

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу

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 решению актуальной проблемы современной фармакологии: разработке алгоритма междисциплинарного подхода на этапах стандартизации и контроля качества генерических лекарственных средств, которая имеет важную научную значимость для практического здравоохранения. Поскольку большая часть лекарственных средств на отечественном фармацевтическом рынке является воспроизведенными лекарственными средствами, то для того, чтобы воспользоваться их экономическим преимуществом, необходима действенная система контроля их качества и обоснованные критерии оценки эффективности и безопасности генериков, производимыми различными фармацевтическими компаниями. 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.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

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 «биоверификация», обосновано использование данного подхода для оценки эффективности и безопасности воспроизведенных ЛС 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.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на данных анализа достаточного объема теоретических и экспериментальных исследований, проведенных на различных системах *in vivo* и *in vitro* в соответствии со стандартными операционными процедурами и требованиями нормативной документации. 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.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация оформлена в традиционном стиле, написана грамотным литературным языком, читается с большим интересом, демонстрирует способность автора к анализу полученных фактов. Материалы диссертации представлены одним томом машинописи объемом 358 печатных листов. Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, семи глав, выводов, списка литературы, включающего 168 отечественных и 214 зарубежных источников. Разделы работы гармонично сбалансированы по объему ее отдельных частей. Работа иллюстрирована 47 рисунками и 34 таблицами.

Во введении автором определена актуальность изучаемой проблемы. Сформулированы цель и задачи исследования. Решение всех задач нашло

отражение в основных разделах работы и выводах по результатам проведенных исследований.

Обзор литературы состоит из нескольких разделов. В первом из них представлены современные сведения, касающиеся стандартизации подходов к оценке эффективности, безопасности и качества лекарственных препаратов. В других главах представлен анализ различных аспектов жизненного цикла лекарственных препаратов, контроля их основных свойств, а также регуляторных вопросов и стандартизации подходов к оценке эффективности, безопасности и качества. Представлены данные относительно факторов, влияющих на фармакологическую активность фармацевтической субстанции, рассмотрена взаимосвязь «структура-эффект». Проанализированы актуальные вопросы, касающиеся экспериментальных исследований безопасности лекарственных средств, представлены основные положения альтернативной *in vitro* токсикологии. Рассмотрены основные методы подтверждения эквивалентности генериков с акцентом на процедуру «биоэвейвер» и исследования биоэквивалентности. Показано значение фармакогенетики и фармакогеномики в процессе разработки и регистрации лекарственных средств, в частности, при планировании клинических исследований биоэквивалентности. Представлена научная концепция исследования обращения лекарственных средств с использованием междисциплинарного подхода.

Экспериментальные материалы, полученные в работе, представлены в главах 2-7 и касаются методов контроля качества субстанций, разработки новых подходов к проведению доклинических и клинических, а также фармакогенетических и фармакоэкономических исследований. Полученные экспериментальные данные систематизированы в таблицах, иллюстрированы большим количеством рисунков. В главе 8 представлены данные теоретической части работы, в частности, проведен анализ текущего состояния процедуры научного консультирования, а также внесен ряд предложений по оптимизации данной процедуры на основе

междисциплинарного алгоритма принятия решения по оценке эффективности, безопасности и качества воспроизведенных лекарственных препаратов.

Разделы диссертации написаны логично, дают практически полный анализ проведенных исследований, каждый подраздел глав завершается обоснованными выводами.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и цели исследования. Все задачи решены, выводы обоснованы, логически вытекают из представленного материала.

Результаты исследования Гильдеевой Г.Н. прошли достаточную апробацию, представлены на научных конференциях и в центральной печати в виде 41 публикации в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Всего по теме диссертации опубликована 61 печатная работа, отражающих основные положения диссертации. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Практическая значимость результатов заключается в разработке междисциплинарного алгоритма принятия решения по оценке безопасности, эффективности и качества ВЛП на основных этапах жизненного цикла.

Рекомендации по общим принципам планирования и проведения сравнительных фармакокинетических исследований *in vitro* для отдельных групп воспроизведенных ЛП 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».

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 АФС.

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 последиplomного профессионального образования провизоров.

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

Замечания по диссертационной работе

В целом диссертационная работа оставляет положительное впечатление. Автором выполнен огромный объем работы. Вместе с тем при чтении диссертации возникло несколько замечаний рекомендательного

(технического) характера. Однако этот недостаток не влияет на общую положительную оценку диссертации.

Кроме того, имеется ряд вопросов дискуссионного характера, на которые хотелось бы услышать мнения соискателя:

1. Что Вы думаете по поводу сравнительного изучения относительной биодоступности воспроизведенных лекарственных препаратов с оригинальными в эксперименте на животных?
2. Какие подходы нужны, совершенствовать на этапах регистрации цитотоксических, наркотических лекарственных препаратов?

Данные вопросы не являются принципиального характера и не влияют на высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Гильдеевой Г.Н. «Формирование междисциплинарного подхода к стандартизации и контролю качества воспроизведенных лекарственных средств и преквалификационной экспертизе лекарственных препаратов», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы, имеющей важное значение для научной специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология – разработки нового комплексного подхода к стандартизации и контролю качества воспроизведенных лекарственных средств и преквалификационной экспертизе лекарственных препаратов, что вносит существенный вклад в медицину и способствует повышению обеспеченности российских потребителей эффективными и качественными лекарственными препаратами.

Учитывая актуальность, высокий методический уровень работы, объем проведенных исследований, новизну, теоретическую и практическую значимость результатов исследования, считаю, что диссертационная работа соответствует всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения

ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Гильдеева Гэлия Нязыфовна заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук,
профессор по специальности 14.03.06 фармакология,
клиническая фармакология, ведущий научный
сотрудник Федерального государственного
унитарного предприятия Научно-технический центр
радиационно-химической безопасности и гигиены
Федерального медико-биологического агентства
России

Сариев Абрек Куангалиевич

Подпись профессора Сариева А.К. подтверждаю:

«28» сентября 2017 г. *Назарович Исхуров*



Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-технический
центр радиационно-химической безопасности и гигиены Федерального
медико-биологического агентства России

123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 40

Факс: +7(499)-193-80-60

Телефон +7(499)-190-51-31

Электронная почта: ntc_rhbg@fimbamail.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Гильдеевой Гэлии Нязьфовны на тему: «Формирование междисциплинарного подхода к стандартизации и контролю качества воспроизведенных лекарственных средств и прекалфикационной экспертизе лекарственных препаратов» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасль наук	Основные работы (за последние 3 года)
Сариев Абрек Куангалевич	1955, РФ	Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва, ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химических исследований	Доктор медицинских наук (14.00.25-фармакология, клиническая фармакология)	Профессор	14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология	1. Исследование базовых фармакокинетических характеристик и эффективности прониновения в ткань мозга дипептида карнозина в эксперименте, Экспериментальная и клиническая фармакология , 2015, Том 78, № 3, стр. 30-35, Абаймов Д.А., Сариев А.К., Танкевич М.В., Пантохова Е.Ю., Прохоров Д.И., Федорова Т.Н., Лопачев А.В., Стволинский С.Л., Коновалова Е.В., Сейфулла Р.Д. 2. Терапевтический мониторинг в неврологии, Неврология XXI века Диагностические, лечебные и исследовательские технологии Руководство для врачей в 3-х томах. Под редакцией М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян . Том

Публикации, близкие тематике диссертационного исследования

1. Исследование базовых фармакокинетических характеристик и эффективности проникновения в ткань мозга дипептида карнозина в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2015, Том 78. № 3, стр. 30-35. Абаимов Д.А., Сариев А.К., Танкевич М.В., Пантюхова Е.Ю., Прохоров Д.И., Федорова Т.Н., Лопачев А.В., Стволинский С.Л., Коновалова Е.В., Сейфулла Р.Д.
2. Исследования биоэквивалентности Нипезама ретард таблетки, 400 мг (АО «Химфарм», Республика Казахстан) и Финлепсина® 400 ретард таблетки, 400 мг («Плива Краков, Фармацевтическая компания С.А.», Польша). *Фармакокинетика и фармакодинамика*, 2015, № 1, стр. 27-34. Сариев А.К., Абаимов Д.А., Танкевич М.В., Будац Я., Курилов О., Алтынбеков С.А., Джолдыгулов Г.А., Серяков В.Н., Алтынбеков К.С.
3. Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Кардиоприл таблетки, 20 мг (АО «Химфарм», Республика Казахстан) и Моноприл® таблетки, 20 мг («Бристол-Майерс Сквибб С.Р.Л.», Италия). *Фармакокинетика и фармакодинамика*, 2015, № 1, стр. 35-43. Сариев А.К., Абаимов Д.А., Танкевич М.В., Алтынбеков С.А., Джолдыгулов Г.А., Серяков В.Н., Будац Я., Курилов О.
4. Терапевтический лекарственный мониторинг в неврологии. *Неврология XXI века Диагностические, лечебные и исследовательские технологии Руководство для врачей в 3-х томах. Под редакцией М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. Том II. Высокотехнологические методы лечения и реабилитация в неврологии*, 2015, Глава 9. Стр. 351-376. Сариев А.К., Абаимов Д.А., Носкова Т.Ю., Сейфулла Р.Д., Шведков В.В.
5. Клиническое значение вариабельности фармакокинетики противэпилептических препаратов при беременности. *Сборник «Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация»*, 2016, место издания *Научный мир*, Москва, с. 338-346. Абаимов Д.А., Носкова Т.Ю., Федин П.А., Шведков В.В., Сариев А.К.
6. Особенности применения терапевтического лекарственного мониторинга леветирацетама для оптимизации терапии эпилепсии. *Сборник «Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация»*, 2016, место издания *Научный мир*, Москва, с. 632-636. Носкова Т.Ю., Абаимов Д.А., Шведков В.В., Сариев А.К., Пантюхова Е.Ю., Федин П.А.

Сариев А.К. _____

Подпись профессора Сариева А.К. подтверждаю:

Назарович Жапаров Жусупбеков



						<p>II. Высокотехнологические методы лечения и реабилитация в неврологии, 2015, Глава 9. Стр. 351-376, Сариев А.К., Абимов Д.А., Носкова Т.Ю., Сейфулла Р.Д., Шведков В.В.</p> <p>3. Клиническое значение вариабельности фармакокинетики противозлоупотребительских препаратов при беременности, Сборник «Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация», 2016, место издания. Научный мир, Москва, с. 338-346, Абимов Д.А., Носкова Т.Ю., Федин П.А., Шведков В.В., Сариев А.К.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Директор ФГУП НПО РХБГ ФМБА России
кандидат физико-химических наук

С.Ю. Семёнов