

热原质不合格的白蛋白制剂中去除热原质方法探讨

王淑翠 齐士堂 (石家庄市血液制品所, 石家庄 050081)

摘要 介绍了去除热原质方法, 经对10批热原不合格的白蛋白制剂的返工处理实验证明: 此法简便易行, 成本低, 效果好, 用药安全。

关键词 白蛋白 热原质 辛酸钠

白蛋白注射液热原含量超标的返工处理是血液制品生产中普遍关注的问题之一。我们经试验, 找到了比较满意的去除白蛋白制剂中热原质的方法, 现介绍如下。

1 材料和方法

原料: 利凡诺法生产的热原不合格10%白蛋白制品;

利凡诺: 青海省制药厂生产。批号920904—2;
活性炭: (767型针用) 上海焦化总厂活性炭厂生产。批号9205491。

使用前120°C活化2 h^[1]。

辛酸钠: 北京化工厂。批号900112

操作: 取热原质不合格10%白蛋白制品, 用灭菌注射用水稀释至蛋白含量为2%, 然后加入15%利凡诺溶液, 使溶液中利凡诺的最终浓度为1.3%, 边加边搅拌, 使其混合均匀, 用2%无水碳酸钠和0.5 mol/L氢氧化钠调pH为 9.0 ± 0.1 , 反应完毕, 静置2 h。倾去上清液, 沉淀按蛋白稀释前体积的1/2量加入0.9%氯化钠溶液(内含辛酸钠0.3%)。

0.5 mol/L盐酸调pH 5.2 ± 0.1 , 搅拌2 h, 置63°C恒温水浴中保温30 min^[2], 冷藏过夜, 次日抽滤, 滤液加3%针用活性炭, 30 min后脱炭, 澄清, 调pH 6.8 ± 0.2 , 除菌, 取样送检。

2 结果

照上述方法连续试制10批污染热原的白蛋白制品, 其热原检查及理化鉴定结果见表1、表2:

从表1、表2结果看出: 热原检查不合格的白蛋白制品采用此法返工处理后, 各项指标均符合《生物制品检定规程》的规定, 热原检查结果全部合格, 白蛋白纯度均在96%以上, 制品纯度较为稳定。从白蛋白的损失看, 10组的平均回收率为90.83%。

3 讨论

从污染热原的蛋白制品中去除热原比较困难, 除了考虑方法本身的可靠性外, 还受蛋白性质及诸多因素的影响。在此方法中, 我们首先进行稀释蛋白液、纯化蛋白, 这样使制品中一部分热原质随之除去, 然后再进行吸附, 因而使原制品中热原质有了较明显的下降, 达到了合格要求。另一方面考虑

表1 白蛋白制品返工前后结果比较

编 号	去 除 前			去 除 后		
	热 原 检 查		毒 性 实 验*	热 原 检 查		毒 性 实 验**
	平均升温 (℃/兔)	结 果		平均升温 (℃/兔)	结 果	
试—1	1.34	不合格	—	0.15	合格	合格
试—2	1.20	不合格	—	0.20	合格	合格
试—3	1.30	不合格	—	0.10	合格	合格
试—4	0.96	不合格	—	0.25	合格	合格
试—5	1.23	不合格	—	0.14	合格	合格
试—6	1.35	不合格	—	0.25	合格	合格
试—7	1.29	不合格	—	0.20	合格	合格
试—8	0.70	不合格	—	0.13	合格	合格
试—9	0.92	不合格	—	0.10	合格	合格
试—10	0.90	不合格	—	0.15	合格	合格

注：* 家兔法热原检查不合格，未做毒性试验；

** 小白鼠尾静脉注射。

表2 10组白蛋白制品返工处理结果

编 号	澄 明 度	蛋白含量 (%)	纯 度 (%)	无 菌	安 全	毒 性	钠 离 子 (mmol/L)	回 收 率 (%)
试—1	合格	10.80	97.8	合格	合格	合格	126.00	91.4
试—2	合格	10.05	99.8	合格	合格	合格	130.50	93.0
试—3	合格	10.19	98.4	合格	合格	合格	113.20	90.7
试—4	合格	9.98	98.9	合格	合格	合格	114.30	92.3
试—5	合格	10.19	98.0	合格	合格	合格	95.67	91.7
试—6	合格	9.80	98.0	合格	合格	合格	101.50	93.1
试—7	合格	9.80	98.0	合格	合格	合格	101.50	88.2
试—8	合格	10.05	96.0	合格	合格	合格	112.00	88.9
试—9	合格	10.05	99.8	合格	合格	合格	112.00	91.0
试—10	合格	10.25	99.6	合格	合格	合格	112.00	88.0

到对蛋白稳定性因素的影响，而采用补加辛酸钠和63℃恒温水浴保温30min的方法，使制品的透明度也较前有了改观。成品经检测：钠离子含量以及各项理化指标均符合《生物制品检定规程》的要求。10批产品全部用于临床，未发生任何不良反应。因而我们认为：此法是目前大生产中较为合理的去除白蛋白制剂中热原质的方法。此实验也证明了辛酸钠的含量确实直接影响制品的质量和稳定性^[3]，另外升温速度，加温时间的控制，络合反应时间的掌握等都可直接影响白蛋白制品的质量和回收率。因而，在实际工作中，我们应充分认识到各因素间的交叉作用，努力把握好生产中的每一个关键步骤，排除

一切不利因素，否则就不能达到提高蛋白制品质量之目的。

参 考 文 献

- 1 王世烈等. 活性炭对内毒素的吸附作用. 中国医院药学杂志, 1985, 5(6): 26
- 2 樊绍文等. 利凡诺法分离白蛋白时可能发生的一些异常情况及其处理. 中国输血杂志, 1989, 2(1): 36
- 3 缪立人等. 白蛋白制剂中辛酸含量的测定. 中国生物制品学杂志, 1993, 6(1): 24

收稿日期: 1993—08—24