

复方左旋多巴微囊漂浮片多剂量给药后在Beagle犬体内的生物等效性研究[△]

陈雪珊^{1*},滕亮²,贺鑫韬³,马桂芝^{4#}(1.新疆医科大学科学技术处,乌鲁木齐 830011;2.新疆医科大学第一附属医院药学部,乌鲁木齐 830011;3.新疆维吾尔自治区巴音郭楞蒙古自治州人民医院药学部,新疆库尔勒 841000;4.新疆医科大学药学院,乌鲁木齐 830054)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)16-2203-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.16.13

摘要 目的:研究左旋多巴微囊漂浮片多剂量给药后在Beagle犬体内的生物等效性。方法:取犬6只,平均分为左旋多巴微囊漂浮片组和复方左旋多巴制剂组(多巴丝肼片,参比制剂),每次ig 200 mg(以左旋多巴计),每8 h给药1次,连续给药4 d,进行双周期交叉实验。以高效液相色谱法测定犬体内左旋多巴的血药浓度,计算药动学参数,评价生物等效性和左旋多巴稳态时的血药浓度波动情况。结果:左旋多巴微囊漂浮片和参比制剂在犬体内的 c_{max} 分别为(4.23±0.75)、(8.47±1.18) μg/ml, $AUC_{0-∞}$ 分别为(12.18±1.16)、(13.81±2.12) μg·h/ml, t_{max} 分别为(1.83±0.26)、(0.67±0.13) h;微囊漂浮片 $AUC_{0-∞}$ 与参比制剂 $AUC_{0-∞}$ 的几何均值比的90%置信区间为80.61%~97.90%, c_{max} 几何均值比的90%置信区间为42.75%~57.63%;二者的 t_{max} 差异有统计学意义。二者血药浓度的波动度分别为(283.914±43.217)%、(506.489±78.965)%,波动系数分别为(177.463±7.873)%、(187.405±1.650)%,微囊漂浮片的波动度明显小于参比制剂。结论:左旋多巴微囊漂浮片具有良好的缓释特性;多剂量给药后与参比制剂吸收程度生物等效,且血药浓度的波动程度较小。

关键词 左旋多巴;微囊;漂浮片;复方左旋多巴制剂;高效液相色谱法;生物等效性;波动程度

Study on Bioequivalence of Levodopa Micro-capsule Floating Tablets in Beagle Dogs after Multi-dose Administration

CHEN Xueshan¹, TENG Liang², HE Xintao³, MA Guizhi⁴(1.Dept. of Science and Technology, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 3.Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Bayinguoleng Mongolia Autonomous Prefecture in Xinjian Uygur Autonomous Region, Xinjiang Korla 841000, China; 4.College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the bioequivalence of Levodopa micro-capsule floating tablets in Beagle dogs after multi-dose administration. METHODS: 6 dogs were collected and divided into Levodopa micro-capsule floating tablets group and Compound levodopa preparation group (Benserazide tablet, reference preparation). They were given levodopa 200 mg intragastrically, every 8 h, for consecutive 4 day. In two-period crossover test, HPLC method was established to determine the concentration of levodopa in dog. The pharmacokinetic parameter, bioequivalence and plasma concentration fluctuation of steady state were calculated. RESULTS: The main pharmacokinetic parameters of Levodopa micro-capsule floating tablets and reference preparation were as that c_{max} were (4.23±0.75) and (8.47±1.18) μg/ml; $AUC_{0-∞}$ were (12.18±1.16) and (13.81±2.12) μg·h/ml; t_{max} were (1.83±0.26) and (0.67±0.13) h, respectively. 90% confidence intervals for the geometric mean ratio of $AUC_{0-∞}$ for test and reference preparation were 80.61%-97.90%, and that for c_{max} were 42.75%-57.63%, respectively. There was statistical significance in t_{max} between test and reference preparation. Degree of fluctuation of test and reference preparation at steady state were (283.914±43.217)% and (506.489±78.965)%, and fluctuation coefficient were (177.463±7.873)% and (187.405±1.650)%, respectively. The degree of fluctuation of test preparation was significantly less than that of reference preparation. CONCLUSIONS: Levodopa micro-capsule floating tablets show good sustained-release property, and are bioequivalent with reference preparation in absorption after multiple dose administration. It also has lesser fluctuation of blood concentration.

KEYWORDS Levodopa; Micro-capsule; Floating tablets; Compound levodopa preparation; HPLC; Bioequivalence; Fluctuation degree

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称为“震颤麻痹”,是

一种中枢神经系统锥体外系功能障碍的慢性进行性疾病^[1]。我国65岁以上人群中PD患病率为1.7%,患病率与世界发达国家相近^[2]。随着大脑多巴胺水平持续减少,运动症状也随之恶化,最终使PD患者病死率提高了2倍,并且大大缩短了PD患者的预期寿命^[3]。在PD治疗药物中,多巴丝肼片(以左旋多巴、苄丝肼为主药)是最有效的药物之一^[4-5],但是该药在临床

△基金项目:乌鲁木齐市科学技术计划项目(No.G121320003)

*助理研究员。研究方向:新药研发。电话:0991-4362225。E-mail:chenxueshan2010@sina.com

#通信作者:副教授,硕士生导师。研究方向:新药研发。电话:0991-4362471。E-mail:maguizhi000@126.com

使用过程中存在给药频次过多等缺点。针对该制剂的缺点,本课题组前期已经完成了复方左旋多巴微囊漂浮片(以左旋多巴、苄丝肼为主药)的实验室工艺参数优选^[6-8]。本文主要是在前期研究的基础上,建立测定 Beagle 犬血浆中左旋多巴药物浓度的高效液相色谱(HPLC)法,采用多剂量给药双周期交叉实验设计考察左旋多巴微囊漂浮片与多巴丝肼片在 Beagle 犬体内的药动学特征,计算主要药动学参数,按《药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则》中生物等效性判定方法对其生物等效性进行评价,并对多剂量给药稳态时血药浓度波动进行评价^[9],为该产品的后续研发奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

LC-20A 型 HPLC 仪(日本岛津公司);BS110S 型分析天平(北京赛多利斯天平有限公司);LG10-2.4A 型高速离心机(北京医用离心机厂)。

1.2 药品与试剂

左旋多巴对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100170-201003,供 HPLC 法含量测定用);左旋多巴微囊漂浮片(新疆医科大学药学院自制,批号:20130515,规格:每片 100 mg);多巴丝肼片(上海罗氏制药有限公司,批号:SH1324,规格:每片 200 mg);多潘立酮片(华东医药西安博华制药有限公司,批号:1204019,规格:每片 10 mg);高氯酸(上海桃浦化工厂,批号:950420);盐酸(新疆烧碱厂,批号:02041950);磷酸(天津市致远化学试剂有限公司,批号:20110418);甲醇为色谱级。

1.3 动物

健康 Beagle 犬 6 只,♂,体质量(12.0 ± 1.0) kg,由新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院实验动物科学研究部饲养,实验动物使用许可证号:SYXK(新)2010-0001。医院医学伦理委员会审批号:IACUC-20120523004。

2 方法与结果

2.1 血浆中左旋多巴分析方法的建立^[10]

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Agilent ODS-1C₁₈(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:水相(A,含乙二胺四乙酸 0.08 mmol/L、磷酸二氢钾 70 mmol/L、庚烷磺酸钠 2.08 mmol/L)-甲醇(B),梯度洗脱(0.01~2 min 98%A,2~15 min 98%A→82%A,15~25 min 82%A,25~35 min 82%A→98%A,35~40 min 98%A),流速:0.5 ml/min;柱温:30 ℃;进样量:20 μl;检测波长:220 nm。

2.1.2 标准溶液的制备 精密称取左旋多巴对照品 0.005 g,置于 25 ml 量瓶中,用稀盐酸(9→1 000 ml)溶解并稀释至刻度,摇匀,制成 200 μg/ml 的左旋多巴贮备液。取贮备液依次倍量稀释成质量浓度分别为 200、150、100、50、25、12.5、6.25、3.12、1.56、0.78 μg/ml 的系列标准溶液。

2.1.3 血浆样品预处理 取犬全血 2 ml,8 ℃ 下 4 200 r/min(离心半径 16.33 cm)离心 10 min,取上层血浆置于离心管中,加入等量 6% 高氯酸溶液,涡旋振摇 2 min,沉淀蛋白,10 000 r/min(离心半径 9.32 cm)离心 15 min,将上清液经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后取 20 μl 进样分析。

2.1.4 方法专属性考察 取空白血浆、左旋多巴标准溶液、空白血浆+左旋多巴对照品、左旋多巴微囊漂浮片给药后 1 h 的血浆样品,按“2.1.3”项下方法预处理后进样测定,记录色谱

图。结果表明,左旋多巴保留时间约为 13.6 min,内源性物质、代谢产物与左旋多巴色谱峰基线分离,对左旋多巴的测定无干扰。色谱图见图 1。

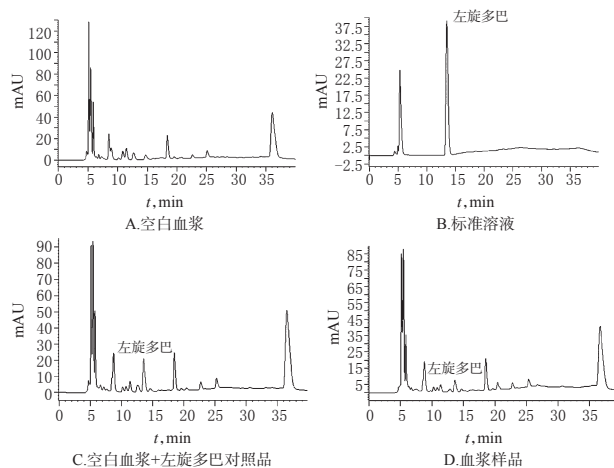


图 1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatogram

2.1.5 线性关系考察 分别取空白血浆 500 μl 10 份,精密加入左旋多巴系列标准溶液,制成含左旋多巴 20、15、10、5、2.5、1.25、0.62、0.31、0.156、0.078 μg/ml 的质控样品,按“2.1.3”项下方法预处理后进样测定,记录色谱图。以峰面积(A)对左旋多巴质量浓度(c)进行线性回归,得回归方程为 $A = 36\ 728.46c + 20.78$ ($r = 0.999\ 9$)。结果表明,左旋多巴检测质量浓度的线性范围为 0.078~20 μg/ml,定量下限为 0.078 μg/ml。

2.1.6 精密度试验 取空白血浆 500 μl,按“2.1.5”项下方法制成含左旋多巴低、中、高 3 个质量浓度(0.156、2.5、15 μg/ml)的质控样品,每个浓度进行 5 个样本分析,连续测定 5 d,考察日内、日间精密度。结果,低、中、高质量浓度血浆样品的日内 RSD 分别为 6.3%、2.7%、2.1%,日间 RSD 分别为 8.3%、2.9%、2.4% ($n = 5$)。

2.1.7 稳定性试验 取空白血浆 500 μl,按“2.1.5”项下方法制成含左旋多巴低、中、高 3 个质量浓度(0.156、2.5、15 μg/ml)的质控样品,每个浓度进行 5 样本分析。分别考察处理后的血浆样品于室温放置 24 h、血浆样品在 -80 ℃ 冰箱中长期冷冻贮藏(28 d)及反复冻-融 3 次的稳定性。结果,低、中、高质量浓度血浆样品室温下的 RSD 分别为 6.0%、0.5%、2.1%,长期冷冻下的 RSD 分别为 4.2%、1.4%、3.4%,反复冻-融下的 RSD 分别为 6.9%、3.9%、1.8% ($n = 5$)。

2.1.8 提取回收率试验 取空白血浆 500 μl,按“2.1.5”项下方法制成含左旋多巴低、中、高 3 个质量浓度(0.156、2.5、15 μg/ml)的质控样品,按“2.1.3”项下方法预处理后进样测定,测得峰面积为 A_1 。取空白血浆,按“2.1.3”项下方法预处理后,加入相应质量浓度的左旋多巴制成对照样品,进样测定,测得峰面积为 A_2 。以 $A_1/A_2 \times 100\%$ 计算左旋多巴的提取回收率。结果,血浆中低、中、高质量浓度左旋多巴的提取回收率分别为 $(87.56 \pm 5.53)\%$ 、 $(87.56 \pm 3.33)\%$ 、 $(93.96 \pm 5.35)\%$ ($n = 5$)。

2.1.9 方法回收率试验 将“2.1.8”项下求得的 A_1 代入回归方程,计算所测得浓度和加入浓度的比值百分比即为方法回收率。结果,血浆中低、中、高质量浓度左旋多巴的方法回收率分别为 $(108.4 \pm 7.40)\%$ 、 $(95.1 \pm 2.57)\%$ 、 $(102.0 \pm 2.11)\%$

($n=5$)。

2.2 双周期交叉实验^[11-13]

2.2.1 实验方法 将6只Beagle犬随机分为2组,每组3只,禁食12 h(自由饮水)后分别ig左旋多巴微囊漂浮片(受试制剂)2片(每片含左旋多巴约100 mg)和多巴丝肼片(参比制剂)1片(每片含左旋多巴约200 mg),每8 h给药1次,连续给药4 d(共给药10次)。从第3天开始每次给药前采血,第4天清晨末次给药前及给药后各相应时间点(微囊漂浮片于给药前和给药后0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0、7.0、9.0 h,多巴丝肼片于给药前和给药后0.167、0.333、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、4.0、6.0、9.0 h)依次由前肢静脉分别采血2 ml(给药2 h后给水,4 h后进食)。所采血样置于肝素化试管中,离心,制备血浆,于-80 °C冰箱保存待测。间隔1周后,进行交叉实验。

2.2.2 血药浓度 受试制剂和参比制剂在各只犬体内的血药谷浓度见表1,在犬体内不同时间点的血药浓度见表2。

表1 受试制剂和参比制剂在各只犬体内的血药谷浓度($\bar{x} \pm s, n=6, \mu\text{g/ml}$)

Tab 1 Plasma trough concentration of test preparation and reference preparation in dogs($\bar{x} \pm s, n=6, \mu\text{g/ml}$)

受试犬序号	参比制剂	受试制剂
1	0.26±0.06	0.27±0.04
2	0.23±0.05	0.32±0.13
3	0.41±0.13	0.25±0.03
4	0.23±0.02	0.18±0.01
5	0.25±0.16	0.20±0.02
6	0.28±0.16	0.24±0.06

表2 受试制剂和参比制剂在犬体内不同时间点的血药浓度($\bar{x} \pm s, n=6, \mu\text{g/ml}$)

Tab 2 Plasma concentration of test preparation and reference preparation in dogs at different time points($\bar{x} \pm s, n=6, \mu\text{g/ml}$)

采血时间, h	参比制剂	采血时间, h	受试制剂
0.167	0.41±0.12	0.5	0.24±0.05
0.333	2.24±1.27	0.75	0.42±0.07
0.5	5.16±2.54	1.0	0.90±0.59
0.75	7.68±1.83	1.5	2.16±1.10
1.0	5.44±1.58	2.0	4.01±0.81
1.5	3.06±1.24	3.0	2.78±0.22
2.0	1.78±0.48	4.0	1.52±0.22
4.0	0.99±0.33	5.0	0.81±0.28
6.0	0.57±0.21	7.0	0.43±0.11
9.0	0.26±0.13	9.0	0.27±0.08

2.2.3 药动学参数 采用统计矩法^[14-15],以3P97程序进行数据处理,利用非隔室模型计算相关药动学参数,结果见表3。

表3 受试制剂和参比制剂在犬体内的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 3 Pharmacokinetic parameters of test preparation and reference preparation in dogs($\bar{x} \pm s, n=6$)

药动学参数	参比制剂	受试制剂
$c_{\text{max}}, \mu\text{g/ml}$	8.47±1.18	4.23±0.75
t_{max}, h	0.67±0.13	1.83±0.26
$t_{1/2}, \text{h}$	2.04±0.68	2.57±0.71
$\text{AUC}_{0-1}, \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	13.13±2.09	11.23±1.21
$\text{AUC}_{0-\infty}, \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	13.81±2.12	12.18±1.16
CL/F, ml/h	14.83±2.71	16.55±1.56
MRT, h	3.51±0.32	4.47±0.36

基于直观分析,由表3可见,与参比制剂比较,受试制剂的 c_{max} 明显降低, t_{max} 、平均滞留时间(MRT)明显延长,而其他药动学参数无明显变化,提示受试制剂达到了缓慢释放的设计效果。

2.2.4 生物等效性 采用梯形法计算获得药动学参数 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 c_{max} ,用Excel 2007软件进行自然对数转换后先用双交叉实验设计的方案进行方差分析,再用双向、单侧 t 检验进行生物等效性评价。根据 t_{max} 的分布特点,采用非参数检验法的秩和检验进行统计分析。 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 经自然对数转换后方差分析结果见表4, c_{max} 经自然对数转换后方差分析结果见表5, t_{max} 数据与秩和检验计算数据见表6(表中T为受试制剂,R为参比制剂), t_{max} 秩和检验结果见表7。

表4 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 经自然对数转换后方差分析结果

Tab 4 Results of variance analysis on $\text{AUC}_{0-\infty}$ after natural logarithmic transformation

误差来源	平方和	自由度	均方	F	临界值	P
总变异	0.227 585 168	11				
个体间	0.155 068 55	5	0.031 013 71	4.970 330 54	$F_{0.05}(5,4)=6.26$	>0.05
周期间	0.005 485 475	1	0.005 485 47	0.879 115 16	$F_{0.05}(1,4)=7.71$	>0.05
制剂间	0.042 072 071	1	0.042 072 07	6.742 569 63	$F_{0.05}(1,4)=7.71$	>0.05
误差	0.024 959 072	4	0.006 239 77			
t_1	2.296 191 099	t_2	7.489 482 78		$t_{1-0.05}(4)=2.132$	
90%置信区间	80.61%~97.90%					

表5 c_{max} 经自然对数转换后方差分析结果

Tab 5 Results of variance analysis on c_{max} after natural logarithmic transformation

误差来源	平方和	自由度	均方	F	临界值	P
总变异	1.741 716 593	11				
个体间	0.178 372 859	5	0.035 674 57	2.423 194 63	$F_{0.05}(5,4)=6.26$	>0.05
周期间	0.033 056 85	1	0.033 056 85	2.245 385 93	$F_{0.05}(1,4)=7.71$	>0.05
制剂间	1.471 398 388	1	1.471 398 39	99.944 708 1	$F_{0.05}(1,4)=7.71$	<0.05
误差	0.058 888 496	4	0.014 722 12			
t_1	-4.905 708 7	t_2	15.103 029 2		$t_{1-0.05}(4)=2.132$	
90%置信区间	42.75%~57.63%					

表6 t_{max} 数据与秩和检验计算数据

Tab 6 The data of t_{max} analyzed by rank-sum test

受试犬序号	给药周期	1周期 t_{max}	2周期 t_{max}	差值 $d1$	秩次 $R1$	差值 $d2$	秩次 $R2$	和 $S1$	秩次 $R'1$	和 $S2$	秩次 $R'2$
1	T/R	2.00	0.50	1.5	6			2.5	3		
2	T/R	2.00	0.75	1.25	4.5			2.75	5		
3	T/R	2.00	0.75	1.25	4.5			2.75	5		
4	R/T	0.50	1.50			-1	2			2	1
5	R/T	0.75	2.00			-1.25	1			2.75	5
6	R/T	0.75	1.50			-0.75	3			2.25	2

表7 t_{max} 秩和检验结果

Tab 7 Results of rank sum test on t_{max}

项目	$T1$	$T2$	$T'1$	$T'2$	$n_1(=n_2)$	$T_{0.05}$ 临界值
制剂间	15	6			3	6~15
周期间			13	8	3	6~15

由表4可知,制剂间、周期间、个体间差异均无统计学意义($P>0.05$)。进一步进行双单侧 t 检验及(1~2 α)置信区间分析,结果受试制剂 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 与参比制剂 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的几何均值比的90%置信区间为80.61%~97.90%,以80%~125%为等效标准,判定两种制剂 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 等效。

由表5可知,周期间、个体间差异均无统计学意义($P > 0.05$),但制剂间差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步进行双单侧 t 检验及 $(1-2\alpha)$ 置信区间分析,结果受试制剂 c_{\max} 与参比制剂 c_{\max} 的几何均值比的90%置信区间为42.75%~57.63%,以70%~145%为等效标准,判定两种制剂 c_{\max} 不等效。

由表6、表7可知, t_{\max} 制剂间差别检验秩和 T_1 与 T_2 等于 $T_{0.05}$ 临界范围($P=0.05$),周期间差别检验秩和 $T'1$ 与 $T'2$ 在 $T_{0.05}$ 临界范围之内($P > 0.05$),表明受试制剂与参比制剂间的 t_{\max} 有差异,试验周期间无差异。

以上结果提示,与参比制剂比较,受试制剂吸收程度生物等效,且具有缓释特征。

2.2.5 波动度(DF)与波动系数(FI) 多剂量试验的稳态峰浓度(c_{\max}^{ss})和达峰时间(t_{\max})根据实际血药浓度经时数据读出,稳态谷浓度(c_{\min}^{ss})为末次给药前的测定值,以实际测定的4个谷浓度平均值计算 c_{\min}^{ss} 。根据 c_{\max}^{ss} 、 c_{\min}^{ss} 、平均稳态血药浓度(c_{ss}),按公式 $\{DF(\%) = (c_{\max}^{ss} - c_{\min}^{ss})/\bar{c}_{ss} \times 100\%$, $FI(\%) = 2[(c_{\max}^{ss} - c_{\min}^{ss}) / (c_{\max}^{ss} + c_{\min}^{ss})] \times 100\%$ 计算受试制剂和参比制剂的DF与FI,结果见表8。

表8 受试制剂和参比制剂的DF与FI结果

Tab 8 The DF and FI of test preparation and reference preparation

受试犬序号	参比制剂		受试制剂	
	DF, %	FI, %	DF, %	FI, %
1	526.11	188.15	286.125	177.13
2	499.46	189.47	201.023	161.91
3	511.44	185.10	301.115	181.55
4	639.96	188.70	299.650	181.17
5	403.58	186.22	288.042	183.03
6	458.37	186.77	327.529	179.96
$\bar{x} \pm s$	506.48 ± 78.965	187.41 ± 1.650	283.914 ± 43.217	177.46 ± 7.873

统计结果表明,受试制剂的DF明显小于参比制剂的DF($P < 0.05$),提示多剂量给药时受试制剂相对参比制剂血药浓度更平稳,符合“缓释制剂波动系数不大于普通制剂”的要求^[9]。

3 讨论

3.1 实验动物的选择

在药动学研究中,动物选择最大的风险在于人与动物的代谢性差异,只有最接近人类病理特征的动物模型才能为临床提供可靠依据^[16]。目前多推荐使用犬等大动物开展生物利用度与生物等效性研究,主要是因为:(1)犬的胃肠吸收特征接近人类;(2)可在同一动物上多次、长时间采样,利于开展双周期的交叉实验,有利于消除个体差异与周期误差。口服制剂的生物利用度研究中通常不推荐选择啮齿类动物兔作为实验动物,因为兔的饮食结构差别很大,胃肠构造也不适合口服制剂。另由于成年雌性动物的代谢存在着明显的性周期的变化,生理周期造成的体内激素变化比较大,周期性生理指标波动大,容易影响实验结果。因而本实验在选择动物时,为避免生理变化带来的个体差异,所以选择了雄性Beagle犬。

3.2 生物等效性评价

依据《药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则》中的要求,统计分析先将AUC和 c_{\max} 数据进行对数转换,然后进行方差分析与双单侧 t 检验处理。若受试制剂参数

AUC_{0-∞}的90%可信限落在参比制剂80%~125%范围内, c_{\max} 落在参比制剂70%~143%范围内, t_{\max} 用非参数法进行检验进行分析无差异,则认为受试制剂与参比制剂生物等效。受试缓释、控释制剂与普通制剂比较,若AUC符合生物等效性要求、 c_{\max} 有所降低、 t_{\max} 有所延长、至少有一项指标不符合生物等效时,则表明受试制剂具有缓释或控释特征,且吸收程度生物等效。多剂量ig左旋多巴微囊漂浮片以及多巴丝肼片达稳态时血药浓度的DF分别为 $(283.914 \pm 43.217)\%$ 、 $(506.489 \pm 78.965)\%$,FI分别为 $(177.463 \pm 7.873)\%$ 、 $(187.405 \pm 1.650)\%$,表明受试制剂的波动度显著小于参比制剂。

参考文献

- [1] 汤森路透.疾病综述:帕金森病[J].国际药学研究杂志, 2015,42(3):338.
- [2] 安子薇,李建民,吴庆文,等.帕金森病治疗研究新进展[J].中国老年学杂志,2015,35(7):2001.
- [3] 胡洪峰,罗海彦,吴禹,等.帕金森病治疗新进展[J].检验医学与临床,2015,12(23):3598.
- [4] 葛芳芳,张振馨.小剂量左旋多巴启动治疗早期帕金森病的研究[J].中国临床神经科学,2013,21(2):178.
- [5] Bhide N, Lindenbach D, Barnum CJ, et al. Effects of the beta-adrenergic receptor antagonist propranolol on dyskinesia and l-dopa-induced striatal DA efflux in the hemi-parkinsonian rat[J]. *J Neurochem*, 2015, 134(2):222.
- [6] 马桂芝,滕亮,李文英,等.乳化-溶剂挥发法制备左旋多巴微囊[J].新疆医科大学学报,2014,37(01):47.
- [7] 周玲,程煜凤,李文英,等.左旋多巴微囊漂浮片的处方优选[J].中国药师,2015,18(8):1295.
- [8] 马桂芝,马亮英,李文英,等.盐酸苯丝肼固体分散体制备工艺的研究[J].新疆医科大学学报,2015,38(7):862.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S]. 2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录195-199.
- [10] 贺鑫韬,马桂芝,滕亮,等.左旋多巴微囊胃内漂浮片犬体内药物动力学研究[J].西北药学杂志,2014,29(2):173.
- [11] 陈燕,林阳,韩敏,等.阿折地平片在中国健康人体内的药动学研究[J].中国药房,2011,22(38):3585.
- [12] 尹飞,刘宏飞.盐酸氨溴索缓释混悬剂在犬体内的生物等效性研究[J].中国药房,2014,25(5):420.
- [13] 张华峰,宋青.尼索地平缓释胶囊的人体药动学及生物等效性研究[J].中国药房,2013,24(38):3607.
- [14] 肖衍宇,陈志鹏,刘雯,等.磷酸川芎嗪缓释制剂在比格犬体内的药动学和生物等效性研究[J].中国药学杂志,2011,46(17):1344.
- [15] 鞠洋,邱雯.盐酸小檗碱对大鼠口服地高辛药动学的影响[J].中国中药杂志,2011,36(7):918.
- [16] 尹晶.新药研发临床前药代动力学中动物研究存在的技术风险[J].河北医药,2015,37(5):756.

(收稿日期:2015-11-24 修回日期:2016-02-03)

(编辑:邹丽娟)