

ПОЛТОРАК В.В., ЛИПСОН В.В.

Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины, г. Харьков

## БРЕНДЫ И ГЕНЕРИКИ: КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ\*

**Резюме.** В статье рассматривается проблема выбора при назначении брендов и генериков, дан обзор литературы, посвященной биоэквивалентности этих препаратов.

**Ключевые слова:** бренды, генерики, биоэквивалентность, Амарил®.

На современном фармацевтическом рынке преобладают не инновационные препараты (оригинальные лекарственные средства (ЛС), бренды), а воспроизведенные формы (генерики), содержащие активные фармацевтические ингредиенты (АФИ), срок патентной защиты которых закончился и они перестали быть собственностью компании-разработчика. Их доля в общем мировом производстве к началу нынешнего столетия превысила 70 %, в то время как в 1975 г. она составляла всего лишь 9 % [1]. Распространенность генериков на национальных рынках неоднородна: объем продаж воспроизведенных ЛС в США и странах Западной Европы колеблется в пределах 25–35 %, в Восточной Европе — 55–70 %, а в странах СНГ превышает 75 % [2–6]. Преобладают генерики зарубежного и отечественного производства и в Украине. Главное преимущество таких препаратов — более низкая по сравнению с оригинальными ЛС стоимость, а недостаток — качественная неоднородность, что, несмотря на невысокую цену, при низкой эффективности и неподтвержденной безопасности ведет к значительным дополнительным затратам из-за побочных реакций и осложнений. Так, частота проявления нежелательных эффектов у отдельных ЛС, содержащих в качестве АФИ диклофенак натрия, ~ 16,9 %, в то время как для Вольтарена® она значительно ниже — ~ 3,7 % [7]. В связи с этим возникают проблемы обоснованной фармацевтической замены и выбора критериев соответствия воспроизведенного ЛС бренду. Доказательства терапевтической идентичности имеют особое значение для препаратов с малым терапевтическим индексом ( $TI = LD_{50}/ED_{50}$ , или отношение медианной смертельной дозы к медианной эффективной дозе), предназначенных для длительного применения при лечении заболеваний, влияющих

на уровень инвалидизации и смертности, таких как кардио- и цереброваскулярная патология, сахарный диабет, бронхиальная астма, а также для антибактериальных средств. Широкое распространение исследования по оценке подобия копий оригинальным ЛС получили на Западе в 80–90-е гг. XX в. В результате в ряде стран были созданы реестры, в которых для удобства врачей, провизоров и пациентов генерики представлены в виде двух категорий: с доказанной в клинических условиях терапевтической эквивалентностью и без таковой. Примером является публикуемая в США «Оранжевая книга» (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation) [8]. В Украине, в связи с преобладанием на рынке воспроизведенных ЛС, проблема их идентичности брендам чрезвычайно актуальна, и ее научные аспекты достаточно широко обсуждаются многими специалистами [1, 2, 5–7, 9–11], однако количественная оценка основных биофармацевтических показателей копий пока не получила должного распространения.

Для характеристики качества генериков ключевым является понятие *биоэквивалентности*, которое предполагает соответствие фармацевтических и терапевтических показателей у оригинального и воспроизведенного ЛС. Впервые указанный термин в значении «отсутствие существенных отличий в способности АФИ достигать места действия ЛС» получил законодательное отражение в Hatch-Waxman Act, санкционированном Food and Drug Administration (FDA) в США в 1984 г. [12]. Важно подчеркнуть, что *фармацевтическая (химическая) эквивалентность* не тождественна биоэквивалентности. ЛС являются фармацевтически эквивалентными, если они содержат один и тот же АФИ в одинаковых концентрациях (дозах) и вводятся в организм одним и тем же путем. При этом

\* Настоящая статья является переработанным и дополненным вариантом сообщения, опубликованного авторами в 2008 г. в журнале «Проблеми эндокринної патології», № 3.

© Полтораки В.В., Липсон В.В., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

не обязательна идентичность состава вспомогательных веществ, цвета, вкуса. *Биоэквивалентными* ЛС могут быть признаны тогда, когда они: а) фармацевтически эквивалентны или альтернативны (содержат один и тот же АФИ, но в виде разных солей) и соответствуют принятым фармакопейным стандартам (содержание АФИ, состав сопутствующих примесей и остаточных растворителей, скорость высвобождения из лекарственной формы, растворимость АФИ и др.); б) их фармакокинетические показатели, главным образом *биодоступность* ( $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ), различаются не более чем на 20 %; в) они произведены с соблюдением требований GMP. В «Европейском руководстве по биодоступности и биоэквивалентности» указано, что «два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны/альтернативны и при этом их биодоступность после приема в одинаковой молярной дозе совпадает в той степени, что их действие с точки зрения как эффективности, так и безопасности будет по существу одинаковым» [13]. Таким образом, *генерическим препаратом* следует признать ЛС, которое имеет такой же качественный и количественный состав активных субстанций и такую же лекарственную форму, как референтный препарат, и чья биоэквивалентность референтному препарату подтверждена соответствующими исследованиями биодоступности [14]. Действительно, если фракции абсорбированного АФИ одинаковы, то человеческий организм всегда сделает с всосавшимся лекарственным веществом (ЛВ) одно и то же, и это, согласно мнению авторов публикации [15], оправдано даже для болезненного состояния.

Для оценки *терапевтической эквивалентности* ЛС приняты следующие виды исследований:

- сравнительные исследования биодоступности *in vivo* на людях. При этом допускается проведение тестов *in vitro* при условии их доказанного соответствия показателям, определенным *in vivo* на людях, обоснованности и валидации;
- сравнительные фармакодинамические исследования на людях;
- сравнительные клинические испытания;
- тесты на растворение *in vitro*.

Пребывание ЛВ в организме принято разделять на две фазы: фармакокинетическую (абсорбция, распределение, метаболизм, выведение) и фармакодинамическую (взаимодействие со специфическими мишенями, в результате которого возникает биологический ответ).

**Биодоступность** — количественная характеристика процесса абсорбции (всасывания) АФИ. Ее определяют как относительное количество ЛВ, которое в неизменном виде достигает системного кровообращения (степень биодоступности), и скорость, с которой этот процесс происходит (скорость всасывания). *Абсолютная биодоступность* имеет место тогда, когда вся введенная доза ЛВ поступает в кровообращение и соответствует дозе, установленной при внутривенном введении этого же вещества. В том случае, когда невозможно осуществить внутривен-

ное введение ЛС, проводят сравнение между двумя разными пероральными формами, а полученное при этом значение носит название *относительной биодоступности* [16–18].

Количественно биодоступность оценивают для одной дозы по максимальному уровню концентрации ЛВ в крови или плазме ( $C_{max}$ ), времени наступления максимума концентрации ( $t_{max}$ ) и площади под кривой зависимости «концентрация ЛВ — время» ( $AUC$  — area under the curve). Отношение  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  принято как характеристика скорости всасывания. Абсолютную биодоступность ( $F_{abs}$ ) определяют, сравнивая  $AUC$  при пероральном и внутривенном введении одного и того же ЛС, как:

$$F_{abc} = ((AUC_{per\ os}/AUC_{iv}) \cdot (C_{iv}/C_{per\ os})) \cdot 100 \%$$

Такие исследования входят в программу изучения фармакокинетических показателей при разработке оригинальных ЛС. При сравнении двух пероральных форм устанавливают относительную биодоступность ( $F_{rel}$ ) как:

$$F_{rel} = ((AUC_{per\ os}(\text{test})/AUC_{per\ os}(\text{stand}) \times C_{per\ os}(\text{stand})/C_{per\ os}(\text{test}))) \cdot 100 \%$$

Описанный метод можно применять и для оценки воспроизведенных ЛС. В этом случае в качестве тестируемого препарата выступает генерик, а стандарта (референтного ЛС) — бренд.

Абсорбция может быть неполной, а следовательно, и биодоступность не 100% по причинам:

- нестабильности вещества в кислотной среде желудка;
- недостаточного времени пребывания на абсорбирующей поверхности кишечника;
- метаболизма под действием микрофлоры кишечника;
- метаболизма в кишечнике под действием пищеварительных ферментов;
- первичного метаболизма в печени;
- биофармацевтических факторов.

Для большинства генериков решающее значение имеют именно биофармацевтические показатели, в частности такие, как скорость высвобождения АФИ и его растворимость. Поэтому исследования биоэквивалентности не требуются для растворов, предназначенных для парентерального введения, растворов для приема внутрь, газов, ЛС местного применения (несистемного действия), ингаляционных, назальных спреев в виде водных растворов. Необходимыми они являются для всех видов ЛС с системным действием, предназначенных для орального (сублингвального, буккального), перорального введения и местного применения, с немедленным или модифицированным высвобождением и комбинированных препаратов постоянного состава, так как существует множество факторов технологического характера, зависящих от производителей (способ получения АФИ и его переработки в готовую ЛФ), которые влияют на скорость растворения препарата и его всасывание. В связи с этим возникает

необходимость выбора методов оценки биоэквивалентности ЛС системного действия. В каких случаях можно ограничиться проведением фармакокинетических исследований *in vitro* вместо сложных, затратных и этически не всегда безупречных исследований *in vivo*? Простота и доступность тестов *in vitro* по сравнению с испытаниями *in vivo* при оценке биоэквивалентности обуславливает все возрастающий к ним интерес. Однако существует проблема соответствия результатов таких экспериментов. Относительно фармакокинетической фазы несовпадение может быть связано с тем, что из-за специфических физико-химических свойств ЛВ отсутствует четко выраженная скорость-определяющая стадия, и в организме его растворение, всасывание и распределение протекают с неизмеримыми скоростями, каждая из которых не контролируется *in vitro* [9, 19]. Как отмечено выше, исследования *in vivo* не проводятся для легкорастворимых веществ. Это положение основано на биофармацевтической классификационной системе (BCS — Biopharmaceutics Classification System), согласно которой все лекарственные субстанции подразделяются на четыре класса:

- 1) высокорастворимые, высокопроницаемые;
- 2) низкорастворимые, высокопроницаемые;
- 3) высокорастворимые, низкопроницаемые;
- 4) низкорастворимые, низкопроницаемые.

При этом ЛВ *высокорастворимо*, если в интервале рН 1,2–6,8 в 250 мл буферного раствора при 37 °С растворяется самая большая доза АФИ, входящего в состав ЛС. ЛВ является *высокопроницаемым*, если абсорбируется 85 % или более от введенной дозы [19]. В США указанная классификация является одним из оснований для замены изучения биодоступности ЛВ на *in vitro* тест на растворимость. Согласно системе BCS для ЛВ, относящихся к первому и второму классам (высокопроницаемых), как правило, отмечается надлежащая корреляция при сравнении результатов, полученных *in vitro* и *in vivo*, а для веществ с низкой проникающей способностью такая корреляция обычно неудовлетворительна. Для ЛС, содержащего АФИ, относящийся ко второму классу, изучение биоэквивалентности *in vivo* может быть заменено на тесты *in vitro*, если воспроизведенный препарат растворяется на 85 % и более в буферном растворе при рН 6,8 за ≤ 30 мин, а его профиль растворения подобен таковому у референтного ЛС при рН 1,2; 4,5; 6,8 в тесте «Растворение». Для ЛВ, принадлежащих к третьему классу, замена испытаний *in vivo* на исследования *in vitro* возможна только в том случае, когда и копия, и референтное ЛС быстрорастворимы — 85 % и более за ≤ 15 мин при рН 1,2; 4,5; 6,8. Препараты, в составе которых присутствуют АФИ из четвертого класса указанной системы, всегда проходят испытания на биоэквивалентность *in vivo*.

Таким образом, тест «Растворение» является одним из важнейших в оценке биофармацевтического качества ЛС, так как позволяет установить, какие из физико-химических свойств АФИ, ЛФ или какой из параметров технологического процесса их производства могут оказывать решающее воздействие на биодоступность

ЛС. Кроме того, он широко используется в системе государственного контроля качества фармацевтической продукции для выявления фальсифицированных препаратов [20, 21]. В связи с этим заслуживают внимания следующие примеры.

Для АФИ высокоэффективного антитромботического препарата клопидогрель [22] характерны: полиморфизм — существование в виде кристаллических форм 1 и 2, отличающихся по физико-химическим свойствам (растворимости, температуре плавления и др.) и стереоизомерия — присутствие оптически активных R- и S-изомеров (энантиомеров), различающихся расположением заместителей у асимметрического атома углерода (хирального центра), что проявляется в изменении направления вращения оси поляризованного света. Для большинства фармакокинетических исследований приемлемы нестереоселективные методы оценки содержания ЛВ и его метаболитов. Стереоселективную оценку проводят в тех случаях, когда энантиомеры обладают разными фармакологическими и метаболическими свойствами или отмечается нелинейная зависимость системной биодоступности [23]. Так, у клопидогреля активен только левовращающий S-изомер. Именно он в виде гидросульфата кристаллической формы 2 является АФИ оригинального препарата Плавикс® [22]. Поэтому при сравнительном анализе качества оригинальной и воспроизведенных ЛФ клопидогреля, а также при изучении их биодоступности широко используется высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с хиральными (оптически активными) неподвижными фазами [23]. Согласно данным исследования [24] при анализе образцов таблеток клопидогреля 18 производителей из Аргентины, Доминиканской Республики, Индии, Китая, Уругвая методом ВЭЖХ с применением хиральной колонки во всех испытанных пробах было обнаружено завышенное содержание примесей и заниженное содержание S-изомера.

В Украине сравнительный анализ качества четырех копий клопидогреля: Клопигрель, 75 мг (ЮСВ Лтд, Индия), Клопилет, 75 мг (Сан Фармасьютикэл Индастриз Лтд, Индия), Плагрил, 75 мг (Д-р Редди'с Лаботорис Лтд, Индия), Депплат, 75 мг (Торрент Фармасьютикэлз Лтд, Индия) и бренда Плавикс®, 75 мг (Санофи Винтроп Индастрия, Франция) был проведен в 2006 г. [6]. В результате установлено, что содержание примесей в исследованных образцах таблеток Клопигрель, Клопилет и Депплат было существенно завышено по сравнению с референтным ЛС и принятыми фармакопейными стандартами. В частности, Клопигрель и Депплат не соответствовали бренду по содержанию правовращающего R-изомера. Профиль растворения (зависимость процента высвобождения АФИ из ЛФ от времени) значительно отличался от аналогичного показателя референтного препарата у образца таблеток Плагрил. Полученные данные свидетельствуют о том, что при несоответствии фармакопейного качества воспроизведенных форм клопидогреля бренду доказательство их биоэквивалентности по фармакокинетическим параметрам *in vivo* бессмысленно.

Показательно также проведенное в Италии сравнительное исследование [25] оригинального антидиабетического средства Амарил® (2 мг глимепирида — производного сульфонилмочевины третьего поколения, произведенного Sanofi-Aventis) и 23 воспроизведенных лекарственных форм глимепирида, изготовленных Adiamyl (Lancasco, Гватемала), Amadiab-2 (Lapilaboratories, Индонезия), Bioglic (Biolab Sanus, Бразилия), Diagrill (Bukwang, Корея), Diabold (Barrett Hodgson, Пакистан), Diamepid (Abdi Ibrahim Pharmaceuticals, Турция), Dolcyl (Medical Union Pharmaceuticals, Египет), Evopride (Pharmevo, Пакистан), Hanall Glimepiride (Han All Pharmaceuticals, Корея), Geliemeiniaio Jiaonang (Pudu Pharmaceuticals, Китай), Gla-Dm (Yuhan, Корея), Glimepibal (Laboratorios Baldacci, Бразилия), Glimax (Ali Raif, Турция), Glimepiride (Boryung) (Boryung, Корея), Glimepiride (Hanni) (Hanni, Корея), Glimepirida (Laboratorios la Sante SA, Колумбия), Glimepirida (Esterlina, Бразилия), Glimepirida (Europfarma) (Europfarma, Бразилия), Glimulin-2 (Glenmark Pharmaceuticals, Индия), Glusafe (Genovate Biotechnology Company, Тайвань), Metrix (Kalbe Farma, Индонезия), Panabutul (Panalab, Аргентина), Taboss (Okasa Pharma, Гватемала).

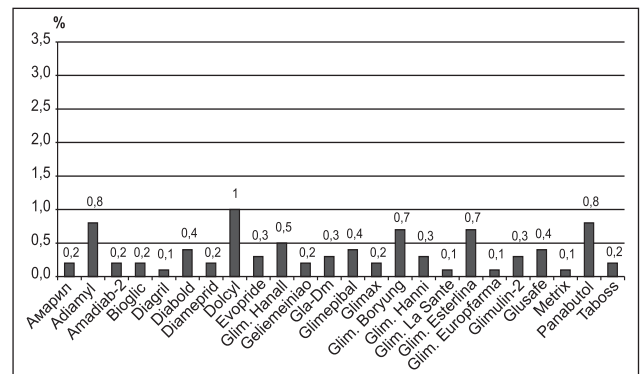
Многообразие ЛС на основе глимепирида обусловлено тем, что он — один из самых изученных и назначаемых препаратов сульфонилмочевины. Воздействуя на оба патогенетических звена сахарного диабета 2-го типа — инсулинорезистентность и нарушенную функцию панкреатических β-клеток, глимепирид обеспечивает длительный (24 ч) и эффективный гликемический контроль при «шадящей» секреции инсулина в ассоциации с антиатерогенными свойствами, обладает относительно низким потенциалом к индукции гипогликемии и приросту массы тела [26, 27].

Этот АФИ является труднодоступным, но высокопроницаемым веществом, обладает 100% биодоступностью при введении per os [28], т.е. согласно ВСS он относится ко 2-му классу ЛВ. В этом случае должна соблюдаться надлежащая корреляция результатов, полученных *in vitro* и *in vivo*, что, несомненно, повышает значение первых в оценке биоэквивалентности генериков и бренда Амарил®.

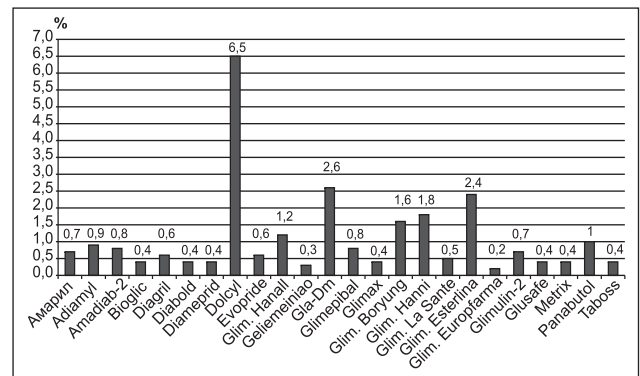
Перечисленные выше образцы ЛС тестировали на содержание в них АФИ, примесей и остаточного растворителя в обычных условиях и через 7, 21 день от начала эксперимента по хранению ЛФ без упаковки при температуре 60 °С (модель ускоренного старения ЛС). Сравнили также профили растворимости бренда и копий. Требуемые показатели качества: содержание синтетического предшественника глимепирида — сульфида  $I = 2,5\%$ , допустимое общее количество примесей  $I = 3,5\%$ ; растворение  $\geq 85\%$  в течение 15 мин; количественное определение АФИ: 90–102 %; содержание остаточных растворителей: метанола  $I = 1400$  ppm, этанол — отсутствует. Содержание АФИ во всех образцах находилось в указанных пределах. Результаты испытаний по остальным показателям представлены на рис. 1–5 [25]. Из них следует,

что 74 % копий (17 из 23) не соответствовали бренду по какому-либо из критериев. Больше всего образцов (15 из 23) имели существенные различия именно в профили растворения по сравнению с оригинальным ЛС.

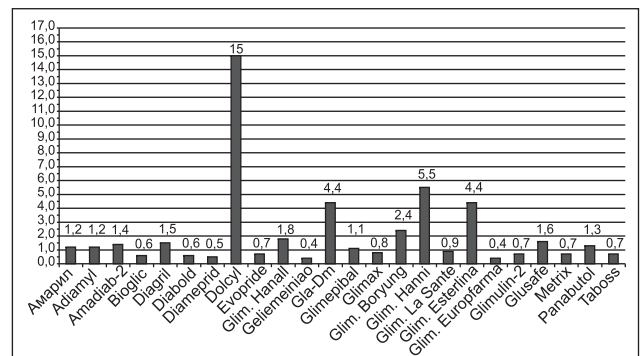
Тесты на содержание АФИ, сопутствующих примесей и остаточных растворителей являются фармакопейными требованиями и характеризуют чистоту препаратов, а тест «Растворение» позволяет выявить фальсификаты и является первым этапом в оценке биоэквивалентности. Следовательно, если в ходе экспериментов *in vitro* доказано, что воспроизведенные ЛС не соответствуют по качеству оригинальному препарату, то нет смысла в проведении их испытаний *in vivo*.



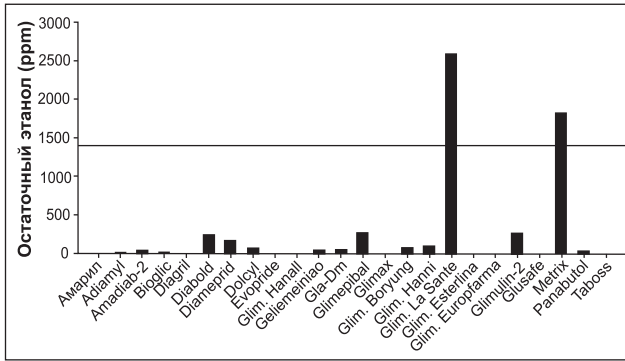
**Рисунок 1. Содержание глимепирида сульфоамида в образцах таблеток в начале эксперимента (0-й день)**



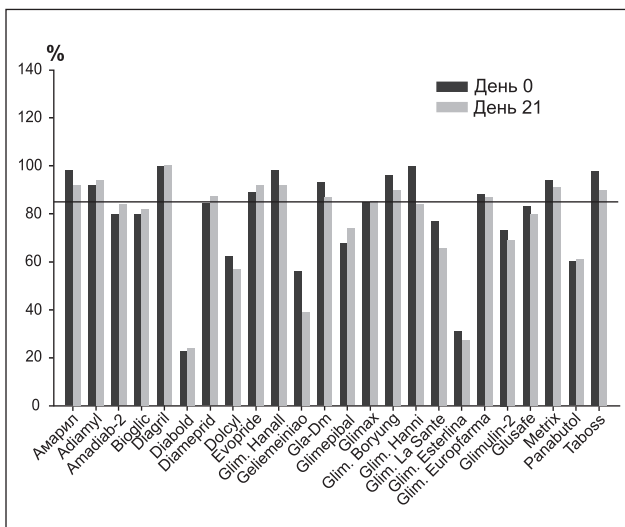
**Рисунок 2. Содержание глимепирида сульфоамида в образцах таблеток на 7-й день эксперимента**



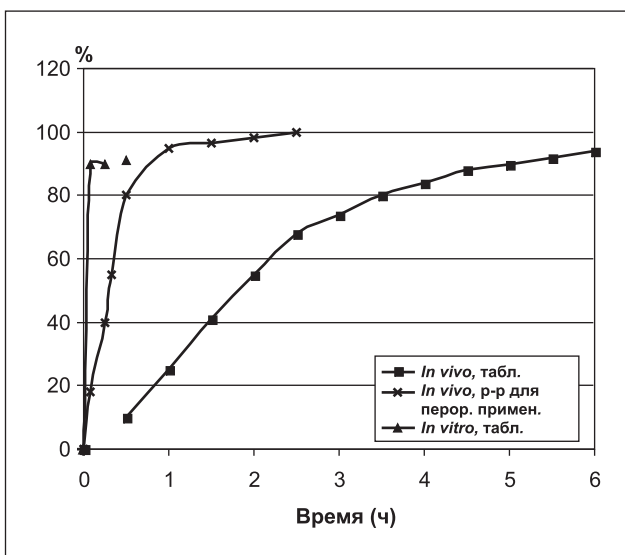
**Рисунок 3. Содержание глимепирида сульфоамида в образцах таблеток на 21-й день от начала эксперимента**



**Рисунок 4. Содержание остаточного этанола в 23 образцах таблеток генерического глимегирида по сравнению с Амарилом®**



**Рисунок 5. Растворимость образцов таблеток глимегирида по сравнению с Амарилом®**



**Рисунок 6. Высвобождение АФИ из таблеток глимегирида in vitro и in vivo (n = 12). Абсорбция глимегирида из раствора для перорального применения**

Для испытания всасываемости ЛВ *in vitro* наиболее распространенной моделью в настоящее время является культура клеток колоректальной аденокарциномы человека Сасо-2 [29–33]. Эти клетки экспрессируют большинство ферментов ворсистой слоя и обладают многими транспортными системами, присущими кишечным абсорбирующим энтероцитам, а высокая спонтанная дифференциация при нормальных условиях культивирования делает их самой доступной моделью для изучения эпителиальной проницаемости ЛВ [29–31]. С целью минимизации различий в значениях коэффициентов проницаемости Сасо-2 для одного и того же препарата, измеренных в разных лабораториях, были отобраны образцы соединений, произведенных Janssen Pharmaceutica, и протестированы в Lion Bioscience Inc. По этим данным с помощью соответствующих компьютерных программ можно построить корректирующие кривые при подсчете проницаемости, измеренной в любой лаборатории [32]. Качество же самой модели Сасо-2 оценивают, сопоставляя экспериментальные коэффициенты проницаемости для трех референтных препаратов (метотрексата, пропранолола гидрохлорида и тестостерона) с их стандартными значениями. Если отклонение не превышает 20 %, модель является приемлемой для дальнейших испытаний [33]. В настоящее время определение проницаемости ЛВ на культуре Сасо-2 возможно проводить и в Украине [9].

Сравнительное исследование всасываемости трех различных ЛВ — феноксиметилпенициллина (в виде натриевой соли), левофлоксацина и глимегирида *in vitro* на культуре клеток Сасо-2 и биодоступности *in vivo* описано в работе [34]. Первые два вещества относятся к высоко-растворимым (для феноксиметилпенициллина натрия  $\geq 100$  мг/мл независимо от рН раствора и 200 мг/мл в интервале рН 2–5 для левофлоксацина), а глимегирид — к низкорастворимым (при рН 7,8 — 0,02 мг/мл). Экспериментально установленный *in vitro* показатель проницаемости Рарр глимегирида составил  $30,4 \cdot 10^{-6}$  см/с, феноксиметилпенициллина натрия —  $25,8 \cdot 10^{-6}$  см/с и левофлоксацина —  $27,0 \cdot 10^{-6}$  см/с, что позволяет отнести их к высокопроницаемым ЛВ.

При проведении теста «Растворение» для таблеток, содержащих 780 мг феноксиметилпенициллина натрия и 500 мг левофлоксацина, показано, что 80 % АФИ переходит в раствор в течение 30 мин. За то же время растворяется 90 % от 1 мг глимегирида.

Определение биодоступности *in vivo* ЛФ этих веществ — в виде растворов для внутривенного и перорального применения, а также таблеток по 780 мг феноксиметилпенициллина натрия, покрытых оболочкой (Isocillin®), 1 мг глимегирида (Амарил®) и 500 мг левофлоксацина (Tavanic®) — было проведено у здоровых добровольцев (14, 12 и 18 человек в группе соответственно) при однократном введении. Концентрацию ЛВ в плазме контролировали методом ВЭЖХ.

Установлено, что 60 % левофлоксацина и 80 % феноксиметилпенициллина достигают системного кровообращения в течение 30 мин, а та же часть введенной дозы глимегирида (в виде водного раствора для

перорального применения) регистрируется в крови уже через 15 мин. Однако в случае использования таблеток глимепирида 80 % от введенной дозы поступает в системное кровообращение лишь через 3,5 ч (рис. 6).

Следовательно, согласно классификации ВКС натриевая соль феноксиметилпенициллина и левофлоксацин относятся к первому, а глимепирид — ко второму классу. Тем не менее у обоих антибактериальных ЛВ, несмотря на ожидаемую удовлетворительную корреляцию между результатами измерений *in vitro* и *in vivo*, отмечена зависимость абсорбции *in vivo* от заполнения желудка. А для таблеток глимепирида нет соответствия между результатами тестов *in vitro* и *in vivo*, что, вероятно, обусловлено низкой рН-зависимой растворимостью данного ЛВ. Эти результаты наглядно демонстрируют необходимость исследования абсорбции *in vivo* для всех низкорастворимых ЛВ.

Клинические испытания биоэквивалентности ЛС на здоровых добровольцах строго регламентированы [13]. Им предшествует ряд предварительных этапов: выбор дизайна исследований (однократная/многократная доза; перекрестный дизайн, дизайн с параллельными группами, воспроизводимый дизайн), разработка протокола, создание этического комитета, разработка информационного листа для пациента, документальной формы согласия на участие в испытаниях и индивидуальной регистрационной формы, а также определение процедуры набора участников.

В протоколе исследований обязательно должны быть учтены данные о препарате (сертификат, состав, растворение *in vitro*, соответствие нормам GMP) и его фармакокинетики, о наличии побочных эффектов и в связи с этим — приемлемость его применения здоровыми добровольцами, выполнены ориентировочные расчеты измерительного периода и/или периода вымывания на предмет установления возможности проведения перекрестного исследования, отобраны биоаналитические методы и установлен измеримый предел концентрации ЛВ в плазме с целью определения количества приемов ЛС.

При отборе испытуемых, количество которых должно составлять не менее 12 человек в группе (в Европе — здоровые, 18–55 лет, в США — обоих полов, старше 18 лет), учитываются индивидуальные данные каждого добровольца (курение, вегетарианство, фенотипирование) и требуется медицинское подтверждение удовлетворительного состояния здоровья (клинический анализ крови, электрокардиограмма, артериальное давление), проводится рандомизация. Критерии включения и исключения участников испытаний должны быть обоснованными. Страхование добровольцев является обязательным. Испытуемые должны придерживаться требований исследования, но каждый в любой момент волен прервать свое участие в эксперименте, при этом в протоколе регистрируют причину выбывания.

Стандартизация процедуры приема ЛС состоит в выборе времени введения препарата (до или после приема пищи), установлении объема жидкости, вводи-

мого с ЛС, и контроле приема, установлении рациона, исключении алкоголя, ограничении поступления тех компонентов пищи, которые могут оказать влияние на самочувствие испытуемых, или тех, которые изменяют метаболизм ЛВ (ксантины — кофе, шоколад; жевательная резинка, грейпфрут), ограничении физической активности.

Требования к исследуемым образцам: отбор проб проводят с учетом того, что их количество должно быть достаточным для описания  $\geq 80$  % общей АUC (3–4 для характеристики «вхождения» ЛВ, 3 вокруг пика  $C_{\max}$ , 3–4 для описания элиминации, обычно 12–18 проб). Фаза вымывания составляет 3–4 периода полувыведения АФИ из организма, при этом учитывают уровень метаболизма и предел обнаружения исследуемого ЛВ в образцах. Подготовка пробы к измерениям включает изготовление плазмы или сыворотки, маркировку, хранение, транспортировку.

При наличии сложностей в определении концентрации ЛВ из-за его низкого содержания в ЛФ, нестабильности в биологической среде, короткого периода полувыведения, при наличии активных метаболитов, при нелинейной фармакокинетики или тогда, когда АФИ является пролекарством, а также в некоторых других предусмотренных соответствующими руководствами случаях проводят определение содержания не ЛВ, а его метаболитов в плазме (сыворотке, крови). Если концентрация в крови слишком мала для определения и более 40 % ЛВ выводится с мочой в неизменном виде, то моча также может служить биологической средой для отбора проб. При этом точки отбора должны соответствовать 7–10 периодам полувыведения АФИ [18].

При выборе биоаналитического метода учитывают пределы количественного анализа (0,1 предполагаемого пика концентрации должна быть измерима), концепцию валидации, возможность оценки вклада метаболитов. В протоколе указывают методы расчетов, первичные характеристики, трансформацию биоаналитических данных в биостатистические расчеты, ремонт выборки, возможные объяснения различий между препаратами и пределы допустимости таких различий. В связи с этим следует особо подчеркнуть, что при проведении клинических испытаний эквивалентности двух ЛС невозможно получить полностью совпадающие результаты. Задача таких исследований состоит не в том, чтобы выявить преимущества одного препарата в сравнении с другим, а в том, чтобы подтвердить или опровергнуть гипотезу о статистически несущественных отличиях в их эффективности. Для заключения об отсутствии различий в фармакокинетических параметрах тестируемого и референтного ЛС применяется дисперсионный анализ и выполняется расчет 90% доверительных интервалов [35, 36]. Эквивалентность является подтвержденной, если 90% доверительные интервалы соотношений параметров биодоступности исследуемого препарата не выходят за пределы 80–125 % показателей референтного ЛС. Однако максимально допустимое отклонение от ве-

личины соответствующего фармакокинетического параметра у ЛС, принятого за стандарт, составляющее в большинстве испытаний 20 %, по мнению многих авторов, является весьма неоднозначным и противоречивым показателем. Причем некоторые специалисты считают, что отклонение не должно превышать 10 % [37], другие допускают даже 50% отличие [38]. Следовательно, в каждом конкретном случае величина отклонения должна рассматриваться отдельно, исходя в первую очередь из величины ТИ препарата.

В литературе приведены результаты нескольких сравнительных испытаний оригинальной и многоисточниковых (генерических) ЛФ вышеупомянутого антидиабетического средства глимепирид, реализованных в условиях клиники. Так, независимой исследовательской группой в Афинах (Греция) проведено тестирование двух пероральных форм глимепирида по 4 мг Salosa® (Aventis Pharm Inc., USA) и Glimepiride (Specifar, Greece) с участием 24 здоровых добровольцев обоих полов [39]. Отбор проб крови осуществляли до приема препарата и в 14 временных точках в течение 24 ч после введения ЛС. В качестве биоаналитического метода использована ВЭЖХ, анализируемые показатели:  $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $AUC_{(0-last)}$  для установления  $C_{max}$  и  $t_{max}$ . Статистическая оценка полученных значений  $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $AUC_{(0-last)}$  и  $C_{max}$  проведена после полулогарифмического преобразования по методу ANOVA. Значения  $t_{max}$  оценены с применением интервала свободного распределения по Hodges-Lehman.

Согласно оригинальным данным [28] Амарил® обладает 100% биодоступностью при введении *per os*,  $C_{max}$  в плазме регистрируется через 2–3 ч после вве-

дения,  $t_{1/2}$  при однократном приеме составляет 5–8 ч, кинетика в диапазоне доз 1–8 мг линейна. Для него не отмечено влияния состава пищи на образование метаболитов и статистически достоверных отличий в фармакокинетических параметрах у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с нормальной массой тела и страдающих ожирением [40], что должно обеспечивать хорошую воспроизводимость показателей для бренда и его копий при надлежащем качестве последних. Это подтверждают результаты тестирования (табл. 1). Статистическая оценка анализируемых параметров приведена в табл. 2. Полученные данные [39] позволили сделать вывод о том, что воспроизведенная ЛФ глимепирида является биоэквивалентной оригинальному ЛС Salosa®.

Авторами публикации [41] представлены результаты рандомизированного клинического исследования инновационного глимепирида и его генерической копии, проведенного Военно-медицинской академией и Национальным токсикологическим центром Сербии. ЛС были испытаны на 24 здоровых добровольцах в дозе 6 мг. Содержание АФИ в сыворотке контролировали в течение 48 ч, в качестве валидированного биоаналитического метода также использовали ВЭЖХ с детектированием в ультрафиолетовом диапазоне. Согласно данным работы [41] АUC для тестируемого и референтного препаратов совпали на 90 %, а различия в  $t_{max}$  и  $t_{1/2}$  были статистически незначительны. На этом основании сделан вывод о биоэквивалентности генерика бренду.

В Украине помимо бренда Амарил® (Sanofi-Aventis, Франция), по данным на сентябрь 2013 года, заре-

**Таблица 1. Фармакокинетические параметры Glimepiride (Т) и референтного препарата Salosa® (R) после введения *per os* в дозе 4 мг 24 добровольцам**

Параметр	$AUC_{(0-last)}$ (нг • ч/мл) Т/R	$AUC_{(0-\infty)}$ (нг • ч/мл) Т/R	$C_{max}$ (нг/мл) Т/R	$t_{max}$ (ч) Т/R	$t_{1/2}$ (ч) Т/R
Медиана	1363,10/1380,20	1442,45/1425,87	210,74/241,45	2,98/2,92	4,53/4,81
Геометрическое среднее	1367,90/1370,44	1432,16/1448,05	219,66/234,12	2,81/2,69	4,13/4,26
Арифметическое среднее	1456,62/1479,93	1526,30/1549,98	230,20/244,37	2,98/2,90	4,48/4,61
Стандартное отклонение	527,07/562,59	556,41/299,54	70,60/71,60	1,06/0,98	1,09/0,83
Max	2755,50/3112,70	2824,80/3359,64	350,10/437,24	6,00/4,00	9,12/9,81
Min	672,59/507,06	693,46/554,34	110,34/105,93	1,50/1,00	0,82/1,23
Относительное стандартное отклонение (CV), %	36,18/38,01	36,45/36,68	32,14/30,57	37,61/36,32	26,39/19,48

**Таблица 2. Статистическая оценка сравнения  $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $AUC_{(0-last)}$  и  $C_{max}$  для глимепирида (Т) и референтного препарата Salosa® (R)**

Параметр	$AUC_{(0-last)}$	$AUC_{(0-\infty)}$	$C_{max}$	$t_{1/2}$
T/R (%)	98,90	98,90	94,80	94,80
<b>90% доверительные интервалы</b>				
Нижний предел	90,60	90,70	86,70	86,70
Верхний предел	108,00	107,90	103,70	103,70
CV ANOVA (%)	26,87	26,43	17,11	21,23

гистрированы 18 генерических копий глимепирида: Амапирид® (Teva, Израиль), Глайри® (Inka Laboratories Ltd, Индия), Глемаз® (Quimica Montpellier, Аргентина), Глемпид® (EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия), Глианов® (Nikma, Иордания), Амари М® (Hendok, Корея), Глимед® (Cadila Healthcare Ltd, Индия), Глимепирид-Лугал® (Луганский ХФЗ, Украина), Глирид® (Sandoz Pharmaceuticals, Словения), Диабрекс® (Biofarm, Польша), Диапирид® (ОАО «Фармак», Украина), Глимепирид микронизированный® (ОАО «Фармак», Украина), Олиор® (Unimax Laboratories, Индия), Олтар® (Menarini International, Люксембург), Глимепирид (M.Biotech LTD, Великобритания), Глимакс® (ООО «Кусум Фарм», Украина), Дуглимакс® (ООО «Кусум Фарм», Украина), Трипрайд® (Micro Labs limited, Индия), но количественные статистически достоверные данные, надежно подтверждающие их био- или терапевтическую эквивалентность оригинальному ЛС, в литературных источниках отсутствуют.

Глимепирид часто назначают в комбинации с метформин или пиоглитазоном [26, 27]. Недавние сравнительные испытания биодоступности и переносимости комбинированной формы глимепирид/метформин с содержанием АФИ 2/500 мг и отдельно применяемых таблеток глимепирида 2 мг и метформина 500 мг, проведенные в Корее с участием 32 здоровых добровольцев (16 мужчин в возрасте 18–26 лет и 16 женщин 20–38 лет), продемонстрировали 90% совпадение основных фармакокинетических показателей для комбинированной и отдельно принимаемых лекарственных форм [42]. Аналогичные результаты получены и при сравнительном исследовании комбинированного ЛС глимепирид/пиоглитазон 2/30 мг, таблеток глимепирида 2 мг и пиоглитазона 30 мг в США с участием 38 здоровых добровольцев [43]. Однако никаких сведений об источниках тестируемых ЛС в приведенных статьях не содержится.

Анализ результатов исследования фармакокинетических показателей *in vivo* свидетельствует, что соблюдение всех требований, предъявляемых к такого рода испытаниям, и получение статистически достоверных данных — достаточно сложная задача. В обзоре [12] проанализированы публикации с 1984 по 2008 г., посвященные сравнительным клиническим испытаниям оригинальных препаратов и воспроизведенных форм, применяемых для лечения сердечно-сосудистых расстройств. В электронных источниках информации MEDLINE и EMBASE авторами исследования выявлены 8556 статей, из которых только 47 содержали сведения, в полной мере удовлетворяющие критериям достоверности. В 38 публикациях были представлены результаты рандомизированных испытаний, а 9 — посвящены ретроспективным исследованиям; в 34 работах рассматривались ЛС с большим ТИ, а в 13 — с малым значением ТИ. Среди АФИ были представлены β-адреноблокаторы (пропранолол, метопролол, атенолол), α-адреноблокатор (теразозин), антагонисты Ca<sup>2+</sup>-каналов (верапамил, дилтиазем, амлодипин), антикоагулянты (клопидогрель, варфарин, кишечно-

растворимая форма ацетилсалициловой кислоты), диуретики (фуросемид, триамтерен + гидрохлортиазид), ингибитор АПФ (эналаприл), статин (симвастатин). В результате клинических испытаний все генерики из группы α- и β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, статинов и антикоагулянтов были признаны терапевтически эквивалентными оригинальным ЛС. В группе диуретиков эквивалентными бренду оказались 10 (91 %) из 11 препаратов, а среди антагонистов Ca<sup>2+</sup>-каналов — 5 (71 %) из 7. Из 6 генериков с малым ТИ образцы, не соответствующие критериям терапевтической эффективности референтных ЛС, не обнаружены. Важно, что для этой группы препаратов отклонение основных фармакокинетических показателей от оригинальных ЛС не превышало 5 %. Тем не менее в 23 (53 %) из 43 редакционных статей было высказано отрицательное отношение к воспроизведенным ЛС. Причем в недавних публикациях (2000–2008 гг.) негативная оценка сохранилась в 6 (43 %) из 14. В целом авторы цитируемого обзора отмечают, что корректно спланированных сравнительных клинических испытаний проводится крайне мало. В большинстве из них участвуют молодые здоровые добровольцы, в то время как перечисленные выше ЛС предназначены для продолжительного приема пациентами с сочетанной патологией, которые одновременно применяют и другие медикаменты. Производители генериков не заинтересованы в проведении дорогостоящих широкомасштабных сравнительных клинических исследований выпускаемых ЛС с целью выявления их терапевтического соответствия оригинальным препаратам, так как по завершении испытаний результат может оказаться отрицательным. Поэтому фармакокинетические исследования однократной дозы генерика и бренда остаются самой распространенной формой доказательства эффективности и безопасности воспроизведенного ЛС [12].

С 1995 г. ВОЗ проводит инспекцию клинических испытаний биоэквивалентности. До 2005 г. было проведено 78 доосье, в 73 из них обнаружены недостатки: не признаны данные в 28 (38 %), отозваны 3 (4 %) заявки на регистрацию и приостановлена регистрация 3 (4 %) препаратов, проведена коррекция данных в 6 (8 %), критические данные выявлены в 40 (55 %) из 73, фальсификация результатов зафиксирована в 20 (27 %) доосье [44].

В связи с этим неизбежно возникают вопросы: является ли фармакокинетическая эквивалентность доказательством терапевтической, и достаточное ли это основание для замены бренда на воспроизведенное ЛС? В первую очередь критически рассматривается величина максимально допустимых клинически важных отличий в AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, в настоящее время составляющая 20 %. Особое значение это имеет для ЛС с малым ТИ. Ряд специалистов предлагает снизить этот показатель по крайней мере до 10–15 % [34]. В упомянутой выше «Оранжевой книге» для препаратов из группы А с клинически доказанной терапевтической эквивалентностью отличия от брендов в основных фармакокинетических параметрах не превышают 4 %.



Неоднозначно оценивается и проведение испытаний единственной суточной дозы препарата на небольшой группе здоровых добровольцев. В реальных условиях ЛС назначают пациентам разного возраста, находящимся к тому же не в стандартизованных условиях клинических испытаний, а под влиянием различных, трудно учитываемых факторов (рацион, физическая активность, прием иных ЛС). Однако следует признать, что и у оригинальных препаратов на этапе пострегистрационного (маркетингового) применения могут быть выявлены неблагоприятные побочные эффекты или происходит корректировка установленной суточной дозы, так как ЛС воздействует на большее количество пациентов, чем во время клинических испытаний. Например, поражение сердечных клапанов при приеме фенфлурамина зарегистрировано через 24 года после появления препарата на рынке, главным образом благодаря более широкому его назначению как аноректического средства [45].

Проблема выбора между оригинальными и многоисточниковыми препаратами многогранна. Для оценки рисков, связанных с заменой брендов на воспроизведенные ЛС, врачи должны опираться на надежные данные об их надлежащем качестве, безопасности и клинической эффективности. При этом показатели фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности являются необходимыми, но далеко не достаточными условиями терапевтической эквивалентности, для доказательства которой необходимы клинические испытания.

## Список литературы

1. Актуальність вивчення біоеквівалентності генеричних препаратів / Л.І. Ковтун, В.М. Коваленко, Т.К. Єфімцева // *Ліки*. — 2001. — № 1–2. — С. 51–59.
2. Белоусов Ю. Дженераки — мифы и реалии // *Ремедиум*. — 2003. — № 7–8. — С. 4–9.
3. Frank R. *The ongoing regulation of generic drugs* // *NEJM*. — 2007. — Vol. 357(2). — P. 1993–1996.
4. Шубик Ю.В. Амиодарон: между оригинальными препаратами и генериками // *Рус. мед. журн.* — 2009. — Т. 17(4).
5. Передезий В.Г., Безюк Н.Н. Бренды и генерики. Друзья или враги? Две стороны одной медали // *Український медичний часопис*. — 2004. — № 5(43). — С. 1–6.
6. Сравнительное исследование качества образцов оригинального и воспроизведенных препаратов таблеток клопидогреля / А. Гризодуб, Д. Леонтьев, М. Дмитриева, О. Баула // *Вісник фармакол. та фармації*. — 2006. — № 2. — С. 18–24.
7. Викторов А.П. Вольтарен®, генерики и проблемы безопасности при медицинском применении // *Здоров'я України*. — 2007. — № 9. — С. 64.
8. *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation*. — [www.fda.gov/cder/ob/](http://www.fda.gov/cder/ob/)
9. Чумак В., Соловьев А., Тишкин С. Биоэквивалентность лекарственных препаратов в условиях *in vitro* не фантазия, а реальность // *Вісник фармакол. та фармації*. — 2006. — № 3. — С. 4–10.
10. Бабіч П., Єфімцева Т. Статистичні аспекти клінічних випробувань еквівалентності // *Вісник фармакол. та фармації*. — 2006. — № 6. — С. 12–17.
11. Рудык Ю.С. К вопросу о терапевтической эквивалентности лекарственных средств // *Рациональная фармакотерапия*. — 2007. — № 2. — С. 11–16.
12. *Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis* / A.S. Kesselheim, A.S. Misono, J.L. Lee, M.R. Stedman, M.A. Brookhart, N.K. Choudhry, W.H. Shrank // *JAMA*. — 2008. — Vol. 300(21). — P. 2514–2526.
13. *EU Guidance on Bioequivalence and Bioavailability*. — [www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp)
14. *New EU Directive 2004/27/EC: Art. 10.1*. — [www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp)
15. Faassen et al. // *Clin. Pharmacokinet.* — 2004. — Vol. 43. — P. 1117.
16. *Фармакокинетика* / Н.Н. Каркищенко, В.В. Хоронько, С.А. Сергеева, В.Н. Каркищенко. — Ростов н/Д: Феникс, 2001. — 384 с.
17. Gibaldi M. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. 4<sup>th</sup> ed. — Malvern, Pennsylvania: Lea & Febiger, 1991.
18. Rowland M., Tozer T.N. *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications*. — Malvern, Pennsylvania: Lea & Febiger, 1989.
19. *Bio-International 2: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies* // *International Conference of F.I.P., Munich, Germany, June 15–17 (1994)* / Henning H. Blume, Kamal K. Midha (eds.). — *Medpharm Scientific Publ., Stuttgart*, 1995.
20. *Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Guidance for Industry*. — *US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (1997)*.
21. Тест «Растворение» в подтверждение биофармацевтического качества лекарственных средств. 1. Перспективы использования и основы теории растворения / М. Левин, В. Чумак, О. Баула, Т. Герасимчук // *Вісник фармакол. та фармації*. — 2006. — № 1. — С. 16–20.
22. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by hepatic cytochrome P450-1A / P. Savi, J. Colbanbert, G. Gaich et al. // *Tromb. Haemost.* — 1994. — Vol. 72. — P. 313–317.
23. *Guideline Title Investigation of Chiral Active Substances. Legislative basis Directive 81/852/EEC as amended*. — 1998.
24. Gomez Y., Adams E., Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug products tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2004. — Vol. 34. — P. 341–348.
25. Attorrese G., Massi-Benedetti M. An Investigation of Quality and Performance of Glimepiride Generic Versus Amaryl® // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2005. — Vol. 88, Suppl. 6. — P. S249.
26. Briscoe V.J., Griffith M.L., Davis S.N. The role of glimepiride in the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* — 2010. — Vol. 6(2). — P. 225–235.
27. Полторак В.В., Кравчун Н.А., Горшунская М.Ю. Глимепирид (амарил®) в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа (натофизиологическое обоснование и клиническая реализация) // *Международн. эндокринолог. журн.* — 2011. — № 5. — С. 47–59.
28. *Scientific monograph Amaryl®*. — Frankfurt am Main: Hoechst Marion Russel, 1997. — 107 p.

29. Comparison of intestinal permeability determined in multiple *in vitro* and *in situ* models: relationship to absorption in humans / B.H. Stewart, O.H. Chan, R.H. Lu et al. // *Pharm. Res.* — 1995. — Vol. 12. — P. 693-699.
30. Arturson P., Palm K., Luthman K. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport // *Adv. Drug Delivery Rev.* — 1996. — Vol. 22. — P. 67-84.
31. The Caco-2 cell line as a model of the intestinal barrier: influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell function characteristics / Y. Sambuy, I. De Angelis, G. Rinaldi et al. // *Cell Biology and Toxicology.* — 2005. — Vol. 21. — P. 1-26.
32. Strategies for absorption screening in drug discovery and development. *Current Topics in Medicinal Chemistry* / H. Bohets, P. Annaert, G. Mannens et al. // *Current Topic in Medicinal Chemistry.* — 2001. — № 1. — P. 367-383.
33. USP, Pharmacopeial forum. The United State Pharmacopeia. — 24 ed. — 1998. — P. 6015-6023.
34. Frick A., Möller H., Wirbitzki E. Biopharmaceutical characterization of oral immediate release drug products. *In vitro/in vivo* comparison of phenoxymethylpenicillin potassium, glimepiride and levofloxacin // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 1998. — Vol. 46(3). — P. 305-311.
35. CPMP Working Party on efficacy of Medicinal Products. *Biostatistical methodology in clinical trials in applications for marketing authorizations for medicinal products. Note for guidance III/3630/92-EN* // *Statistics in Medicine.* — 1995. — Vol. 14. — P. 1658-1682.
36. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Методич. рекомендації / А.В. Чубенко, П.Н. Бабич, С.Н. Ланач и др. — К.: Авиценна, 2003. — 60 с.
37. Jacques S. Lee. *Understanding equivalence trials (and why we should care)* // *CJEM/JCMU.* — 2000. — Vol. 2 (3).
38. Vernon M. Chinchilli. *Alternative To Placebo-Controlled Trials.* — <http://www.hmc.psu.edu/irb/education/seminarmaterials/Alternatives%20to%20Placebo/AlternativesToPlacebo.pps>
39. Bioequivalence evaluation of two brands of glimepiride 4 mg healthy subjects / C. Pistos, C. Astraka, M. Kalavidouris et al. // *Int J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 43 (4). — P. 203-208.
40. Shukla U.A., Chi E.M., Lehr K.-H. Glimepiride pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients // *Ann. Pharmacother.* — 2004. — Vol. 38. — P. 30-35.
41. Bioequivalence assessment of the two brands of glimepiride tablets / D. Jovanović, D. Stojić, M. Zlatković, J. Jović-Stojić, M. Jovanović // *Vojnosanit Pregl.* — 2006. — Vol. 63 (12). — P. 1015-1020.
42. Comparison of the bioavailability and tolerability of fixed-dose combination glimepiride/metformine 2/250-mg tablets versus separate tablets: a single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy Korean volunteers / N. Gu, Bo-H. Kim, H.Y. Rhim et al. // *Clin. Ther.* — 2010. — Vol. 32(7). — P. 1408-1418.
43. Replicate study design in bioequivalency assessment, pros and cons: bioavailabilities of the antidiabetic drugs pioglitazone and glimepiride present in a fixed-dose combination formulation / A. Karim, Z. Zhao, M. Slater et al. // *J. Clin. Pharm.* — 2007. — Vol. 47. — P. 806-816.
44. Мальцев В.И., Распутняк С.С. Сравнительные клинические испытания генерических лекарственных средств // *Вісник фармакол. та фармації.* — 2006. — № 6. — С. 2-11.
45. Система оценки безопасности лекарств в Великобритании / Ю. Белоусов, С. Зырянов, А. Грацианская, В. Чубаев // *Фармацевт. вестн.* — 2006. — № 4.

Получено 23.09.13 □

Полторак В.В., Липсон В.В.

Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, м. Харків

#### БРЕНДИ ТА ГЕНЕРИКИ: КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ

**Резюме.** У статті розглядається проблема вибору при призначенні брендів і генериків, наведено огляд літератури, присвяченої біоеквівалентності цих препаратів.

**Ключові слова:** бренди, генерики, біоеквівалентність, Амарил®.

Poltorak V.V., Lipson V.V.

Institute of Problems of Endocrine Pathology named after V.Ya. Danilevsky», Kharkiv, Ukraine

#### BRANDS AND GENERICS: CRITERIA FOR EVALUATING THE EFFECTIVENESS

**Summary.** The article deals with problem of choice in the administration of brands and generics, a review of the literature on the bioequivalence of these drugs is provided.

**Key words:** brands, generics, bioequivalence, Amaryl®.