

GB-03 无针注射器对重组人胰岛素注射液生物活性的影响

祝清芬, 国明, 魏霞(山东省药品检验所药理室, 济南 250101)

摘要: 目的 考察 GB-03 无针注射器对重组人胰岛素注射液生物活性的影响, 比较无针注射与传统皮下注射重组人胰岛素注射液的生物等效性。方法 采用小鼠双交叉实验生物检定法, 用重组人胰岛素注射液(作为对照品)标定经无针注射器处理的重组人胰岛素注射液的生物效价; 家兔常规皮下注射和无针注射器注射相同剂量的重组人胰岛素注射液, 比较给药后 6 h 内血糖的变化。结果 经无针注射器处理的重组人胰岛素效价为 109.7%; 在注射后 6 h 内观察, 采用 2 种给药途径的家兔各时间点血糖值差异无统计学意义。结论 GB-03 无针注射器对重组人胰岛素注射液生物活性无明显影响, 家兔无针注射器注射重组人胰岛素注射液与皮下注射具有生物等效性。

关键词: 无针注射器; 重组人胰岛素注射液; 血糖

中图分类号: R965.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)08-0707-04

Influence of the GB-03 Needle-free Injector on the Biological Activity of Recombinant Human Insulin Injection

ZHU Qingfen, GUO Ming, WEI Xia(Department of Pharmacology, Shandong Institute for Drug Control, Ji'nan 250101, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the influence of the GB-03 needle-free injector (NFI) on the biological value of recombinant human insulin injection(rHI); to examine whether the NFI administration is bioequivalent to the traditional subcutaneous(S.C.) administration for rHI. **METHODS** A twin cross-over designed biological assay method in mice was carried out to determine the potency of the NFI treated rHI (the untreated rHI as the standard); the concentration of serum glucose was measured in 6 h after needle-free or traditional S.C. administration of $0.4 \text{ unit} \cdot \text{kg}^{-1}$ rHI in rabbits. **RESULTS** The estimated potency of rHI was 109.7% of the labeled potency in mice. There was no significantly difference between the concentration of the serum glucose of the needle-free group and the S.C. group. **CONCLUSION** The GB-03 needle-free

作者简介: 祝清芬, 男, 硕士, 副主任药师

Tel: (0531)81216530

E-mail: zhuqingfen@shdidc.org.cn

injector has no significant influence on the biological value of rHI. The NFI administration is bioequivalent to the traditional S.C. administration for rHI in rabbits.

KEY WORDS: needle-free injector; recombinant human insulin injection; serum glucose

无针注射器(needle-free injector, NFI)是一种通过压力注射的设备。它的原理是通过高压使液体药品通过一个极细的孔后,产生一个液体柱,穿透皮肤喷射到皮下。它的优点是消除了被注射者对针头的恐惧,消除了疼痛。美国和欧洲医疗器械厂商已经开发了 J-Tip、Biojector 2000、Cool.click、SeroJet、Med-Jet、mhi-500 等无针注射器。目前大量应用于胰岛素、干扰素、疫苗等小容量液体药品的注射^[1-2]。近年来,无针注射器的研究在我国也得到了越来越多的重视。

本实验研究了一种国产的无针注射系统,GB-03 无针注射器对重组人胰岛素注射液生物活性的影响,以期为本品临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 试剂与试药

重组人胰岛素注射液(规格 10 mL: 400 单位,批号: 1003001,通化东宝药业股份有限公司)。葡萄糖测定试剂盒(HK 法,批号: 0510101,有效期: 20110509,四川迈克生物科技有限公司)。生化复合校准品(批号: 0610091,有效期: 20110606,四川迈克生物科技有限公司)。

1.2 动物

小鼠,昆明种,体质量 20~23 g,由山东大学实验动物中心提供,实验动物许可证号: SCXK(鲁)2009-0001。家兔,新西兰,体质量 2.0~2.5 kg,山东省农科院畜牧兽医研究所提供,实验动物许可证号: SCXK(鲁)2009-0013。

1.3 仪器

GB-03 无针注射器(潍坊筑金吾真注射医疗器械有限公司)。7020 全自动生化分析仪(日立公司)。

2 方法

2.1 无针注射器高压喷出对重组人胰岛素注射液生物效价的影响^[3]

药品经无针注射器处理方法:将药品原样吸入无针注射器所附一次性注射器中,经无针注射器喷出后,收集用于实验。

以每 100 mL 含有苯酚 0.2 g 并用盐酸调节 pH 值为 2.5 的 0.9%氯化钠溶液作为稀释液。精密量取重组人胰岛素注射液原样和经无针注射器处理的样品,高剂量组配成每 1 mL 中含 0.10 单位,高

低剂量比值为 1:0.5。

取健康无伤、同一来源、出生日期相近成年小鼠,♂,体质量相差不得超过 3 g,按体质量随机分成 4 组,每组 12 只,逐只编号,各组小鼠分别自皮下注入一种浓度经处理和未经处理的供试品稀释液,每鼠 0.3 mL。注射后 40 min,按给药顺序分别自眼静脉丛采血,离心分离血清,用全自动生化分析仪测定血糖值。第 1 次给药后间隔至少 3 h(过夜后),按双交叉设计,对每组各鼠进行第 2 次给药,并测定给药后 40 min 血糖值。

按中国药典 2010 年版生物检定统计法(附录 XIV)中量反应平行线测定双交叉设计法,以样品原样替代标准品(高剂量 S_H ,低剂量 S_L),处理过的样品作为供试品(高剂量 T_H ,低剂量 T_L),计算效价及实验误差。

2.2 无针注射与皮下注射重组人胰岛素注射液对家兔血糖的影响^[3]

取供试用家兔 21 只,随机分为 3 组,每组 7 只。禁食不禁水 18~20 h 后,分别耳缘静脉采血测定正常血糖(0 h)。取血开始后家兔禁食禁水。每只家兔在右侧后腹部大致相同部位剪毛约 2 cm×2 cm,然后常规皮下注射组(简称皮下注射组)用 4 $\frac{1}{2}$ 号针头皮下注射重组人胰岛素注射液 0.4 单位·kg⁻¹(用氯化钠注射液稀释至 8 单位·mL⁻¹,按每 kg 体质量注射 0.05 mL)。阴性对照组同法皮下注射氯化钠注射液 0.05 mL·kg⁻¹。无针注射器注射组(简称无针注射组)用 GB-03 无针注射器在相同部位按同样的浓度和体积注射重组人胰岛素注射液 0.4 单位·kg⁻¹。然后分别于给药后 1, 2, 4 和 6 h 采血测定血糖值,并计算每兔在注射后血糖值相当于该兔在注射前的正常血糖值的比率(%),比较 2 组之间的差别。

2.3 统计学方法

实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计学处理采用成组比较的 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 无针注射器高压喷出对重组人胰岛素注射液生物效价的影响

胰岛素效价生物检定统计结果见表 1,生物统

计可靠性检验符合要求。测得效价(PT)为 43.883 单位, 为标示量的 109.7%, 测得效价的可信限率 (FL)为 11.867%。

3.2 无针注射与皮下注射重组人胰岛素注射液对家兔血糖的影响

家兔给药前后血糖值变化结果见表 2, 各时间点血糖值占给药前(0 h)血糖值百分比见表 3。给药后 1, 2 和 4 h 皮下注射组和无针注射组血糖值和占给药前血糖值百分比与阴性对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$), 6 h 时差异无统计学意义。无针注射组与皮下注射组比较, 各时间点血糖值和占给药前血糖值百分比差异均无统计学意义。

表 2 家兔给药前后血糖值($n=7$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Concentration of the serum glucose before and after administration in rabbits ($n=7$, $\bar{x} \pm s$)

组 别	血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$				
	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
阴性对照组	4.48±0.47	5.34±0.51	5.92±0.56	6.10±1.07	6.09±0.56
皮下注射组	4.53±0.80	1.59±0.43 ¹⁾	1.97±0.71 ¹⁾	3.98±1.21 ¹⁾	5.59±0.90
无针注射组	4.72±1.06	1.43±0.52 ¹⁾	1.82±0.59 ¹⁾	4.15±0.68 ¹⁾	5.65±0.57

注: 与阴性对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.01$

表 3 各时间点血糖值占给药前(0 h)血糖值百分比($n=7$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Concentration of the serum glucose as the percentage of the normal serum glucose($n=7$, $\bar{x} \pm s$)

组 别	给药前后血糖值百分比/%			
	1 h	2 h	4 h	6 h
阴性对照组	119.59±9.31	132.53±11.02	135.65±16.64	136.37±8.82
皮下注射组	35.18±7.52 ¹⁾	44.46±18.36 ¹⁾	91.18±33.97 ¹⁾	127.36±30.97
无针注射组	30.62±10.83 ¹⁾	38.80±10.82 ¹⁾	90.62±19.92 ¹⁾	124.48±29.59

注: 与阴性对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.01$

4 讨论

胰岛素在糖尿病治疗中具有无可替代的作用和地位, 是最有效的治疗糖尿病药物之一^[4]。近年来, 虽然各种便于给药的新方法得到了广泛的研究, 但皮下注射仍是最常用的给药方法^[5-6]。传统的皮下注射可能引起疼痛、局部出血等不良反应, 会降低患者的顺应性。无针注射由于方便、安全、无痛、高效的特点, 在临床医疗及家庭保健的应用日渐广泛。其中, 糖尿病患者注射胰岛素是无针注射器的首选适应症之一。

无针注射一般采用机械装置(如高压气体或弹簧)或电能产生的瞬间高压, 推动药物经过一个很细的喷嘴(微米级大小)形成高压射流, 高速穿过皮肤直接弥散到皮下组织中。本研究采用的国产 GB-03 无针注射器与进口产品, 如美国易捷公司

表 1 胰岛素生物检定统计变异分析和可靠性测验

Tab 1 The variances analysis and validity test for insulin assay

变异来源	<i>f</i>	差方和	方差	<i>F</i>	<i>P</i>
偏离平行	1	0.373 75	0.373 75	<1	>0.05
次间×试品间	1	1.532 7	1.532 7	<1	>0.05
次间×回归	1	0.062 526	0.062 526	<1	>0.05
误差(II)	44	79.756	1.812 6		
动物间	47	81.725	1.738 8	5.582	
试品间	1	0.815 86	0.815 86	2.619 1	>0.05
回归	1	45.664	45.664	146.59	<0.01
次间	1	15.384	15.384	49.386	<0.01
次间×偏离平行	1	0.090 651	0.090 651	<1	>0.05
误差(I)	44	13.706	0.3115		
总	95	157.39			

产品 INJEX30 具有类似的结构, 外观像一支笔, 通过高压弹簧工作, 机身上有安全环、扳机。不注射时安全环锁定, 此时扳机将无法扣下, 防止意外发生。注射时, 通过复位器将弹簧处于压缩状态, 将随机配备的无菌包装安瓿瓶吸入药液后, 安在注射器顶端, 打开安全环, 扣下扳机即可完成注射。

本实验首先考察了经 GB-03 无针注射器喷出的重组人胰岛素注射液与未处理样品比较生物效价有无改变, 以考察无针注射过程中高压状态对药物活性有无影响。实验参照中国药典胰岛素生物检定法, 以未处理的样品替代标准品, 检测经无针注射器处理的样品的效价。结果表明, 样品处理后, 效价为标示量的 109.7%。考虑到本法要

(下转第 750 页)

(上接第 709 页)

求可信限率(FL%)为 25%，应该为实验误差所致，可以认为 GB-03 无针注射器处理后对本品的生物效价无显著影响。

同时，笔者比较了家兔采用传统的皮下注射和无针注射给予重组人胰岛素注射液引起血糖下降的生物等效性。结果表明，家兔采用传统的皮下注射和无针注射给予重组人胰岛素注射液后，均可引起血糖显著下降。两组比较血糖下降程度差异无统计学意义。可以认为采用 GB-03 无针注射器注射重组人胰岛素注射液与传统皮下注射方式引起家兔血糖下降效果差异无统计学意义。本实验结果为无针注射器的临床应用核推广提供了实验依据。

REFERENCES

- [1] INOUE N, TODO H, IIDAKA D, et al. Possibility and effectiveness of drug delivery to skin by needle-free injector [J]. *Int J Pharm*, 2010, 391(1/2): 65-72.
- [2] RESIK S, TEJEDA A, LAGO PM, et al. Randomized controlled clinical trial of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine administered intradermally by needle-free device in Cuba [J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(9): 1344-1352.
- [3] Ch.P(2010)Vol II (中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: Appendix 119-121, Appendix 130-147.
- [4] WENG J, LI Y, XU W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A multicentre randomised parallel-group trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9626): 1753-1760.
- [5] ZHANG R, JAIN S, ROWLAND M, et al. Development and testing of solid dose formulations containing polysialic acid insulin conjugate: next generation of long-acting insulin [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2010, 4(3): 532-539.
- [6] HEINEMANN L. New ways of insulin delivery [J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2010, 166(2): 29-40.

收稿日期: 2010-12-09