

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 к защите в диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России 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 междисциплинарного подхода к стандартизации и контролю качества генериков и преквалификационной экспертизе лекарственных средств, которая имеет важную практическую 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 воспроизведенных различными разработчиками препаратов. 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 является, 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 разработаны классификационные признаки и предложена схема для замены исследований биоэквивалентности на процедуру «биоэвейвер», обосновано использование данного подхода для оценки эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных средств 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. 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. Первый из них касается стандартизации подходов к оценке эффективности, безопасности и качества лекарственных препаратов. В других главах соискатель анализирует

различные аспекты жизненного цикла лекарственных препаратов, контроля их основных свойств, а также регуляторных вопросов и стандартизации подходов к оценке эффективности, безопасности и качества. Приведены 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 «биоверификация» и исследования биоэквивалентности. Показано значение фармакогенетики и фармакогеномики в процессе разработки и регистрации лекарственных средств, в частности, при планировании клинических исследований биоэквивалентности. Соискатель предлагает научную концепцию исследования обращения лекарственных средств с использованием междисциплинарного подхода.

Экспериментальные материалы, полученные в работе, нашли отражение в главах 2-7 и касаются методов контроля качества субстанций, разработки новых подходов к проведению доклинических и клинических, а также фармакогенетических и фармакоэкономических исследований.

В главе 2 «Фармацевтические субстанции как предиктор безопасности и эффективности разрабатываемых лекарственных препаратов» рассмотрены вопросы полиморфизма и псевдополиморфизма лекарственных средств. Предложена схема изучения полиморфных превращений фармацевтических субстанций, применимая для исследования зависимости «структура–активность» в различных классах химических веществ. Проведенные исследования показали, что наибольшую ценность с точки зрения оценки полиморфизма субстанций представляют собой методы рентгеновской дифракции и ДСК. Соответствующие методики анализа следует включать в НД на фармацевтические субстанции. Для оценки морфологии и размера частиц субстанций в НД следует в обязательном

порядке включать метод оптической микроскопии, в перспективе – метод электронной микроскопии.

В главе 3 «Совершенствование подходов к проведению доклинических исследований воспроизведенных лекарственных препаратов» описана разработка программы доклинических исследований, а также приведены результаты сравнительных фармакодинамических исследований *ex vivo* воспроизведенного биологического аналога зарегистрированного в России препарата Мабтера®. Проведенные фармакодинамические исследования включали: исследование комплемент-зависимой цитотоксичности, исследование антителозависимой клеточной цитотоксичности, исследование связывания с Fc-рецепторами (поверхностный плазмонный резонанс).

В главе 4 «Биовейвер» как альтернатива исследованиям биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов» приведены, результаты и обсуждение сравнительного теста кинетики растворения (СТКР) для разных лекарственных препаратов, применительно к различным регистрационным задачам. Проведен СТКР в дополнение к исследованию биоэквивалентности для основной дозировки воспроизведенных лекарственных препаратов изотретиноина, для препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината в качестве замены исследования биоэквивалентности при изменении состава вспомогательных веществ, для препаратов леветирацетама в качестве дополнения к исследованию биоэквивалентности. Во всех проведенных СТКР показана сопоставимость кинетики растворения сравниваемых препаратов.

Глава 5 «Совершенствование биоаналитических методов при проведении исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов» содержит результаты разработки и валидации методов количественного определения воспроизведенных гормональных оральных контрацептивных средств, содержащих в качестве АФС

дезогестрел, дезогестрел+этинилэстрадиол, хлормадион+этинилэстрадиол и митотан.

Глава 6 «Перспективность применения фармакогенетических методов анализа при планировании исследований биоэквивалентности» оценивает результаты гено- и фенотипирования здоровых добровольцев, проведенных в рамках подготовки к исследованию биоэквивалентности воспроизведенного и референтного препаратов небиволола с целью выявить влияние активности метаболизма на результаты исследования биоэквивалентности и оценки возможности снижения выборки добровольцев на основании полученных данных.

В главе 7 «Фармакоэкономические исследования и сравнительный тест кинетики растворения как элементы комплексной оценки лекарственных препаратов» представлены методика и результаты проведенного фармакоэкономического исследования целесообразности смены терапии эпилепсии оригинальным антиэпилептическим препаратом Топамакс (МНН: топирамат) на генерик в рамках экономии бюджетных средств при проведении госзакупок.

В главе 8 «Разработка междисциплинарного подхода к оценке безопасности, эффективности и качества воспроизведенных лекарственных средств» 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.

Полученные экспериментальные данные систематизированы в таблицах, иллюстрированы большим количеством рисунков. 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, отражающие 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 воспроизведенных лекарственных препаратов на основных этапах жизненного цикла.

Рекомендации по общим принципам планирования и проведения сравнительных фармакокинетических исследований *in vitro* для отдельных групп воспроизведенных лекарственных препаратов 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 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 последипломного 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. Вместе с тем при прочтении диссертации возникло несколько замечаний рекомендательного (технического) характера.

1. При упоминании документа ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» надо было отметить, что согласно Статье 18 ФЗ N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (от 12.04. 2010 г. с дополнениями 2015 г.) регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения предоставляется в форме общего технического документа и включает описание *фармацевтической разработки*.

2. Считаю, что можно было изложить фармацевтическую часть диссертационного исследования, применив для полученных результатов взаимосвязанные элементы научных подходов ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», ICH Q9 «Управление рисками качества» и ICH Q10 «Фармацевтическая система качества».

3. С учетом разработки единых нормативных документов по стандартизации и контролю качества лекарственных средств в рамках ЕАЭС, как Вы оцениваете опыт внедрения процедуры биоэквивалентности другими его участниками, а также вероятность гармонизации и принятия общей процедуры?

4. В тексте диссертации иногда встречаются «устаревшие» термины: лекарство, лекарственное вещество.

5. Следовало бы привести список сокращений.

Данные вопросы не носят принципиального характера и не умаляют 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.

Заместитель директора по инновационной деятельности
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и
организация фармацевтического дела),
профессор
«28» апреля 2017 г.


Алексеев Константин Викторович

Подпись профессора Алексеева К.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова», к.б.н.


В.А. Крайнева

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,
125315, Москва, Балтийская улица, д.8;
Тел.: +7(499)151-18-81 e-mail: <http://www.academpharm.ru/>

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Гильдеевой Г.э.лиии Назыфовой на тему: «Междисциплинарный подход к стандартизации и контролю качества воспроизведенных лекарственных средств и прекавалфикационной 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 работы за последние 3 года
Алексеев Константин Викторович	1956 РФ	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва, заместитель директора по инновационной деятельности	Доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организации фармацевтического дела)	Профессор технологии лекарств и организации фармацевтического дела	14.04.01 - технология получения лекарств	<ol style="list-style-type: none"> 1. Толкачева А.В., Грушевецкая Л.Н., Авдоникина Н.И., Пятин Б.М., Гаева Л.М., Прокофьева В.И., Алексеев К.В., Михеева А.С., Блынская Е.В. Разработка и валидация методики количественного определения действующего вещества в таблетках кемантана методом газо-жидкостной хроматографии в тесте «растворение» // Естественные и технические науки. – 2014. – № 8 (76). – С. 62-67. 2. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Тихонова Н.В. Кинетика скорости растворения дилента из рН - независимых полимерных матриц // Фармация. – 2014. – № 4. – С. 35 – 38 3. Жердев В.П., Бойко С.С., Константинопольский М.А., Раскин С.Ю., Алексеев К.В., Гудашева Т.А., Мартыанов В.А., Коллик Л.Г. Фармакокинетика и

						фармакодинамика фармацевтических композиций дипептидного анаболика ГВ-115 // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 5. – С. 42-46.
--	--	--	--	--	--	--

Ученый секретарь ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В.Закусова", к.б.н.

15.03.2017



Крайнева Валентина Александровна