



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103127116 A

(43) 申请公布日 2013.06.05

(21) 申请号 201110397653.4

(22) 申请日 2011.12.02

(71) 申请人 苏州法莫生物技术有限公司

地址 215129 江苏省苏州市高新区塔园路
369 号

(72) 发明人 王玉姝

(51) Int. Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

卡比多巴 / 左旋多巴 / 叶酸类化合物的药物
组合物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及一种卡比多巴 / 左旋多巴 / 叶酸类化合物的药物组合物及其用途,属于药学技术领域。所述的药物组合物含有药用剂量的卡比多巴,药用剂量的左旋多巴,药用剂量的叶酸类化合物和药剂学上可接受的载体。所述的卡比多巴的剂量为 10 ~ 60mg,左旋多巴的剂量为 100 ~ 300mg,叶酸类化合物的剂量为 0.2 ~ 1.6mg。本发明的有益效果是:该药物组合物通过多靶点协同作用,增强了抗帕金森病的疗效,改善了患者的生存质量;该药物组合物通过高同型半胱氨酸(Hcy)靶点尚可有效预防和降低帕金森病患者脑卒中的发生风险;另外还可以使患者服药方便。

1. 一种卡比多巴 / 左旋多巴 / 叶酸类化合物的药物组合物, 其特征在于: 含有药用剂量的卡比多巴, 药用剂量的左旋多巴, 药用剂量的叶酸类化合物和药剂学上可接受的载体。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于: 所述卡比多巴的剂量为 10 ~ 60mg。
3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于: 所述左旋多巴的剂量为 100 ~ 300mg。
4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于: 所述的叶酸类化合物为叶酸、亚叶酸钙或左旋亚叶酸钙中的一种或一种以上, 剂量为 0.2 ~ 1.6mg。
5. 根据权利要求 1 ~ 4 中任一所述的药物组合物, 其特征在于: 所述的药物组合物的剂型为普通片剂、普通胶囊、软胶囊、颗粒剂、缓释片剂、舌下含片、口腔速崩片、分散片、肠溶片、肠溶胶囊、延迟释放片、定时 / 位释放片、缓释胶囊、控释胶囊、含有微丸或小片的胶囊、含有微丸或小片的 pH 依赖型胶囊或口服液。
6. 根据权利要求 1 ~ 4 中任一所述的药物组合物在制备用于预防、治疗或延缓帕金森病药物中的用途。

卡比多巴 / 左旋多巴 / 叶酸类化合物的药物组合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种卡比多巴 / 左旋多巴 / 叶酸类化合物的药物组合物及其用途,属于药学技术领域。

背景技术

[0002] 帕金森病 (Parkinson's Disease, PD) 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。PD 的主要病理表现是黑质内多巴胺 (DA) 神经元变性, 中枢神经递质 DA 含量减少, 而 DA 的耗竭程度与 PD 的严重程度相一致; 同时还可伴有乙酰胆碱 (Ach)、5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE)、 γ -氨基丁酸和神经肽等多种神经递质的异常和平衡失调, 从而引起一系列临床症状, 如肌肉震颤、僵直、姿势障碍、运动困难等。据报道, 美国现有 PD 患者约 150 万, 每年用于治疗 PD 的费用高达 100 亿美元。目前我国 PD 患者总人数已达 172 万, 55 岁以上人群 PD 患病率近 1%。PD 是一种终身性疾病, 一旦患病则需终身治疗, 药物治疗仍是目前最主要的方法, 常用药物包括:

[0003] (1) 抗胆碱能药: 主要有苯海索, 用法 1 ~ 2mg, 每日 3 次。此外还有开马君、苯甲托品、东莨菪碱、环戊丙醇和安克痉。主要适用于有震颤的患者, 无震颤的患者一般不用, 尤其老年患者慎用, 狭角型青光眼及前列腺肥大患者禁用。

[0004] (2) 金刚烷胺: 用法 50 ~ 100mg, 每日 2 ~ 3 次, 末次应在下午 4 时前服用。对少动、强直、震颤均有改善作用, 对伴异动症患者可能有帮助。肾功能不全、癫痫、严重胃溃疡、肝病患者慎用, 哺乳期妇女禁用。

[0005] (3) 复方左旋多巴 (苄丝肼左旋多巴、卡比多巴左旋多巴): 初始剂量 62.5 ~ 125mg, 每日 2 ~ 3 次, 根据病情而渐增剂量至疗效满意和不出现副作用时的适宜剂量维持治疗, 餐前 1h 或餐后 1 个半小时服药。活动性消化道溃疡者慎用, 狭角型青光眼、精神病患者禁用。

[0006] (4) DR 激动剂: 目前大多推崇非麦角类 DR 激动剂为首选药物, 尤其用于年轻患者病程初期。因为这类长半衰期制剂能避免对纹状体突触后膜 DR 产生“脉冲”样刺激, 从而预防或减少运动并发症的发生。激动剂均应从小剂量开始, 渐增剂量至获得满意疗效而不出现副作用为止。副作用与复方左旋多巴相似, 不同之处是症状波动和异动症发生率低, 而体位性低血压和精神症状发生率较高。DR 激动剂有 2 种类型, 麦角类包括溴隐亭、培高利特、 α -二氢麦角隐亭、卡麦角林和麦角乙脲; 非麦角类包括普拉克索 (pramipexole)、罗匹尼罗、吡贝地尔、罗替戈汀和阿朴吗啡。麦角类 DR 激动剂会导致心脏瓣膜病变和肺胸膜纤维化, 现已不主张使用, 而培高利特国内已停用。目前尚未发现非麦角类 DR 激动剂有该副作用。目前国内上市的非麦角类 DR 激动剂: ①吡贝地尔缓释片: 初始剂量 50mg, 每日 1 次, 易产生副作用患者可改为 25mg, 每日 2 次, 第 2 周增至 50mg, 每日 2 次, 有效剂量 150mg/d, 分 3 次口服, 最大不超过 250mg/d; ②普拉克索: 初始剂量 0.125mg, 每日 3 次 (个别易产生不良反应患者则为 1 ~ 2 次), 每周增加 0.125mg, 每日 3 次, 一般有效剂量 0.50 ~ 0.75mg,

每日 3 次,最大不超过 4.5mg/d。国内上市的麦角类 DR 激动剂:①溴隐亭:0.625mg,每日 1 次,每隔 5d 增加 0.625mg,有效剂量 3.75 ~ 15.0mg/d,分 3 次口服;② α -二氢麦角隐亭:2.5mg,每日 2 次,每隔 5d 增加 2.5mg,有效剂量 30 ~ 50mg/d,分 3 次口服。

[0007] (5) MAO-B 抑制剂:目前有司来吉兰和雷沙吉兰。司来吉兰的用法为 2.5 ~ 5.0mg,每日 2 次,应早、中午服用,勿在傍晚或晚上使用以免引起失眠,或与维生素 E 2000IU 合用(DATATOP 方案);雷沙吉兰的用法为 1mg,每日 1 次,早晨服用。新剂型 Zydys 司来吉兰(口腔黏膜崩解剂)的吸收、作用、安全性均好于司来吉兰标准片,用法为 1.25 ~ 2.50mg/d。雷沙吉兰用于 1 日 1 次单药治疗早期帕金森病和作为中、晚期帕金森病左旋多巴疗法的附加用药,推荐剂量为 1mg。

[0008] (6) COMT 抑制剂:恩托卡朋或托卡朋。恩托卡朋每次 100 ~ 200mg,服用次数与复方左旋多巴相同,若每日服用复方左旋多巴次数较多,也可少于复方左旋多巴的服用次数,恩托卡朋需与复方左旋多巴同服,单用无效。托卡朋每次 100mg,每日 3 次,第一剂与复方左旋多巴同服,此后间隔 6h 服用,可以单用,每日最大剂量为 600mg。副作用有腹泻、头痛、多汗、口干、氨基转移酶升高、腹痛、尿色变黄等。托卡朋有可能导致肝功能损害,须严密监测肝功能,尤其在用药头 3 个月。若对未治疗的早期患者首选 Stalevo(由恩托卡朋-左旋多巴-卡比多巴复合制剂)治疗有可能预防或延迟运动并发症的发生。

[0009] 同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,是体内甲硫氨酸代谢的一个重要中间产物。在遗传、年龄、营养、疾病等多种因素影响下 Hcy 的生成与代谢失去平衡,导致高同型半胱氨酸血症。1995 年,Allain 等首先报道了帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者有较高的血浆 Hcy 水平。Hcy 促进 PD 的机制如下:

[0010] (1) 促进兴奋性毒性及钙的细胞毒作用:Hcy 过度兴奋 N-甲基-D-天(门)冬氨酸受体(NMDA)及亲代谢性谷氨酸盐受体(mGluR)增强谷氨酸的神经毒性,且 Hcy 产生的这种毒性能被代谢性谷氨酸受体阻止剂所减弱。高 Hcy 引起的氧化损伤源于细胞内钙离子 $[Ca^{2+}]_i$ 水平的升高。Hcy 通过 NMDA 受体而引起培养细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 水平的升高,钙离子阻止剂能减弱这种增高。实验表明,0.5mmol/L 的 Hcy 就可使胞浆 $[Ca^{2+}]_i$ 增加并存在明显的量效关系。

[0011] (2) 促进氧化应激:Upchurch 等 1997 年报道 Hcy 损伤谷胱甘肽过氧化酶的活性并且减少组织中维生素 A、维生素 C 和维生素 E。N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)、维生素 C 和维生素 E 能通过清除氢过氧化物减少 Hcy 所介导的非神经元的凋亡。尿酸可完全抑制氧化应激,而 3-氨基苯甲酰胺仅能起部分作用。

[0012] (3) 促进能量消耗:Streck 等给动物注入 Hcy 能显著地降低三羧酸循环产物及葡萄糖的摄入,影响琥珀酸盐脱氢酶、细胞色素 C 氧化酶的活性。Hcy 处理过的培养神经元为了修补其引起的 DNA 断裂,最终消耗神经元的 ATP 储存。因此,在 PD 慢性期,轻到中度高 Hcy 加速老年脑中已经降低的 ATP 的消耗,从而使病情加重。

[0013] (4) 损伤线粒体功能:线粒体膜电位的测量揭示 Hcy 加剧了膜的去极化,尿酸和 3-氨基苯甲酰胺均能最大程度地抑制 Hcy 与鱼藤酮和铁共同引起的线粒体膜的去极化。线粒体氧化产物的水平在鱼藤酮和铁培养的细胞中增加,并且当存在 Hcy 时增加更明显,以上的变化最终抑制了线粒体呼吸链中复合物 I 的活性,ATP 合成障碍而导致细胞变性死亡。

[0014] (5) 加速细胞凋亡:高 Hcy 通过激活半胱天冬蛋白酶(Caspase)及 p53,引起线粒

体跨膜电压降低导致细胞凋亡。实验发现 3-氨基苯甲酰胺能明显地抑制高 Hcy 所诱导的 p53 增加, 钙内流, 活性氧族, caspase 活性增加及线粒体跨膜电压的降低, 对细胞凋亡起保护作用。

发明内容

[0015] 本发明为了弥补卡比多巴 / 左旋多巴在治疗帕金森病中的不足, 提供一种在抗帕金森病疗效方面明显优于卡比多巴 / 左旋多巴的药物组合物。

[0016] 为实现上述目的, 本发明采用以下技术方案:

[0017] 一种卡比多巴 / 左旋多巴 / 叶酸类化合物的药物组合物, 含有药用剂量的卡比多巴, 药用剂量的左旋多巴, 药用剂量的叶酸类化合物和药剂学上可接受的载体。

[0018] 上述“药用剂量”主要参考了《中国帕金森病治疗指南 (第二版)》和各药品说明书规定的剂量范围。

[0019] 所述卡比多巴的剂量为 10 ~ 60mg。所述左旋多巴的剂量为 100 ~ 300mg。所述的叶酸类化合物为叶酸、亚叶酸钙或左旋亚叶酸钙中的一种或一种以上, 剂量为 0.2 ~ 1.6mg。

[0020] 本研究发现, 当卡比多巴 / 左旋多巴 / 叶酸类化合物联用时, 对 MPTP 致帕金森病模型小鼠的防治作用明显优于使用卡比多巴 / 左旋多巴。

[0021] 因此, 本发明提供了上述药用剂量的卡比多巴 / 左旋多巴 / 叶酸类化合物组成的药物组合物在制备用于预防、治疗或延缓帕金森病药物中的用途。

[0022] 本发明所述的药物组合物的剂型为普通片剂、普通胶囊、软胶囊、颗粒剂、缓释片剂、舌下含片、口腔速崩片、分散片、肠溶片、肠溶胶囊、延迟释放片、定时 / 位释放片、缓释胶囊、控释胶囊、含有微丸或小片的胶囊、含有微丸或小片的 pH 依赖型胶囊或口服液。

[0023] 该药物组合物中还含有药剂学可接受的载体, 可制成普通口服制剂, 包括普通片剂、普通胶囊等, 制成片剂时所述药学上可接受的载体包括有助于将活性化合物配制成药用制剂的赋形剂和辅料, 如淀粉、微晶纤维素、无机盐类、蔗糖、糊精、乳糖、糖粉、葡萄糖、氯化钠、半胱氨酸、柠檬酸和亚硫酸钠等的一种或几种物质的组合物, 属于本领域常识。

[0024] 该药物组合物中还含有药剂学可接受的载体, 可制成缓释片剂, 包括赋形剂和辅料等。所述的赋形剂和辅料包括起缓释作用的辅料为羟丙甲纤维素和 / 或乙基纤维素和 / 或聚丙烯酸树脂类和 / 或聚羧乙烯类和 / 或海藻酸的可溶性 / 不溶性盐和 / 或其它起缓释作用的辅料, 羟丙甲纤维素采用内含羟丙甲基纤维素 (HPMC) 的各种商品如各种规格的美多秀 (Methocel), 乙基纤维素采用内含乙基纤维素 (EC) 的各种商品, 聚丙烯酸树脂类采用内含聚丙烯酸树脂 II、III 类或类似物如各种规格的丙烯酸树脂 (Eudragit)。上述的辅料为致孔剂、粘合剂、润滑剂、乳化剂、膜材料、溶剂或其它辅料, 致孔剂可采用蔗糖、甘露醇、淀粉、滑石粉、二氧化硅等; 粘合剂可采用聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲纤维素等; 润湿剂可采用水、无水乙醇、各种浓度的乙醇 - 水溶液; 润滑剂可采用硬脂酸、硬脂酸镁、滑石粉、淀粉、石蜡等; 增溶剂可采用酒石酸、柠檬酸等; 乳化剂可采用 span80\span85 等; 膜材料可采用聚乙烯醇、羟甲纤维素、羟乙纤维素、羟乙甲纤维素、甲基纤维素等; 发泡剂可采用碱式碳酸镁、碳酸氢钠等; 助漂剂可采用十六醇、十八醇、蜂蜡等; 溶剂可采用无水乙醇、乙醇、水等。

[0025] 该药物组合物中还含有药剂学可接受的载体, 可制成控释片剂, 包括活性药物及

起控释作用的辅料。上述起控释作用的辅料为聚氧乙烯和 / 或羟丙甲纤维素和 / 或乙基纤维素和 / 或氯化钠和 / 或乳糖和 / 或甘露醇和 / 或果糖和 / 或葡萄糖和 / 或蔗糖和 / 或低取代羟丙基纤维素和 / 或交联羧甲基纤维素钠和 / 或交联聚乙烯吡咯烷酮和 / 或醋酸纤维素。上述的辅料为药物载体、膨胀材料、助渗剂、增溶剂、粘合剂、润湿剂、润滑剂、着色剂、致孔剂、膜材料、抗粘剂、增塑剂、避光剂、溶剂。药物载体、膨胀材料可采用聚氧乙烯、羟丙甲纤维素、乙基纤维素、山嵛酸甘油酯类等；助渗剂可采用氯化钠、乳糖、甘露醇、果糖、葡萄糖、蔗糖等；增溶剂可采用十二烷基硫酸钠或泊洛沙姆等；粘合剂可采用聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲纤维素等；润湿剂可采用水、无水乙醇、各种浓度的乙醇 - 水溶液；润滑剂可采用硬脂酸、硬脂酸镁、滑石粉、淀粉、石蜡等；着色剂可采用氧化铁红、氧化铁黄等；致孔剂可采用蔗糖、甘露醇、聚乙二醇、二氧化钛、滑石粉、二氧化硅等；膜材料可采用醋酸纤维素、乙基纤维素等；溶剂可采用丙酮、无水乙醇、乙醇、水等。

[0026] 该药物组合物中还含有药剂学可接受的载体，可制成舌下含片、口腔速崩片或分散片等，包括赋形剂和辅料等。所述的赋形剂和辅料有低取代羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、处理琼脂以及甘露醇、乳糖等。

[0027] 该药物组合物中还含有药剂学可接受的载体，可制成肠溶片或肠溶胶囊等，包括赋形剂和辅料等，所述的赋形剂和辅料有淀粉、微晶纤维素、无机盐类、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚丙烯酸树脂类、聚羧乙烯类、海藻酸的可溶性 / 不溶性盐类、十八醇、十八酸、蔗糖、糊精、乳糖、糖粉、葡萄糖、氯化钠、半胱氨酸、柠檬酸和亚硫酸钠等的一种或几种物质的组合物，肠溶包衣材料包括：虫胶、醋酸纤维素酞酸酯、丙烯酸树脂类（如 Eudragit L 和 S 型等）、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯、琥珀酸醋酸羟丙甲基纤维素，以及增塑剂（如邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇、丙二醇、甘油三乙酸酯、邻苯二甲酸二甲酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、蓖麻油和各種百分比的乙酰化单酸甘油酯等）与致孔剂（如 PEG6000 等）等多种药剂学辅料。

[0028] 该药物组合物中还含有药剂学可接受的载体，可制成延迟释放片或定时（位）释放片，包括赋形剂和辅料，所述的赋形剂和辅料有淀粉、微晶纤维素、无机盐类、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚丙烯酸树脂类、聚羧乙烯类、海藻酸的可溶性 / 不溶性盐类、十八醇、十八酸、蔗糖、糊精、乳糖、糖粉、葡萄糖、氯化钠、半胱氨酸、柠檬酸和亚硫酸钠等的一种或几种物质的组合物，所述的起延迟释放或定时（位）释放的包衣材料包括：虫胶、醋酸纤维素酞酸酯、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、丙烯酸树脂类（如 Eudragit L 和 S 型等）、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯、琥珀酸醋酸羟丙甲基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素酞酸酯，以及增塑剂（如邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇、丙二醇、甘油三乙酸酯、邻苯二甲酸二甲酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、蓖麻油和各種百分比的乙酰化单酸甘油酯等）与致孔剂（如 PEG6000 等）等多种药剂学辅料。

[0029] 该药物组合物中还含有药剂学可接受的载体，可制成缓释胶囊、控释胶囊，含有微丸或小片的胶囊，含有微丸或小片的 PH 依赖型胶囊等，包括赋形剂和辅料，所述的赋形剂和辅料有淀粉、微晶纤维素、无机盐类、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚丙烯酸树脂类、聚羧乙烯类、海藻酸的可溶性 / 不溶性盐类、十八醇、十八酸、蔗糖、糊精、乳糖、糖粉、葡萄

糖、氯化钠、半胱氨酸、柠檬酸和亚硫酸钠等的一种或几种物质的组合物,包衣材料包括虫胶、醋酸纤维素、醋酸纤维素酞酸酯、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、丙烯酸树脂类(如 Eudragit 系列)、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯、琥珀酸酐羟丙甲基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素酞酸酯、单硬脂酸甘油酯、以及增塑剂(如邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇、丙二醇、甘油三乙酸酯、邻苯二甲酸二甲酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、蓖麻油和各種百分比的乙酰化单酸甘油酯等等)与致孔剂(如 PEG6000 等)等多种药剂学辅料。

[0030] 该药物组合物中还含有药剂学可接受的载体,可制成颗粒剂、口服液等剂型。制成颗粒剂时所述的稀释剂有淀粉、蔗糖或乳糖等,崩解剂有淀粉、纤维素衍生物等,粘合剂有水等。

[0031] 本发明制剂可以每天服用一至四次,或者以缓释或控释方式每天或隔天或间隔数日服用一次。

[0032] 本发明的有益效果是:①卡比多巴/左旋多巴与叶酸类化合物联用时可有效协同抗帕金森病,增加卡比多巴/左旋多巴抗帕金森病疗效,克服其药效作用低下的缺点;②该药物组合物通过高同型半胱氨酸(Hcy)靶点尚可有效预防和降低帕金森患者脑卒中的发生的风险;③另外,还可以使患者服药方便。

[0033] 下面结合实施例,对本发明作进一步的描述。

具体实施方式

[0034] 实施例 1. 片剂的制备

[0035] 处方:

	卡比多巴	10 g
	左旋多巴	100 g
	叶酸	0.2 g
	淀粉	45 g
[0036]	微晶纤维素	45 g
	羧甲基纤维素钠(CMS.Na)	5.0 g
	5%聚维酮 k-30(溶剂为无水乙醇)	1.0 g
	硬脂酸镁	适量
制成 1000 片		

[0037] 制备工艺:

[0038] (1) 取处方量的卡比多巴、左旋多巴和叶酸过 100 目筛后按等量递增法混合均匀备用;

[0039] (2) 其它辅料分别过 100 目筛后 75℃干燥 2 小时;

[0040] (3) 按处方量的淀粉、微晶纤维素、CMS. Na 混匀后再与混好的原料药等量递增法混合均匀;

[0041] (4) 加入粘合剂适量制软材,24 目筛制粒、20 目筛整粒,40 ~ 75℃干燥。

[0042] (5) 干燥粒加入适量硬脂酸镁混匀,含量测定后压片,包装。

[0043] 每天 3 次,每次 1 片。

[0044] 实施例 2. 胶囊剂的制备

[0045] 处方:

卡比多巴	30 g
左旋多巴	300 g
叶酸	1.6 g
乳糖	30 g
[0046] 微晶纤维素	15 g
淀粉	20 g
羧甲淀粉钠	5.0 g
硬脂酸镁	适量

制成 1000 粒

[0047] 制备工艺:

[0048] 按处方配比,取乳糖、微晶纤维素、淀粉、羧甲淀粉钠于 100℃左右分别干燥约 2 小时过 100 目筛;将原料药过 100 目筛后,与上述辅料按等量递增混匀,胶囊灌装。

[0049] 每天 3 次,每次 1 粒。

[0050] 实施例 3. 缓释片的制备

[0051] 处方:

卡比多巴	50 g
左旋多巴	200 g
左旋亚叶酸钙(按左旋亚叶酸计)	0.4g
枸橼酸	10g
[0052] 羟丙甲纤维素(K4M)	160g
乳糖	180g
硬脂酸镁	适量

制成 1000 片

[0053] 制备工艺:

[0054] 按处方配比,将原料药与羟丙甲纤维素混匀,枸橼酸溶于乙醇中作润湿剂制成软材,制粒,干燥,整粒,加硬脂酸镁混匀,压片即得。

[0055] 每天 2 至 3 次,每次 1 片。

[0056] 实施例 4. 颗粒剂的制备

[0057] 制备工艺:

[0058] 将原料药与适当淀粉充分混匀,加入适量的水制软材。将软材用机械挤压通过筛网制湿颗粒,箱式干燥颗粒,整粒与分级。

[0059] 每天 3 次,每次 1 袋。

[0060] 测试例 1. 叶酸增强卡比多巴 / 左旋多巴抗帕金森病作用

[0061] (1) 动物模型及分组给药

[0062] 将小鼠随机分为 4 组, 每组 12 只, 分别为空白对照组、模型对照组、卡比多巴 / 左旋多巴组 (10/100mg/kg)、以及卡比多巴 / 左旋多巴 / 叶酸组 (10/100/0.1mg/kg)。小鼠连续灌胃给药 30d, 于第 27 天开始灌胃给药前 1h 腹腔注射 MPTP 30mg/kg (对照组给予等体积的生理盐水), 连续 4d, 最后 1 次给药后 1d 进行行为学指标测试。

[0063] (2) 行为学指标测试

[0064] ①自主活动实验: 使用 XZ-4 型小鼠自主活动仪测定小鼠自发活动并记数, 测定每只小鼠 5min 内的活动次数, 进行统计学处理。

[0065] ②滚筒实验: 使用 SD-2 型小鼠滚筒仪测试小鼠的滚筒行为表现。将小鼠置于滚筒仪的滚筒上, 设置转速 35r/min, 测试小鼠从滚筒开始旋转到离开滚筒的时间作为小鼠运动潜伏期。

[0066] (3) 实验结果

[0067] ①自主活动实验: MPTP 模型对照组与空白对照组相比活动次数明显减少 ($P < 0.01$), 卡比多巴 / 左旋多巴组 (10/100mg/kg)、以及卡比多巴 / 左旋多巴 / 叶酸组 (10/100/0.1mg/kg) 均能明显增加其活动次数 ($P < 0.01$), 但卡比多巴 / 左旋多巴 / 叶酸组效果明显优于卡比多巴 / 左旋多巴组 (表 1)。

[0068] 表 1. 对小鼠自主活动的影响

	组别	5 min 内的活动次数
	空白对照组	583±112
[0069]	模型对照组	160±82**
	卡比多巴/左旋多巴组(10/100 mg/kg)	311±91##
	卡比多巴/左旋多巴/叶酸组(10/100/0.1 mg/kg)	413±97### [△]

[0070] 与空白对照组比较 ** $P < 0.01$; 与模型对照组比较 ## $P < 0.01$; 与卡比多巴 / 左旋多巴组比较 [△] $P < 0.05$

[0071] ②滚筒实验: MPTP 模型对照组与空白对照组相比, 运动潜伏期明显缩短 ($P < 0.01$), 卡比多巴 / 左旋多巴组 (10/100mg/kg)、以及卡比多巴 / 左旋多巴 / 叶酸组 (10/100/0.1mg/kg) 均能明显增加其运动潜伏期 ($P < 0.01$), 但卡比多巴 / 左旋多巴 / 叶酸组效果明显优于卡比多巴 / 左旋多巴组 (表 2)。

[0072] 表 2. 对小鼠运动潜伏期的影响

	组别	运动潜伏期(秒)
	空白对照组	71±15
[0073]	模型对照组	19±8**
	卡比多巴/左旋多巴组(10/100 mg/kg)	31±14##
	卡比多巴/左旋多巴/叶酸组(10/100/0.1 mg/kg)	45±15### [△]

[0074] 与空白对照组比较 $**P < 0.01$;与模型对照组比较 $^{##}P < 0.01$;与卡比多巴 / 左旋多巴组比较 $^{\Delta}P < 0.05$

[0075] (4) 实验结论

[0076] 卡比多巴 / 左旋多巴与叶酸联合使用后, 无论从自主活动实验还是滚筒实验, 结果均表明叶酸显著地增强了卡比多巴 / 左旋多巴抗帕金森病的疗效 ($P < 0.05$), 这正是本组合物的主要立题依据。