

С.К. ЗЫРЯНОВ¹, д.м.н., профессор, Ю.Б. БЕЛОУСОВ¹, д.м.н., профессор, А.В. КАМАЕВ², Г.Г. КРИВОБОРОДОВ¹, д.м.н., профессор

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

² Национальное агентство клинической фармакологии и фармации, Москва

ОРИГИНАЛЬНЫЙ И ГЕНЕРИЧЕСКИЕ ТАМСУЛОЗИНЫ:

ЕСТЬ ЛИ РАЗНИЦА?

Антагонисты α_1 -адренорецепторов (α -адреноблокаторы) являются одними из самых эффективных препаратов для лечения пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП), вызванными доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ; СНМП/ ДГПЖ). На основании анализа исходов лечения эти лекарственные средства были признаны препаратами выбора для терапии ДГПЖ Американской урологической ассоциацией [1].

Ключевые слова: α -адреноблокаторы, тамсулозин, Омник, фармацевтическая эквивалентность

Многие не прямые сравнения между плацебо-контролируемыми исследованиями так же, как и не столь многочисленные прямые сравнительные исследования, продемонстрировали одинаковую селективность α -адреноблокаторов при использовании адекватных дозировок [2]. С другой стороны, различные α -адреноблокаторы отличаются по переносимости. α_{1a} -селективный α -адреноблокатор тамсулозин пациенты переносят лучше, чем другие α -адреноблокаторы без подтиповой селективности, например доксазозин или теразозин [3]. Теразозин и доксазозин являются неселективными блокаторами α_1 -адренорецепторов, в связи с чем их применение сопровождается развитием большого количества неблагоприятных побочных реакций, прежде всего гипотензии. Их назначение требует титрования дозы для снижения риска развития указанных осложнений [4, 5]. Тамсулозин отличается от других α_1 -адреноблокаторов селективностью воздействия на α_{1a} - и α_{1d} -адренорецепторы, что снижает вероятность изменения тонуса сосудов и риск развития гипотензии.

Оценке безопасности применения α_1 -адреноблокаторов был посвящен метаанализ, в основу которого были положены данные 29 рандомизированных клинических исследований [6]. Установлено, что применение теразозина, доксазозина и альфузозина статистически достоверно повышает риск развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо в 1,66–3,71 раза. В группе пациентов, получавших тамсулозин, статистически достоверного повышения риска развития сердечно-сосудистых событий зафиксировано не было.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные по оценке клинической эффективности и безопасности применения α_1 -адреноблокаторов позволяют заключить, что препаратом выбора для лечения пациентов с АПЖ является тамсулозин.

Исходя из вышеизложенного, становится понятен интерес фармацевтических компаний – производителей генери-

ков к производству воспроизведенных тамсулозинов. По данным Государственного реестра лекарственных средств РФ на 26.07.2013, в нашей стране зарегистрировано 15 генериков тамсулозина [7]. В связи с этим основной вопрос, который волнует любого практического врача, – все ли зарегистрированные препараты тамсулозина эквивалентны между собой и насколько воспроизведенные препараты могут быть взаимозаменяемыми с оригинальным препаратом тамсулозина Омник?

■ Имеющиеся на сегодняшний день данные по оценке клинической эффективности и безопасности применения α_1 -адреноблокаторов позволяют заключить, что препаратом выбора для лечения пациентов с АПЖ является тамсулозин

Вопрос далеко не праздный, если учитывать тот факт, что препараты-генерики зачастую значительно дешевле оригинального и их применение при условии терапевтической эквивалентности оригинальному препарату могло бы привести к снижению затрат системы здравоохранения.

Согласно современной концепции ВОЗ, препараты-генерики имеют многочисленные преимущества для общественного здравоохранения, связанные прежде всего с доступной ценой препарата. Однако применение генерического препарата вместо оригинального может быть оправдано лишь в том случае, если врач убежден, что это не снизит эффективности лечения и тем более не будет угрожать жизни пациента. По данным исследований ВОЗ, 10–20% лекарственных препаратов генериков, отобранных для проведения исследований по контролю качества, не смогли пройти такую проверку. В России, где большинство генериков и/или субстанций для их производства произведены в развивающихся странах азиатского региона, проблема качества таких препаратов стоит

особенно остро. Это обусловлено удешевленным технологическим процессом синтеза и производства, не соответствующим правилам надлежащей производственной практики (GMP), и использованием более дешевых и менее очищенных химических веществ и субстанций [8]. При изготовлении генериков в этих странах используются модифицированные методы синтеза, которые могут приводить к образованию токсичных примесей, продуктов деградации и т. д. Для выявления этих нарушений требуется химико-аналитическая экспертиза субстанции. Очевидно, что, для того чтобы воспользоваться экономическим преимуществом генериков, не уступающих по качеству, безопасности и эффективности брендам, необходима действенная система контроля их качества и внедрение в практику научно обоснованных критериев оценки эффективности и безопасности генерических препаратов, которые производятся различными фирмами.

К сожалению, как показывают проведенные ранее исследования, присутствующие на фармацевтическом рынке генерики тамсулозина далеко не в полной мере соответствуют свойствам оригинального препарата. Так, в работе Д.Ю. Пушкаря и соавт. [9] оценивали уроселективность оригинального препарата тамсулозина Омник (ЗАО «Астеллас Фарма») и его генерических аналогов (Гиперпрост, Ревокарин, Тамсулон-ФС и Фокусин), т. к. именно уроселективность определяет клиническую эффективность и безопасность тамсулозина у пациентов с АПЖ. Фаза 1 этого исследования состояла в экспериментальной сравнительной оценке уроселективности оригинального препарата и его генерических аналогов. В фазе 2 сравнивали способность тестируемых образцов тамсулозина вытеснять меченый празозин из комплекса с α_1 -адренорецепторами биоптатов пациентов (был использован биопсийный материал 25 пациентов с АПЖ). Цель этой фазы исследования заключалась в том, чтобы оценить параметры специфического связывания лигандов α_1 -адренорецепторов биоптатов простаты пациентов с АПЖ с оригинальным препаратом тамсулозина Омник и генерических препаратов тамсулозина. По результатам фазы 1 было установлено, что оригинальный и генерические тамсулозины обладают разной степенью тропности к рецепторам. В зависимости от избирательной связывающей активности исследованные лекарственные препараты расположились следующим образом: Омник > Тамсулон-ФС > Гиперпрост > Ревокарин > Фокусин.

Полученные данные свидетельствовали о возможных различиях фармакологической эффективности тестируемых препаратов тамсулозина в условиях *in vivo*, что в дальнейшем было подтверждено в клинической части работы. Результаты проведенного исследования позволили его авторам сделать вывод о том, что максимальная избирательная связывающая способность во всех исследуемых группах была у оригинального препарата Омник. Выявленные различия во многом могут быть объяснены отличием фармацевтических свойств генерических тамсулозинов, например использованием при их производстве субстанции активного вещества более низкого качества, наличием примесей и продуктов деградации, более низкой растворимостью лекарственной формы и т. д.

Целью нашего исследования стала оценка фармацевтической эквивалентности оригинального тамсулозина Омник и его генерических аналогов, присутствующих на фармацевтическом рынке РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исследуемых препаратов были выбраны 3 генерических препарата, присутствующих на фармацевтическом рынке России (Г1, Г2, Г3), известных производителей: Фокусин, Профлосин, Тамсулозин-Тева.

Оценку фармакохимических свойств сравниваемых препаратов проводили в соответствии с требованиями нормативной документации на оригинальный препарат Омник (П N013915/01-210508), что абсолютно допустимо, поскольку только такое сравнение позволяет сделать вывод о действительной фармацевтической эквивалентности сравниваемых генериков оригинальному препарату.

Фармакохимический анализ был проведен по следующим параметрам: подлинность, средняя масса содержимого капсул и ее однородность, однородность дозирования, количественное определение, растворение, посторонние примеси.

■ Применение генерического препарата вместо оригинального может быть оправдано лишь в том случае, если врач убежден, что это не снизит эффективности лечения и тем более не будет угрожать жизни пациента

РЕЗУЛЬТАТЫ

По показателям подлинности, средней массе содержимого капсул, однородности дозирования и количественному определению различий между исследуемыми препаратами выявлено не было.

Растворение. Определение проводилось по фармакопее США 23 или по фармакопее Европы 2000 в приборе с лопастной мешалкой со специальным проволоочным приспособлением, препятствующим всплыванию капсул. Количество тамсулозина, перешедшего в среду растворения, определялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

По требованиям НД за 2 ч растворения в среду растворения (pH = 1,2) должно перейти *не менее 12% и не более 39% тамсулозина* от количества, заявленного на этикетке; за 3 ч растворения в среду растворения (pH = 7,2) должно перейти *не менее 44% и не более 70% тамсулозина* от количества, заявленного на этикетке; за 5 ч растворения в среду растворения (pH = 7,2) должно перейти *не менее 70% тамсулозина* от количества, заявленного на этикетке.

Результаты проведенных исследований представлены в *таблицах 1–4*.

Как видно из представленных данных, препарат Омник успешно прошел тест растворения и соответствует тре-

Таблица 1. Результаты испытания по растворению капсул и высвобождению тамсулозина (в %) из препарата Омник

Емкость для растворения	Время растворения		
	2 ч	3 ч	5 ч
1	30,7	59,5	83,3
2	27,9	55,8	88
3	27	59,5	84,4
4	27,9	58,6	87,1
5	29,8	59,5	88,9
6	28,8	57,7	88
Среднее арифметическое	28,7	58,4	86,6
Стандартное отклонение	1,37	1,48	2,24
Коэффициент вариальности, %	4,8	2,5	2,6

Таблица 2. Результаты испытания по растворению капсул и высвобождению тамсулозина (в %) из препарата Фокусин

Емкость для растворения	Время растворения		
	2 ч	3 ч	5 ч
1	2,8	52,1	79,1
2	3,7	51,2	81
3	2,8	49	79,3
4	1,9	51,1	83,7
5	4,7	50,2	82,8
6	3,7	50,2	81
Среднее арифметическое	3,3	50,6	81,2
Стандартное отклонение	0,98	1,07	1,84
Коэффициент вариальности, %	30	2,1	2,3

бованиям НД. Для препаратов Фокусин, Профлосин, Тамсулозин-Тева получены низкие показатели высвобождения на первой контрольной точке через 2 ч от начала испытания.

В соответствии с методическими рекомендациями Минздрава по проведению качественных исследований кинетики растворения ЛС величина стандартного отклонения значения высвобождения активного вещества для первой точки измерения не должна превышать 20%, для остальных измерений – 10%. У препаратов Фокусин, Профлосин, Тамсулозин-Тева эти значения для первой временной точки 2 ч находятся в интервале от 21,4 до 30%.

Посторонние примеси. В соответствии с требованиями НД содержание примеси R2 должно быть не более 0,2%, примеси R5 – не более 0,2%, примеси R6 – не более 0,2%, примеси R8 – не более 0,5%, содержание каждой неизвестной примеси – не более 0,2%, суммарное количество всех посторонних примесей не должно превышать 1,5%.

Определение примесей проводили методом ВЭЖХ (табл. 5).

Препарат Профлосин не соответствует нормам по количественному содержанию отдельной неизвестной примеси, т. к. при его фармакохимическом анализе были обнаружены 2 неизвестные посторонние примеси, при этом содержание одной из них составило 0,5%.

■ Чтобы воспользоваться экономическим преимуществом генериков, не уступающих по качеству, безопасности и эффективности брендам, необходима действенная система контроля их качества и внедрение в практику научно обоснованных критериев оценки эффективности и безопасности генерических препаратов, которые производятся различными фирмами

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование фармацевтической эквивалентности является важным этапом в комплексной оценке свойств генерических препаратов. Доказательство подлинности активного вещества позволяет надеяться на сходные фармакодинамические эффекты при применении генерика; однородность дозирования и равенство средних масс изучаемых лекарственных форм может свидетельствовать о воспроизводимости получаемых в клинике эффектов и равной степени их выраженности. Однако на эффективность препаратов влияет не только количество активного вещества, присутствующее в лекарственной форме, но и его способность высвобождаться из нее для попадания в системный кровоток. Таким образом,

Таблица 3. Результаты испытания по растворению капсул и высвобождению тамсулозина (в %) из препарата Тамсулозин-Тева

Емкость для растворения	Время растворения		
	2 ч	3 ч	5 ч
1	4,7	47,2	77,9
2	6,5	46,7	79,2
3	4,6	49,6	77,5
4	3,7	50,7	77,7
5	5,6	50,4	79,9
6	6,5	47,6	77,4
Среднее арифметическое	5,3	48,7	78,3
Стандартное отклонение	1,13	1,74	1,03
Коэффициент вариальности, %	21,4	3,6	1,3

Таблица 4. Результаты испытания по растворению капсул и высвобождению тамсулозина (в %) из препарата Профлосин

Емкость для растворения	Время растворения		
	2 ч	3 ч	5 ч
1	1,9	51,2	80
2	2,8	53,9	79,1
3	1,8	51,2	76,3
4	3,7	58,6	83,9
5	2,8	53,9	79,1
6	2,8	51,2	75,4
Среднее арифметическое	2,6	53,3	78,9
Стандартное отклонение	0,7	2,89	3
Коэффициент вариальности, %	26,6	5,4	3,8

Омник® Окас® для лечения СНМП/ДГПЖ*

Когда поход
в туалет может стать
ночным кошмаром

Рег. уд.: ЛС-000849 от 24.02.2011



 **Омник® Окас®**
тамсулозин

Заряд силы на следующий день

* в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Омник Окас
Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Таблица 5. Результаты определения количественного содержания примесей в исследованных препаратах

Препарат	Название примеси					Суммарное количество всех посторонних примесей
	R2	R5	R6	R8	Суммарное содержание неизвестных примесей	
Омник	-	0,12	-	-	0,11	0,23
Фокусин	0,1	0,13	-	-	0,2	0,43
Тамсулозин-Тева	-	0,1	-	-	0,1	0,2
Профлосин	-	0,1	-	-	0,62	0,72

растворимость лекарственной формы зачастую является параметром, определяющим степень биодоступности ЛС в данной лекарственной форме.

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что генерические препараты тамсулозина отличаются по показателю *растворимость* от оригинального препарата. Можно предположить, что более низкое высвобождение ЛС в начале теста растворения означает более позднее начало их действия. И в то же время более резкое нарастание концентрации в последующем может сопровождаться развитием неблагоприятных побочных реакций, в частности связанных с влиянием на тонус сосудов.

Существует целый ряд моментов в производстве ЛС, внесение изменений в которые приводит к изменению качества конечного продукта. Причиной снижения качества препарата может служить изменение методов синтеза (различная

степень дисперсности, наличие стереоизомеров, токсичных примесей, продуктов деградации и т. д.). К сожалению, фармакопейные статьи не отражают тонкостей в изменении синтеза, для этого необходима химико-аналитическая экспертиза субстанции.

Выявленные в нашем исследовании различия в качестве одного из генериков, связанные с повышенным содержанием примесей, могут на практике обернуться большей частотой развития неблагоприятных побочных реакций, а также появлением побочных эффектов, не описанных при применении оригинального препарата.

■ На эффективность препаратов влияет не только количество активного вещества, присутствующее в лекарственной форме, но и его способность высвобождаться из нее для попадания в системный кровоток. Растворимость лекарственной формы зачастую является параметром, определяющим степень биодоступности ЛС в данной лекарственной форме

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что изученные генерические препараты тамсулозина не могут быть в полной мере признаны фармацевтически эквивалентными оригинальному препарату.



ЛИТЕРАТУРА

1. Roehrborn CG, Mc Connel J, Barry MJ et al. Guideline on the Management of Benign Prostatic Hypertrophy. AUA website: http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/preface_toc.pdf.
2. Milani S, Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest updated on α 1-adrenoceptor antagonists. *BJU Int.*, 2005, 95 (Suppl. 4): 29-36.
3. van Dijk MM, de la Rosette JJMCH, Michel MC. Tamsulosin - modified-release and oral-controlled absorption system formulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Therapy*, 2006, 3: 237-246.
4. McConell ID, Roeborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of doxazosine, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl. J. Med.*, 2003, 349: 2387-98.
5. Lepor H. Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. Terazosin Research Group. *Urology*, 1995, 45: 406-13.
6. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int. J. Clin. Pract.*, 2008, 62 (10): 1547-1559.
7. www.grls.rosminzdrav.ru
8. Division of Drug Management and Policies. Summary of Counterfeit Drug Database as of April 1999 [unpublished manuscript]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999.
9. Пушкарь Д.Ю., Белоусов Ю.Б., Раснер П.И., Духанин А.С., Манешина О.А. Исследование степени уроселективности препарата Омник (тамсулозин) и его генерических аналогов. *Consilium medicum*, 2009, 7: 3-6.