

菌试剂应用与进展

周海韵

湛江安度斯生物有限公司主编 1999年第2期(总第5期)

1999年3月18日

致读者:

众所周知,细菌内毒素检查法的研究与应用在我国已有较长的历史,但其应用的水平及程度与医药工业发达国家比较仍有较大差距。我们认为,影响细菌内毒素检查法应用的发展速度主要是政府方面对该法的接受程度。中国药典第六版(一九九五年版)二部正式收载了《细菌内毒素检查法》,表明了政府方面已经认识到细菌内毒素检查法取代热原检查法这一发展趋势。自此,我国细菌内毒素检查法的研究与应用开始了加速发展的阶段。

在我国,具体监督菌试剂质量,指导和管理细菌内毒素检查法实施的部门是中国药品生物制品检定所的放射药品室。本期《进展》发表了该室王思理主任的撰文《细菌内毒素检查法在我国的新进展》。该文回顾了一九九五年以来细菌内毒素检查法在我国的发展情况,在一定程度上反映了官方对实施细菌内毒素检查法的态度及政策,对广大菌试剂用户有很好的参考价值。

《进展》编辑组
一九九九年三月十八日

细菌内毒素检查法在我国的新进展

王思理 (中国药品生物制品检定所 100050)

一、洛阳会议	(2)
二、中检所组织研制发放鲎试剂国家对照品	(3)
三、举办不同类型的培训班	(5)
四、中检所再次被邀参加国际标准品的标定	(5)
五、中检所研制发放细菌内毒素检查用水	(5)
六、中检所发文统一发放细菌内毒素工作标准品	(6)
七、湛江会议	(9)
八、中检所研究发放细菌内毒素标准试剂盒	(11)
九、卫生部药典会药理专业委员会将 BET 的修订作为重点工作	(12)
十、中检所、天津所、北京所、上海所等积极开展八项课题	(12)
十一、宁波会议	(13)
十二、细菌内毒素定量检查的研究与发展	(13)
十三、鲎试剂法论文汇编及期刊	(14)
十四、中检所研制发放第六批细菌内毒素国家标准品	(14)
十五、赴美专题考察	(15)
十六、对我国鲎资源保护进行首次考查	(16)
十七、北戴河会议	(16)
十八、厦门会议	(17)
十九、中检的举办第一届 BET 提高班	(17)

1995年中国药典第六版二部正式收载了《细菌内毒素检查法》，并于1996年4月1日起实施。从此，《细菌内毒素检查法》在我国成为药品细菌内毒素检查的法定方法，走上了合法化、法制化的道路。从而，这几年来，细菌内毒素检查法在我国有了较快的进展。

一、洛阳会议

1995年6月，为了保证中国药典《细菌内毒素检查法》的顺利实施，由卫生部药政局、药典委员会和中国药品生物制品检定所在河南省洛阳市召开了《中国药典细菌内毒素检查法实施会议》，讨论并落实细菌内毒素检查的标准化工作及有关问题，这一事实充分说明官方对实施《细菌内毒素检查法》的高度重视。其会议纪要指出：这次会议对保证中国药典细菌内毒素检查法的正确实施具有重要意义。与会代表对中国药典（1995版）细菌内毒素检查法实施中的两个重点问题：一、对中国药品生物制品检定所起草的五个文件即“细菌内毒素检查法准则”（草案）、“细菌内毒素国家标准品质量标准”（草案）、“细菌内毒素工作标准品质量标准”（草案）、“鲎试

剂国家对照品质量标准”(草案)、“细菌内毒素检查用水质量标准”(草案);二、对领导机关提出的为今后实施细菌内毒素检查法必须做好的标准化系统工程进行了热烈而认真的讨论。会议还提出了我国保护鲎资源的重要性和紧迫性,对此我们将专题向卫生部报告。

二、中检所组织研制发放鲎试剂国家对照品

自1993年开始中检所组织研制鲎试剂国家对照品,经过一年多的努力和反复,在湛江安度斯公司的协助下,于1995年研制发放第一批鲎试剂国家对照品,并制定了试行的质量标准。如下:

鲎试剂国家对照品质量标准(试行)

Houshiji

Tachypleus Amebocyte Lysate

本品为鲎科动物东方鲎(*Tachypleus tridentatus* Leach)的血液变形细胞溶解物的无菌冷冻干燥品,充氮气熔封或真空压盖。

本品含能被微量细菌内毒素激活的凝固酶原(proclotting enzyme),凝固蛋白原(coagulogen),其灵敏度以细菌内毒素标准品或工作标准品测定,应为标示量(λ , EU/mL)的 $\pm 50\%$ 之内。

[性状] 本品为白色或类白色冻干块或粉末,在水和生理盐水中易溶并要求溶解度好(不得有粘结颗粒状不易溶物),澄明度好(无色透明澄清液)。

[鉴别] (1) 取本品按装量加水溶解后,加茛三酮试液(中国药典1990年版二部附录162页)0.25ml,加热煮沸1~2分钟,显蓝色或蓝紫色。

(2) 取本品按装量加水溶解后,再加水适当稀释,照分光光度法(中国药典1990年版二部附录24页)测定,在 $270 \pm 1\text{nm}$ 的波长处有单一吸收峰。

(3) 取本品1管,照灵敏度测定项下的方法测定,加入 1λ 的内毒素稀释液,混匀后,于 37°C 水浴中放置1小时有凝胶形成。

[检查] 干燥失重 取本品约0.5g,在 60°C 减压干燥至恒重,减失重量不得过3%(中国药典1990年版二部附录56页)。

自身凝集 取本品4支,按装量加入配带的鲎试剂溶解液,溶解后,分别从每支取0.1ml,混匀后,于 37°C 水浴中放置24小时,不得形成凝胶,若有2管以上形成凝胶,判为不合格;若仅有1管形成凝胶,照同样方法,另取8支重复检查,8支中均不得形成凝胶。

缓冲能力 取细菌内毒素检查用水适量,加稀盐酸调节PH使供试品溶液PH值为2.90~3.00,取此溶液适量与等量鲎试液混匀,测定PH值应为5.50~7.00。

[灵敏度测定] 内毒素稀释液的制备 根据鲎试剂对照品灵敏度的标示值(λ , EU/ml),将细菌内毒素国家标准品,用细菌内毒素检查用水溶解,在旋涡混合器上充分混合15分钟以上,然后制备成合适的2倍稀释液系列,即 2.0λ , 1.0λ , 0.5λ 和 0.25λ 备用,每稀释一步均应在旋涡混合器上混合2~4分钟。

供试品溶液的制备与测定 取本品若干支,按标示量加入配代的细菌内毒素检查用水溶解后各制成20个样品(0.1ml)。分配到 $10 \times 75\text{mm}$ 试管中,将其分别排成5列。每列4管,其中4列分别加入 2.0λ 、 1.0λ 、 0.5λ 和 0.25λ 的内毒素稀释液0.1ml,另一列每管加入细菌内毒素检查用

水 0.1ml。封闭管口，将试管中溶液轻轻混匀后，垂直放入 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 水浴中，保温 60 ± 2 分钟后，将试管从水浴中轻轻取出。缓缓倒转 180° 时，管内凝胶不变形，记录为 (+)；反之记录为 (-) 并必须档次鲜明，不得跳档。若最大浓度 4 管均为阳性，最低浓度 4 管均为阴性，按下式计算灵敏度测定值 (λ_c)。

$$\lambda_c = \log^{-1} (\sum X/4)$$

式中 X 为反应终点内毒素浓度的常用对数值。

[均一性] 随机取样 3 瓶，用同一支细菌内毒素国家标准品测灵敏度，其值应在标示值的 $\pm 50\%$ 之内。

[用途] 用于仲裁鲎试剂灵敏度及考察内毒素国家标准品和工作标准品的效价、稳定性及监督检验者对国家标准品和工作标准品的溶解、稀释过程的准确性。

[规格] 0.25 ~ 0.06EU/ml, 2.0 ~ 5.2ml。

[稳定性] 每半年检测一次灵敏度，应符合规定。

[贮藏] 遮光，在 10°C 以下阴凉处保存。

[有效期] 大于 2 年。

讨论

(1) 关于在我国建立鲎试剂对照品是否必要问题，我们认为是很必要的。理由有五点：其一它可用于标定、复核鲎试剂灵敏度。鲎试剂出厂前在灵敏度标定中，如果有了已知灵敏度的国家级鲎试剂作为对照品，这样对出厂标定鲎试剂灵敏度更加精确是很有帮助的。目前在我们的检定中，常发现灵敏度不合格，以后有了鲎试剂对照品这种情况至少可减少或避免；其二目前要求用户在使用新批号鲎试剂时，需对其灵敏度进行复核测定，若复核结果灵敏度不符，这时可用鲎试剂对照品作仲裁；其三过去实践证明，由于某种因素造成个别支内毒素国家标准品和工作标准品效价不准，这时若有鲎试剂对照品作监督就可很快发现问题；其四由于检验者操作不标准，往往发生对内毒素国家标准品和工作标准品溶解稀释过程出现超差，这时鲎试剂对照品就可以起到监督检测者的作用；其五为我国实现细菌内毒素检查法的标准化，同时也为与国际先进国家对鲎试剂的质量控制接轨，如美国 FDA 现行鲎试剂参考标准品已是第 13 批。因此，我们认为使我国建立鲎试剂对照品能真正达到国家级水平，不少问题还需要大家共同研究解决，在具体做法上我们也将全面考虑。

(2) 鲎试剂国家对照品常称鲎试剂对照品，它由中国药品生物制品检定所研制，发放，其质量标准与鲎试剂部颁标准基本差异在：一，水分从不得过 5% 降低为不得过 3%，我们认为应努力达到不得过 1%；二，水浴中放置 4 小时，不得形成凝胶，提高到放置 24 小时，不得形成凝胶；三，增加了“均一性”测定，考察方式如下：取分装开始 200 支以内样品和分装最后 200 支以内样品，灵敏度以细菌内毒素国家标准品测定，应为标示量 (λ , EU/ml) 的 $\pm 50\%$ 之内；四，灵敏度测定由鲎试剂厂自行测定，提高到由中国药品生物制品检定所组织协作标定，并要求在标定中必须档次鲜明，不得跳档。我们认为这样做是必要的。我们还将制定实施细则，使鲎试剂国家对照品达到国家级水平和国际水平。

(3) 1997 年开始我所在研制第一批鲎试剂国家对照品的基础上，组织研制第二批鲎试剂国家对照品。通过公平招标，湛江公度斯公司再度中标，并协助中检所制备了第二批鲎试剂国家对照品。经协作标定并采用定量法，我们认为第二批比第一批更好，并于 1998 年开始发放全国使用。

三、举办不同类型的培训班

自从 1995 年至今三年多时间里, 中国药品生物制品检定所、各省市药检所和各鲎试剂厂、公司等在全国举办了上百期不同类型的 BET 培训班, 编写了大量讲义。其中, 中检所就举办了十几次, 培训人员 4~5 百名, 据笔者了解, 湛江安度斯一年应举办不同类型的培训班 11 期。这样, 全国累计培训了上万名学员, 从而使《细菌内毒素检查法》在全国得到迅速普及和广泛的应用。目前, 全国鲎试剂用户已超过万家。

四、中检所再次被邀参加国际标准品协作标定

1985 年中国药品生物制品检定所参加了 WHO 主持的建立细菌内毒素国际标准品的协作标定, 由于当时水平有限, 我们的标定结果超差。1995 年 WHO 再次邀请中国药品生物制品检定所参加新批号细菌内毒素国际标准品的协作标定, 对此, 我们全力以赴, 认真做好这次国际协作标定, 同时制备新的内毒素国家标准品 (98-1)。

1996 年 WHO 进行了具体的标定工作, 中检所还用天大无线电厂等单位联合研制成功的 BET-32 型细菌内毒素测定仪参加了标定, 标定检测数据均良好, 是一次成功的考核。其主要情况如下:

由世界卫生组织 (WHO) 的生物标准品专家委员会 (ECBS) 组织的第二批内毒素国际标准品 (IS) 的协作标定工作, 共有 13 个国家和地区的 26 位科学家参与本次协作研究, 湛江安度斯生物公司是中国除中检所外第二个被邀请参加此次协作研究的单位。本次协作研究主要取得以下成果:

1、重新复核了第一批内毒素国家标准品 IS84/650 的效价, 结果显示将原来标示的 14, 000IU/瓶校正为 18, 000IU/瓶更合格。

2、确立新的内毒素国际标准品的效价为 10, 000IU/瓶, 并且确定 1IU = 1EU, 并比较了新标准品各亚批号之间差异, 确定各亚批之间无明显差异, 可视为同一批号, 这样保证了新的内毒素国际标准品有足够的数量, 在较长时间内有充足的供应。

3、比较了 EC-5、EC-6、IS84/650、EP 标准品 BRP-2 及 JP 标准品与新 IS 的差异, 证实新 IS 与这几个重要的内毒素标准品无显著差异, 据此新的 IS 可以作为全球适用的标准内毒素。

4、新的 IS 对凝胶法、浊度法、显色法鲎试验具有相应的效价, 成为适用于定量与半定量方法的细菌内毒素检查的通用国际标准品。

我国目前提供的细菌内毒素国家标准品 (98-1) 就是以新的国际标准品为标准, 并由湛江安度斯生物公司协助中检所研制生产的。

五、中检所研制发放细菌内毒素检查用水

自 1995 年开始, 中检所开始研制细菌内毒素检查用水, 1996 年开始中检所向全国发放细菌内毒素检查用水, 其质量标准如下:

细菌内毒素检查用水质量标准 (试行)

Xijunneidusu lianchayongshui Water for Bacterial Endotoxins Test

本品为灭菌的注射用水或其它方法所得的超纯水。

[性状] 本品为无色的澄清液体；无臭，无味。

[检查] PH 值应为 5.0~7.0 (附录 VIII)。

氯化物 取本品 50ml，置纳氏比色管中，加硝酸银试液 1ml，如发生浑浊，与标准氯化钠溶液 2.5ml，加水稀释至 50ml，再加硝酸 1ml 与硝酸银试液 1ml 制成的对照液比较，不得更浓 (0.00005%)。

不挥发物 取本品 50ml，置 105℃ 恒重的蒸发皿中，在水浴上蒸干并在 105℃ 干燥至恒重，残留残渣不得过 1mg。

硫酸盐与钙盐、硝酸盐与亚硝酸盐、氨、二氧化碳、易氧化物、重金属 照注用水项下的方法检查，应符合规定。

细菌内毒素 取本品，依法检查 (附录 XIE)，每 1ml 中含内毒素量不得过 0.03EU 或 0.001EU (定量法)。

其它 应符合注射剂项下有关的各项规定 (附录 IB)。

[类别] 用于鲎试剂标定、复核和细菌内毒素检查稀释。

[保存] 在常温下保存。

[规格] 2ml、5ml、10ml、50ml、100ml

[稳定性] 每半年检测一次细菌内毒素含量，应符合规定。

[有效期] 大于三年

六、中检所发文统一发放细菌内毒素工作标准品

全国各省、市药品检验所、上海生物制品研究所、各鲎试剂厂、全国各大药厂：

中国药典 1995 年版已正式收载“细菌内毒素检查法”并于 1996 年 4 月 1 日起实施，为保证中国药典细菌内毒素检查法的实施和执行卫生部长 (1991.12.29 日) 第 19 号令《药品检验所工作管理办法》规定的：“国家药品标准规定使用的标准品、对照品，由中国药品生物制品检定所负责统筹安排研制标定、保管和分发。标准品、对照品的原料，由指定单位提供。”自 1996 年 6 月 1 日起由中国药品生物制品检定所统一发放细菌内毒素工作标准品。为了确保质量各地使用的“细菌内毒素工作标准品”一律按“药品标准品、对照品供应办法”，由各省、市药检所统一计划定购直接向中国药品生物制品检定所购买。其它单位供应的“工作标准品”对药品检定结果无效。特此通知。

中国药品生物制品检定所 (戳)

一九九六年四月三日

抄报：卫生部药政局

抄送：卫生部药典会

细菌内毒素工作标准品质量标准 (试行)

本品系列适当的方法提取制得的内毒素精品，加入适量赋形剂制成的冷冻干燥品或不含赋形

剂的内毒素液体制品。其效价以细菌内毒素国家标准品标定，应为标示量的 $\pm 50\%$ 之内。

〔性状〕本品为白色疏松海绵状固体或无色澄明液体。

〔鉴别〕取本品，按测定效价项下的方法测定，加 $0.1\text{ml}14\lambda$ (λ 为鲎试剂灵敏度的标示值)的内毒素稀释液与 0.1ml 鲎试剂混匀后，于 37°C 水浴中放置1小时后有凝胶形成。

〔检查〕溶液的澄明度与颜色 取本品1瓶，若为冻干品，用细菌内毒素检查用水溶解，溶液应澄清无色。

〔酸度〕取溶液的澄清度与颜色项下的溶液，依法测定(中国药典1995年版二部附录38页)，PH值应为 $5.0\sim 7.0$ 。

〔无菌〕取本品，用细菌内毒素检查用水溶解后，依法检查(中国药典1990年版二部附录79页)，应符合规定。

〔效价测定〕内毒素国家标准品稀释液的制备 根据鲎试剂灵敏度的标示值(λ , EU/ml)，将细菌内毒素国家标准品，用一定量的细菌内毒素检查用水溶解，在旋涡混合器上应充分混合15分钟以上，然后制备成合格的2倍稀释液系列(在随后的每一步稀释前也应混合2~4分钟)，即 2.0λ 、 1.0λ 、 0.5λ 和 0.25λ 四个系列稀释液备用。取鲎试剂若干支，按标示量加入一定量的细菌内毒素检查用水溶解后制成36个样品(0.1ml 规格的直接用，其余规格的分配至 $10\times 75\text{mm}$ 试管中)，将其排成9列，每列4管，其中4列分别加入 2.0λ 、 1.0λ 、 0.5λ 和 0.25λ 的细菌内毒素国家标准品稀释液 0.1ml ；4列分别加入 2.0λ 、 1.0λ 、 0.5λ 和 0.25λ 的细菌内毒素工作标准品稀释液 0.1ml ；另一列每管加入下降内毒素检查用水 0.1ml 。封闭管口、混匀后，放入 $37\pm 1^\circ\text{C}$ 水浴中，保温 60 ± 2 分钟后，将试管从水浴中轻轻取出，缓缓倒转 180° ，管内凝胶不变形不从管壁滑下者为阳性，记录为(+); 否则为阴性记录为(-)。若加放细菌内毒素国家标准品稀释液的最大浓度4管均为阳性，最低浓度4管均为阴性，按下式计算灵敏度测定值(λ_c)。

$$\lambda_c = \log^{-1} (\sum X/4)$$

式中X为反应终点内毒素浓度的常有对数值。

细菌内毒素工作标准品的效价(P_e)

$$P_e = (\log^{-1} \sum D/4) \lambda$$

式中D为各稀释液的稀释倍数。

〔均一性〕随机取样5支以上，用细菌内毒素测定仪测均一性，其测定值应在表示值的 $\pm 50\%$ 之内

〔用途〕用于细菌内毒素检查的阳性对照、供试品干扰试验及复核鲎试剂灵敏度。

〔规格〕 $10\text{EU}-400\text{EU}/\text{支}$ 。

〔贮藏〕遮光，在 $2\sim 10^\circ\text{C}$ 以下阴凉处保存。

〔稳定性〕每半年测定一次效价，其测定值应在表示值的 $\pm 50\%$ 之内。

〔有效期〕3年。

细菌内毒素工作标准品使用说明

本品系照中国药品生物制品检定所的细菌内毒素工作标准品质量标准(试行)制备，供鲎试验中复核鲎试剂的灵敏度、供试品干扰实验和细菌内毒素检查阳性对照用。

(1) 溶解：精确计量加入细菌内毒素检查用水，轻摇，使内毒素完全溶解。

(2) 稀释：在一系列小管内将上述内毒素溶液进一步加细菌内毒素检查用水，并置旋涡混合器上充分混匀15分钟，稀释成各个不同浓度，每一步置旋涡混合器上混匀30秒钟。

(3) 取鲎试剂各 0.1ml 与稀释成不同浓度的本品 0.1ml 于无热原试管内混匀。置 37℃ 水浴 1 小时、观察凝胶形成，并按下列标准判定：形成牢固凝胶，倒持试管凝胶不动者为阴性，记“+”号，不形成凝胶者为阳性，记为“-”号。

例如：鲎试剂灵敏度复核（标示灵敏度 0.5EU/ml）

内毒素浓度 EU/ml	1	0.5	0.25	0.125	对照管
内毒素加量 ml	0.1	0.1	0.1	0.1	
鲎试剂加量 ml	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
细菌内毒素检查用水 ml					0.1

摇匀，置 37℃ 水浴箱 1 小时。

结 果	+	+	-	-	-
-----	---	---	---	---	---

结论：鲎试剂的灵敏度符合规定。

注：对照管必须为阴性；每一内毒素浓度重复 4 管。

注意事项：

(1) 使用玻璃器皿应经 250℃ 至少干烤 1 小时，以灭活热原质。

(2) 用于定量检测量，稀释成低浓度（1EU/ml）的内毒素溶液放置时间不应超过 4 小时。

目前情况：

(1) 细菌内毒素工作标准品尚无规范化，目前我们已将（草案）修改成（试行）和制定实施细则。

(2) 至今有条件的鲎试剂厂自行生产细菌内毒素工作标准品，但没有统一管理和鉴定，这好比自己生产“秤”卖自己的产品，显然这是不合法的。

(3) 由于无质量标准和统一要求，中检所没有实行管理和检定，因此用户反应很大。

实施办法：

(1) 首先完成《细菌内毒素工作标准品质量标准》（试行）和《实施细则》的制定。

(2) 对有能力生产“细菌内毒素工作标准品”候选品的单位进行核定认可，并提供内毒素精品和赋形剂。

(3) 被认为可提供候选品的单位生产后先自行标定，然后将标定报告和全部候选品寄送中检所，由中检所并组织北京所和天津所等进行全面质量考察，考察合格后进行标定。

(4) 中检所定值并印贴标签，统一发放给各省市药检所或用户。必须将细菌内毒素工作标准品纳入规范化、法制化的轨道。

大家知道，细菌内毒素工作标准品在我们药品内毒素检查中主要用作供试品干扰试验，鲎试剂灵敏度复核和阳性对照等三大用途。因此，中国药典正式收载“细菌内毒素检查法”，并于 96 年 4 月 1 日起正式实施。那么作为重要用途的细菌内毒素工作标准品尚处于无政府状态，这是我们中检所和各级药检所的失职。96 年国务院办公厅又下达了重要文件国办发 [1996] 14 号“国务院办公厅关于继续整顿和规范药品生产经营秩序加强药品管理工作的通知”。通知要求：“各级

药品检验机构要加强对药品质量的检验和抽查工作。凡是在企业成品库待出厂的药品，经抽查检验有一批次达不到国家药品标准，或者达不到省、自治区、直辖市药品标准，并经复检后，仍不合格的，要坚决依法撤销其药品批准文号。”如果我们在今后检定中判药品内毒素检查项不合格，而我们自己用的细菌内毒素工作标准品来源不合法，没有文号，没有检定，没有生产许可证等，那么这样的检定结果能具有法律性吗?! 如果药品厂上告，上级药检所核查，不用说这样的检定结果肯定无效。如果药厂用不合法的细菌内毒素工作标准品来检验自己的药品。如果该药品不合格而判为合格，结果在药品应用中出现这样那样的问题，患者告状，药检所核查，不用说药厂要承担责任。因此，我们希望各级药检所和各药厂，要充分重视类似这样的问题。

其实对“细菌内毒素工作标准品”部局早有明文规定：88年91年和94年都有文件。为使广大用户特别是药厂对上述文件了解，特将有关部分复录如下：

卫生部“关于执行细菌内毒素检查法，鲎试剂标准的有关通知”

卫药政字第259号规定：“内毒素工作标准品将于1989年起由上海生物制品研究所提供（用户需与该所签订购买合同）。今年，可由福州东方鲎试剂厂提供（需经中国药品生物制品检定所标定）。”

卫生部“关于做好审核、换发《许可证》工作通知（卫药发（1994）第1号）规定：鲎试剂生产企业按其《药品生产企业许可证》的实际有效期限换发《许可证》，执行卫生部（88）卫药政字第176号中《鲎试剂生产企业管理细则》规定，统一使用《药品生产企业许可证》申请表。鲎试剂生产企业的生产范围只限定为鲎试剂”。

七、湛江会议

经笔者与鲎试剂生产厂的厂长商议，考虑到1、鲎试剂是一种高科技产品；2、为有利于细菌内毒素检查法的顺利实施；3、有利于鲎试剂的发展，因此，我们于1995年11月22日至23日在湛江召开了各鲎试剂生产企业厂长联席会议。通过共同友好协商，订立了如下保证书和通告：

关于对鲎试剂实行最低保护协议的保证书

为保证细菌内毒素检查法在我国得到顺利实施，1995年11月22~23日于湛江召开了各鲎试剂生产企业厂长联席会议，与会厂长一致认为鲎试剂是一种高科技制品，社会效益和企业自身效益差距过大，不利于促进企业发展和进一步提高产品质量，而且造成企业间互相排挤，影响细菌内毒素检查法的顺利实施，导致恶性循环的不良后果。

经各鲎试剂厂厂长慎重讨论协商，一致同意自1996年元月1日开始对全国鲎试剂的供应，以各厂厂长的人格和企业信誉担保，保证做到优质平价，不搞任何不正当的非法经销活动，不许搞回扣或变相回扣，对鲎试剂、细菌内毒素检查用水、细菌内毒素工作品实行最低保护价。即制定最低的零售价和经销价（经销单位是指与鲎试剂厂有经销协议的单位，其经销价格不得低于最低保护价）。

1、鲎试剂	装量	0.1ml	零售价	6.0元/支
			经销价	5.0元/支
	装量	0.5ml	零售价	20元/支
			经销价	17元/支

2、细菌内毒素工作标准品	零售价	3.0 元/支
	经销价	2.5 元/支
3、溶解水	零售价	0.3 元/2ml
	经销价	0.25 元/2ml

为保证协议书的贯彻,落实,各与会厂长一致同意:

- 一、对违反本协议的鲎试剂厂,可以向全国散发该企业(个人)为信不过单位(个人)。
- 二、本保证书请王思礼主任和各位鲎试剂厂厂长相互监督执行。并请王思礼主任仲裁。
- 三、本保证书一式七份,各鲎试剂厂厂长1份,监督人1份。

福州东方鲎试剂厂 (厂印)	刘端华(签字)	厦门市鲎试剂厂 (厂印)	吴伟洪(签字)
平潭县东方鲎试剂厂 (厂印)	代大鹏(签字)	湛江海洋生物制品厂 (厂印)	莫水晶(签字)
湛江中美生物有限公司 (厂印)	冯聚锦(签字)	广西医学院制药厂 (厂印)	廖共山(签字)

1995年11月23日

通 告

细菌内毒素检查法已被正式列入95版中国药典,并将于96年4月1日起正式实施。鲎试剂是实施细菌内毒素检查法的重要试剂,其质量优劣直接影响检查结果的正确性,关系到人民用药的安全。为了确保鲎试剂质量,中国药品生物制品检定所将加强对鲎试剂的管理和质量监督,并要求各生产企业严格把好产品质量关,加强自身产品质量保证体系。

目前,越来越多的人认识到鲎试剂是高科技的产品,要生产出高质量的高科技产品必须进行全方位的投入。然而长期以来,鲎试剂的价格很低,只有国外同类产品的1/15左右,投入与支出不能平衡,从而影响鲎试剂的质量和企业的发展。严重影响到细菌内毒素检查法的贯彻实施,经各鲎试剂厂的慎重商议,自1996年开始,所供应的鲎试剂保证做到“优质平价”。为此,从96年元月一日起统一实行鲎试剂最低保护价如下:

装量	0.1ml	价格: 6元/支
装量	0.5ml	价格: 20元/支

欢迎全国用户对鲎试剂质量进行严格监督,如发现质量问题请及时反馈厂方或中国药品生物制品检定所。

谢谢合作。

福州东方鲎试剂厂 (厂印)	刘端华(签字)	厦门市鲎试剂厂 (厂印)	吴伟洪(签字)
平潭县东方鲎试剂厂 (厂印)	代大鹏(签字)	湛江海洋生物制品厂 (厂印)	莫水晶(签字)
湛江中美生物有限公司 (厂印)	冯聚锦(签字)	广西医学院制药厂 (厂印)	廖共山(签字)

1995年11月

笔者认为,该保证书对发展鲎试剂事业有利,也完全符合当前国家的整体经济形式。但是,一年多以后由于个别厂长无根据的怀疑指责别的厂家,而笔者在保证书签订二年内,没有看到任何厂家破坏协议的证据,因此认为各厂厂长人格和企业信誉担保是可信的,有效的。然而,个别厂长误认为只要公开破坏就不算人格和企业信誉有问题,因此就“理直气壮”地出来破坏协议,因此导致了今天的价格大战。笔者希望广大用户从保证书内容来衡量各个厂长企业。谁是第一个协议破坏者!谁是人格和企业信誉有问题者!对这样的厂长、企业,今后打交道就要小心!

八、中检所研制发放细菌内毒素检查标准试剂盒

根据上述一系列的研制准备,从1996年开始中检所研制发放细菌内毒素检查标准试剂盒。

细菌内毒素检查标准试剂盒使用说明书

[组成] 细菌内毒素国家标准品 (981, 9000EU)	1支
鲎试剂参考品 (2.2ml, $\lambda = 0.0625\text{EU/ml}$)	1支
细菌内毒检查用水 (10ml)	5支

[用途] 标定、检定、仲裁鲎试剂灵敏度及细菌内毒素检查。

[使用方法]

一、材料准备

1. $10 \times 75\text{mm}$ 试管若干支; 1ml、2ml、5ml 吸管若干支; 0.25 或 1.0ml 卡介苗注射器若干支。
2. 恒温水浴箱一台, 试管架若干, 时钟或计时器, 旋涡混合器。

二、实验操作

(一) 用于标定、复核、仲裁鲎试剂灵敏度

1、鲎试剂参考品的溶解与分配

1.1 用手轻轻将橡胶塞上附着的内容物弹下后, 用 75% 酒精棉球擦试其铝盖, 启开铝盖后, 再用酒精棉球擦试橡胶盖, 然后轻轻启开。

1.2 用 5ml 吸管吸取细菌内毒素检查用水 2.2ml 沿瓶壁缓缓加入瓶中, 轻轻转动使其内容物充分溶解, 避免产生气泡, 置室温 20 分钟后分配。

1.3 用吸管将其每 0.1ml 分配到 $10 \times 75\text{mm}$ 试管中, 要求至少分配 20 管备用。

2、细菌内毒素国家标准品的溶解与稀释

按细菌内毒素国家标准品使用说明书将细菌内毒素国家标准品制备成 0.125、0.0625、0.0312、0.0156EU/ml 等 4 个浓度备用。

3、加样

3.1 将加入鲎试剂参考品的 20 管排成 5 列, 每列 4 管, 其中 4 列分别加入 0.125、0.0625、0.0312、0.0156EU/ml 细菌内毒素标准品溶液 0.1ml (每管); 另一列为阴性对照, 每管加入细菌内毒素检查用水 0.1ml。

3.2 将上述 20 管用封口膜封好, 轻轻混匀后置 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 水浴中, 保温 60 ± 2 分钟后观察并记录结果。阴性对照 1、4 小时后各观察 2 管。

4、鲎试剂参考品的灵敏度计算和解释

$$\lambda = \text{antlog} (\sum e/4) (\text{EU/ml})$$

式中 $\sum e$ 为鲎试剂参考品反应终点浓度的对数和

λ 应在 0.125~0.0312EU/ml 之间, 即证明本次试验中细菌内毒素国家标准品的溶解、稀释是正确的, 与此同时进行鲎试剂灵敏度的标定和复核是有效的。

(二) 用于细菌内毒素检查

鲎试剂参考品的溶解与分配、细菌内毒素国家标准品的溶解与稀释同 (一), 其余同中国药典细菌内毒素检查法。

[贮藏] 2~8℃

中国药品生物制品检定所

说明

(1) 细菌内毒素检查法标准试剂盒的制备是实施中国药典细菌内毒素检查标准系列工程其中的一项。

(2) 细菌内毒素检查法标准试剂盒是用作标定、检定、仲裁鲎试剂灵敏度及细菌内毒素检查。

(3) 细菌内毒素检查标准法试剂盒由中国药品生物制品检定所直接提供给药检所或使用单位, 不经中间其它单位转购等, 以确保其试剂盒各组成均经中检所验封。

九、卫生部药典会药理专业委员会将细菌内毒素检查法的修订作为重点工作

卫生部药典委员会于 1997 年 2 月 27 日在北京召开了药理专业委员会第一次会议。会议讨论并落实了 2000 年版药典的科研课题, 95 年版药典附录及品种的增修订项目等工作。

委员们经过认真讨论, 一致认为: 应将 95 年版药典附录细菌内毒素检查法的制定工作作为本专业委员会的重点工作。应有计划地做好细菌内毒素标准化工作, 开展细菌内毒素检查方法学的研究, 开展提高鲎试剂内在质量的研究等工作。为配合各专业组开展细菌内毒素检查法扩大应用品种的工作, 应尽快制定出应用细菌内毒素检查法的指导原则, 并与有关单位搞好协作。

会议下达中国药典 2000 年版增修订项目及科研课题如下:

- | | |
|------------------|-------------|
| 1、细菌内毒素检查法 (BET) | 起草单位: 中检所 |
| 2、BET 扩大应用的指导原则 | 起草单位: 中检所 |
| 3、细菌内毒素检查比浊法的研究 | 牵头单位: 天津药检所 |
| 4、细菌内毒素检查比色法的研究 | 牵头单位: 中检所 |
| 5、鲎试剂内在质量的研究 | 牵头单位: 中检所 |
| 6、细菌内毒素检查用水的研究 | 牵头单位: 中检所 |
| 7、小剂量注射液细菌内毒素检查 | 牵头单位: 天津药检所 |
| 8、修订鲎试剂部颁标准 | 起草单位: 中检所 |

十、中检所、天津所、北京所、上海所等积极组织开展八项科研课题 中检所修订、制定和开展了如下课题:

- 1、修订细菌内毒素检查法, 六稿;
- 2、制定细菌内毒素检查法扩大应用指导原则, 三稿;
- 3、开展了细菌内毒素检查法比色法的研究;
- 4、开展了鲎试剂内在质量的研究;

- 5、开展了细菌内毒素检查用水质量提高的研究；
- 6、修订鲎试剂部颁标准，三稿；
- 7、指导细菌内毒素检查法标准操作规范（SOP），三稿；
- 8、放射性药品细菌内毒素检查法项的增订等。

天津所、北京所、上海所等重点开展了

- 1、小剂量注射液细菌内毒素检查的研究；
- 2、细菌内毒素检查法定量法的研究；
- 3、进口药细菌内毒素检查的研究；
- 4、配合中检所开展科研课题等。

十一、宁波会议

为了进一步推动我国细菌内毒素检查法的研究与应用，扩大药品细菌内毒素检查法的品种，提高细菌内毒素检查法的水平，中检所、中国药学会和中国药理会药检药理学学会于1997年10月29日至11月2日在浙江省宁波市召开了“第一届全国细菌内毒素检查法研究与应用学术会议”。本次学术会议交流的主要内容包括：

鲎试剂的发展现状与展望；内毒素标准物质的建立；内毒素标准物质的制备技术、均一性和稳定性评价方法；细菌内毒素检查法的研究与应用等。

本次学术会议共采录来自全国29个省、自治区和直辖市的152篇学术论文。其中约90篇论文是关于品种的细菌内毒素检查法的研究，其方法主要是凝胶法。为了促进我国定量法的应用，会议还邀请了定量检查仪器的研制单位：天津大学无线电厂、上海伊华临床药学科科技公司、上海科佳药检器材有限公司、北京金山川公司、北京中兴合作医疗净化设备工程公司和美国 **Associates of Cape Cod, Inc** 总裁 **Dr. Thomas J Noritsky** 参加本次学术会议。本次学术会议得到全国各鲎试剂研制、生产单位、药品检验所、药厂、医院等单位的广大科研工作者与管理人士的积极投入，会议参加人员有180多位。本届是一次具有相当规模的学术会议，它将对进一步提高我国细菌内毒素检查法的研究与应用水平起到很好促进作用。

十二、细菌内毒素定量检查的研究与发展

1、我国首先由解放军155医院、天大无线电厂、中检所三家合作，通过近十年的研制，于1993年12月28日召开 **BET-32** 型细菌内毒素测定仪科研成果新产品鉴定会，开始了我国应用国产仪器进行细菌内毒素检查定量检测的先例，在仪器推出的几年内，得到了用户的大力支持，纷纷将仪器应用于药品生产过程的质量控制，并取得了较好的效果，提高了检测水平。接着，天大无线电厂对该仪器进行了重新设计，改进了 **BET-32** 型，又推出了新的 **BET-16** 型细菌内毒素测定仪。上述仪器参加了1996年细菌内毒素国际协作标定，实验结果的误差在允许范围内，被 **WHO** 采用。同时，天大无线电厂与厦门鲎试剂厂又共同开发研制了改进型的动态浊度仪。

2、上海药检所和上海科佳药检器材有限公司共同研制了 **NCY** 型干式均热型内毒素测定仪。

3、北京金山川公司与湛江安度斯公司共同研制了 **EDS-98** 型细菌内毒素测定系统。该系统能作凝胶法、动态比浊法及动态比色法三种方法的内毒素测定，能够在作定量检查的同时与凝胶法检查比较。

这些仪器的研制成功和推广应用必将对提高我国鲎试剂检验法的检测水平起到很好的作用。

十三、鲎试验法论文汇编及期刊

1、首先由厦门鲎试剂厂汇编印发了

《鲎与鲎试验法》(一)、(二)、(三)、(四), 汇编记录了我国鲎与鲎试验法发展中不少重点情况和文章。

2、中检所、中国药学会、中国药理学学会药检药理学学会汇编了《第一届全国细菌内毒素检查法研究与应用学术会议》论文集。

3、湛江安度斯公司自 1997 年 12 月开始创刊主编了《鲎试剂应用与进展》1~5 期并出版了《鲎试剂应用技术研讨资料》及《细菌内毒素检查法应用培训班讲义》。

4、湛江海洋生物制品厂莫水晶厂长编写了《药品细菌内毒素检查法实验序论》。这些汇编等对我国鲎试验法的推广和应用已经起到了很好的促进作用。

十四、中检所研制发放第六批细菌内毒素国家标准品 - 981

细菌内毒素国家标准品质量标准 (试行)

本品为大肠杆菌 (*E. coli*) 的菌液, 经合适的方法提取制得的内毒素精品 (每 1ng 应相当于 2~50EU), 加入适量赋形剂经充分混合精密分装的冷冻干燥品充分氮气熔封。其效价以细菌内毒素国际标准品标定, 应为标示量的 $\pm 50\%$ 之内。

[性状] 白色疏松海绵状固体。

[效价测定] 以国际标准品为基准, 随机取本品 4 支, 使用同一批鲎试剂国家对照品测定, 4 支反应终点的均值应与国际标准品的效价相平行或一致。

[均一性] 随机取样 5 支以上, 用细菌内毒素测定仪测均一性, 其值应在表示值的 $\pm 50\%$ 之内, 若有一支超差可复试一次。

[无菌] 取本品, 用细菌内毒素检查用水溶解后, 依法检查 (中国药典 1990 年版二部附录 79 页, 应符合规定)。

[水分] 照中国药典干燥失重法测定, 应不超过 3%。

[用途] 主要用于标定内毒素工作标准品及标定、仲裁鲎试剂灵敏度。

[规格] 9000EU/支。

[贮藏] 遮光, 在 10℃ 以下阴凉处保存。

[稳定性] 每半年考察一次效价, 其测定值应在标示值的 $\pm 50\%$ 之内。

[有效期] >3 年。

国家标准品制备程序 (试行)

1、系用从国家菌种中心提供的大肠杆菌, 经合适的工艺制备所得的细菌内毒素精品作原料, 其效价必须达到 1ng 相当于 2~50EU。目前在用的 98-1 原料精品, 我们提取了十多次, 其效价达到 1ng 相当于 8EU。

2、用细菌内毒素精品, 加入适量合适的同国际标准品一致的赋形剂, 经充分混匀 (半小时以上), 初测效价每支要求在 5000~20000EU 之间, 再精密分装, 并冷冻干燥充氮气熔封或真空

压盖。其一批数量 80000 支。3、随机取样 5 支以上，用细菌内毒素测定仪，测其均一性，其测定值范围应在平均值的 50% 之内；若符合要求，则再复测一次当测量值均在 50% 之内，为均一性符合要求，本批冻干品可作为候选品。若其中有一支超差，可再复测一次，若还有一支超差，则本批冻干品不能作为候选品。本批国家标准品由上海生研所和湛江安度斯公司协助生产研制了三次候选品。

4、候选品确定后，组织国内 11 个单位协作标定：首先发征求参加协作标定函。待回函后，将候选品、国际标准品、国家标准品、鲎试剂国家对照品及细菌内毒素检查用水等必需品并附标定实验操作细则及记录表等发放给参加协作标定各单位。

5、将各单位标定结果汇总并进行数据处理，定出本批“国家标准品”的效价，并在宁波会议中组织专家对结果进行审核讨论。

6、将标定结果汇总数据及专家讨论结果上报中检所标准品审核专家组审核认可。

7、印制标签并进行分包装后入库记帐、分发。

8、按规定考察稳定性应符合要求。

讨论

1、本质量标准已经修改成（试行），是中国药典细菌内毒素检查法实施会议中已下达任务，请各参加协作的单位对本草案提出书面修改意见，我们集中了正确意见将此（草案）修改为（试行），经 2~3 年试行后，再修订成正式标准。

2、标准品的制备中，“充分混合”、“加入适量赋形剂”、“分装”、“冷冻干燥”等均还有不少具体细节问题尚待研究解决和提高。

3、质量标准“各支均一性”要求和考察指标均已订上；水分指标是不超过 3%，也应进一步提高到不超过 1%。

4、我国细菌内毒素国家标准品从（79-5）、（86-3）、（89-6）、（92-4）、（96-2）到目前在用的（98-1），质量和水平与国际水平有一定差距，对国家标准品的质量，我们中国药品生物制品检定所将高度重视。

5、标准品的使用也是重要的一环，希望用户严格按照使用说明书操作。

6、本批标准品（98-1）的特点：精品符合要求，效价比较好；赋形剂同国际标准品一致，同国际接轨；研制了三批候选品；候选品首先进行了“均一性”的考核，合格后才能采用；协作标定中尽可能的提供良好条件，使标定结果准确可靠；有定量法标定；新的国际标准品为基准进行标定。

十五、赴美专题考察

应美国查士利华公司（Charles River Laboratories）的邀请，王思理等一行 4 人于 1998 年 1 月 16 日~27 日首次赴美国进行细菌内毒素检查法的专题考察：美国 FDA、美国 USPC 以及查士利华公司。FDA 负责生物制品质控评价与研究中心的 H. Donald Hochstein 博士专门抽出时间介绍美国在鲎试剂质控方面的方法与经验，以及细菌内毒素检查法的发展与现状，USPC 执行副总裁杰罗姆·霍尔珀林、副总裁兼标准发展部主任李格雷迪博士等五人也专门安排时间接待了我们，并就美国药典在细菌内毒素检查法的方法、进展等方面进行了详细介绍。查士利华公司亚洲事务副总裁李灿星先生给予了热情接待，专程从波士顿来陪同我们参观访问。我们这次考察作了充分准备，是带着问题而去的，在出访前又集中讨论了要了解的重点问题。所以这次考察我们达到了预期的目标。从考察到的结果来看，我国目前在鲎试剂生产、质控以及细菌内毒素检查法和应用

诸方面存在相当大的差距。我们期望卫生部和有关单位领导给予重视及支持,力争我国在较短的时间内能有更多的品种采用细菌内毒素检查法。这次考察将对我国细菌内毒素检查法的发展起到良好的作用。

十六、对我国鲎资源保护进行首次考察

1998年7月13日至25日由我国第一号实验动物专家中国实验动物学会名誉理事长中国药品生物制品检定所研究员、中国人民政治协商会议全国委员会委员(二届)钟品仁老先生(80高龄)和中检所放药室主任王思理主任药师,在湛江海洋生物制品厂、湛江安度斯公司、厦门鲎试剂厂、福州东方鲎试剂厂、福州新北生化公司、平潭东方鲎试剂厂的大力配合下,对我国鲎资源保护进行了首次现场考察,取得了非常重要而珍贵的一手资料。对我国鲎资源保护我们将进行如下的努力:

- 1、努力将“鲎”列入国家级保护动物(目前已列入),上报国务院审批;
- 2、汇总整理有关鲎资源资料,向国务院申报各级对鲎资源保护立法;
- 3、筹备在我国成立“全国鲎资源保护协会”;
- 4、与目前鲎资源产地的地方政府做好相关工作,让当地政府先行一步,建立地方“鲎资源保护法”,并采取有力措施保护本地区的鲎资源。

十七、北戴河会议

为了使细菌内毒素检查法等修订能更加符合国情和更广泛地听取在一线工作的专家们的意见,中检所组织并召开了“北戴河会议”,具体通知如下:

关于召开征求细菌内毒素检查法修订意见 会议的通知

中检药字[1998]第0896号

有关省、市药品检验所,各鲎试剂生产厂、公司:

细菌内毒素检查法等修订受到有关单位的很大关注,为使本法今后能更好更全面的落实,我所定于1998年9月2日至4日在北戴河召开征求意见会,现将会议有关事项通知如下:

一、会议内容:

- 1、征求细菌内毒素检查法和鲎试剂部颁标准修订的意见。
- 2、征求细菌内毒素检查法标准操作规范的意见。
- 3、讨论汇总关于“小计量注射液增订细菌内毒素检查法”的科研情况。
- 4、对目前国产鲎试剂质量的评价。

这次是药厂细菌内毒素检查层次较高的会议,全国省、市药品检验所大部分药理室主任和全国鲎试剂研制生产厂、公司的厂长、总经理们都参加了会议,对会议的五大内容进行了热烈的讨论。这次会议充分说明大家对细菌内毒素检查法在我国推广应用的高度重视。

十八、厦门会议

卫生部药典委员会关于“召开药理委员会（扩大）会议通知（98）卫典业字 352 号”
药理专业委员会委员，有关省、市药品检验所：

我会定于 1998 年 9 月 12 日至 14 日在厦门市召开药理专业委员会（扩大）会议，审定中国药典 1998 年增补本有关附录，检查 2000 年版药典工作进度。会议主要内容：

审定中国药典 1998 年增补本附录：细菌内毒素检查法（修订），无菌检查法（修订），灭菌方法（新增）。

重点对细菌内毒素检查法进行讨论审核和定稿。同时，对 1997 年 2 月 27 日在北京召开的药理专业委员会第一次会议落实的 2000 年版药典的其余七项科研课题，逐一进行了汇报检查，并要求中国药检所于 1998 年 10 月 10 日前再次将“BET 扩大应用的指导原则”和“鲎试剂部颁标准的修订”审核后，报药典委员会。

十九、中检所举办第一届提高班

关于中国药典 1995 年版《细菌内毒素检查法》 培训班（提高班的通知）

中检培字 [1998] 第 007 号

各药品检验所、药品生产企业、质检部门、医院药房及制剂室（供应室）：

我所 1998 年度中国药典 1995 年版《细菌内毒素检查法》培训班（提高班）定于 1998 年 9 月 22 日至 29 日在北京中国药品生物制品检定所内举办。其主要内容：

- 一、细菌内毒素检查法（BET）在我国的新进展
- 二、赴美考察 BET 的报导
- 三、中国药典 2000 年版 BET（中国药典 1995 年版 BET 修订）
- 四、TAL 质量标准修订
- 五、BET 标准操作规范
- 六、BET 扩大应用品种介绍
- 七、BET 的定量检测法
 - 1、动态浊度法
 - 2、显色基质法
 - 3、动态浊度仪的介绍与演示

八、BET 的发展动态研讨会（特邀美国 Charles River Endosafe 公司总经理 Foster T. Jordan 主讲）。

本届提高班有来自全国省、市药检所、医院、药厂、公司等正式学员 43 名，听课人员达 50 名以上，大家对这次提高班评价良好，认为内容很充实，并要求今后继续举办。

关于召开第二届全国细菌内毒素 检查法研究与应用学术会议征文的通知

中检药字 [1999] 第 0155 号

各兽药制剂研制、生产单位，药品研制、生产单位，药品检验所，医院制剂室（中心）等单位：

为进一步推动我国细菌内毒素检查法的研究与应用，扩大药品细菌内毒素检查法的品种，提高细菌内毒素检查法的水平，中国药品生物制品检定所、药物分析杂志编辑委员会和中国药理学学会药检药理专业委员会决定共同举办“第二届全国细菌内毒素检查法研究与应用学术会议”，现将征文通知如下：

1、征文内容：

- 1) 兽药制剂的发展、现状与展望、质量控制；
- 2) 内毒素标准物质的制备、标定、质量评价；
- 3) 细菌内毒素检查法的进展；
- 4) 细菌内毒素检查法在药品检验、临床检验等方面的应用；
- 5) 细菌内毒素测定仪及相关设备的研究；
- 6) 其它。

2、征文要求：(1) 文章是未公开发表过的，综述限在 5000 字以内，研究论文限在 3000 字以内。(2) 文稿一式两份，誉清在 400 字的稿纸上或打印稿，图表应绘在硫酸纸上。请写清楚作者姓名、单位、邮政编码或联系电话，附单位介绍信。恕不退稿，请自留底稿。

3、该学术会议定于 1999 年下半年适当时间举行，具体时间、地点另行通知。

4、请各单位的广大科研工作者与管理人员积极撰写论文。凡撰写论文在投稿的同时，应交纳审稿费 50 元/每份论文。请将稿件及审稿费寄至北京天坛西里 2 号中国药品生物制品检定所放药室蔡彤收，邮编 100050。信封上请注明“内毒素征文”。

本学术会议筹备组联系人和电话为：王思理 010—67017755—转 363，黄清泉 010—67017755 转 356，蔡彤 010—67017755 转 370。

5、凡被录用的论文，将刊登在《药物分析杂志》1999 年增刊上。稿件录用后酌收版面费。

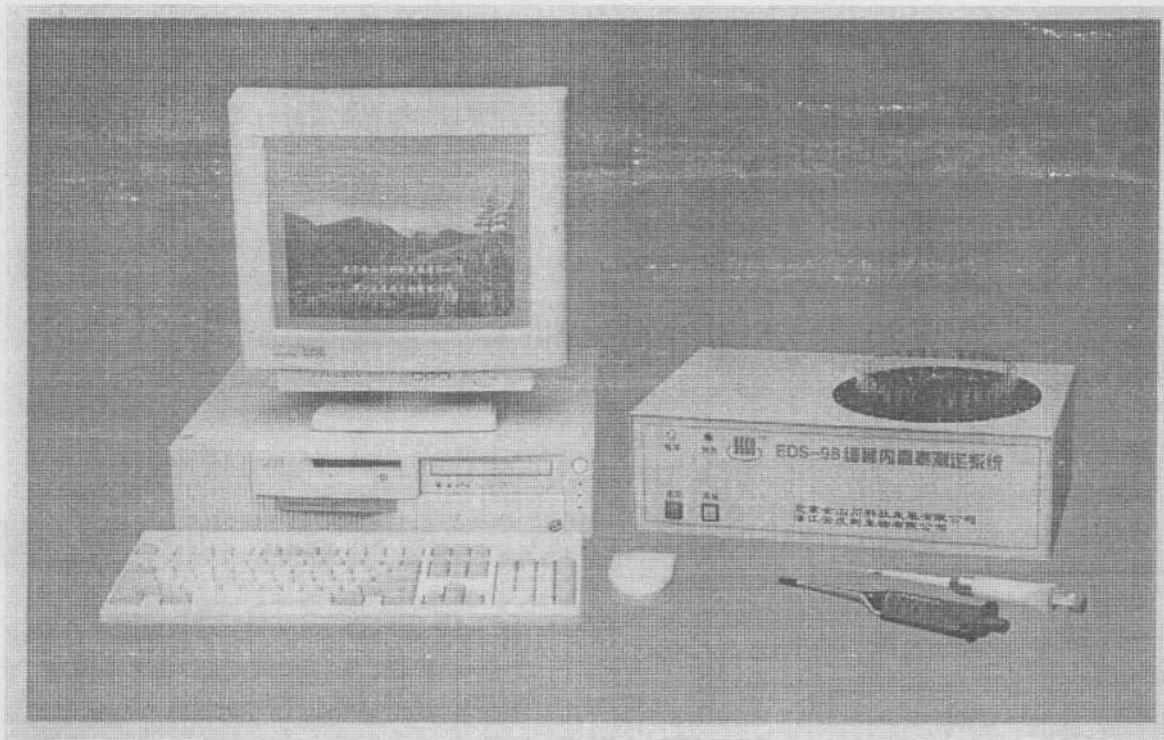
6、截止日期：1999 年 6 月 30 日

中国药品生物制品检定所
一九九九年二月十日

抄送：国家药品监督管理局

EDS - 98 Endotoxin Detection System

EDS - 98 细菌内毒素测定系统



特点

- 世界上第一台采用试管做反应容器，适用于凝胶限量法、动态浊度定量法、动态显色定量法的仪器。
- 动态浊度定量法和动态显色定量法检查快速，30 - 40 分钟便可完成。
- 动态浊度定量法和动态显色定量法检查范围宽，从 0.001 - 1000EU/ml。
- 反应时间、通讯口、动力学曲线的 X 轴和 Y 轴均可通过软件设定。
- WINDOWS95 下的软件包，安装简便，易学易会。

用途

- 在医药生产过程中，定量检测可监测到生产过程中的内毒素含量的变化趋势，便于厂家及时采取措施，避免出现不合格的最终产品而造成经济损失。
- 细菌内毒素的定量测定对许多疾病的诊断及治疗效果判断具有重要意义，动态显色定量法特别适合于对人体中多种体液的內毒素水平进行定量测定。

EDS 系列细菌内毒素测定系统

1、EDS-99 细菌内毒素测定系统

本产品是专为广大基层单位设计的中档价位细菌内毒素定量测定系统。

技术参数:

内毒素检查范围: 0.001 - 1000Eu/ml

检查分辨率: 优于 2%

适用方法: 凝胶法, 动态光度法

反应物量: 0.1ml 鲎试剂 +
0.1ml 供试品

恒定温度: $37.0 \pm 0.4^\circ\text{C}$

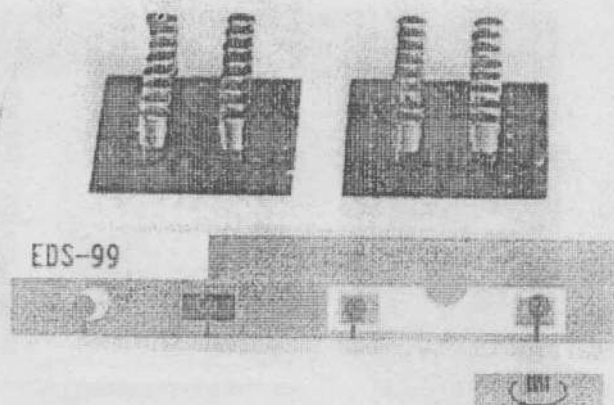
试管数量: 32 个

试管孔径: $\Phi 10.0 - \Phi 10.1\text{mm}$
可插安瓿

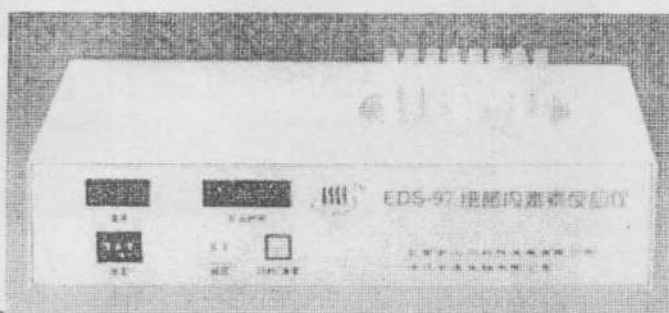
电源电压: $220\text{V} \pm 10\%$

功率: $< 200\text{W}$

重量: 约 10kg



EDS-99 细菌内毒素测定系统主机



EDS-97 细菌内毒素反应仪

2、EDS-97 细菌内毒素反应仪

本品为干热式恒温反应器, 取代恒温水浴箱作细菌内毒素限量检查。温控 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 32 孔, 适用于试管和安瓿, 具有自动计时功能。

- 湛江安度斯生物有限公司提供比色、比浊、凝胶法鲎试剂
- EDS 主机免费质保三年, 终身保修; 免费技术培训或上门安装及培训 (EDS-97 除外)
- 协助用户建立生产过程中的内毒素控制体系, 定期为用户提供国内外 BET 发展最新动态

湛江安度斯生物有限公司

《鲎试剂应用与进展》编辑组

地址: 湛江市人民大道中 38 号

邮编: 524022

电话: (0759) 3380671 3380672 转

Email: ZACB@pub.zhanjiang.gd.cn