

УДК 616.379-008.64-06-08

БЕЗДЕТКО Н.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

## МНОГОЛИКИЙ ГЛИМЕПИРИД: К ВОПРОСУ О ВЗАИМОЗАМЕЯЕМОСТИ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

**Резюме.** В статье дан обзор литературы, посвященной применению глимепирида в лечении пациентов с сахарным диабетом. Дана характеристика генерических препаратов глимепирида.

**Ключевые слова:** глимепирид, эффекты, генерик.

Мировая фармацевтическая промышленность в настоящее время выпускает более 300 тыс. наименований лекарственных препаратов (ЛП), при этом в реальной клинической практике их применяется существенно меньше — около 20 тыс. наименований [9]. Значительную часть препаратов, представленных на рынке, составляют генерики. Эта тенденция имеет место не только в постсоветских странах, но и в государствах Европейского союза. Так, в России на их долю приходится 92,5 % (17 896 наименований из 19 347 зарегистрированных на рынке), в Украине — более 80 %, в Польше — 85 %, в Германии — 85 %, Великобритании — 80 % и Франции — 80 % [4, 9].

В Государственном формуляре лекарственных средств Украины, так же как на фармацевтическом рынке, в большинстве фармакотерапевтических групп преобладают генерические препараты. Не являются исключением и пероральные сахароснижающие средства: с учетом формы выпуска глибенкламид представлен шестью генерическими ЛП четырех производителей (оригинальный глибенкламид отсутствует), гликлазид — оригинальным и 12 генерическими ЛП восьми производителей. Лидером по количеству аналогов является глимепирид — он представлен как оригинальным препаратом, так и 54 ЛП-генериками 15 производителей [3].

Такое количество генериков, содержащих одно и то же действующее вещество (ДВ), с одной стороны, свидетельствует о востребованности глимепирида в клинике [19, 49], а с другой — делает выбор оптимального препарата для каждого конкретного пациента достаточно непростой задачей. При этом, по данным социологических опросов, 83 % работников аптек, 78 % врачей и большая часть населения не имеют четкого представления о различии между инновационным и генерическим ЛП, 13 % потребителей считают, что разницы нет, так как у этих препаратов одинаковое

действующее вещество, 19 % отметили, что оригинальные препараты дороже, 11 % — что они чаще являются импортными [18, 21].

**Оригинальный (инновационный) препарат (originalis — первичный, innovative — обновленный)** — это лекарственный препарат, который создан на основе новой, впервые синтезированной или полученной из природного сырья субстанции, прошел полный курс доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности и защищен патентом на определенный срок [10, 23]. В странах ЕС этот срок составляет 10–15 лет, в России и Украине — 20 лет.

Доклинический этап создания оригинального лекарственного препарата предусматривает его углубленное изучение на нескольких видах животных. Наряду с выяснением особенностей специфического (по отношению к глимепириду — сахароснижающего) действия обязательно проводится углубленное токсикологическое исследование нового ДВ. Сюда входит изучение острой (последствия для организма однократного введения чрезмерно высокой дозы), хронической (последствия ежедневного приема в течение одного года и более) и специфической токсичности (онкогенности, мутагенности, эмбриотоксичности, включая тератогенное действие, алергизирующих свойств, а также способности вызывать лекарственную зависимость) [5].

После успешного доклинического изучения и разработки удобной для применения лекарственной формы оригинальный препарат проходит три последовательные фазы клинических исследований на людях. Первая — на здоровых добровольцах (10–20 человек), вторая — на больных с соответствующим заболеванием (50–150 человек с нетяжелой формой заболевания, без

© Бездетко Н.В., 2014

© «Международный эндокринологический журнал», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

сопутствующей патологии), третья — 250–300 больных с различными вариантами течения соответствующего заболевания. После III фазы клинических испытаний оригинальный препарат получает разрешение на применение в широкой медицинской практике. С этого момента начинается IV фаза исследований — пост-маркетинговая. Изучаются особенности применения препарата у пациентов разного пола, возраста, в разнообразных клинических ситуациях. При этом по инициативе производителя особое внимание обращается на активное выявление, сбор и анализ информации о побочном действии лекарственного препарата [7]. Эта фаза является чрезвычайно важной, так как согласно законам статистики для выявления серьезных побочных явлений, встречающихся с частотой 1 : 10 000 (что считается относительно частым), исследование необходимо провести не менее чем на 30 тысячах больных. Регистрация же препарата проводится после клинических испытаний на меньшем числе пациентов. В реальной жизни новый препарат принимают больные, имеющие сопутствующие заболевания, требующие применения других лекарств. При этом возраст больных, взаимодействие лекарств между собой, а также с пищевыми продуктами могут существенно влиять на эффективность и переносимость препарата. Все эти факторы вносят коррективы в схемы назначения препарата, разработанные при проведении I–III фаз клинических испытаний. Изучаются особенности действия препарата у лиц разного пола, разных национальностей [27, 30, 36, 43, 44].

Проходит 15 лет, и на фармацевтическом рынке появляется генерик.

**Генерик (дженерик, генерический препарат, многоисточниковый препарат; англ. *Generic*)** — лекарственное средство (ЛС), которое имеет одинаковый качественный и количественный состав действующих веществ и одинаковую лекарственную форму с референтным ЛС и чья взаимозаменяемость с референтным препаратом подтверждена соответствующими исследованиями [10]. Разные соли, простые и сложные эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующих веществ считаются одним и тем же действующим веществом при условии, что они существенно не отличаются с точки зрения безопасности и эффективности. Разные лекарственные формы для перорального применения с немедленным высвобождением действующего вещества считаются одной и той же лекарственной формой [10].

Генерик — непатентованный лекарственный препарат, являющийся воспроизведением оригинального препарата, на действующее вещество которого истек срок патентной защиты [10, 24]. Он может выпускаться любой фармацевтической фирмой как под международным непатентованным названием (МНН), так и коммерческим. Сам термин «генерик» возник в 70-е годы XX века, когда считалось, что препараты-аналоги надо называть родовым (генерическим) именем, в отличие от оригинального лекарственного средства (ЛС), которое продавалось под специальным торговым

наименованием. Смысл этого правила заключался в том, что оно облегчало распознавание оригинального лекарственного средства среди препаратов-аналогов. В настоящее время генерики часто имеют собственные названия, что не позволяет различать генерики и оригинал. Например, оригинальный препарат глимепирида называется Амарил® («Санофи-Авентис»), а генерики, которые теоретически должны называться родовым (генерическим) именем глимепирид, имеют самые разнообразные наименования: Диапирид® («Фармак»), Амапирид («Тева»), Глимакс® («Кусум Фарм») и др. Генерическое имя (МНН) на украинском фармацевтическом рынке носят только два препарата производства Луганского ХФЗ (Украина) и «Интас Фармасьютикалс» (Индия).

Согласно существующим требованиям, проведение доклинических и клинических исследований для выведения генерика на рынок не требуется. Необходимым условием для признания тождественности генерика оригиналу является доказанная фармацевтическая, биологическая и терапевтическая эквивалентность этих препаратов [10, 16].

**Фармацевтическая эквивалентность** предполагает, что оригинальный и воспроизведенный лекарственный препарат содержат одну и ту же активную субстанцию в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме. При этом допускается, что содержание действующего вещества в генерическом и оригинальном препарате может отличаться в пределах  $\pm 5\%$  (в некоторых случаях и более), а вспомогательные компоненты (наполнители, красители, особенности покрытия) и технология производства у генериков и оригинальных препаратов могут быть совершенно различными [2, 17]. В случае глимепирида фармакопея США разрешает колебания ДВ в таблетках в пределах  $\pm 10\%$  [34, 39, 50]. При замене лекарств, которые назначаются абсолютному большинству пациентов в средней терапевтической дозе, разрешенная международными стандартами разница между препаратами в содержании действующего вещества в  $10\%$  ( $\pm 5\%$ ) вполне допустима. В то же время для лекарств, доза которых подбирается каждому больному индивидуально, такая разница в содержании ДВ, весьма вероятно, может иметь клиническое значение.

Большое значение для эквивалентности препаратов имеет явление оптической изомерии. Большинство фармакологически активных веществ являются органическими соединениями, содержащими асимметричные или хиральные атомы углерода. Такие соединения существуют в виде нескольких оптических изомеров с одинаковым составом атомов, однако с их различным расположением в пространстве, так что эти изомеры невозможно совместить между собой. Так, глимепирид существует в виде двух стереоизомеров: цис- и трансформы (в цисизомерах заместители находятся по одну сторону от плоскости двойной связи, в трансизомерах — по разные). Фармакологически активной является исключительно трансформа [47]. По различным технологиям синтеза получают смеси

с различным соотношением цис- и трансизомеров. Поскольку оптические изомеры не отличаются по химическим и физическим свойствам (кроме направления вращения плоскости поляризованного света), определить соотношение изомеров в смеси традиционными методами фармацевтического анализа невозможно. Для этого необходимы специальные высокочувствительные дорогостоящие методы. Определение изомерного состава субстанции на сегодняшний день не выдвигается как требование при регистрации препаратов и информация о ней не приводится в инструкциях к ЛС. Однако особенности пространственного строения неизбежно влияют на фармакологическую активность ЛС, ведь его взаимодействие с мишенями (рецепторами, ферментами, ионными каналами и т.п.) определяется именно соответствием пространственной структуры лекарственного вещества и мишени. Вклад явления оптической изомерии в терапевтическую неэквивалентность генерических препаратов очень значительный [22, 42, 48]. Разработаны методики определения стереоизомеров глимепирида для анализа качества фармацевтического сырья, однако в настоящее время они используются в основном в научных целях, а в фармацевтической практике почти не применяются [33, 35, 38, 46].

Не менее значимо, чем оптическая изомерия, в процессе создания лекарств явление полиморфизма кристаллов. Полиморфизм — это способность веществ существовать в разных кристаллических структурах. Классический пример полиморфизма — углерод, который имеет две всем известные полиморфные модификации: кубическую (алмаз) и гексагональную (графит). Явление полиморфизма известно и для высокомолекулярных соединений. В результате реакции с хлоридом цинка осажденный инсулин превращается в трудно-растворимый комплекс, который в зависимости от pH может быть аморфным или кристаллическим. Аморфный цинк-инсулин действует быстро и недолго, кристаллический — всасывается значительно медленнее. Соответственно оптимальное соотношение в лекарственной форме обеих полиморфных модификаций инсулина обеспечивает сбалансированную концентрацию инсулина в крови пациентов.

На сегодняшний день явление полиморфизма показано для более чем 80 % фармацевтических субстанций, в том числе для глимепирида [25]. Каждая из известных полиморфных модификаций является стойкой и образуется при соответствующих термодинамических условиях в процессе фармацевтического производства действующей субстанции, а в дальнейшем — в процессе производства таблетированной лекарственной формы.

Как уже было сказано выше, существующими требованиями к регистрации лекарственных препаратов допускаются различия между оригинальным препаратом и генериками в составе вспомогательных веществ (ВВ). Тем не менее состав и качество ВВ не безразличны для клинической эффективности и безопасности лекарственных препаратов, особенно с учетом того

факта, что именно ВВ составляют основную массу таблетки. Так, в препаратах глимепирида ВВ составляют 98–99 % от массы таблетки [45, 47]. ВВ влияют на скорость и степень высвобождения действующей лекарственной субстанции из лекарственной формы (таблетки), соответственно увеличивая или уменьшая концентрацию ДВ в крови, органах и тканях. ВВ также могут изменять время, в течение которого ДВ удерживается в тканях, оказывая пролонгированный эффект, существенно влияя на стабильность препарата при хранении [6, 31]. Например, в состав оригинального глимепирида входит карбоксиметилкрахмал, а в состав ряда генериков — обычный крахмал [8]. Карбоксиметилирование придает крахмалу особые свойства — способность образовывать устойчивые вязкие кластеры, стабилизировать водные многокомпонентные системы, образовывать легко растворимые в холодной воде пленки, что важно при технологическом процессе производства таблетированной лекарственной формы [31, 37]. В экспериментальных исследованиях по разработке пролонгированной лекарственной формы глимепирида показано, что в зависимости от состава матрикса таблетки (синтетические или природные полимеры) степень высвобождения действующего вещества меняется на 30 % [32].

Скорость и степень высвобождения действующей субстанции существенно зависят также от технологии процесса прессования таблеточной массы (превращения «лекарственного теста» в таблетку). Соответствие технологии производства генериков международным стандартам качества подтверждается сертификатом GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика).

Обычный контроль качества ЛС проводится путем выборочного исследования образцов продукции и реально гарантирует качество только этих образцов и, возможно, партий, изготовленных в ближайшее время. В отличие от этого стандарт GMP характеризуется целостным подходом и оценивает непосредственно параметры производства и лабораторной проверки готовой продукции. Сертификат GMP означает, что продукция произведена в строгом соответствии с требуемым химическим составом в условиях, не допускающих попадания сторонних веществ, а также должным образом упакована, что гарантирует сохранение всех свойств на протяжении срока годности [13, 51].

Постановление об обязательной сертификации отечественных фармпроизводителей по GMP принято в Украине в ноябре 2011 г., а с февраля 2013 г. введено обязательное подтверждение наличия сертификата GMP для каждого лекарственного средства, ввозимого в Украину [12, 13]. К настоящему моменту уже многие украинские производители лекарств сертифицированы по GMP. В то же время из-за несоответствия стандартам GMP в 2013 г. аннулировано около 30 % лицензий отечественных производителей лекарств [15]. Доля ввозимых импортных препаратов, которые производятся в ненадлежащих условиях, по данным УНИАН, в прошлом году составила более 17 % [14].

Аналитическое сравнительное исследование оригинального глимепирида (табл. Амарил® 2 мг производства «Санофи-Авентис») и 23 его генериков разных фирм-производителей, проведенное в Италии, показало, что 74 % генериков не соответствуют оригинальному глимепириду по ряду параметров спецификации: по содержанию действующего вещества (4 генерика), содержанию примесей (2 генерика), растворимости (12 генериков — 52 %) [19, 26]. Аналогичное исследование 18 генериков, производимых в странах Ближнего Востока, позволило признать соответствующими требованиям Британской фармакопеи только 8 (44 %) препаратов. Содержание действующего вещества в таблетках колебалось в пределах 80–125 % по сравнению с оригиналом, время распадаемости таблеток оригинального глимепирида составляло 0,5 мин, а генериков — до 12,9 мин. В течение 10 мин степень растворения оригинального глимепирида составляла  $90,30 \pm 1,13$  %, а генериков —  $23,42 \pm 0,80$  %,  $37,08 \pm 1,57$  %,  $42,67 \pm 5,03$  % [40].

Таким образом, фармацевтическая эквивалентность сама по себе не гарантирует одинаковое по силе и длительности фармакологическое действие оригинального и генерического препарата и обязательно должна подтверждаться биологической эквивалентностью.

*Биологическая эквивалентность* предусматривает, что фармацевтически эквивалентные препараты имеют сравнимую биодоступность — скорость и степень всасывания действующего вещества в системный кровоток. Биоэквивалентность устанавливается в экспериментальных исследованиях с участием ограниченного количества здоровых добровольцев. При этом, по регламенту ВОЗ и ЕС, допускается различие в показателях биодоступности оригинального препарата и его генерика в пределах +20 % (соответственно разница между отдельными препаратами может достигать 40 %) [1, 11, 16].

Для глимепирида биоэквивалентными считаются препараты, имеющие разницу с оригиналом в интервале 80–125 % [27, 28, 31]. Для заболеваний, при которых развитие обострения представляет особую опасность для дальнейшего прогноза, а также в случае необходимости особо точного дозирования эта разница весьма существенна. Кроме того, как уже было сказано, биоэквивалентность изучается при однократном введении препаратов небольшому количеству здоровых лиц, особенности всасывания и распределения лекарственных средств у которых могут иметь различия с больными, особенно при наличии у последних сопутствующей патологии. Именно поэтому наличие биоэквивалентности с высокой степенью вероятности позволяет предполагать (но не гарантировать), что оригинальный и генерический препарат имеют *терапевтическую эквивалентность* — равную клиническую эффективность и безопасность. Из многочисленных генериков глимепирида, представленных на фармацевтическом рынке, часть препаратов уже успешно прошли исследование биоэквивалентности, другие — проходят в настоящее

время, а для части генериков изучение биоэквивалентности только планируется [29].

Что касается терапевтической эквивалентности, то такие исследования во всем мире проводятся крайне редко, поэтому, к сожалению, сомнения врачей, равно как и пациентов, в идентичности оригинальных препаратов и генериков в ряде случаев не лишены оснований [20].

Чтобы облегчить врачу выбор препарата, в США существует ежегодно издаваемая FDA Оранжевая книга, в которой генерическим препаратам, подтвердившим терапевтическую эквивалентность оригиналу, присваивается код А, а препаратам, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения, — код В [41]. В Украине подобные нормативные документы пока отсутствуют, и это делает адекватный выбор препаратов для взаимозамены достаточно проблематичным.

В Украине сегодня накоплен достаточный опыт в области сравнения оригинальных и генерических препаратов. При этом выявлены как терапевтически эквивалентные оригинальным препаратам генерики, так и генерические препараты, уступающие оригинальным по переносимости или клинической эффективности. Совместные усилия отечественных производителей ЛП, руководящих органов Министерства здравоохранения Украины и его Государственного экспертного центра направлены на повышение качества отечественных генериков, и результаты этой работы уже видны и врачам, и пациентам. В ближайшие годы рынок генерических препаратов будет развиваться, поскольку более дешевые генерики дают возможность доступа к новым высокоэффективным лекарственным препаратам широких слоев населения с ограниченными экономическими возможностями. Задача врача — в каждом конкретном случае выбрать для пациента оптимальный (с клинических и экономических позиций) препарат среди многочисленных аналогов, содержащих одно и то же действующее вещество.

## Список литературы

1. *Биоэквивалентность как один из видов клинических испытаний // Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств / В.Н. Коваленко, Л.И. Ковтун, А.П. Викторов, И.А. Зупанец; Под ред. А.В. Стефанова, В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой. — К.: Авиценна, 2001. — С. 36-48.*
2. *Державна Фармакопея України. — Харьков: ДП НЕФЦ, 2001. — 527 с.*
3. *Державний формуляр лікарських засобів. — К.: ЦФК ДЕЦ МОЗ України, 2013. — 1344 с.*
4. *Дмитрик Е. Прогноз расходов на лекарственные средства для стран ЕС до 2016 г. // Аптека. — 2013, № 897, 01.07. [Электронный ресурс]. — Режим доступа до сайту: <http://www.apteka.ua/article/239552>*
5. *Доклиническое изучение лекарственных средств (методические рекомендации) / Под ред. А.В. Стефанова. — К.: Авиценна, 2001. — 528 с.*

6. Егошина Ю.А., Поцелуева Л.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве // *Фундаментальные исследования*. — 2009. — № 10. — С. 30-33.
7. Клинические испытания лекарств / В.И. Мальцев, Т.К. Ефимцева, Ю.Б. Белоусов и др.; Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. — К.: Морион, 2002. — 352 с.
8. Компендиум 2012 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. — К.: Морион, 2012. — 2320 с.
9. Морозова Т.Е., Хосева Е.Н. Экономические преимущества и слабые стороны генериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом // *Качественная клиническая практика*. — 2013. — № 2. — С. 12-18.
10. Наказ МОЗ України № 3 від 04.01.2013 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 щодо Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію)».
11. Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики».
12. Наказ МОЗ України від 30.05.2013 р. № 453 «Про затвердження змін до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з імпорту лікарських засобів».
13. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». — К.: МОЗ України, 2011. — 261 с.
14. *Новости Интерфакс-Украина* [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: <http://interfax.com.ua/> / <http://interfax.com.ua/> — Название с экрана.
15. *Новости медицины и фармации*. — 2013. — № 3 (444).
16. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических лекарственных средств. Требования FDA / А.Н. Коношкова, А.Ю. Савченко, К.С. Давыдова и др. // *Рецидум*. — 2011. — № 5. — С. 54-56.
17. Особенности проведения фармако-технологических испытаний согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины // *Провизор*. — 2002. — № 10. — С. 8-17.
18. Отношение населения к препаратам в зависимости от страны происхождения и оригинальности продукта // *Synovate Comcon HealthIndex. Дайджест исследований конечных потребителей*. — Выпуск XII (II — 2013) [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: <http://www.comcon-2.com/download.asp?505>
19. Полтораки В.В. Сахарный диабет 2 типа: два патогенетических дефекта — две мишени для терапевтического воздействия // *Здоровье Украины*. — 2008. — № 20. — С. 3-4.
20. Рудык Ю.С. К вопросу о терапевтической эквивалентности лекарственных средств // *Рациональная фармакотерапия*. — 2007. — № 2. — С. 40-48.
21. Сергеева О. Американско-российские соотношения. Пациенты в США переходят на дженерики, в России — пока нет // *Фармацевтический вестник*. — 2009. — № 27 (559).
22. Снижение «изомерического балласта» и безопасность лекарств / Д.В. Байдак, Н.В. Терешук, Д.Н. Цветков и др. // *Биомедицина*. — 2006. — № 2. — С. 126-128.
23. *Фармацевтична енциклопедія* / [Авраменко Н.М., Азаренко Ю.М., Алексеева Л.М. та ін.]; Під ред. В.П. Черних. — [2-ге вид., доп.]. — К.: Морион, 2010. — 1632 с.
24. Черних В.П. Дефініції в сучасній фармації та фармакології, або як називати ліки // *Рациональная фармакотерапия*. — 2010. — № 2. — С. 15-19.
25. Шиловський Л., Костін І. Вплив поліморфізму діючих речовин на фармацевтичну розробку лікарських засобів. *Державна реєстрація препаратів-двійників в Україні* // *Фармацевтичний кур'єр*. — 2011. — № 9.
26. Attorese G., Massi-Benedetti M. An Investigation of Quality and Performance of Glimperide Generic Versus Amaryl // *J. Med. Assoc. Thai*. — 2005. — Vol. 88, Suppl. 6. — P. 249-257.
27. Bioequivalence and pharmacokinetic evaluation of two formulations of glimepiride 2 mg: a single-dose, randomized-sequence, open-label, two-way crossover study in healthy Chinese male volunteers / Y. Lin, M. Zhang, J. Zhu et al. // *Clin. Ther*. — 2010. — Vol. 32, № 5. — P. 986-995.
28. Bioequivalence Study of Dr. Reddy's Laboratories Limited, Glimepiride Tablets 1 mg Under Fasting Condition [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT01052909> — Название с экрана.
29. *Clinical Trials for: Glimepiride* [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/results/term=glimepiride?pg=2> — Название с экрана.
30. Comparison study of two glimepiride formulations bioavailability in healthy volunteers of both sexes after a single dose administration / N. Borges, Y. Taveira, J. Mazucheliet al. // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*. — 2007. — Vol. 51, № 6. — P. 950-955.
31. Dave R.H. Overview of pharmaceutical excipients used in tablets and capsules. // *Drug Topics*. — 2008. — № 10 [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: <http://drugtopics.modernmedicine.com> — Название с экрана.
32. Design and Characterization of Sustained Release Matrix Tablets of Glimepiride By Using Synthetic and Natural Polymers / J. Subba Reddy, T. Nagaraja, N. Raghavendra et al. // *International J. of Drug Discovery and Herbal research (IJDDHR)*. — 2013. — Vol. 3, № 1. — P. 573-578.
33. Direct separation and quantitative determination of glimepiride isomers by high performance liquid chromatography / Y. Song, L. Niu, D. Wang et al. // *Journal of Separation Science*. — 2003. — Vol. 26, № 17. — P. 1595-1597.
34. Food and Drug Administration. Amaryl (glimepiride tablets) Label [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020496s021lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020496s021lbl.pdf); FDA 2009 — Название с экрана.
35. *Foundations of Crystallography* [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: <http://journals.iucr.org/> — Название с экрана.
36. Glyburide and glimepiride pharmacokinetics in subjects with different CYP2C9 genotypes / M. Niemi, I. Cascorbi, R. Timm et al. // *Clin. Pharmacol. Ther*. — 2002. — Vol. 72. — P. 326-332.
37. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* / Edit by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, W.G. Cook, M.E. — Fenton Pharmaceutical Press, 2012. — 1064 p.
38. LC determination of glimepiride and its related impurities / M. Khan, S. Sinha, S. Vartak et al. // *J. Pharm. Biomed. Anal*. — 2005. — Vol. 39, Issue 5. — P. 928-994.
39. NCBI Pubchem Compound Database. *National Center for Biotechnology Information. Glimepiride*. 2009. [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> — Название с экрана.

40. Noman M.A., Kadi H.O. Comparative analysis of eighteen brands of glimepiride tablets collected from certain arab country markets // *Continental J. Pharmaceutical Sciences*. — 2011. — № 2. — P. 7-13.
41. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov) — Название с экрана.
42. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R I enantiomer of amlodipine / X. Zhang, K. Loke, I. Mita et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 39, № 2. — P. 208-214.
43. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in type 2 diabetic patients: compared effects of once-versus twice-daily dosing / M. Matsuki, M. Matsuda, K. Kohara et al. // *Endocr. J.* — 2007. — Vol. 54, № 4. — P. 571-576.
44. Population pharmacokinetic analysis of glimepiride with CYP2C9 genetic polymorphism in healthy Korean subjects / H.D. Yoo, M. Kim, H.Y. Cho et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 67, № 9. — P. 889-898.
45. Public Assessment Report. Scientific discussion. Glimepirid «Stada» [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/dk865/parmod5\\_dk865glimepiridstada](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/dk865/parmod5_dk865glimepiridstada) — Название с экрана.
46. RP-LC Determination of the cis-Isomer of Glimepiride in a Bulk Drug Substance / D. Pathare, A. Jadhav, M. Shingare // *Chromatographia*. — 2007. — Vol. 66, № 7-8. — P. 639-641.
47. Scientific monograph Amaryl. — Frankfurt am Main: Hoechst Marion Russel, 1997. — 107 p.
48. Stereoselective pharmacokinetics of amlodipine in elderly hypertensive patients / M. Ohmori, M. Arakawa, K. Harada et al. // *Am. J. Ther.* — 2003. — Vol. 10, № 1. — P. 29-31.
49. The role of glimepiride in the treatment of type 2 diabetes mellitus / V. Briscoe, M. Griffith, S. Davis // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2010. — Vol. 6, № 2. — P. 225-235.
50. The United State Pharmacopeia. — 36 ed. — 2013. — P. 6015-6023 [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: [http://www.uspbper.com/usp31/v31261/usp31nf26s1\\_m35024.asp](http://www.uspbper.com/usp31/v31261/usp31nf26s1_m35024.asp) — Название с экрана.
51. WHO. Standards of GMP [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/gmp/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/gmp/en/) — Название с экрана.

Получено 28.02.14 □

Бездетко Н.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**БАГАТОЛИКИЙ ГЛІМЕПІРИД:  
ДО ПИТАННЯ ПРО ВЗАЄМОЗАМІНЮВАНІСТЬ  
ПЕРОРАЛЬНИХ ЦУКРОЗНИЖУЮЧИХ ПРЕПАРАТІВ**

**Резюме.** У статті поданий огляд літератури, присвяченої застосуванню глімепіриду в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом. Дано характеристику генеричних препаратів глімепіриду.

**Ключові слова:** глімепірид, ефекти, генерик.

Bezdetko N.V.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

**THE MANY FACES OF GLIMEPIRIDE:  
ON THE QUESTION OF INTERCHANGEABILITY  
OF ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS**

**Summary.** The article presents a literature review on the use of glimepiride while treating patients with diabetes mellitus. Characteristics of generic drugs of glimepiride are provided.

**Key words:** glimepiride, effects, generic.