◇ 临床药理学 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jul; 31(7): 899-907

多巴丝肼片在中国健康受试者中空腹和餐后条件下的生物等效性研究

李　林[1,2]，夏玉明[3]，沈陈林[1]，夏　泉[1,4]，宋　帅[1,4]

[1]安徽医科大学药学科学学院，合肥 230032，安徽；
[2]安庆市立医院药事管理科，安庆 246003，安徽；
[3]安徽贝克生物制药有限公司，合肥 230088，安徽；
[4]安徽医科大学第一附属医院药剂科，合肥 230022，安徽

摘要　**目的**：评价空腹和餐后给药条件下，健康受试者口服两种多巴丝肼片的生物等效性。**方法**：采用随机、开放、单剂量、两序列、四周期、完全重复交叉试验设计。纳入 64 例健康受试者，空腹和餐后均入组 32 例受试者，各分为两组，每组 16 例。每周期服用受试制剂 1 片或参比制剂 1 片，5 天后交叉给药，清洗期均为 5 d。采用液相色谱串联质谱法测定左旋多巴和三羟基苄肼的血药浓度，使用 WinNonlin 8.1 软件计算其药动学参数，评价两制剂的生物等效性。**结果**：空腹给药后，受试制剂和参比制剂的左旋多巴 C_{max} 分别为（4261.10±1709.86）和（4157.00±1538.07）ng/mL，AUC_{0-t} 分别为（7427.57±1409.34）和（7060.07±1389.62）h·ng·mL^{-1}、$AUC_{0-\infty}$分别为（7472.97±1411.51）和（7146.98±1295.45）h·ng·mL^{-1}；三羟基苄肼 C_{max} 分别为（27.99±13.38）和（26.56±14.06）ng/mL、AUC_{0-t} 分别为（17.85±6.00）和（17.22±5.39）h·ng·mL^{-1}、$AUC_{0-\infty}$分别为（19.00±6.39）和（18.39±5.85）h·ng·mL^{-1}。餐后试验中，受试制剂和参比制剂的左旋多巴 C_{max} 分别为（3338.28±1493.52）和（3325.30±1524.62）ng/mL、AUC_{0-t} 分别为（6744.79±1325.04）和（6615.38±1364.12）h·ng·mL^{-1}、$AUC_{0-\infty}$分别为（6786.27±1326.03）和（6658.58±1358.30）h·ng·mL^{-1}；三羟基苄肼 C_{max} 分别为（8.35±6.49）和（8.44±6.44）ng/mL、AUC_{0-t} 分别为（6.71±4.14）和（6.81±3.79）h·ng·mL^{-1}、$AUC_{0-\infty}$分别为（7.14±4.27）和（7.23±3.98）h·ng·mL^{-1}。空腹和餐后试验中受试和参比制剂主要药动学参数的几何均值比 90%CI 均在 80.00%～125.00%。试验期共发生 27 例次（空腹 17 例次，餐后 10 例次）不良事件，无严重不良事件。**结论**：空腹和餐后给药条件下，受试者口服受试制剂与参比制剂具备生物等效性，且二者安全性良好。

关键词　多巴丝肼；生物等效性；左旋多巴；三羟基苄肼

中图分类号：R969
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)07-0899-09
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.07.005

多巴丝肼在抗帕金森病治疗中发挥着重要作用，是临床对症治疗的主要药物之一。它是一种由左旋多巴和苄丝肼（比例 4:1）组成的复方制剂，能够有效改善静止性震颤、肌强直和运动迟缓等症状[1-2]。左旋多巴是多巴胺的前体药物，通过血脑屏障后提升脑内多巴胺水平，从而发挥治疗帕金森病的作用[3]，但其在外周容易被代谢产生不良反应。苄丝肼口服后在体内迅速生成活性代谢产物 2, 3, 4-三羟基苄肼（tri-hydroxybenzylhydrazine, TRH），能抑制多巴脱羧酶，减少左旋多巴的外周代谢，进而提高疗效[4]。

多巴丝肼片原研药（商品名：美多芭）由罗氏公司开发，1993 年在我国上市。然而由于药物治疗周期长且售价较高，给帕金森患者带来严重的

2025-03-11 收稿　2025-06-14 修回
安徽省转化医学研究院科研项目（2021zhyx-C37）；安徽省高校科研项目（2022AH051154）；安徽省“十三五”临床重点专科建设项目（卫科教秘[2017]529 号）
李林，男，主管药师，研究方向：临床药理学。
E-mail: 18609660653@163.com
宋帅，通信作者，男，博士，主管中药师，研究方向：治疗药物监测与药物代谢。
E-mail: songshuai@ahmu.edu.cn

经济负担。我国多巴丝肼片的仿制药品种较少，人体生物等效性的数据也鲜有报道。本研究通过测定血浆中左旋多巴和 TRH 的血药浓度，比较多巴丝肼受试制剂（test，T）和参比制剂（reference，R）空腹和餐后状态下的药动学特征，评价两制剂的生物等效性，为仿制药研究提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 仪器 SHIMADZU LC-30A 液相色谱仪（日本岛津公司）；AB QTRAP5500 三重串联四级杆质谱仪（美国 AB Sciex 公司）配套 Analyst 1.6.3 数据采集及处理软件；Vanquish UPLC 超高效液相色谱系统、TSQ Altis TSQ Altis 三重串联四级杆质谱仪（美国 Thermo Fisher 公司）配套 Chromeleon 7.2.10 数据采集及处理软件。台式高速冷冻离心机（G-16C/德国 Sartorius 公司；4-16KS/德国 Sigma 公司）；电子天平（XP6 百万分之一，XSR105DU 十万分之一，均为梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司）；DW-25L400 医用低温箱（澳柯玛股份有限公司）；DW-86L626 超低温保存箱（青岛海尔生物医疗股份有限公司）；各规格移液器（Eppendorf / Thermo 各型号）。

1.2 药品与试剂 受试制剂（T）：多巴丝肼片（安徽贝克生物制药有限公司，规格：左旋多巴 200 mg 与苄丝肼 50 mg，批号：230506）；参比制剂（R）：多巴丝肼片（上海罗氏制药有限公司，规格：左旋多巴 200 mg 与苄丝肼 50 mg，批号：YT0812）。左旋多巴标准品（纯度 99.5%，批号：100170-201805，中国食品药品检定研究院）；左旋多巴-d_3（左旋多巴内标：化学纯度 99.9%，同位素纯度 98.4%，批号：2904-046A1，加拿大 TLC Pharmaceutical Standards 公司）；TRH 对照品（纯度：96.5%，批号：07-25-22，荷兰 Scientific Glass Technology 公司）；TRH-$^{15}N_2$（TRH 内标：化学纯度 100.0%，同位素纯度 99.1%，批号：5496-064A4，加拿大 TLC Pharmaceutical Standards 公司）。甲醇：色谱级，德国 Sigma 公司；乙腈：色谱级，德国 Sigma 公司；甲酸：色谱级，上海阿拉丁生化科技股份有限公司；乙酸铵：色谱级，上海阿拉丁生化科技股份有限公司；二甲基亚砜：色谱级，上海阿拉丁生化科技股份有限公司；N，N-二甲基甲酰胺：色谱级，中国国药集团；焦亚硫酸钠：分析级，上海阿拉丁生化科技股份有限公司；抗坏血酸：分析级，上海阿拉丁生化科技股份有限公司；氨水：分析级，上海阿拉丁生化科技股份有限公司；全氟戊酸：色谱级，德国 Sigma 公司；三氯乙酸：分析级，中国国药集团；超纯水：实验室制备。

1.3 受试者选择 本方案获批国家药品监督管理局，并于临床试验登记平台备案，备案编号为：202301037-01，且经过合肥京东方医院临床试验伦理审查委员会批准，批件号：京医伦审药临受理【2023】第 24 号。

纳入标准：（1）≥25 岁的健康受试者；（2）男性体质量≥50.0 kg，女性体质量≥45.0 kg，BMI 在 19.0 ~ 26.0 kg/m^2 范围内包括临界值；（3）从筛选至试验最后一次给药后半年内无生育计划，自愿做好非药物避孕措施，无捐精、捐卵计划；（4）对该试验充分了解，自愿签署知情同意书。

排除标准：（1）既往有内分泌系统疾病、消化系统疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病以及肝肾疾病等病史或其他任何可能影响研究结果的疾病及异常状况者；（2）对多巴丝肼及辅料中任何成分过敏以及对其它药物、食物过敏史者；（3）半月内使用过药物和维生素者。

1.4 给药方案设计与样本采集 空腹及餐后试验均采用随机、开放、单剂量、两序列、四周期、完全重复交叉试验设计。空腹及餐后试验均入组 32 例，分为 2 组，每组 16 例；每周期按随机表分别口服 1 片受试制剂或参比制剂，清洗期设置为 5 d。服药前受试者应禁食过夜>10 h，次日早晨按随机表空腹或服用高脂高热标准餐后，用 240 mL 水送服，服药前后 1 h 内禁水，用药后 4 h 内禁食。

空腹试验分别于给药前 1 h 内及给药后 0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.5、4、5、6、9、12、24 h 采集静脉血；餐后试验每周期分别在进食高脂餐前 0.5 h 内及给药后 0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.5、4、5、6、9、12、24 h 采集静脉血，每点采血约 4 mL 放于含 EDTA-K_2 预冷真空采血管中，混匀 4 ~ 8 次后 1 h 内离心（2℃ ~ 8℃，10 min，2 500 r/min）。离心后取 0.8 mL 左右血浆加入检测管中，剩余放在备份管中。所有样品 2 h 内放入−40 ℃ ~ −15 ℃ 冰箱中暂存，12 h 内转至−90 ℃ ~ −60 ℃ 超低温冰箱。操作过程在冰水浴、黄光条件下进行。

1.5 测定方法 本研究参考《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药生物等效性研究技术指导原则》，以左旋多巴和苄丝肼代谢产物

TRH 为检测指标，采用液相色谱串联质谱法分别测定健康受试者血浆中左旋多巴和 TRH 浓度并计算其主要药动学参数。安徽万邦医药科技股份有限公司受委托完成方法学验证和样本检测。

1.5.1　色谱条件　左旋多巴色谱柱为 Welch Ultimate XB-C_{18}（4.6 mm×150 mm, 5 μm）；以 0.5% 甲酸（A）和甲醇（含 0.1% 甲酸，B）为流动相，采用等梯度洗脱，流动相 A 为 92%，流动相 B 为 8%，流速 0.6 mL/min；柱温：40 ℃。TRH 色谱柱为 Welch Ultimate XB-C_{18}（2.1 mm×150 mm, 5 μm）；以 5 mmol/L 乙酸铵（含 0.1% 甲酸和 0.1% 全氟戊酸，A）和乙腈（含 0.1% 甲酸，B）为流动相，流速：0.5 mL/min；柱温：35 ℃，梯度洗脱程序为：0 ~ 1.50 min，5% B；1.50 ~ 4.00 min，20% B；4.00 ~ 4.01 min，25% B；4.01 ~ 5.10 min，98% B；5.10 ~ 6.50 min，5% B。进样量均为 10 μL。

1.5.2　质谱条件　采用电喷雾离子源和正离子模式。左旋多巴离子源参数设置如下：离子喷雾电压 5 500 V，帘气压力 35 psi；TRH 离子源参数设置如下：离子喷雾电压为 3 500 V，帘气压力 50 Arb。优化的多反应监测条件如下：左旋多巴离子对为 *m/z* 198.2→152.0，内标（左旋多巴-d_3）离子对 201.2→155.0，去簇电压均为 60 V，碰撞能分别为 18 和 30 V；TRH 离子对为 *m/z* 171.1→139.0，内标（TRH-$^{15}N_2$）离子对 173.1→139.0，去簇电压均为 20 V，碰撞能均为 10 V。

1.5.3　血浆样品前处理　内标工作液为左旋多巴-d_3 5 000 ng/mL、TRH-$^{15}N_2$ 10 ng/mL 的 20% N，N-二甲基甲酰胺（含 1% 甲酸，2% 焦亚硫酸钠）溶液。分别取含左旋多巴和 TRH 的血浆（或质控、校准曲线）样品 50 μL 和 100 μL 至 96 孔板中，加入 50 μL 内标工作液，涡旋混匀后加入 200 μL 甲醇（含 0.1% 甲酸），混匀 10 min，离心 10 min 后取上清液 50 μL 加入 450 μL 0.5% 甲酸溶液后封板混匀，所有操作均在冰水浴、黄光下进行。

1.6　方法学考察　参考《中国药典（2020 版）》9012 指导原则对该检测方法的选择性、提取回收率、残留效应、基质效应、溶血效应、高脂效应、标准曲线、精密度和准确度、稳定性、重现性、稀释可靠性和耐用性进行考察与验证。

1.7　统计学处理　运用 Phoenix WinNonlin 8.1 软件和 SAS 9.4 软件计算并分析血浆中左旋多巴和 TRH 药动学参数，其中主要药动学参数涉及 C_{max}、AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$；次要药动学参数涉及 T_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、C_t 和 $AUC_{_\%Extrap}$。

根据《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》[5]，计算参比制剂主要药动学参数的个体内标准差（S_{WR}）和个体内变异 $\%CV = \sqrt{e^{s_{WR}^2} - 1}$。当参比制剂 S_{WR}<0.294，采用平均生物等效性方法进行生物等效性评价。若主要药动学参数的几何均值比值在 80.00% ~ 125.00%，则表明两制剂具有生物等效性。当参比制剂中 S_{WR}≥0.294，采用参比制剂标定的生物等效性研究方法进行生物等效性评价，除上述几何均值比值要求外，还要求 $(\mu_T-\mu_R)^2 - \theta s_{WR}^2$ 的 95%CI 上限≤0（μ_T 为受试制剂自然对数转换后药动学参数的总体均值，μ_R 为参比制剂自然对数转换后药动学参数的总体均值，σ_{w0} 为常数 0.25，$\theta = \left\{\frac{\ln(1.25)}{\sigma_{w0}}\right\}^2$）。

2　结果

2.1　受试者入组与完成情况　空腹试验共 32 例受试者（男性 30 例，女性 2 例）入组，全部完成试验；餐后试验入组 32 例受试者（男性 29 例；女性 3 例），其中 31 例完成试验，1 例受试者第一周期给药前发生“脉搏加快”不良事件，提前退出。人口学数据见 Tab.1。

Tab.1　Demographic data of enrolled healthy subjects

Group	Age (year)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m^2)
Fasting	31.44±5.29[a]	67.03±6.97[a]	171.4±5.52[a]	22.81±1.86[a]
	31.00±3.69[b]	65.33±8.55[b]	168.5±7.07[b]	22.93±1.78[b]
Fed	30.81±4.82[a]	67.66±8.20[a]	171.9±7.71[a]	22.87±2.22[a]
	30.13±4.75[b]	69.39±8.52[b]	172.1±8.03[b]	23.38±1.87[b]

[a]T-R-T-R group, [b]R-T-R-T group.

2.2　方法学考察　左旋多巴及其内标的保留时间分别为 3.86 min 和 3.83 min，TRH 及其内标的保留时间为 3.26 min。结果见 Fig.1-3。血浆内源性物质的信号强度均不超过待测物及其内标信号

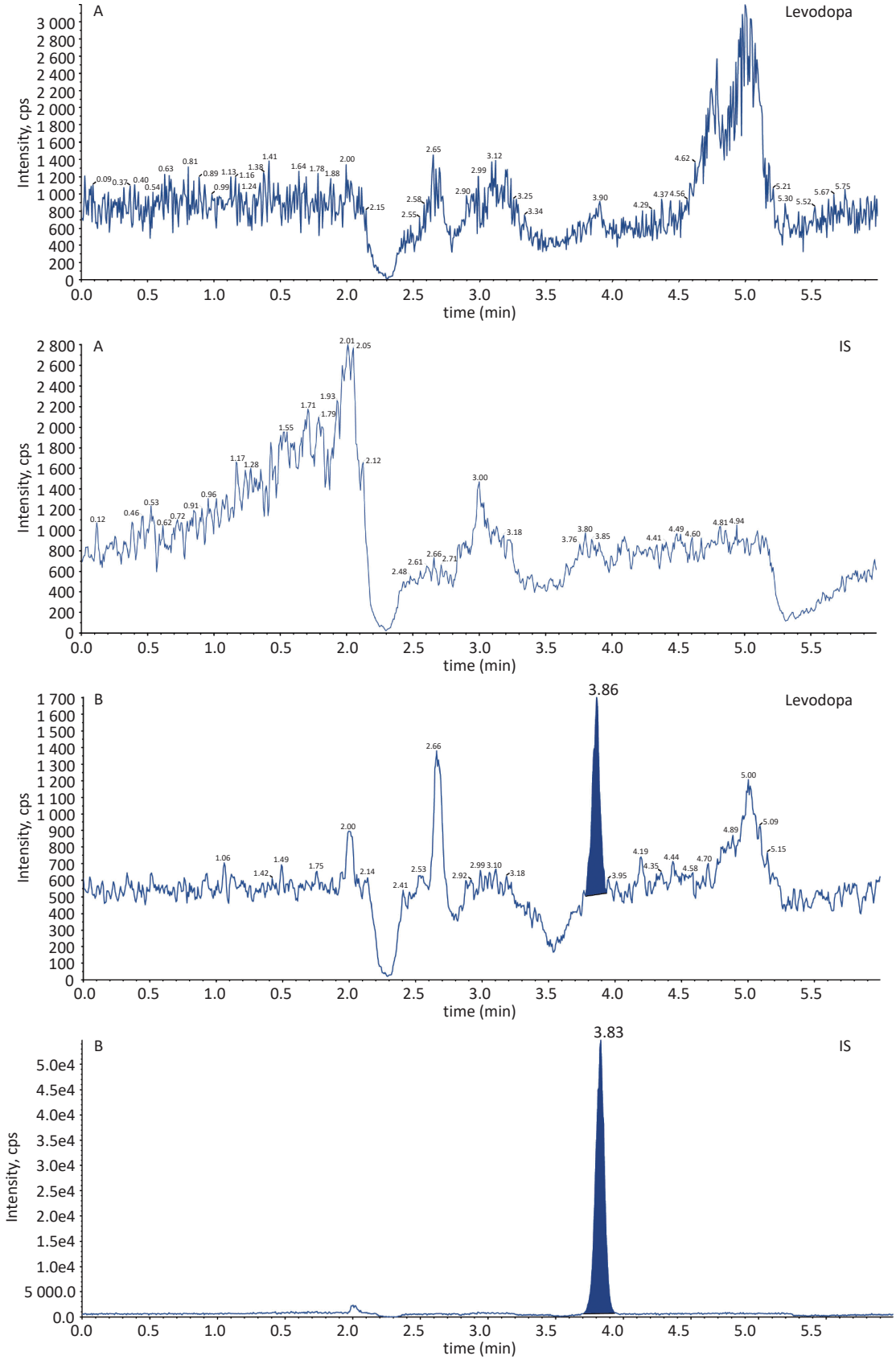


Fig.1 Representative chromatograms of levodopa in blank plasma and plasma at lower limit of quantification

A: blank plasma sample; B: minimum quantitative lower limit plasma sample;IS: internal standard.

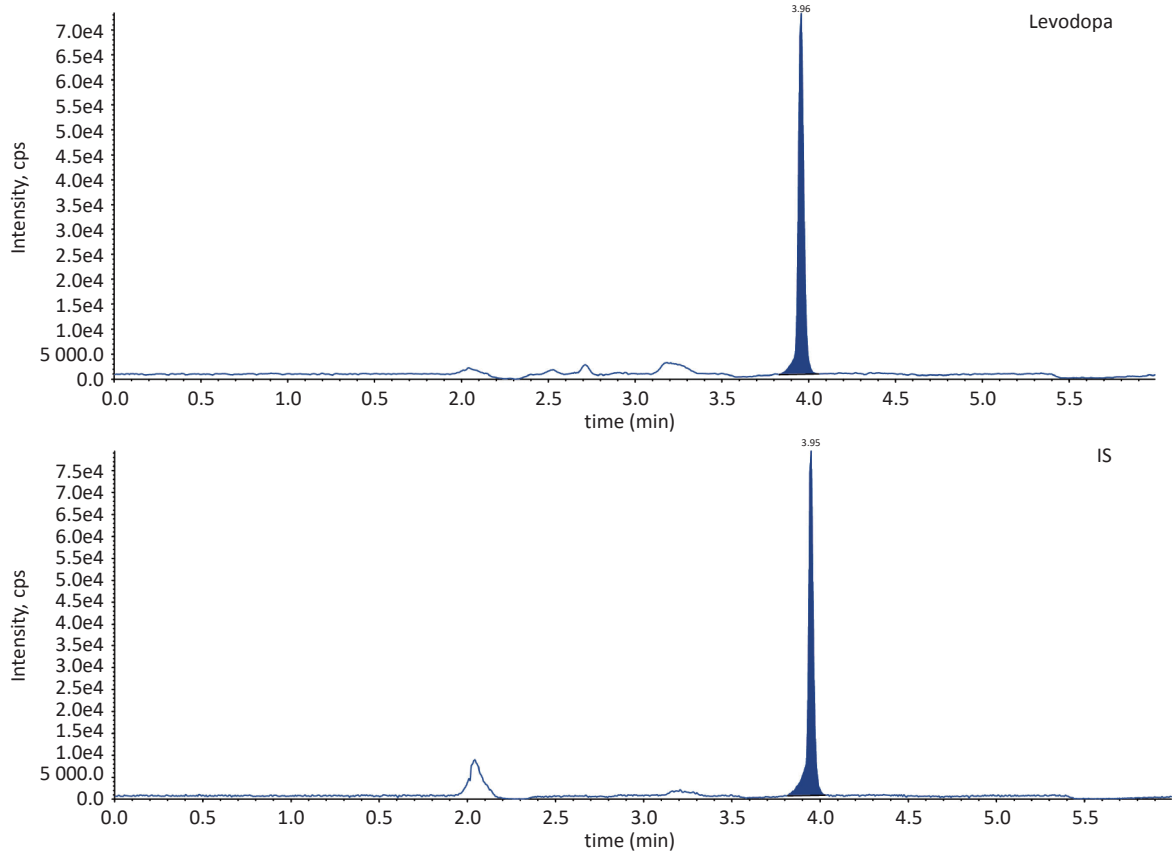


Fig.2　Representative chromatogram of levodopa in plasma from healthy subjects

IS: iInternal standard.

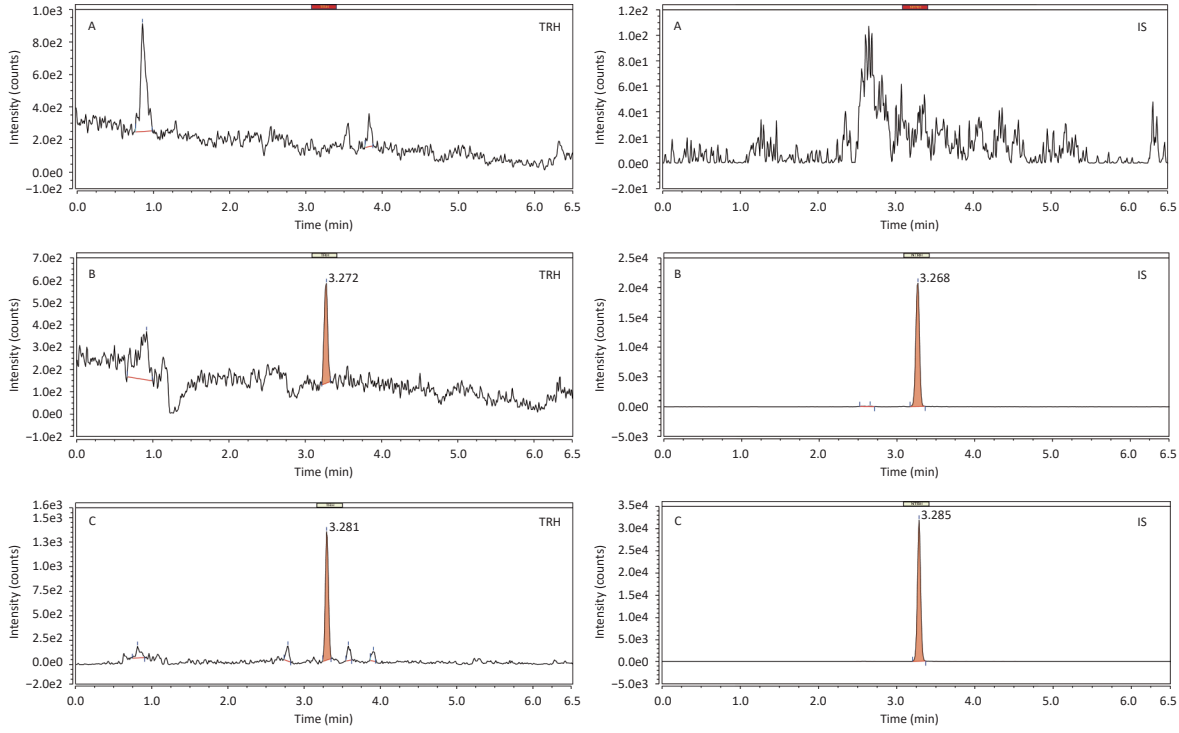


Fig.3　Representative chromatogram of TRH in plasma from healthy subjects

A: blank plasma sample; B: minimum quantitative lower limit plasma sample; C: subject plasma sample.

强度的 0.0%。各水平质控样品中左旋多巴平均回收率的范围为 81.3% ~ 95.4%, 精密度为 8.3%, 其内标平均回收率的范围为 94.9% ~ 97.7%, 精密度为 1.6%。TRH 平均回收率的范围为 95.6% ~ 97.7%, 精密度为 1.2%, 其内标平均回收率的范围为 96.4% ~ 99.6%, 精密度为 1.9%。左旋多巴和 TRH 分别在 10.0 ~ 8 000 ng/mL 和 0.1 ~ 80.0 ng/mL (权重系数: 1-x^2, R^2 > 0.99)线性关系良好, 其最低定量限分别为 10.0 ng/mL 和 0.1 ng/mL。精密度和准确度试验表明: 左旋多巴的批内精密度均不大于 11.1%, 批间精密度均不大于 8.1%; 批内准确度相对偏差为−8.8% ~ 4.0%, 批间准确度为−1.0% ~ 0.7%。TRH 的批内精密度均不超过 7.0%, 批间精密度均不超过 8.1%; 批内准确度偏差范围为−9.4% ~ 9.3%, 批间准确度偏差范围为−3.7% ~ −1.0%。最低定量限(LLOQ)下的两者批内和批间精密度均不超过 19.0%, 批内和批间准确度为−18.1% ~ 18.2%。上述分析物在冰水浴、黄光条件下放置 21 h、−30℃ ~ −15℃ 至冰水浴 5 次冻融循环−90℃ ~ −60℃ 条件下长期冻存 104 d、处理后在 2℃ ~ 8℃ 条件下放置 206 h 稳定性良好。此外, 该方法的残留效应、基质效应(普通血浆基质、溶血基质、高脂基质)、稀释可靠性等均符合相关要求。

2.3 血药浓度-时间曲线及主要药动学参数 空腹和餐后条件下口服多巴丝肼片受试制剂和参比制剂后血浆中左旋多巴和 TRH 的平均血药浓度-时间曲线如 Fig.4 和 Fig.5 所示, 主要药动学参数见 Tab.2 和 Tab.3。

2.4 生物等效性评价 空腹及餐后给药条件下左旋多巴 C_{max} 个体内标准差分别为 0.31 和 0.32, S_{WR}>0.294, 此时受试制剂和参比制剂几何均值比点估计值分别为 1.02 和 0.99, $(\mu_T-\mu_R)^2-\theta s_{WR}^2$ 的 95%CI 上限均≤0; 左旋多巴 AUC_{0-t} 的个体内标准差分别为 0.084 和 0.093, S_{WR}<0.294, 受试制剂和参比制剂几何均值比的 90%CI 分别为 101.51% ~ 106.65% 和 98.71% ~ 105.29%, 几何均值比为 104.05% 和 101.95%, 均在 80.00% ~ 125.00% 范围内; 左旋多巴 $AUC_{0-\infty}$的个体内标准差分别为 0.083 和 0.091, S_{WR}<0.294, 受试制剂和参比制剂几何均值比的 90%CI 分别为 101.05 ~ 106.09% 和 98.72 ~ 105.13%, 几何均值比为 103.54% 和 101.87%, 均在 80.00% ~ 125.00% 范围内。因此左旋多巴生物等效性结论成立。

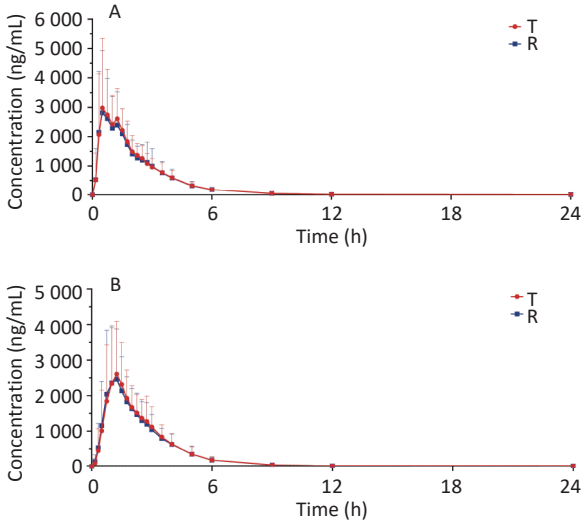


Fig.4 Mean plasma concentration-time curves of levodopa in healthy subjects under fasting (A) and fed (B) conditions after oral administration of the reference formulation (R) and the test formulation (T) of levodopa and benserazide hydrochloride tablets

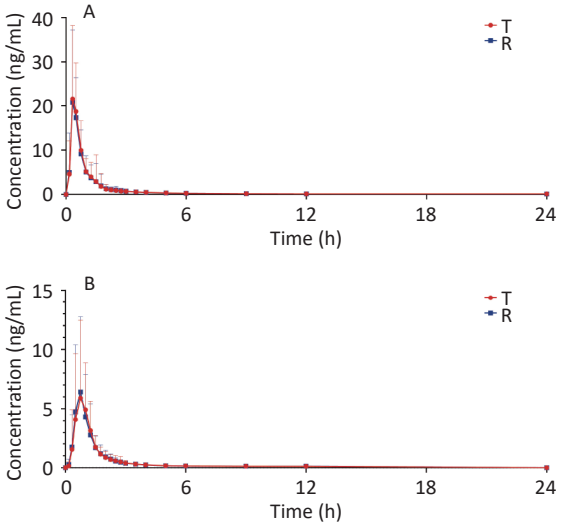


Fig.5 Mean plasma concentration-time curves of TRH (Trihydroxybenzylhydrazine) in healthy subjects under fasting (A) and fed (B) conditions after oral administration of the reference formulation (R) and the test formulation (T) of levodopa and benserazide hydrochloride tablets.

空腹和餐后给药条件下 TRH C_{max} 的个体内标准差分别为 0.45 和 0.51, S_{WR}>0.294, 受试制剂和参比制剂几何均值比点估计值分别为 1.06 和 0.97, $(\mu_T-\mu_R)^2-\theta s_{WR}^2$的 95%CI 上限均≤0; 空腹 AUC_{0-t} 的个体内标准差为 0.22, S_{WR}<0.294, 受试制剂和参比制剂几何均值比的 90%CI 为 96.58% ~ 109.92%, 几何均值比为 103.04%, 均在 80.00% ~ 125.00% 范围内; 餐后 AUC_{0-t} 的个体内标准差为 0.295, S_{WR}> 0.294, 受试制剂和参比制剂几何均值比点估计值

Tab.2　Main pharmacokinetic parameters of levodopa in healthy subjects under fasting and fed conditions

Parameter	Fasting		Fed	
	Test (*n*=32)	Reference (*n*=32)	Test (*n*=31)	Reference (*n*=31)
T_{max} (h)	0.74 (0.33, 3.99)	0.74 (0.33, 3.99)	1.24 (0.50, 4.99)	1.24 (0.49, 4.99)
C_{max} (ng/mL)	4 261.10± 1 709.86	4 157.00 ± 1 538.07	3 338.28± 1 493.52	3 325.30 ± 1 524.62
AUC_{0-t} (h·ng·mL^{-1})	7 427.57 ± 1 409.34	7 060.07 ± 1 389.62	6 744.79± 1 325.04	6 615.38 ± 1 364.12
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng·mL^{-1})	7 472.97 ± 1 411.51	7 146.98 ± 1 295.45	6 786.27 ± 1 326.03	6 658.58± 1 358.30
λ_z (h^{-1})	0.37 ± 0.09	0.42 ± 0.11	0.42 ± 0.11	0.41 ± 0.11
$t_{1/2}$ (h)	2.06 ± 1.27	1.76 ± 0.48	1.80 ± 0.64	1.82 ± 0.65

Tab.3　Main pharmacokinetic parameters of Tri-hydroxybenzylhydrazine in healthy subjects under fasting and fed conditions

Parameter	Fasting		Fed	
	Test (*n*=32)	Reference (*n*=32)	Test (*n*=31)	Reference (*n*=31)
T_{max} (h)	0.49 (0.16, 1.49)	0.49 (0.16, 1.49)	0.99 (0.33, 3.99)	0.75 (0.33, 2.25)
C_{max} (ng/mL)	27.99 ± 13.38	26.56 ± 14.06	8.35 ± 6.49	8.44 ± 6.44
AUC_{0-t} (h·ng·mL^{-1})	17.85 ± 6.00	17.22 ± 5.39	6.71 ± 4.14	6.81 ± 3.79
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng·mL^{-1})	19.00 ± 6.39	18.39 ± 5.85	7.14 ± 4.27	7.23 ± 3.98
λ_z (h^{-1})	0.15 ± 0.07	0.17 ± 0.15	0.45 ± 0.24	0.39 ± 0.17
$t_{1/2}$ (h)	5.76 ± 3.56	6.06 ± 4.26	2.03 ± 1.23	2.42 ± 1.81

为 0.94，且满足（μ_T-μ_R）^{2} − θs_{WR}^2的 95%CI 上限≤0。$AUC_{0-\infty}$的个体内标准差分别为 0.22 和 0.29，S_{WR}< 0.294，受试制剂和参比制剂几何均值比的 90%CI 分别为 96.39% ~ 109.58% 和 85.49 ~ 106.04%，几何均值比为 102.77% 和 95.21%，均在 80.00% ~ 125.00% 范围内。因此 TRH 生物等效性结论成立。

2.5　安全性评价　空腹试验中共 8 例受试者发生 17 例次不良事件。仅 1 例受试者发生 1 例次严重程度为Ⅱ级的发热不良事件，其余不良事件（荨麻疹、恶心、腹痛、腹泻、呕吐）严重程度均为Ⅰ级，10 例次不良事件被判定为与研究药物可能有关，7 例次不良事件被判定为与研究药物很可能有关，除 1 例次失访外，其余 16 例次不良事件均恢复或改善。

餐后试验中 1 例受试者第一周期给药前发生 1 例次“脉搏加快”不良事件，与研究药物的关系判定为肯定无关，不纳入统计。餐后试验中共 7 例受试者发生 10 例次不良事件。不良反应（头痛、皮疹、胸痛）严重程度均为 1 级，所有不良事件均被判定为与研究可能有关，除 1 例次失访外，其余 9 例次不良事件均恢复或改善。

空腹和餐后试验均未出现严重不良事件。证实受试制剂和参比制剂在空腹和餐后试验中安全性良好。

3　讨论

左旋多巴和苄丝肼均为高变异药物，其个体内变异系数通常≥30%。此类药物在同一个体多次给药时，药代动力学参数可能呈现显著差异，导致常规平均生物等效性方法统计效力不足，需采用重复交叉设计或参比制剂校正的平均生物等效性（reference-scaled average bioequivalence，RSABE）方法进行评价[5-6]。本试验采用随机、开放、两序列、四周期、完全重复交叉设计，以 RSABE 方法来评价两种制剂的生物等效性，不仅降低了纳入试验的样本量，且有利于仿制药的开放、利用及临床可操作性，给后续的研究提供了参考。

左旋多巴的药代动力学受到进食时间的影响，早期的研究发现进食后左旋多巴的 C_{max} 降低了 30%，达峰时间延长 2 ~ 3 倍，AUC 下降 15%[7-8]，这与本次试验结果一致。另外不同食物对左旋多

巴的药代动力学影响也不相同，有报道称单次进食高蛋白食物能降低左旋多巴的临床疗效，但其吸收速度和程度并未显著改变[9-12]，这可能与氨基酸降低了左旋多巴进入脑内的剂量有关[13]；进食高脂类食物也会降低左旋多巴的吸收速率[14]；然而食物中的膳食纤维、维生素 C 可能会促进左旋多巴的吸收[15-16]。

对于原型药物直接代谢产生的产物，当代谢产物主要产生于体循环前且显著影响药物安全性和有效性时，需同时测定该代谢产物；若原形药物浓度过低不足以获得生物样品中足够长时间的血药浓度数据时，可通过其代谢产物的相关数据评价生物等效性。苄丝肼口服后血药浓度水平较低并在胃肠道、肠上皮细胞和肝脏中迅速生成活性代谢产物 TRH 随后进入血液循环抑制外周多巴脱羧酶[17]。因此，本研究选择 TRH 作为其生物等效性评价的检测物质。

本试验受试者在空腹及餐后两种条件下口服多巴丝肼片两种制剂，结果显示两者主要药动学参数几何均值比的 90%CI 均在 80.00% ~ 125.00% 范围，表明两制剂在两种给药条件下具有生物等效性，为今后多巴丝肼片仿制药通过一致性评价提供了药动学数据支撑。

参考文献

[1] Hauser RA. Levodopa: past, present, and future[J]. Eur Neurol, 2009, 62(1): 1-8.

[2] Frank C, Chiu R, Lee J. Parkinson disease primer, part 1: diagnosis[J]. Can Fam Physician, 2023, 69(1): 20-24.

[3] Haddad F, Sawalha M, Khawaja Y, et al. Dopamine and Levodopa Prodrugs for the Treatment of Parkinson's Disease[J]. Molecules, 2017, 23(1): 40.

[4] Salat D, Tolosa E. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments[J]. J Parkinsons Dis, 2013, 3(3): 255-269.

[5] 高变异药物生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2018-10-29). https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopagezdyzIdCODE=333fd2eac0928e881578082373233f8a.

[6] Haidar SH, Davit B, Chen ML, et al. Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products[J]. Pharm Res, 2008, 25(1): 237-241.

[7] Baruzzi A, Contin M, Riva R, et al. Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients[J]. Clin Neuropharmacol, 1987, 10(6): 527-537.

[8] Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Effect of meal timing on the kinetic dynamic profile of levodopa/carbidopa controlled release in parkinsonian patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1998, 54(4): 303-308.

[9] Agnieszka W, Paweł P, Małgorzata K. How to Optimize the Effectiveness and Safety of Parkinson's Disease Therapy? - A Systematic Review of Drugs Interactions with Food and Dietary Supplements[J]. Curr Neuropharmacol, 2022, 20(7): 1427-1447.

[10] Tsui JK, Ross S, Poulin K, et al. The effect of dietary protein on the efficacy of L-dopa: a double-blind study[J]. Neurology, 1989, 39(4): 549-552.

[11] Carter JH, Nutt JG, Woodward WR, et al. Amount and distribution of dietary protein affects clinical response to levodopa in Parkinson's disease[J]. Neurology, 1989, 39(4): 552-556.

[12] Robertson DR, Higginson I, Macklin BS, et al. The influence of protein containing meals on the pharmacokinetics of levodopa in healthy volunteers[J]. Br J Clin Pharmacol, 1991, 31(4): 413-417.

[13] Leenders KL, Poewe WH, Palmer AJ, et al. Inhibition of L-[18F] fluorodopa uptake into human brain by amino acids demonstrated by positron emission tomography[J]. Ann Neurol, 1986, 20(2): 258-262.

[14] Crevoisier C, Zerr P, Calvi-Gries F, et al. Effects of food on the pharmacokinetics of levodopa in a dual-release formulation[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2003, 55(1): 71-76.

[15] Linazasoro G, Gorospe A. Treatment of complicated Parkinson disease with a solution of levodopa-carbidopa and ascorbic acid[J]. Neurologia, 1995, 10(6): 220-223.

[16] Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, et al. The effect of ascorbic acid on the pharmacokinetics of levodopa in elderly patients with Parkinson disease[J]. Clin Neuropharmacol, 2004, 27(6): 270-273.

[17] Montioli R, Voltattorni CB, Bertoldi M. Parkinson's Disease: Recent Updates in the Identification of Human Dopa Decarboxylase Inhibitors[J]. Curr Drug Metab, 2016, 17(5): 513-518.

Bioequivalence study of levodopa and benserazide hydrochloride tablets in healthy Chinese subjects under fasting and fed conditions

LI Lin[1,2], XIA Yuming[3], SHEN Chenlin[1], XIA Quan[1,4], SONG Shuai[1,4]

[1] School of Pharmaceutical Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui, China; [2] Department of Pharmaceutical Administration, Anqing Municipal Hospital, Anqing 246003, Anhui, China; [3] Anhui Biochem Bio-Pharmceutical Corporation Limited, Hefei 230088, Anhui, China; [4] Department of pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China

ABSTRACT **AIM**: To evaluate the bioequivalence of generic and original levodopa-benserazide tablets in healthy Chinese subjects under fasting and fed conditions. **METHODS**: A randomized, open-label, single-dose, two-sequence, four-period, fully replicated crossover study design was employed. A total of 64 healthy subjects were enrolled, with 32 subjects in the fasting group and 32 in the fed group, each divided into two groups of 16 subjects. Each subject received either one tablet of the test formulation or one tablet of the reference formulation in each period, with a washout period of 5 days between doses. The plasma concentrations of levodopa and tri-hydroxybenzylhydrazine were measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry, and pharmacokinetic parameters were calculated using WinNonlin 8.1 software to assess the bioequivalence of the two formulations. **RESULTS**: Under fasting conditions, the C_{max} of levodopa for the test and reference formulations were (4 261.10±1 709.86) ng/mL and (4 157.00± 1 538.07) ng/mL, respectively. The AUC_{0-t} values were (7 427.57±1 409.34) h·ng·mL^{-1} and (7 060.07± 1 389.62) h·ng·mL^{-1}, while $AUC_{0-\infty}$ values were (7 472.97±1 411.51) h·ng·mL^{-1} and (7 146.98± 1 295.45) h·ng·mL^{-1}, respectively. For tri-hydroxybenzylhydrazine, C_{max} values were (27.99±13.38) ng/mL and (26.56±14.06) ng/mL; AUC_{0-t} were (17.85±6.00) h·ng·mL^{-1} and (17.22±5.39) h·ng·mL^{-1}, respectively; and $AUC_{0-\infty}$values were (19.00±6.39) h·ng·mL^{-1} and (18.39±5.85) h·ng·mL^{-1}, respectively. In the fed trials, the C_{max} of levodopa for the test and reference formulations were (3 338.28± 1 493.52) ng/mL and (3 325.30±1 524.62) ng/mL, respectively; AUC_{0-t} values were (6 744.79±1 325.04) h·ng·mL^{-1} and (6 615.38±1 364.12) h·ng·mL^{-1}, respectively;and$AUC_{0-\infty}$valueswere(6 786.27±1 326.03) h·ng·mL^{-1} and (6 658.58±1 358.30) h·ng·mL^{-1}, respectively. The C_{max}, AUC_{0-t}, and $AUC_{0-\infty}$ values for trihydroxybenzylhydrazine were (8.35 ± 6.49) and (8.44 ± 6.44) ng/mL, (6.71 ± 4.14) and (6.81 ± 3.79) h·ng·mL^{-1}, and (7.14 ± 4.27) and (7.23 ± 3.98) h·ng·mL^{-1}, respectively.The geometric mean ratios of the primary pharmacokinetic parameters for both formulations under fasting and fed conditions fell within the 90% confidence interval of 80.00%-125.00%. A total of 27 adverse events were reported during the study (17 in the fasting group and 10 in the fed group), with no serious adverse events occurring. **CONCLUSION**: The test formulation demonstrates bioequivalence to the reference formulation in healthy subjects under both fasting and fed conditions, with a favorable safety profile.

KEYWORDS benserazide; bioequivalence; levodopa; tri-hydroxybenzylhydrazine