

# ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ «ТРИДУКТАН МВ» И «ПРЕДУКТАЛ МР» В ФОРМЕ ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ, С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ\*

*М.М. Уговиченко, Н.В. Пеган, С.Н. Пивовар, Т.В. Лозик,  
Ю.С. Рудык, В.В. Либина, И.Н. Орлова, Я.С. Кириенко*

*ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков  
ГП «Государственный научный центр лекарственных средств», Харьков*

Резкое увеличение расходов на здравоохранение в последние годы поставило новые задачи — выбор способа лечения, который оптимально сочетает в себе клиническую эффективность, безопасность и стоимость. Генерики с подтвержденной биоэквивалентностью представляют собой надежную и недорогую альтернативу препаратам-брендам. Отчетливая тенденция развития фармацевтических рынков Украины и Российской Федерации — увеличение доли генерических препаратов (по различным данным, эта цифра колеблется от 78 до 95%). Для сравнения на рынках стран «большой семерки» они занимают: в США — 12%, Японии — 30%, Германии — 35%, Франции — 50%, Англии — 55%, Италии — 60%, Канаде — 64% [2, 6]. Безусловно, преимуществом генериков является сравнительно невысокая стоимость, которая объясняется тем, что создание и регистрация генерика не требуют таких затрат, каких требуют создание и испытания оригинального средства. Прежде всего, не проводятся длительные клинические испытания, а близость свойств и терапевтических эффектов генерического и оригинального препаратов определяют в исследованиях фармацевтической и биологической эквивалентности. Без исследования биоэквивалентности совершенно не приемлемо заменять одно лекарство другим только на том основании, что они имеют одинаковый химический состав и ингредиенты. Именно поэтому в настоящее время основным методом определения качества лекарств в странах Европейского Союза, в США и многих других странах является биоэквивалентность [13].

Биоэквивалентность, основанная на одинаковой биодоступности генерического и эталонного (оригинального) лекарственного препарата для внесо-

судистого (не парентерального) введения (прием внутрь или под язык, кожная аппликация и др.), может быть установлена только при помощи проведения контролируемых перекрестных клинических исследований [11].

Наиболее широкое использование генериков наблюдается при социально значимых заболеваниях, имеющих большую распространенность (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, бронхиальная астма, туберкулез, гепатиты, рак молочной железы и др.). В этой связи изменений течения и исхода социально значимых заболеваний можно добиться, только используя относительно доступные и высококачественные генерики [4].

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), она по-прежнему представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной кардиологии, что обусловлено высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью преимущественно среди лиц трудоспособного возраста. Наибольшее распространение получили хронические формы ИБС, в частности стабильная стенокардия напряжения. По данным Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, 62% больных со стабильной стенокардией расценивают качество жизни как неудовлетворительное или плохое, из них только 17% не испытывают приступов стенокардии, у 50% больных наблюдаются два и более приступов в неделю [5].

Основным патогенетическим фактором ИБС является нарушение кровотока в коронарных артериях, приводящее к дисбалансу между перфузией и метаболическими потребностями миокарда. Лечение данной патологии длительное время рассматривалось только с точки зрения улучшения

\* *Medicus Amicus*, № 2, 2007, с. 8.

гемодинамики. Препараты, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны в профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетки миокарда от ишемических повреждений [3].

Научные достижения последних лет позволили развить новый подход к лечению пациентов с ИБС и значительно повысить его клиническую эффективность. Поэтому в последнее время активное развитие получила концепция метаболического подхода к терапии ИБС, основанная на коррекции метаболизма в ишемизированном участке миокарда, непосредственно связанного с патогенезом ИБС. Такой фармакологический подход получил наибольшее распространение в метаболической терапии ИБС. К наиболее изученным и широко применяемым в клинической практике препаратам этой группы относится триметазидин (2,3,4 триметоксибензил-пиперазина дигидрохлорид) [9, 10, 12].

На сегодняшний день триметазидин по сравнению с другими средствами для метаболической коррекции наиболее полно изучен в клинических исследованиях [14, 15]. Доказано его противоишемическое действие, показана аддитивная активность данного препарата в комбинированной терапии с основными классами антиангинальных средств, что позволило Европейскому обществу кардиологов в 1997 году рекомендовать триметазидин как единственный препарат для метаболической терапии при стабильной стенокардии. Новая улучшенная лекарственная форма — триметазидин с модифицированным высвобождением (МВ) — обеспечивает более надежный ангиошемический и антиангинальный контроль в течение 24 часов. В Украине триметазидин в форме таблеток, покрытых оболочкой, с модифицированным высвобождением активной субстанции зарегистрирован фирмой «Лаборатории Сервье» (Франция) под торговым названием «Предуктал MR». В Украине генерический препарат триметазидина МВ — «Тридуктан МВ», таблетки, покрытые оболочкой, с модифицированным высвобождением активной субстанции разработан ООО «Фарма Старт».

Целью данной работы явилась оценка биоэквивалентности препаратов «Тридуктан МВ», таблетки, покрытые оболочкой, с модифицированным высвобождением активной субстанции, 35 мг производства ООО «Фарма Старт» (Украина) и «Предуктал MR», таблетки, покрытые оболочкой, с модифицированным высвобождением активной субстанции, 35 мг производства «Лаборатории Сервье» (Франция) путем сравнительного изучения их биодоступности при однократном введении суточной дозы и многократном введении разовой дозы здоровым добровольцам.

Исследование проведено на базе отдела клинической фармакологии и фармакотерапии ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины» и лаборатории экспериментальной фармакокинетики, биоэквивалентности и токсикокинетики ГП «Государственный научный центр лекарственных средств».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проведено в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения Украины [7,8] и принципами Хельсинской Декларации, ICH-GCP и действующим законодательством Украины. Протокол исследования одобрен Комиссией по вопросам этики Министерства здравоохранения Украины и комитетом по биоэтике ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины». Перед началом исследования всем добровольцам была предоставлена письменная информация об условиях испытания и получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включено 18 здоровых добровольцев (10 мужчин и 8 женщин); возраст добровольцев составлял от 18 до 43 лет, средний возраст —  $(25,1 \pm 6,6)$  года; средняя масса тела добровольцев — от 55 до 80 кг —  $(68,1 \pm 8,6)$  кг. Некурящие составляли 66,7% (12 человек) и 33,3% (6 человек) было умеренно курящих.

В период набора добровольцев проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование каждого потенциального субъекта исследования, его соответствия критериям включения/невключения. Все включенные в исследование добровольцы не имели острых и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, нейроэндокринной системы, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, отягощенного аллергологического анамнеза; результаты физикального, инструментального и лабораторного обследования (температура тела, ЧСС, АД, состояние кожи и видимых слизистых, пальпация и перкуссия живота, аускультация и перкуссия сердца и легких, ЭКГ, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза) находились в пределах нормы; тесты на ВИЧ-инфекцию, сифилис, вирусный гепатит В и С, для женщин — на беременность были отрицательными.

Добровольцы не принимали других лекарственных средств в течение 7 дней до начала исследования и на протяжении всего периода исследования до полного его завершения.

### Исследуемые препараты

Тестируемый препарат — «Тридуктан МВ», таблетки, покрытые оболочкой, с модифицированным высвобождением активной субстанции, 35 мг производства ООО «Фарма Старт» (Украина).

Референтный препарат (препарат сравнения) — «Предуктал MR», таблетки, покрытые оболочкой, с модифицированным высвобождением активной субстанции, 35 мг производства «Лаборатории Сервье» (Франция).

### Дизайн исследования

Клиническое исследование проводилось как открытое, сравнительное, рандомизированное, перекрестное с двумя периодами и двумя последова-

тельностями по изучению биоэквивалентности при однократном введении (натощак) суточной дозы и многократном введении разовой дозы каждого из сравниваемых препаратов здоровым добровольцам.

Исследование проведено путем определения концентраций триметазида в плазме крови здоровых испытуемых, после однократного приема суточной дозы — 2 таблетки (по 35 мг) и многократного приема разовой дозы каждого из сравниваемых препаратов в соответствии со схемой, установленной инструкцией по медицинскому применению — по 1 таблетке (35 мг) 2 раза в сутки (каждые 12 часов) в течение 4 суток до установления стационарной концентрации триметазида в крови.

Испытание проводилось в два этапа с периодом «отмывки» между приемами испытуемого и референтного препаратов добровольцами в 8 дней после последнего приема препаратов в I период.

Распределение добровольцев на 2 группы осуществлялось согласно рандомизационной схеме Протокола исследования: в I период исследования добровольцы, вошедшие в I группу, принимали препарат «Тридуктан МВ»; добровольцы II группы — препарат «Предуктал MR». Во II период исследования добровольцы I группы принимали препарат «Предуктал MR»; добровольцы II группы — «Тридуктан МВ».

Испытуемые были госпитализированы на клиническую базу отдела клинической фармакологии и фармакотерапии ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины» за 12 часов до приема испытуемого или референтного препарата, и находились в условиях стационара в течение всего периода отбора проб крови (144 часа) и последующих 12 часов после отбора последней пробы крови. Между приемом препаратов в I и во II периодах («отмывка» — 8 суток) добровольцы находились вне стационара. На II период испытуемые были вторично госпитализированы за 12 часов до повторного приема референтного или испытуемого препаратов, и находились в условиях стационара в течение всего периода отбора проб крови (144 часа) и последующих 12 часов после отбора последней пробы крови, на протяжении которых испытуемые прошли заключительное лабораторное и инструментальное обследование.

На протяжении всего периода исследования для добровольцев были созданы стандартизованные условия их пребывания в стационаре, режим питания, режим потребления жидкости, режим физической активности. Они воздерживались от приема пищи и напитков, которые могли влиять на функцию кровообращения, желудочно-кишечную деятельность, функции печени или почек (алкогольные и ксантинсодержащие напитки, концентрированные фруктовые соки, особенно грейпфрутовый, острая, жирная и жареная пища). Последний прием пищи накануне исследования был не менее чем за 12 часов до приема исследуемых препаратов. Первый завтрак после приема

препаратов был через 4 часа, обед — через 7 часов, ужин — через 11 часов. При многократном приеме препаратов (начиная с 3 суток исследования): завтрак и ужин — через 2 часа после приема каждой дозы, обед — через 7 часов после приема утренней дозы. После приема последней дозы препарата: завтрак — через 4 часа, обед — через 7 часов, ужин — через 11 часов. Потребление жидкости составляло по 150—200 мл во время завтрака, обеда и ужина. На протяжении всего периода исследования испытуемые соблюдали физиологически нормальный режим сна и бодрствования, без повышенной двигательной активности и физической нагрузки.

Каждому испытуемому в первый день забора крови в локтевую вену устанавливался внутривенный катетер для отбора проб. После отбора 11-й пробы крови катетер удаляли, а дальнейший отбор проб осуществляли посредством венепункции. Отбор проб крови (по 7 мл) осуществляли в гепаринизированные пробирки по схеме, которая позволила получить адекватный профиль фармакокинетической кривой триметазида «концентрация — время» для последующего расчета фармакокинетических параметров: до приема и через 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 15; 24; 30; 36; 48; 54; 60; 72; 78; 84; 96; 102; 108; 120; 124; 128; 132; 136 и 144 часа после первого приема препарата.

Плазму получали непосредственно после отбора крови путем центрифугирования при 3000 об./мин в течение 5—7 мин, плазму хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения аналитических процедур.

Для определения концентраций триметазида в плазме использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в обращенно-фазовом варианте с предварительной жидкофазной экстракцией и концентрированием тестируемого вещества. Количественное определение содержания триметазида в плазме проводили с использованием жидкостного хроматографа «Waters» с УФ-детектором; программное обеспечение — «Waters Millennium». Экстрагировали триметазидин хлористым метиленом, затем пробы концентрировали до сухого остатка под вакуумом. Использованная методика обеспечивала степень экстракции тестируемого вещества 77—81% и линейную зависимость площади хроматографического пика триметазида от концентрации в области 20—130 нг/мл ( $r = 0,9983$ ).

Для каждого испытуемого рассчитывали индивидуальные фармакокинетические параметры, необходимые для оценки биоэквивалентности сравниваемых препаратов:  $C_{\max}$  — максимальная концентрация при однократном введении;  $C_{\min}$  — минимальная концентрация, которая регистрируется перед приемом очередной дозы;  $AUC_{0 \rightarrow t}$  — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» от нуля до последнего отбора крови;  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время от нуля до бесконечности;  $AUC_{av}$  ( $AUC_{interdose}$ ) — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация —

время внутри интервала дозирования ( $\tau = 12$  ч);  $C_{av}$  — стационарная концентрация (отношение  $AUC_{interdose}/\tau$ );  $DF$  — флуктуация концентрации ( $DF = 100 \times [C_{max} - C_{min}]/C_{min}$ );  $T_{max}$  — время достижения максимальной концентрации;  $T_{1/2}$  — период полувыведения;  $MRT$  — среднее время удержания препаратов в системном кровотоке.

Значение параметров  $C_{min}$ ,  $C_{max}$  и  $t_{max}$  рассчитывали модельнонезависимым методом как наименьшее и наибольшее из измеренных значений концентрации у каждого испытуемого и соответствующее время наблюдаемого максимума.  $AUC_{0 \rightarrow t}$  и  $AUC_{interdose}$  рассчитывали методом обычных и логарифмических трапеций. Другие фармакокинетические константы рассчитывали внемоделным методом статистических моментов с использованием прикладной программы M-IND [1].

Фармакокинетические константы  $C_{max}$ ,  $C_{av}$ ,  $AUC_{0 \rightarrow t}$ ,  $AUC_{av}$  в непреобразованном и логарифмически преобразованном виде обрабатывали методами вариационной статистики (ANOVA) с применением параметрических критериев (t-test). Для каждого показателя рассчитывали: среднее арифметическое значение (Mean), стандартное отклонение среднего результата (SD), стандартную ошибку для среднего (SE) и коэффициент вариации (CV). Анализ значений  $t_{max}$  проводили в непреобразованном виде непараметрическим методом.

Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладных программ Microcal Origin и Microsoft Excel (Microsoft Inc., США).

Препараты считаются биоэквивалентными, если 90% доверительный интервал для отношения средних логарифмически преобразованных значений  $AUC_{0 \rightarrow t}$  и  $C_{max}$  находится в пределах 0,80—1,25 [2].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Усредненные фармакокинетические кривые, полученные на основании результатов определения концентрации триметазидина в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемых препаратов, представлены на рис. 1. Как видно, при однократном введении по динамике всасывания триметазидина, его распределения и выведения таблетки «Тридуктан МВ» практически пол-

ностью соответствует таблеткам «Предуктал MR». После приема сравниваемых препаратов, наблюдается достаточно быстрое всасывание действующего вещества из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток. Триметазидин регистрируется в плазме крови уже через 0,5 часа при применении как тестируемого, так и референтного препаратов, при этом его концентрация составляет, соответственно, 13 и 19 нг/мл. В дальнейшем содержание триметазидина в плазме постепенно нарастает и достигает максимума у большинства добровольцев к 3—4 часу после приема таблеток. У отдельных добровольцев  $T_{max}$  регистрируется через 1 час. Максимальная концентрация для «Тридуктана МВ» и «Предуктала MR» составляет 98,1 и 99,3 нг/мл. У большинства добровольцев начиная с 6-го часа, отмечается равновыраженное для обоих препаратов снижение плазменной концентрации триметазидина: к 15 часу наблюдения уровень вещества в плазме после приема таблеток «Тридуктан МВ» и «Предуктал MR» составляет в среднем 13—14 нг/мл (около 15% от значений  $C_{max}$ ), опускаясь у многих добровольцев ниже предела количественного определения.

При курсовом приеме препаратов (по 1 таблетке (35 мг) 2 раза в сутки (каждые 12 часов) в течение 4 суток), стационарная плазменная концентрация триметазидина устанавливается на 3—4 сутки. Как видно на рис. 2, после установления стационарной концентрации уровень триметазидина перед приемом очередной дозы сравниваемых препаратов составляет в среднем 30—40 нг/мл, тогда как максимальные значения лежат в диапазоне 80—85 нг/мл. При этом флуктуация триметазидина в среднем составляет: для «Тридуктана МВ» — 157,7% (min — 68,4%; max — 275,4%), для «Предуктала MR» — 132,6% (min — 53,7%; max — 254,2%).

Основные фармакокинетические константы триметазидина после однократного и курсового введения сравниваемых препаратов представлены в табл. 1. Как свидетельствуют представленные данные, все фармакокинетические параметры для таблеток «Тридуктан МВ» статистически достоверно не отличаются от таковых для таблеток «Предуктал MR».

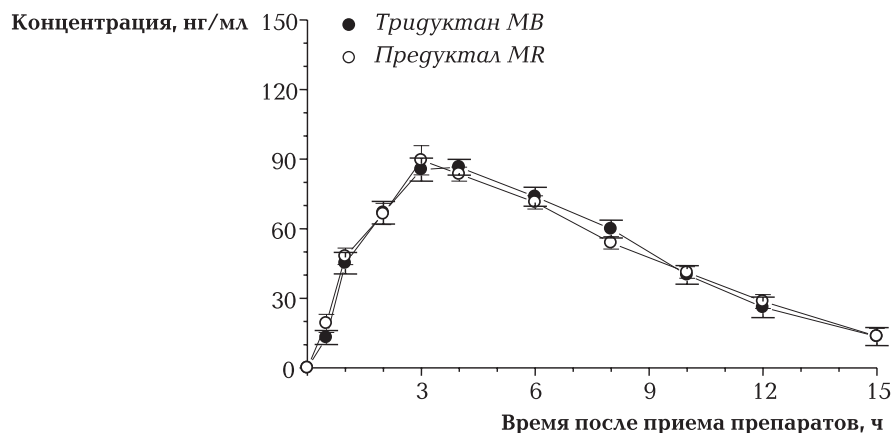


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические кривые триметазидина в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема препаратов «Тридуктан МВ» и «Предуктал MR» в дозе 70 мг

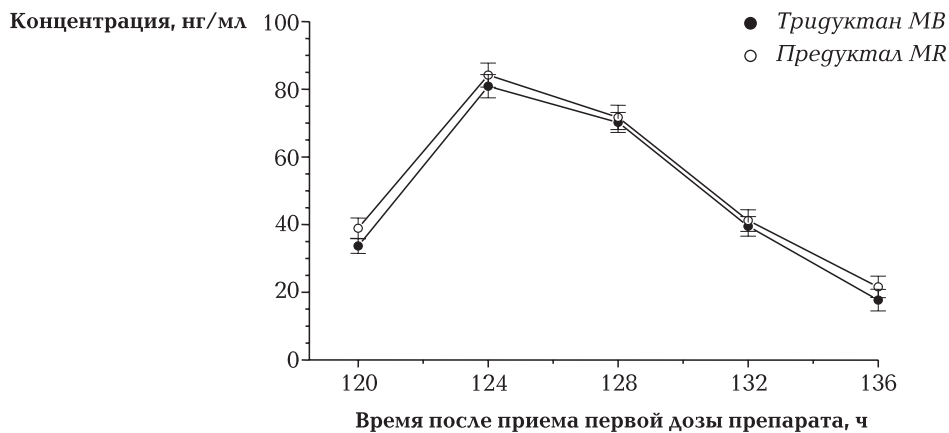


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические кривые приметазидина в плазме крови здоровых добровольцев после повторного приема препаратов «Тридуктан МВ» и «Предуктал МР»

Результаты оценки биоэквивалентности препаратов «Тридуктан МВ», таблетки, покрытые оболочкой, с модифицированным высвобождением активной субстанции, 35 мг и «Предуктал МР», таблетки, покрытые оболочкой, с модифицированным высвобождением активной субстанции, 35 мг приведены в табл. 2.

Как видно, 90% доверительные интервалы для отношения средних логарифмически преобразованных значений  $AUC_{0 \rightarrow t}$ ,  $C_{max}$  и  $AUC_{av}$  находятся в пределах 0,80—1,25, что свидетельствует о биоэквивалентности таблеток «Тридуктан МВ» и «Предуктал МР».

После приема испытуемого препарата («Тридуктан МВ») и референтного препарата («Предуктал МР») у 18 здоровых добровольцев на протяжении всего периода исследования не наблюдалось развития побочных реакций/явлений. Также не было установлено достоверных изменений контролируемых лабораторных параметров как в динамике наблюдения, так и при сравнении групп в период окончания исследования.

В целом, полученные результаты позволяют сделать вывод о биоэквивалентности препаратов «Тридуктан МВ», таблетки, покрытые оболочкой, с модифицированным высвобождением активной

Таблица 1. Фармакокинетические параметры препаратов «Тридуктан МВ» и «Предуктал МР»

| Показатель            | $C_{max}$ , нг/мл | $C_{min}$ , нг/мл | $AUC_{0 \rightarrow t}$ , нг × ч / мл | $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ , нг × ч / мл | $AUC_{av}$ , нг × ч / мл | $C_{av}$ , нг/мл | $T_{max}$ , ч | MRT, ч |
|-----------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------|--|--------------------------|------------------|---------------|--------|
| <b>«Тридуктан МВ»</b> |                   |                   |                                       |  |                          |                  |               |        |
| Mean                  | 98,1              | 33,7              | 766,5                                 | 893,3                                      | 750,7                    | 62,6             | 4*            | 7,9    |
| SD                    | 13,54             | 9,41              | 169,2                                 | 317,2                                      | 125,6                    | 10,47            | 1,09          | 3,49   |
| SE                    | 3,19              | 2,22              | 39,9                                  | 74,8                                       | 29,6                     | 2,47             |               | 0,82   |
| CV, %                 | 13,8              | 27,9              | 22,1                                  | 35,5                                       | 16,7                     | 16,7             |               | 44,4   |
| <b>«Предуктал МР»</b> |                   |                   |                                       |  |                          |                  |               |        |
| Mean                  | 99,3              | 38,9              | 752,7                                 | 871,3                                      | 783,6                    | 65,3             | 3*            | 8,0    |
| SD                    | 19,44             | 13,04             | 129,0                                 | 236,5                                      | 156,0                    | 13,00            | 1,13          | 2,8    |
| SE                    | 4,58              | 3,07              | 30,4                                  | 55,7                                       | 36,7                     | 3,06             |               | 0,66   |
| CV, %                 | 19,6              | 33,6              | 17,1                                  | 27,1                                       | 19,9                     | 19,9             |               | 35,1   |

Примечание: \* Мегуана.

Таблица 2. Результаты расчета 90% доверительных интервалов при сравнении совокупностей значений  $AUC_{0 \rightarrow t}$ ,  $C_{max}$  и  $AUC_{av}$  тестируемого и референтного препаратов триметазидина

| Интервалы                     | $AUC_{0 \rightarrow t}$ | $C_{max}$ | $AUC_{av}$ |
|-------------------------------|-------------------------|-----------|------------|
| Ratio                         | 1,007                   | 0,995     | 0,963      |
| L (нижняя граница интервала)  | 0,926                   | 0,919     | 0,884      |
| U (верхняя граница интервала) | 1,094                   | 1,077     | 1,049      |

субстанції, 35 мг, виробництва ООО «Фарма Старт» (Україна) і «Предуктал MR», таблетки, покриті оболочкою, з модифікованим высвобождением активної субстанції, 35 мг, виробництва «Лабораторії Сервье» (Франція), що дає основу передувати їх фармакотерапевтичну еквівалентність в умовах клінічного застосування.

#### ВИВОДИ

1. Испытуемый препарат «Тридуктан МВ», таблетки, покриті оболочкою, з модифікованим высвобождением активної субстанції, 35 мг, виробництва ООО «Фарма Старт» (Україна) біоеквівалентен референтному препарату «Предуктал MR», таблетки, покриті оболочкою, з модифікованим высвобождением активної субстанції, 35 мг, виробництва «Лабораторії Сервье» (Франція).

2. После однократного приема 2 таблеток (70 мг) препаратов «Тридуктан МВ» и «Предуктал MR» и многократного приема по 1 таблетке (35 мг) 2 раза в день у здоровых добровольцев побочных реакций не наблюдалось.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агафонов А.А., Пиотровский В.К. Программа M-IND оценки системных параметров фармакокинетики модельно-независимым методом статистических моментов // Хим.-фарм. журн.— 1991.— № 10.— С. 16—19.

2. Белоусов Ю. Мифы и реалии // Ремедиум.— 2003.— № 7—8.— С. 4—9.

3. Карпов Ю.А. Лечение стабильной стенокардии: учет метаболических нарушений // Рос. мед. журн.— 2001.— Т. 9.— № 2.— С. 25—29.

4. Коваленко В.М., Ковтун Л.І., Вікторов О.П. та ін. Біоеквівалентність кардіоваскулярних генеричних препаратів // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 1.— С. 73—75.

5. Коваленко В.М. Сучасний стан кардіології в Україні та перспективи впровадження нових технологій діагностики і лікування. В кн.: Матер. VII національного конгресу кардіологів України, 21—24 вересня 2004 р., Дніпропетровськ.— С. 35—39.

6. Перегерий В.Г., Безюк Н.Н. Бренды и генерики. Друзья или враги? Две стороны одной медали // Укр. мед. часопис.— 2004.— № 5.— С. 5—9.

7. Руководство по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Надлежащая клиническая практика. Руководство 42—7.0: 2005.

8. Руководство по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности. Руководство 42—7.1: 2005.

9. Aussedat J., Ray A., Kay L. et al. Improvement of long-term preservation of isolated assessed rat hearts: beneficial effect of the anti-ischemic agent trimetazidine // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1993.— Vol. 21.— P. 128—135.

10. Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // Eur. Heart J. Supplements.— 1999.— Vol. 1.— P. 40—48.

11. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (2001).

12. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1994.— Vol. 37.— P. 279—288.

13. EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union Investigation of Bioavailability and Bioequivalence.— 1998.— 3С.— P. 231—244.

14. Kantor P., Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // Circulation Res.— 2000.— Vol. 17.— P. 580—588.

15. Mody F., Singh B., Mohiuddin I. et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography // Am. J. Cardiol.— 1998.— Vol. 82.— P. 42k—49k.