

注射用帕瑞昔布钠特殊安全性评价

黄凤娇*, 吴 森, 王平慧, 张 菊, 周大庆

湖北省食品药品监督检验研究院, 湖北 武汉 430054

摘要: **目的** 评价注射用帕瑞昔布钠的安全性。**方法** 全身主动过敏实验: 豚鼠隔日 ip 注射用帕瑞昔布钠 (供试品, 20 mg/mL)、原研对照、生理盐水或人血清白蛋白 3 次, 于末次致敏后第 14、21 天进行激发, 观察激发后 30 min 内动物反应; 被动皮肤过敏实验: 在豚鼠背部分别 sc 不同稀释度的抗体血清 0.1 mL 进行被动致敏, 24 h 后 iv 激发, 30 min 后处死, 测量皮肤内层的蓝斑大小; 家兔血管刺激性实验: 连续耳 iv 供试品 5 d 后, 于给药结束及恢复期取双耳进行 HE 染色, 观察其对注射部位血管的刺激性; 体外溶血实验观察供试品 3 h 内有无溶血现象。**结果** 20 mg/mL 注射用帕瑞昔布钠无豚鼠全身过敏现象及被动皮肤过敏反应, 未见血管刺激性; 未见溶血现象发生。**结论** 20 mg/mL 注射用帕瑞昔布钠无明显过敏反应、刺激性、溶血现象, 是安全的。

关键词: 注射用帕瑞昔布钠; 安全性评价; 过敏; 刺激; 溶血

中图分类号: R994.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)08-1090-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.08.010

Safety evaluation of Parecoxib Sodium for Injection

HUANG Feng-jiao, WU Sen, WANG Ping-hui, ZHANG Ju, ZHOU Da-qing

Hubei Institute for Food and Drug Control, Wuhan 430054, China

Abstract: **Objective** To evaluate the safety of Parecoxib Sodium for Injection. **Methods** Systemic active anaphylaxis test: Guinea pigs were injected respectively with Parecoxib Sodium for Injection (test sample, 20 mg/mL), primary control, sodium chloride injection or human serum albumin, once every other day, continuously for three times. After 14 and 21 d from the end time of sensitization, to stimulation and to observe whether allergic reactions occurred within 30 mins. Passive cutaneous anaphylaxis test: Guinea pigs were received 0.1 mL antiserum injection for inducing passive sensitization, after 24 h of that we stimulated the guinea pigs, and the guinea pigs were sacrificed after 30 mins to examine the diameter of blue spots. Blood vessel irritation test: After continuous ear IV test sample for 5 d, HE staining was performed at the end of the administration and recovery period, and the stimulation of the blood vessel at the site of injection was observed. Hemolysis or agglutination of Parecoxib Sodium for Injection was examined by *in vitro* methods. **Results** Under the dosage of 20 mg/mL, guinea pigs showed no systemic allergy and passive skin allergy, and no hemolysis, agglutination, and irritation of vascular was observed. **Conclusion** Under the present experimental conditions, 20 mg/mL Parecoxib Sodium for Injection shows no obvious allergic reactions, irritation and hemolysis, is safe.

Key words: Parecoxib Sodium for Injection; safety evaluation; allergy; irritation; Hemolysis

非甾体抗炎药 (NSAIDs) 通过抑制环氧化酶 (COX), 减少花生四烯酸转化成前列腺素 (PG) 等炎症介质, 达到抗炎镇痛的目的, 是目前疼痛治疗的常用药物^[1]。注射用帕瑞昔布钠是一种可以通过 iv 或 sc 途径使用的选择性环氧化酶-2 (COX-2) 抑制剂, 用于手术后疼痛的短期治疗^[2]。其原研制剂由法玛西亚普强 Pharmacia and Upjohn Company 开发 (辉瑞制药有限公司分装), 已由辉瑞制药有限公司于 2008 年在中国批准进口注册, 目前国内仅此一

家进口制剂。本研究所用供试品注射用帕瑞昔布钠, 为武汉长联来福制药股份有限公司研发的仿制药, 为探讨该仿制新药的安全性, 本研究从溶血性、刺激性及过敏性等方面展开试验, 以期临床安全用药提供参考。

1 材料

1.1 动物

家兔 8 只, 雌雄各半, 体质量 2.0~3.0 kg, 购于湖北省实验动物研究中心, 生产许可证 SCXK

收稿日期: 2017-03-02

*通信作者 黄凤娇, 女, 副主任药师, 药理毒理。E-mail: 2449582827@qq.com

(鄂) 2015-0018; 豚鼠 56 只, 雌雄各半, 体质量 300~400 g, 购于武汉生物制品研究所实有限责任公司, 生产许可证号 SCXK(鄂) 2012-0003。实验动物使用许可证 SYXK(鄂) 2014-0009。

1.2 药品与主要试剂

供试品: 注射用帕瑞昔布钠, 批号 20150103, 规格 40 mg/支 (以帕瑞昔布计), 由武汉长联来福制药股份有限公司提供, 临用前用 0.9%氯化钠注射液配制。原研对照: 注射用帕瑞昔布钠, 批号 J12427, 由 Pharmacia and Upjohn company 生产, 规格 40 mg/支 (以帕瑞昔布计)。

0.9%氯化钠注射液, 批号 1409020101, 规格 100 mL/瓶, 武汉滨湖双鹤药业有限责任公司生产; 20%人血白蛋白注射液, 批号 201501004, 规格 50 mL/瓶, 武汉生物制品研究所有限责任公司生产; 伊文思兰染料, Fluka 进口分装, 上海化学试剂采购供应站经销。

1.3 主要仪器

JM5102 电子天平、ML303 电子天平, 瑞士梅特勒托利多仪器公司; ES-15KTS 电子天平, 长沙湘平科技发展有限公司; KR-20000T 低温高速离心机, 日本 KUBOTAKR 公司; BHW2 电热恒温水浴箱, 北京医疗设备厂。

2 方法

2.1 豚鼠全身主动过敏实验^[3]

豚鼠 24 只, 分为 4 组, 每组 6 只, 雌雄各半。即注射用帕瑞昔布钠组 (20 mg/mL, 由临床最大给药浓度换算)、原研对照组 (20 mg/mL)、阴性对照组 (生理盐水) 和阳性对照组 (10%人血白蛋白)。于第 1、3、5 天每组每只分别 ip 供试品、原研对照、生理盐水或 10%人血白蛋白各 0.5 mL, 用以致敏, 并于末次致敏后第 14 和 21 天, 每组分别 iv 对应样品 1 mL 进行激发, 激发后立即仔细观察每只动物的反应至 30 min, 计算过敏反应发生率。

2.2 豚鼠被动皮肤过敏实验^[4-5]

32 只豚鼠, 分为 4 组, 即注射用帕瑞昔布钠组 (20 mg/mL)、原研对照组 (20 mg/mL)、阴性对照组 (生理盐水) 和阳性对照组 (10%人血白蛋白), 每组 8 只, 雌雄各半。各组取豚鼠 2 只, 雌雄各半, 隔日每组每只分别 ip 供试品、原研对照、生理盐水或 10%人血白蛋白 0.5 mL, 共 3 次, 末次致敏后第 12 天由颈动脉放血, 2 000 r/min 离心 10 min, 分离血清即得抗体血清。每组另外 6 只豚鼠, 雌雄各半,

各组抗血清用生理盐水稀释成 1:2、1:4、1:8、1:16、1:32。在动物背部 sc 各对应组的抗血清 0.1 mL, 24 h 后, 各组 iv 与致敏剂量相同的激发抗原加等量的 0.5%伊文思兰染料共 1 mL, 30 min 后处死各组动物, 对蓝斑进行拍照, 并剪取背部皮肤, 测量皮肤内层的斑点直径。

2.3 家兔血管刺激性实验^[6]

取 8 只家兔, 雌雄兼用, 随机分为 2 组: 注射用帕瑞昔布钠组、原研对照组, 每组 4 只。左耳推注供试品或原研对照, 右耳推注生理盐水, 供试品浓度为 20 mg/mL, 给药体积为 2 mL/kg, 注射速度 2 mL/min, 每天 1 次, 连续给药 5 d。末次给药后 72 h, 处死 4 只家兔, 剪取双耳, 用甲醛固定后, HE 染色进行病理组织学检查。余下的 4 只家兔继续观察 14 d, 再处死进行恢复期组织病理学检查。

2.4 溶血实验

将供试品配成 20 mg/mL 溶液, 按表 1 所示依次于试管中加入 2%红细胞悬液 (红细胞悬液来源于家兔)、生理盐水或蒸馏水、供试品, 混匀后, 立即置 (37±0.5) °C 的恒温箱中进行温育, 观察 3 h。

表 1 注射用帕瑞昔布钠溶血试验各个试管各溶液的加入量
Table 1 Hemolysis test of Parecoxib Sodium for Injection the volume of different solution in each vial

试管编号	2%红细胞悬液/mL	生理盐水/mL	蒸馏水/mL	供试品/mL
1	2.5	2.0	—	0.5
2	2.5	2.1	—	0.4
3	2.5	2.2	—	0.3
4	2.5	2.3	—	0.2
5	2.5	2.4	—	0.1
6	2.5	2.5	—	—
7	2.5	—	2.5	—

注: 第 6 管为阴性对照, 第 7 管为阳性对照

Note: the sixth tube were negative control, and the seventh tube were positive control

3 结果

3.1 豚鼠全身主动过敏实验

供试品组、原研对照组动物及阴性对照组动物未出现颤抖、竖毛、搔鼻、咳嗽、呼吸急促、哮喘音、旋转、流泪、及死亡等任何过敏反应症状, 过敏反应发生率为 0。阳性对照组给完药后则出现颤抖、呼吸急促、咳嗽、步态不稳、喘息、痉挛及死亡等过敏反应症状, 过敏反应发生率为 100%。

3.2 豚鼠被动皮肤过敏实验

激发后 30 min 内, 供试品组、原研对照组及阴

性对照组动物未出现蓝斑, 阳性对照组所有动物均出现蓝斑, 结果见图 1、表 2。

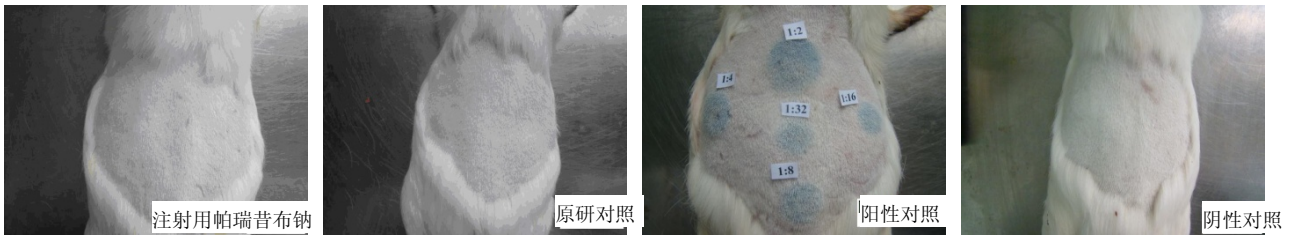


图 1 注射用帕瑞昔布钠被动皮肤过敏实验照片

Fig. 1 Photograph of passive cutaneous anaphylaxis test of Parecoxib Sodium for Injection

表 2 注射用帕瑞昔布钠对豚鼠被动皮肤过敏实验观察结果 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Results of passive cutaneous anaphylaxis test of Parecoxib Sodium for Injection

组别	蓝斑直径/mm				
	稀释倍数 1 : 2	稀释倍数 1 : 4	稀释倍数 1 : 8	稀释倍数 1 : 16	稀释倍数 1 : 32
阴性对照	—	—	—	—	—
阳性对照	24±3	20±2	17±1	16±2	14±1
原研对照	—	—	—	—	—
供试品	—	—	—	—	—

3.3 家兔血管刺激性实验

对注射部位肉眼观察, 未见注射部位血管有红斑及脱色肿胀现象, 也未见动物有活动减少、精神不振等全身反应。经病理组织学检查, 供试品、原研对照及阴性对照组家兔耳缘静脉上皮细胞完整, 无血栓形成及白细胞浸润等血管刺激性症状, 表明供试品未引起家兔血管刺激性, 结果见图 2。

3.4 溶血实验

1~6 管在给药后各时间均无溶血, 无凝聚发生, 第 7 管(阳性对照管)出现溶血。结果见图 3。

末次给药后 72 h:

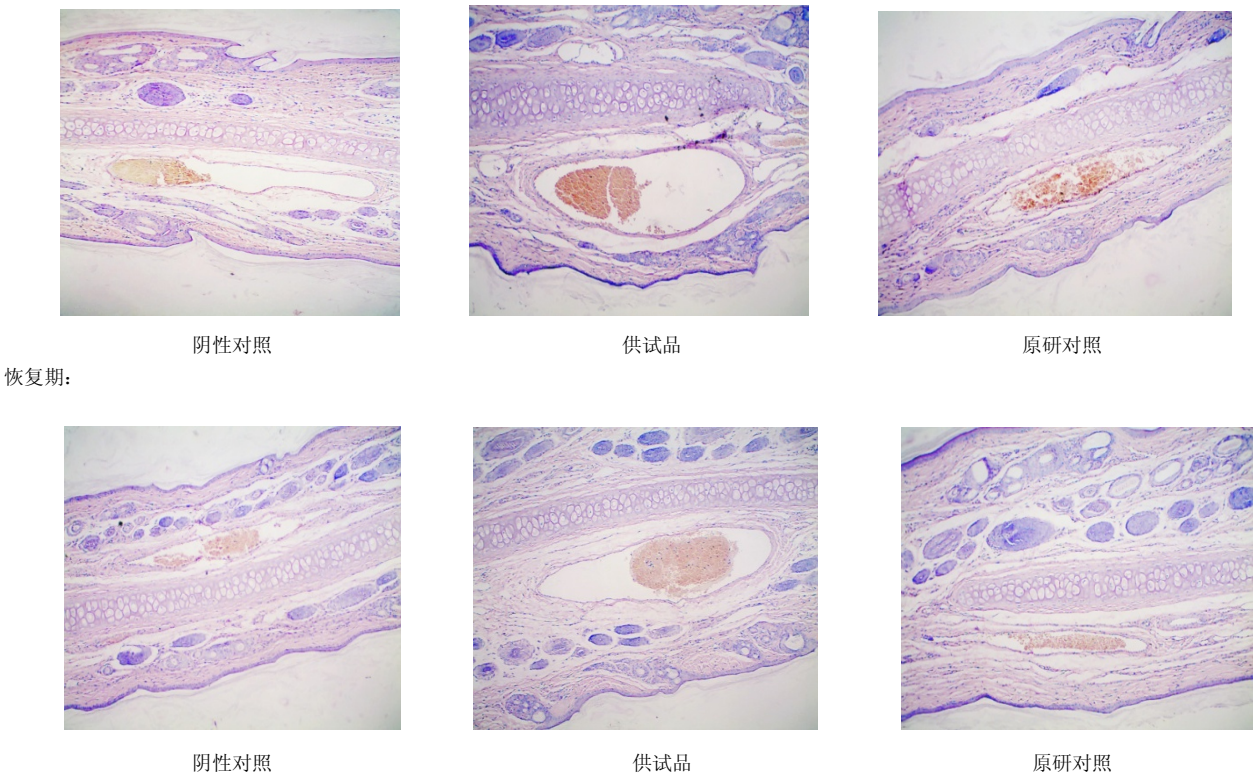


图 2 注射用帕瑞昔布钠血管刺激性试验照片 (HE, ×100)

Fig. 2 Pathology picture of blood vessel irritation test of Parecoxib Sodium for Injection (HE, ×100)

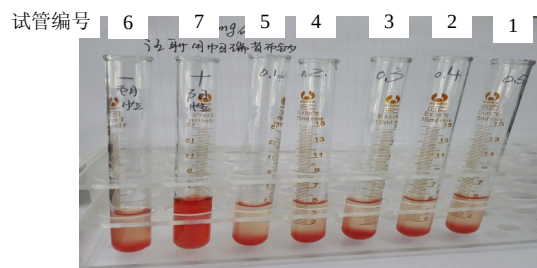


图3 注射用帕瑞昔布钠溶血实验照片

Fig. 3 Photograph of Hemolysis test of Parecoxib Sodium for Injection

4 讨论

药物刺激性、过敏性和溶血性是指化学药物制剂对用药局部产生的毒性（如刺激性和过敏性等）和/或对全身产生的毒性（如过敏性和溶血性等），它是临床前安全性评价的组成部分。药物的活性成分及其代谢物、辅料、有关物质及理化性质（如 pH 值、渗透压等）均有可能引起刺激性和/或过敏性和/或溶血性的发生，因此药物在临床应用前，应研究其制剂在给药部位使用后引起的局部和/或全身毒性，以提示临床应用时可能出现的毒性反应、毒性靶器官、安全范围、临床研究监测指标，并为临床解毒或解救措施提供参考，保障临床用药的安全、有效。

剂量设计是临床前安全性评价的关键，本研究的剂量设计依据 2005 版化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则^[7]。血管刺激、过敏及溶血试验采用临床最大给药浓度，另平行设计了一个

由法玛西亚普强 Pharmacia and Upjohn Company 开发的原研对照，供试品与原研对照进行比较。本研究显示注射用帕瑞昔布钠在设计的剂量下未出现溶血现象；在临床静脉推注给药浓度下未见供试品有血管刺激作用；供试品对豚鼠无全身过敏反应及被动皮肤过敏反应。另外实验结果与原研对照及阴性对照比较，未见有明显差异，结果表明注射用帕瑞昔布钠具有安全性，可供临床应用。

参考文献

- [1] 李昌亮, 马晓宁. 高效液相色谱法检测注射用帕瑞昔布钠中有关物质 [J]. 中南药学, 2014, 12(3): 268-270.
- [2] 周冬初, 刘 梁, 黄 鹏, 等. 注射用帕瑞昔布的药理作用与临床应用 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(1): 90-92.
- [3] 陈 烨, 邓晶晶, 纪圣君, 等. 藤甲酰昔注射液静脉给药法安全性评价 [J]. 毒理学杂志, 2012, 26(2): 148-149.
- [4] 黄凤娇, 杨雅婷, 王平慧, 等. 注射用埃索美拉唑钠安全性评价 [J]. 毒理学杂志, 2015, 29(3): 242-243.
- [5] 张 璐, 岳永花, 程玉钊, 等. 红花注射液致 I 型过敏反应试验 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(17): 1319-1321.
- [6] 吴虬飞, 金翠英, 田 悦, 等. 参丹芍注射液的安全性试验研究 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(2): 103-105.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2015-03-18) [2017-02-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/83427.html>.