

# 氧氟沙星注射液细菌内毒素检查法的研究

隋妍蕾 张建国 于秀芬 李常娥 郭玉美(高密 261500 山东高密市人民医院制剂科)

**摘要** 目的:建立氧氟沙星注射液的细菌内毒素检查法。方法:根据中国药典1995年版二部收载的细菌内毒素检查法的要求进行实验。结果:将氧氟沙星注射液经2倍稀释可消除干扰因素,用标示灵敏度为0.25Eu/ml的鲎试剂检测细菌内毒素是有效的。结论:可用鲎试验法取代家兔法对氧氟沙星注射液进行热原检查。

**关键词** 氧氟沙星注射液;细菌内毒素检查;干扰试验

## The discussion on the endotoxin inspection method of ofloxacini injection

Sui Yanlei( Sui YL), Zhang Jianguo( Zhang JG), Yu Xiufen( Yu XF), *et al* ( Gaomi 1st People's Hospital, Postcode, Gaomi 261500)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To establish the inspection method of endotoxin in ofloxacini injection. **METHODS:** The experiment is implemented according to the request of endotoxin inspection method collected in the 2nd book, China pharmacopeia, 1995. **RESULTS:** The experiment showed that the interference elements can be excluded by diluting ofloxacini injection 2 times, and it is effective that endotoxin can be tested by amoebocyte lysate with accuracy of 0.25Eu/ml. **CONCLUSION:** For daily pyrogen test of ofloxacini injection, endotoxin inspection method can be used instead of domestic rabbit method.

**KEY WORDS** ofloxacini injection, endotoxin experiment, interference experiment

氧氟沙星注射液的热原检查,用家兔法繁琐且实验条件要求较高,不适用于该药品中间品及成品的大规模热原检测,采用细菌内毒素检查法则快速、灵敏、简便。本文按照中

国药典1995年版二部收载的细菌内毒素检查法的要求,对该药品的细菌内毒素试验方法进行了探讨和可行性研究。现报道如下。

## 1 试验材料及仪器

鲎试剂(批号:981117A,规格:灵敏度  $\lambda = 0.5 \text{ Eu/ml}$ ,  $0.1 \text{ ml/支}$ ;批号:990706,规格: $\lambda = 0.25 \text{ Eu/ml}$ ,  $0.1 \text{ ml/支}$ ),无热原水(批号:990705,规格: $2 \text{ ml/支}$ ),无热原空安瓿;无热原吸头。以上均由广东湛江安度斯生物有限公司提供;细菌内毒素国家标准品(批号:981,规格: $9000 \text{ Eu/支}$ ,中国药品生物制品检定所);氧氟沙星注射液( $S_A$ 批号:991021-2, $S_B$ 批号:991101-1, $S_C$ 批号:20000115-1,规格: $100 \text{ ml}$ 内含氧氟沙星  $0.2 \text{ g}$ ,氯化钠  $0.9 \text{ g}$ )由本院制剂科提供,均系兔法热原检查合格品;恒温水浴箱;超净工作台;旋涡混合器。

## 2 试验方法与结果

### 2.1 以下细菌内毒素检查试验均采用凝胶法进行。

鲎试剂灵敏度复核试验 按药典规定方法进行试验,结果

表1 样品干扰试验结果

样品稀释 倍数	样品编号	灵敏度 $\lambda$ / $\text{Eu} \cdot \text{ml}^{-1}$	细菌内毒素浓度 $\lambda \text{ Eu} \cdot \text{ml}^{-1}$					阴性对照 $N_c$	$\lambda_c$ / $\text{Eu} \cdot \text{ml}^{-1}$
			1.0	0.5	0.25	0.125	0.06		
1	$S_A$	0.5	+ - - -	- - - -	- - - -	- - - -	- -	>1.0	
	$S_B$		- - - -	- - - -	- - - -	- - - -	- -	>1.0	
	$S_C$		+ - - -	- - - -	- - - -	- - - -	- -	>1.0	
2	$S_A$	0.25		+ + + +	+ + + +	- - - -	- -	0.25	
	$S_B$			+ + + +	+ + + +	- - - -	- -	0.25	
	$S_C$			+ + + +	+ + + +	- - - -	- -	0.25	

$$\lambda_c = \log^{-1} \frac{\sum X}{4}, X \text{ 为反应终点内毒素浓度的对数值}$$

## 3 讨论

实验结果表明样品1倍稀释(即原液),用  $\lambda = 0.5 \text{ Eu/ml}$  的鲎试剂进行细菌内毒素检查存在干扰,即抑制作用。而将样品作2倍稀释,用  $\lambda = 0.25 \text{ Eu/ml}$  的鲎试剂作试验则可消除其抑制干扰。但使用本法过程中鲎试剂灵敏度复核应注意操作,稀释内毒素应准确,温度应严格控制于  $(37 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$ 。至

果均为其标示灵敏度值,符合规定。

2.2 细菌内毒素限值(L)的确定 根据公式  $L = K/M$ ,其中  $K$  为在规定的给药途径,临床无任何不良反应的内毒素阈值,当给药途径为静脉时, $K = 5 \text{ Eu/kg}$ ,氧氟沙星注射液热原检查的兔注射剂量( $M$ )为  $10 \text{ ml/kg}$ ,故  $L = K/M = 5/10 = 0.5 \text{ Eu/ml}$ 。由于所用鲎试剂灵敏度在  $0.5 \sim 0.03 \text{ Eu/ml}$  之间,则样品最大有效稀释倍数  $MVD = L/\lambda$  为  $1 \sim 16$  倍。

2.3 样品干扰试验 取样品作1倍及2倍稀释,分别用相应灵敏度的鲎试剂按药典规定方法作试验,并同时用水稀释的鲎试剂灵敏度试验。发现有2倍稀释供试品和无供试品测得的鲎试剂灵敏度( $\lambda_c$ )在  $0.5 \sim 2.0\lambda_0$ (包括  $0.5\lambda_0$  和  $2.0\lambda_0$ ) 之间。可确认供试品在2倍稀释浓度下不干扰试验。结果见表1。

2000年2月,已采用细菌内毒素检查法对本院制剂室制备的共26批氧氟沙星注射液进行了热原检查,且用兔法复试,结果一致。表明可用细菌内毒素检查法取代兔法进行该药品的热原检查。

收稿日期:1999-08-14