

На правах рукописи

ГИЛЬДЕЕВА ГЭЛИЯ НЯЗЫФОВНА

**ФОРМИРОВАНИЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА
К СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА
ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И ПРЕКВАЛИФИКАЦИОННОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Волгоград, 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Зырянов Сергей Кенсаринович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Козлов Иван Генрихович

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химического исследования Федерального государственного унитарного предприятия Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НТЦ РХБГ ФМБА России)

Сариев Абрек Куангалиевич

доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по инновационной деятельности ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В.Закусова"

Алексеев Константин Викторович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 г. в ___ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
доктор биологических наук

Любовь Ивановна Бугаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Большая заинтересованность общества в наличии доступных, эффективных и безопасных лекарственных средств (ЛС), совершенствование лечебного процесса и лекарственного обеспечения стимулирует фармацевтических производителей к выпуску огромного количества лекарств, среди которых значимый объем принадлежит воспроизведенным лекарственным препаратам (ВЛП). Одной из важных медико-социальных проблем отечественного здравоохранения является обеспечение регуляторными органами тщательной экспертизы эквивалентности ВЛП и надлежащей документации, подаваемой при их регистрации. Воспроизведенные, как и референтные препараты, должны отвечать общим требованиям, предъявляемым в рамках единого технического документа: эффективность, безопасность и качество.

Обеспечение действенной и персонифицированной терапии является актуальной задачей клинической фармакологии. К большому сожалению, как свидетельствует практика, эффективность и безопасность многих ВЛП зачастую оставляют желать лучшего. Ряд допущенных на фармацевтический рынок ВЛП не работают, работают плохо, небезопасно, иногда с серьезными последствиями. Это обусловлено и тем, что требования по контролю и обеспечению стабильности показателей безопасности и эффективности препаратов на всех этапах их жизненного цикла недостаточны, а требования к объему доклинических и клинических исследований на этапах формирования регистрационного досье по ряду препаратов преувеличены.

В России, где большинство генериков производится из субстанций, импортируемых из развивающихся стран азиатского региона проблема структурного соответствия, а, следовательно, сопоставимости по показателям эффективности и безопасности стоит особенно остро (Зырянов, С. К., 2014). Для выявления этих нарушений требуется применение клинико-фармакологических методов, включающих более тщательную экспертизу субстанции.

Очевидно, для того чтобы воспользоваться экономическим преимуществом ВЛП необходима актуализация контрольно-разрешительной системы допуска ЛС и модернизация научных экспертиз. В связи с вышеизложенным, разработка и формирование междисциплинарного подхода к оценке воспроизведенных ЛС на этапах доклинических, клинических исследований, отработки производственных процессов и пострегистрационного мониторинга представляется актуальным и своевременным направлением научных исследований.

Степень разработанности проблемы

Междисциплинарность - сложное для определения понятие, которое может толковаться по-разному – от механического объединения дисциплин до формирования общего понимания, взаимообогащения различных наук, их соединения в одной форме, интеграции их постулатов. Междисциплинарность означает выход за рамки

конкретных научных дисциплин и выявление связей между ними, что, в свою очередь, влияет на развитие самих этих дисциплин (Григорьева, Н.С., 2013).

Требования "эффективность" и "безопасность" относятся к медико-биологическим вопросам, ими занимаются клиницисты, биологи, токсикологи. Категория "качество" является чисто фармацевтической проблемой и отражает соответствие ЛП требованиям нормативной документации (НД) по показателям подлинности, вспомогательным веществам, нормам примесей, воспроизводимости обозначенных контрольных методик. Данной проблемой занимаются химики-аналитики, технологи, специалисты в области фармацевтической химии. Важно выделить взаимосвязь фармакологической и фармацевтической составляющих. Теоретическое обоснование разработки методов получения ЛС, экспериментальное подтверждение правильности выбранного направления исследований залог успешного применения этих средств в клинике (Шимановский, Н.Л., 2010).

Научный базис исследования составляют работы в сфере системного, комплексного, логико-структурного и инновационного подходов, представленные в трудах ведущих отечественных и зарубежных ученых в области фармакологии и клинической фармакологии, стандартизации, технологии производства и контроля эффективности и безопасности ЛС (Р.У.Хабриев, Ю.Б.Белоусов, С.К.Зырянов, В.И.Петров, С.Б.Середенин, В.П.Жердев, В.Г.Кукес, Н.С. Григорьева и другие).

Цель и задачи исследования

Целью данной работы стало научное обоснование междисциплинарного подхода к стандартизации и контролю эффективности, безопасности и качества воспроизведенных ЛС, а также преквалификационной экспертизе ЛП.

Для достижения поставленной цели решались следующие конкретные задачи:

1. Теоретически обосновать и разработать процедуру анализа полиморфизма субстанций. Подтвердить необходимость контроля наличия полиморфных форм и обязательность фиксации их кристаллического состояния в составе субстанций при рутинном анализе структуры активных фармацевтических ингредиентов для предварительной оценки эквивалентности ВЛП в виду различной фармакодинамической активности стереоизомеров.

2. Разработать и валидировать методы производства орфанного ВЛП и способ его количественного определения в крови человека для подтверждения сопоставимости фармакокинетических свойств с оригинальным препаратом.

3. Обосновать возможность оптимизации фармакодинамических доклинических исследований (ДИ) биоаналоговых препаратов путем замены исследований моделей *in vivo* на *ex vivo*.

4. Теоретически оценить и экспериментально подтвердить перспективность концепции использования процедуры «биовейвер» в пред- и пострегистрационном периоде.

5. Используя клинико-фармакологические подходы, разработать, валидировать и апробировать новые универсальные методики количественного определения подобных эндогенным метаболитам активных фармацевтических субстанций (АФС) в составе ЛП в плазме крови здоровых добровольцев для установления фармакокинетических параметров с целью сравнительного изучения их биоэквивалентности (БЭ).

6. Обосновать теоретически и подтвердить практически необходимость проведения предварительного фармакогенетического тестирования при проведении исследований БЭ ЛП, метаболизм которых в значительной степени зависит от генетического полиморфизма.

7. Оценить объем необходимых процедур для пострегистрационной преквалификационной экспертизы с целью оптимизации бюджетных закупок и подтвердить важность фармакоэкономического анализа при замене оригинального ЛП воспроизведенным.

8. Обосновать структуру и критерии междисциплинарной комплексной оценки ВЛП.

Научная новизна работы

Впервые разработан метод изучения полиморфных превращений АФС, позволяющий на этапах предрегистрационного изучения зафиксировать кристаллическое состояние вещества для предварительной оценки эквивалентности ВЛП и прогнозирования эффективности и безопасности. Разработан алгоритм изучения гидратов (сольватов) АФС.

Впервые предложены научно обоснованные методики количественного определения комбинаций АФС в плазме крови здоровых добровольцев для установления фармакокинетических параметров. На их основе полноценно изучены параметры хлормадинона, этинилэстрадиола, этногестрела, дезогестрела и их комбинаций с целью сравнительного изучения их БЭ в составе ВЛП.

Разработаны классификационные признаки и предложена схема, подтвержденная результатами экспериментальных исследований, для замены исследований БЭ отдельной группы ВЛП на процедуру «биовейвер», обосновано использование данного подхода для оценки воспроизведенных ЛС в пострегистрационном периоде.

Разработана и валидирована методика генотипирования здоровых добровольцев в рамках клинического исследования БЭ небиволола с целью повышения однородности популяции добровольцев. Оценено влияние активности метаболизма на изменения индивидуальных фармакокинетических параметров участников, и таким об-

разом получена возможность снижения межиндивидуальной вариации фармакокинетических параметров в регистрационных исследованиях БЭ.

Впервые, с использованием разработанных и валидированных методик стандартизации и контроля качества АФС, произведена субстанция не зарегистрированного в России, орфанного ВЛП митотана, а также разработана методика его количественного определения в плазме крови человека с целью изучения параметров фармакокинетики.

Практическая значимость работы и внедрение результатов исследования

Разработан междисциплинарный алгоритм принятия решения по оценке безопасности, эффективности и качества ВЛП на основных этапах жизненного цикла, основанный на научном консультировании (НК).

Рекомендации по общим принципам планирования и проведения сравнительных фармакокинетических исследований *in vitro* для отдельных групп ВЛП были использованы при подготовке нормативно правового акта ЕАЭС: «Правила проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в сфере обращения лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза», который включен в распоряжение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.1015 № 170 «О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

Предложенная система преквалификационной оценки ЛП в сфере внедрения различных методов оценки технологий здравоохранения использована в постановлении Правительства Российской Федерации от 28.08.2014 №871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

Разработаны предложения по внесению дополнений в регистрационное досье и введению дополнительных методов анализа в НД на фармацевтические субстанции и соответствующую статью Государственной Фармакопеи XIII (ОФС «Полиморфизм»), а также в проекты дополнений в Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в части, касающиеся определения и контроля АФС.

С использованием разработанных и валидированных методик ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» отработан производственный процесс, стандартизация и контроль фармакокинетических параметров ВЛП митотан, таблетки.

Практические рекомендации по проведению ДИ применены ООО «Международный Биотехнологический Центр «Генериум»» при планировании и проведении исследований специфической активности моно- и поликомпонентных биоаналогичных ЛП. По результатам, полученным на уровне доклинического изучения, спланировано и проведено клиническое исследование I фазы.

Препараты, содержащие в качестве АФС хлормадион+этинилэстрадиол (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2 мг+0,03 мг), дезогестрел (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мкг), дезогестрел+этинилэстрадиол (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мкг+30 мкг) и дезогестрел+этинилэстрадиол (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мкг+20 мкг) с целью подтверждения их терапевтической эквивалентности препаратам Белара[®] (Грюненталь ГмбХ, Германия), Чарозетта[®] (Н.В. Органон), Нидерланды), Марвелон[®] (Н.В. Органон, Нидерланды) и Мерсилон[®] (Н.В. Органон, Нидерланды) прошли, на основании предложенных методик, установленную законом процедуру регистрации в России с принятием положительного решения о возможности их медицинского применения.

Монография «Полиморфизм лекарственных веществ», методическое пособие «Взаимосвязь кристаллической структуры субстанции вещества, биодоступности и эффективности лекарственного средства», учебное пособие «Эффективность и безопасность в системе контроля качества лекарств», учебно-методическое пособие «Планирование экспериментальных исследований при разработке воспроизведенных лекарственных средств» предлагаются для использования в учебном процессе в рамках последипломого профессионального образования провизоров.

Методология и методы исследования

Методологической основой явились работы отечественных и зарубежных ученых в области клинической фармакологии, доклинических и клинических исследований, фармацевтической химии, фармакогенетики и фармакоэкономики. Исследования планировали и проводили с использованием современных методов клинической фармакологии в соответствии со стандартными операционными процедурами и требованиями нормативной документации:

- Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики»; Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Миронов А.Н., 2012); Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (Миронов А.Н., 2012); Руководство по экспертизе лекарственных средств (Миронов А.Н., 2014).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Существующие требования к контролю безопасности, эффективности и качества ВЛП не достаточны и нуждаются в совершенствовании и оптимизации при подтверждении соответствия воспроизведенного препарата оригинальному на всех этапах его жизненного цикла.

2. Исследование структуры АФС современными физико-химическими методами, включающими оценку полиморфизма кристаллических субстанций - эффективный способ контроля параметров безопасности и эффективности ВЛП.

3. Подтверждение эквивалентности ВЛП референтным ЛП процедурой «биовейвер» в России возможно для препаратов, содержащих АФС I класса по БКС.

4. Современные методы фенотипирования и генотипирования здоровых добровольцев необходимы перед включением их в исследования БЭ ЛП, обладающих высокой межиндивидуальной вариабельностью.

5. Процедуры фармаконадзора, биовейвера, фармакоэкономический анализ в рамках пострегистрационной преквалификационной экспертизы – перспективные инструменты для комплексной оценки эффективности и безопасности ВЛП, обеспечивающих приоритетные потребности здравоохранения.

Степень достоверности и апробация диссертации

Высокий уровень достоверности результатов работы подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, полученных в результате исследований, реализацией поставленных задач на высоком уровне с использованием широкого набора современных инструментальных методов исследования и корректным использованием статистического аппарата анализа. Выводы работы логически вытекают из существа полученных результатов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях и семинарах различного уровня - международном Форуме «Европа и Россия. Вектор развития. Гармонизация» (г. Рига, 2011; г. Москва, 2012; г. Казань, 2013), 15, 16 и 19 Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2008, 2009, 2012), международной научно-практической конференции «Европейская наука XXI века» (г. Москва, 2011 г.), всероссийской конференции о вопросам государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий «Фарммедобращение» (Москва, 2006, 2009 г.), конференции АРФП «Государственное регулирование и российская фармпромышленность 2009: продолжение диалога» (Москва, 2009), межрегиональной конференции «Актуальные проблемы качества лекарственной и медицинской помощи» (Сочи, 2009). Первичная экспертиза диссертации проведена на совместном заседании кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств, кафедры экономики и управления, кафедры фармацевтической технологии и фармакологии, кафедры экономики и менеджмента, кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации 22 апреля 2016 года.

Личный вклад автора

Автором осуществлен выбор научного направления, сформулированы цель и задачи исследования, обоснованы адекватные пути их решения. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах научно-практического исследования. Автором предложены дизайн и схемы проведения исследований. Автор принимал активное участие в разработке методик количественного определения АФС митотана, хлормадинона, этинилэстрадиола, этоногестрела, де-

зогестрела и их комбинаций. При личном участии автора описаны со статистической обработкой результаты доклинических и клинических исследований ряда комбинаций гормональных ВЛП, небиволола, ритуксимаба, гемцитабина, подтвердившие их безопасность и потенциальную эффективность. Автором предложено использование типового НК в основе междисциплинарного алгоритма принятия решения по оценке безопасности, эффективности и качества ВЛП. В публикациях, написанных в соавторстве, авторский вклад составляет пропорционально не менее 70 %.

Публикации

По теме диссертации опубликована 61 печатная работа, из них 41 статья в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Связь задач исследований с проблемным планом

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, номер государственной регистрации темы ВНИИЦ 01201168237.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 358 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (материалы и методы, результаты исследований и их обсуждение), выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 47 рисунками. Библиографический указатель включает 382 источника, из них 214 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Обзор литературы

В главе представлен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, касающихся различных аспектов жизненного цикла ВЛП, контроля их фармакологических и фармацевтических свойств, а также стандартизации подходов к оценке эффективности, безопасности и качества генериков. Представлены современные данные относительно факторов, влияющих на фармакологическую активность АФС, рассмотрена взаимосвязь «структура-эффект». Проанализированы актуальные вопросы, касающиеся экспериментальных исследований безопасности ЛС, представлены основные положения альтернативной *ex vivo* токсикологии. Рассмотрены основные методы подтверждения эквивалентности ВЛП с акцентом на процедуру «биоэвивер». Обсуждено значение фармакогенетики при планировании исследований БЭ.

Глава 2. Фармацевтические субстанции как предиктор безопасности и эффективности разрабатываемых лекарственных препаратов

В главе рассмотрены вопросы полиморфизма и псевдополиморфизма ЛС. В ходе исследования проанализированы 6 серий субстанции верапамила гидрохлорида одного производителя на предмет выявления различий методами порошковой рентге-

новской дифракции и инфракрасной (ИК) спектроскопии. Установлено, что все дифракционные максимумы, полученные для разных серий совпадают, что подтверждает одинаковое содержание отдельных кристаллических фаз в разных сериях субстанции. Это может свидетельствовать о воспроизводимости процесса получения АФС данного производителя и/или о том, что полиморфные модификации (ПМ) не характерны для верапамила гидрохлорида этого конкретного производителя. Полученные на ИК-спектрах разных серий субстанции основные полосы совпадали по положению и относительной интенсивности. Также проанализированы субстанции верапамила гидрохлорида разных производителей на предмет выявления различий методами дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), ИК-спектроскопии и оптической микроскопии. Анализ методом ДСК проводили при непрерывном продуве калориметрической ячейки воздухом в герметично закрытых чашечках из алюминия. Регистрацию кривых проводили со скоростью нагревания 10°C в минуту в режиме непрерывного линейного нагревания и по стандартной процедуре нагрев/охлаждение/нагрев. Кривые первого нагрева показали существенные различия пика плавления, при последующем охлаждении образцов кристаллизации вещества не происходило, о чем говорило отсутствие пика кристаллизации на кривой охлаждения и ярко выраженный переход стеклования на кривой повторного нагревания. Отличие ДСК кривых первого нагревания субстанций верапамила гидрохлорида производителей 1 и 2 отражает различия в методике синтеза или очистки вещества (по-видимому перекристаллизации) и, возможно, в чистоте получаемых субстанций. Интерпретация соответствующих ИК-спектров не демонстрировала никаких существенных отличий. Все полосы для этих двух субстанций верапамила гидрохлорида совпадали по положению и относительной интенсивности. Анализ кристаллов субстанций верапамила гидрохлорида производителей №1 и №2 методом оптической микроскопии (рис. 1 и 2) при 400 кратном увеличении показал достоверные различия между этими субстанциями.



Рис. 1. Субстанция №1

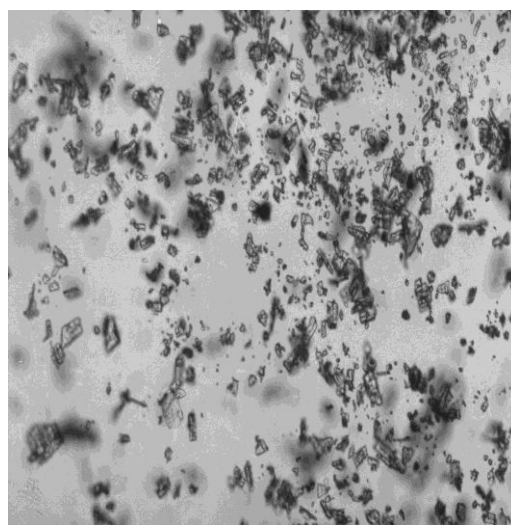


Рис.2. Субстанция №2

У производителя № 1 кристаллы субстанции верапамила гидрохлорида существенно более крупные, что должно сказываться на биодоступности лекарственного средства при пероральном использовании.

В рамках главы предложена схема изучения полиморфных превращений фармацевтических субстанций, применимая для исследования зависимости «структура–активность» в различных классах химических веществ (рис. 3).

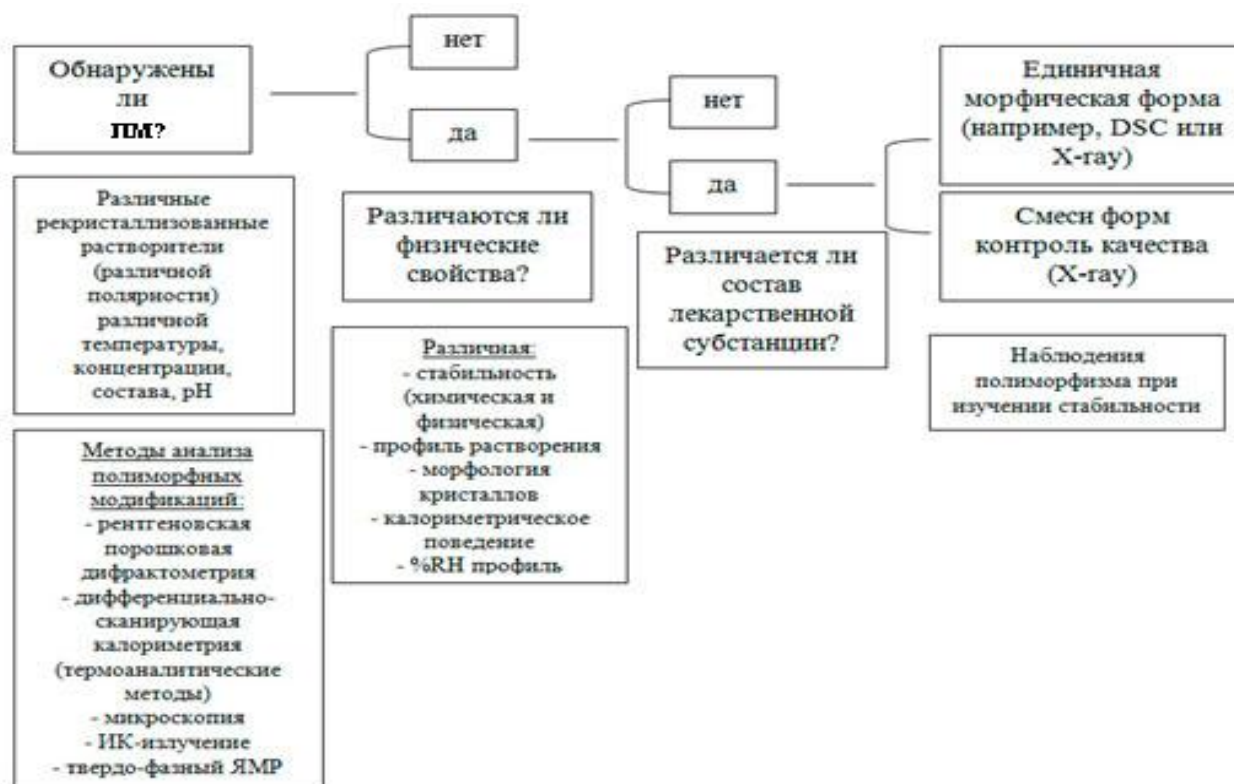


Рис. 3. Схема изучения полиморфных превращений фармацевтических субстанций

Проведенные исследования показали, что наибольшую ценность с точки зрения оценки ПМ субстанций представляют собой методы рентгеновской дифракции и ДСК. Соответствующие методики анализа следует включать в НД на АФС. Для оценки морфологии и размера частиц субстанций в НД следует в обязательном порядке включать метод оптической микроскопии, в перспективе – метод электронной микроскопии.

Глава 3. Совершенствование подходов к проведению доклинических исследований воспроизведенных лекарственных препаратов

В главе описана разработка программы ДИ, а также приведены результаты сравнительных фармакодинамических исследований *ex vivo* воспроизведенного биологического аналога зарегистрированного в России препарата Мабтера®. Целью предложенной программы является подтверждение фармакологического профиля ВЛП ритуксимаба (Деплера, производитель ЗАО «Генериум», Россия).

Проведенные фармакодинамические исследования включали:

1) *Исследование комплемент-зависимой цитотоксичности.* Определение биологической активности образцов проводилось методом комплемент-зависимой цитотоксичности, с использованием комплемента человека (van Meerten T et al., 2006). К клеткам WIL2-S (В-лимфобласты), культивируемым в лунках 96-луночного планшета, добавляли один из трех образцов (контрольный – оригинальный препарат ритуксимаба Мабтера[®], стандартный – Деллера; отрицательный контроль – препарат Авастин[®]) в диапазоне концентраций от 100 до 0,001 мкг/мл (каждая концентрация вносилась в трех повторах). Затем к образцам добавляли 20 % раствор комплемента человека и инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин, после чего добавляли краситель – аламар голубой. Через 16-18 часов анализировали флюоресценцию на планшетном спектрофотометре (длина волны возбуждения – 560 нм, длина волны испускания – 590 нм). Полученный результат свидетельствует о том, что стандартный образец (Деллера) в этом тесте безусловно отличается от отрицательного контроля (Авастин[®]) и проявляет ту же активность, что и контрольный образец (Мабтера[®]).

2) *Исследование антителозависимой клеточной цитотоксичности.* Для определения антителозависимой клеточной цитотоксичности использовали клетки Raji с высоким уровнем экспрессии CD20 рецептора (ATCC CCL-86). В случае проявления цитотоксичности, Fc фрагмент специфического антитела связывается с эффекторной клеткой, а Fab фрагмент с рецептором на поверхности мембраны клетки-мишени (Raji). «Киллеры» синтезируют и выделяют, наряду с другими, белки перфорины и сериновые протеазы, повреждающие клеточную мембрану, в результате чего происходит лизис клеток. По уровню флуоресценции оценивают уровень цитотоксичности. Испытания показали, что исследуемые антитела препаратов Мабтера[®] и Деллера проявляют антителозависимую клеточную цитотоксичность таргетных клеток линии Raji, гиперэкспрессирующих CD20 рецептор. Специфический лизис таргетных клеток проявляемый препаратом Деллера в расчете от полумаксимальной эффективной концентрации препаратов Мабтера[®] составляет 98,11% (при среднем значении EC50 0,026±0,001 nM). Данные значения входят в рекомендуемый диапазон 80-125% от среднего значения активности оригинального препарата (для рекомендуемого диапазона EC50 составляет 0,021 – 0,032 nM).

3) *Исследование связывания с Fc-рецепторами (поверхностный плазмонный резонанс).* Эффекторную функцию полноразмерного моноклонального антитела определяет связывание его Fc-части с рецепторами: FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIIa, FcγRIIb, FcγRIIIb и FcRn. Активность связывания антитела с соответствующими рецепторами является ключевой характеристикой препаратов антител. Полученные значения относительной активности связывания препарата Деллера входят в рекомендуемый диапазон 80-125% значений относительной активности препарата Мабтера[®].

Цитотоксические эффекты препаратов гемцитабина. Проведено изучение цитостатических эффектов оригинального химически-синтезированного препарата Гемзара и ВЛП гемцитабина с использованием альтернативных моделей — клеточ-

ных культур нормальных фибробластов крысы, клеток рака молочной железы человека MCF-7 и рака шейки матки HeLa. Культивирование культур клеток MCF-7 и HeLa осуществляли на среде ДМЕМ. Фибробласты получали из биоптатов кожи новорожденных крысят. Культивирование осуществляли на среде, содержащей 40 мкг/мл гентамицина и 20 % эмбриональной телячьей сыворотки. На основании проведенного исследования влияния на жизнеспособность 3 клеточных культур: 2 опухолевых — рака молочной железы и шейки матки — и нормальных фибробластов, установлено, что данные препараты обладают одинаковой цитостатической активностью. По чувствительности к ним исследуемые культуры можно расположить в следующем ряду: HeLa < MCF-7- < фибробласты.

В работе с помощью методов *ex vivo* показано функциональное сходство ВЛП ритуксимаба и зарегистрированного в РФ лекарственного препарата Мабтера[®], а также ВЛП гемцитабина и зарегистрированного в РФ лекарственного препарата Гемзар[®], что позволяет сделать предварительное заключение об их сопоставимой эффективности. Разработанные методики целесообразно применять в предрегистрационных исследованиях ВЛС. Методы актуальны и соответствуют основным требованиям альтернативной концепции Replacement (замена) – замены исследований *in vivo* на *ex vivo*. Использование культур клеток позволяет установить характер биологической активности изучаемых соединений непосредственно на клеточном уровне. Полученные результаты могут быть использованы для проведения последующих клинических исследований препарата.

Глава 4. «Биовейвер» как альтернатива исследованиям биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов

В данной главе приведены описание, результаты и обсуждение сравнительного теста кинетики растворения (СТКР) для разных ЛП, применительно к различным регистрационным задачам. Проведен СТКР в дополнение к исследованию БЭ для основной дозировки ВЛП изотретиноина, для препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината в качестве замены исследования БЭ при изменении состава вспомогательных веществ, для препаратов леветирацетама в качестве дополнения к исследованию БЭ. Во всех проведенных СТКР показана сопоставимость кинетики растворения сравниваемых препаратов.

В настоящее время в России введено обязательное проведение инспектирования производителей ЛС на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики. В связи с этим в главе обсуждены условия применения СТКР в зависимости от регистрационных целей и сделано практическое предложение о внедрении процедуры «биовейвер» как единственного регистрационного исследования генериков на основании их биофармацевтических свойств и эквивалентности *in vitro* при соблюдении требований, предъявляемых к такой процедуре в США и ЕС (рис. 4).

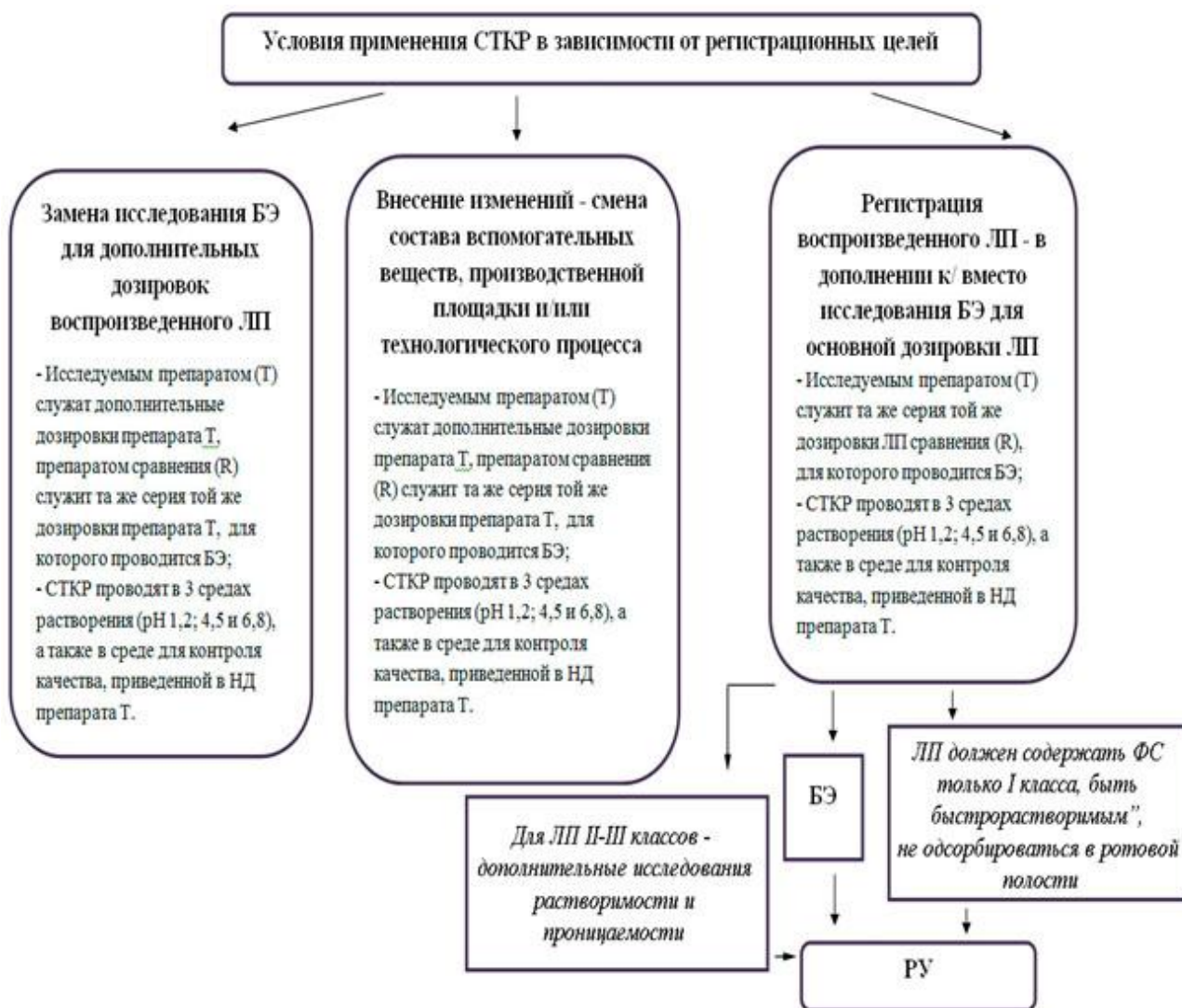


Рис. 4. Условия применения СТКР в зависимости от регистрационных целей

Ограничение дорогостоящих испытаний *in vivo* делает вопрос широкого применения БКС на отечественном фармацевтическом рынке чрезвычайно актуальным. Оценка БЭ методом *in vitro* вместо *in vivo* позволит производителям сэкономить значительные средства, что будет способствовать большей доступности ЛП для конечных потребителей. Кроме того, проведение СТКР может являться полезным инструментом для пострегистрационной оценки ЛП.

Данная процедура должна основываться на биофармацевтической классификационной системе (БКС), в соответствии с которой все АФС разделены на 4 класса в зависимости от их растворимости и кишечной проницаемости.

Таблица 2. Выборочный список ЛП, относящихся к I и III классу по БКС

Класс по БКС	МНН	Лек. Форма	ЖНВЛП	ОНЛС	Ассортиментный минимум аптек	к-во действующих РУ (лекформы для приема внутрь)	к-во КИ с 2004
I	Диазепам	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		5	
I	Дигоксин	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		9	2
I	Доксициклин	капсулы	ЖНВЛП	ОНЛС	Да	6	1
I	Доксициклин	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС	Да	1	
I	Зидовудин	капсулы	ЖНВЛП			6	6
I	Зидовудин	таблетки	ЖНВЛП			4	
I	Леводопа+[Карбидопа]	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		5	3
I	Метронидазол	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		24	5
I	Пиразинамид	таблетки	ЖНВЛП			13	5
I	Преднизолон	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		13	
I	Пропранолол	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		10	2
I	Сальбутамол	таблетки пролонгированного действия	ЖНВЛП	ОНЛС	Да	1	
I	Ставудин	капсулы	ЖНВЛП			7	2
I	Фенобарбитал	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		7	
I	Феноксиметилпенициллин	таблетки	ЖНВЛП			1	
I	Флуконазол	капсулы	ЖНВЛП	ОНЛС		34	10
I	Циклофосфамид	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		1	
III	Абакавир	таблетки	ЖНВЛП			6	8
III	Аллопуринол	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		4	2
III	Аскорбиновая кислота	драже	ЖНВЛП	ОНЛС	Да	7	
III	Атенолол	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС	да	28	4
III	Ацетилсалициловая кислота	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС	да	18	5
III	Ацикловир	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС	да	22	1
III	Гидрохлоротиазид	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС	да	5	4
III	Каптоприл	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС	да	26	6
III	Левотироксин натрия	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		10	5
III	Метформин	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		24	20
III	Парацетамол	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС	да	20	12
III	Метформин	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		24	20
III	Парацетамол	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС	да	20	12
III	Пеницилламин	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		1	1
III	Пиридостигмина бромид	таблетки	ЖНВЛП	ОНЛС		1	1

Глава 5. Совершенствование биоаналитических методов при проведении исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов

В рамках данной главы представлены результаты разработки и валидации методов количественного определения воспроизведенных гормональных оральных контрацептивных средств, содержащих в качестве АФС дезогестрел, дезогестрел+этинилэстрадиол, хлормадион+этинилэстрадиол и митотан.

Препараты дезогестрела. Дезогестрел принадлежит к семейству прогестинов класса стероидных гормонов и входит в состав оральных контрацептивов третьего поколения. Этоногестрел (3-кето-дезогестрел) – активный метаболит дезогестрела. Для анализа пикограммовых уровней этоногестрела в плазме крови человека применяют экстракцию из плазмы крови, а затем концентрирование образца. При разработке метода были опробованы методики экстракции из литературных данных (LIU Xiao-fen et al., 2010; Moser C. et al., 2012), однако они демонстрировали низкую селективность и большой уровень шума. В этих методиках нижний порог количественного определения (НПКО) этоногестрела не менее 100 пг/мл, тогда как необходим НКПО не выше 40 пг/мл. Близкий НПКО (50 пг/мл) описан в работе (Thomas T. et al., 2013), где проводили жидкость-жидкостную экстракцию дихлорметаном. А в работе (Borges N.C. et al., 2011), в которой использовали жидкостную экстракцию диэтиловым эфиром из щелочной среды, этоногестрел использовали в качестве внутреннего стандарта в концентрации 500 пг/мл. Т.к. диэтиловый эфир менее токсичен, чем дихлорметан, была разработана методика экстракции этоногестрела с использованием эфира, на основе методики из работы (Borges N.C. et al., 2011). Хроматографические условия были подобраны для устойчивого разделения пиков этоногестрела и мешающих компонентов матрицы. Масс-спектрометрические условия подбирались самостоятельно, т.к. литературные данные по ионизации этоногестрела в режиме электрораспыления не воспроизводились, а выбранный метод химической ионизации при атмосферном давлении оказался в 20000 раз более чувствительным. Детектирование происходило в режиме MRM. Разработанный метод определения этоногестрела в плазме крови добровольцев валиден и соответствует требованиям протокола исследования БЭ.

Препараты, содержащие фиксированную комбинацию дезогестрел+этинилэстрадиол. Концентрация активного метаболита дезогестрела – этоногестрела и этинилэстрадиола определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС) в образцах плазмы крови здоровых добровольцев. Наиболее эффективным методом анализа пикограммовых концентраций этинилэстрадиола является жидкость-жидкостная или твердофазная экстракция для селективного выделения гормонов (Borges et al., 2011; Reza et al., 2002). Контроль pH при экстракции позволяет повысить степень извлечения и понизить концентрацию мешающих эндогенных гормонов и их метаболитов. Для увеличения чувствительности по этинилэстрадиолу проводилась дериватизацию дансилхлоридом, затем дополнительный этап повторной экстракции для удаления мешающего фона из дериватизирующего реагента при помощи комбинации 50% диэтиловый эфир/ 50% гексан. Этот экстрагент использовали и на первом этапе экстракции, и на втором (мешающие продукты гидролиза дериватизирующего реагента на данном этапе удерживались в водной фазе благодаря использованию карбонатного буфера). В основу методики совместного анализа 3-кетодезогестрела и этинилэстрадиола легли разработанные ранее методики анализа 3-кетодезогестрела, совместного определения хлормадинона ацетата и этинилэстрадиола, а также литературные данные (Hasenack

NG, Bosch AM, Käär K., 1986; Moser C. et al., 2012; Liu Xiao-fen et al., 2010). Все указанные характеристики метода делают его пригодным для совместного количественного определения 3-кетодезогестрела и этинилэстрадиола в плазме крови человека при исследовании фармакокинетики и БЭ.

Препараты, содержащие фиксированную комбинацию хлормадинон+этинилэстрадиол. Концентрация хлормадинона и этинилэстрадиола определялась методом ВЭЖХ-МС в образцах плазмы крови здоровых добровольцев. В основу методики совместного анализа хлормадинона ацетата и этинилэстрадиола легла разработанная ранее методика анализа 3-кетодезогестрела, а также литературные данные (Reza et al., 2002; Borges et al., 2009). Для увеличения чувствительности по этинилэстрадиолу проводилась его дериватизацию дансилхлоридом, что резко повысило эффективность ионизации, однако при этом нужен дополнительный этап повторной экстракции для удаления мешающего фона из дериватизирующего реагента. Кроме того, важное влияние имеет состав растворителя для экстракции, а также рН матрицы, из которой экстрагируют гормоны. Оптимальным составом для экстракции этинилэстрадиола является комбинация 50% диэтиловый эфир/ 50% гексан. Таким образом, на основе имеющихся в литературе данных, был разработан метод определения хлормадинона ацетата и этинилэстрадиола в плазме крови добровольцев, удовлетворяющий требованиям протокола исследования БЭ.

Препараты, содержащие митотан. На основе имеющихся в литературе данных впервые был разработан новый чувствительный и селективный метод определения митотана в плазме крови добровольцев методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС). Для количественного определения концентрации определяемого вещества использовалось автоматическое интегрирование хроматограмм. В качестве параметра бралось соотношение площадей пика аналита и внутреннего стандарта. Проведена валидация аналитической методики количественного определения митотана в плазме крови человека методом ГХ-МС. Нижний предел количественного определения составил 0,1 мкг/мл для митотана. Воспроизводимость достигается во всем интервале концентраций. Анализируемое вещество стабильно при хранении в автосэмплере в течение 72 часов после пробоподготовки, в течение 6 часов при комнатной температуре, а также после заморозки и последующей разморозки. Валидация разработанных методик показала их информативность, воспроизводимость и достаточность для установления фармакокинетических параметров в клинических исследованиях.

Глава 6. Перспективность применения фармакогенетических методов анализа при планировании исследований биоэквивалентности

В главе представлены результаты гено- и фенотипирования здоровых добровольцев, проведенных в рамках подготовки к исследованию биоэквивалентности воспроизведенного и референтного препаратов небиволола с целью выявить влияние ак-

тивности метаболизма на результаты исследования БЭ и оценки возможности снижения выборки добровольцев на основании полученных данных.

Генетическое исследование проводилось по специально подобранным панелям – наборам полиморфизмов, ассоциированных с определенным влиянием на метаболизм ЛС. Детекция генетических полиморфизмов проводилась с помощью методики пиросеквенирования. Исследовался полиморфизм генов двух изоферментов CYP2C19 и CYP2D6. Фенотипирование добровольцев проводилось на основании субстратной специфичности определенных ферментов метаболизма ЛС. Активность того или иного фермента метаболизма определяется по фармакокинетике его специфического субстрата, называемого «маркерным» субстратом, путем измерения его концентрации и концентрации его метаболита в плазме крови или в моче (Кукес В. Г., 2004). На основании этих данных рассчитывается так называемый «метаболический» индекс, равный отношению концентрации ЛС к концентрации его метаболита. В данном исследовании в качестве «маркерного» субстрата использовался пинолин – эндогенное вещество, являющееся специфическим субстратом для CYP2D6. Специфичность пинолина по отношению к CYP2D6 составляет около 99% относительно других изоферментов цитохрома P450. Таким образом, оценку активности изофермента CYP2D6 проводили с помощью определения в плазме крови здоровых добровольцев (предполагаемых участников исследования БЭ препаратов небиволола) эндогенного пинолина и его метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина.

Результаты гено- и фенотипирования. Все добровольцы продемонстрировали примерно одинаковый генный полиморфизм, который не повлиял бы на метаболизм небиволола, что говорит о хорошо подобранной выборке добровольцев. В то время как, если бы в выборке оказались медленные метаболизаторы, это бы привело к повышению вариабельности полученных фармакокинетических параметров в исследовании и необходимости увеличения выборки здоровых добровольцев или к невалидности полученных результатов.

Результаты исследования биоэквивалентности препаратов небиволола. Исследование БЭ препаратов небиволола проводилось как одноцентровое, открытое, рандомизированное, по перекрестной схеме, включающее два периода с однократным приемом натошак двух ЛС небиволола (небиволол и Небилет®). Исследование состояло из скрининга, 2 периодов исследования и периода «отмывки». Длительность скрининга – до 14 дней. Длительность каждого периода – до 96 ч. после приема препарата, период «отмывки» - 14 дней. Всего в результате скрининга было рандомизировано 20 добровольцев мужского и женского пола, которым предварительно было проведено гено- и фенотипирование. Препараты небиволол и Небилет® назначались согласно предварительно сгенерированной рандомизационной схеме, все включенные в исследование добровольцы получали исследуемый препарат небиволол в дозе 5 мг (1 таблетка) и препарат сравнения Небилет® в дозе 5 мг (1 таблетка). В течение каждого периода у добровольцев было отобрано по 16 образцов

крови: до приема препарата и через 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 и 96 ч. после приема исследуемого ЛП или ЛП сравнения. Исследование БЭ было проведено путем определения концентрации небиволола в плазме крови здоровых добровольцев методом ВЭЖХ/МС. Исходя из этих данных, были рассчитаны фармакокинетические параметры. Доверительный интервал для отношения логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} небиволола составил 89.85 – 112.30% (среднее значение 100.50%). Для логарифмически преобразованных значений C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} небиволола доверительные интервалы отношений составили 93.89 – 112.3% (среднее значение 102.63%) и 90.85 – 115.03% (среднее значение 102.22%) соответственно. Полученные доверительные интервалы лежат в допустимых пределах, что говорит о БЭ исследуемых препаратов.

Глава 7. Фармакоэкономические исследования и сравнительный тест кинетики растворения как элементы комплексной оценки лекарственных препаратов

В главе представлены методика и результаты проведенного фармакоэкономического исследования целесообразности смены терапии эпилепсии оригинальным антиэпилептическим препаратом (АЭП) Топамакс (МНН: топирамат) на генерик в рамках экономии бюджетных средств при проведении госзакупок. Сбор материала осуществлялся в доступных электронных медицинских базах данных: Pub-Med, регистрах контролируемых испытаний и систематических обзорах Кокрановской библиотеки. В ходе работы были проанализированы исследования и результаты клинического опыта антиэпилептической терапии оригинальными препаратами и генериками. Был проведен расчет прямых затрат на лечение пациентов с эпилепсией при замене терапии оригинальным топираматом на его генерик. В качестве генерического аналога топирамата был выбран препарат с наиболее низкой ценой — Торреал (100 мг, № 28). Данные о цене оригинального топирамата, его генериков и других АЭП были взяты с портала Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) по состоянию на 12.08.11 (<http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/regulation/1>). Стоимость вызовов скорой помощи и госпитализации оценивалась согласно тарифам программы государственных гарантий на 2011 г. В работе было принято допущение, что при развитии эпилептического статуса в 100% случаев к пациенту приезжает скорая помощь и в обязательном порядке больной госпитализируется, поскольку развитие эпилептического статуса является ургентным состоянием, угрожающим жизни больного.

Результаты исследования. Затраты на оказание медицинской помощи в связи с развитием эпилептического статуса рассчитывались по следующей формуле: $(A \times B + A \times C \times D)/160$, где: А — число пациентов с эпилептическим статусом; В — стоимость вызова скорой помощи; С — средняя продолжительность госпитализации больного с эпилепсией; D — стоимость 1 койко-дня в стационаре. Таким образом,

дополнительные затраты, связанные с развитием эпилептического статуса, составляют 870,42 руб. в расчете на 1 больного (в ценах 2011 года). Затраты, связанные с увеличением частоты и длительности госпитализаций после перевода пациента с оригинального топирамата на его генерик рассчитывались по формуле: $(A \times B \times C - D \times E \times C)/160$, где: А — число больных с необходимостью госпитализации при переключении с Топамакса на генерик; В — продолжительность госпитализации при переводе на генерик; С — стоимость 1 койко-дня в стационаре; D — число больных с необходимостью госпитализации при терапии Топамаксом; E — средняя продолжительность госпитализации больных с эпилепсией. Таким образом, дополнительные затраты, связанные с увеличением частоты и продолжительности госпитализации больных с эпилепсией при смене терапии с оригинального топирамата на его генерик, в расчете на одного больного составили 6520,49 руб. Затраты, связанные с возвратом к исходной терапии после срыва ремиссии рассчитывались по формуле: $(A \times B \times 365 + C \times B \times 365 \times 1,4 + D \times E \times 365 + F \times G + H \times I + J \times K)/160$, где: А — число больных, которым потребовался возврат терапии Топамаксом после срыва ремиссии; В — стоимость средней суточной дозы Топамакса; С — число больных, которым потребовался возврат терапии Топамаксом с увеличением дозы в 1,4 раза после срыва ремиссии; D — число больных в ремиссии без возврата терапии Топамаксом; E — стоимость средней суточной дозы воспроизведенного препарата; F — число больных, которым при переходе к политерапии была добавлена вальпроевая кислота; G — годовая стоимость терапии вальпроевой кислотой; H — число больных, которым при переходе к политерапии был добавлен карбамазепин; I — годовая стоимость терапии карбамазепином; J — число больных, которым при переходе к политерапии был добавлен левитирацетам; K — годовая стоимость терапии левитирацетамом. Таким образом, затраты, связанные с возвратом к исходной терапии, составляют 1081,27 руб. в расчете на одного пациента. Результаты проведенных расчетов показали, что помимо развития клинических осложнений, смена терапии оригинальным топираматом на генерик влечет за собой дополнительные затраты в размере 8472,18 рублей на одного пациента. Таким образом, переключение с Топамакса на его воспроизведенный аналог фармакоэкономически не целесообразно.

Фармакоэкономический анализ является неотъемлемой частью преквалификационных процедур контроля ЛС, а наличие научно-обоснованных данных об экономических преимуществах того или иного генерика необходимо при включении его в программу закупок ЛП за счет бюджетных средств.

Глава 8. Разработка междисциплинарного подхода к оценке безопасности, эффективности и качества воспроизведенных лекарственных средств

В рамках главы проведен анализ текущего состояния процедуры НК, а также внесен ряд предложений по оптимизации данной процедуры на основе междисципли-

нарного алгоритма принятия решения по оценке эффективности, безопасности и качества ВЛП (рис. 6).

Согласно данной схеме заявитель может обратиться в Минздрав России еще на этапе разработки препарата (этап D – development). В свою очередь Минздрав России перенаправляет запрос о научном консультировании (НК) в одно из своих подведомственных учреждений, не участвующих непосредственно в экспертизе, но обладающих нужной компетенцией в данной сфере. На данном этапе разработчик может проконсультироваться относительно необходимого объема физико-химических исследований АФС, при наличии уже проведенных исследований – получить заключение об их достаточности (или недостаточности) в плане предварительной оценки качества. В зависимости от результатов, разработчик может либо переходить к доклиническим исследованиям своего препарата, либо, при наличии существенных замечаний – вернуться к доработке (изменение состава вспомогательных веществ, способов синтеза АФС и т.д.) состава препарата.

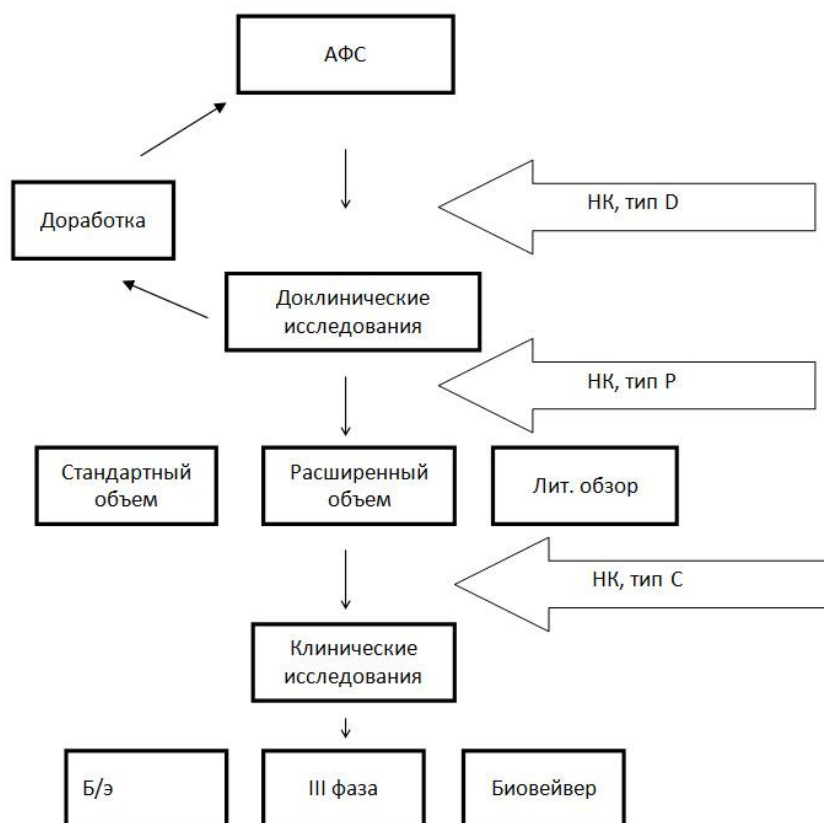


Рис. 6. Регламент осуществления научного консультирования на разных регистрационных этапах

На этапе Р (preclinical) заявитель по той же схеме может обратиться за консультацией, касающейся объема необходимых доклинических исследований. В зависимости от полученных рекомендаций, заявитель в дальнейшем может провести либо стандартный объем доклинических исследований безопасности (общетоксическое и местнораздражающее действие), либо более расширенный объем (например, для биоаналогичных препаратов), либо и вовсе ограничиться

литературным обзором проведенных исследований на основании открытых данных (если препарат хорошо изучен).

На этапе С (clinical), НК касается завершающей стадии разработки ЛП, а именно подтверждения эффективности и безопасности ЛП в ходе клинических исследований с участием здоровых добровольцев или пациентов. Так, в зависимости от имеющихся данных, касающихся физико-химических и иных свойств ЛП (полученных либо в рамках НК на этапах D и P, либо самостоятельно), проводящее консультирование научное учреждение может рекомендовать заявителю провести исследование БЭ, а при невозможности (например, для парентеральных лекарственных форм) – клиническое исследование III фазы. В случае соблюдения ряда требований по растворимости и проницаемости АФС (I класс по БКС), результатом НК может явиться рекомендация к применению процедуры «биовейвер» и замене исследования *in vivo* на проведение СТКР. Таким образом, мы рекомендуем введение как минимум трех типов НК (D, P, C), связанных с основными этапами жизненного цикла ЛС.

Научные центры, проводящие процедуру НК, должны соответствовать ряду критериев, определяющих их способность осуществлять данную услугу: 1) Наличие материально-технической базы, соответствующей профилю консультирования в зависимости от этапа обращения заявителя. Центр должен использовать передовые научные технологии и обладать современными приборами и оборудованием, отработанными методологиями проведения экспертизы и анализа. 2) Наличие научного и технического персонала, обладающего необходимым уровнем квалификации и опытом проведения работ в конкретной научно-исследовательской области.

Все типы НК являются взаимосвязанными, каждая следующая стадия основывается на результатах, полученных на основании предыдущего консультирования. Компетенции организаций, выдающих заключения, определены различными научными направлениями и специализируются во многих областях экспериментального исследования ЛС. Тем самым можно говорить о междисциплинарном подходе к оценке эффективности, безопасности и качества ВЛП, что в свою очередь может быть принято за основу алгоритма принятия решения федеральным органом об обращении ЛС.

ВЫВОДЫ

1. Обоснована необходимость включения контроля наличия полиморфных форм в составе субстанций в рутинный контроль качества активных фармацевтических ингредиентов, который гарантирует стабильность их физико-химических свойств и позволяет прогнозировать эквивалентность параметров безопасности и эффективности произведенных готовых лекарственных форм. Разработаны методы анализа полиморфизма субстанций.

2. Обоснована возможность замены в доклинических исследованиях моделей *in vivo* на *ex vivo*. Разработана качественная программа фармакодинамического доклинического исследования биоаналогового препарата ритуксимаб. По результатам, полученным на уровне доклинического изучения, спланировано и проведено клиническое исследование I фазы.

3. Стандартизованы производственный цикл и контроль фармакокинетических параметров готовой лекарственной формы препарата митотан, таблетки. Показана социальная значимость разработки орфанных препаратов.

4. Доказана целесообразность использования процедуры «биовейвер», для замены фармакокинетических исследований отдельных групп ВЛП. Предложено создание официального перечня АФС по классам БКС и использование «биовейвера» для комплексной оценки ЛС, закупаемых с целью обеспечения приоритетных потребностей здравоохранения.

5. Разработаны и валидированы методики количественного определения воспроизведенных гормональных ЛП, содержащих в качестве АФС хлормадион+этинилэстрадиол, дезогестрел и дезогестрел+этинилэстрадиол. На основании внедренных методик, препараты прошли установленную законом процедуру регистрации в России с принятием положительного решения о возможности их медицинского применения.

6. Подтверждено влияние активности метаболизма добровольцев, принимавших участие в исследовании БЭ препаратов небиволола. Доказана возможность снижения выборки участников исследования на основании данных по генному полиморфизму. Обоснована рациональность применения гено- и фенотипирования в исследованиях биоэквивалентности.

7. Показана нецелесообразность замены оригинального препарата Топирамат генерическими аналогами по результатам фармакоэкономического анализа в рамках процедуры пострегистрационной преквалификационной экспертизы.

8. Разработан регламент междисциплинарного подхода к комплексной оценке ЛП на всех этапах его жизненного цикла.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации доклинических фармакодинамических и клинических фармакокинетических исследований ВЛП рекомендуется замена методов *in vivo* на модели *ex vivo*.

2. Для повышения конкурентных преимуществ отечественных ЛП и возможности получения авторизации их за рубежом рекомендуется использовать

разработанные методики количественного определения хлормадинона, этинилэстрадиола, этоногестрела, дезогестрела.

3. Проведение СТКР удобно и информативно для экспресс-тестирования ВЛП при преквалификационной экспертизе в рамках планирования государственных закупок.

4. Применение междисциплинарного алгоритма принятия решения по оценке безопасности, эффективности и качества воспроизведенных ЛС, основанного на НК, целесообразно при проведении предрегистрационной экспертизы на всех ее этапах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. **Гильдеева, Г.Н.** Российский рынок фармацевтических субстанций в 2004 году / Г.Н. Гильдеева, О.В. Соловьева, С.В. Глаголев //Фармация. – 2005. – № 6. – С. 9-14.
2. Герасимов, В.Б. Названия лекарств: рекомендации по рациональному выбору / В.Б. Герасимов, Р.И. Ягудина, В.В. Дудченко, Ю.В. Грачева, А.Н. Яворский, **Г.Н. Гильдеева** //Ремедиум. – 2005. – № 12. – С.4-8.
3. Байдак, Д.В. Снижение «изомерического балласта» и безопасность лекарств / Д.В. Байдак, Н.В. Терещук, Д.Н. Цветков, **Г.Н. Гильдеева** //Биомедицина. – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 126-129.
4. **Гильдеева, Г.Н.** Требования к обеспечению качества лекарственных веществ, обладающих оптической изомерией / Г.Н. Гильдеева, В.В. Чистяков //Биомедицина. – 2006. – № 5. – С. 18-19.
5. **Гильдеева, Г.Н.** Новый подход к контролю качества ЛС / Г.Н. Гильдеева, В.Л. Багирова, В.В. Косенко, Л.И. Митькина, И.А. Ревельский, О.В. Соловьева //Ремедиум. – 2006. – № 9. – С. 26-27.
6. **Гильдеева, Г.Н.** Совершенствование формирования перечня лекарственных средств в программе дополнительного лекарственного обеспечения / Г.Н. Гильдеева //Фармация. – 2007. – № 1. – С.3-5.
7. Тельнова, Е.А. Роль государства в формировании ассортиментной политики / Е.А. Тельнова, **Г.Н. Гильдеева** //Фармация. – 2007. – № 3. – С.3-6.
8. **Гильдеева, Г.Н.** Развитие системы нормативно-правового регулирования экспертизы и регистрации лекарственных средств / Г.Н. Гильдеева //Ремедиум. – 2007. – № 3. – С.46-51.

9. Тельнова, Е.А. Ассортиментная политика как элемент доступности и качества / Е.А.Тельнова, **Г.Н. Гильдеева** //Ремедиум. – 2007. – № 7. – С.14-20.
10. **Гильдеева, Г.Н.** Сравнительное изучение цитостатического эффекта препаратов гемцитабина: гемцитеры и гемзара / Г.Н. Гильдеева, А.В. Семейкин //Химико-фармацевтический журнал, 2009. – Т. 43, № 2. – С.11-14.
11. **Гильдеева, Г.Н.** Разработка методики оценки качества препаратов с содержанием кальцитонина для Государственных контрольных лабораторий / Г.Н. Гильдеева //Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2009. – № 11-12. – С. 29-32.
12. **Гильдеева, Г.Н.** Воспроизведенные лекарственные средства / Г.Н. Гильдеева //Новая аптека. – 2009. – № 1. – С. 39-42.
13. **Гильдеева, Г.Н.** Россия на пути к Европейской фармакопее / Г.Н. Гильдеева //Новая аптека. – 2009. – № 6. – С. 30-34.
14. Гуранда, Д.Ф. Структурные аспекты полиморфизма лекарственных веществ / Д.Ф. Гуранда, **Г.Н. Гильдеева** //Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – № 6. – С. 74-79.
15. **Гильдеева, Г.Н.** Анализ полиморфных модификаций лекарственных веществ / Г.Н. Гильдеева, Д.Ф. Гуранда //Фармация. – 2009. – № 7. – С. 52-55.
16. **Гильдеева, Г.Н.** Тест растворение: сравнение воспроизведенных лекарственных средств группы НПВС / Г.Н. Гильдеева, Б.А. Плетень, В.Л. Дорофеев, А.П. Арзамасцев //Фармация. – 2009. – №8. – С.13- 15
17. Ревельский, И.А. Определение основного компонента в высокочистых органических веществах. Состояние вопроса и перспективы / И.А. Ревельский, Е.Н. Капинус, М.В. Федосеева, **Г.Н. Гильдеева**, Косенко В.В., Ревельский А.И. //Журнал аналитической химии. – 2009. – Т. 64, № 9. – С. 949-953.
18. **Гильдеева, Г.Н.** Изучение качества кристаллических субстанций верапамила с использованием ИК-спектроскопии и термоанализа / Г.Н. Гильдеева, В.В. Чистяков, Е.Ю. Демченкова //Химико-фармацевтический журнал. 2010. – Т.44, № 1. – С 43-45.
19. **Гильдеева, Г.Н.** Анализ воспроизведенных лекарственных средств группы НПВС методом тонкослойной хроматографии / Г.Н. Гильдеева, Б.А. Плетень, В.Л. Дорофеев //Фармация. – 2010. – № 2. – С.23-24.

20. **Гильдеева, Г.Н.** Оснащение современного центра контроля качества лекарственных средств / Г.Н. Гильдеева, В.Л. Дорофеев //Новая аптека. – 2010. – № 1. – С.35 – 39.
21. **Гильдеева, Г.Н.** Взаимосвязь кристаллической структуры субстанции вещества, биодоступности и эффективности лекарственного средства / Г.Н. Гильдеева, В.В. Чистяков //Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия. – 2010. – Т. 51, № 3. – С. 140-159.
22. Гуранда, Д.Ф. Получение полиморфных модификаций лекарственных веществ (Обзор) / Д.Ф. Гуранда, **Г.Н. Гильдеева** // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, № 5. – С. 22-28.
23. **Гильдеева, Г.Н.** Применение метода кругового дихроизма для изучения хиральности лекарственных препаратов / Г.Н. **Гильдеева**, И.Г. Смирнова //Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – Т. 56, №1-2. – С. 43-45.
24. Зырянов, С.К. Клинико-экономический анализ эффективности кортексина у больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде в условиях специализированных сосудистых центров / С.К. Зырянов, Л.В. Стаховская, **Г.Н. Гильдеева**, К.С. Мешкова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 3. – С. 69-74.
25. Смирнова, И.Г. Оптическая изомерия и биологическая активность лекарственных средств / И.Г. Смирнова, **Г.Н. Гильдеева**, В.Г. Кукес // Вестник МГУ. Серия 2: Химия. – 2012. – Т.53, № 3. – С. 147- 156.
26. Смирнова, И.Г. Анализ кристаллической и пространственной структуры лекарственных веществ / И.Г. Смирнова, **Г.Н. Гильдеева**, В.В. Чистяков //Вестник МГУ. Серия 2: Химия. – 2012. – Т.53, № 4. – С. 234-240.
27. **Гильдеева, Г.Н.** Регулирование цен на лекарственные препараты: польза и риски для населения и фармацевтической отрасли / Г.Н. Гильдеева, Д.А. Старых //Проблемы стандартизации в Здравоохранении. – 2012. – № 7-8. – С. 7-12.
28. **Гильдеева, Г.Н.** Мониторинг некоторых аспектов внесения изменений в регистрационную документацию на зарегистрированные на территории Российской Федерации лекарственные препараты для медицинского применения / Г.Н. Гильдеева, Т.А. Картавцова, А.А. Малин //Проблемы стандартизации в Здравоохранении. – 2013. – № 1-2. – С.9-14.
29. Зырянов, С.К. Воспроизведенные ингаляционные препараты: все ли мы о них знаем? / С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов, **Г.Н. Гильдеева** //Фарматека. – Аллергология. Дерматология. Спецвыпуск. – 2013. – С.71-74.

30. **Гильдеева, Г.Н.** Референтное ценообразование на лекарственные препараты в странах Европы / Г.Н. Гильдеева, Д.А. Старых //Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – №3. – С.45-49.
31. Картавцова, Т.В. Зарубежный опыт классификации лекарственных средств / Т.В. Картавцова, **Г.Н. Гильдеева** //Проблемы стандартизации в Здравоохранении. – 2013. – № 5-6. – С.24-28.
32. Картавцова, Т.В. Зарубежное законодательство: внесение изменений в нормативную документацию на лекарственные препараты / Т.В. Картавцова, **Г.Н. Гильдеева**, А.В. Белостоцкий // Фармация. – 2013. – № 6. – С. 51-54.
33. **Гильдеева, Г.Н.** Регистрация лекарственных средств в Японии / Г.Н. Гильдеева, Т.В. Картавцова // Проблемы стандартизации в Здравоохранении. – 2013. – № 9-10. – С.11-19.
34. **Гильдеева, Г.Н.** Принципы проведения анализа влияния на бюджет новых медицинских технологий / Г.Н. Гильдеева, П.А. Шафиева, А.В. Быков //Проблемы стандартизации в Здравоохранении. – 2013. – № 11-12. – С. 43-48.
35. **Гильдеева, Г.Н.** Правовое регулирование жизненного цикла орфанных препаратов / Г.Н. Гильдеева, Т.В. Картавцова // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 2014. – № 3. – С. 37-42.
36. Картавцова, Т.В. Роль FDA в процессе регистрации лекарственных средств на территории США / Т.В. Картавцова, Д.М. Андреева, Г.Н. **Гильдеева** //Фармация. – 2015. – № 3. – С. 53-56
37. **Гильдеева, Г.Н.** Актуальные проблемы доклинических исследований: переход к альтернативной in-vitro-токсикологии / Г.Н. Гильдеева //Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 5. – С. 59-62.
38. Абдрашитов, Р.Х. Перспективы методики оценки активности СYP2D6 с применением пинолина / Р.Х. Абдрашитов, Г.Н. **Гильдеева**, Г.В. Раменская, В.В. Смирнов //Фармация. – 2015. – № 5. – С. 41-44.
39. **Гильдеева, Г.Н.** Механизмы действия ритуксимаба / Г.Н. Гильдеева, Д.А. Кудлай, С.В. Лукьянов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т.78, №12. – С. 51-56.
40. **Гильдеева, Г.Н.** Исследования биоэквивалентности как способ оценки взаимозаменяемости лекарственных средств: проблемы и ограничения / Г.Н. Гильдеева, А.В. Белостоцкий, В.В. Смирнов //Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 2. – С. 46-49.

41. **Гильдеева, Г.Н.** Проблемы контроля лекарственной безопасности в РФ: роль специалистов по фармаконадзору / Г.Н. Гильдеева, С.В. Глаголев, В.И. Юрков // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – №5. – С. 114-118.

Монографии

42. Герасимов, В.Б. Рациональный выбор названий лекарственных средств. Методические рекомендации. Утверждены Министерством здравоохранения и социального развития / В.Б. Герасимов, **Г.Н. Гильдеева**, Н.Б. Дремова – Москва, 2005. – 27 с.
43. Багирова, В.Л. Сборник методических рекомендаций по стандартизации лекарственных средств / В.Л. Багирова, Е.Л. Ковалева, И.А. Баландина, М.Н. Лякина, Г.Г. Егорова, Е.Б. Нечаева, Д.С. Петрищева, Е.А. Пospelова, В.Б. Герасимов, **Г.Н. Гильдеева**, В.В. Косенко – Москва: Пеликан, 2006. – 392 с.
44. Хабриев, Р.У. Фармацевтические субстанции / Р.У. Хабриев, В.Л. Багирова, **Г.Н. Гильдеева**, Е.Л. Ковалева, Л.И. Митькина – Москва: Пеликан, 2007. – 320 с.
45. **Гильдеева, Г.Н.** Полиморфизм лекарственных веществ / **Г.Н. Гильдеева**, Д.Ф. Гуранда – Москва: Медицина, 2009. – 72 с.
46. **Гильдеева, Г.Н.** Определение оптических изомеров лекарственных препаратов методом кругового дихроизма / Г.Н. Гильдеева, И.Г. Смирнова // Методическая разработка. – Москва: ООО «Сто процентов», 2011. – 16 с.
47. Лесиовская, Е.Е. Эффективность и безопасность в системе контроля качества лекарств / Е.Е. Лесиовская, А.В. Белостоцкий, С.А. Коростелев, С.Д. Марченко, **Г.Н. Гильдеева** // Учебное пособие. – Москва: Издательство Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, 2014. – Т.2. – 216 с.
48. **Гильдеева, Г.Н.** Планирование экспертиз по оценке качества, эффективности и безопасности при разработке нового лекарственного средства / Г.Н. Гильдеева, Д.М. Андреева, С.Д. Марченко // Учебно-методическое пособие. Москва. Издательство Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. 2016. Т.2. – 216 с.

Статьи в иных журналах и сборниках материалов конференций

49. Багирова, В.Л. Совершенствование экспертизы и стандартизации лекарственных средств на современном этапе в РФ / В.Л. Багирова, Е.Л. Ковалева, К.С. Шаназаров, **Г.Н. Гильдеева** // II Всероссийский съезд фармацевтических работников. – Сочи, 2005. – С. 49-50.
50. Верстакова, О.Л. Современные научные подходы к проведению доклинической экспертизы эффективности и безопасности лекарственных средств / О.Л. Верстакова, **Г.Н. Гильдеева** // II Всероссийский съезд фармацевтических работников. – Сочи, 2005. – С. 61-62.

51. Журавлева, М.В. Регистрационное досье на лекарственное средство как объект международной гармонизации / М.В. Журавлева, В.В. Чельцов, С.В. Лукьянов, **Г.Н. Гильдеева** //Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2006. – № 1. – С. 83-90.
52. **Гильдеева, Г.Н.** Новые подходы к определению фальсифицированных фармакологических препаратов / Г.Н. Гильдеева, В.Л. Багирова, В.В. Косенко, Л.И. Митькина, И.А. Ревельский //Международная конференция «Европа против фальшивых лекарств». Тезисы докладов. – 2006. – С. 73-74.
53. Герасимов, В.Б. Международные непатентованные названия как элемент номенклатуры лекарственных средств / В.Б. Герасимов, М.В. Журавлева, **Г.Н. Гильдеева**, А.Н. Яворский //Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2006. – № 2. – С. 83-91.
54. Khabriev, R. Improving access to medicines in the Russian Federation: The Program for Supplementary Pharmaceutical Provision / R. Khabriev, P. Kanavos, **G. Gildeeva**, E. Telnova. – Eurohealth. – 2006. – Т.12, № 4 – С. 1-4.
55. Журавлева, М.В. Рекомендации ВОЗ по регулированию оборота воспроизведенных лекарственных средств / М.В. Журавлева, Г.Н. **Гильдеева**, Л.А. Лошаков, А.Н. Яворский, С.А. Калиничев //Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2007. – № 1. – С. 50-58.
56. **Гильдеева, Г.Н.** Зависимость качества воспроизведенного лекарственного средства (генерика) от кристаллической структуры субстанции / Г.Н. Гильдеева, В.В. Чистяков //Материалы VII Международной научно-практической конференции «Европейская наука XXI века – 2011». – 2011. – С. 47-51.
57. **Гильдеева, Г.Н.** Определение оптических изомеров биологически активных веществ методом кругового дихроизма / Г.Н. Гильдеева, И.Г. Смирнова //Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм», 2011. Секция 4.
58. **Гильдеева, Г.Н.** Роль государства в обеспечении финансовой доступности лекарственных препаратов для населения / Г.Н. Гильдеева, Д.А. Старых //Управление здравоохранением. – 2012. – № 1. – С 30-38.
59. **Гильдеева, Г.Н.** Использование метода кругового дихроизма для определения оптических изомеров лекарственных препаратов / Г.Н. Гильдеева, И.Г. Смирнова // 19 Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Тезисы. – 2012. – С.488.
60. Абдрашитов, Р.Х. Обзор существующих методик оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров / Р.Х. Абдрашитов, **Г.Н. Гильдеева**, Г.В. Раменская, В.В. Смирнов //Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2015. – №1. – С. 4-11.
61. Смирнов, В.В. Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности / В.В. Смирнов, Р.Х. Абдраши-

тов, Е.А. Егоренков, Г.Н. Гильдеева, Г.В. Раменская, Р.А. Пермяков //Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – №3. – С. 32-35.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФС	Активная фармацевтическая субстанция
АЭП	Антиэпилептические препараты
БКС	Биоклассификационная система
БЭ	Биоэквивалентность
ВЛП	Воспроизведенный лекарственный препарат
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГРЛС	Государственный реестр лекарственных средств
ГХ	Газовая хроматография
ДИ	Доклинические исследования
ДСК	Дифференциальная сканирующая калориметрия
ИК	Инфракрасный
ЖВНЛП	Жизненно-важные и необходимые лекарственные препараты
ЛП	Лекарственный препарат
ЛС	Лекарственное средство
МНН	Международное непатентованное название
МПК	Минимальная подавляющая концентрация
МС	Масс-спектрометрия
НД	Нормативные документы
НК	Научное консультирование
НПКО	Нижний предел количественного определения
ПМ	Полиморфные модификации
СТКР	Сравнительный тест кинетики растворения
ЕМА	European Medicines Agency (Европейское Медицинское Агентство)
FDA	Food and Drug Administration (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств)
GMP	Good manufacturing practice (Надлежащая производственная практика)

ГИЛЬДЕЕВА ГЭЛИЯ НЯЗЫФОВНА

**ФОРМИРОВАНИЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА
К СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА
ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И ПРЕКВАЛИФИКАЦИОННОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

АВТОРЕФЕРАТ

14.03.06 фармакология, клиническая фармакология