

# 孟鲁司特钠咀嚼片在中国健康受试者中的生物等效性研究

## Bioequivalence study of montelukast sodium chewable tablets in Chinese healthy subjects

药代动力学与  
生物等效性研究  
Pharmacokinetics and  
Bioequivalence Study

史丽萍<sup>1</sup>, 刘芳<sup>1</sup>, 张军<sup>1</sup>,  
殷俊刚<sup>1</sup>, 俞景梅<sup>1</sup>, 王可莉<sup>2</sup>,  
邹冲<sup>1</sup>

(1. 南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)  
I期临床研究室, 江苏南京 210029; 2. 南京杰  
宁医药科技有限公司, 江苏南京 211100)

SHI Li-ping<sup>1</sup>, LIU Fang<sup>1</sup>,  
ZHANG Jun<sup>1</sup>, YIN Jun-gang<sup>1</sup>,  
YU Jing-mei<sup>1</sup>, WANG Ke-li<sup>2</sup>,  
ZOU Chong<sup>1</sup>

(1. Phase I Clinical Research  
Laboratory, Nanjing University of Chinese  
Medicine (Jiangsu Province Hospital of  
Chinese Medicine), Nanjing 210029,  
Jiangsu Province, China; 2. Nanjing  
Jiening Pharmaceutical Technology  
Co. Ltd., Nanjing 211100, Jiangsu  
Province, China)

作者简介: 史丽萍(1985-), 女, 主治医师, 主要  
从事临床试验管理及临床药理试验  
相关工作

通信作者: 邹冲, 主任医师, 博士生导师  
MP: 13515122871  
E-mail: zch816050@126.com

**摘要:**目的 评价孟鲁司特钠咀嚼片受试制剂和参比制剂在中国健康受试者体内的生物等效性。**方法** 用单中心、单剂量、双周期、随机、开放、自身交叉设计的研究设计。每周空腹或餐后条件下单次口服孟鲁司特钠咀嚼片 5 mg。用液相色谱-质谱法测定血浆中孟鲁司特的血药浓度, 用 SAS 9.4 软件计算药代动力学参数。**结果** 空腹组和餐后组分别入组 26 例和 30 例健康受试者。空腹组受试制剂与参比制剂的主要药代动力学(PK)参数:  $C_{\max}$  分别为  $(331.00 \pm 86.00)$  和  $(327.08 \pm 76.03) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $AUC_{0-1}$  分别为  $(2\,265.12 \pm 560.34)$  和  $(2\,318.56 \pm 589.51) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  分别为  $(2\,352.60 \pm 591.43)$  和  $(2\,409.12 \pm 636.79) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ 。餐后组受试制剂与参比制剂的主要 PK 参数:  $C_{\max}$  分别为  $(262.07 \pm 52.94)$  和  $(256.73 \pm 63.07) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $AUC_{0-1}$  分别为  $(2\,014.43 \pm 356.47)$  和  $(2\,071.53 \pm 462.56) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  分别为  $(2\,072.30 \pm 384.30)$  和  $(2\,138.57 \pm 509.46) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ 。空腹组和餐后组孟鲁司特受试制剂与参比制剂的主要 PK 参数的几何均值比值的 90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00%。空腹组共 8 例(32.00%)受试者发生 11 例次药物不良反应, 餐后组共 11 例(36.67%)受试者发生 18 例次药物不良反应。**结论** 孟鲁司特钠咀嚼片受试制剂和参比制剂在空腹和餐后条件下具有生物等效性。

**关键词:** 孟鲁司特钠咀嚼片; 药代动力学; 生物等效性; 临床试验

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.04.019

**中图分类号:** R974 **文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-6821(2025)04-0543-05

**Abstract: Objective** To evaluate the bioequivalence of montelukast sodium chewable tablets test formulation and reference formulation in Chinese healthy subjects. **Methods** A single-center, single-dose, two-period, randomized, open-label, self-cross-over design was designed. A single oral dose of montelukast sodium chewable tablets 5 mg was administered under fasting or fed conditions in each period. The blood concentration of montelukast in plasma was determined by liquid chromatography-mass spectrometry, and pharmacokinetic parameters were calculated by SAS 9.4 software. **Results** Twenty-six and 30 cases healthy subjects were included in the fasting and fed groups, respectively. The main pharmacokinetics (PK) parameters of the test formulation and reference formulation in the fasting group:  $C_{\max}$  were  $(331.00 \pm 86.00)$  and  $(327.08 \pm 76.03) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;  $AUC_{0-1}$  were  $(2\,265.12 \pm 560.34)$  and  $(2\,318.56 \pm 589.51) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ ;  $AUC_{0-\infty}$  were  $(2\,352.60 \pm 591.43)$  and  $(2\,409.12 \pm 636.79)$

ng · mL<sup>-1</sup> · h, respectively. The main PK parameters of the test formulation and reference formulation in the fed group:  $C_{\max}$  were (262.07 ± 52.94) and (256.73 ± 63.07) ng · mL<sup>-1</sup>;  $AUC_{0-1}$  were (2 014.43 ± 356.47) and (2 071.53 ± 462.56) ng · mL<sup>-1</sup> · h;  $AUC_{0-\infty}$  were (2 072.30 ± 384.30) and (2 138.57 ± 509.46) ng · mL<sup>-1</sup> · h, respectively. The 90% confidence intervals of the geometric mean ratios of the main PK parameters of montelukast in the test formulation and reference formulation in fasting and fed groups were all within 80.00% – 125.00%. In the fasting test, a total of 8 cases (32.00%) subjects had 11 adverse reactions, and in the fed test, a total of 11 cases (36.67%) subjects had 18 adverse reactions. **Conclusion** The test and reference montelukast sodium chewable tablets were bioequivalent under fasting and fed conditions.

**Key words:** montelukast sodium chewable tablets; pharmacokinetics; bioequivalence; clinical trial

孟鲁司特钠是用于预防和长期治疗哮喘以及减轻过敏性鼻炎相关症状的药物,是一种强效、选择性白三烯受体拮抗药。该药物能显著改善炎症指标和肺功能,减少哮喘和过敏性鼻炎发作频率,改善呼吸及生活质量,同时能减少激素使用剂量,降低激素药物不良反应<sup>[1-2]</sup>。目前国内报道的剂型有:片剂、口服膜剂、颗粒剂和咀嚼剂<sup>[3]</sup>,儿童以4 mg、5 mg剂量为主,成人推荐剂量为10 mg。本研究旨在探讨该仿制的孟鲁司特钠咀嚼片(5 mg)在中国健康受试者体内的药代动力学参数,评价国产仿制药与原研孟鲁司特钠咀嚼片的生物等效性和安全性<sup>[4-5]</sup>。

## 材料、对象与方法

### 1 药品与仪器

孟鲁司特钠咀嚼片[受试制剂(test, T)],规格:每片5 mg,批号:200403,南京海辰药业股份有限公司生产;孟鲁司特钠咀嚼片[参比制剂(reference, R)],规格:每片5 mg,批号:S035144,美国 Merck Sharp & Dohme Ltd 公司生产。孟鲁司特钠对照品,规格:每支100 mg,含量:98.6%,批号:100893-201902,购自中国食品药品检定研究院;孟鲁司特-d6(内标),规格:每支1 mg,含量:98.92%,批号:1-BKS-63-1,加拿大 Toronto Research Chemicals 公司生产。

LC-20AD 液相色谱仪,日本岛津公司产品;API 4000 串联质谱仪,美国 AB Sciex 公司产品。

### 2 受试者选择

本试验方案经南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)伦理委员会批准(伦理批件号:2020NL-131-02,药物临床试验登记与信息公示平台备案号:CTR20202207)。所有受试者均签署知情同意书。

空腹试验入组26例,其中男性19例、女性7例,年龄为(26.00 ± 5.00)岁,身高为(170.20 ± 9.60)cm,体质量为(62.80 ± 9.60)kg,体质量指数(body mass index,

BMI)为(21.60 ± 1.80) kg · m<sup>-2</sup>。餐后试验入组30例,男性22例、女性8例,年龄为(26.00 ± 5.00)岁,身高为(170.00 ± 6.90)cm,体质量为(65.10 ± 6.70)kg, BMI 为(22.50 ± 1.70) kg · m<sup>-2</sup>。

**入选标准** ①年龄为18周岁以上的健康男性和女性受试者(包括18周岁);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<sup>-2</sup>(含临界值);③健康状况:生命体征、体格检查、12导联心电图和实验室检查正常或异常无临床意义;④受试者自签署知情同意书至最后1次给药后3个月内无生育计划且自愿采取有效避孕措施且无捐精、捐卵计划。

**排除标准** ①有特异性变态反应病史(如过敏性皮炎、哮喘等)、吞咽困难或任何影响药物吸收的胃肠道疾病史、有影响药物吸收、分布、代谢、排泄或安全性数据解释的疾病,或可使依从性降低的疾病或病史,包括但不限于胃肠道、肾、肝、肺、神经、血液、内分泌、肿瘤、免疫、精神或心脑血管疾病;②筛选前14 d内使用过任何处方药、非处方药、中草药和保健品,或服用研究药物者等。

### 3 分组、给药方法与血样采集

本研究为空腹及餐后状态下单次给药的生物等效性试验,按两周期、两制剂、随机、开放设计。受试者按1:1随机分配到给药序列(T-R或R-T)之一。受试者禁食至少10 h后,于每周周期第1天分别口服孟鲁司特钠咀嚼片受试制剂或参比制剂5 mg,清洗期7 d。空腹组服药当天早晨8:00开始服用,餐后组于服药当天进食高脂餐<sup>[6]</sup>,开始进餐后30 min服用受试制剂或参比制剂5 mg,温开水240 mL送服。

空腹组于每周周期服药前0 h(给药前1 h内)和给药后0.50、1.00、1.33、1.67、2.00、2.33、2.67、3.00、3.50、4.00、4.50、5.00、6.00、8.00、10.00、14.00、24.00 h共18个时间点采集静脉血;餐后组于每周周期

服药前 0 h(高脂餐后服药前 1 h 内)和服药后 0.50、1.00、1.50、2.00、2.33、2.67、3.00、3.50、4.00、4.50、5.00、6.00、7.00、8.00、10.00、14.00、24.00、28.00 h 共 19 个采血时间点。每次采血约 3 mL,置于 EDTA-K2 抗凝的真空采血管中,血样采集后的 60 min 内,在 2~8℃ 下,以  $2\,989\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min,分离血浆,于采集血样后 2 h 内存放于 -20℃ 冰箱中,待测。血样采集、预处理均在黄光灯下操作。

#### 4 测定方法

本研究中方法学建立和生物样本检测由南京科利泰医药科技有限公司完成。

**色谱条件** 色谱柱:Poroshell 120 SB-C18(50.0 mm×2.1 mm, 2.7 μm, Agilent);流动相 A:含 0.1% 甲酸的水溶液;流动相 B:100% 乙腈;流速: $0.40\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ;柱温:40℃;进样量:5.00 μL。梯度洗脱程序:0~2.30 min,68% B;2.30~2.40 min,68%→100% B;2.40~3.40 min,100% B;3.40~3.50 min,100%→68% B;3.50~5.00 min,68% B。

**质谱条件** 在多反应监测模式下,以电喷雾电离源正离子模式作为离子化方式进行样品浓度检测。气帘气:241 kPa,碰撞气:7 Unit;孟鲁司特的离子对为  $m/z\ 586.2\rightarrow422.2$ ,孟鲁司特-d6 的离子对为  $m/z\ 592.2\rightarrow427.2$ 。孟鲁司特和内标的去簇电压分别为 65 和 57 V,碰撞能量分别为 34 和 36 V。

**血浆样品处理** 取样品 50.0 μL,加入  $150\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  内标工作溶液 25.0 μL,振荡 1 min,加入乙腈 325 μL,振荡 10 min 后,在室温条件下以  $4\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min,移取上清液 100 μL 至另一干净的 96 孔板中,加入的超纯水 100 μL,充分振荡 10 min。

#### 5 方法学考察与评价

**专属性** 取 6 个不同来源的空白人血浆,每个来源至少 3 个重复,考察内源性物质对待测物和内标测定的影响。制备 3 个重复的仅含内标的样品,考察内标对待测物测定的干扰。在空白样品中加入定量上限浓度的待测物而不加内标,配制不含内标的定量上限样品(3 个重复),考察待测物对内标测定的干扰。结果显示,孟鲁司特及内标的峰形良好,待测物及内标保留时间分别为 1.91 和 1.88 min。空白血浆样品内源性物质不干扰待测物和内标的测定,待测物和内标之间的干扰也均符合接受标准。结果见图 1。

**标准曲线与定量下限** 配制质量浓度分别为 2.00、4.00、15.00、50.00、150.00、300.00、500.00

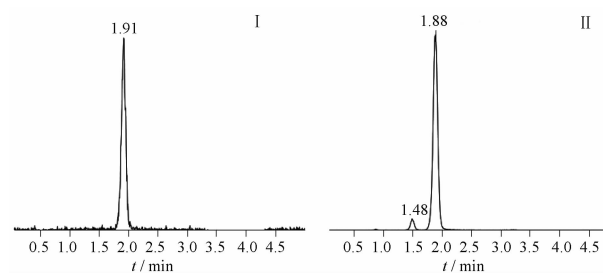


图 1 孟鲁司特(I)和孟鲁司特-d6(II)典型色谱图

Figure 1 Typical chromatograms of montelukast and montelukast-d6

$\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的孟鲁司特血浆标准曲线样品,分析物(孟鲁司特)与内标(孟鲁司特-d6)的色谱峰面积比为纵坐标,用加权  $1/x^2$ ,血浆中分析物的浓度( $x$ )与峰面积比( $y$ )进行线性回归,结果显示,孟鲁司特在  $2.00\sim500\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  内呈现良好线性,其标准曲线为  $y = 1.26\times10^{-2}x + 7.18\times10^{-4}$ ,  $r^2 = 0.9976$ 。定量下限为  $2.00\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

**精密度与回收率** 配制高、中、低、定量下限 4 个质量浓度( $380.00$ 、 $100.00$ 、 $5.00$ 、 $2.00\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )水平的质控样品,每个浓度水平 6 个重复评估批间的准确度和精密度。连续测定 3 批,计算质控样本实际测量浓度。结果见表 1,结果显示批内精密度不超过 3.50%,批间精密度不超过 7.40%,批内平均准确度偏差范围为 -6.42%~5.09%,批间平均准确度偏差为 -9.36%~3.98%。血浆样品中孟鲁司特的提取回收率为 101.40%~107.93%。内标孟鲁司特-d6 的回收率为 99.54%。

**基质效应** 分别考察 6 个不同来源的单个空白基质、空白溶血血浆样本、空白高脂血浆样本对孟鲁司特和内标的干扰,在所得上清液中添加低、中、高质量浓度( $5.00$ 、 $100.00$ 、 $380.00\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )质控工作液和内标工作液,计算内标归一化基质因子,结果表明,孟鲁司特空白血浆、溶血血浆、高脂血浆无明显基质效应,不影响分析物的定量分析。

**稳定性** 全血样品在黄光室温条件下放置 1.0 和 2.0 h 稳定性良好;血浆样品在棕色冻存管内黄光室温条件下放置 21.6 h 稳定性良好,在透明冻存管内黄光室温条件下放置 2.0 h 稳定性良好;在 -20℃ 和 -70℃ 条件下 4 次冻融循环稳定性良好;在 -20℃ 和 -70℃ 条件下长期冰冻 26 和 70 d 稳定性良好;血浆样品处理后的上清液在 8℃ 自动进样器中放置 4 d 23 h 稳定性良好,血浆样品处理后的上清液在 8℃ 自动进样器中放置 4 d 22 h 再进样重现性良好。

表 1 用液相色谱-质谱(LC-MS/MS)法孟鲁司特在人血浆中的准确度、精密度和回收率

Table 1 The accuracy, precision and recovery rate of montelukast in human plasma by liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS/MS)

| Concentration<br>(ng · mL <sup>-1</sup> ) | Intra-day (n = 6)                          |         |        | Inter-day (n = 18)                         |         |        | Recovery (%) |                  |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|---------|--------|--------------------------------------------|---------|--------|--------------|------------------|
|                                           | Measured                                   | RSD (%) | RE (%) | Measured                                   | RSD (%) | RE (%) | Montelukast  | Montelukast - d6 |
|                                           | (ng · mL <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$ ) |         |        | (ng · mL <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$ ) |         |        |              |                  |
| 2.00                                      | 1.87 ± 0.07                                | 3.50    | -6.42  | 1.81 ± 0.13                                | 7.13    | -9.36  | -            | -                |
| 5.00                                      | 5.22 ± 0.06                                | 1.16    | 4.40   | 5.00 ± 0.36                                | 7.23    | -0.07  | 104.85       | 99.54            |
| 100.00                                    | 105.00 ± 1.67                              | 1.59    | 5.00   | 102.96 ± 7.61                              | 7.40    | 2.96   | 101.40       | -                |
| 380.00                                    | 399.33 ± 7.42                              | 1.86    | 5.09   | 395.11 ± 24.40                             | 6.18    | 3.98   | 107.93       | -                |

RSD: Relative standard deviation; RE: Relative error.

6 统计学处理

用 Phoenix WinNonlin 8.2 软件进行药代动力学参数计算和生物等效性评价。用 SAS 9.4<sup>®</sup> 软件分析受试者信息及安全性。用非房室模型计算各受试者的药代动力学参数。将孟鲁司特的  $C_{max}$ 、AUC 经对数转换后,用线性混合效应模型分析,模型中将序列、周期、药物作为固定效应,受试者(序列)作为随机效应,计算两制剂主要药代动力学参数的几何平均值比值的 90% 置信区间,并进行等效性比较。

结 果

1 血药浓度-时间曲线

空腹组共筛选 93 例受试者,入组 26 例,其中 25 例完成两周期试验,1 例受试者第 1 周期给药前自行退出试验。餐后组共筛选 95 例受试者,入组 30 例,无受试者脱落。

在空腹和餐后条件下,受试者单次口服孟鲁司特钠咀嚼片受试制剂和参比制剂 5 mg 后血浆中孟鲁司特的平均血药浓度-时间曲线,见图 2。由图 2 可见,2 组受试者血药浓度-时间曲线变化基本一致。

2 药代动力学参数

在空腹和餐后条件下,受试者单次口服孟鲁司特钠咀嚼片受试制剂和参比制剂 5 mg 后孟鲁司特的主

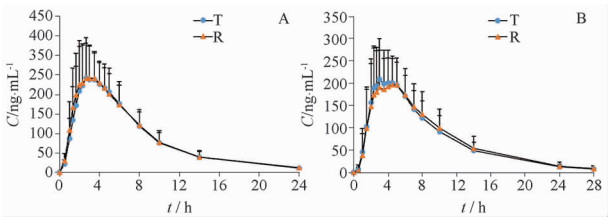


图 2 空腹(A)和餐后(B)受试者单次口服孟鲁司特钠咀嚼片受试制剂(T)和参比制剂(R)后孟鲁司特钠咀嚼片的平均血药浓度-时间曲线

Figure 2 Mean plasma concentraion - time curve of montelukast after single oral administraion of montelukast sodium chewable tablets test (T) and reference (R) under fasting (A) and fed (B) condition

要药代动力学参数,见表 2。

3 生物等效性评价

在空腹条件下,单剂量口服孟鲁司特钠咀嚼片受试制剂或参比制剂 5 mg 后,血浆中孟鲁司特的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$  和  $AUC_{0-\infty}$  几何均值比值和 90% 置信区间分别为 100.58% (93.46% ~ 108.25%)、97.88% (92.81% ~ 103.23%) 和 97.98% (92.99% ~ 103.23%)。

在餐后条件下,单剂量口服孟鲁司特钠咀嚼片受试制剂或参比制剂 5 mg 后,血浆中孟鲁司特的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$  和  $AUC_{0-\infty}$  几何均值比值和 90% 置信区间分

表 2 空腹和餐后试验孟鲁司特主要药代动力学参数( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 The pharmacokinetic parameters of montelukast in fasting and fed state( $\bar{x} \pm s$ )

| Item                                         | Fasting            |                    | Fed                 |                     |
|----------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
|                                              | Test (n = 25)      | Reference (n = 25) | Test (n = 30)       | Reference (n = 30)  |
| $t_{max}$ (h)                                | 2.67 (1.67 - 5.01) | 3.00 (1.34 - 5.00) | 3.26 (1.51 - 10.00) | 4.76 (1.51 - 10.01) |
| $C_{max}$ (ng · mL <sup>-1</sup> )           | 331.00 ± 86.00     | 327.08 ± 76.03     | 262.07 ± 52.94      | 256.73 ± 63.07      |
| $AUC_{0-1}$ (ng · mL <sup>-1</sup> · h)      | 2 265.12 ± 560.34  | 2 318.56 ± 589.51  | 2 014.43 ± 356.47   | 2 071.53 ± 462.56   |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng · mL <sup>-1</sup> · h) | 2 352.60 ± 591.43  | 2 409.12 ± 636.79  | 2 072.30 ± 384.30   | 2 138.57 ± 509.46   |
| $t_{1/2}$                                    | 4.90 ± 0.74        | 4.81 ± 0.73        | 5.05 ± 0.58         | 5.22 ± 0.55         |
| $AUC_{-\infty}$ Extrapolation (%)            | 3.64 ± 1.54        | 3.53 ± 1.79        | 2.65 ± 1.31         | 2.92 ± 1.39         |

别为 103.13% (95.99% ~ 110.79%)、97.58% (94.31% ~ 100.97%) 和 97.31% (93.96% ~ 100.78%),符合方案规定的 80.00% ~ 125.00% 生物等效范围,说明受试制剂和参比制剂生物等效。

#### 4 安全性评价

本试验的药物不良反应均为 I 级 (CTCAE 5.0),无严重不良事件/药物不良反应发生。空腹试验共 8 例 (32.00%) 受试者发生 11 例次药物不良反应,其中空腹口服受试制剂后,2 例 (8.00%) 受试者发生 3 例次药物不良反应,空腹口服参比制剂后,7 例 (28.00%) 受试者发生 8 例次药物不良反应。餐后试验共 11 例 (36.67%) 受试者发生 18 例次药物不良反应,其中餐后口服受试制剂后,6 例 (20.00%) 受试者发生 6 例次药物不良反应,餐后口服参比制剂后,7 例 (23.33%) 受试者发生 12 例次药物不良反应。

## 讨 论

儿童支气管哮喘发病率呈逐年上升趋势,是危害儿童健康的主要慢性疾病之一<sup>[7]</sup>。孟鲁司特钠是被国内外多个指南推荐治疗哮喘的药物<sup>[7-8]</sup>,市场需求较大。孟鲁司特钠咀嚼片通过对白三烯受体加以封闭,选择性地和气道广泛分布的 I 型白三烯受体结合,减少组织对白三烯的反应程度,从而起到抗炎作用。孟鲁司特钠咀嚼片临床治疗儿童支气管哮喘及过敏性鼻炎疗效较好<sup>[9-10]</sup>,患儿易接受,可减少静脉滴注治疗给患儿带来的伤害,提升患儿治疗依从性。

孟鲁司特对光不稳定<sup>[11]</sup>,因此在给药、血样采集、预处理及分析测定过程中均在黄光灯条件下操作。本研究主要药代动力学参数与国内其他文献报道的研究结果接近<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,2 种孟鲁司特钠咀嚼片具有生物等效性,餐后试验受试制剂  $t_{\max}$  及  $C_{\max}$  低于空腹试验,参比制剂餐后试验的  $t_{\max}$  及  $C_{\max}$  亦低于空腹试验,但两制剂  $AUC_{0-\infty}$  的变化在餐后组和空腹组间的变化不明显,提示高脂高热量食物会降低孟鲁司特钠片的吸收速度和峰浓度,但对药物的吸收程度影响不大。

本研究通过空腹、餐后组健康受试者单剂量、双周期、双交叉试验,将仿制的孟鲁司特钠咀嚼片 (5 mg) 与原研的孟鲁司特钠咀嚼片进行药代动力学参数比较,两制剂的主要药代动力学参数  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-1}$  和  $AUC_{0-\infty}$  几何均值的 90% 置信区间均在

80.00% ~ 125.00%,受试制剂和参比制剂生物等效,安全性和耐受性良好。

#### 参考文献:

- [1] 刘星晔,肖芳,李安君玥. 糠酸莫米松鼻喷剂联合孟鲁司特钠治疗儿童变应性鼻炎的有效性及安全性 Meta 分析 [J]. 中国现代医药杂志, 2024, 26 (4): 39—44.
- [2] 田晓曦,张敏,宫璐. 孟鲁司特钠联合氟替卡松治疗儿童哮喘疗效的 Meta 分析 [J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26 (8): 22—25.
- [3] 李燕妮,李静雯,孟子艳. 孟鲁司特钠治疗患儿对不同剂型应用效能感及医学应对方式的研究 [J]. 中国医药指南, 2023, 21 (18): 95—97.
- [4] 国家药品监督管理局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等 3 个技术指导原则的通告 (2016 年第 61 号) [EB/OL]. 2016 - 03 - 18 [2024 - 06 - 06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypgtg/ypqgtg/20160318210001725.html>.
- [5] 国家药品监督管理局 药品审评中心. 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 [EB/OL]. 2016 - 03 - 08 [2024 - 03 - 18]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyldCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [6] FDA. Guidance for industry: Food - effect bioavailability and fed bioequivalence studies [EB/OL]. 2002 - 12 - 01 [2024 - 06 - 10]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/food-effect-bioavailability-and-fed-bioequivalence-studies>.
- [7] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议 (2020 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2020, 58 (9): 708—717.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版) [J]. 2016, 51 (3): 47—61.
- [9] 范新风,李艳玲,孙晓宝,等. 孟鲁司特钠咀嚼片联合布地奈德混悬液治疗急性期支气管哮喘患儿的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (3): 320—323.
- [10] 石聪聪,邵亚辉,王小稳,等. 孟鲁司特钠联合布地奈德混悬液治疗儿童难治性哮喘的效果观察 [J]. 中国实用医刊, 2022, 49 (19): 104—108.
- [11] 王英新,刘玲,李树英,等. HPLC - MS/MS 法分析孟鲁司特钠颗粒中的有关物质 [J]. 中国药科大学学报, 2019, 50 (3): 330—336.
- [12] 华烨,张海波,买买提居马·对先,等. 孟鲁司特钠咀嚼片在中国健康受试者中的生物等效性研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37 (10): 1133—1137.
- [13] 陈元璐,谢朋飞,崔宏娣,等. 孟鲁司特钠咀嚼片在中国健康受试者中的生物等效性研究 [J]. 中南药学, 2022, 20 (3): 494—498.

(收稿日期 2024 - 07 - 26)