

## **БРЕНДЫ И ГЕНЕРИКИ. РЕАЛЬНА ЛИ КОНКУРЕНЦИЯ?**

*И.М. Антонян*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
кафедра урологии*

### **Бренды**

Одной из задач здравоохранения является обеспечение граждан своей страны безопасными, высокоэффективными и качественными лекарственными средствами. Идеально этим требованиям отвечают инновационные, оригинальные препараты – бренды. По определению ЕМЕА (Европейское агентство по оценке лекарственных средств), бренд – впервые синтезированное и прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований лекарственное средство, активные ингредиенты которого защищены патентом на определенный срок [1].

Бренды или инновационные препараты классифицируются как:

а) **новое активное вещество** (химическая субстанция), которое ранее не применялось (например, тамсулозин капсулированный - Омник);

б) **модифицированный препарат** – известное ранее активное вещество, однако применяющееся в другой дозе или другим способом или в другой лекарственной форме (например, тамсулозин таблетированный - Омник ОКАС) [NHC Foundation, 2002].

### **Создание бренда**

Любое новое лекарственное средство начинается с идеи. Исследуются нерешенные проблемы в интересующих отраслях медицины, рассматриваются возможные варианты решения проблемы, происходит поиск новой молекулы, которая могла бы решить данную проблему.

Синтез новой молекулы происходит в научно-исследовательском отделе крупной фармацевтической фирмы либо в лаборатории учебного ВУЗа. В последующем молекула испытывается в эксперименте на лабораторных животных, доклинических исследованиях, которые проводятся по канонам Надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice/GLP) с целью определения токсичности, тератогенности, мутагенности и параметров фармакоди-

намики. Цена вопроса очень высока, поэтому только одна из 5-10 тысяч молекул, в конечном счете, попадет на фармацевтический рынок как полноценное лекарство [2].

Клинические испытания проводят согласно современным требованиям Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice/GCP) в 3 фазы: I – на 20-80 здоровых добровольцах; II – на 200-600 пациентах с заболеванием, для лечения которого предназначен препарат с целью определения оптимальной дозировки; III – крупное рандомизированное плацебо контролируемое или сравнительное исследование на 2-10 тысячах и более больных, с целью определения эффективности и безопасности нового препарата [3].

Работы над инновационным препаратом могут быть прекращены по ряду причин:

- токсичность (в 30% случаев);
- недостаточная клиническая эффективность (27%);
- неприемлемый профиль безопасности (13%);
- предпочтение другим препаратам (9%);
- отсутствие инвестиций (5%);
- другие (16%).

Регистрация бренда и успешное завершение клинических испытаний влечет за собой создание фармацевтического производства, которое должно соответствовать требованиям Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice/GMP). Изготовленное уже в промышленных условиях инновационное средство выпускают на рынок при гарантированном качестве, эффективности и безопасности [4]. Все это отражается на цене бренда – затраты на его разработку в среднем в 1991 году составляли 190 млн. долларов, а в 2001 году превысили 800 млн. долларов. В настоящее время производители декларируют расходы в сумме от 2 млрд. \$ за каждый новый препарат [5,6].

Долгосрочные вложения такого уровня могут позволить себе лишь 10-15 фармацевтических концернов в мире, которым принадлежат 90% мировых брендов, остальные фирмы копируют их продукцию после окончания срока патента. В настоящее время в разработке могут находиться около 700 лекарственных препаратов, но ежегодно на рынок поступают не более 20 оригинальных препаратов. Вместе с тем огромное значение уделяется усовершенствованию уже существующих препаратов, таким образом появляются так называемые модифицированные бренды [7].

Примером создания успешного лекарственного бренда в урологии является история создания препарата Тамсулозин (Tamsulosin) (Омник). Изначально препараты группы  $\alpha$ -блокаторов создавались для лечения артериальной гипертензии и не обладали какой-либо селективностью в отношении подтипов  $\alpha$ -адренорецепторов. Известно, что урологический эффект препаратов данной группы развивается вследствие снижения тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры в результате блокады находящихся в этих анатомических структурах подтипов  $\alpha 1A$  и  $\alpha 1D$ -адренорецепторов. Вместе с тем применяющиеся в клинической практике неселективные  $\alpha 1$ -адреноблокаторы (Доксозазин (Doxazosin), Теразозин (Terazosin) и Альфузозин (Alfuzosin)) способны дополнительно вызывать значительное снижение артериального давления в результате блокады  $\alpha 1B$  подтипа адренорецепторов, находящихся в гладкой мускулатуре сосудов [8]. Тамсулозин является  $\alpha 1$ -адреноблокатором, который был разработан специально для лечения симптомов нижних мочевых путей вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (СНМП / ДГПЖ). Он был зарегистрирован в 1990-х гг. и стал наиболее часто используемым  $\alpha 1$ -адреноблокатором, применяемым для лечения указанных заболеваний, вследствие благоприятного соотношения эффективности и безопасности, которое объясняется сочетанием его относительной селективности к подтипам  $\alpha 1A$ -и  $\alpha 1D$ -адренорецепторов и избирательного влияния на ткани предстательной железы [9]. Тем не менее фармакокинетический профиль обычного препарата тамсулозина в капсулах с модифицированным высвобождением имеет некоторые недостатки. Как и большинство доступных  $\alpha 1$ -

адреноблокаторов, тамсулозин (капсулы) изготавливается на основе технологии, которая обуславливает высвобождение действующего вещества при наличии воды в желудочно-кишечном тракте. Поэтому высвобождение действующего вещества и соответственно его всасывание при прохождении лекарственного средства через толстую кишку затруднено, так как там количество воды весьма ограничено. Вследствие этого концентрация действующего вещества в крови может снижаться до субтерапевтических значений во второй половине суток, соответственно ухудшается контроль симптомов заболевания. Кроме того, поскольку на высвобождение тамсулозина из капсул влияет прием пищи, этот препарат необходимо принимать после еды. При приеме его натощак максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) увеличиваются на 70% и 30% соответственно, увеличивая риск связанных с вазодилатацией нежелательных явлений, таких как головокружение, головная боль, ортостатическая гипотензия [10]. В связи с этим компанией Астеллас Фарма была разработана лекарственная форма тамсулозина с контролируемым высвобождением, позволяющая преодолеть вышеуказанные ограничения обычной лекарственной формы – тамсулозина в капсулах. Это так называемая система контролируемого всасывания для перорального приема – ОКАС (OCAS, Oral Controlled Absorption System). Форма выпуска ОКАС® представляет собой гелевую матрицу, основными составляющими компонентами которой являются гелеформирующие и гелеусиливающие вещества. Гелеформирующий агент – ответственен за быстрое поглощение воды в желудке и тонкой кишке, и способен переносить на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, в том числе в толстом кишечнике воду. Гелеусиливающий агент – ответственен за контролируемое линейное высвобождение активного вещества. Идея состояла в том, что благодаря такому составу таблетки тамсулозина ОКАС будут подвергаться значительной гидратации в желудке и тонком кишечнике, и полная гидратация будет происходить до попадания в толстый кишечник. Гелевая матрица обладает достаточной устойчивостью, чтобы обеспечить высвобождение действующего вещества в толстой кишке. Поэтому высвобождение действующего вещества должно происходить во всем ЖКТ с постоянной скоростью

независимо от приема пищи. Фармакокинетические исследования показали, что тамсулозин ОКАС действительно имеет лучший фармакокинетический профиль с более низким значением  $C_{max}$ , более непрерывной и равномерной концентрацией в плазме в течение 24 часов и этот профиль не зависит от приема пищи. В ходе дальнейших клинических исследований было доказано, что улучшенный фармакокинетический профиль обеспечивает улучшение профиля безопасности со стороны сердечнососудистой системы, а также контроль симптомов, как в дневное, так и в ночное время [11].

#### **Постмаркетинговое изучение препарата**

После выведения препарата на рынок продолжают постмаркетинговые клинические исследования, уточняющие и дополняющие свойства лекарственного средства (клинические испытания IV фазы).

Только в США ежегодно госпитализируют до 2 млн. человек в связи с побочными реакциями на ЛС, при этом у 100 тыс. наступают летальные исходы. Смерть от серьезных побочных эффектов ЛС занимает четвертое место среди основных причин смерти населения.

Вместе с тем новый препарат может быть зарегистрирован даже при наличии риска развития побочных эффектов в том случае, когда он имеет значительные преимущества перед известными ЛС в эффективности лечения серьезной патологии.

Примером нежелательного явления, обнаруженного при постмаркетинговом изучении препарата, является синдром интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза, возникающий у некоторых пациентов при приеме тамсулозина. Было отмечено, что при оперативных вмешательствах по поводу катаракты на фоне приема препарата возможно развитие синдрома интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза (синдром узкого зрачка), что необходимо учитывать хирургу для предоперационной подготовки пациента и при проведении операции. Эта информация впоследствии была внесена в инструкцию по медицинскому использованию препарата [12].

#### **Глобальная эффективность брендов**

Бренды экономят средства больного и бюджета за счет уменьшения числа визитов к врачу, снижения частоты госпитализации, сокращения длительности стационарного лечения, уменьшения случаев временной нетрудоспо-

собности, инвалидности и смертности, сохранения работоспособности и продления жизни. По данным Национального бюро экономических исследований (NBER) (США), это выглядит так: за 1980-1991 годы 1 доллар США, потраченный на инновационные препараты, уменьшал затраты на госпитализацию на 3,65 доллара, на амбулаторную помощь – на 1,54 доллара, что приводило, таким образом, к экономии в 2,11 доллара [Национальное бюро экономических исследований (NBER) 1980-1991гг.].

В 70-90-х годах прошлого столетия впервые на рынок были выпущены сердечно-сосудистые препараты: ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, статины, тромболитики и другие. В каждом из классов постоянно появляются более эффективные, безопасные, удобные для применения препараты (продолжительные формы пероральных препаратов и болюсные внутривенные), что, по мнению экспертов, кардинально изменило показатели смертности.

В результате, средняя продолжительность жизни в Европе возросла с 55 лет в 1900 году до 80 лет в настоящее время. Благодаря инновационным препаратам на протяжении последних 30 лет уменьшилось среднее время пребывания больных в стационарах Европы – в 2,2 раза (с 24 до 11 дней), США – в 2,1 раза (с 15 до 7 дней).

Длительное использование оригинальных и доказавших свою эффективность препаратов позволяет пациентам избежать множества осложнений заболеваний. Так, в результате 6-летнего исследования тамсулозина (Омника) было доказано, что прием этого препарата обеспечивает постоянный контроль симптомов ДГПЖ, а также позволяет пациентам избежать таких грозных осложнений этого заболевания как острая задержка мочеиспускания (ОЗМ) [13].

#### **Генерики**

Срок патентной защиты нового ЛС в США составляет 17 лет, в Индии – 5-7 лет, а в большинстве стран мира – 20-25 лет, в этот период фирма-разработчик обладает эксклюзивным правом на производство и продажу. После окончания срока действия патента на лекарственное средство оно становится «международным достоянием», то есть действующее вещество препарата и содержащие его лекарственные формы могут быть на совершенно законных основаниях воспроизведены другими компаниями.

Генерик – лекарственный препарат, который предназначен для возможной замены инно-

вационного лекарственного препарата, выпускается без лицензии компании, производящей инновационный лекарственный препарат, размещается на рынке после окончания срока действия патента или других исключительных прав [14].

По патентному праву дженерики можно разделить на:

- **Препараты-дженерики** – ЛС, срок действия патентной защиты которого уже закончился;

- **Копия** – ЛС, которые представлены на рынках с нарушением юридических правил воспроизводства лекарственного препарата (ущемлены права патентообладателя).

При оценке дженерических препаратов очень важно понимать, что:

- Дженерик **должен** содержать то же активное лекарственное вещество (субстанцию), что и оригинальный (патентованный) препарат;

- Дженерик **может** отличаться от оригинального препарата вспомогательными веществами (неактивными ингредиентами, наполнителями, консервантами и т.д.);

- Различия **могут** наблюдаться в самом технологическом процессе производства дженериков.

Кроме того, классифицирование ЛС в качестве дженерика предполагает наличие следующих видов эквивалентности:

- **фармацевтической** – полное воспроиз-

ведение препаратом-дженериком состава и лекарственной формы оригинального препарата;

- **фармакокинетической** (биоэквивалентность) – сходство фармакокинетических параметров;

- **терапевтической** – аналогичные оригинальному препарату эффективность и безопасность у препарата-дженерика при фармакотерапии.

По определению ЕМЕА, дженерики считаются биоэквивалентными в том случае, если значения AUC и C<sub>max</sub> находятся в пределах 80-125% по сравнению с оригинальным препаратом [15]. Исходя из этого определения, можно допустить, что фармакокинетические показатели дженерика №1 могут составлять 125%, в то время как дженерика №2 – 80%, по сравнению с оригиналом, C<sub>max</sub> дженерика №1 может быть в 1,5 раза выше, чем дженерика №2 [15]. Если сравнивать фармакокинетические показатели дженериков и оригинала ОКАС, различия могут достигать 190% [16] (Рис.1).

Принимая во внимание приведенные данные, можно утверждать, что большая часть побочных эффектов медикаментозной терапии связана именно с непредсказуемой фармакокинетикой дженерических препаратов.

Следовательно, для повышения эффективности и безопасности лечения необходимо применение оригинальных препаратов с доказанной и прогнозируемой фармакокинетикой.

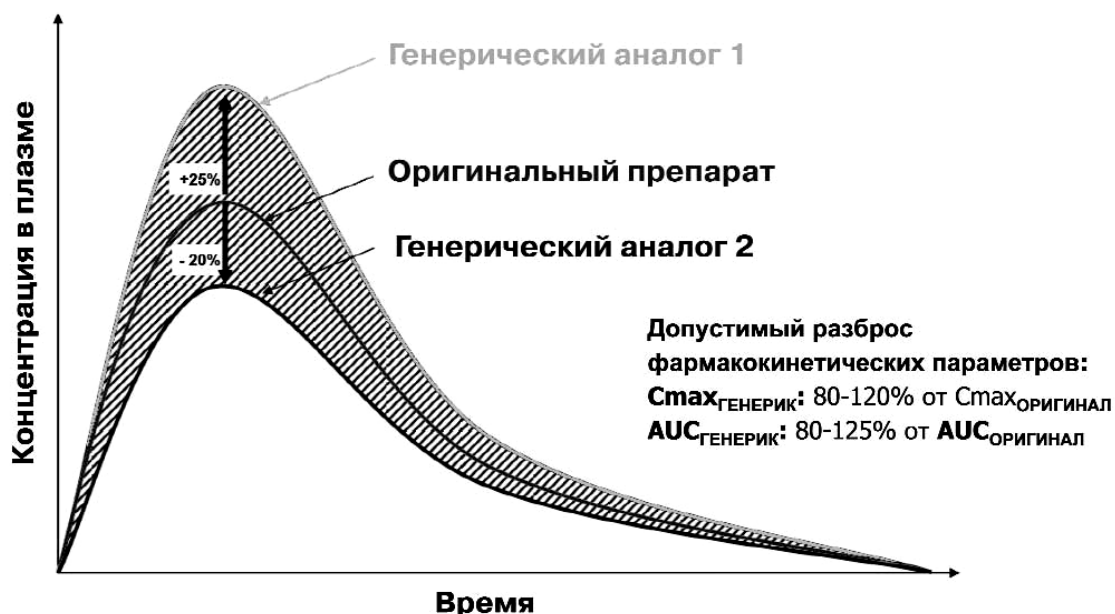


Рис.1. Фармакокинетические показатели дженериков и оригинала ОКАС

При этом важно заметить, что нельзя говорить о биоэквивалентности препаратов, если нет уверенности в том, что производственный участок, где выпускается этот препарат, соответствует требованиям GMP. Более того, бессмысленно заниматься изучением биоэквивалентности, как и другими клиническими испытаниями, потому что качество генерических препаратов не сохраняется от серии к серии.

Кроме того, если оригинальный препарат обладает определенной селективностью к различным рецепторам и тканям, то нет никаких гарантий, что генерический аналог данного препарата будет иметь такую же степень селективности. Так, оригинальный и генерический аналоги тамсулозина различаются по степени связывающей способности с  $\alpha$ -адренорецепторами предстательной железы. Проведенное клинико-экспериментальное исследование на кафедрах урологии Московского Государственного Медико-Стоматологического Университета и клинической фармакологии Российского Государственного Медицинского Университета убедительно демонстрирует различия в уроселективности оригинального препарата Омник и воспроизведенных препаратов. Для оригинального препарата тамсулозина «Омник» было характерно максимальное сродство к  $\alpha$ 1A-AP, как по показателю относительной связывающей активности тамсулозина, так и по значениям константы ингибирования, по сравнению с генериками. Данные различия могут иметь существенное клиническое значение, как в отношении эффективности препаратов, так и их безопасности [17].

Суммарная таблица по отличию брендов и генериков на примере тамсулозина приведена ниже.

Чтобы генерик был допущен на рынок Евросоюза, требуется предоставить следующие сведения:

- полный состав препарата (активное вспомогательное вещество, комплексообразователи и т.д.);
- описание методов производства и контроля, используемых производителем;
- результаты фармакологических тестов активной субстанции и конечного продукта;
- лицензию на производство и сертификат GMP;

- сведения о биоэквивалентности оригинальному препарату – отсутствие существенных различий в скорости и степени абсорбции в теле человека [European Generic medicines Association (EGA)].

В США такая информация публикуется с конца 70-х годов XX века в Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation – т.н. «Оранжевой книге». Ее появление связано с тем, что, в целях экономии средств, в системе здравоохранения практически во всех штатах США были приняты законы и/или нормативные акты, стимулирующие выполнение генерической замены. Специалисты FDA создали единый формуляр лекарственных средств, в котором оценка терапевтической эквивалентности препаратов была представлена в виде буквенного кода. *Две основные категории, к которым могут быть отнесены генерические препараты, обозначены буквами А и В.* К категории А относят препараты, терапевтически эквивалентные другим фармацевтически эквивалентным продуктам.

При помощи кода В обозначают препараты, которые FDA в настоящее время считает неэквивалентными терапевтически другим фармацевтически эквивалентным продуктам, то есть действительные или потенциальные проблемы биоэквивалентности не могут быть разрешены путем адекватного установления биоэквивалентности [20].

Несмотря на жесткий подход к оценке биоэквивалентности генерических препаратов, которые существуют в Европе и Америке, проблема далека от своего решения.

Так, в Великобритании (1995-96гг.) было проверено 2427 генериков. При этом выявлено 228 различий и 84 препарата отправлено на доработку (Drug Ther. Bull., 1997). В США – FDA считает, что 20% всех брендируемых и генерических многокомпонентных ЛС не являются биоэквивалентными, а значит не могут быть взаимозаменяемыми (JAMA, 2007).

В этой связи, становится понятной высокая частота осложнений, которые проявляются при замене: генерик на бренд – 20%, генерик на генерик – 12%, бренд на генерик – 68% [A UK-based retrospective study by CRAWFORD et al Seizure 1996; 5: 1-5].

Суммарная таблица по отличию брендов и генериков на примере тамсулозина

Препарат	Форма выпуска	Создан ли специально для лечения пациентов с ДГПЖ?	Что получилось <sup>10,16</sup>	Проблемы, которые были решены <sup>11,18</sup>	Собственная доказательная база <sup>19</sup>
<b>Омник</b>	Капсулы с модифицированным высвобождением (Capsule MR – Modified release)	<b>Да, основные цели создания:</b> - Суперселективность тамсулозина - Однократный прием	- Суперселективность - Возможность приема 1 раз в день	<b>В краткосрочном аспекте:</b> - Быстрое и эффективное устранение СНМП - Клинически незначимое влияние на регуляцию АД - Отсутствие необходимости титрования и коррекции подобранной кардиоваскулярной терапии <b>В долгосрочном аспекте:</b> - Сохранение эффективности при длительном использовании - Предотвращение ОЗМ и необходимости оперативного вмешательства	- Эффективность и безопасность проверена в многочисленных клинических исследованиях и в реальной врачебной практике - Больше чем 66 клинических исследований с 1995г - Более 100000 пациентов в исследованиях - Зарегистрирован и применяется в 65 странах мира
<b>Омник ОКАС</b>	Таблетки с пероральной системой контролируемого всасывания (OCAS – Oral Controlled Absorption System)	<b>Да, основные цели создания:</b> - Плавная фармакокинетика, отсутствие пика концентрации первые часы приема препарата – улучшение безопасности - Преодоление субтерапевтических значений концентрации тамсулозина в ночное время – эффективность в отношении ноктурии	- Независимость фармакокинетики от приема пищи - Независимость всасывания от наличия воды в ЖКТ - Плавная фармакокинетика, отсутствие пика - Эффективность 24 часа – преодоление субтерапевтических значений концентрации	- Лучшая эффективность в отношении ноктурии - Такая же эффективность, в отношении устранения СНМП, как у омника - Лучшая переносимость (влияние на ССС и Регургитацию эякуляцию) - Возможность приема в любое время суток, с одинаковыми интервалами	Есть собственная доказательная база. Более 5000 тыс пациентов в исследованиях
<b>Генерические тамсулозины</b>	Капсулы с модифицированным высвобождением (Capsule MR – Modified release)	Нет, является воспроизведенной копией оригинального тамсулозина в капсулах	- Меньшая уроселективность - Непредсказуемая фармакокинетика		Нет собственной доказательной базы, проведенной по стандартам GCP, в основном ссылаются на исследования оригинального препарата или предоставляют результаты исследований регионального масштаба

### Лекарственные средства в Украине

В любой стране мира, в т.ч. в Украине, одним из основных способов медикаментозного лечения малообеспеченных категорий населения является импорт или производство собственных генериков.

Украинское фармацевтическое производство представлено 140 фармацевтическими предприятиями, из которых:

- производят субстанции – 13;
- основные лекарственные средства – 65.

Вместе с тем по требованиям GMP сертифицировано 19 производственных участков только 9 предприятий!!!

По уровню доходов на душу населения наша страна находится в конце европейского списка, что сказывается, в том числе, и на потреблении лекарственных средств. В 2007 году «средние украинцы» потратили за год в среднем 48 долларов на медикаменты, в Восточной Европе на душу населения приходилось 140-160 долларов, в Западной Европе эта сумма колебалась от 450 до 525 долларов. При этом в Украине 87% стоимости препаратов оплачивалось самими больными, а в Европе лишь 50%.

Лекарственные средства, преобладающие на фармацевтическом рынке Америки, Европы и стран СНГ представлены на графике (Рис.2).

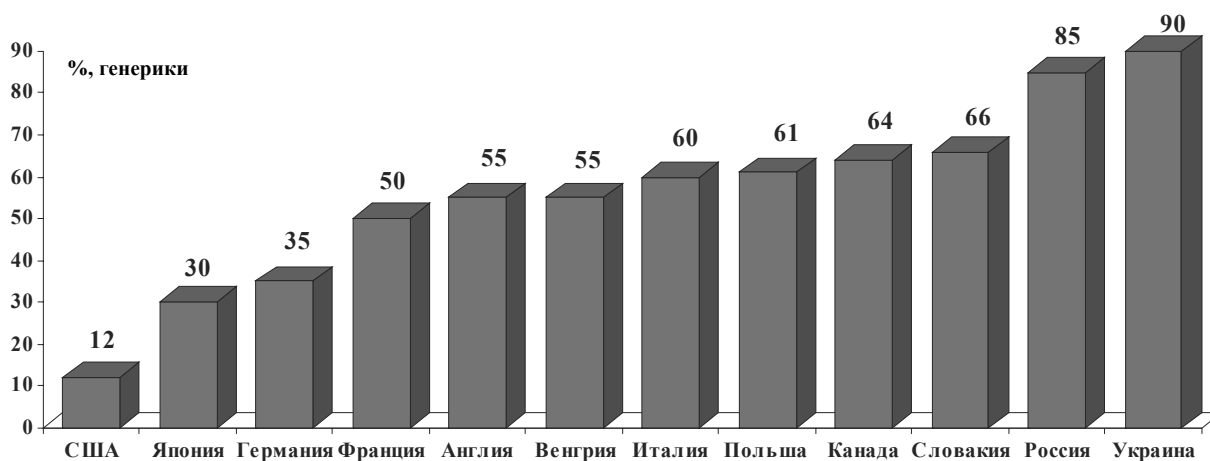


Рис.2. Лекарственные средства, преобладающие на фармацевтическом рынке Америки, Европы и стран СНГ

Рынок Украины заполнен генерическими препаратами не только по причине их дешевизны, но и в связи с легкостью проникновения на наш рынок. А «преимущества» регистрации генериков в Украине заключаются в отсутствии необходимости предоставлять данные доклинических и клинических исследований, а также – в отсутствии контроля за клиническими базами и биоаналитическими лабораториями.

Ежегодно в Украине регистрируется около 300 новых генериков. На сегодняшний день их 4758. Логично было бы проведение оценки их биоэквивалентности, однако в 2006г. – проведено 11 исследований, а в 2007г. – лишь 1.

По сведениям ГФЦ Украины, 88,2% всех побочных эффектов от использования лекарственных средств возникают при использовании генериков [ГФЦ Украины, Аптека, № 33, 2007].

Однако Минздрав Украины пытается навести порядок, для чего периодически издаются приказы и распоряжения:

**Нормативно-правовая база Украины (ПРИКАЗЫ Минздрава)**

Приказ МЗ №66 от 01.03.2006 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики».

№528 от 05.09.07 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення».

Приказ Минздрава №190 от 17.04.2007 «Об утверждении Порядка проведения дополнительных испытаний лекарственных средств при осуществлении экспертизы регистрационных материалов».

Сегодня украинцы должны точно знать, что стоимость препарата не является гарантией его качества, эффективности и безопасности, а оптовые торговцы, в погоне за прибылью, все чаще завозят «кота в мешке». На вопрос – сколько должно стоить лекарство, эффективность которого не доказана? – не в состоянии ответить и госкомитеты (антимонопольный, фармацевтический, по ценам), которые стоят на защите интересов граждан в отношении цен. Вместе с тем, опросы показывают, что 95% врачей и 90% провизоров считают более высокие цены на оригинальные препараты оправданными. При этом 86% потребителей согласны заплатить за более качественный препарат более высокую цену, но размер этой доплаты должен быть невелик. Результаты проведенного опроса отражают специ-

фику потребления оригинальных препаратов и генериков: дешевизна последних является, по сути, основной причиной их популярности, учитывая низкий уровень жизни населения нашей страны. В этой ситуации вопрос: сколько должно стоить лекарство с неизвестной эффективностью, останется открытым навсегда.

## ВЫВОДЫ

Разработка новых лекарственных средств доступна 10-15 крупнейшим фармацевтическим компаниям, зарегистрированным в нескольких развитых странах мира, где действуют самые строгие правила проведения экспериментальных и клинических работ, производства и продажи ЛС. Для контроля качества генериков в «бедных» странах, в т.ч. Украине и России, обладатели брендов сегодня делают больше, чем собственные фармацевтические комитеты: они оценивают биоэквивалентность, терапевтическую активность, понимая, что их препараты все равно будут лучше.

## Список литературы

1. ЕМЕА: <http://www.emea.europa.eu>
2. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б., Коваленко В.Н. (ред.) *Клинические испытания лекарств*. – Киев, 2002. – 352 с. МОРИОН
3. Руководство ЕМЕА по действиям, предпринимаемым до регистрации: <http://www.emea.eu.int/htms/human/presub/index.htm>
4. Руководство ЕМЕА по действиям, предпринимаемым после регистрации: <http://www.emea.eu.int/htms/human/postguidance/index.htm>
5. Дубинина А. «Инновационные препараты, брендированные дженерики и дженериковые дженерики: в чем отличие?». Аналитический обзор фармацевтического рынка. *INPHARMACIA*. №5, 2008. – С.32-43. [http://www.pharmexpert.ru/userfiles/file/INPHARMACIA%20\\_05\\_2008\\_.pdf](http://www.pharmexpert.ru/userfiles/file/INPHARMACIA%20_05_2008_.pdf)
6. Безюк Н.Н. «Инновационные препараты – стандарт с доказанной эффективностью и безопасностью».
7. <http://www.esus.ru/php/content.php?id=427>
8. Дугин И. «Мировые гиганты на пределе возможностей» / И. Дугин. – *Фармацевтический вестник*. 2007. – №42 (489) – С.14
9. *State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia* / [Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M.]. – *Urology*, 2004. – 64:1081-8
10. *Lyseng-Williamson KA. Tamsulosin: an update of its role in the management of lower urinary tract symptoms* / KA. Lyseng-Williamson, B. Jarvis, AJ. Wagstaff. – *Drugs*, 2002. – 62:135-67
11. *Wilde MI. Tamsulosin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia* / MI. Wilde, D. McTavish. – *Drugs*, 1996. – 52:883-98
12. *Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study* / Chapple CR., Al-Shukri SH., Gattegno B. [et al.]. – *Eur Urol, Suppl* 2005. – 4:33-44



13. Salwa Abdel-Aziz and Nick Mamalis. *Intraoperative floppy iris syndrome / Current Opinion in Ophthalmology*, 2009. – 20:37-41
14. *Long-Term Efficacy and Safety of Tamsulosin for Benign Prostatic Hyperplasia / Perinchery Narayan [et al.]*. – *Rev Urol*, 2005. – 7(suppl 4):S42–S48.
15. Передерий В.Г. Бренды и генерики. Друзья или враги? Две стороны одной медали / В.Г. Передерий, Н.Н. Безюк. – *Український медичний часопис*, 2004. – № 5 (43). – С.5-10.
16. EMEA, *The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*, v.3C, 1998, pp.231-244.
17. *The pharmacokinetic profile of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) / [Michel MC., Korstanje C., Krauwinkel W., Kuipers M.]*. – *Eur Urol, Suppl* 2005. – 4:15-24
18. Исследование степени уроселективности препарата Омник (тамсулозин) и его генерических аналогов / [Пушкарь Д.Ю., Белоусов Ю.Б., Раснер П.И. и др.]. – *CONSILIUM medicum*, 2009. – Т.11, №7. – С.66-69
19. Dunn CJ. *Tamsulosin: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms / CJ. Dunn, A. Matheson, DM. Faulds*. – *Drugs Aging*, 2002. – 19:135-61
20. *Tamsulosin MR and OCAS (modified release and oral controlled absorption system): current therapeutic uses / Nargund [et al.]*. – *Expert Opin. Pharmacother*, 2008. – 9(5): 813-824.
21. FDA, *Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 23th Edition*, 2003