中图分类号:R917　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)12－0042－03
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.010

舒更葡糖钠异常毒性及降压物质检查方法学研究*

李志坤[1],刘　瑞[1],赵艳霞[1],李水仙[1],祝清芬[1△],郭　毅[2],吕志涛[3]

(1. 山东省食品药品检验研究院·国家药品监督管理局仿制药研究与评价重点实验室,山东 济南　250101;　2. 西安力邦诚创医药科技有限公司,陕西 西安　710075;　3. 山东诚创蓝海医药科技有限公司,山东 济南　250013)

摘要:目的　建立舒更葡糖钠异常毒性及降压物质的检查方法。**方法**　取SPF级小鼠40只,随机分为5组,各8只,每组小鼠均予舒更葡糖钠尾静脉注射,给药剂量分别为4 600,4 370,4 152,3 944,3 747 mg/kg,给药后72 h内观察小鼠死亡情况;计算半数致死量(LD_{50})及其95%置信区间(CI),以其95%CI下限的1/4剂量进行异常毒性检查。取实验猫1只,股静脉注射40,20,10 mg/kg舒更葡糖钠,以0.1 μg/kg组胺作对照;记录给药前后实验猫的颈动脉血压,计算下降值,确定药品降压物质检查限值并验证。**结果**　舒更葡糖钠的LD_{50}为4 182.8 mg/kg,95%CI为3 988.1～4 409.4 mg/kg;1 000 mg/kg剂量下,3组小鼠(各5只)48 h内均未死亡。降压物质检查限值为10 mg/kg,实验猫在此剂量下血压下降值均未超过组胺所致血压下降值的50%;3批样品检查结果均符合规定。**结论**　该方法可用于舒更葡糖钠异常毒性及降压物质的检查。

关键词:舒更葡糖钠;异常毒性;降压物质;质量标准

Methodological Research on Abnormal Toxicity and Depressor Substance Tests of Sugammadex Sodium

LI Zhikun[1], *LIU Rui*[1], *ZHAO Yanxia*[1], *LI Shuixian*[1], *ZHU Qingfen*[1], *GUO Yi*[2], *LYU Zhitao*[3]

(1. Shandong Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Generic Drugs, Jinan, Shandong, China 250101; 2. Xi'an Libang Chengchuang Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi, China 710075; 3. Shandong Chengchuang Blue Sea Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Jinan, Shandong, China 250013)

Abstract: Objective　To establish methods for abnormal toxicity and depressor substance tests of sugammadex sodium. **Methods**　Forty SPF mice were selected and randomly divided into five groups, with eight mice in each group. The mice in each group were injected 4 600, 4 370, 4 152, 3 944, 3 747 mg/kg sugammadex sodium via tail vein, and the mortality of the mice was observed within 72 h after administration. The median lethal dose (LD_{50}) and its 95% confidence interval (CI) were calculated, the quarter dosage of the lower limit of 95%CI was selected for the abnormal toxicity test. One experimental cat was taken and injected 40, 20, 10 mg/kg sugammadex sodium via femoral vein, with 0.1 μg/kg histamine as the control. The carotid blood pressure of the experimental cat before and after administration was recorded, the reduction value was calculated, the limit of depressor substance test for sugammadex sodium was determined and verified. **Results**　The LD_{50} of sugammadex sodium was 4 182.8 mg/kg, and the

*基金项目:国家药典委员会课题[2018Y007]。

第一作者:李志坤,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为药品检测和安全性评价,(电子信箱)lizhikun19880617@163.com。

△通信作者:祝清芬,男,博士研究生,主任药师,研究方向为药品检测和安全性评价,(电子信箱)zhuqingfen@hotmail.com。

BSR20203520.

[29] ZHOU XF, ZHOU WE, LIU WJ, et al. A Network Pharmacology Approach to Explore the Mechanism of HuangZhi YiShen Capsule for Treatment of Diabetic Kidney Disease[J]. J Transl Int Med, 2021, 9(2): 98－113.

[30] 杨超芳,杨志新,马晓玲. AGEs－RAGE信号通路在糖尿病肾病中的作用机制及中医药研究进展[J]. 中医学报, 2019, 34(9): 1864－1868.

[31] GARCÍA－PASTOR C, BENITO－MARTÍNEZ S, MORENO－MANZANO V, et al. Mechanism and Consequences of The Impaired Hif－1α Response to Hypoxia in Human Proximal Tubular HK－2 Cells Exposed to High Glucose[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 15868.

[32] 方　玲,张　琪,魏恩韬,等. 基于PI3K/Akt信号通路的中医药改善胰岛素抵抗的研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(23): 26－29.

[33] 万金艳,龙　宇,张羽璐,等. PI3K/Akt信号通路在糖尿病肾病中的作用及中药干预的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(12): 3705－3716.

[34] 马可可,鞠营辉,陈清青,等. 黄芪甲苷对2型糖尿病肾病大鼠肾组织PI3K/Akt/FoxO1信号调控的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 74－81.

[35] 陈　峰,徐瑜琳,陈红波,等. 消瘀泄浊饮介导PI3K/Akt/mTOR信号通路改善糖尿病肾病小鼠肾纤维化[J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(3): 157－160.

(收稿日期:2023－11－21;修回日期:2024－02－10)

95%*CI* was in the range of 3 988.1 to 4 409.4 mg / kg. All mice in three groups (five in each group) did not die within 48 h at the dosage of 1 000 mg / kg. The limit of depressor substance test was 10 mg / kg, the reduction value of blood pressure in experimental cat was not over 50% of that induced by histamine at this dosage, and the results of tests in three batches of samples were all in compliance with regulations. **Conclusion** The established methods can be used for the abnormal toxicity and depressor substance tests of sugammadex sodium.

Key words: sugammadex sodium; abnormal toxicity; depressor substance; quality standard

舒更葡糖钠为氨基甾类肌肉松弛药特异性拮抗剂，可快速有效地拮抗不同程度的神经肌肉阻滞，其效果优于乙酰胆碱酯酶抑制剂[1]。该药自 2017 年 4 月在我国上市以来，已逐渐应用于临床[2-3]，但尚无相关质量标准。为保证其临床安全使用，需严格控制原料药的质量。根据 2020 年版《中国药典（四部）》（简称《药典》）通则 1141 异常毒性检查法及通则 1145 降压物质检查法的要求，本研究中对舒更葡糖钠的异常毒性及降压物质检查法进行方法学研究，为生产企业制订其内部控制标准及检验机构进行评价提供参考，从而促进舒更葡糖钠的临床安全使用。现报道如下。

1 仪器、试药与动物

1.1 仪器

XS205DU 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司，精度为 0.01 mg）；BSA4202S 型电子天平（赛多利斯科学仪器 < 北京 > 有限公司，精度为 0.06 mg）；BL - 420N 型生物机能实验系统（成都泰盟科技有限公司）。

1.2 试药

舒更葡糖钠［山东诚汇双达药业有限公司，3 批，批号分别为 020211101（水分 2.77%，乙醇 1.3%，无水无乙醇物含舒更葡糖钠 98.9%），020211102（水分 2.63%，乙醇 1.4%，无水无乙醇物含舒更葡糖钠 96.2%），020211201（水分 2.66%，乙醇 1.4%，无水无乙醇物含舒更葡糖钠 97.4%）］；磷酸组胺对照品（中国食品药品检定研究院，批号为 150510 - 201313，组胺计算系数为 0.342）。

1.3 动物

SPF 级 ICR 小鼠 55 只，其中雌性 20 只，雄性 35 只，体质量 18 ~ 22 g，购自济南朋悦实验动物繁育有限公司，实验动物生产许可证号为 SCXK（鲁）20190003。猫，市售，2 只，雌性、无孕，体质量分别为 2.8，3.5 kg，实验动物使用许可证号均为 SYXK（鲁）20210037。小鼠、猫分别饲养于屏障环境、普通环境，温度为 20 ~ 26 ℃，相对湿度为 40% ~ 70%，12 h 明暗交替。本实验经山东省食品药品检验研究院动物伦理委员会审核通过（批准文号：N202202）。

2 方法与结果

2.1 异常毒性检查

2.1.1 小鼠急性毒性实验

取小鼠 40 只，随机分为 5 组，各 8 只，雌雄各半。取舒更葡糖钠（批号为 020211101）适量，精密称定，加入 0.9% 氯化钠注射液配制成质量浓度为 230 mg / mL 的供试品溶液，依次稀释至质量浓度为 218.50，207.58，197.20，187.34 mg / mL。5 组小鼠尾静脉注射给药 4 600，4 370，4 152，3 944，3 747 mg / kg，注射速率为 0.1 mL / s。观察给药后 72 h 内小鼠的死亡情况，并采用 Bliss 法计算半数致死量（LD_{50}）及 95% 置信区间（*CI*），结果见表 1。以给药剂量对数（lg）值（X）对实验概率单位值进行概率单位（Probit）回归，得回归方程 Y（Probit）= 24.852 X - 85.001，LD_{50} 为 4 182.8 mg / kg，LD_{50}（Feiller 校正）的 95%*CI* 为 3 988.1 ~ 4 409.4 mg / kg。

表 1 舒更葡糖钠小鼠急性毒性实验结果（n = 8）

Tab. 1 Results of acute toxicity test of sugammadex sodium to mice（n = 8）

给药剂量（mg / kg）	对数剂量	体质量（$\bar{X} \pm s$，g）	死亡数（只）	死亡率（%）	实验概率单位	回归概率单位
4 600	3.662 8	19.65 ± 0.81	7	87.50	6.150 4	6.0 256
4 370	3.640 5	19.70 ± 1.14	5	62.50	5.318 2	5.472 5
4 152	3.618 3	19.48 ± 0.62	4	50.00	5.000 0	4.920 7
3 944	3.595 9	19.77 ± 0.69	2	25.00	4.325 8	4.366 5
3 746	3.573 6	20.20 ± 0.93	1	12.50	3.849 6	3.811 1

2.1.2 异常毒性检查限值的确定及验证

根据《药典》通则 1141 异常毒性检查法及通则 9301 注射剂安全性检查法应用指导原则[4]516-520。舒更葡糖钠临床单次用药剂量为 4 mg / kg（成人体质量按 60 kg 计算），其 LD_{50} 与临床体质量剂量之比为 1 045.7（> 20）。本研究中异常毒性检查限值采用 LD_{50} 的 95%*CI* 下限的 1 / 4，即 997.02 mg / kg。为保证用药安全且便于操作，本品异常毒性检查时采用质量浓度为 40 mg / mL 的供试品溶液，每只小鼠尾静脉注射给药 0.5 mL，小鼠体质量按 20 g 计算，剂量相当于 1 000 mg / kg，为临床体质量剂量的 250 倍。

根据《药典》通则 1141 异常毒性检查法[4]177-178，取 3 批供试品适量，分别加入 0.9% 氯化钠注射液配制成质量浓度为 40 mg / mL 的供试品溶液。取小鼠 15 只，随机分为 3 组，各 5 只。均尾静脉注射供试品溶液 0.5 mL，4 ~ 5 s 内匀速注射完毕。给药后 48 h 内观察小鼠死亡情况。结果 3 组小鼠 48 h 内均未死亡。

2.2 降压物质检查

2.2.1 降压物质检查限值的确定

按《药典》通则1145降压物质检查法[4]182，取猫1只[5]，其灵敏度符合规定。取舒更葡糖钠（批号为020211101）适量，精密称定，加入0.9%氯化钠注射液配制成质量浓度分别为200，100，50 mg/mL的供试品溶液，股静脉注射0.2 mL/kg，给药剂量分别为40，20，10 mg/kg。与静脉注射0.1 μg/kg组胺作对照。分别记录给药前后猫的颈动脉血压，均平行2次，计算血压下降值。结果血压下降值分别为2.20，2.07 kPa（1 mmHg = 0.133 kPa）；1.28，1.06 kPa；0.61，0.57 kPa；3.13 kPa。给药剂量为10 mg/kg时仅引起猫的血压轻微下降，故确定本品降压物质检查限值采用10 mg/kg，相当于临床单次用药剂量（4 mg/kg）的2.5倍。

2.2.2 降压物质检查限值的验证

取磷酸组胺对照品适量，精密称定，加入0.9%氯化钠注射液，制成0.5 μg/mL的对照品溶液。取3批样品各适量，精密称定，加入0.9%氯化钠注射液，分别制成质量浓度均为50 mg/mL的供试品溶液。取对照品溶液，按实验猫的的体质量每1 kg注射组胺0.1 μg的剂量（d_S）、供试品溶液按10 mg/kg的剂量（d_T），取另一只猫依下列次序按2.2.1项下方法每组注射4个剂量：d_{S1}，d_{T1}，d_{T2}，d_{S2}，分别比较d_{S1}与d_{T2}和d_{T1}与d_{S2}所致反应值。结果d_T所致血压下降值均不超过d_S所致的50%，故3批供试品的降压物质检查均符合规定。详见表2。

表2 舒更葡糖钠降压物质检查结果

Tab. 2 Results of depressor substance test of sugammadex sodium to mice

批号	血压下降值（kPa）				结果
	d_{S1}	d_{T1}	d_{T2}	d_{S2}	
020211101	5.46	0.33	0.13	5.68	符合规定
020211102	5.77	0.64	0.89	5.90	符合规定
020211201	4.73	0.35	0.64	5.28	符合规定

3 讨论

舒更葡糖钠临床应用广泛[6-11]。其原料来源于多糖，合成工艺难度大，质量控制要求高，特别是合成碘代-γ-环糊精的工艺条件十分复杂[12]。为确保舒更葡糖钠的临床用药安全性，制订其原料药的安全性检查项及质量标准尤为重要[13-14]。制药企业应结合药品生产实际情况，合理制订异常毒性和降压物质检查限值，进一步完善生产工艺，加强产品质量控制，提升质量控制水平，保证舒更葡糖钠的临床用药安全。

本研究中建立了舒更葡糖钠异常毒性及降压物质检查方法。3批样品按拟订的标准检测，结果均符合规定。LD_{50}为4 182.8 mg/kg，95%*CI*为3 988.1～4 409.4 mg/kg，异常毒性检查中剂量设定1 000 mg/kg，为临床体质量剂量的250倍。异常毒性检查法质量标准建议制订为：取本品，加0.9%氯化钠注射液制成每1 mL中约含舒更葡糖钠40 mg的溶液，依法（《药典》通则1141）检查，应符合规定。本品在给药剂量为10 mg/kg时仅引起实验猫的血压轻微下降，故确定降压物质检查的限值为10 mg/kg，相当于临床单次用药剂量（4 mg/kg）的2.5倍。降压物质检查法质量标准建议制订为：取本品，依法（《药典》通则1145）检查，剂量按实验猫体质量每1 kg注射舒更葡糖钠10 mg计，应符合规定。

参考文献

[1] 赵 莹，姜陆洋. 新型肌松拮抗药舒更葡糖[J]. 中国新药杂志，2017，26(23)：2767-2771.
[2] 邓 碧，何 亚，郑晓铸. 舒更葡糖钠的临床应用进展[J]. 检验医学与临床，2021，18(18)：2762-2765.
[3] 吴新民. 麻醉过程中使用肌松药及其拮抗剂的必要性[J]. 临床药物治疗杂志，2019，17(6)：32-34.
[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典（四部）[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020.
[5] 黄甘泉，吴贤生，王凤姬，等. 降压物质检查试验中家猫对组胺灵敏度分析[J]. 中国比较医学杂志，2020，30(6)：83-87.
[6] 张 鑫，刘 涛，史志国，等. 舒更葡糖钠对老年肺结核患者肺叶切除术后罗库溴铵血药浓度及肌松恢复的影响[J]. 中国防痨杂志，2023，45(5)：493-498.
[7] 王文华，张 宁，张春华，等. 不同剂量舒更葡糖钠逆转罗库溴铵神经肌肉阻滞的效果[J]. 实用医学杂志，2022，38(5)：622-626.
[8] 王 娟，周 玲，黄 河. 舒更葡糖钠对房颤患者非心脏手术围拔管期血流动力学和相关并发症的影响[J]. 南京医科大学学报（自然科学版），2021，41(10)：1521-1523.
[9] 杜 真，危思维，向 珍，等. 舒更葡糖钠和新斯的明减少腺样体扁桃体切除术儿童拔管后早期呼吸道并发症的对比研究[J]. 临床小儿外科杂志，2022，21(6)：546-550.
[10] 刘 溪，孙志荣，杨舒雯，等. 舒更葡糖钠在甲状腺癌根治术神经监测中的应用[J]. 中国癌症杂志，2019，29(3)：212-217.
[11] 霍 芳，杜 权. 舒更葡糖钠用于罗库溴铵过敏反应的评价研究进展[J]. 现代医药卫生，2021，37(23)：4044-4048.
[12] 彭祥龙，鲍广龙，张乃华，等. 舒更葡糖钠的合成工艺优化[J]. 中国医药工业杂志，2019，50(5)：511-513.
[13] 张 娟，魏 霞，李水仙，等. 舒洛地特原料药安全性检查法研究[J]. 中国药业，2019，28(14)：22-25.
[14] 庞广礼，丁 艳，高允生. 乳糖酸阿奇霉素及其注射剂的安全性评价[J]. 中国药业，2003，12(8)：30-31.

（收稿日期：2023-05-16；修回日期：2024-01-28）