

О Т З Ы В

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

Диссертационная работа Г.Н. Гильдеевой, посвященная разработке междисциплинарного подхода к стандартизации и контролю качества генериков и преквалификационной экспертизе лекарственных средств, имеет важное научно-практическое значение.

Мировая фармацевтическая промышленность в настоящее время выпускает более 300 тыс. наименований лекарственных препаратов. Воспроизведенные (генерики), как и оригинальные (референтные) лекарственные препараты, должны отвечать общим требованиям, предъявляемым в рамках единого технического документа: эффективность, безопасность и качество. Использование генериков, безусловно, несет определенный позитив в виде снижения затрат на лечение и повышения доступности современных лекарственных средств для большинства пациентов. Оно сдерживает рост цен на оригинальные препараты, более того приводит к их регрессии. Наконец, появление на рынке воспроизведенных лекарств, стимулирует лидеров фарминдустрии к разработке принципиально новых препаратов.

На настоящий момент в мире сложились определенные правила работы контрольно-разрешительных структур, которые подходят по-разному к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств на доклиническом и клиническом этапах. Существующие правила регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов в России отличаются от требований европейских, американского и японского регуляторных агентств. По этой причине, обеспечение регуляторными органами тщательной экс-

пертизы эквивалентности генериков и надлежащей документации, подаваемой при их регистрации является важной медико-социальной проблемой отечественного здравоохранения.

В связи с вышеизложенным, разработка и 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, представляет собой актуальное направление научных исследований в рамках решения важных государственных задач согласно стратегии «Развитие здравоохранения до 2020 г.».

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Гильдеевой Г.Н. 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 новизна проведенных исследований и полученных результатов

В рамках диссертационной работы автором разработана процедура анализа полиморфизма субстанций, а также подтверждена необходимость контроля наличия полиморфных форм при рутинном анализе структуры активных фармацевтических ингредиентов для предварительной оценки эквивалентности воспроизведенных препаратов в виду различной фармакодинамической активности стереоизомеров.

Автором с помощью методов *in vitro* показано функциональное сходство биосимиляра деплера и зарегистрированного в РФ лекарственно-

го препарата мабтера, а также химически синтезированного лекарственно-го препарата гемцитера и зарегистрированного в РФ лекарственного пре-парата гемзар, что позволяет сделать предварительное заключение об их сопоставимой эффективности. Установлено, что разработанные методики целесообразно применять в предрегистрационных исследованиях воспроиз-веденных лекарственных препаратов, тем самым продемонстрирована возможность замены ряда доклинических исследований *in vivo* на *ex vivo*, что соответствует общепринятой в настоящее время концепции по гумани-зации использования животных.

Гильдеевой Г.Н. обоснована и экспериментально подтверждена воз-можность использования процедуры «биовейвер» в пред- и пострегистра-ционном периоде в качестве замены исследований биоэквивалентности.

В рамках диссертационного исследования разработаны принципи-ально новые научно-обоснованные методики количественного определе-ния подобных эндогенным метаболитам АФС в составе лекарственных препаратов в плазме крови здоровых добровольцев для установления фар-макокинетических параметров с целью сравнительного изучения их биоэк-вивалентности. Разработанные методики отличаются высокой чувстви-тельностью и воспроизводимостью.

В рамках подготовки к исследованию биоэквивалентности автором проведено генотипирование здоровых добровольцев с целью повышения однородности популяции добровольцев. Изучено влияние активности ме-таболизма на изменения индивидуальных фармакокинетических парамет-ров участников, и таким образом получена возможность снижения межин-дивидуальной вариации фармакокинетических параметров в регистраци-онных исследованиях.

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

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Основные положения диссертации хорошо обоснованы, они логически вытекают из представленного материала достаточного объема. В работе использованы адекватные экспериментальные модели, выполненные на современном мировом уровне. Выводы являются содержательными и убедительными, имеют четкую формулировку. Соискателем грамотно выбраны методы статистической обработки полученных данных и проведен всесторонний анализ результатов исследования, что свидетельствует об их достоверности.

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

Диссертация построена по обычному плану. Она содержит введение, обзор литературы, 7 глав собственных исследований, заключение с обсуждением полученных данных, выводы, практические рекомендации и список цитируемой литературы. Работа изложена на 358 страницах машинописи, иллюстрирована 47 рисунками и 34 таблицами. Список литературы включает 168 отечественных и 214 зарубежных источников.

Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается. Разделы диссертации логичны, дают практически полный анализ проведенных исследований, каждая глава завершается промежуточными выводами.

Выводы диссертации полностью 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 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Всего по

теме диссертации опубликована 61 печатная работа, отражающие основные положения диссертации. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации. Результаты диссертационной работы представлены на конференциях и съездах различных уровней.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Теоретическое значение диссертационной работы Г.Н. Гильдеевой следует оценить как высокое, поскольку она изначально является фундаментальной по направленности. Кроме этого, работа ориентирована на практическую применимость результатов.

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.

Разработанные с участием автора 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 Гильдеевой Г.Н. 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».

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.

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертация Гильдеевой Гэлии Нязыфовны на тему «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 законченной, самостоятельно выполненной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы в области фундаментальной и клинической

фармакологии – разработки нового комплексного подхода к стандартизации и контролю качества воспроизведенных лекарственных средств и пре-квалификационной экспертизе лекарственных препаратов, что имеет большое значение для фармакологии и медицины в целом.

Научная новизна и практическая значимость результатов позволяют утверждать, что работа Гильдеевой Г.Н. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Зав. кафедрой фармакологии,
ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1
Тел.:(495)434-14-22;(495)434-44-92
E-mail: rsmu@rsmu.ru;pharma@rsmu.ru



И.Г. Козлов



СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Гильдеевой Гэлии Нязыфовны 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 отрасли наук	Основные 3 работы (за последние 3 года)
Козлов Иван Генрихович	1964, Россия	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, заведующий кафедрой фармакологии педиатрического факультета	Доктор медицинских наук (14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология)	Профессор, (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)	14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология	1. Албегова Д.З., Камкина О.В., Павлова С.И., Албегова Ж.К., Лагтев О.С., Козлов И.Г. Антипролиферативные эффекты модифицированного биофлавоноида в модели ex vivo. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 3 – С. 359-361. 2. Воробьева Ю.С., Албегова Д.З., Цибулшвили М.Д., Негребецкий В.В., Павлова С.И., Козлов И.Г. Исследование противовоспалительной активности модифицированного флавоноида in vitro // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины; сборник материалов научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. – 2014. – С. 10-11. 3. Кенкишвили А.О., Албегова Д.З., Павлова С.И., Козлов И.Г. Модифицированный биофлавоноид в модели респираторной аллергии у мышей // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10, № 1 (19) – С. 49-56.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Доктор медицинских наук, доцент



О.Ю. Милушкина