

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор
по научной работе
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор
А.Г. Куликов
_____ 2017 г.



ОТЗЫВ

**ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической ценности диссертации
Гильдеевой Гэлии Нязыфовны
«Формирование междисциплинарного подхода к стандартизации и контролю качества воспроизведенных лекарственных средств и преквалификационной экспертизе лекарственных препаратов»,
представленную на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук по специальности
14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертация Гильдеевой Гэлии Нязыфовны посвящена разработке междисциплинарного подхода к стандартизации и контролю качества генериков и преквалификационной экспертизе лекарственных средств, которая имеет важную практическую значимость для практического здравоохранения. С учетом большой доли воспроизведенных лекарственных средств (далее - ВЛС) на отечественном рынке, необходимо постоянное совершенствование системы контроля их качества и обоснованные критерии оценки эффективности и безопасности. Для решения этой задачи необходимо формирование междисциплинарного подхода к стандартизации и контролю

качества воспроизведенных лекарственных средств на этапах доклинической и клинической разработки, отработки производственных процессов, предрегистрационной и пострегистрационной экспертизы и мониторинга основных показателей безопасности, эффективности и качества.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Гильдеевой Гэлии Нязыфовны на тему «Формирование междисциплинарного подхода к стандартизации и контролю качества воспроизведенных лекарственных средств и преквалификационной экспертизе лекарственных препаратов» представляется несомненно актуальной и представляет научный и практический интерес.

Научная и практическая значимость диссертации

В рамках диссертационной работы автором разработан метод исследования полиморфных превращений активных фармацевтических субстанций, позволяющий зафиксировать кристаллическое состояние вещества для оценки эквивалентности воспроизведенных препаратов и прогнозирования эффективности и безопасности.

На основании данных о растворимости и биодоступности отдельных групп генериков Гэлией Нязыфовой разработаны классификационные признаки и предложена схема для замены исследований биоэквивалентности на процедуру «биоэвейвер», обосновано использование данного подхода для оценки эффективности и безопасности ВЛС в пострегистрационном периоде.

Автором доказана возможность замены ряда доклинических исследований *in vivo* на *ex vivo*, что соответствует общепринятой в настоящее время концепции по гуманизации использования животных.

Кроме того, в рамках диссертационного исследования предложены новые научно-обоснованные методики количественного определения ряда фармакологически активных веществ (пероральных гормональных контрацептивов и противоопухолевого препарата) в плазме крови здоровых

добровольцев для изучения их биоэквивалентности в составе готовых лекарственных форм. Разработанные методики отличаются высокой чувствительностью и воспроизводимостью.

Автором также разработана и валидирована методика генотипирования здоровых добровольцев с целью повышения однородности популяции добровольцев. Изучено влияние активности метаболизма на изменения индивидуальных фармакокинетических параметров участников, и таким образом получена возможность снижения межиндивидуальной вариации фармакокинетических параметров в регистрационных исследованиях.

Диссертантом разработан регламент пострегистрационной преквалификационной экспертизы при проведении отбора генериков для закупки лечебными учреждениями с соблюдением бюджетных требований.

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки

Полученные результаты представляют научный и практический интерес. Практическая значимость результатов заключается в разработке междисциплинарного алгоритма принятия решения по оценке безопасности, эффективности и качества воспроизведенных лекарственных препаратов на основных этапах жизненного цикла.

Рекомендации по общим принципам планирования и проведения сравнительных фармакокинетических исследований *in vitro* для отдельных групп ВЛС 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 лекарственных препаратов в сфере внедрения различных методов оценки технологий здравоохранения использована при подготовке постановления 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».

В рамках диссертационной работы разработаны предложения по внесению дополнений в регистрационное досье и введению дополнительных методов анализа в нормативную документацию 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 фармацевтических субстанций.

Подготовлен профессиональный стандарт для специалистов в области фармаконадзора и представлен на обсуждение на сайте Минтруда России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты и выводы могут быть включены в рабочий процесс регуляторных, медицинских и научных учреждений в рамках процедур по контролю качества воспроизведенных лекарственных препаратов на различных этапах их жизненного цикла.

Рекомендации по использованию материалов диссертации в учебных курсах

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», подготовленные соискателем ученой степени, рекомендуются для использования в учебном процессе в рамках последипломного профессионального образования провизоров.

Таким образом, результаты диссертации Гильдеевой Г.Н. можно квалифицировать как решение проблемы разработки системы комплексной оценки качества воспроизведенных лекарственных препаратов, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие клинической фармакологии, что соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции от 21.04.2016 г. №355, от 02.08.2016 г. №748), а ее автор Гильдеева Гэлия Нязыфовна достойна присуждения искомой ученой степени доктора фармацевтических наук.

В ходе обсуждения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Каково место исследований терапевтической эквивалентности в системе экспертизы эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных средств?
2. Какие принципы лежали в основе отбора лекарственных средств, по которым были проведены биофармацевтические, доклинические и клинические исследования, результаты которых были включены в диссертационную работу?
3. Для каких исследований биоэквивалентности наиболее перспективно использовать фармакогенетическое тестирование с целью отбора добровольцев?

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Гильдеевой Гэлии Нязыфовны «Формирование междисциплинарного подхода к стандартизации и контролю качества воспроизведенных лекарственных средств и преквалификационной экспертизе лекарственных препаратов» обсуждался и утвержден на расширенном заседании кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 26 апреля 2017г, протокол №6.

Доктор медицинских наук
(14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология)
профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН
кафедрой клинической фармакологии и терапии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, строение 1
тел.: +7(499)252-21-04

E-mail: rmapo@rmapo.ru

Согласен на обработку моих персональных данных

Сычев Дмитрий Алексеевич

Подпись член-корр. РАН, профессора РАН, д.м.н., заведующего кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ Сычева Д.А. заверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Савченко Л.М.

В диссертационный совет Д 208.008.02
на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский университет»
Минздрава России
(400131 г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1)
В аттестационное дело **Гильдеевой Г.Н.**

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

<p>Полное название ведущей организации</p>	<p>Федеральное государственной бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)</p>
<p>Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации</p>	<p>Лариса Константиновна Мошетова. Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный врач Российской Федерации Ректор</p>
<p>Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание заместителя руководителя ведущей организации</p>	<p>Куликов Александр Геннадьевич. Доктор медицинских наук, профессор, Проректор по научной работе</p>
<p>Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Дмитрий Алексеевич Сычев. Доктор медицинских наук (14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология), профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии</p>
<p>Список основных публикаций работников РМАНПО по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет</p>	<p>1. Сычев Д.А. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами/Н.А. Румянцев, В.Г. Кукес, Р.Е. Казаков, А.А. Румянцев, Д.А. Сычев//Терапевтический архив. – 2017. – Т.89. - № 1. – С. 82-87. 2. Сычев Д.А. Ассоциация полиморфизма гена ABCB1, кодирующего гликопротеин р, с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю /М.С. Застрожин, К.А. Рыжикова, К.Б. Мирзаев, Ж.А. Созаева, Е.А. Гришина, Д.А. Сычев, Л.М. Савченко, Ю.Ш. Гущина, С.Р. Пахомов// Вестник Российского университета дружбы народов.</p>

Серия: Медицина. - 2017. - Т. 21, № 1. – С. 42-50.

3. Сычев Д.А. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии / Т.Е. Морозова, Д.А. Сычев, Н.В. Ших// Лечащий врач. - 2016. - № 3. - С. 77.

4. Сычев Д.А. Фармакогенетические аспекты профиля эффективности и безопасности галоперидола у пациентов с аддиктивными расстройствами//М.С. Застрожин, В.К. Лепахин, Д.А. Сычев, Е.А. Гришина, В.В. Смирнов, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, А.С. Сорокин, А.Г. Наумова, А.В. Иванюк//Молекулярная медицина. 2016. – Т.14. - № 6. – С. 27-34.

5. Сычев Д.А. Влияние карбамазепина на активность изофермента цитохрома P450 3A4 у больных алкоголизмом/ М.С. Застрожин, В.В. Смирнов, Д.А. Сычев, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Ю.Ш. Гущина, О.А. Матис, М.О. Нечав, А.Г. Наумова.//Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. – Т. 79. - № 10. – С. 18-21.

6. Сычев Д.А. Взаимосвязь полиморфизма гена, кодирующего изофермент цитохрома P4502D6, с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью/М.С. Застрожин, К.А. Рыжикова, О.Н. Авдеева, Ж.А. Созаева, Е.А. Гришина, Д.А. Сычев и др.//Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. - № 2 (58). – С. 41-44.

7. Сычев Д.А. Фармакогенетика и клинические исследования: точки соприкосновения/Р.Е. Казаков, Н.Г. Бердникова, Д.А. Сычев//Фармакогенетика и фармакогеномика. 2016. - № 1. – С. 18-23.

8. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование в клинических исследованиях/Д.А. Сычев// Фармакогенетика и фармакогеномика. 2016. - № 1. – С. 3.

9. Сычев Д.А. Перспективы персонализации применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий на основе оценки фармакокинетики/А.В. Крюков, Д.А. Сычев, М.И. Савельева, А.В. Рябова, Е.С. Ильина, А.Ю. Юровский//Consilium Medicum/ - 2015.-Т.17. - № 1. – С. 41-43.

10. Сычев Д.А. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии/М.В. Журавлева, В.Г. Кукес, А.Б. Прокофьева, В.В. Архипов, Д.А. Сычев//Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015. - № 2. – С. 20-24.


Адрес ведущей организации

Индекс	125993
Субъект РФ/Зарубежье	Город Москва
город	Москва
Улица	Баррикадная
Дом	2/1
Телефон	(499) 252-21-04
e-mail	rmapo@rmapo.ru
Web-сайт	http://www.rmapo.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

Согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Доктор медицинских наук, профессор
проректор
по научной работе
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России


Куликов Александр Геннадьевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.Г. Куликова удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России


Савченко Людмила Михайловна

