

# 富马酸伊布利特注射液细菌内毒素检查法研究

郝翔

(徐州市食品药品监督检验中心, 徐州 221000)

**摘要 目的:**建立富马酸伊布利特注射液的细菌内毒素检查方法。**方法:**按《中国药典》2015年版四部通则进行试验和。**结果:**富马酸伊布利特注射液稀释10倍时对细菌内毒素检查无干扰,细菌内毒素限值为 $25 \text{ EU} \cdot \text{mg}^{-1}$ 。对3批富马酸伊布利特注射液进行检查,结果均符合规定。**结论:**所建立的细菌内毒素检查法可用于富马酸伊布利特注射液的细菌内毒素检查。

**关键词:**富马酸伊布利特注射液;细菌内毒素;凝胶法;干扰实验

中图分类号:R 921.2 文献标识码:A 文章编号:1009-3656(2019)-4-0000-0

doi:10.19778/j.chp.2019.04.00?

## The bacterial endotoxins test method for ibutilide fumarate injection

HAO Xiang

(Xuzhou Food and Drug Supervision and Inspection Center, Xuzhou 221000, China)

**Abstract Objective:** To establish a bacterial endotoxins test method for ibutilide fumarate injection. **Methods:** The experiment was carried out and the results were judged according to general notice of Chinese Pharmacopeia 2015 Volume IV. **Results:** There was no interference on bacterial endotoxins test when ibutilide fumarate injection was diluted for 10 times. The limit value of the bacterial endotoxin was  $25 \text{ EU} \cdot \text{mg}^{-1}$ . The test results of bacterial endotoxin in 3 batches of samples met the requirement. **Conclusion:** The established method can be used for bacterial endotoxin test for ibutilide fumarate injection.

**Key words:** ibutilide fumarate injection; bacterial endotoxin; gel method; interference test

富马酸伊布利特注射液适用于近期发作的房颤或房扑逆转成窦性心律不良反应,在临床试验中病人没有明显不适感。目前该品种药品标准收载的是热原检查,该标准(标准号 YBH05992009)国内尚未见用凝胶法对该品种进行细菌内毒素检查法方法学研究的报道。因此笔者对富马酸伊布利特注射液进行了细菌内毒素检查法方法学研究。

### 1 实验材料

细菌内毒素工作标准品(WSE,中国食品药品检定研究院,批号:150601-201885,效价:80 EU ·

$\text{Amp}^{-1}$ );鲎试剂(TAL,湛江安度斯生物有限公司,规格: $0.1 \text{ mL} \cdot \text{Amp}^{-1}$ ,批号:1802130,灵敏度: $0.25 \text{ EU} \cdot \text{mL}^{-1}$ );湛江博康海洋生物有限公司,规格: $0.1 \text{ mL} \cdot \text{Amp}^{-1}$ ,批号:1812121,灵敏度: $0.25 \text{ EU} \cdot \text{mL}^{-1}$ );细菌内毒素检查用水(BET水,湛江安度斯生物有限公司,规格: $30 \text{ mL} \cdot \text{瓶}^{-1}$ ,批号:1804280);富马酸伊布利特注射液(江苏九旭药业有限公司,规格为 $10 \text{ mL}:1 \text{ mg}$ ;批号:YC20180501;YC20180502;20180901);仪器:SCIOLOGEX MX-S 漩涡混合器;天大天发 ET-96 内毒素凝胶法测定仪;恒宇 101-1 BS 电热恒温鼓风干燥箱。



### 2.4 正式干扰试验

根据预试验结果,取不同批号供试品 3 批,分别用 BET 水进行 1:10 倍稀释做为供试液,用该供试液及 BET 水分别将细菌内毒素工作标准品制成  $2\lambda$ 、 $\lambda$ 、 $0.5\lambda$  和  $0.25\lambda$  浓度的溶液,分别使用两个不同生产

厂家生产的标示灵敏度为  $0.25 \text{ EU} \cdot \text{mL}^{-1}$  TAL,按照《中国药典》2015 年版 1143 细菌内毒素检查法(四部通则)凝胶法干扰试验操作<sup>[1]</sup>,结果见表 3。表 3 结果表明,将富马酸伊布利特注射液进行 1:5 倍稀释时对不同批号的 TAL 与 WSE 反应无干扰作用。

表 3 富马酸伊布利特注射液细菌内毒素干扰试验结果

Tab. 3 The results of interference test for Ibutilide Fumarate Injection

鲎试剂批号 (batch number of TAL)	组别 (series)	细菌内毒素浓度 (concentration of endotoxin)/(EU · mL <sup>-1</sup> )				阴性对照 (negative control)	结果(result) /(EU · mL <sup>-1</sup> )	
		2λ	λ	0.5λ	0.25λ			
1802130	BET 水	+	+	+	+	---	---	0.25
	YC20180501	+	+	+	+	---	---	0.25
	YC20180502	+	+	+	+	---	---	0.25
	20180901	+	+	+	+	---	---	0.25
1812121	BET 水	+	+	+	+	---	---	0.25
	YC20180501	+	+	+	+	---	---	0.25
	YC20180502	+	+	+	+	---	---	0.25
	20180901	+	+	+	+	---	---	0.25

注:表中“+”、“-”意义同表 1 (“+”、“-” sam as Tab. 1)

### 2.5 标准的建立

根据以上结果可以建立本品细菌内毒素检查标准,细菌内毒素:取本品,依法检查(中国药典 2015 年版四部通则 1143),每 1mg 中含内毒素的量应小于 25 EU。

### 2.6 样品检测

取灵敏度为  $0.25 \text{ EU} \cdot \text{mL}^{-1}$  的鲎试剂,按本研究建立的细菌内毒素检查法对 3 批富马酸伊布利特注射液进行检查,结果均符合规定。结果见表 4。

表 4 样品细菌内毒素检查结果

Tab. 4 The test results of bacterial endotoxins of sample

鲎试剂批号 (batch number of TAL)	供试品批号 (batch number of sample)	供试品管 (sample)	阳性对照管 (positive control)	供试品阳性管 (positive product control)	阴性对照管 (negative control)
1812121	YC20180501	--	++	++	--
	YC20180502	--	++	++	--
	20180901	--	++	++	--

注:表中“+”、“-”意义同表 1 (“+”、“-” sam as Tab. 1)

## 3 讨论

富马酸伊布利特注射液检验标准中采用的热原检查法为动物试验法,操作相对繁琐,受实验动物个体差异影响大。本项研究为了建立替代热原检查法的细菌内毒素检查法,在预实验的基础上,通过比较鲎试剂与在水溶液中的内毒素和在供试品溶液中的

内毒素反应结果的差异,即用 BET 水稀释的标准系列与富马酸伊布利特注射液稀释的标准系列同时制备,同时与鲎试剂反应,来确定富马酸伊布利特注射液是否存在干扰作用。研究结果表明,富马酸伊布利特注射液在进行 5 倍稀释时,对标示灵敏度为  $0.25 \text{ EU} \cdot \text{mL}^{-1}$  的两批不同厂家生产的鲎试剂既无

抑制干扰,也无增强干扰。

通过对3批富马酸伊布利特注射液进行细菌内毒素检查,供试品细菌内毒素含量均在限值 $25 \text{ EU} \cdot \text{mg}^{-1}$ 以下。当限值L设定为 $25 \text{ EU} \cdot \text{mg}^{-1}$ 时,使用标示灵敏度为 $0.25 \text{ EU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 或更高灵敏度的鲎试剂均可对其进行细菌内毒素检测。因此,采用凝胶法进行富马酸伊布利特注射液的细菌内毒素检查是可行的。为建立富马酸伊布

利特注射液统一、标准的细菌内毒素检查标准提供了参考。

#### 参考文献

- [1] 中华人民共和国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015:154  
ChP 2015. Vol IV[S]. 2015:154
- [2] 中华人民共和国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015:400  
ChP 2015. Vol IV[S]. 2015:400

(收稿日期:2019-01-24)