / Mofizur Rahman, Qamrul Ahsan, Mithilesh Kumar Jha, Ishtiaq Ahmed [et al.] // International Journal of Pharma Research and Development. – 2011. – Vol. 2. – №11. – P. 105-115.
207. Dousa, M. Optimization of o-phthalaldehyde/2-mercaptoethanol postcolumn reaction for the hydrophilic interaction liquid chromatography determination of memantine utilizing a silica hydride stationary phase / Dousa M., Pivonkova V., Sykora D. // J. Sep. Sci. – 2016. – Vol. 39. – P. 3145-3155.
208. Drug release-modulating mechanism of hydrophilic hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets: distribution of atoms and carrier and texture analysis / Park J.B., Lim J., Kang C.Y., Lee B.J. // Curr Drug Deliv. – 2013. – Vol. 10. – №6. – P. 732-41. DOI: 10.2174/156720181006131125155652.
209. Drug-Excipient compatibility studies: first step for dosage form development / Priyanka P.A., Ahir K., Patel V.B. [et al.] // The Pharma Innovation Journal. – 2015. – Vol. 4. – №5. – P. 14-20.
210. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development / Nishath F., Tirunagari M., Husna K.Q. [et al.] // J. Applied Pharma Sci. – 2011. – Vol. 1. – №06. – P. 66-71.
211. Drug- β -cyclodextrin containing pellets prepared with a high-shear mixer / Gainotti A., Bettini R., Gazzaniga A. [et al.] // Drug Dev Ind Pharm. – 2004. – Vol. 30. – P. 1061–1068.
212. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis / Kawalec P., Holko P., Gawin M., Pilc A. // Arch Med Sci. – 2018. – Vol. 14. – №5. – P. 1125-1136. DOI: 10.5114/aoms.2018.77561.
213. Efficacy of citicoline as a supplement in glaucoma patients: A systematic review / Prinz J., Prokosch V., Liu H. [et al.] // PLoS One. – 2023. – Vol. 18. – №9. – P. 1-10. DOI: 10.1371/journal.pone.0291836.

214. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the safety of “citicoline” as a Novel Food ingredient //EFSA Journal. – 2013. – Vol. 11. – №10. – C. 3421.
215. El-Hamamsy, M.H. Factorial analysis optimization of memantine hydrochloride spectrofluorimetric quantitation via derivatization with o-phthalaldehyde in the absence of thiol/ El-Hamamsy M.H. // Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Science. – 2017. – Vol. 4. – №4. – P. 176-184.
216. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis / Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. // Am J Med. – 2007. – Vol. 120. – №8. – P. 713-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.08.033.
217. Formulation design, challenges, and development considerations for fixed dose combination (FDC) of oral solid dosage forms / Desai D., Wang J., Wen H., Li X., Timmins P. // Pharm. Dev. Technol. – 2013. – Vol. 18. – №6. – P. 1265-76. DOI: 10.3109/10837450.2012.660699.
218. Glimepiride and Metformin Combinations in Diabetes Comorbidities and Complications: Real-World Evidence / Sahay R.K., Mittal V., Gopal G.R. [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12. – №9. DOI: 10.7759/cureus.10700.
219. Globally Harmonised System of classification and labelling of chemicals (GHS). Fifth revised ed. // United Nations. New York and Geneva, 2013. – P.530.
220. Gomolin, I.H. Once-daily memantine: pharmacokinetic and clinical considerations / Gomolin I. H., Smith C., Jeitner // Journal of the American Geriatrics Society. – 2010. – Vol. 58. – №9. – P. 1812-1813.
221. Guidance for industry. Estimating the maximum safe starting dose for initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. US Department of health and human services. - FDA: CDER, 2005. – 27 p.
222. Guidance for Industry: Bioanalytical method for validation. – Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for veterinary medicine, 2001 – 22p.

223. Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP192217/2009. – London: Committee for medicinal products for human use (CHMP), 2011. - URL: <https://www.ema.europa.eu/en/documents> (дата обращения 20.12.2023.)
224. Gupta, A.K. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis / Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. // *Hypertension*. - 2010. – Vol. 55. – №2. – P. 407. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
225. Gupta, K.R. Drug Excipient Compatibility Testing Protocols and Characterization: A Review / Krishna R. Gupta, Anita R. Pounikar, Milind J. Umekar // *AJOCS*. – 2019. – Vol. 6. – №3. – P. 1-22.
226. Handbook of Pharmaceutical Excipients: sixth edition / Edited by Raymond C Rowe. – London, Chicago, 2009. – 888 p.
227. Higashi, Y. Liquid chromatographic determination of 1-adamantanamine and 2-adamantanamine in human plasma after pre-column derivatization with o-phthalaldehyde and 1-thio- β -D-glucose/ Higashi Y., Fujii Y. // *Journal of Chromatography B*. – 2004. – Vol. 799. – P. 349-354.
228. Hodge, H.C. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. 4 / Hodge H.C., Gosselin R.E., Smith R.P. – Baltimore, 1975. – P.427.
229. Hypromellose - A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery / Mašková E., Kubová K., Raimi-Abraham B.T. [et. al.] // *J Control Release*. - 2020. – Vol. 324. – P. 695-727. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.05.045.
230. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. – URL: <https://www.ema.europa.eu> (дата обращения: 22.03.2024)
231. ICH guideline Q9 on quality risk management. URL: <https://www.ema.europa.eu> (дата обращения: 22.06.2023).
232. ICH Q2A. Harmonized tripartite guideline, text on validation of analytical procedures, IFPMA, in: Proceedings of the International Conference on Harmonization. - Geneva, 1994. – P. 1–5.

233. ICH Q2B. Harmonized tripartite guideline, validation of analytical procedure: methodology, IFPMA, in: Proceedings of the International Conference on Harmonization. - Geneva, 1996. – P. 1–8.
234. Influence of metronidazole particle properties on granules prepared in a high-shear mixer-granulator / P. Di Martino, R. Censi, L. Malaj, S. Martelli // Drug Dev Ind Pharm. – 2007. – Vol. 33. – №2. – P. 121-31. DOI: 10.1080/03639040601085417.
235. In-Vitro Study of low viscosity, and high viscosity direct compression and conventional grade hypromellose for modified release gliclazide tablets / S.S. Khan, S. M. A. Islam, S. P. Hrita, S. Reza // International Journal of Advances in Pharmaceutics. – 2012. – Vol. 1. – №1. – P. 8-15.
236. Is Citicoline Effective in Preventing and Slowing Down Dementia? - A Systematic Review and a Meta-Analysis / Bonvicini M., Travaglini S., Lelli D. [et al.] // Nutrients. - 2023. – Vol. 15. – №2. – P. 386. DOI: 10.3390/nu15020386.
237. Jawahar, N. Multi Unit Particulates Systems (MUPS): A novel pellets for oral dosage forms / N. Jawahar, P. H. Anilbhai [et al.] // J. Pharm. Sci. & Res. – 2012. – Vol. 4. – №9. – P. 1915-1923.
238. Jellinger, K.A. Neuropathology of dementia disorders / K.A. Jellinger // J Alzheimers Dis Parkinsonism. – 2014 – №4. – P. 1-17.
239. Jipkate, A. R. Formulation and Evaluation of Citicoline Sustained Release Tablet // A. R. Jipkate, C. G. Bonde, R. T. Jadhav // J. Pharm. Sci. & Res. – 2011. – Vol. 3. – №1. – P. 911-917.
240. Levina, M. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices / Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R. // J Pharm Sci. – 2004. – Vol. 93. - №11. – P. 2746-54. DOI: 10.1002/jps.20181.
241. Lipper, .RD. Case Study: Implementation of Design Space. In: Real World Applications of PAT and QbD in Drug Process Development and Approval /Lipper R.D., Desai D., Kiang S. – USA, Arlington. – 2006.
242. Mazin, P.V. Metaanaliticheskaia otsenka klinicheskoi éffektivnosti tsitoflavina pri nevrologicheskikh zabolevaniiaxh / Mazin P.V., Sheshunov I.V.,

- Mazina N.K. // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. – 2017. – Vol. 117. – №3. – P. 28-39.
243. McConnell, E.L. An observational study on the influence of solvent composition on the architecture of drug-layered pellets / McConnell E.L., Macfarlane C.B., Basit A.W. // Int J Pharm. – 2009. – Vol. 380. – №1-2. – P. 67–71. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2009.06.038.
244. Memantine as a neuroprotective agent in ischemic stroke: Preclinical and clinical analysis / Pichardo-Rojas D, Pichardo-Rojas PS, Cornejo-Bravo JM, Serrano-Medina A. // Front Neurosci. – 2023. – Vol. 17. DOI: 10.3389/fnins.2023.1096372
245. Memantine Hydrochloride. Safety Data Sheet. – URL: <https://www.echemi.com/sds/memantine> (дата обращения: 22.03.2024).
246. Memantine inhibits cortical spreading depolarization and improves neurovascular function following repetitive traumatic brain injury / MacLean M.A., Muradov J.H., Greene R. [et al.] // Sci Adv. - 2023. – Vol. 9. – №50. – P. eadj2417.
247. Microencapsulation. A review / S.S. Jyoth, A. Seethadevi, K. Suria Prabha [et al.] // International J. of Pharma and Bio Sciences. – 2012. – Vol. 3(1). – P. 509-531.
248. Microspheres as controlled drug delivery system: An updated review / Sh. Saini, S. Kumar, M. Choudhary [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. – Vol 9(5). – P. 1760-1768.
249. Moon, C. Rationale and strategies for formulation development of oral fixed dose combination drug products / Moon C., Oh E. // J. Pharm. Investig. - 2016. – Vol. 46. – P. 615–631.
250. Oral Fixed-Dose Combination Pharmaceutical Products: Industrial Manufacturing Versus Personalized 3D Printing / Fernández-García R., Prada M., Bolás-Fernández F. [et al.] // Pharm Res. – 2020. – Vol. 37. – №7. – P. 132. DOI: 10.1007/s11095-020-02847-3.

251. Oral modified release multiple-unit particulate systems: compressed pellets, microparticles and nanoparticles / N. Al-Hashimi, Begg N., Alany R.G. [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 10. – P. 176-198.
252. Paszun, S.K. Cilazapril Stability in The Presence of Hydrochlorothiazide in Model Mixtures and Fixed Dose Combination / Paszun S.K., Stanisz B.J., Gradowska A. // *Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research*. – 2013. – Vol. 70. – №6. – P. 1079-1085,
253. Pat. 5314697 US. Stable extended release oral dosage composition comprising loratidine and pseudoephedrine / Kwan H, Liebowitz S. United States - заявл. 23.10.1992; опубл. 24.05.1994. – Режим доступа URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения 1.06.2024)
254. Pat. EP4190319A1. Pharmaceutical composition comprising memantine and citicoline/ Litvinova E. Yu., Litvinova E.Y., Leykin Z.N. [et al.]: app. 20947806.4; pub. 07.06.2023
255. Phale, M.D. Multiunit particulate systems: A current drug-delivery technology / M.D. Phale, A.V. Gothoskar // *Pharmaceutical Technology*. – 2011. – Vol. 35. – №7. – P. 60-66.
256. *Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and Processes* / ed. by Sh. C. Gad. – Wiley-Interscience, 2008. – 1386 p.
257. Pharmacokinetics of citicoline after intravenous and intramuscular administration in dogs / Abbaszadeh M., Rasooli R., Mazdaghani M.S. [et al.]// *Veterinary science*. – 2018. – Vol. 8. – №1. – P. 1-9.
258. Preliminary formulation of a fixed-dose pediatric combination of artesunate and amodiaquine hydrochloride / Okwelogu C.O., De Matas M., Ifudu D. [et al.] // *MWJ*. – 2010. – Vol. 1. – №3. – P. 1-4.
259. Review: Development of forced degradation studies of drugs / R. D. Chakole, M. S. Charde, J. Kumar, A.S. Welankiwar // *International Journal of Advances in Pharmaceutics*. – 2013. – Vol. 2. – №3. – P. 34-39.
260. Sagar, V. Ghotekar Stress Testing / Forced Degradation Studies and Experimental Approach for Stress Studies in Analytical Chemistry /Sagar V.

- Ghotekar, V. N. Kushare // *Int J Sci Res Chemi.* – 2020. – Vol. 5. – №3. – P. 24-31.
261. Salakhedinov, D. Pharmaceutical development of tablets with modified release of citicoline and memantine / D. Salakhedinov, B. Sysuev // *Georgian Medical News.* – 2021. – №314. – P. 172-179.
262. Sandhya, S.M. Development of a Validated RP-HPLC Method for the Analysis of Citicoline Sodium in Pharmaceutical Dosage Form using Internal Standard Method / Sandhya S. M., Jyothisree G., Babu G. // *International Journal of Pharma Research & Review.* – 2014. – Vol. 3. – №5. – P. 20-25.
263. Secades, J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update / Secades J. // *Revista de neurologia.* - 2016. – Vol. 63. - №S1. - P S1:1- S74.
264. Secades, J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update / Secades J.J., Gareri P. // *Rev Neurol.* – 2022. – Vol. 30. – №75(s05). – P. S1-S89.
265. Seo, K.S. Multilayer-coated tablet of clopidogrel and rosuvastatin: Preparation and in vitro/in vivo characterization / Seo K.S., Han, H.-K. // *Pharmaceutics.* – 2019. – №11. – P. 313.
266. Simultaneous determination of Maillard reaction impurities in memantine tablets using HPLC with charged aerosol detector / Rystov L., Chadwick R., Krock K., Wang T. // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* – 2011. – Vol. 56. – №5. – P. 887-94.
267. Singh, S. Quality Problems of Anti-tuberculosis Fixed Dose Combinations (FDCS): A Way Forward / Singh S., Bhutani H., Mariappan T.T. // *Ind. J. Tuberc.* – 2006. – Vol. 53. – P. 201-205.
268. Stress degradation studies on citicoline sodium and development of a validated stability-indicating HPLC assay / J.A. Patel, B. Panigrahi, C. N. Patel, B. Ramalingan // *Chronicles of Young Scientists.* – 2011. – Vol. 2. – P. 150.
269. Sysuev, B.B. In vivo study of pharmacokinetic parameters of a new combination drug based on citicoline and memantine / B.B. Sysuev, D.K. Salakhedinov // *Research Results in Pharmacology.* – 2021. – Vol. 7. – №2. – P.

- 23-30. – DOI 10.3897/rrpharmacology.7.60380.
270. Tang, B.C. Basic information about memantine and its treatment of Alzheimer's disease and other clinical applications / Tang B.C., Wang Y.T., Ren J. // *Ibrain*. – 2023. – Vol. 9. – №3. – P. 340-348.
271. The CITIMEM study: A pilot study. Optimizing pharmacological treatment in dementia / Gareri P., Cotroneo A. M., Orsitto G., Putignano S. // *Arch Gerontol Geriatr*. - 2020. – Vol. 89. – P. 104073. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104073
272. Ugurluet, Timucin An overview on fixed dose combinations / Timucin Ugurluet, Tugce Ozaydin // *Asian Journal of Pharmaceutical Technology & Innovation*. – 2014. – Vol. 02. – №9. – P. 75-81.
273. Understanding pharmaceutical quality by design / Yu L.X., Amidon G., Khan M.A. [et al.]// *AAPS J*. – 2014. – Vol. 16. – №4. – P. 771-83. DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3.
274. Using Methocel Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems – URL: www.colorcon.com (дата обращения: 18.12.2023).
275. Using spray-dried lactose monohydrate in wet granulation method for a low-dose oral formulation of a paliperidone derivative / W. Huang, Y. Shi, C. Wang [et al.] // *Powder Technology*. - 2013. – Vol. 246. – P. 379–394. DOI:10.1016/j.powtec.2013.05.042
276. Uttarwar, S.O. Stability indicating LC Method for Citicoline Sustained Release Tablet / S.O. Uttarwar, R.T. Jadhav, C.G. Bonde // *Int.J. PharmTech Res*. – 2010. – Vol. 2. – №4. – P. 2482-2486.
277. World Health Organization, Alzheimer's Disease International. *Dementia: a public health priority* - Geneva: World Health Organization; 2012. URL: <https://www.who.int/publications/i/item> (дата обращения: 18.12.2023).

Приложение А. Результаты изучения совместимости

Таблица А.1 – Результаты контроля физических параметров цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида по показателю описание

Смесь	Условия испытания, периодичность тестирования				
	Исходные	+60 °С/ 80%, закрытая тара, 7 сут	+60 °С/ 80%, открытая тара, 7 сут	+60 °С/ 80%, закрытая тара, 14 сут	+60 °С/ 80%, открытая тара, 14 сут
Цитиколина мононатриевая соль	Порошок белого цвета	Белый, слегка увлажненный порошок	Белый, слегка увлажненный порошок	Белый, слегка увлажненный порошок	Белый, слегка увлажненный порошок
Цитиколина мононатриевая соль+Мемантина гидрохлорид	Порошок белого цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	Белый, слегка увлажненный порошок	Белый, слегка увлажненный порошок	Белый, слегка увлажненный порошок	Белый, слегка увлажненный порошок
Мемантина гидрохлорид	Порошок белого цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	б/и	б/и	б/и	б/и

Таблица А.2 – Содержание примесей цитиколина мононатриевой соли при совместном присутствии с мемантина гидрохлоридом в стрессовых условиях +60 °С/80 %

Смесь	Содержание примесей цитиколина мононатриевой соли, %		
	5'-цитидиловая кислота (примесь D) – не более 0,2 %;	Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2 %;	Сумма примесей – не более 1,0 %.
0 точка			
Цитиколина мононатриевая соль	Менее ПКО* (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)
Цитиколина мононатриевая соль +Мемантина гидрохлорид	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)
Климатическая камера (60 °С/80 %), 7 сут, закрытая тара			
Цитиколина мононатриевая соль	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)
Цитиколина мононатриевая соль +Мемантина гидрохлорид	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)
Климатическая камера (60 °С/80 %), 7 сут, открытая тара			
Цитиколина мононатриевая соль	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)
Цитиколина мононатриевая соль +Мемантина гидрохлорид	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)
Климатическая камера (60 °С/80 %), 14 сут, закрытая тара			
Цитиколина мононатриевая соль	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)
Цитиколина мононатриевая соль +Мемантина гидрохлорид	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)
Климатическая камера (60 °С/80 %), 14 сут, открытая тара			
Цитиколина мононатриевая соль	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)
Цитиколина мононатриевая соль +Мемантина гидрохлорид	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)	Менее ПКО (0,05 %)

Примечание *ПКО – предел количественного определения

Таблица А.4 – Результаты контроля физических параметров цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида по показателю описание

Смесь	Условия испытания, периодичность тестирования				
	0 точка	+60 °C/ 80 %, закрытая тара, 7 сут	+60 °C/ 80 %, открытая тара, 7 сут	+60 °C/ 80 %, закрытая тара, 14 сут	+60 °C/ 80 %, открытая тара, 14 сут
Цитиколина мононатриевая соль+МКЦ 101	Порошок белого цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	Белый, слегка увлажненный порошок			
Цитиколина мононатриевая соль+Гипромеллоза тип 2208	Порошок белого цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	Белый, слегка увлажненный порошок			
Цитиколина мононатриевая соль+Магния стеарат	Порошок белого цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	Белый, слегка увлажненный порошок			
Цитиколина мононатриевая соль +Кремния диоксид коллоидный	Порошок белого цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	Белый, слегка увлажненный порошок			
Цитиколина мононатриевая соль +Opadry 03F180011	Порошок белого цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	Белый, слегка увлажненный порошок			
Цитиколина мононатриевая соль+Opadry II 85F200062	Порошок светло-розового цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	Светло-розовый, слегка увлажненный порошок			

Продолжение Таблицы А.4

Мемантина гидрохлорид+МКЦ 101	Порошок белого цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	б/и	б/и	б/и	б/и
Мемантина гидрохлорид +Гипромеллоза тип 2208	Порошок белого цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	б/и	б/и	б/и	б/и
Мемантина гидрохлорид+Магния стеарат	Порошок белого цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	б/и	б/и	б/и	б/и
Мемантина гидрохлорид +Кремния диоксид коллоидный	Порошок белого цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	б/и	б/и	б/и	б/и
Мемантина гидрохлорид+Opadry 03F180011	Порошок белого цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	б/и	б/и	б/и	б/и
Мемантина гидрохлорид+Opadry II 85F200062	Порошок светло- розового цвета Без комкования, слеживания, посторонних запахов	б/и	б/и	б/и	б/и

Таблица А.5 – Результаты исследования совместимости цитиколина мононатриевой соли со вспомогательными веществами в стрессовых условиях +60°С/80%

Смесь	Содержание примесей цитиколина мононатриевой соли, %		
	5'-цитидиловая кислота (примесь D)– не более 0,2%	Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2%	Сумма примесей – не более 1,0%
0 точка			
Цитиколина мононатриевая соль+МКЦ 101	Менее ПКО* (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина мононатриевая соль +Гипромеллоза тип 2208	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина мононатриевая соль +Магния стеарат	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина мононатриевая соль +Кремния диоксид коллоидный	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина мононатриевая соль +Opadry 03F180011	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина мононатриевая соль +Opadry II 85F200062	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Климатическая камера (60°С/80 %), 7 сут, закрытая тара			
Цитиколина мононатриевая соль +МКЦ 101	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина мононатриевая соль +Гипромеллоза тип 2208	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина мононатриевая соль +Магния стеарат	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина мононатриевая соль +Кремния диоксид коллоидный	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина мононатриевая соль +Opadry 03F180011	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина мононатриевая соль +Opadry II 85F200062	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Климатическая камера (60°С/80 %), 7 сут, открытая тара тара			
Цитиколина мононатриевая соль +МКЦ 101	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина мононатриевая соль +Гипромеллоза тип 2208	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина мононатриевая соль +Магния стеарат	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)

Продолжение Таблицы А.5

Цитиколина моонатриевая соль +Кремния диоксид коллоидный	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина моонатриевая соль+Opadry 03F180011	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина моонатриевая соль +Opadry II 85F200062	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Климатическая камера (60°C/80 %), 14 сут, закрытая тара			
Цитиколина моонатриевая соль +МКЦ 101	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина моонатриевая соль +Гипромеллоза тип 2208	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина моонатриевая соль +Магния стеарат	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина моонатриевая соль +Кремния диоксид коллоидный	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина моонатриевая соль +Opadry 03F180011	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина моонатриевая соль +Opadry II 85F200062	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Климатическая камера (60°C/80 %), 14 сут, открытая тара			
Цитиколина моонатриевая соль +МКЦ 101	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина моонатриевая соль +Гипромеллоза тип 2208	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина моонатриевая соль +Магния стеарат	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина моонатриевая соль +Кремния диоксид коллоидный	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина моонатриевая соль +Opadry 03F180011	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)
Цитиколина моонатриевая соль +Opadry II 85F200062	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)	Менее ПКО (0,05%)

Примечание *ПКО – предел количественного определения

Приложение Б. Оценка рисков

Таблица Б.1 – Оценка рисков влияния АФС цитиколина на критические показатели качества лекарственного препарата

Параметр	Значение параметра	Влияние параметра на качество	Оценка риска	Обоснование	Что может произойти с продуктом
Состояние твердой формы	Кристаллический порошок	Количественное определение	Н	Согласно открытой части мастер-файла лекарственного средства цитиколин натрия - кристаллический порошок	-
		Однородность дозирования			
		Растворение			
		Примеси			
Размер частиц	Не более 150 мкм	Количественное определение	Н	Размер частиц АФС не влияет на КО и ОД, т.к. содержание АФС в ЛП около 70%	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	АФС относится к I группе БКС, поэтому размер частиц не влияет на растворение и на рост примесей	-
Гигроскопичность	Гигроскопичный кристаллический материал	Количественное определение	В	При несоблюдении климатических условий может оказывать влияние на КО	Заниженное содержание АФС
		Однородность дозирования	Н	Гигроскопичность АФС не может оказывать влияние на однородность дозирования	
		Растворение	В	Адсорбированная вода может изменять физические свойства таблеток, как следствие, менять профиль высвобождения АФС	Несоответствие таблеток по показателю «Прочность» и «Внешний вид», как следствие, изменение профиля высвобождения АФС и неприемлемый внешний вид

Продолжение Таблицы Б.1

		Примеси	В	Адсорбированная вода может создать среду для ускорения протекания химических реакций, что может оказывать влияние на рост примесей	Рост примесей
Содержание влаги	Не более 5 %	Количественное определение	Н	Содержание воды может оказывать влияние на КО и П, но не может влиять на ОД и Р. Т.к. содержание воды будет внесено в спецификацию производителя на АФС и будет контролироваться при входном контроле, то риск принимаем, как низкий для КО, ОД, Р и П	-
		Однородность дозирования			-
		Растворение			
		Примеси			
Химическая стабильность	Требуется изучение к солнечному свету, УФ, сухому теплу, HCl, H ₂ O ₂ и NaOH	Количественное определение	В	Цитиколин гигроскопичная субстанция	Снижение КО и/или рост примесей
		Однородность дозирования	Н	На однородность дозирования влияют сыпучесть порошка и однородность смеси. Однородность дозирования таблеток не связана с химической стабильностью действующего вещества	
		Растворение	Н	Растворение в таблетке зависит от растворимости действующего вещества и распределения частиц по размерам. Растворение таблеток не связано с химической стабильностью лекарственного вещества	

Продолжение Таблицы Б.1

		Примеси	В	Требуется проведение стрессовых испытаний АФС	
Сыпучесть	0 г/с (сопло 25 мм); Показатель Хауснера 1,68 (сыпучесть очень, очень плохая)	Количественное определение	С	АФС имеет неудовлетворительную сыпучесть, а также есть склонность к агломерации и комкованию, что может влиять на КО и ОД. Однако использование технологии грануляции может снизить этот риск	Заниженное содержание АФС, несоответствие показателя ОД, сегрегация
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	Сыпучесть действующего вещества не связана с его способностью к деградации, а также не влияет на растворение	-
		Примеси			
Растворимость	Хорошо растворим I класс соединений по БКС	Количественное определение	Н	Растворимость не может оказывать влияние на КО и ОД	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	АФС относится к I классу соединений по БКС, следовательно, имеет хорошую растворимость	-
		Примеси	Н	Растворимость не может оказывать влияния на продукты деградации	-

Примечание. Высокий риск (В) – риск неприемлем. Для снижения риска необходимы дальнейшие исследования. Средний риск (С) – риск допустим. Для снижения риска могут потребоваться дальнейшие исследования. Низкий риск (Н) – приемлемый риск. Дальнейшие исследования не требуются

Таблица Б.2 – Оценка рисков влияния АФС мемантина гидрохлорид на критические показатели лекарственного препарата

Параметр	Значение параметра	Влияние параметра на качество	Оценка риска	Обоснование	Что может произойти с продуктом
Состояние твердой формы	Кристаллический порошок	Количественное определение	Н	Согласно открытой части мастер-файла лекарственного средства мемантин - кристаллический порошок, полиморф I	-
		Однородность дозирования			
		Растворение			
		Примеси			
Размер частиц	Не более 50 мкм	Количественное определение	С	Размер частиц и низкая концентрация могут влиять на распределение мемантина, как следствие, на КО и ОД	Заниженное содержание АФС, несоответствие показателя ОД
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	АФС относится к I группе БКС, поэтому размер частиц не влияет на растворение, а также не оказывает влияние на рост примесей	-
		Примеси			
Гигроскопичность	Не гигроскопичен (слегка гигроскопичен)	Количественное определение	Н	По данным производителя АФС открытой части мастер-файла мемантин слегка гигроскопичен (не гигроскопичен)	-
		Однородность дозирования	Н	Гигроскопичность АФС не может оказывать влияние на однородность дозирования и растворения	
		Растворение			
		Примеси			
Содержание влаги	Не более 1,5 %	Количественное определение	Н	Влажность контролируется в спецификации фармацевтической субстанции (не более 1,5%). Т. о., маловероятно, что это повлияет на КО, ОД и Р.	-
		Однородность дозирования			
		Растворение			
		Примеси	Н	Содержание воды в фс контролируется в пределах не более 1,5%	Рост примесей

Продолжение Таблицы Б.2

Химическая стабильность	Требуется изучение к солнечному свету, УФ, сухому теплу, HCl, H ₂ O ₂ и NaOH	Количественное определение	Н	Данные стабильности АФС в стрессовых условиях, представленные в мастер-файле, демонстрируют высокую стабильность мемантина в различных условиях	Снижение КО и/или рост примесей
		Однородность дозирования	Н	На однородность дозирования влияют сыпучесть порошка и однородность смеси. Однородность дозирования таблеток не связана с химической стабильностью АФС	
		Растворение	Н	Растворение в таблетке зависит от растворимости действующего вещества и распределения частиц по размерам. Растворение таблеток не связано с химической стабильностью лекарственного вещества	
		Примеси	В	Требуется проведение стрессовых испытаний АФС	
Сыпучесть	0 г/с (сопло 25 мм); Показатель Хауснера 2,02 (сыпучесть очень, очень плохая)	Количественное определение	Н	АФС имеет неудовлетворительную сыпучесть, но Мемантин будет растворен в воде и использован в оболочке	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	Сыпучесть не может оказывать влияние на Растворение и Примеси.	-
		Примеси			
Растворимость	Хорошо растворим I класс соединений по БКС	Количественное определение	Н	Растворимость не может оказывать влияние на КО и ОД. Риск низкий	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	АФС относится к I классу соединений по БКС и имеет хорошую растворимость	-
		Примеси	Н	Растворимость не может оказывать влияния на продукты деградации	-

Примечание. Высокий риск (В) – риск неприемлем. Для снижения риска необходимы дальнейшие исследования. Средний риск (С) – риск допустим. Для снижения риска могут потребоваться дальнейшие исследования. Низкий риск (Н) – приемлемый риск. Дальнейшие исследования не требуется

Таблица Б.3 – Оценка рисков влияния АФС и вспомогательных веществ на критические параметры качества таблеток

Параметр	Значение параметра	Влияние параметра на качество	Оценка риска	Обоснование	Что может произойти с продуктом
Цитиколин и Мемантин	500 мг и 10 мг	Количественное определение	-	Описание представлено в таблицах в разделе 3.2	-
		Однородность дозирования			
		Растворение			
		Примеси			
МКЦ 101, 102	22,0-65,0 мг	Количественное определение	Н	Невысокое содержание и удовлетворительные свойства сыпучести МКЦ не будут влиять на распределение АФС в смеси	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	МКЦ не влияет на растворение, как следствие, не будет влиять на Р	-
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	-
Кальция гидрофосфат безводный	7,5 мг	Количественное определение	Н	Невысокое содержание и удовлетворительные свойства сыпучести кальция гидрофосфата не будут влиять на распределение цитиколина в смеси	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	Кальция гидрофосфат не будет влиять на распадаемость в пролонгированной ЛФ и, как следствие на растворение	
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	
Лактозы моногидрат	22,5 мг	Количественное определение	Н	Лактозы моногидрат используется в качестве наполнителя и не может оказывать влияние на КО	-
		Однородность дозирования	Н	Лактозы моногидрат может оказывать влияние на ОД. Однако, учитывая, что его доля небольшая, и, учитывая высокую долю цитиколина в составе ЛП	
		Растворение	Н	Лактозы моногидрат используется в качестве наполнителя и не может оказывать влияние на растворение в пролонгированной ЛФ	
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	

Продолжение Таблицы Б.3

Коповидон VA64	17,5 мг	Количественное определение	Н	Коповидон является связующим агентом, обеспечивающим формирование гранулы при сухой грануляции, и не может оказывать влияние на КО, ОД	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	Цитиколин имеет очень хорошую растворимость (БКС I класс). Коповидон не будет влиять на высвобождение субстанции в пролонгированной ЛФ	
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	
Гипромеллоза тип 2208	133,0-190,0 мг	Количественное определение	Н	Гипромеллоза обладает неудовлетворительными свойствами сыпучести, но из-за высокой концентрации цитиколина влияния на КО и ОД не будет	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	В	Гипромеллоза используется для пролонгированного высвобождения цитиколина и может влиять на кинетику высвобождения цитиколина из таблеток	Изменение профиля высвобождения АФС из ядер таблеток
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	
Поливиниловый спирт SRP80	105,0 мг	Количественное определение	Н	Поливиниловый спирт обладает удовлетворительными свойствами сыпучести, влияния на КО и ОД не будет	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	В	Используется для пролонгированного высвобождения цитиколина, поэтому может влиять на кинетику его высвобождения	
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	
Эудрагит RS PO	240,0 мг	Количественное определение	Н	Эудрагит RS PO обладает неудовлетворительными свойствами сыпучести, но из-за высокой концентрации цитиколина влияния на КО и ОД не будет	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	В	Используется для пролонгированного высвобождения цитиколина, поэтому может влиять на кинетику высвобождения цитиколина из таблеток	
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	

Продолжение Таблицы Б.3

Кремния диоксид коллоидный	7,0-7,5 мг	Количественное определение	Н	Кремния диоксид коллоидный используется как скользящий и улучшающий сыпучесть компонент	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	Данный компонент благоприятно влияет на растворение путем образования капилляров для проникновения воды	-
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	-
Тальк	7,5 мг	Количественное определение	Н	Тальк улучшает технологические свойства смеси и не будет оказывать влияния на КО, ОД и Р	-
		Однородность дозирования			
		Растворение			
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	-
Магния стеарат	7,0-8,0 мг	Количественное определение	Н	Магния стеарат не оказывает влияния на КО и ОД	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	Магния стеарат не будет влиять на высвобождение АФС, так как АФС относится к соединениям I класса по БКС и содержится в таблетках с пролонгированным профилем высвобождения	-
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	-
Пленочная оболочка Opadry 03F18001 1 white	40,0-50,0 мг	Количественное определение	Н	Opadry 03F180011 не оказывает влияние на КО	-
		Однородность дозирования	В	Opadry 03F180011 в случае использования как носителя АФС при нанесении оболочки будет влиять на ОД мемантина путем ее распределения оболочки по поверхности таблеток	Несоответствие показателя ОД
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	-
		Растворение	С	Opadry 03F180011, используемая в качестве подложки, может влиять на высвобождение АФС за счет толщины слоя оболочки, ее содержащей	Медленное высвобождение АФС

Продолжение Таблицы Б.3

Оболочка Эудрагит Е РО	20,0 мг	Количественное определение	Н	Эудрагит Е РО не оказывает влияния на КО и ОД мемантина	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	С	Эудрагит Е РО может влиять на высвобождение АФС посредством толщины слоя оболочки, ее содержащей	
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	
Оболочка Oprady QX	20,0 мг	Количественное определение	Н	Oprady QX не оказывает влияния на КО и ОД мемантина	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	С	Oprady QX может оказывать влияние на высвобождение АФС посредством толщины слоя оболочки, содержащей АФС	
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	
Пленочная оболочка Oprady II 85F200062 purple	12,0 мг	Количественное определение	Н	Oprady II 85F220031 не оказывает влияния на КО и ОД мемантина	-
		Однородность дозирования	Н		
		Примеси	В	Требуется изучение совместимости	
		Растворение	Н	Oprady II 85F200062 хорошо растворимая оболочка, влияние на высвобождение АФС отсутствует	-

Примечание. Высокий риск (В) – риск неприемлем. Для снижения риска необходимы дальнейшие исследования. Средний риск (С) – риск допустим. Для снижения риска могут потребоваться дальнейшие исследования. Низкий риск (Н) – приемлемый риск. Дальнейшие исследования не требуются.

Таблица Б.4 – Оценка рисков производственного процесса целевого продукта

Стадия/ операция производственного процесса	Значение парамет ра	Влияние параметра на качество	Оценка риска	Обоснование	Что может произойти с продуктом (полупродуктом)
Подготовка сырья (просев)	сито 1,0 мм	Количественное определение	Н	Просеивание сырья применяется для предотвращения агломерирования компонентов, и не будет влиять на КПК	-
		Однородность дозирования	Н		-
		Растворение	Н		-
		Примеси	Н		-
Подготовка сырья (приготовление гранулирующего раствора)	-	Количественное определение	Н	Приготовление гранулирующего раствора не влияет на КО и ОД.	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	В качестве гранулирующего раствора используется вода очищенная	-
Примеси	Н	Приготовление гранулирующего раствора не влияет на П	-		
Предварительное смешивание	-	Количественное определение	Н	Параметры процесса предварительного смешивания не будут влиять на КО, ОД, Р и П	-
		Однородность дозирования			
		Растворение			
		Примеси			
Грануляция	-	Количественное определение	Н	Параметры процесса гранулирования не будут оказывать влияние на КО и ОД	Несоответствие спецификации
		Однородность дозирования	Н		Несоответствие спецификации
		Растворение	Н	Параметры процесса гранулирования не будут влиять на профиль высвобождения АФС	-
		Примеси	Н	Параметры процесса гранулирования не могут влиять на рост П	-

Продолжение Таблицы Б.4

Сушка гранулята	до достижен ия остаточн ой влажност и	Количественное определение	Н	Параметры процесса сушки гранулята не могут оказывать влияние на КО и ОД, так как эти показатели достигаются при грануляции смеси	-
		Однородность дозирования	Н		-
		Растворение	Н	Параметры процесса сушки гранулята не могут оказывать влияние на профиль высвобождения АФС	-
		Примеси	К	Параметры процесса сушки гранулята могут влиять на рост примесей посредством воздействия горячим воздухом	Чрезмерное нагревание гранулята, рост примесей
Калибровка гранулята	сито 1,0 мм	Количественное определение	Н	Просеивание гранулята не будет оказывать влияние на КО	-
		Однородность дозирования	К	Гранулят различного фракционного состава будет влиять на ОД	Несоответствие спецификации
		Растворение	Н	Просеивание гранулята не будет влиять на Р и П	-
		Примеси	Н		-
Смешивание и опудривание гранулята	-	Количественное определение	К	Перемешивание компонентов может влиять на КО и ОД посредством их распределения в смеси	Несоответствие спецификации
		Однородность дозирования	К		Несоответствие спецификации
		Растворение	К	При неравномерном распределении компонентов профиль высвобождения АФС отдельных таблеток может выходить за пределы спецификации	Несоответствующий профиль высвобождения АФС отдельных таблеток
		Примеси	Н	Параметры процесса перемешивания не влияют на рост примесей	-

Продолжение Таблицы Б.4

Таблетирование	Согласно спецификации	Количественное определение	К	В крайнем случае, изменение веса таблетки может привести к выходу за пределы спецификации	Несоответствие отдельных таблеток требованиям спецификации
		Однородность дозирования	К	Параметры процесса таблетирования - скорость подачи смеси и скорость таблетирования, могут привести к получению таблеток, выходящих за пределы спецификации	
		Растворение	К	Изменение параметров при таблетировании может привести к получению таблеток различной твердости, что будет влиять на профиль высвобождения АФС	
		Примеси	Н	Таблетирование не влияет на рост примесей	
Приготовление пленочной суспензии, содержащей АФС	-	Количественное определение	Н	Пленочная оболочка Opadry 03F180011 и АФС хорошо растворяются в воде	-
		Однородность дозирования	Н		
		Растворение	Н		
		Примеси	Н		
Нанесение оболочки, содержащей АФС	До необходимого привеса, %	Количественное определение	К	Параметры процесса распыления пленочной суспензии влияют на КО и ОД посредством распределения оболочки по таблеткам	Несоответствие спецификации
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	Оболочка, содержащая АФС, хорошо растворяется в воде, влияния на профиль высвобождения АФС не будет	-
		Примеси	К	Параметры процесса нанесения оболочки могут влиять на рост примесей посредством длительного воздействия горячего воздуха в течение процесса	Несоответствие спецификации

Продолжение Таблицы Б.4

Приготовление защитной пленочной суспензии	-	Количественное определение	Н	Пленочная оболочка Opadry II 85F200062 хорошо растворяется в воде	-
		Однородность дозирования			
		Растворение			
		Примеси			
Нанесение защитной оболочки	До необходимого привеса, %	Количественное определение	Н	Пленочная оболочка Opadry II 85F200062 не будет оказывать влияние на КО и ОД	-
		Однородность дозирования			
		Растворение	Н	Пленочная оболочка Opadry II 85F200062 хорошо растворяется в воде	-
		Примеси	Н	Пленочная оболочка Opadry II 85F200062 не будет оказывать влияние на П	-

Примечание. К – критично, Н – некритично

Продолжение Таблицы В.1

Идентификация <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ	На хроматограмме время удерживания основного пика испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика раствора стандартного образца (раздел КО).	Соответствует	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Соответствует	Анализ не проводился	Соответствует
<i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ	На хроматограмме время удерживания основного пика испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика раствора стандартного образца (раздел КО)	Соответствует	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Соответствует	Анализ не проводился	Соответствует

Продолжение Таблицы В.1

	Сумма примесей – не более 1,0%	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена
<i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ	5'-цитидиловая кислота – не более 0,2%. Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2%. Сумма примесей – не более 1,0	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%. Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена. Сумма примесей – менее 0,05%	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%. Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена. Сумма примесей – менее 0,05%	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%. Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена. Сумма примесей – менее 0,05 %	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%. Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена. Сумма примесей – менее 0,05 %	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%. Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена.; Сумма примесей – менее 0,05%	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%. Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена. Сумма примесей – менее 0,05%	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%. Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена. Сумма примесей – менее 0,05%
Однородность дозированных единиц <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, 2.1.9.14 ГФ РФ (способ 1)	В соответствии с требованиями	Мемантин AV=3,2	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Мемантин AV=3,1	Анализ не проводился	Мемантин AV=2,9

Продолжение Таблицы В.1

<i>Цитиколина мононатрие вая соль ФЕАЭС, 2.1.9.14 расчетно- массовый способ, ГФ РФ (способ 2)</i>		Цитиколин AV=1,5	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Цитиколин AV=1,8	Анализ не проводился	Цитиколин AV=1,5
Количествен ное определение <i>Мемантина гидрохлорид ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ</i>	От 9,00 до 11,00 мг, в одной таблетке.	9,92 мг	9,90 мг	9,90 мг	9,91 мг	9,92 мг	9,91 мг	9,92 мг
<i>Цитиколина мононатрие вая соль ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ</i>	От 475,0 до 525,0 мг, в одной таблетке	493,2 мг	492,7 мг	494,4 мг	493,7 мг	493,9 мг	494,2 мг	493,8 мг

Продолжение Таблицы В.2

Идентификация <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ	На хроматограмме время удерживания основного пика испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика раствора стандартного образца (раздел КО)	Соответствует	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Соответствует	Анализ не проводился	Соответствует
<i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28,, ГФ РФ	На хроматограмме время удерживания основного пика испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика раствора стандартного образца (раздел КО)	Соответствует	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Соответствует	Анализ не проводился	Соответствует

Продолжение Таблицы В.2

	Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2%	Не обнаружена						
	Сумма примесей – не более 1,0%	Не обнаружена						
<i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ	5'-цитидиловая кислота – не более 0,2%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2%; Сумма примесей – не более 1,0%	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05%.	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05%.	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05%.	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05%.	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05%.	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05%.	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05%.
Однородность дозированных единиц <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, 2.1.9.14 ГФ РФ (способ 1)	В соответствии с требованиями	Мемантин AV=3,6	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Мемантин AV=3,3	Анализ не проводился	Мемантин AV=3,1

Продолжение Таблицы В.2

<i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ФЕАЭС, 2.1.9.14 расчетно-массовый способ, ГФ РФ (способ 2)	В соответствии с требованиями	Цитиколин AV=1,7	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Цитиколин AV=1,6	Анализ не проводился	Цитиколин AV=1,4
Количественное определение <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, 2.1.2.36, ГФ РФ	От 9,00 до 11,00 мг, в одной таблетке.	9,89 мг	9,89 мг	9,90 мг	9,92 мг	9,91 мг	9,91 мг	9,91 мг
<i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ	От 475,0 до 525,0 мг, в одной таблетке	496,4 мг	497,1 мг	497,3 мг	496,9 мг	495,8 мг	495,9 мг	496,9 мг

Таблица В.3 – Результаты изучения стабильности ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, в условиях долгосрочных испытаний опытно-промышленной серии 3

Показатели	Спецификация	Серия							
		Опытно-промышленная серия 3							
		нулевая точка	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	
Описание Визуальный	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого или почти белого цвета.	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета.	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета

Продолжение Таблицы В.3

<p><i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ</p>	<p>На хроматограмме время удерживания основного пика испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика раствора стандартного образца (раздел КО)</p>	<p>Соответствует</p>	<p>Анализ не проводился</p>	<p>Анализ не проводился</p>	<p>Анализ не проводился</p>	<p>Соответствует</p>	<p>Анализ не проводился</p>	<p>Соответствует</p>
<p><i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ</p>	<p>На хроматограмме время удерживания основного пика испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика раствора стандартного образца (раздел КО)</p>	<p>Соответствует</p>	<p>Анализ не проводился</p>	<p>Анализ не проводился</p>	<p>Анализ не проводился</p>	<p>Соответствует</p>	<p>Анализ не проводился</p>	<p>Соответствует</p>

Продолжение Таблицы В.3

	Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2%	Не обнаружена						
	Сумма примесей – не более 1,0%	Не обнаружена						
<i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ	5'-цитидиловая кислота – не более 0,2%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2%; Сумма примесей – не более 1,0%	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05 %.	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05 %; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05%.	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05 %.	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05 %.	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05 %.	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05 %.	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05 %; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05 %.
Однородность дозированных единиц <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, 2.1.9.14 ГФ РФ (способ 1)	В соответствии с требованиями	Мемантин AV=3,1	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Мемантин AV=3,1	Анализ не проводился	Мемантин AV=2,9

Продолжение Таблицы В.3

<i>Цитиколина мононатрие вая соль ФЕАЭС, 2.1.9.14 расчетно- массовый способ, ГФ РФ (способ 2)</i>	В соответствии с требованиями	Цитиколин AV=1,1	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Анализ не проводился	Цитиколин AV=1,4	Анализ не проводился	Цитиколин AV=1,3
Количествен ное определение <i>Мемантина гидрохлорид ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ</i>	От 9,00 до 11,00 мг, в одной таблетке.	9,90 мг	9,91 мг	9,93 мг	9,93 мг	9,92 мг	9,92 мг	9,93 мг
<i>Цитиколина мононатрие вая соль ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ</i>	От 475,0 до 525,0 мг, в одной таблетке	494,6 мг	495,2 мг	495,5 мг	493,9 мг	494,4 мг	495,3 мг	494,9 мг

Таблица В.4 – Результаты изучения стабильности ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, в условиях ускоренных испытаний опытно-промышленной серии 1

Показатели	Спецификация	Серия		
		Опытно-промышленная серия 1		
		нулевая точка	3 месяца	6 месяцев
Описание Визуальный	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого или почти белого цвета	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета.	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета.	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета.
Идентификация <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида (раздел КО).	Соответствует	Анализ не проводился	Соответствует
<i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца цитиколина натрия (раздел КО).	Соответствует	Анализ не проводился	Соответствует

Продолжение Таблицы В.4

Растворение <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, 2.1.9.3, ГФ РФ <i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, 2.1.9.3, ГФ РФ	Не менее 75 % (Q) от заявленного количества мемантина гидрохлорида должно перейти в раствор через 45 мин	89%	90%	89%
	В раствор должно перейти: Через 3 часа – от 35% до 65%; Через 6 часов – от 60% до 85%; Через 9 часов – от 75% до 95%; Через 12 часов – не менее 85% от заявленного содержания	Через 3 часа – 43%; Через 6 часов – 70%; Через 9 часов – 81%; Через 12 часов – 91%	Через 3 часа – 44%; Через 6 часов – 69%; Через 9 часов – 82%; Через 12 часов – 94%	Через 3 часа – 43%; Через 6 часов – 71%; Через 9 часов – 82%; Через 12 часов – 93%
Примеси <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ	Примесь А – не более 0,15%;	Не обнаружена	Не обнаружена	Примесь А – 0,06%;
	Примесь В – не более 0,15%;	Не обнаружена	Не обнаружена	Примесь В – 0,06%;
	Примесь С – не более 0,15%;	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена
	Примесь D – не более 0,15%;	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена
	Примесь Е – не более 0,15%;	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена
	Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2%	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена
	Сумма примесей – не более 1,0%	Не обнаружена	Не обнаружена	0,12%
<i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ	5'-цитидиловая кислота – не более 0,2%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2 %; Сумма примесей – не более 1,0%	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0.05 %	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05%	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05%

Продолжение Таблицы В.4

<p>Однородность дозированных единиц <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, 2.1.9.14 способ прямого определения, ГФ РФ (способ 1) <i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ФЕАЭС, 2.1.9.14 расчетно-массовый способ, ГФ РФ (способ 2)</p>	<p>В соответствии с требованиями</p>	<p>Мемантин AV=3,2</p> <p>Цитиколин AV=1,5</p>	<p>Анализ не проводился</p> <p>Анализ не проводился</p>	<p>Мемантин AV=2,9</p> <p>Цитиколин AV=1,7</p>
<p>Количественное определение <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ</p>	<p>От 9,00 до 11,00 мг в одной таблетке</p>	<p>9,92 мг</p>	<p>9,91 мг</p>	<p>9,91 мг</p>
<p><i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ</p>	<p>От 475,0 до 525,0 мг в одной таблетке</p>	<p>493,2 мг</p>	<p>494,1 мг</p>	<p>493,3 мг</p>

Таблица В.5 – Результаты изучения стабильности ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, в условиях ускоренного хранения опытно-промышленной серии 2

Показатели	Спецификация	Серия		
		Опытно-промышленная серия 2		
		нулевая точка	3 месяца	6 месяцев
Описание Визуальный	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого или почти белого цвета.	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета.	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета.	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета.
Идентификация <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида (раздел КО).	Соответствует	Анализ не проводился	Соответствует
<i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца цитиколина натрия (раздел КО).	Соответствует	Анализ не проводился	Соответствует

Продолжение Таблицы В.5

<p>Растворение <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, 2.1.9.3, ГФ РФ</p>	<p>Не менее 75 % (Q) от заявленного количества мемантина гидрохлорида должно перейти в раствор через 45 мин</p>	86%	88%	86%
<p><i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, 2.1.9.3, ГФ РФ</p>	<p>В раствор должно перейти: Через 3 часа – от 35 % до 65 %; Через 6 часов – от 60 % до 85 %; Через 9 часов – от 75 % до 95 %; Через 12 часов – не менее 85 % цитиколина от заявленного содержания.</p>	<p>Через 3 часа – 48 %; Через 6 часов – 69 %; Через 9 часов – 80 %; Через 12 часов – 91 %</p>	<p>Через 3 часа – 43 %; Через 6 часов – 69 %; Через 9 часов – 80 %; Через 12 часов – 92%</p>	<p>Через 3 часа – 44 %; Через 6 часов – 69 %; Через 9 часов – 82 %; Через 12 часов – 92%</p>
<p>Примеси <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ</p>	<p>Примесь А – не более 0,15%;</p>	Не обнаружена	Не обнаружена	Примесь А – 0,06%;
	<p>Примесь В – не более 0,15%;</p>	Не обнаружена	Не обнаружена	Примесь В – 0,06%;
	<p>Примесь С – не более 0,15%;</p>	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена
	<p>Примесь D – не более 0,15%;</p>	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена
	<p>Примесь E – не более 0,15%;</p>	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена
	<p>Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2%</p>	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена
	<p>Сумма примесей – не более 1,0%</p>	Не обнаружена	Не обнаружена	0,12%
<p><i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ</p>	<p>5'-цитидиловая кислота – не более 0,2%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2%; Сумма примесей – не более 1,0%</p>	<p>5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05 %</p>	<p>5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05 %</p>	<p>5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05 %</p>

Продолжение Таблицы В.5

<p>Однородность дозированных единиц <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, 2.1.9.14 способ прямого определения, ГФ РФ (способ 1) <i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ФЕАЭС, 2.1.9.14 расчетно-массовый способ, ГФ РФ (способ 2)</p>	<p>В соответствии с требованиями</p>	<p>Мемантин AV=3,6</p> <p>Цитиколин AV=1,7</p>	<p>Анализ не проводился</p> <p>Анализ не проводился</p>	<p>Мемантин AV=3,3</p> <p>Цитиколин AV=1,2</p>
<p>Количественное определение <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ</p>	<p>От 9,00 до 11,00 мг в одной таблетке</p>	<p>9,89 мг</p>	<p>9,90 мг</p>	<p>9,90 мг</p>
<p><i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ</p>	<p>От 475,0 до 525,0 мг в одной таблетке</p>	<p>496,4 мг</p>	<p>497,2 мг</p>	<p>496,7 мг</p>

Таблица В.6 – Результаты изучения стабильности ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, в условиях ускоренных испытаний опытно-промышленной серии

Показатели	Спецификация	Серия		
		Опытно-промышленная серия 3		
		нулевая точка	3 месяца	6 месяцев
Описание Визуальный	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого или почти белого цвета	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Внутренний слой белого цвета
Идентификация <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца мемантина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).	Соответствует	Анализ не проводился	Соответствует
<i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца цитиколина натрия (раздел КО)	Соответствует	Анализ не проводился	Соответствует

Продолжение Таблицы В.6

Растворение <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, 2.1.9.3, ГФ РФ <i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, 2.1.9.3, ГФ РФ	Не менее 75 % (Q) от заявленного количества мемантина гидрохлорида должно перейти в раствор через 45 мин	84%	86%	85%
	В раствор должно перейти: Через 3 часа – от 35% до 65%; Через 6 часов – от 60% до 85%; Через 9 часов – от 75% до 95%; Через 12 часов – не менее 85% цитиколина от заявленного содержания.	Через 3 часа – 46%; Через 6 часов – 71%; Через 9 часов – 82%; Через 12 часов – 93%	Через 3 часа – 44%; Через 6 часов – 70%; Через 9 часов – 85%; Через 12 часов – 94%	Через 3 часа – 44%; Через 6 часов – 69%; Через 9 часов – 81%; Через 12 часов – 94%
Примеси <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ	Примесь А – не более 0,15%;	Не обнаружена	Не обнаружена	Примесь А – 0,06%
	Примесь В – не более 0,15%;	Не обнаружена	Не обнаружена	Примесь В – 0,06%
	Примесь С – не более 0,15%;	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена
	Примесь D – не более 0,15%;	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена
	Примесь E – не более 0,15%;	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена
	Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2%	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена
Сумма примесей – не более 1,0%	Не обнаружена	Не обнаружена	0,12%	
<i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ	5'-цитидиловая кислота – не более 0,2 %; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не более 0,2%; Сумма примесей – не более 1,0%	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05%	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05%	5'-цитидиловая кислота – менее 0,05%; Любая единичная неидентифицируемая примесь – не обнаружена; Сумма примесей – менее 0,05%

Продолжение Таблицы В.6

<p>Однородность дозированных единиц <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, 2.1.9.14 способ прямого определения, ГФ РФ (способ 1) <i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ФЕАЭС, 2.1.9.14 расчетно-массовый способ, ГФ РФ (способ 2)</p>	<p>В соответствии с требованиями</p>	<p>Мемантин AV=3,1</p> <p>Цитиколин AV=1,1</p>	<p>Анализ не проводился</p> <p>Анализ не проводился</p>	<p>Мемантин AV=2,9</p> <p>Цитиколин AV=1,9</p>
<p>Количественное определение <i>Мемантина гидрохлорид</i> ГХ, ФЕАЭС, 2.1.2.27, ГФ РФ</p>	<p>От 9,00 до 11,00 мг в одной таблетке.</p>	<p>9,90 мг</p>	<p>9,91 мг</p>	<p>9,90 мг</p>
<p><i>Цитиколина мононатриевая соль</i> ВЭЖХ, ФЕАЭС, 2.1.2.28, ГФ РФ</p>	<p>От 475,0 до 525,0 мг в одной таблетке</p>	<p>494,6 мг</p>	<p>495,1 мг</p>	<p>494,8 мг</p>

Приложение Г. Фармакологические исследования

Таблица Г.1 – Влияние однократного внутрижелудочного введения тестируемого лекарственного препарата на общее состояние и поведенческие реакции крыс групп №№ 1.1 и 2.1 через 24 часа после введения (самцы/самки)

Показатели		Дозы исследуемых объектов по СДВ, мг/кг		
		Контрольное вещество	Тестируемый ЛП	
		–	2000	
1		2	3	
Число животных на момент осмотра		3/3	3/3	
Осмотр в клетке				
Поведение	норма	3/3	3/3	
	угнетение	-/-	-/-	
	возбуждение	-/-	-/-	
Отношение к другим животным	норма	3/3	3/3	
	агрессия	-/-	-/-	
Осмотр при взятии животного в руки				
Реакция на раздражители	норма	3/3	3/3	
	снижение	-/-	-/-	
	повышение	-/-	-/-	
Упитанность	норма	3/3	3/3	
	истощение	-/-	-/-	
	ожирение	-/-	-/-	
Тонус мускулатуры	норма	3/3	3/3	
	снижение	-/-	-/-	
	увеличение	-/-	-/-	
Шерсть	норма (гладкая, блестящая)	3/3	3/3	
	взъерошенная	-/-	-/-	
	выпадение шерсти	-/-	-/-	
	тусклая	-/-	-/-	
	загрязненная	-/-	-/-	
	изменение цвета	-/-	-/-	
Кожные покровы	Тургор	норма	3/3	3/3
		снижен	-/-	-/-
	Цвет	норма	3/3	3/3
		покраснение	-/-	-/-
		бледность	-/-	-/-
		синюшность	-/-	-/-
		желтушность	-/-	-/-
		кровоизлияния	-/-	-/-
	Целостность	норма (не нарушена)	3/3	3/3
		ссадины	-/-	-/-
		трещины	-/-	-/-
		раны	-/-	-/-

Продолжение Таблицы Г.1

	Пальпируемые образования	-/-	-/-
Слизистые оболочки	Цвет	норма	3/3
		покраснение	-/-
		бледность	-/-
		синюшность	-/-
		желтушность	-/-
	Нарушение целостности	-/-	-/-
Глаза	норма	3/3	3/3
	экзофтальм (пучеглазие)	-/-	-/-
	нарушение целостности	-/-	-/-
	выделения	-/-	-/-
Носовая полость	норма	3/3	3/3
	серозные выделения	-/-	-/-
	гнойные выделения	-/-	-/-
	кровянистые выделения	-/-	-/-
Ротовая полость	норма	3/3	3/3
	слюнотечение	-/-	-/-
Осмотр на открытой площадке			
	1	2	3
Положение тела в пространстве	норма	3/3	3/3
	вынужденное лежание на брюхе	-/-	-/-
	вынужденное блуждание по кругу	-/-	-/-
	вынужденное движение вперед и назад	-/-	-/-
	вынужденное стремление лежать на одном боку	-/-	-/-
Нарушение координации движения	норма	3/3	3/3
	атаксия	-/-	-/-
	гиперкинез	-/-	-/-
Тип дыхания	норма	3/3	3/3
	грудной	-/-	-/-
	брюшной	-/-	-/-
	одышка	-/-	-/-
Дефекация	норма	3/3	3/3
	диарея	-/-	-/-
	наличие крови в кале	-/-	-/-
	изменение цвета кала	-/-	-/-
Мочеиспускание	норма	3/3	3/3
	изменение цвета	-/-	-/-

Таблица Г.2 – Влияние однократного внутрижелудочного введения тестируемого ЛП на массу тела самцов аутбредных крыс групп №№ 1.1 и 2.1, г, $M \pm SEM$, $n=3$

Гр. №	Исследуемый объект	Дозы по СДВ, мг/кг	День эксперимента			
			1-й	2-й	7-й	15-й
1.1	Контрольное вещество	-	202,3±4,06	208,7±5,90	236,0±13,87	261,0±23,16
2.1	Тестируемый ЛП	2000	204,7±0,88	209,0±1,52	236,0±3,61	268,3±7,69

Таблица Г.3 – Влияние однократного внутрижелудочного введения тестируемого ЛП на массу тела самок аутбредных крыс групп №№ 1.1 и 2.1, г, $M \pm SEM$, $n=3$

Гр. №	Исследуемый объект	Дозы по СДВ, мг/кг	День эксперимента			
			1-й	2-й	7-й	15-й
1.1	Контрольное вещество	-	196,0±2,87	197,7±4,18	209,3±4,98	218,0±6,93
2.1	Тестируемый ЛП	2000	189,3±2,85	191,3±3,48	196,7±2,33	206,7±4,84

Таблица Г.4 – Результаты статистической обработки данных массы тела животных групп №№ 1.1 и 2.1 после однократного внутрижелудочного введения тестируемого ЛП

День после введения	Самцы		Самки	
	<i>t</i> -критерий	<i>p</i>	<i>t</i> -критерий	<i>p</i>
1-й день	-0,56	0,60	1,64	0,18
2-й день	-0,05	0,96	1,16	0,31
7-й день	0,00	1,00	2,30	0,08
15-й день	-0,30	0,78	1,34	0,25

Таблица Г.5 – Влияние однократного внутрижелудочного введения тестируемого ЛП на массу тела самцов аутбредных крыс групп №№ 1.2 и 2.2, г, $M \pm SEM$, $n=3$

Гр. №	Исследуемый объект	Дозы по СДВ, мг/кг	День эксперимента			
			1-й	2-й	7-й	15-й
1.2	Контрольное вещество	-	212,3±7,22	215,7±6,64	236,0±7,77	257,3±6,98
2.2	Тестируемый ЛП	2000	210,0±8,71	213,7±10,35	239,3±13,30	261,7±15,10

Таблица Г.6 – Влияние однократного внутрижелудочного введения тестируемого лекарственного препарата на массу тела самок аутбредных крыс групп №№ 1.2 и 2.2, г, $M \pm SEM$, $n=3$

Гр. №	Исследуемый объект	Дозы по СДВ, мг/кг	День эксперимента			
			1-й	2-й	7-й	15-й
1.2	Контрольное вещество	-	213,3±7,12	213,7±7,62	223,0±9,29	222,0±6,08
2.2	Тестируемый ЛП	2000	212,0±4,51	215,0±7,00	216,7±4,37	222,0±5,51

Таблица Г.7 – Результаты статистической обработки данных массы тела животных групп №№ 1.2 и 2.2 после однократного внутрижелудочного введения тестируемого ЛП

День после введения	Самцы		Самки	
	t-критерий	p	t-критерий	p
1-й день	0,21	0,85	0,16	0,88
2-й день	0,16	0,88	-0,13	0,90
7-й день	-0,22	0,84	0,62	0,57
15-й день	-0,26	0,81	0,00	1,00



Рисунок Г.1 – Вскрытый желудок.
Самец крысы №1.1.2



Рисунок Г.2 – Вскрытый желудок.
Самка крысы №1.2.5



Рисунок Г.3 – Вскрытый желудок.
Самка крысы №2.1.4



Рисунок Г.4 – Вскрытый желудок.
Самка крысы №2.2.5

Таблица Г.8 – Показатели фармакокинетики цитиколина кроликов после однократного перорального введения ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (группа 3)

Номер животного	C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч	AUC_{0-120} , ч·нг/мл	$AUC_{0-\infty}$, ч·нг/мл	MRT, ч	$T_{1/2}$, ч	C_{max}/AUC_{0-120}
3.1	147,00	6,00	2511,25	5392,31	36,53	24,06	0,06
3.2	171,00	1,00	1618,75	3707,76	43,27	31,48	0,11
3.3	178,00	2,00	3046,75	5693,81	30,73	21,09	0,06
3.4	79,00	4,00	1137,50	2697,33	44,63	31,80	0,07
3.5	247,00	4,00	4179,25	5888,31	19,07	13,31	0,06
3.6	288,00	4,00	4264,25	7196,41	25,62	16,94	0,07
среднее	185,00	3,50	2792,96	5095,99	33,31	23,11	0,07
SD	74,00	1,76	1292,25	1622,68	10,06	7,55	0,02
Sx	30,21	0,72	527,56	662,46	4,11	3,08	0,01

Таблица Г.9 – Показатели фармакокинетики цитиколина кроликов после однократного перорального введения ЛП «Цераксон®» 1000 мг, раствор для приема внутрь, 100 мг/мл (группа 1)

Номер животного	C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч	AUC_{0-120} , ч·нг/мл	$AUC_{0-\infty}$, ч·нг/мл	MRT, ч	$T_{1/2}$, ч	C_{max}/AUC_{0-120}
1.1	57,00	4,00	1111,00	4166,90	74,04	50,43	0,05
1.2	110,00	6,00	1969,75	3476,29	27,88	18,32	0,06
1.3	82,00	4,00	1341,00	2261,68	26,15	17,73	0,06
1.4	109,00	4,00	1344,75	4168,56	62,27	43,50	0,08
1.5	48,00	6,00	962,00	6357,55	136,69	93,50	0,05
1.6	79,00	2,00	1285,50	3542,86	53,44	37,25	0,06
Среднее	80,83	4,33	1335,67	3995,64	63,41	43,45	0,06
SD	25,67	1,51	344,90	1350,50	40,58	27,88	0,01
Sx	10,48	0,61	140,81	551,34	16,57	11,38	0,00

Таблица Г.10 – Показатели фармакокинетики мемантина в плазме кроликов после однократного перорального введения ЛП «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (группа 3)

Номер животного	C_{\max} , нг/мл	T_{\max} , ч	AUC_{0-120} , ч·нг/мл	$AUC_{0-\infty}$, ч·нг/мл	MRT, ч	$T_{1/2}$, ч	C_{\max}/AUC_{0-120}
3.1	286,00	6,00	9626,00	12320,26	47,59	32,20	0,03
3.2	831,00	4,00	14125,50	15607,22	18,61	12,68	0,06
3.3	687,00	6,00	13516,50	16753,35	46,67	30,32	0,05
3.4	367,00	8,00	14755,50	17202,70	40,95	26,92	0,02
3.5	766,00	6,00	14255,50	17063,15	24,06	15,32	0,05
3.6	584,00	6,00	11397,00	15910,72	60,43	46,70	0,05
среднее	586,83	6,00	12946,00	15809,57	39,72	27,36	0,04
SD	219,36	1,26	2006,37	1823,70	15,69	12,87	0,01
Sx	89,55	0,52	819,10	744,52	6,41	5,06	0,01

Таблица Г.11 – Показатели фармакокинетики мемантина в плазме кроликов после однократного перорального введения ЛП Акатинол Мемантин® (группа 2)

Номер животного	C_{\max} , нг/мл	T_{\max} , ч	AUC_{0-120} , ч·нг/мл	$AUC_{0-\infty}$, ч·нг/мл	MRT, ч	$T_{1/2}$, ч	C_{\max}/AUC_{0-120}
2.1	153,00	6,00	8029,75	14022,18	84,42	56,90	0,02
2.2	213,00	4,00	7138,25	11756,24	71,05	43,85	0,03
2.3	609,00	6,00	13991,75	18755,87	52,76	38,85	0,04
2.4	222,00	6,00	7556,00	12020,33	74,50	53,35	0,03
2.5	200,00	6,00	6815,50	11710,23	78,73	53,01	0,03
2.6	487,00	6,00	11332,25	14949,37	49,53	38,57	0,04
среднее	314,00	5,67	9143,92	13869,04	68,50	47,42	0,03
SD	186,83	0,82	2880,88	2742,76	14,20	8,01	0,01
Sx	76,27	0,33	1176,11	1119,73	5,80	3,27	0,00

Приложение Д. Нормативный документ

СОГЛАСОВАН

УТВЕРЖДЕН

 (наименование
 уполномоченного
 органа государства
 признания)

 (наименование уполномоченного
 органа референтного государства)

 (Ф.И.О., должность,
 подпись)

 (Ф.И.О., должность, подпись)

« ____ » _____
 20__ г.
 М.П.

« ____ » _____ 20__ г.
 М.П.

СОГЛАСОВАН

 (наименование заявителя или
 уполномоченного юридического
 лица)

 (Ф.И.О., должность, подпись)

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Торговое наименование лекарственного препарата:

Международное непатентованное наименование: Мемантин + Цитиколин

(при его отсутствии – общепринятое (группировочное) наименование, при отсутствии последнего – химическое наименование)

Лекарственная форма: таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Дозировка: 10 мг + 500 мг

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «НоваМедика», Россия

наименование и страна держателя регистрационного удостоверения

Номер и дата нормативного документа:

 (Номер и дата регистрационного удостоверения, выданного референтным государством)

Приложение Е. Документы внедрения

	<p>Акт о наработке трех опытно-промышленных серий лекарственного препарата «Мемантин + Цитиколин, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 500 мг»</p>
---	---

АКТ

О НАРАБОТКЕ ТРЕХ ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫХ СЕРИЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

«Мемантин + Цитиколин,
таблетки с модифицированным высвобождением,
покрытые пленочной оболочкой,
10 мг + 500 мг»

Комиссия в составе:

Председателя комиссии:

Исполнительного директора ООО «НоваМедика Иннотех» Обидченко Ю.А.

Членов комиссии:

Директора по качеству ООО «НоваМедика Иннотех» Косарева Н.Н.

Начальника аналитической лаборатории ООО «НоваМедика Иннотех» Дядюренко О.С.

Руководителя технологической группы ООО «НоваМедика Иннотех» Салахетдинова Д.Х.

составила настоящий акт о том, что наработаны три опытно-промышленные серии лекарственного препарата «Мемантин + Цитиколин, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 500 мг» по опытно-промышленному регламенту в количестве по 57000 шт. Опытные серии соответствуют требованиям проекта НД.

Исполнительный директор		Обидченко Ю.А.
Директор по качеству		Косарева Н.Н.
Начальник аналитической лаборатории		Дядюренко О.С.
Руководитель технологической группы		Салахетдинов Д.Х.

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор ООО «НоваМедика Иннотех»

Рудько А.И.



Подпись



Дата

07.09.2020г.



**Отчет о трансфере технологии (масштабировании)
производства лекарственного препарата**

Мемантин + Цитиколин, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 500 мг

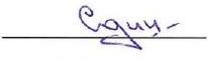
Разработал: Инженер-технолог


 « 18 » 09

Храпова Е.А.

2020 г.

 Согласовал: Руководитель
технологической группы


 « 18 » 09

Салахетдинов Д.Х.

2020 г.

Директор по качеству


 « 18 » 09

Косарева Н.Н.

2020 г.

Утвердил: Исполнительный директор


 « 18 » 09

Обидченко Ю.А.

2020 г.

 НоваМедика Иннотех	Код документа/Версия EIR-16879425-07-2020/01
---	---

Для служебного пользования. Экз. № 1

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ООО «Новамедика Иннотех»

А.И. Рудько

28 07 2020 г.



ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата «Мемантин + Цитиколин,
таблетки с модифицированным высвобождением,
покрытые пленочной оболочкой,
10 мг + 500 мг»

(наименование продукции)

EIR-16879425-07-2020

(обозначение регламента)

Срок действия регламента: до " ____ " ____ 20 ____ г.
(дата)

Москва 2020

Контролируемый документ

Приложение Ж. Патенты

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро(10) Номер международной публикации
WO 2022/025785 A1(43) Дата международной публикации
03 февраля 2022 (03.02.2022)

WIPO | РСТ

- (51) Международная патентная классификация:
A61K 31/13 (2006.01) *A61K 47/04* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *A61K 9/28* (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
- (21) Номер международной заявки: РСТ/RU2020/000389
- (22) Дата международной подачи:
29 июля 2020 (29.07.2020)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (71) Заявитель: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НОВАМЕДИКА"** (NOVOMEDICA LIMITED LIABILITY COMPANY) [RU/RU]; ул. 2-я Брестская, 8 Москва, 125047, Moscow (RU).
- (72) Изобретатели: **ИКСАНОВ, Рустам Мунирович** (IXANOV, Rustam Munirovich); ул. Академика Пилюгина, 6, кв. 166 Москва, 117393, Moscow (RU). **ЛИТВИНОВА, Елена Юрьевна** (LITVINOVA, Elena Yurievna); ул. Новая Басманная, 28, корп. 1, кв. 10 Москва, 125080, Moscow (RU). **ЛЕЙКИН, Захар Наумович** (LEYKIN, Zakhar Naumovich); ул. Вильнюсская, 7, корп. 2, кв. 552 Москва, 117574, Moscow (RU). **КУЗНЕЦОВА, Ирина Геннадьевна** (KUZNETSOVA, Irina Gennadievna); 2-я Институтская, 1/12, кв. 11 Москва, 109428, Moscow (RU). **САЛАХЕТДИНОВ, Дамир Хизбуллаевич** (SALAKHETDINOV, Damir Khizbullaevich); 2-й Лесной пер., 4/6, корп. 2, кв. 9 Москва, 127055, Moscow (RU). **РОГОЖКИНА, Елена Алексеевна** (ROGOZHKINA, Elena Alekseevna); ул. Кирова (116 кв-л), корпус 12, кв. 117 Люберецкий район, Московская область, г. Люберцы, 140002, Lyuberetskiy raion, Moskovskaya oblast, g. Lyubertsy (RU).
- (74) Агент: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ПАТЕНТНО-ПРАВОВАЯ ФИРМА "ЮС" (PATENT & LAW FIRM "YUS", LIMITED LIABILITY COMPANY)**; Проспект Мира, 6 Москва, 129090, Moscow (RU).
- (81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Опубликована:
— с отчетом о международной поиске (статья 21.3)

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING MEMANTINE AND CITICOLINE

(54) Название изобретения: ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ МЕМАНТИН И ЦИТИКОЛИН

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition having a neuromodulatory, anti-Parkinsonism, neuroprotective, and antispastic effect and intended for the treatment of cognitive disorders of vascular origin, and comprising memantine or its pharmaceutically acceptable salt and citicoline or its pharmaceutically acceptable salt, as well as a method of producing a dosage form based on the pharmaceutical composition. The therapeutic activity of citicoline or its pharmaceutically acceptable salt is increased because of a synergistic effect when citicoline or its pharmaceutically acceptable salt is used concomitantly with memantine or its pharmaceutically acceptable salt.

(57) Реферат: Заявлена фармацевтическая композиция, обладающая нейромодулирующим, противопаркинсоническим, нейропротективным и антиспастическим действием, предназначенная для терапии когнитивных нарушений сосудистого происхождения, включающая мемантин или его фармацевтически приемлемую соль и цитиколин или его фармацевтически приемлемую соль, а также способ получения лекарственной формы на основе фармацевтической композиции. Терапевтическая активность цитиколина или его фармацевтически приемлемой соли повышается за счет синергического эффекта при совместном использовании цитиколина или его фармацевтически приемлемой соли с мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.



 WO 2022/025785 A1



(11) **EP 4 190 319 A1**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**
 published in accordance with Art. 153(4) EPC

(43) Date of publication:
07.06.2023 Bulletin 2023/23

(21) Application number: **20947806.4**

(22) Date of filing: **29.07.2020**

(51) International Patent Classification (IPC):
A61K 31/13 ^(2006.01) **A61K 31/495** ^(2006.01)
A61K 31/685 ^(2006.01) **A61K 47/38** ^(2006.01)
A61K 47/04 ^(2006.01) **A61K 9/28** ^(2006.01)
A61P 25/00 ^(2006.01) **A61P 25/16** ^(2006.01)

(52) Cooperative Patent Classification (CPC):
A61K 9/28; A61K 31/13; A61K 31/495;
A61K 31/685; A61K 47/02; A61K 47/38;
A61P 25/00; A61P 25/16

(86) International application number:
PCT/RU2020/000389

(87) International publication number:
WO 2022/025785 (03.02.2022 Gazette 2022/05)

(84) Designated Contracting States:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR
 Designated Extension States:
BA ME
 Designated Validation States:
KH MA MD TN

(71) Applicant: **Novamedica Limited Liability Company**
Moscow 125196 (RU)

(72) Inventors:
 • **IXANOV, Rustam Munirovich**
Moscow, 117393 (RU)

- **LITVINOVA, Elena Yurievna**
Moscow, 125080 (RU)
- **LEYKIN, Zakhar Naumovich**
Moscow, 117574 (RU)
- **KUZNETSOVA, Irina Gennadievna**
Moscow, 109428 (RU)
- **SALAKHETDINOV, Damir Khizbullaevich**
Moscow, 127055 (RU)
- **ROGOZHINA, Elena Alekseevna**
g. Lyubertsy, 140002 (RU)

(74) Representative: **Michalski Hüttermann & Partner**
Patentanwälte mbB
Kaistraße 16A
40221 Düsseldorf (DE)

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING MEMANTINE AND CITICOLINE**

(57) The invention relates to a pharmaceutical composition having a neuromodulatory, antiparkinsonism, neuroprotective, and antispastic effect and intended for the treatment of cognitive disorders of vascular origin, and comprising memantine or its pharmaceutically acceptable salt and citicoline or its pharmaceutically acceptable salt, as well as a method of producing a dosage

form based on the pharmaceutical composition. The therapeutic activity of citicoline or its pharmaceutically acceptable salt is increased because of a synergistic effect when citicoline or its pharmaceutically acceptable salt is used concomitantly with memantine or its pharmaceutically acceptable salt.

EP 4 190 319 A1

(19)  Евразийское патентное ведомство (21) 202293258 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки 2022.12.26 (51) Int. Cl. *A61K 31/13* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
(22) Дата подачи заявки 2020.07.29 *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ МЕМАНТИН И ЦИТИКОЛИН**

(86) PCT/RU2020/000389 (72) Изобретатель:
(87) WO 2022/025785 2022.02.03 Иксанов Рустам Мунирович,
(71) Заявитель: Литвинова Елена Юрьевна, Лейкин
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ Захар Наумович, Кузнецова Ирина
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ Геннадьевна, Салахетдинов Дамир
"НОВАМЕДИКА" (RU) Хизбуллаевич, Рогожкина Елена
Алексеевна (RU) Алексеенна (RU)

(74) Представитель:
Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов
А.С., Коптева Т.В., Гавриков К.В.,
Стукалова В.В. (RU)

(57) Заявлена фармацевтическая композиция, обладающая нейромодулирующим, противопаркинсоническим, нейропротективным и антиспастическим действием, предназначенная для терапии когнитивных нарушений сосудистого происхождения, включающая мемантин или его фармацевтически приемлемую соль и цитиколин или его фармацевтически приемлемую соль, а также способ получения лекарственной формы на основе фармацевтической композиции. Терапевтическая активность цитиколина или его фармацевтически приемлемой соли повышается за счет синергического эффекта при совместном использовании цитиколина или его фармацевтически приемлемой соли с мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

202293258 A1

202293258 A1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) RU (11)

2 810 575⁽¹³⁾ C1

(51) МПК
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/13 (2023.08); *A61K 31/495* (2023.08); *A61K 31/685* (2023.08); *A61K 47/38* (2023.08); *A61K 9/28* (2023.08); *A61P 25/16* (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2022118242, 29.07.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.07.2020Дата регистрации:
27.12.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.07.2020

(45) Опубликовано: 27.12.2023 Бюл. № 36

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 05.07.2022(86) Заявка РСТ:
RU 2020/000389 (29.07.2020)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2022/025785 (03.02.2022)

Адрес для переписки:

129090, Российская Федерация, Москва, пр-кт
Мира, 6, ООО "Патентно-правовая фирма
"ЮС", Левчук Денис Владимирович

(72) Автор(ы):

Иксанов Рустам Мунирович (RU),
Литвинова Елена Юрьевна (RU),
Лейкин Захар Наумович (RU),
Кузнецова Ирина Геннадьевна (RU),
Салахетдинов Дамир Хизбуллаевич (RU),
Рогожкина Елена Алексеевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
«НоваМедика» (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: AU 2005201251 B2, 27.04.2006.
ПИЛИПОВИЧ А.А. Мемантин в терапии
когнитивных расстройств, Доктор.Ру.
Неврология. Психиатрия, 2017, N 8, 137, С. 50-
58. US 20140050784 A1, 20.02.2014. RU 2488388
C1, 27.07.2013. WO 2008066716 A2, 05.06.2008.
RU 2445092 C2, 20.03.2012.

(54) 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

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицины, в частности к неврологии, и раскрывает фармацевтическую композицию, обладающую нейромодулирующим, противопаркинсоническим, нейропротективным и антиспастическим действием, предназначенную для терапии когнитивных нарушений сосудистого происхождения, замедляющую и тормозящую глутаматергическую нейротрансмиссию и прогрессирующие нейродегенеративных

процессов, включающую мемантина гидрохлорид в интервале значений 5-20 мг и цитиколина мононатриевую соль в интервале значений 450-550 мг, при следующем соотношении количественного и качественного состава ингредиентов фармацевтической композиции, мас. %: цитиколина мононатриевая соль 65,95-69,95; мемантина гидрохлорид 0,67-2,50; целлюлоза микрокристаллическая 0,63-5,13; гидроксипропилметилцеллюлоза (молекулярная

RU 2 810 575 C1

RU 2 810 575 C1