卡比多巴左旋多巴缓释片的研制及药效学评价

郭　辉[1,2]，寻明金[1,2]，冯　中[1,2*]，张贵民[1,2*]，崔庆艳[1,2]
（1. 鲁南制药集团股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 276000；
2. 山东新时代药业有限公司，山东省药物国际化工程实验室，山东临沂 273400）

摘要：采用微晶纤维素（MCC）、羟丙甲纤维素（HPMC）、羟丙纤维素（HPC）的组合替代原研制剂（息宁®）中的关键辅料乙酸乙烯酯与巴豆酸共聚物，研制了卡比多巴左旋多巴缓释片，并根据 0.1 mol/L 盐酸中卡比多巴和左旋多巴的释放数据，筛选了 MCC、HPMC 和 HPC 的用量。结果显示，MCC 用量 8%、HPMC 用量 1.6%和 HPC 用量 6%的自制缓释片与原研制剂中卡比多巴和左旋多巴的释放行为相似；并且本工艺稳定、批间差异小。采用 1- 甲基 -4- 苯基 -1,2,3,6- 四氢吡啶致帕金森病小鼠模型进行药效学评价。结果显示，与模型组相比，自制缓释片组小鼠游泳评分和悬挂评分以及多巴胺含量均显著增加，提示自制缓释片具有治疗帕金森病的潜在效果。

关键词：卡比多巴；左旋多巴；缓释片；体外释放；药效学
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)06-0862-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.014

Preparation and Pharmacodynamic Evaluation of Carbidopa Levodopa Sustained-release Tablets

GUO Hui[1,2], XUN Mingjin[1,2], FENG Zhong[1,2*], ZHANG Guimin[1,2*], CUI Qingyan[1,2]
(*1. National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276000;
2. International Pharmaceutical Engineering Lab. in Shandong Province, Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: The carbidopa levodopa sustained-release tablets were prepared, which contained a combination of microcrystalline cellulose (MCC), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) and hydroxypropyl cellulose (HPC) instead of the key excipient, poly (vinyl acetate-*co*-crotonic acid), in the original preparation (Sinemet®). The amounts of MCC, HPMC and HPC were optimized with the release data of carbidopa and levodopa from the sustained-release tablets in 0.1 mol/L hydrochloric acid. The results showed that the release behaviors of carbidopa and levodopa from the self-made sustained-release tablets with 8% of MCC, 1.6% of HPMC and 6% of HPC and the original preparation were similar. Moreover, this preparation process was robust and had low inter-batch variability. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson disease (PD) was established to evaluate the pharmacodynamics. The results showed that there were significant differences in scores of mice swimming and suspension tests, and dopamine level between the model group and the self-made sustained-release tablets, suggesting that the self-made tablets had a potential therapeutic effect for PD.

Key Words: carbidopa; levodopa; sustained-release tablet; *in vitro* release; pharmacodynamics

帕金森病（Parkinson disease，PD）是一种常见的神经系统变性疾病，主要病因是大脑中黑质 - 纹状体系统变性，引起多巴胺缺乏，从而导致锥体外系功能失调。据报道，中国约有 300 万 PD 患者，约占全球总数的 50%[1—2]。左旋多巴（levodopa，

收稿日期：2021-06-22
作者简介：郭　辉(1991—)，女，从事新药的研究与开发。
通信作者：冯　中(1983—)，男，正高级工程师，从事新药研究与开发。
E-mail：fengzhong22@163.com
张贵民(1969—)，男，研究员，从事药物研发及工程化研究。
E-mail：lunanzhangguimin@163.com

1）是治疗 PD 的常用药物[3—4]，但在国内存在购买困难的情况，主要原因在于上市的卡比多巴（carbidopa，**2**）和 **1** 复方缓释制剂仅有息宁®，还未有其他仿制药成功上市。在英国上市的原研制剂说明书中查到，原研制剂中使用了乙酸乙烯酯与巴豆酸共聚物［poly(vinyl acetate-*co*-crotonic acid)］作为辅料。此聚合物常用作干黏合剂，在药品研究中应用较少，在市场中货源较少。因此寻找合适的可替代辅料是制备仿制药的关键。

本研究使用微晶纤维素（MCC）、羟丙甲纤维素（HPMC）、羟丙纤维素（HPC）的组合物来替代乙酸乙烯酯与巴豆酸共聚物，制备了 **1** 和 **2** 缓释片，并以息宁® 为参比制剂，比较了二者的体外释放情况及在小鼠体内的药效学，以期获得较好的 PD 治疗效果，为临床生物等效性研究和仿制药的成功研制提供数据支持。

1 仪器与试药

ZRS-6S 型溶出仪（济南爱来宝仪器设备有限公司）；LC- 3000 型高效液相色谱仪（美国安捷伦科技有限公司）；GHL-50 型湿法混合制粒机和 SBH-50 型混合机（常州力马干燥科技有限公司）；KZL-150 型整粒机（江阴市胜灵机械制造有限公司）；HSZP 型旋转压片机（上海信健机械设备有限公司）。

参比制剂（默沙东制药有限公司，息宁®，规格 **2** 50 mg/**1** 200 mg，批号 TO32488，效期 2023-07-23）；**1** 原料药（含量 98.9 %，批号 1910306）和 **2** 原料药（含量 99.7%，批号 1904006）（山东新华制药股份有限公司）；**1** 对照品（南京森贝伽生物科技有限公司，含量 99.7%，批号 100170-202005）；**2** 对照品（上海极威生物科技有限公司，含量 99.6%，批号 101056-202009）；HPMC（K4M）和 MCC（型号 M102）（美国陶氏集团）；HPC（日本曹达株式会社，型号 L）；硬脂酸镁（荷兰彼得 · 格莱汶公司）；多巴胺 ELISA 检测试剂盒（上海科华生物工程股份有限公司，批号 20160808）。

雄性昆明种小鼠 24 只，体质量 20 ～ 30 g，由山东鲁抗医药股份有限公司质检中心实验动物室提供，动物合格证编号 SCXK（鲁）20190001。

2 方法与结果

2.1 1 和 2 缓释片（1 000 片批量）的制备

分别称量 **1** 原料药 200 g、**2** 原料药 50 g、HPMC K4M 5 g，过筛（850 μm）后置聚乙烯（PE）袋中。称取 HPC L 19 g，搅拌下加至纯化水 185 g 中，制成黏合剂。

将 PE 袋中的原辅料转至流化床中，预热后开始喷浆制粒。喷浆结束后经流化床干燥至水分≤ 2.0%。干燥结束后使用 0.8 mm 的筛网整粒。

将整粒后的颗粒置混合机中，在频率 50 Hz 条件下混合时间 5 min，再加入 MCC 23 g 和硬脂酸镁 3.5 g，在相同频率下继续混合 5 min。混合结束后将终混粉末进行压片，压片深度 9.8 mm，主压 3.5 mm，制备 **1** 和 **2** 缓释片（含 **2** 50 mg 和 **1** 200 mg），片重 302 mg，硬度范围 50 ～ 90 N。

2.2 药物含量测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱 HyperClone BDS C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A（0.24 g/L 十二烷基磺酸钠水溶液）：B（12.7 g/L 磷酸二氢钠水溶液）：水 = 0.13 ：95 ：4.87；流速 1.0 ml/min；柱温 25 ℃；检测波长 242 nm；进样量 10 μl。

2.2.2 溶液的配制

0.1 mol/L 盐酸：取浓盐酸 119 ml，加入纯化水 1 400 ml，混匀，经氦气脱气 30 min，即得。

精密称取 **1** 对照品 20.5 mg 置 100 ml 量瓶中，加 0.1 mol/L 盐酸溶解并定容，即得 **1** 对照品溶液。

精密称取 **2** 对照品 15.0 mg 置 100 ml 量瓶中，加 0.1 mol/L 盐酸溶解并定容，即得 **2** 对照品溶液。

取本品 20 片，精密称定，研细，精密称取细粉适量（约含 **2** 50 mg、**1** 200 mg），转移至 100 ml 量瓶中，加 0.1 mol/L 盐酸 80 ml，超声 15 min，冷却至室温，再加 0.1 mol/L 盐酸定容，即得供试品溶液。

2.2.3 释放度试验方法[5]

取本品和参比制剂各 6 片，使用 FDA 释放度方法数据库中的建议方法［美国药典（USP）装置

Ⅱ（桨法）]，以 0.1 mol/L 盐酸为释放介质，体积 900 ml，转速 50 r/min，依法操作，于 30、60、150、240 和 360 min 时分别取样 10 ml（自动补液），经 0.45 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液按“**2.2.1**”项下色谱条件测定。

2.2.4　方法学验证

2.2.4.1　标准曲线的制备

在“**2.2.1**”项下色谱条件下，空白辅料对 **1** 和 **2** 的测定基本无干扰。**2** 的质量浓度在 15 ～ 120 μg/ml 范围内与峰面积 *A* 线性关系良好，回归方程为 *A*=8.358 4*c*+0.532 9，*r*=0.999 9；**1** 的质量浓度在 10.25 ～ 164 μg/ml 范围内与峰面积 *A* 线性关系良好，回归方程为 *A*=7.062 1*c* - 0.046 5，*r*=0.999 9。

2.2.4.2　精密度试验

分别取低、中、高浓度（15、60 和 120 μg/ml）的 **2** 对照品溶液进行测定，计算得日内 RSD 分别为 1.12%、1.01%和 1.15%（*n*=3），日间 RSD 分别为 1.20%、0.98%、1.20%（*n*=3）。分别取低、中、高浓度（10.25、82 和 164 μg/ml）的 **1** 对照品溶液进行测定，计算得日内 RSD 分别为 1.15%、1.08%和 1.23%（*n*=3），日间 RSD 分别为 1.05%、0.95%、1.20%（*n*=3）。可见，**1** 和 **2** 的日内和日间精密度良好。

2.2.4.3　稳定性试验

分别将 **2** 对照品溶液及 **1** 对照品溶液在室温放置 48 h，各份样品均按“**2.2.1**”项下色谱条件进行 HPLC 检测，并计算药物含量。结果表明，**2** 的含量变化为 1.30%，**1** 的含量变化为 0.98%，表明 **1** 和 **2** 在室温下 48 h 内稳定。

2.2.4.4　滤膜吸附性试验

将 **1** 和 **2** 缓释片的释放液分成 2 份，其中 1 份离心（1 341.6×*g*）10 min 取上层清液，另一份过滤后弃去不同体积（1、3、5 和 7 ml）初滤液后取续滤液，均按“**2.2.1**”项下色谱条件进行 HPLC 检测。将续滤液样品测得的峰面积分别与离心后样品测得的峰面积相比，考察滤膜吸附性，具体结果见表 1。可见滤膜对 2 种药物都有一定吸附，因此使用时宜弃去 3 ml，取续滤液检测。

表 1　**滤膜吸附性试验结果** /%（$\bar{x}\pm s$，*n*=3）

Tab.1　Results of Membrane Adsorption Test /%（$\bar{x}\pm s$, *n*=3）

药物	弃 1 ml 后续滤液	弃 3 ml 后续滤液	弃 5 ml 后续滤液	弃 7 ml 后续滤液
2	95.41±0.35	99.49±0.28	99.72±0.31	99.76±0.30
1	96.12±0.29	99.18±0.40	99.81±0.34	99.80±0.24

2.3　单因素考察

2.3.1　MCC 用量的筛选

流化制得的颗粒还需要外加 MCC 及硬脂酸镁。MCC 具有较好的可压性，也有黏合剂的效果，但外加 MCC 的用量会影响自制缓释片的释放行为。因此本试验考察了占片重 5%、8%、16%的 MCC 对释药行为的影响。分别照“**2.1**”项下方法制备 MCC 用量不同的缓释片，并以参比制剂为对照，进行体外释放试验，结果见表 2。

根据 USP 35 规定，**1** 和 **2** 缓释片中 **2** 30 min 时应释放 8%～ 33%，60 min 时应释放 26%～ 51%，150 min 时应释放 62%～ 87%，240 min 时累积释放率应≥ 80%；**1** 则为 30 min 时 8%～ 33%，60 min 时 26%～ 51%，150 min 时 64%～ 89%，240 min 时≥ 80%。基于此，由表 2 可知，MCC 用量为 5%时，**2** 在 150 min 时释放过快；MCC 用量为 16%时，**2** 在 150 min 时又释放过慢。本试验中，当 MCC 用量为 8%时，**1** 和 **2** 在各时间点的累积释放率均符合要求。

2.3.2　HPMC 用量的筛选

HPMC 作为处方中的缓释材料，用量会直接影响制粒的效果。因此，本试验考察了占片重 1.2%、1.6%、2.0%的 HPMC 对释药行为的影响。分别照“**2.1**”项下方法制备 HMPC K4M 用量不同的缓释片，并以参比制剂为对照，进行体外释放试验，结果见表 3。

由表 3 可知，HPMC 用量为 1.2%时，**2** 在 60 min 时释放过快；HPMC 用量为 2.0%时，**2** 在 240 min 时释放过慢。本试验中，HPMC 用量为 1.6%时，**1** 和 **2** 在各时间点的累积释放率均符合要求。

2.3.3　HPC 用量的筛选

HPC 作为处方中的黏合剂，在湿法制粒过程中

的用量会直接影响制粒的效果。本试验考察了占片重 4%、6%、10%的 HPC 对释药行为的影响。分别照“**2.1**”项下方法制备 HPC L 用量不同的缓释片，并以参比制剂为对照，进行体外释放试验，结果见表 4。

由表 4 可知，HPC 用量为 4%时，**2** 在 150 min 时释放过快；HPC 量为 10%时，**1** 在 150 min 时释放过慢。本试验中，HPC 用量为 6%时，**1** 和 **2** 在各时间点的累积释放率均符合要求。

2.4 工艺放大试验

根据上述单因素考察结果确定，**1** 和 **2** 缓释片的处方工艺为：MCC 用量为 8%，HPMC 用量为 1.6%，HPC 用量为 6%。根据确定的工艺，连续制备 3 批（210101、210102、210103），批量为 2 000 片，分别测定体外释放度，结果见图 1。

由图 1 可见，自制缓释片工艺重现性好，批间差异小，适合大规模生产。

2.5 自制样品和参比制剂释药行为的比较[6—7]

采用相似因子（f_2）法考察自制的 **1** 和 **2** 缓释片（批号 210101）与参比制剂释药行为的相似程度。2 种制剂的释放数据见表 5。

表 5 自制制剂与参比制剂体外释放数据对比（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Tab.5 Comparison of *in vitro* Release Data of the Self-made and Reference Preparations ($\bar{x}\pm s$, n=6)

取样时间/min	参比制剂		自制制剂	
	2	**1**	**2**	**1**
30	21.5±3.4	22.3±2.8	24.7±2.9	24.1±3.0
60	43.9±2.8	44.6±3.4	41.1±2.4	45.6±2.7
150	77.8±2.4	85.1±2.1	75.8±2.3	86.9±2.3
240	86.7±2.1	93.2±4.4	88.7±2.4	95.7±3.7
360	95.4±2.5	97.8±2.4	92.6±2.9	99.8±2.0
f_2	–	–	78	83

表 2 MCC 用量对缓释片中 1 和 2 释放行为的影响 /%（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Tab.2 Effect of MCC Amount on Release Behaviors of **1** and **2** from the Sustained-release Tablets /% ($\bar{x}\pm s$, n=6)

取样时间/min	**2**				**1**			
	5%	8%	16%	参比制剂	5%	8%	16%	参比制剂
30	20.1±2.3	16.1±3.1	14.5±2.5	21.5±4.6	19.2±2.5	17.9±2.3	15.4±2.1	22.3±3.7
60	39.8±3.3	33.3±2.8	27.7±2.2	43.9±2.5	41.2±3.7	35.2±3.1	30.1±3.6	44.6±2.3
150	88.2±4.1	78.1±3.6	62.8±3.1	77.8±2.3	86.4±4.4	79.4±3.3	72.6±2.7	85.1±2.8
240	93.5±2.2	87.2±2.4	81.3±2.3	86.7±3.8	97.0±2.6	94.5±2.6	91.1±2.1	93.2±3.2
360	95.1±4.5	92.4±2.1	90.0±3.3	95.4±4.0	101.1±3.3	99.8±3.1	98.1±3.3	97.8±4.3

表 3 HPMC 用量对缓释片中 1 和 2 释放行为的影响 /%（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Tab.3 Effect of HPMC Amount on Release Behaviors of **1** and **2** from the Sustained-release Tablets /% ($\bar{x}\pm s$, n=6)

取样时间/min	**2**				**1**			
	1.2%	1.6%	2.0%	参比制剂	1.2%	1.6%	2.0%	参比制剂
30	32.5±4.3	18.5±1.6	12.1±2.6	21.5±2.8	31.5±4.3	25.8±2.4	12.1±3.3	22.3±2.3
60	52.6±1.8	35.4±1.9	26.8±1.8	43.9±3.3	48.9±2.3	43.4±2.6	32.8±2.3	44.6±3.7
150	86.4±2.1	76.5±3.3	64.5±3.4	77.8±3.6	84.7±2.3	80.0±3.8	74.8±3.9	85.1±3.3
240	93.5±2.3	89.4±3.8	78.8±2.9	86.7±2.7	95.8±2.8	91.8±3.5	88.5±3.3	93.2±3.1
360	95.1±2.9	93.4±3.4	82.4±2.8	95.4±3.1	100.8±3.3	99.1±3.3	98.0 ±3.1	97.8±3.5

表 4 HPC 用量对缓释片中 1 和 2 释放行为的影响 /%（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Tab.4 Effect of HPC Amount on Release Behaviors of **1** and **2** from the Sustained-release Tablets /% ($\bar{x}\pm s$, n=6)

取样时间/min	**2**				**1**			
	4%	6%	10%	参比制剂	4%	6%	10%	参比制剂
30	28.9±2.3	24.7±2.9	19.9±2.4	21.5±3.1	28.5±2.9	24.1±2.6	18.4±2.6	22.3±2.3
60	48.7±3.9	41.1±3.2	35.4±2.7	43.9±2.9	44.8±3.0	39.4±3.0	32.1±2.4	44.6±1.9
150	87.5±2.5	75.8±3.4	70.1±3.4	77.8±2.4	83.5±2.7	79.4±2.8	63.1±2.9	85.1±2.8
240	94.5±2.4	88.7±3.9	86.1±4.1	86.7±3.9	96.4±2.9	92.4±2.9	80.1±3.4	93.2±3.1
360	95.1±3.2	92.6±2.6	90.4±2.9	95.4±4.1	99.8±2.7	99.0 ±2.4	91.5±2.8	97.8±3.9

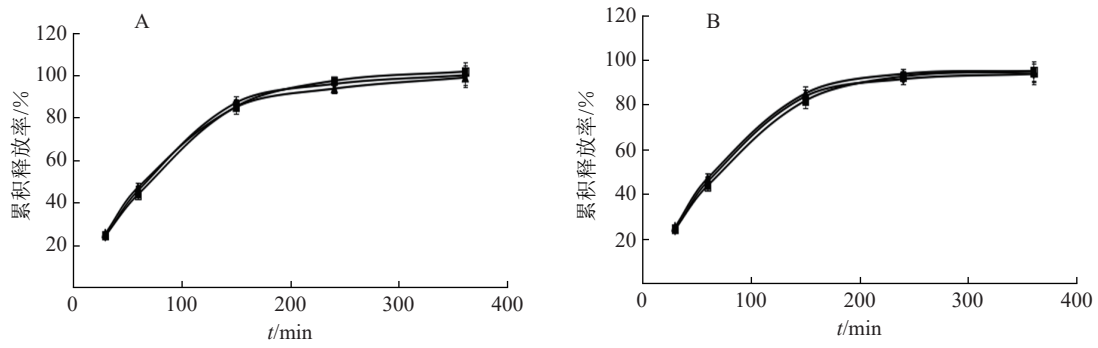


图 1　3 批自制缓释片中 1（A）和 2（B）的释放曲线（*n*=6）

Fig.1　*In vitro* Release Curves of **1**（A）and **2**（B）from Three Batches of Self-made Sustained-release Tablets（*n*=6）

结果表明，自制缓释片与参比制剂中 **1** 和 **2** 释放曲线间的 f_2 值为 83 和 78，均大于 50，说明 2 种制剂的体外释放行为相似。

2.6　药效学研究[8—10]

2.6.1　造模和给药方案

将小鼠正常饲养 1 周后，随机分为 4 组，每组 12 只，分别为空白组、模型组、自制缓释片组、参比制剂组。给药组根据参比制剂信息确定人体应用的中剂量，并根据等效剂量换算为小鼠的给药剂量，结果确定本试验的给药剂量为 75 mg/kg（即 **2** 15 mg/kg、**1** 60 mg/kg）；空白组和模型组则给予等量生理盐水。各组每日给药 1 次，连续 30 d 给药。其中，给药 d8 时模型组和各给药组分别腹腔注射 1- 甲基 -4- 苯基 -1,2,3,6- 四氢吡啶（MPTP），剂量为 30 mg /kg，每日 1 次，连续 3 d 注射，以制备 PD 模型小鼠。

2.6.2　游泳试验

在 d30 时取各组小鼠进行游泳试验，即将各组小鼠置水箱中，观察其在水箱中 10 min 内的游泳情况，同时记录小鼠的游泳得分。评分标准见表 6。

表 6　小鼠游泳试验评分标准

Tab.6　Scoring Criterion of Mice Swimming Test

得分	评分细则
10	小鼠偶尔用后肢游动并在处于漂浮状态
15	小鼠偶尔游泳
20	小鼠至少一半时间处于漂浮
25	小鼠大部分时间游泳偶尔漂浮
30	10 min以内连续不断游泳

2.6.3　悬挂试验

d30 时分别取各组小鼠悬挂在一水平电线上，观察小鼠悬挂时间，并记录得分。评分标准见表 7。

表 7　小鼠悬挂试验评分标准

Tab.7　Scoring Criterion of Mice Suspension Test

得分	评分细则
1	小鼠两前爪均无法将电线抓住
2	小鼠用一前爪将电线抓住
3	小鼠用两前爪将电线抓住
4	小鼠躯体上举

2.6.4　小鼠脑纹状体多巴胺含量的测定

悬挂试验考察结束后，将小鼠处死，取出脑纹状体，用滤纸擦拭干净后，称重，置生理盐水中，用玻璃匀浆器进行匀浆，离心（1 341.6×*g*）10 min，取上清液，用试剂盒检测多巴胺含量。

2.6.5　统计学分析

小鼠游泳、悬挂试验得分值以及多巴胺含量测定结果见表 8。组间数据比较采用单因素方差分析，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

游泳试验中，模型组评价得分为 14.67，与正常组相比得分显著降低，说明造模成功。自制缓释片组的游泳得分为 23.13，与模型组相比，得分显著提高，说明其可显著提高 PD 模型小鼠游泳时间。参比制剂组游泳得分为 21.48，与模型组相比，得分有所提高，但二者没有显著性差异（$P>0.05$）。

悬挂试验中，模型组得分为 2.15，与正常组相比得分显著降低，说明造模成功。自制缓释片组的

表 8 游泳、悬挂试验得分值及多巴胺含量
($\bar{x}\pm s$，n=12)

Tab.8 Scores for Swimming and Suspension Tests and Dopamine Contents ($\bar{x}\pm s$, n=12)

分组	游泳试验得分值	悬挂试验得分值	多巴胺含量/ng·ml^{-1}
正常组	26.11±2.58	3.50±0.51	142.05±13.16
模型组	14.67±4.08[2)]	2.15±0.63[2)]	120.50±23.94[1)]
自制缓释片组	23.13±6.06[3)]	3.63±0.62[4)]	152.31±12.21[4)]
参比制剂组	21.48±5.24	2.92±0.41[3)]	147.14±13.43[3)]

注：与正常组相比，[1)] P<0.05，[2)] P<0.01；与模型组相比，[3)] P<0.05，[4)] P<0.01

悬挂得分为 3.63，与模型组相比，得分显著提高，说明其可显著提高 PD 模型小鼠悬挂时间。参比制剂组悬挂得分为 2.92，与模型组相比，得分也显著提高。

自制缓释片组的多巴胺含量为 152.31 ng/ml，相较于模型组的 120.50 ng/ml 有显著提高。参比制剂组的多巴胺含量为 147.14 ng/ml，与模型组相比也显著提高。结果表明，2 种制剂均可显著提高 MPTP 致 PD 模型小鼠纹状体多巴胺的分泌。

3 讨论

随着 PD 患者人数的增多，开发具有 PD 治疗效果的仿制药迫在眉睫。本研究使用 MCC、HPMC、HPC 的组合替代参比制剂的关键辅料，通过体外释放试验证明自制缓释片与参比制剂中的 2 种药物在 0.1 mol/L 盐酸中的释放行为相似，为临床生物等效性研究提供了数据支持。

MPTP 是一种神经毒素，能破坏黑质中产生多巴胺的神经细胞，从而导致类似 PD 的症状。**1** 和 **2** 缓释片治疗 PD 的作用机制为药物通过血脑屏障，经多巴脱羧酶转变为多巴胺发挥治疗作用。本试验表明，自制缓释片组小鼠的多巴胺含量明显高于模型组，且游泳和悬挂得分也均显著提高，说明自制缓释片具有治疗 PD 的潜力，为仿制药的成功研制提供了数据支持。

参考文献：

[1] 王传跃, 何书麟, 李黄强. 一种卡左双多巴缓释片剂及其制备方法: 中国, 103191094 A [P]. 2013-07-10.

[2] 石 娟, 张 庭. 一种含有左旋多巴和卡比多巴的缓释胶囊及其制备方法: 中国, 105362252 A [P]. 2016-03-02.

[3] 刘宏飞, 丁 慧, 曹 进, 等. 左旋多巴/卡比多巴复方缓释混悬剂及其制备方法: 中国, 103622942 A [P]. 2014-03-12.

[4] 王玉姝. 卡比多巴/左旋多巴/叶酸类化合物的药物组合物及其用途: 中国, 103127116 [P]. 2013-06-05.

[5] 冯 中, 寻明金, 张贵民, 等. 瑞舒伐他汀钙片的研制及其体内外评价[J]. 中国工业杂志, 2019, **50**(7): 40-45.

[6] 杨 洋, 陈俊杰, 罗 瑜. 盐酸帕罗西汀对帕金森病合并焦虑抑郁的疗效观察[J]. 中国临床医生杂志, 2021, **49**(9): 1073-1076.

[7] 张博枰, 周芝兰, 徐一诺, 等. 隔日禁食对MPTP诱导帕金森病小鼠的保护作用研究[J]. 营养学报, 2021, **43**(4): 370-376.

[8] 康培元, 熊华联, 向锦艳, 等. 司来吉兰联合左旋多巴治疗对帕金森病患者临床疗效、平衡能力和生活质量的影响[J]. 吉林医学, 2021, **42**(8): 1932-1934.

[9] 王媚瑕, 张 芩, 徐勤荣. 普拉克索联合恩他卡朋对帕金森病患者血清同型半胱氨酸、尿酸水平及神经功能的影响[J]. 药学服务与研究, 2021, **21**(4): 262-265.

[10] 温 瑶, 孙 妮, 宋景涛, 等. 恩他卡朋联合左旋多巴治疗帕金森病患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, **33**(14): 1-3.