

地氯雷他定片在中国健康受试者的等效性研究

Bioequivalence study of desloratadine tablets in healthy Chinese subjects

药代动力学与生物等效性研究

Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study

谢鹏飞¹, 陈元璐¹, 崔宏娣¹,
龙 辉¹, 赵永刚¹, 黄启山²,
杨 鹏³, 周 燕³, 张永东¹

(1. 郴州市第一人民医院 I 期临床研究室, 湖南郴州 423000; 2. 安徽门捷科技发展有限公司, 安徽 合肥 230601; 3. 安徽万邦医药科技股份有限公司, 安徽 合肥 230000)

XIE Peng - fei¹, CHEN Yuan - lu¹,
CUI Hong - di¹, LONG Hui¹,
ZHAO Yong - gang¹,
HUANG Qi - shan²,
YANG Peng³, ZHOU Yan³,
ZHANG Yong - dong¹

(1. Phase I Clinical Centre, Chenzhou No.1 People's Hospital, Chenzhou 423000, Hunan Province, China; 2. Anhui Menjie Technology Development Co., Ltd, Hefei 230601, Anhui Province, China; 3. Anhui Wanbang Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Hefei 230000, Anhui Province, China)

基金项目: 郴州市科技发展计划基金资助项目
(yfx201912)

作者简介: 谢鹏飞(1985 -), 男, 副主任药师,
主要从事药物临床试验及临床药学
的相关工作

通信作者: 张永东, 副主任药师
Tel: (0735)2343073

E - mail: czsdyrmmyyqlc@163.com

摘要:目的 探究地氯雷他定片受试制剂与参比药物在健康受试者中药代动力学(PK)特征,并评价其生物等效性及安全性。方法 用随机、开放、两周期交叉设计,受试者空腹或高脂餐后单次口服地氯雷他定片受试制剂或参比药物5 mg,用液质联用技术(LC-MS/MS)检测和分析受试者血浆样品中地氯雷他定及代谢物3-羟基地氯雷他定的浓度,并经统计分析软件 WinNonLin8.1 计算和分析地两制剂主要药代动力学参数,评价其生物等效性。结果 空腹试验地氯雷他定片受试制剂与参比药物的主要 PK 指标:地氯雷他定的 $C_{\max}$ 分别为 $(3\ 809.82 \pm 1\ 016.54)$ 和 $(3\ 642.36 \pm 777.07)$ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-120\text{h}}$ 分别为 $(5.75 \times 10^4 \pm 5.03 \times 10^4)$ 和 $(5.51 \times 10^4 \pm 4.00 \times 10^4)$ $\text{pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 $(6.85 \times 10^4 \pm 1.03 \times 10^4)$ 和 $(6.37 \times 10^4 \pm 7.92 \times 10^4)$ $\text{pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。餐后试验地氯雷他定片受试制剂与参比药物的主要 PK 指标:地氯雷他定的 $C_{\max}$ 分别为 $(4\ 398.98 \pm 1\ 191.22)$ 和 $(4\ 744.40 \pm 1\ 511.97)$ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-120\text{h}}$ 分别为 $(5.25 \times 10^4 \pm 1.82 \times 10^4)$ 和 $(5.55 \times 10^4 \pm 1.98 \times 10^4)$ $\text{pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 $(5.37 \times 10^4 \pm 1.86 \times 10^4)$ 和 $(5.68 \times 10^4 \pm 2.04 \times 10^4)$ $\text{pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。空腹试验和餐后试验地氯雷他定的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的几何均值比值(GMR, T/R)及其90%置信区间的统计结果均在80.00%~125.00%内。结论 空腹或高脂餐后条件下,地氯雷他定片受试制剂与参比药物的主要药代动力学参数无明显差异,具有生物等效性,且安全性及耐受性良好。

关键词: 地氯雷他定片; 中国健康受试者; 药代动力学; 生物等效性

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.014

中图分类号:R976 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)02-0220-05

Abstract: Objective To explore the pharmacokinetic (PK) characteristics of desloratadine tablets and reference drugs in healthy subjects, and evaluate their bioequivalence and safety. **Methods** The random, open, two-period, cross-over pharmacokinetic study method was adopted, each subject received a single oral dose of desloratadine tablets test drug(T) or reference drug(R) for 5 mg. The concentrations of desloratadine and 3-hydroxy desloratadine in plasma were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS); and the PK parameters were calculated by WinNonlin 8.1 software to evaluate the bioequivalence. **Results** The main PK parameters of T and R of desloratadine were as follows; the fasting condition $C_{\max}$ were respectively $(3\ 809.82 \pm 1\ 016.54)$ and $(3\ 642.36 \pm 777.07)$ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-120\text{h}}$ were respectively $(5.75 \times 10^4 \pm 5.03 \times 10^4)$ and $(5.51 \times 10^4 \pm 4.00 \times 10^4)$ $\text{pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were respectively

($6.85 \times 10^4 \pm 1.03 \times 10^4$) and ($6.37 \times 10^4 \pm 7.92 \times 10^4$) $\text{pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$. The fed condition $C_{\max}$ were respectively ($4\,398.98 \pm 1\,191.22$) and ($4\,744.40 \pm 1\,511.97$) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-120\text{h}}$ were respectively ($5.25 \times 10^4 \pm 1.82 \times 10^4$) and ($5.55 \times 10^4 \pm 1.98 \times 10^4$) $\text{pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were respectively ($5.37 \times 10^4 \pm 1.86 \times 10^4$) and ($5.68 \times 10^4 \pm 2.04 \times 10^4$) $\text{pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$. The 90% confidence interval of $C_{\max}$, AUC_{0-t} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ of desloratadine were all within 80.00% ~ 125.00%. **Conclusion** There was no significant difference in the main PK parameters between T and R under fasting or high-fat postprandial conditions, and desloratadine tablets were bioequivalent, safe and well tolerated.

Key words: desloratadine tablet; healthy Chinese subject; pharmacokinetic; bioequivalence

地氯雷他定是氯雷他定脱羧乙氧基的活性代谢物,可以高效、选择性地拮抗外周 H1 受体,适用于过敏性鼻炎、慢性特发性荨麻疹、瘙痒性及其他过敏性皮肤病的全身及局部症状,具有起效快、作用时间长、药物不良反应低等优点^[1-3]。本文旨在研究地氯雷他定药代动力学特性及安全性,评价受试制剂(test, T)和参比制剂(reference, R)的生物等效性。

材料、对象与方法

1 药品与仪器

T:地氯雷他定片,规格:每片 5 mg,批号:20191002,合肥英太制药有限公司生产并提供;R:地氯雷他定片(商品名:AERIUS[®]),规格:每片 5 mg,批号:S017927,美国 Merck Sharp & Dohme Limited 生产,合肥英太制药有限公司提供。

VanquishTM UHPLC 超高效液相色谱系统、TSQ AltisTM 三重四极杆质谱仪,均为美国赛默飞公司产品。

2 受试者选择

本研究方案经郴州市第一人民医院药物临床试验伦理委员会批准(伦理批件号:第 2019087 号),临床试验登记号:CTR20200470。本研究空腹试验共入组 28 例受试者,男 23 例(82.14%)、女 5 例(17.86%),平均年龄为(27.86 ± 7.28)岁,平均体质量为(60.80 ± 6.91)kg,平均体质量指数(body mass index, BMI)为(22.59 ± 1.76) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;高脂餐后试验入组 28 例受试者,男 20 例(71.43%)、女 8 例(28.57%),平均年龄为(29.43 ± 6.99)岁,平均体质量为(58.56 ± 7.34)kg,平均 BMI 为(21.65 ± 1.98) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

入选标准 ①健康男性和女性,年龄 ≥ 18 周岁;②男性体质量不低于 50.0 kg,女性体质量不低于 45.0 kg;③BMI 为 19.0 ~ 26.0 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ (含临界值)等。

排除标准 ①既往或现有重大手术,或心脑血管系统、神经系统、呼吸系统、消化系统、内分泌及免疫系统任何临床严重疾病者;②生命体征、体格检查、

12 导联心电图、腹部 B 超及相关实验室检查等均正常或经研究者判定异常无临床意义等。

3 分组、给药方法与血样采集

本研究为随机、开放、两周期交叉空腹或高脂餐后单次给药试验,清洗期为 14 d。入选受试者按筛选号顺序随机分配至 R-T 或 T-R 2 个给药序列组。受试者禁食过夜至少 10 h 后,次日早晨空腹或高脂餐后状态下,按照随机表分别以水 240 mL 送服 T 或 R 5 mg,服药前后 1 h 内禁止饮水,分别于服药 4 和 10 h 后进食标准午餐及晚餐,2 个周期用餐保持一致。

空腹或高脂餐后给药试验受试者分别于给药前(餐后试验每周期在进食高脂餐前 30 min 内)及给药后 20 和 40 min 以及 1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0、24.0、48.0、72.0、96.0 和 120.0 h 采集静脉血,每点采集全血约 4 mL 至含 K₂EDTA 抗凝剂真空采血管中,采血过程均在黄光下操作,冰水浴中暂存;采集到的血液样品 2 ~ 8 °C 条件下以 3 386 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,分离出上层血浆样品,2 h 内放置超低温冰箱(-60 ~ -90 °C)储存待测。

4 测定方法与血浆样品处理

本研究方法学建立和生物样本检测由安徽万邦医药科技股份有限公司完成。

色谱条件 色谱柱:Welch Ultimate XB C18 (5 μm , 2.1 mm $\times$ 150.0 mm);流动相 A:5 mmol $\cdot \text{L}^{-1}$ 乙酸铵(0.1% 甲酸);流动相 B:甲醇-乙腈(600:400, v/v);总流速:0.3 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$;柱温:40.0 °C,进样器温度:4 °C;进样量:5 μL 。梯度洗脱程序:0 ~ 0.01 min, 30% B; 0.01 ~ 2.00 min, 30% B $\rightarrow$ 90% B; 2.01 ~ 4.00 min, 90% B; 4.00 ~ 4.01 min, 90% B $\rightarrow$ 30% B; 4.01 ~ 5.50 min, 30% B。

质谱条件 电喷雾离子化源,选择正离子、多反应监测检测模式;喷雾电压:4.0 kV(正离子);辅助气流速为 20 Arb,鞘气流速为 50 Arb;毛细管温度为 325 °C,雾化气温度为 350 °C。待测物 I [地氯雷他定(desloratadine, DES)]和内标 I (d₅-DES)用于定

量分析监测离子对分别为 m/z 311.2→259.1、 m/z 316.1→264.1;待测物Ⅱ[3-羟基地氯雷他定(3-hydroxy desloratadine, HDE)]和内标Ⅱ(d_4 -HDE)用于定量分析监测离子对分别为 m/z 327.2→275.1、 m/z 331.2→279.2。

血浆样品处理 吸取室温下解冻并涡旋混匀的待测血浆样品 50.0 μL ,依次加入内标工作液(含 2.0 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ d_5 -DES及 2.0 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ d_4 -DES同位素内标工作溶液)50.0 μL 、含 0.1% 甲酸的乙腈溶液 250.0 μL 进行蛋白沉淀处理。所有样品涡旋混匀 5 min,并在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下,以 4 200 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min。离心后转移上清液 100.0 μL ,加入水 300 μL 稀释,涡旋混匀 5 min,并在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下,以 4 200 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min。取离心后上清液 5 μL 进样分析。

5 方法学考察与评价

专属性 不同来源空白血浆样品、不同来源空白血浆配得的定量下限质控样品和仅含目标待测物且不加内标及其他待测物的定量上限样品,按“血浆样品处理”项下进行处理后进样分析。内标(Ⅰ、Ⅱ)对待测物(Ⅰ、Ⅱ)的检测和待测物对内标的检测均无明显干扰。本方法专属性良好。色谱图见图 1。

标准曲线与定量下限 标准曲线系列工作溶液样品(待测物 DES 质量浓度:0.02、0.04、0.20、0.80、1.60、3.20、6.40、8.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$;待测物 HDE 质量浓度:0.02、0.04、0.20、0.60、1.20、2.40、4.80、6.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)按“血浆样品处理”项下处理后进样分析,建立 DES 和 HDE 的标准曲线。分别以血浆中各自待测物浓度(x)为横坐标,各待测物与对应内标的色谱

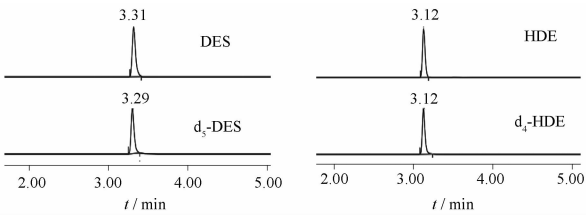


图 1 地氯雷他定(DES)、地氯雷他定- d_5 (d_5 -DES)、3-羟基地氯雷他定(HDE)和 3-羟基地氯雷他定- d_4 (d_4 -HDE)的典型色谱图

Figure 1 Typical chromatogram of desloratadine(DES), desloratadine- d_5 (d_5 -DES), 3-hydroxy desloratadine(HDE) and 3-hydroxy desloratadine- d_4 (d_4 -HDE)

峰面积比值为纵坐标(y),以 $1/x^2$ 为权重因子进行线性回归,得血浆中各待测物的标准曲线。DES 和 HDE 的标准曲线方程分别为 $y=5.12 \times 10^{-4}x - 3.19 \times 10^{-4}$ ($R^2 = 0.9967$), $y = 4.13 \times 10^{-4}x + 1.15 \times 10^{-4}$ ($R^2=0.9967$); DES 和 HDE 分别在 0.02~8.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、0.02~6.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内,线性关系良好,定量下限均为 0.02 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

精密度与回收率 配制定量下限、低、低中、中高及高 5 个质量浓度水平的质控品(DES 质量浓度为 0.02、0.06、0.30、2.00、6.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; HDE 质量浓度为 0.02、0.06、0.30、1.50、4.50 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$),每个质量浓度 6 份平行样品,按“血浆样品处理”项下处理后进样分析,连续测定 3 个批次,考察待测物 DES 及其代谢物 HDE 质控品批内和批间精密度。配制低、中高及高 3 个质量浓度的质控品,考察经提取和未经提取待测物或内标的各自峰面积比值,计算回收率,结果见表 1。

表 1 用液质联用技术检测 DES、 d_5 -DES、HDE 和 d_4 -HDE 在人血浆中的精密度和回收率

Table 1 Precision and recovery of DES, d_5 -DES, HDE and d_4 -HDE in human plasma were measured by the liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Item	Concentration ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Intra-day($n=6$)		Inter-day($n=18$)		Relative recovery (%; $n=6$)
		Measured($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	RSD(%)	Measured($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	RSD(%)	
DES	0.02	20.84 $\pm$ 1.29	6.18	20.88 $\pm$ 3.12	14.94	101.93 $\pm$ 8.72
	0.06	64.74 $\pm$ 3.26	5.03	63.92 $\pm$ 3.88	6.07	
	0.30	294.23 $\pm$ 6.23	2.12	307.47 $\pm$ 13.33	4.33	
	2.00	1 999.48 $\pm$ 16.56	0.83	2 039.12 $\pm$ 53.15	2.61	
	6.00	6 009.99 $\pm$ 85.13	1.42	6 214.73 $\pm$ 201.95	3.25	
d_5 -DES	2.00	-	-	-	-	94.66 $\pm$ 2.99
HDE	0.02	23.26 $\pm$ 2.18	9.39	19.83 $\pm$ 3.64	18.35	99.03 $\pm$ 11.26
	0.06	63.76 $\pm$ 5.02	7.87	62.66 $\pm$ 6.25	9.98	
	0.30	302.33 $\pm$ 11.44	3.78	301.46 $\pm$ 12.92	4.29	
	1.50	1 527.82 $\pm$ 35.77	2.34	1 533.33 $\pm$ 43.34	2.83	
	4.50	4 495.22 $\pm$ 47.13	1.05	4 603.65 $\pm$ 161.35	3.50	
d_4 -HDE	2.00	-	-	-	-	92.19 $\pm$ 2.52

RSD:Relative standard deviation.

稳定性 在室温白光或冰水浴白光条件下,DES和HDE全血样品放置2 h 稳定。DES和HDE血浆样品在室温黄光条件下放置21 h、-30~-15℃条件下保存6 d、在-90~-60℃条件下保存126 d、-30~-15℃及-90~-60℃至室温5次冻融循环稳定性良好。制备后样品在室温黄光条件下放置5 h,0~8℃条件下放置99 h再进样稳定性良好,分析结果可重现。

6 统计学处理

血药浓度数据用Phoenix™ WinNonLin® (8.1版本)处理,用线性混合效应模型拟合法进行药代动力学参数的估算分析。用配对非参数法对药代动力学参数达峰时间(t_{max})进行统计学检验,评价受试制剂与参比药物的差异。

结 果

1 血药浓度-时间曲线

本研究空腹和餐后分别有28例受试者纳入全分

析集(full analysis set,FAS)。在空腹条件下,口服受试制剂和参比制剂后纳入药代动力学参数分析集(pharmacokinetics analysis parameter set,PKPS)受试者均为28例。在餐后条件下,口服受试制剂后纳入PKPS的受试者为28例;口服参比制剂后纳入PKPS的受试者为27例,其中,1例受试者(T-R组)于第Ⅱ周期给药后1 h内发生呕吐事件停止采血,中止试验。

空腹和餐后受试者分别口服参比药物与受试制剂地氯雷他定片后血浆中DES和HDE的平均血药浓度-时间曲线,见图2和图3。

2 药代动力学参数

空腹和餐后受试者分别口服参比药物与受试制剂地氯雷他定片后血浆中DES和HDE的主要药代动力学参数,见表2和表3。

3 生物等效性评价

本研究结果显示,空腹试验和餐后试验DES的 C_{max} 、 $AUC_{0-120\text{ h}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比值(GMR,T/R)

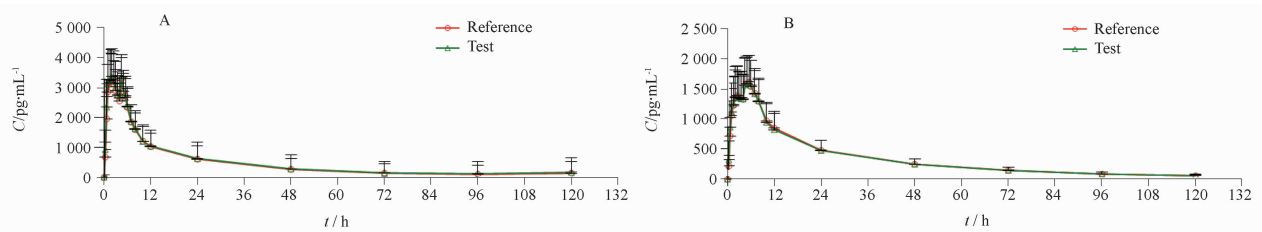


图2 空腹条件下受试者口服地氯雷他定片受试制剂和参比药物后血浆中DES(A)和HDE(B)平均血药浓度-时间曲线
Figure 2 Mean plasma concentration-time curves of DES(A) and HDE (B) after taking the test and reference drugs in fasting state

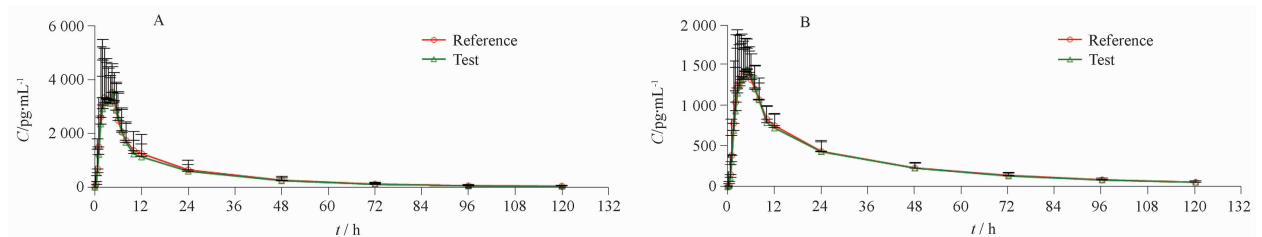


图3 餐后条件下受试者口服地氯雷他定片受试制剂和参比药物后血浆中DES(A)和HDE(B)平均血药浓度-时间曲线
Figure 3 Mean plasma concentration-time curves of DES (A) and HDE (B) after taking the test and reference drugs in fed state

表2 空腹和餐后条件下受试者单次口服DES片受试药物和参比药物后DES的主要药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Fasting		Fed	
	Test (n = 28)	Reference (n = 28)	Test (n = 28)	Reference (n = 27)
t_{max} (h)	2.77 ± 1.63	3.05 ± 1.54	3.11 ± 1.21	3.59 ± 2.13
C_{max} (pg · L ⁻¹)	3 809.82 ± 1 016.54	3 642.36 ± 777.07	4 398.98 ± 1 191.22	4 744.40 ± 1 511.97
$AUC_{0-120\text{ h}}$ (pg · h · L ⁻¹)	5.75 × 10 ⁴ ± 5.03 × 10 ⁴	5.51 × 10 ⁴ ± 4.00 × 10 ⁴	5.25 × 10 ⁴ ± 1.82 × 10 ⁴	5.55 × 10 ⁴ ± 1.98 × 10 ⁴
$AUC_{0-\infty}$ (pg · h · L ⁻¹)	6.85 × 10 ⁴ ± 1.03 × 10 ⁴	6.37 × 10 ⁴ ± 7.92 × 10 ⁴	5.37 × 10 ⁴ ± 1.86 × 10 ⁴	5.68 × 10 ⁴ ± 2.04 × 10 ⁴
$t_{1/2}$ (h)	22.95 ± 17.92	22.74 ± 15.88	22.06 ± 3.50	22.55 ± 3.48

表3 空腹和餐后条件下受试者单次口服 DES 片受试药物和参比药物后 HDE 的主要药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The main pharmacokinetic parameters of HDE after taking the test or reference drugs in fasting and fed state($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Fasting		Fed	
	Test($n = 28$)	Reference($n = 28$)	Test($n = 28$)	Reference($n = 27$)
$t_{\max}$ (h)	4.91 ± 1.43	4.88 ± 1.24	4.07 ± 1.34	4.32 ± 2.09
$C_{\max}$ (pg · L ⁻¹)	1 678.98 ± 459.88	1 693.02 ± 485.54	1 603.58 ± 301.73	1 685.58 ± 468.46
AUC _{0-120 h} (pg · h · L ⁻¹)	4.01 × 10 ⁴ ± 1.22 × 10 ⁴	4.04 × 10 ⁴ ± 1.21 × 10 ⁴	3.55 × 10 ⁴ ± 7 783.65	3.63 × 10 ⁴ ± 7 174.24
AUC _{0-∞} (pg · h · L ⁻¹)	4.30 × 10 ⁴ ± 1.25 × 10 ⁴	4.37 × 10 ⁴ ± 1.20 × 10 ⁴	3.85 × 10 ⁴ ± 8 616.06	3.92 × 10 ⁴ ± 7 895.65
$t_{1/2}$ (h)	35.80 ± 15.77	41.53 ± 47.92	36.86 ± 6.47	35.31 ± 4.34

及其 90% 置信区间的统计结果均在 80.00% ~ 125.00% ; 空腹试验分别为 103.08% (95.97% ~ 110.71%)、100.65% (95.07% ~ 106.56%)、101.11% (95.66% ~ 106.86%) ; 餐后试验分别为 94.31% (86.96% ~ 102.28%)、95.00% (91.53% ~ 98.59%)、94.91% (91.42% ~ 98.54)。两制剂在本试验空腹和餐后给药条件下具有生物等效性。

4 安全性评价

本研究空腹和餐后 28 例受试者均纳入安全性分析集。空腹试验有 3 例受试者(10.71%)发生 5 例次不良事件。餐后试验有 8 例受试者(28.57%)发生 12 例次不良事件。所有不良事件严重程度均为轻度(I 级, NCI CTCAE 5.0)。

讨 论

活性代谢物 DES 与母体药物氯雷他定相比,药代动力学与药效动力学性质明显改善,主要表现在更低的清除率和更长的半衰期及更少发生的潜在药物相互作用^[2]。DES 抗组胺活性高且具有良好的抗炎活性,无中枢神经系统和心脏毒性,具有安全性高、起效快(起效时间 < 30 min)、作用持久等优点,已成为治疗过敏性鼻炎和荨麻疹一线治疗药物^[4-6]。DES 的上市亦体现出药物代谢研究在新药研发产业链中的重要作用。

参照国家药品监督管理局发布的《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》和美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)发布的地氯雷他定片剂的《Draft Guidance on Desloratadine》中的建议,本品进行生物等效性试验时以原形药物 DES 评价生物等效性,代谢产物 HDE 的相关数据用于进

一步支持临床疗效的可比性^[7]。同时,本研究结果显示,受试者空腹和餐后给药条件下,DES 定及其代谢物 HDE 均观察到双峰现象,可能原因系该药物存在肝肠循环所致^[8-9]。

参考文献:

[1] IRIARTE SOTÉS P, ARMISÉN M, USERO - BÁRCENA T, et al. Efficacy and safety of up - dosing antihistamines in chronic spontaneous urticaria: A systematic review of the literature [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2021, 31(4): 282—291.

[2] 刘璐,甄路路,任美娟,等. 地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价[J]. *中国药房*, 2022, 33(10): 1240—1246.

[3] NAKAMURA T, HIRAOKA K, HARADA R, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy after oral administration of desloratadine and loratadine [J/OL]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(4): e00499. 2019 - 07 - 12 [2024 - 01 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31338198/>.

[4] 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心. 中国荨麻疹诊疗指南(2018 版) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(1): 1—5.

[5] ZUBERBIER T, ABERER W, ASERO R, et al. The EAACI/GA² LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria [J]. *Allergy*, 2018, 73(7): 1393—1414.

[6] BROZEK J L, BOUSQUET J, AGACHE I, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2016 revision [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4): 950—958.

[7] FDA. Draft guidance on desloratadine [EB/OL]. 2021 - 11 - 08 [2023 - 08 - 01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021312.pdf.

[8] 单娜,苗琳琳,江大海,等. 地氯雷他定片在中国健康受试者的生物等效性研究[J]. *中国临床药理学杂志* 2023, 39(11): 1608—1612.

[9] 张坤,张晞倩,卢苇,等. LC - MS/MS 法测定人血浆中地氯雷他定与代谢物 3 - OH 地氯雷他定浓度及其生物等效性研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46(5): 783—787.

(收稿日期 2024 - 06 - 30; 本文编辑 吴焕贤)