

利巴韦林注射液细菌内毒素检查法的可行性探讨

徐黎玲 陈晓宝 任 斌(温州 325028 温州市药检所)

摘要 目的:建立利巴韦林注射液的细菌内毒素检查法。方法:中国药典 2000 年版二部细菌内毒素检查法。结果:利巴韦林注射液内毒素限值定为 0.125EU/mg,细菌内毒素法与家兔法检查结果一致。结论:细菌内毒素法检查结果安全可靠,可以替代热原检查。

关键词 利巴韦林注射液;细菌内毒素检查;干扰试验

The discussion on the endotoxin inspection method of Ribavirin njection

Xu Lilin (Xu LL), Chen Xiaobao (Chen XB), Ren Bin (Ren B)(Wen Zhou Institute for Drug Control, Wen Zhou 325028)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish the inspection method of bacterial endotoxin in ribavirin injection. **METHOD:** The test was carried out the bacterial endotoxin method collected in the 2 nd book, China pharmacopeia, 2000. **RESULTS:** The limit of bacterial endotoxin in ribavirin injection was 0.125 EU/mg; The result of bacterial endotoxin is the same as that of pyrogen test with healthy mature rabbits. **CONCLUSION:** This method of bacterial endotoxin was accurate and reliable and can replace the pyrogen test.

KEY WORDS ribavirin injection, bacterial endotoxin test, interference test.

利巴韦林注射液用于病毒性肺炎的早期治疗与支气管炎、皮肤疱疹病毒感染等,是临床上常用的抗病毒药。其热原检查,药典规定用家兔法进行检查,该法烦琐且实验条件要求较高。细菌内毒素法则快速、灵敏、简便,越来越多的药品品种的热原检查项被细菌内毒素法所取代。本文按照中国药典2000年版二部收载的细菌内毒素检查法的要求,对该药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

利巴韦林注射液(浙江诚意药业有限公司,批号:20011103、20011104、20011105;湖北潜江制药股份有限公司,批号:20010611、20000803);鲎试剂(湛江安度斯生物有限公司,批号:0104191,灵敏度 $\lambda=0.25\text{EU/ml}$,0.1ml/支;批号:0005301,灵敏度 $\lambda=0.125\text{EU/ml}$,0.1ml/支;厦门鲎试剂厂,批号:20001108,灵敏度 $\lambda=0.25\text{EU/ml}$,0.1ml/支;批号:000721,灵敏度 $\lambda=0.5\text{EU/ml}$,0.1ml/支),细菌内毒素工作标准品(中国药品生物制品检定所,批号:2000-9,规格50EU/支),无热原空安瓿、无热原吸头(湛江安度斯生物有限公司),恒温水浴锅(上海医疗器械五厂),旋涡混合器(上海亚荣生化仪器厂)。

2 试验方法与结果

2.1 灵敏度复核

所用鲎试剂按药典规定方法进行灵敏度复核试验,结果均符合规定。

2.2 细菌内毒素限值(L)的确定

根据公式 $L=K/M$,其中K为按规定的给药途径,临床无任何不良反应的内毒素阈剂量,当给药途径为静脉注射时, $K=5\text{EU/kg}$,利巴韦林注射液的热原检查的兔注射剂量(M)为40mg/kg,故 $L=5/40=0.125\text{EU/mg}$ 。

2.3 干扰试验

2.3.1 预试验

当鲎试剂灵敏度在0.5-0.03EU/ml之间,则样品最大有效稀释倍数 $MVD=CL/\lambda$ 为25-400倍,取样品的1:25、1:50、1:100稀释液分别用相应灵敏度的鲎试剂按药典规定

方法试验,见表1。

表1 预试验结果

样品浓度	MVD1:25	MVD1:50	MVD1:100
结果	++	++	++

结果显示,样品对细菌内毒素检查无抑制作用。

2.3.2 干扰试验

分别用样品1:50稀释液(t)和细菌内毒素检查用水(s)与系列细菌内毒素溶液(2.0 λ 、 λ 、0.5 λ 、0.25 λ)反应(37℃ 60min)鲎试剂灵敏度 $\lambda=0.25\text{EU/ml}$,结果见表2。

表2 干扰试验结果

组别	内毒素溶液(EU/ml)				阴性对照
	0.5	0.25	0.125	0.0625	
内毒素标准溶液	++++	++++	++++	----	--
含样品的内毒素溶液	++++	++++	+++	----	--

结果显示, $E_t=0.149\text{EU/ml}$, $E_s=0.125\text{EU/ml}$, $E_t=1.2E_s$, E_t 在0.5 E_s -2.0 E_s 范围,即样品在此浓度下无干扰。

2.4 细菌内毒素检查法和家兔法检查利巴韦林注射液结果对比见表3。

表3 细菌内毒素检查法和家兔法结果对比

样品批号	细菌内毒素检查法	家兔法
20000803	--	--
20010611	--	--
20011103	--	--
20011104	--	--
20011105	--	--

3 讨论

我们采用不同批号的利巴韦林注射液,对不同厂家的鲎试剂进行干扰试验,结果显示,均无干扰作用,且细菌内毒素检查法与家兔法检查结果一致。因此,用细菌内毒素检查法取代家兔法进行热原检查是可行的。利巴韦林注射液的细菌内毒素检查方法为:取本品,依法检查,每1mg中含内毒素的量应小于0.125EU。

收稿日期:2002-03-07