

# 盐酸曲美他嗪缓释片在健康人体内的生物等效性研究

冯巧巧<sup>1</sup>, 纪红英<sup>1</sup>, 梁蕊<sup>2</sup>, 樊红延<sup>1\*</sup>, 温清<sup>3\*</sup> (1. 山东省食品药品审评查验中心, 济南 250014; 2. 山东第一医科大学, 济南 250062; 3. 山东第一医科大学附属中心医院, 济南 250013)

**摘要** 目的: 评价盐酸曲美他嗪缓释片在中国健康受试者空腹和餐后条件下单剂量给药时的人体生物等效性。方法: 采用随机、开放、单剂量、两序列、两周期交叉的试验设计。空腹组和餐后组分别纳入24例健康受试者, 并随机分为两组, 每组12例, 口服盐酸曲美他嗪缓释片受试制剂(T)或参比制剂(R) 35 mg, 第一组按照TR的给药序列, 第二组按照RT的给药序列给药。采用高效液相色谱-串联质谱对血浆中曲美他嗪浓度进行测定。利用Win Nonlin 6.4及以上版本和SAS 9.3版本软件进行药代动力学参数的计算和统计分析, 并进行生物等效性评价。结果: 空腹口服参比制剂和受试制剂后的主要药代动力学参数如下:  $C_{max}$ 分别为(69.73±12.86)和(74.43±13.45) ng·mL<sup>-1</sup>;  $T_{max}$ 均为4.5 h;  $t_{1/2}$ 分别为(6.47±0.51)和(6.38±0.42) h;  $AUC_{0-t}$ 分别为(825.74±140.29)和(867.88±126.28) ng·mL<sup>-1</sup>·h;  $AUC_{0-∞}$ 分别为(832.57±142.73)和(874.50±127.86) ng·mL<sup>-1</sup>·h。餐后口服参比制剂和受试制剂后的主要药代动力学参数如下:  $C_{max}$ 分别为(80.05±16.67)和(90.40±17.95) ng·mL<sup>-1</sup>;  $T_{max}$ 均为4.5 h;  $t_{1/2}$ 分别为(6.32±1.02)和(6.17±1.00) h;  $AUC_{0-t}$ 分别为(824.61±147.04)和(825.27±154.35) ng·mL<sup>-1</sup>·h;  $AUC_{0-∞}$ 分别为(831.34±149.00)和(831.43±156.99) ng·mL<sup>-1</sup>·h。在空腹和餐后状态下, 受试制剂和参比制剂主要药代动力学参数几何均值对应的90%置信区间符合等效范围要求(80.00%~125.00%)。结论: 受试制剂和参比制剂在空腹和餐后组口服时均具有生物等效性。

**关键词:** 盐酸曲美他嗪缓释片; 药代动力学; 生物等效性; 安全性; 高效液相色谱-串联质谱

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)08-0954-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.08.013

## Study on Bioequivalence of Trimetazidine Hydrochloride Sustained Release Tablets in Healthy Subjects

Feng Qiaoqiao<sup>1</sup>, Ji Hongying<sup>1</sup>, Liang Rui<sup>2</sup>, Fan Hongyan<sup>1\*</sup>, Wen Qing<sup>3\*</sup> (1. Shandong Center for Food and Drug Evaluation & Inspection, Jinan 250014, China; 2. Shandong First Medical University, Jinan 250062, China; 3. Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250013, China)

**Abstract Objective:** To evaluate the human bioequivalence of trimetazidine hydrochloride sustained release tablets in Chinese healthy subjects with single dose in fasting and postprandial conditions. **Methods:** A randomized, open, single-dose, two-sequence, two-cycle crossover trial design was used. Twenty-four healthy

作者简介: 冯巧巧 Tel: (0531) 51795631; E-mail: 2032748372@qq.com

通信作者: 樊红延 Tel: (0531) 51795633; E-mail: zicongfan0525@163.com

温清 Tel: (0531) 55865028; E-mail: wenq0619@126.com

subjects were included in the fasting and postprandial groups, respectively, and randomly divided into two groups with 12 subjects in each group. Trimetazidine hydrochloride sustained release tablet test preparation (T) or reference preparation(R) 35 mg was administered orally according to TR sequence in the first group and RT sequence in the second group. The concentration of trimetazidine in plasma was determined by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The pharmacokinetic parameters were calculated and statistically analyzed by Win Nonlin 6.4 and above and SAS 9.3, and the bioequivalence was evaluated. **Results:** The main pharmacokinetic parameters of reference preparation and test preparation after fasting were as follows:  $C_{\max}$  were (69.73±12.86) and (74.43±13.45) ng·mL<sup>-1</sup>, respectively.  $T_{\max}$  were all 4.5 h.  $t_{1/2}$  were (6.47±0.51) and (6.38±0.42) h, respectively.  $AUC_{0-t}$  were (825.74±140.29) and (867.88±126.28) ng·mL<sup>-1</sup>·h, respectively.  $AUC_{0-\infty}$  were (832.57±142.73) and (874.50±127.86) ng·mL<sup>-1</sup>·h, respectively. The main pharmacokinetic parameters of reference preparation and test preparation after oral administration after meals were as follows:  $C_{\max}$  were (80.05±16.67) and (90.40±17.95) ng·mL<sup>-1</sup>, respectively.  $T_{\max}$  were all 4.5 h.  $t_{1/2}$  were (6.32±1.02) and (6.17±1.00) h, respectively.  $AUC_{0-t}$  were (824.61±147.04) and (825.27±154.35) ng·mL<sup>-1</sup>·h, respectively.  $AUC_{0-\infty}$  were (831.34±149.00) and (831.43±156.99) ng·mL<sup>-1</sup>·h, respectively. 90% confidence intervals corresponding to geometric means value of main pharmacokinetic parameters of test preparation and reference preparation met the requirements of equivalent range (80.00%-125.00%) in fasting and postprandial states. **Conclusion:** The test preparation and reference preparation are bioequivalent when taken orally in fasting and postprandial groups.

**Keywords:** trimetazidine hydrochloride sustained release tablets; pharmacokinetics; bioequivalence; safety; HPLC-MS/MS

盐酸曲美他嗪 (Trimetazidine Dihydrochloride, TMZ) 是第一个作用于心肌细胞代谢的抗心绞痛药物, 该药最早于1978年在法国获得上市许可, 并于2010年6月在我国上市, 批准用于治疗缺血性心脏病。与其他抗心绞痛药物相比, TMZ不引起或引起最小的血流动力学改变, 无负性肌力作用, 对缺血缺氧的心肌有明显的保护作用<sup>[1]</sup>。近年来多项研究表明, TMZ与其他药物联用在治疗冠心病心力衰竭、冠心病心绞痛、急性病毒性心肌炎等方面具有一定疗效<sup>[2-7]</sup>, 提示其具有更为广阔的临床应用前景。本研究目的为评价齐鲁制药有限公司生产的受试制剂盐酸曲美他嗪缓释片与Les Laboratoires Servier生产的参比制剂盐酸曲美他嗪缓释片“VASTAREL<sup>®</sup>”作用于空腹和餐后状态下健康成年受试者的生物等效性, 并进行安全性评价, 为临床合理用药提供科学依据。

## 1 材料、对象与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 药品与试剂

受试制剂 (T) 盐酸曲美他嗪缓释片, 规格: 每片35 mg, 批号: 16J0041D64, 齐鲁制药有限公司

生产; 参比制剂 (R) 盐酸曲美他嗪缓释片 (商品名: “VASTAREL<sup>®</sup>”), 规格: 每片35 mg, 批号: 980732, 法国Les Laboratoires Servier公司生产, 齐鲁制药有限公司提供。曲美他嗪标准品, 批号为1132-066A1与12-GHZ-85-1, 纯度分别为99.9%和98.0%, 分别由TLC (TLC Pharma Chem, Inc.) 与TRC (TRC Companies, Inc.) 提供; 内标曲美他嗪d8标准品, 批号为1-JGC-69-3, 纯度为99.68%, 由TRC提供。

#### 1.1.2 仪器

高效液相色谱仪 (Nexera, 20 Series, 日本岛津公司); 三重四级杆质谱仪 (Sciex API 5000, 美国Applied Biosystem公司); 电子天平 (MX5, 梅特勒托利多公司)。

### 1.2 受试者选择

本研究经济南市中心医院伦理委员会批准, 受试者均签署知情同意书。空腹组入组24例健康受试者, 包括14名男性, 10名女性, 年龄为 (27.42 ± 8.05) 岁, 身高为 (169.18 ± 8.74) cm, 体重为 (65.94 ± 9.14) kg, 体重指数为 (22.98 ± 2.13) kg·m<sup>-2</sup>; 餐后组入组24例健

康受试者, 包括12名男性, 12名女性, 年龄为 $(27.54 \pm 8.74)$ 岁, 身高为 $(170.52 \pm 9.91)$  cm, 体重为 $(63.71 \pm 9.29)$  kg, 体重指数为 $(21.85 \pm 2.21)$   $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。受试者试验前进行病史询问并接受全面体格检查, 血常规、血生化、尿常规、心电图检查等均正常。

### 1.2.1 入选标准

(1) 年龄为18~50周岁男性或女性健康受试者(包括18周岁和50周岁); (2) 男性体重 $\geq 50$  kg, 女性体重 $\geq 45$  kg, 体重指数在18~27  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 范围内(包括临界值); (3) 受试者(包括男性受试者)在未来3个月内无妊娠计划且自愿采取有效避孕措施。

### 1.2.2 排除标准

(1) 经研究者判断存在有临床意义的异常情况(12导联心电图, 生命体征、实验室检查和体格检查); (2) 对曲美他嗪或盐酸曲美他嗪缓释片辅料有过敏史; (3) 有吞咽困难或者影响药物吸收的胃肠道病史、有活动性消化道溃疡或出血及既往曾复发溃疡或出血; (4) 在首次服用研究药物前3个月内有住院史或外科手术史; (5) 在服用研究药物前3个月内献血或大量失血( $>450$  mL); (6) 在服用研究药物前3个月内服用过研究药品或参加了药物临床试验; (7) 近2年内有酗酒史或中度饮酒者(中度饮酒的定义为每天饮酒超过3个单位, 一瓶350 mL的啤酒, 120 mL白酒或30 mL烈酒为1饮酒单位), 或每周饮酒超过21个单位; (8) 试验前3个月每日吸烟量多于5支者, 或从签署知情同意书之日起至研究结束, 不能戒烟者; (9) 服用研究药物前14天内服用过处方药; (10) 服用研究药物前48 h内服用过非处方药或中草药; (11) 服用研究药物前48 h内吃过任何影响代谢酶的水果或相关产品; (12) 研究者认为不适合纳入者。

### 1.3 给药方案与血样采集

本研究采用随机、开放、单剂量、两周期、两序列、两交叉的试验设计, 评价受试制剂和参比制剂的人体生物等效性。

本研究分为空腹和餐后试验, 共纳入健康受试者48例, 空腹组和餐后组各24例。每个研究中, 健康受试者随机分配到两组(T/R、R/T中的某一组), 给药前一天, 所有受试者空腹过夜至少10 h(餐后组在给药前30 min时开始进食高脂餐),

服药前及服药后1 h内禁止饮水, 服药后4 h和10 h统一进食标准午餐和晚餐。经过7天清洗期后, 在第二周期第8天, 受试者将被交叉给予参比制剂(R)或受试制剂(T), 所有程序与第一周期相同; 每次服药间需要至少7天的清洗期。

空腹或餐后组受试者均在每周期试验第1天口服受试制剂(T) 35 mg或参比制剂(R) 35 mg, 240 mL温开水送服。每周期给药前1 h内及给药后0.5、1、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、7、8、10、12、24、36和48 h采集静脉血4 mL。血样在采集完毕后立即放入冰浴中, 并在采集后60 min内置低温离心机中, 在4 °C条件下以 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min, 取0.8~1 mL上层血浆于冻存管中。所有血浆样本均放入超低温冰箱[冰箱温度范围为 $(-70 \pm 10)$  °C]进行预冻及临时储存, 直至按样品转运及保存条件要求送至检测单位进一步分析。

### 1.4 测定条件和样品处理

#### 1.4.1 色谱条件

色谱柱: Thermo,  $C_{18}$  (100 × 2.1 mm); 流动相: A相为含0.2%甲酸的10 mM甲酸铵水溶液, B相为含0.2%甲酸的乙腈, 流速为 $0.650 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ; 柱温: 35 °C; 进样量为5  $\mu\text{L}$ ; 进样器温度为5 °C, 梯度洗脱。

#### 1.4.2 质谱条件

离子源为电喷雾离子源, 离子化模式为正离子模式, 喷雾器电压为5500 V, 离子源温度550 °C, 多反应监测(Multiple Response Monitoring, MRM)模式; 用于定量分析曲美他嗪和曲美他嗪d8的质荷比分别为 $m/z$  267.0、 $m/z$  275.1。

#### 1.4.3 血浆样品处理

取混合样本(50.00  $\mu\text{L}$ )与内标工作溶液(50.00  $\mu\text{L}$ )置2 mL的96孔板, 使用移液枪或自动化液体处理装置在每个样品中加入400  $\mu\text{L}$ 的蛋白沉淀剂, 用硅胶垫密封96孔板, 涡旋混匀约5 min, 在至少 $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的转速下离心约5 min, 转移上清液100  $\mu\text{L}$ 置另一干净的96孔板, 向每个样品中加入200  $\mu\text{L}$ 的复溶液, 之后用硅胶垫密封96孔板, 涡旋混匀约1 min, 进样分析。

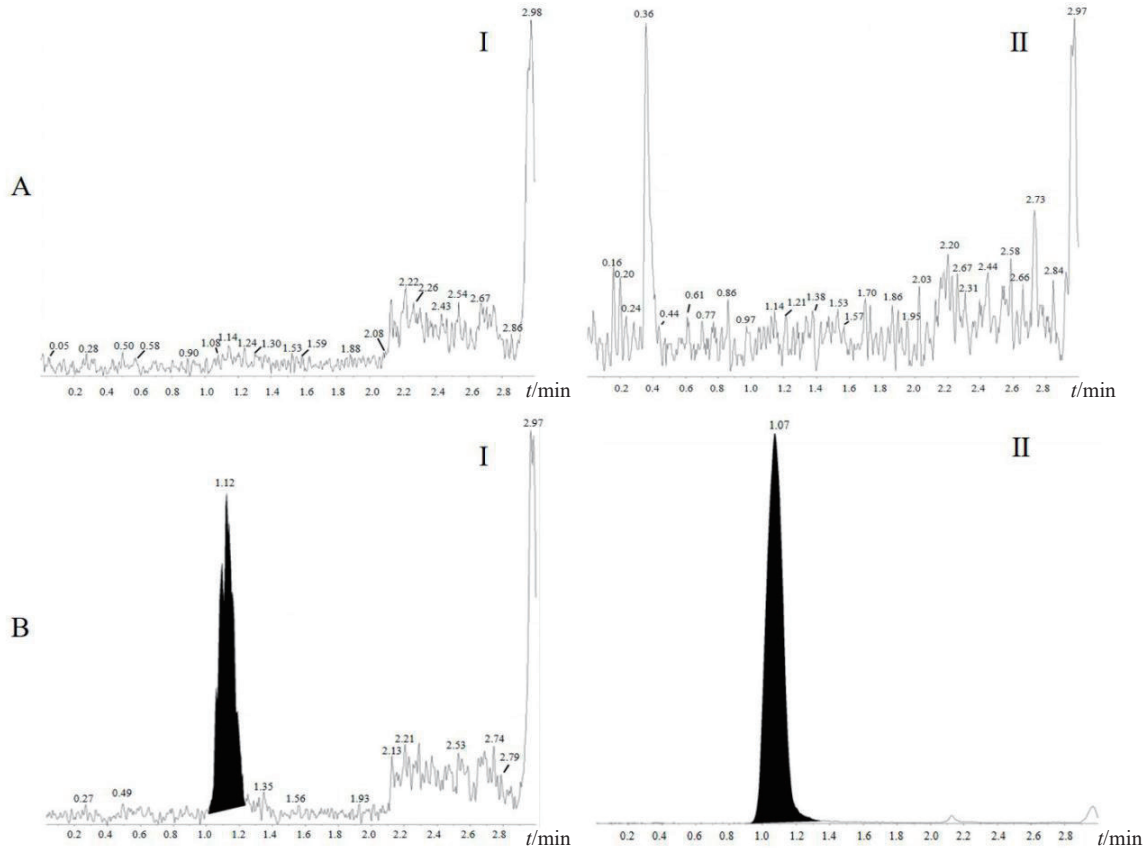
### 1.5 方法学考察与评价

#### 1.5.1 专属性

通过测试6个不同来源(批次)的不添加待测物和内标物的空白基质样本考察专属性。空白基质

中内源性物质对目标分析物及其内标物的测定无干扰，且分析物与内标之间相互无干扰，说明专属性

良好。色谱图见图1。



A. 空白血浆样品; B. 定量下限样品。

图1 健康人血浆中曲美他嗪( )与曲美他嗪-d8( )的色谱图

1.5.2 精密度与回收率

配制5个不同质量浓度的质控样品，包括最低质控浓度：0.20 ng · mL<sup>-1</sup>，低质控浓度：0.60 ng · mL<sup>-1</sup>，低/中质控浓度：7.50 ng · mL<sup>-1</sup>，中

质控浓度：80.00 ng · mL<sup>-1</sup>和高质控浓度：160.00 ng · mL<sup>-1</sup>。按“血浆样品处理”项下操作后，根据质控样品测定结果计算本方法的精密度与回收率，见表1。

表1 曲美他嗪在人血浆中的精密度和回收率

浓度 / (ng · mL <sup>-1</sup> )	日内精密度		日间精密度		相对回收率 /%
	浓度 / (ng · mL <sup>-1</sup> )	RSD/%	浓度 / (ng · mL <sup>-1</sup> )	RSD/%	
0.2	0.198 ± 0.00833	4.2	0.188 ± 0.0124	6.6	-
0.6	0.58 ± 0.0116	2.0	0.589 ± 0.0593	10.1	82.1
7.5	7.33 ± 0.157	2.1	7.38 ± 0.147	2.0	-
80.0	77.8 ± 1.44	1.9	78.5 ± 1.25	1.6	84.5
160.0	154 ± 5.24	3.4	155 ± 3.64	2.3	91.8

注：“-”表示此浓度未分析相对回收率。

### 1.5.3 标准曲线与定量下限

使用空白人血浆新鲜配制成8个质量浓度水平的标准曲线样本, 样本浓度分别为0.20、0.50、1.50、5.00、15.0、50.0、180和200  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。根据“血浆样品处理”项下操作, 对于理论浓度与相应值(待测物与内标峰面积比值)进行线性回归, 采用线性最小二乘法回归对标准曲线所有的点进行拟合, 权重因子为 $1/x^2$ , 线性范围为0.2  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ~200  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。最低定量下限(Lower Limit of Quantification, LLOQ) 0.2  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 定量上限(Upper Limit of Quantification, ULOQ) 200  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

### 1.5.4 基质效应

取至少6个不同批次或来源的基质, 每个个体基质的平均准确度均符合接受标准。内标归一化基质效应是用分析物基质效应因子除以内标的基质效应因子。本试验的内标归一化基质效应的精密度评价结果符合接受标准, 所得数值均 $\leq 15.0\%$ 。基质效应不影响曲美他嗪的分析测定。

### 1.5.5 稳定性

考察了待测物储备液、工作液的短期和长期稳定性, 5次循环冻融稳定性, 样品离心分离前基质中待测物稳定性(室温、湿冰, 2 h), 生物样本前处理过程中的稳定性(室温, 24 h), 制备后样品的稳定性(2~8  $^{\circ}\text{C}$ , 139 h), 生物基质中

待测物的长期稳定性(-10~-30  $^{\circ}\text{C}$ /-60~-80  $^{\circ}\text{C}$ , 89 d), 误差在15%以内, 表明血浆样本在上述条件下均具有良好的稳定性。

### 1.6 统计学处理

采用Win Nonlin 6.4或以上版本和SAS 9.3版本软件进行药代动力学参数计算和统计分析, 并对盐酸曲美他嗪受试制剂和参比制剂进行生物等效性评价。使用非房室模型方法, 根据实际采血时间, 进行药代动力学参数的计算。对主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 经自然对数转换后, 进行交叉试验设计的方差分析(Analysis of Variance, ANOVA)、双向单侧 $t$ 检验并计算90%置信区间。采用卡方检验对不同制剂的不良反应发生率进行统计分析。等效标准为上述主要药代动力学参数的几何均值比值的90%置信区间均在80.00%~125.00%等效区间内。

## 2 结果

### 2.1 血药浓度-时间曲线

24例完成空腹试验的受试者以及24例完成餐后试验的受试者, 其血药浓度均在线性范围内。无论在空腹还是餐后口服受试制剂或参比制剂, 两种药物在体内的药代动力学过程均相似。盐酸曲美他嗪缓释片空腹和餐后给药的平均血药浓度-时间曲线, 见图2。

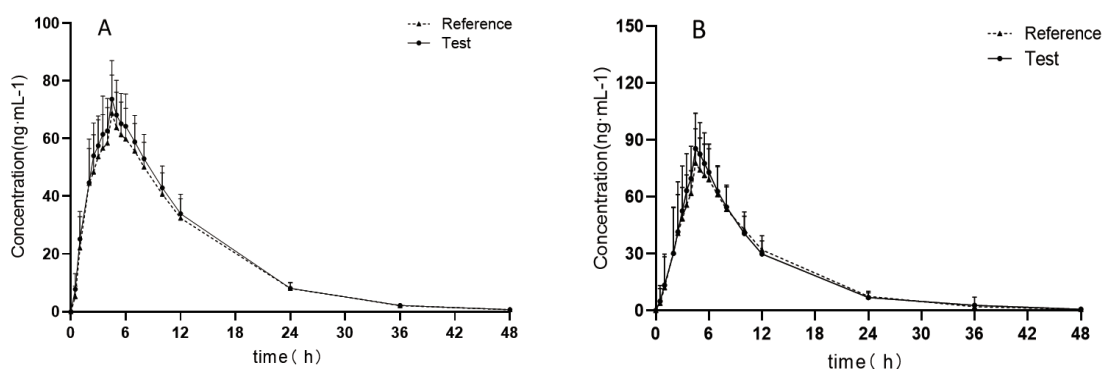


图2 空腹(A)、餐后(B)单次口服参比制剂R、受试制剂T后曲美他嗪平均血药浓度-时间曲线

### 2.2 药代动力学参数

使用非房室模型方法, 采用Win Nonlin<sup>®</sup> 6.4软件, 根据实际的采血时间点, 计算药代动力学参

数, 得出24例空腹组受试者和24例餐后组受试者单次服用受试制剂和参比制剂的主要药代动力学参数, 见表2。

表2 空腹和餐后单次口服盐酸曲美他嗪缓释片受试制剂和参比制剂后主要的药代动力学参数

参数	空腹状态		餐后状态	
	受试制剂 (n=24)	参比制剂 (n=24)	受试制剂 (n=24)	参比制剂 (n=24)
$C_{max} / (\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	74.43 ± 13.45	69.73 ± 12.86	90.40 ± 17.95	80.05 ± 16.67
${}^*T_{max} / \text{h}$	4.5 (3.5, 5.5)	4.5 (2.0, 6.0)	4.5 (2.5, 6.0)	4.5 (2.0, 6.0)
$t_{1/2} / \text{h}$	6.38 ± 0.42	6.47 ± 0.51	6.17 ± 1.00	6.32 ± 1.02
$AUC_{0-1} / (\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	867.88 ± 126.28	825.74 ± 140.29	825.27 ± 154.35	824.61 ± 147.04
$AUC_{0-\infty} / (\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	874.50 ± 127.86	832.57 ± 142.73	831.43 ± 156.99	831.34 ± 149.00

注： ${}^*T_{max}$  取值为中位数。

### 2.3 生物等效性评价

空腹给药条件下，24例受试者口服受试制剂（T）和参比制剂（R）35 mg后，血浆中盐酸曲美他嗪缓释片的 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后进行方差分析，结果表明， $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的90%置信区间分别为101.42%~112.71%、102.09%~109.01%和102.01%~108.98%，均落在80.00%~125.00%的范围内。餐后给药条件下，24例受试者口服受试制剂（T）和参比制剂（R）35 mg后，血浆中盐酸曲美他嗪缓释片的 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后进行方差分析，结果表明， $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的90%置信区间分别为105.91%~120.54%、98.35%~101.49%和98.25%~101.42%，均落在80.00%~125.00%的范围内。上述结果表明，两种制剂具有生物等效性。

### 2.4 安全性评价

受试制剂与参比制剂的不良事件发生率差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。空腹组24例受试者全部进入安全性评价分析集，共有6例受试者发生7例次不良事件，分别是血压升高（1例）、腹泻（1例）、腹痛（1例）、甘油三酯升高（1例）、尿葡萄糖阳性（1例）、中性粒细胞计数低和血白细胞低（1例），除一名受试者失访外，其他不良事件的受试者均痊愈或症状得到缓解，7例次不良事件经分析与研究药物可能无关。餐后组24例受试者全部进入安全性评价分析集，共有3例受试者发生3例次不良事件，分别是毛囊炎（1例）、心率升高（1例）、血压降低（1例），发生不良事件的受试者

均痊愈或症状得到缓解，3例次不良事件经分析可能与试验药物无关。入组给药后的受试者未发生因不良事件退出试验。

### 3 讨论

研究结果显示，无论空腹试验还是餐后试验，盐酸曲美他嗪缓释片受试制剂与参比制剂主要药代动力学参数的几何均值比的90%置信区间均落在80%~125%等效区间内，符合生物等效性评价。

受试制剂与参比制剂在空腹或餐后状态下在人体的吸收速度与吸收程度基本一致，药代动力学特征显示不受饮食的影响，与文献<sup>[8]</sup>报道一致。

安全性数据表明，单次空腹和餐后服用两种制剂的安全性均良好，未发生导致退出试验的严重不良事件。综合以上数据可以表明两种制剂具有生物等效性，与其他国内外文献<sup>[9-15]</sup>报道一致。

### 参考文献：

- [1] 韩学伟. 盐酸曲美他嗪治疗冠心病稳定型心绞痛的临床疗效[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2021, 38(5): 592-593.
- [2] 徐静, 齐惠英. 益心酮片联合曲美他嗪治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(7): 1403-1407.
- [3] 任强. 艾司洛尔联合曲美他嗪对急性心肌梗死患者心功能的影响[J]. 中国实用医药, 2021, 16(20): 103-105.
- [4] 陈英, 李素军. 荣心丸联合曲美他嗪治疗急性病毒性心肌炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35

- (5): 918-922.
- [5] 汤敏娟, 邓敏常, 王爱兰. 美托洛尔联合曲美他嗪对冠心病心力衰竭患者生命体征及心功能的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(9): 9-10.
- [6] 尤国芬. 瑞舒伐他汀联合盐酸曲美他嗪治疗冠心病的疗效[J]. 中国实用医药, 2019, 14(17): 105-106.
- [7] 纪剑. 酒石酸美托洛尔片联合盐酸曲美他嗪片治疗冠心病合并心力衰竭的临床效果及对患者生活质量的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 32(14): 50-52.
- [8] Ozbay L, Unal D O, Erol D. Food Effect on Bioavailability of Modified-release Trimetazidine Tablets[J]. J Clin Pharmacol, 2012, 52(10): 1535-1539.
- [9] 朱珍真, 郎丽巍, 朱姗姗, 等. 盐酸曲美他嗪片在中国健康志愿者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(16): 2477-2481.
- [10] 邱相君, 杨丽莉, 石东恒, 等. 盐酸曲美他嗪片的人体生物等效性研究[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(10): 769-772.
- [11] 孙慧婧, 苏浩明, 杜明萃, 等. 盐酸曲美他嗪片在健康人体内的药代动力学研究及生物等效性评价[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(9): 1623-1627.
- [12] Liu WF, Li J, Ma CS, et al. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Domestic Trimetazidine Formulations[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2012, 40(12): 1041-1044.
- [13] 鲍实, 吕晓君, 吕振兴, 等. 采用计算机模拟技术结合Caco-2细胞模型与溶出度试验考察国产盐酸曲美他嗪片的生物等效性[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(5): 439-446.
- [14] 胡玉钦, 史宇翔, 张运好, 等. 盐酸曲美他嗪片人体药动学和生物等效性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(4): 479-481.
- [15] 张峻颖, 杨洁, 熊守军, 等. LC-MS/MS法研究盐酸曲美他嗪片的人体药动学及生物等效性[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(21): 2519-2523.

(收稿日期 2022年6月6日 编辑 王丹)