



ТЕМЫ НОМЕРА

В этом номере мы начинаем цикл статей, посвященных современным представлениям о правилах проведения валидации метода. Первая статья этого номера посвящена разбору нового руководства FDA, которое заменило старое руководство по валидации 1987 года.

В разделе «Технический бюллетень» мы рассматриваем варианты оценки эффективности термической депирогенизации, проводимой с помощью индикаторов эндотоксина.

Рекомендации FDA:

«Guidance for Industry. Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers»

Ситников А.Г.

ЛАЛ-тест с самого начала применения считался альтернативным биологическим анализом, поэтому использование этого метода должно быть валидировано. В Фармакопейной статье «Бактериальные эндотоксины» есть описание необходимого инструментария для валидации, но подробных рекомендаций по правилам валидации она не содержит. Правила валидации описывают отдельные документы. В США в 1987 вышли рекомендации по валидации с длинным названием: «Guideline on Validation of the Limulus Amebocyte Lysate Test as an End-Product Endotoxin Test For Human and Animal Parenteral Drugs, Biological Products and Medical Devices». В нем были введены общепринятые теперь правила: анализ «Мешающие факторы» на трех сериях, первичная аттестация лаборатории и сотрудников с помощью анализа «Подтверждение заявленной чувствительности ЛАЛ-реактива», правила проведения ревалидации, правила расчета значения предельного содержания бактериальных эндотоксинов.

В 1991 году вышло дополнение к этому документу, касающееся правил валидации фотометрических тестов: «Interim Guidance for Human and Veterinary Drug Products and

Biologicals: Kinetic LAL Techniques». Эти два документа долгое время были основными стандартами, на которые ориентировались все работающие с ЛАЛ-тестом.

С 1987 года произошло много изменений, появилась (в 2000 г) единая гармонизированная статья «Бактериальные эндотоксины» Фармакопеи США, Европейской фармакопеи и Фармакопеи Японии. Были окончательно утверждены официальные фармакопейные методы, в текст статьи были введены правила расчета предельного содержания бактериальных эндотоксинов. Руководство по валидации устарело, переделывать его не стали, а просто аннулировали. С 12 июля 2011 года FDA отозвало оба документа. Естественно, все ЛАЛ-сообщество ждало, что же будет сделано взамен. И вот июле 2012 FDA выпустило новое руководство: «Guidance for Industry. Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers». Оригинал можно найти по адресу: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm310098.pdf>.

Документ построен по принципу вопрос-ответ. Он не представляет собой единого текста, скорее это такое лоскутное одеяло, несколько бессистемное. Да и руководством его назвать нельзя. Авторы сами пишут, что настоящий документ представляет собой современный взгляд агентства на вопросы проверки пирогенности и эндотоксинов, а приводимые объяснения являются рекомендательными.

Всего документ содержит 13 вопросов. Не все они касаются правил проведения ЛАЛ-теста для лекарственных средств. Есть вопросы об альтернативных методах: рекомбинантном факторе С и тесте с активацией моноцитов (*Question 5 May a firm use alternative assays to those in the USP for a compendial article?*). О переходе с одного альтернативного метода на другой (*Question 6 What is the best process for transitioning from one alternate bacterial endotoxins test (BET) method to another?*). О возможности использования анализа «Пирогенность» (*Question 9 When is the USP Chapter <151> Pyrogenicity Test (the rabbit pyrogen test) appropriate?*). О правилах расчета предельного содержания эндотоксинов для ветеринарных препаратов (*Question 10 How would an appropriate endotoxins limit be determined for a veterinary product that targets multiple species?*) и изделий медицинского назначения и (*Question 11: What are the endotoxins limits for medical devices?*).

Остальные вопросы могут представлять определенный интерес. Рассмотрим по порядку.

Вопрос 1. Как составить план выборки образцов для внутрипроизводственного контроля и контроля готовой продукции (*Question 1. How do I establish a sampling plan for in-process testing and finished product release?*).

В ответе говорится, что надо следовать требованиям GMP и разработать обоснованный план проверки, который включал бы проверку сырья, технологических стадий производства и готовую продукцию. План этот может быть гибким, т.е. начинать надо с максимально широкого охвата, затем по мере накопления данных его можно корректировать. Ну и конечно, сам план и все изменения необходимо должным образом документировать.

Вот очень интересный вопрос, а ответ на него слишком обтекаемый. К сожалению, никакой конкретики по отбору и количеству образцов не приведено.

Вопрос 2. Когда следует проводить повторный анализ? (*Question 2. When is retesting appropriate?*).

Ответ - в случае получения неудовлетворительных результатов необходимо следовать рекомендациям статьи «Бактериальные эндотоксины» USP. Там говорится, что, если неудовлетворительные результаты получены в разведении меньшем МДР, анализ следует повторить в большем разведении, но не превышающем МДР. Записи об этом опыте должны быть внесены в лабораторные журналы. Если же неудовлетворительные результаты получены в МДР, и они не являются результатом технической ошибки, серия должна быть забракована. Все процедуры проведения анализа, включая действия по перестановке опыта, должны быть предусмотрены в стандартных операционных

процедурах, утвержденных отделом контроля качества.

Вопрос 3. Важны ли пробоподготовка и условия хранения образца? (*Question 3. Is sample storage and handling important?*).

Ну тут каков вопрос, таков и ответ.

Ответ - да, конечно, и пробоподготовка, и хранение очень важны. Необходимо отработать такую процедуру пробоподготовки, которая гарантировала бы неизменность свойств определяемого эндотоксина. Она должна быть подтверждена данными лабораторных исследований. Необходимо учитывать и происхождение эндотоксина, который может использоваться при подготовке образца. Следует помнить, что очищенные препараты эндотоксина могут вести себя в анализе совсем не так, как естественные эндотоксины.

Тут под неизменностью свойств определяемого эндотоксина подразумевается сохранение его свойств в процессе пробоподготовки. Если это не просто разведение водой, а какие-то более серьезные действия, теоретически возможно или разрушение, или маскировка присутствующих в препарате естественных эндотоксинов.

Что касается поведения очищенных препаратов эндотоксина, то тут, как нам кажется, имеется в виду два момента. Первое: положительный контроль испытуемого образца не стоит долго хранить. Очищенный ЛПС может разрушаться или как-то связываться с компонентами препарата. Второй момент: иногда КСЭ добавляют к препарату до начала его обработки, и нужно убедиться заранее, что эта обработка не разрушит ЛПС.

Впрочем, сам ответ написан довольно скупо, и главный его посыл – да, и пробоподготовка, и хранение важны. Мысль оригинальная, такая же, как и сам вопрос.

Вопрос 4. Можно ли объединять образцы при проверке на бактериальные эндотоксины? (*Question 4. Can finished product samples for analysis of bacterial endotoxins be pooled into a composite sample prior to analysis?*).

Техника объединения образцов давно используется, однако этот вопрос впервые рассматривается на официальном уровне. Причем рассматривается достаточно подробно.

Ответ - да, можно, но при этом необходимо вводить поправку в значение МДР, рассчитанное для единичного образца. Значение МДР снижается пропорционально количеству объединенных образцов. Рекомендуется объединять не более трех образцов, представляющих начало, середину и конец серии. Объединять можно как образцы целиком, для препаратов малого объема, так и одинаковые аликвоты, взятые из трех контейнеров. Отбирать аликвоты следует после перемешивания

контейнера как минимум 30 сек. В случае получения неудовлетворительных результатов для объединенной выборки оригинальные контейнеры можно будет использовать для повторного уже индивидуального анализа.

У этого правила есть исключения. Нельзя объединять образцы, у которых низкое значение МДР для индивидуальной пробы. Нельзя объединять образцы, у которых скорректированное значение МДР оказывается в зоне ингибирования. Наконец, не рекомендуется объединять препараты, выпускаемые в виде суспензий, поскольку трудно гарантировать гомогенность всех взятых аликвот.

Вопрос 7. Что стало с Приложением Е руководства по валидации 1987 года? (*Question 7. What happened to the endotoxins limit table in Appendix E of the 1987 Guidance?*).

В руководстве 1987 года одно из приложений представляло собой список инъекционных препаратов с указанием значений предельного содержания бактериальных эндотоксинов. Это был очень полезный список.

В ответе говорится, что с тех пор очень многое изменилось, в том числе изменились и терапевтические дозы для многих препаратов. В связи с этим данные 1987 года использовать уже нельзя. Для расчета значения предельного содержания бактериальных эндотоксинов в препарате следует использовать формулу, приведенную в статье «Бактериальные эндотоксины» и инструкцию на конкретный препарат, в которой указаны его терапевтические дозы. Подчеркивается, что не стоит ориентироваться и на значения, указанные в монографиях USP, поскольку терапевтические дозы и режимы введения препарата в конкретной инструкции могут отличаться от тех доз, которые использовали при расчете значений, введенных в монографии USP. При расчете значения предельного содержания эндотоксинов для многокомпонентных препаратов следует рассчитывать значение для препарата в целом, вне зависимости от того, какие значения предельного содержания существуют для каждой из составляющих его активных субстанций.

Следует также помнить, что для интратекальных препаратов, офтальмологических препаратов значение пороговой пирогенной дозы отлично от обычной пороговой пирогенной дозы для парентеральных препаратов.

Вопрос 8. Каким образом концепция «Качество через дизайн» (планируемое качество) влияет на предельное содержание эндотоксинов? (*Question 8. How can Quality by Design concepts support endotoxins limits?*).

Ответ - обеспечение надлежащего качества складывается из правильной оценки используемых материалов и производственного процесса. Многие организации уже используют программы мониторинга поступающих ингредиентов и составляющих, включая воду, на содержание

эндотоксинов. Важно также выявление рисков внесения эндотоксинов в процессе производства. Для проведения исследований материалов или стадий производства наиболее предпочтительно использование количественных методов определения эндотоксинов. Эти методы позволяют зарегистрировать начало отклонения от спецификации еще до момента, когда это отклонение станет критичным.

Вопрос 12. Каково видение FDA на процедуру рутинного контроля готовых форм? (*Question 12. What is the FDA's expectation for regular screening of therapeutic drug products?*).

Исключительно интересный вопрос. Не менее интересен и ответ.

В ответе говорится, что в идеале надо было бы проводить проверку вообще без разведений. Однако, большинство препаратов ингибируют реакцию, и для преодоления ингибирования их следует разводить. Предельным разведением является разведение в значении МДР, однако, не стоит проводить проверку в этом разведении. FDA рекомендует следующий подход к организации проверки: проводить ее в разведении, следующем за тем, в котором преодолевается ингибирование. Например, у препарата значение МДР составляет 1/100, он ингибирует реакцию вплоть до разведения 1/10, в разведении 1/20 ингибирование преодолевается. Проверку следует проводить в разведении 1/30. Если же в этом разведении будут получены положительные результаты, следует титровать препарат для определения реального содержания эндотоксинов.

На наш взгляд, это слишком жесткие требования и, к тому же, эти рекомендации противоречат ответу на вопрос 2, где говорится, что повторный анализ следует проводить в МДР и ничего не говорится о количественном определении бактериальных эндотоксинов.

Вопрос 13. Можно ли по-прежнему использовать контрольные стандарты эндотоксина при проведении анализа бактериальных эндотоксинов? (*Question 13. Are control standard endotoxins still acceptable for use in running bacterial endotoxins tests?*).

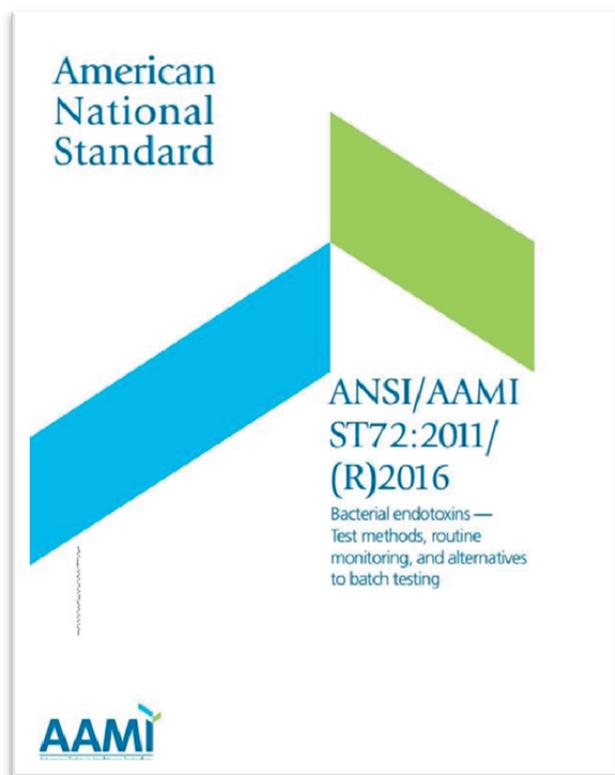
Ответ - да, агентство допускает использование вторичных стандартов, которые должным образом откалиброваны по международному стандарту эндотоксина. Такие стандарты обычно готовят производители ЛАЛ-реактива и калибруют их по международному стандарту. Использование вторичных стандартов позволяет сохранить дорогой международный стандарт и оказывается экономически выгодно для пользователя, поскольку такие стандарты намного дешевле международного стандарта.

Ответ исчерпывающий, но он несколько запоздал, лет на двенадцать. Дело в том, что в вышедшей в 2000 году гармонизированной редакции статьи «Бактериальные эндотоксины» было полностью изъято упоминание о КСЭ. Там

упоминался только международный стандарт. В предыдущих редакциях статьи «Бактериальные эндотоксины» Американской Фармакопеи КСЭ не только упоминался, но и приводились правила его калибровки по RSE (национальный стандарт США). Тогда в 2000 году ЛАЛ сообщество было сильно обеспокоено фактом изъятия КСЭ из текста статьи, и FDA подвергали серьезной критике. Конечно, никто не собирался исключить КСЭ, просто в тексте статьи ему не нашлось места. Тогда на неформальном уровне были даны разъяснения, что все будет как было раньше. И вот только в 2012 году FDA ясно сформулировало свое отношение к КСЭ.

Вот собственно и все по беглому обзору нового руководства FDA по проверке эндотоксинов и пирогенов. Документ, безусловно, интересный, во многом полезный. Однако, в нем нет ни слова о валидации метода. Как же быть с конкретными правилами? Понятно, что валидация - это анализ «Мешающие факторы» для нескольких серий препарата. Собственно, все всё давно уже знают, но нет документа, официально регламентирующего правила проведения этой важной процедуры. Все становится понятно, если разобраться с тем, какие области применения ЛАЛ-теста определены в Фармакопее США и какие документы регламентируют это применение.

Во вступлении к новому руководству FDA говорится, что настоящий документ отражает точку зрения FDA на рекомендации и правила, приведенные в статье <85> «Бактериальные эндотоксины» USP, статье <161> «Аппараты для трансфузии и инфузии и аналогичные» USP и стандарте ANSI/AAMI.



Дело в том, что в США статья «Бактериальные эндотоксины» регламентирует не только проверку лекарственных средств, но и ветеринарных препаратов и изделий медицинского назначения. Вот для этих изделий был разработан стандарт ANSI/AAMI ST72:2011, «Bacterial endotoxins—Test methodologies, routine monitoring, and alternatives to batch testing».

В общем, это инженерный стандарт, аналог наших ГОСТов, описывающий правила валидации и проверки изделий медицинского назначения. В этом документе как раз и есть самая конкретика – сколько брать, как проверять, когда повторять. И так примерно сорок страниц текста.

По всей видимости, в США положения этого стандарта могут распространяться и на лекарственные средства, хотя он и написан для ИМН. Поэтому FDA может позволить себе не писать подробные правила валидации метода для лекарственных средств, а ограничиться кратким релизом с ответами на десяток вопросов о применении метода.

Этому интереснейшему документу мы планируем посвятить один из следующих номеров.

Литература

United States Food and Drug Administration «Guideline on Validation of the Limulus Amebocyte Lysate Test as an End-Product Endotoxin Test For Human and Animal Parenteral Drugs, Biological Products and Medical Devices» DHHS, Dec, 1987

United States Food and Drug Administration «Interim Guidance for Human and Veterinary Drug Products and Biologicals: Kinetic LAL Techniques», DHHS, July, 1991

<85> *Bacterial Endotoxins Test (2012). United States Pharmacopeia 36, p. 90. United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD.*

United States Food and Drug Administration, «Guidance for Industry. Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers» June 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm314718.htm>. Accessed June 11, 2013.

ANSI/AAMI ST72:2011, «Bacterial endotoxins— Test methodologies, routine monitoring, and alternatives to batch testing.» Association for the Advancement of Medical Instrumentation, Arlington, VA.

Dawson M. The new FDA Guidance for Industry. «Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers» LALUpdate 2012 Vol 28, No. 1

ТЕХНИЧЕСКИЙ БЮЛЛЕТЕНЬ



Оценка эффективности процедуры термической депирогенизации

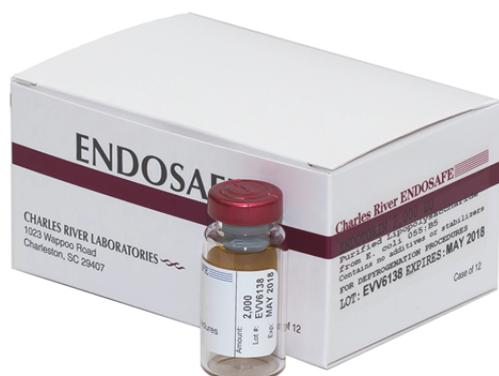
Демидова В.В., Стрельникова Л.И., Чиркова М.Н.

Депирогенизация – метод устранения или разрушения эндотоксинов грамотрицательных бактерий. Депирогенизация считается эффективной в том случае, если она приводит к снижению концентрации эндотоксинов, как минимум в 1000 раз (3 log).

Наиболее надежным способом депирогенизации является термическая депирогенизация. Этот способ приведен и в ОФС «Бактериальные эндотоксины», где указан режим - нагревание при температуре 250°C не менее 30 минут. При такой температуре происходит полное разрушение эндотоксинов. Проводят термическую депирогенизацию в сухожаровых шкафах и в стерилизационных туннелях, в которых проводится обработка мытых флаконов или ампул перед розливом.

Процедуру депирогенизации необходимо валидировать. Надо убедиться в том, что выбранные условия проведения депирогенизации (температура, время, объем загрузки) действительно приводят к снижению исходной концентрации эндотоксинов, как минимум на три порядка.

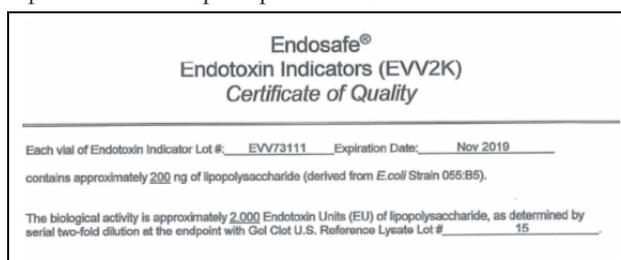
Эффективность способа удаления/разрушения эндотоксинов измеряется количественно с помощью ЛАЛ-теста. С этой целью используются специальные препараты эндотоксина – индикаторы эндотоксина. Для термической депирогенизации используют индикаторы эндотоксина для прямой валидации.



При прямом методе флаконы с препаратом эндотоксина не требуют специальной подготовки или разведения, их помещают непосредственно в валидируемое оборудование.

Наиболее часто для валидации термической депирогенизации используются индикаторы эндотоксина с содержанием 2000 ЕЭ во флаконе.

Индикаторы эндотоксина - это флаконы с лиофилизированным липополисахаридом *E.coli* 055:B5. Препараты эндотоксина не содержат наполнителей и стабилизаторов. В Сертификате активности, который выдает компания-производитель, указывается штамм бактерии, из которой получен эндотоксин, масса эндотоксина во флаконе и его примерная активность.



Почему активность указывается примерно равной 2000 ЕЭ? Дело в том, что проверка может проводиться разными методами и разными реактивами.

Метод проверки может определить пользователь, хотя производитель рекомендует проводить проверку кинетическими методами. Это логично, кинетические анализы дадут, как минимум, цифру исходной концентрации эндотоксина в необработанных флаконах и, возможно, зарегистрируют остаточное содержание эндотоксинов в обработанных флаконах.

В своей работе мы хотели показать, что проверка может быть проведена разными методами: не только кинетическими, но и не менее успешно с помощью привычного гель-тромб теста. Надо подчеркнуть, что целью работы была демонстрация возможности использования разных методов проведения оценки эффективности термической депирогенизации. Собственно, процедуру депирогенизации мы только моделировали, т.е. обрабатывали флаконы в сухожаровом шкафу, без полной загрузки.

Концепция проверки и подготовка флаконов индикаторов эндотоксина.

Смысл проверки сводится к следующему: часть флаконов индикаторов эндотоксина не обрабатывают, оставляют для контроля, часть флаконов подвергают депирогенизации. Количество контрольных и обрабатываемых флаконов определяет пользователь в зависимости от типа оборудования, стандартного объема загрузки и т.д. После проведения депирогенизации определяют содержание эндотоксинов в обработанных и необработанных флаконах.

С флаконов, которые будут подвергнуты депирогенизации, удаляют алюминиевые колпачки и резиновые пробки, затем флаконы закрывают алюминиевой фольгой, этикетки с флаконов не удаляют. Подготовленные флаконы помещают в валидируемое оборудование, например, сухожаровой шкаф и проводят процедуру депирогенизации.

Моделирование процедуры депирогенизации.

Процедуру депирогенизации проводили в сухожаровом шкафу Memmert UN110rus. Режим депирогенизации составлял 250°C в течение 30 минут.

По окончании цикла депирогенизации в обработанные флаконы и в необработанные (контрольные флаконы) добавляют по 1,0 мл воды для ЛАЛ-теста. В необработанных флаконах концентрация полученного раствора эндотоксина должна составить 2000 ЕЭ/мл, в обработанных флаконах концентрация должна быть, как правило, ниже порога определения метода.

Надо отметить, что проверка индикаторов эндотоксина проводится также, как и «обычных» испытуемых образцов со всеми контролями, несмотря на то, что эти препараты являются эндотоксинами. То есть для контрольных и обработанных флаконов ставили положительные контроли испытуемых образцов для подтверждения отсутствия мешающих факторов.

Оценка процедуры депирогенизации кинетическим методом.

Определение содержания эндотоксинов проводили кинетическим хромогенным методом (Методом D). Для построения калибровочной кривой использовали концентрации КСЭ: 0,005; 0,05; 0,5 и 5,0 ЕЭ/мл. В инструкции производителя указывается, что можно ограничиться калибровкой в диапазоне 0,05 – 5,0 ЕЭ/мл. Нам было интересно проверить обработанные флаконы с максимально возможной чувствительностью для кинетических анализов, поэтому мы добавили точку 0,005 ЕЭ/мл.

Растворы, полученные в необработанных (контрольных) флаконах, проверяли в разведении 1/1000, растворы, полученные в обработанных флаконах, проверяли без разведения.

Таблица 1. Результаты, полученные методом D.

Образец	Фактор разведения	Результат в ЕЭ/мл
ИЭ_ИСХ	1/1000	2050,1
ИЭ_ОБР	1/1	< 0,005

Обозначения в таблице: ИЭ_ИСХ – контрольные, необработанные флаконы; ИЭ_ОБР – обработанные флаконы, флаконы после депирогенизации.

Расчет снижения концентрации эндотоксина: \log (концентрация эндотоксина в необработанном флаконе, ЕЭ/мл) - \log (концентрация эндотоксина в обработанном флаконе, ЕЭ/мл).

Степень снижения концентрации эндотоксина = $\log 2050,1 \text{ ЕЭ/мл} - \log 0,005 \text{ ЕЭ/мл} = 3,312 - (-2,301) = 5,6$. Концентрация эндотоксина снизилась более чем на 3 порядка, эффективность депирогенизации подтверждена.

Оценка процедуры депирогенизации гель-тромб тестом.

Проверку проводили качественным гель-тромб тестом (Методом А). Чувствительность ЛАЛ-реактива составляла 0,015 ЕЭ/мл. В анализе достаточно показать, что до депирогенизации было много эндотоксина, после депирогенизации стало мало или не стало совсем. Раствор из обработанных флаконов проверяли без разведения. Раствор из необработанных флаконов проверяли в разведении 1/100000.

Таблица 2. Результаты, полученные методом А.

ИЭ_ИСХ 1/100000	ИЭ_ИСХ 1/100000 +	ИЭ_ОБР 1/1	ИЭ_ОБР 1/1+	К-	К+
+	+	-	+	-	+
+	+	-	+	-	+

Концентрация эндотоксина в разведении 1/100000 больше или равна 1562,5 ЕЭ/мл ($0,015625 \text{ ЕЭ/мл} \times 100000 = 1562,5 \text{ ЕЭ/мл}$).

Степень снижения концентрации эндотоксина = $\log 1562,5 \text{ ЕЭ/мл} - \log 0,015 \text{ ЕЭ/мл} = 3,194 - (-1,806) = 5,0$. Концентрация эндотоксина снизилась более чем на 3 порядка, в действительности в результате термической депирогенизации произошло снижение концентрации эндотоксинов более чем в 100000 раз. Эффективность процедуры депирогенизации подтверждена.

В заключении можно сделать следующие выводы:

1. Для валидации процедуры термической депирогенизации наиболее подходят индикаторы эндотоксина для прямой депирогенизации.

2. Проверку эффективности процедуры депирогенизации можно проводить любым методом.

РЕАКТИВЫ, МАТЕРИАЛЫ, ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ЛАЛ-ТЕСТА



Индикаторы эндотоксина производства Charles River Endosafe

Тутнова А.Д.

Компания Charles River Endosafe предлагает достаточно широкий выбор индикаторов эндотоксина для проведения валидации процедуры депирогенизации прямым и косвенным методами.

Для проведения прямой валидации в сухожаровой шкафу или стерилизационном туннеле индикаторы эндотоксина помещаются непосредственно во флаконы, в которых они выпускаются. Для такой валидации обычно используются индикаторы



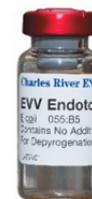
эндотоксина с содержанием 2000 ЕЭ и 10 000 ЕЭ во флаконе. Они поставляются по 12 и 100 флаконов в упаковке, в

зависимости от потребности пользователя.



При косвенной валидации процесса депирогенизации используют флаконы индикаторов эндотоксина с высоким содержанием эндотоксина. В них готовят концентрированные растворы эндотоксина, которые потом разводят до желаемых концентраций, и полученные растворы подвергают обработке тем способом депирогенизации, который необходимо отвалидировать. Это может быть фильтрация растворов, сухожаровая депирогенизация или мойка. Также концентрированные растворы могут быть использованы для искусственного загрязнения растворов готовых лекарственных средств для отработки методики пробоподготовки к анализу или процесса фильтрации готовой формы.

Для этих целей выпускаются индикаторы эндотоксина с содержанием 100 000 ЕЭ во флаконе по 12 и 100 флаконов в упаковке, а также индикаторы эндотоксина с более высоким содержанием – по 1 миллиону ЕЭ, 2,5 миллиона и 10 миллионов единиц эндотоксина во флаконе. Такие флаконы поставляются по одному флакону.



Индикаторы эндотоксина не содержат наполнителей, поэтому, в отличие от привычного флакона с контрольным стандартом эндотоксина, флаконы с индикаторами кажутся пустыми.

Ниже приведена таблица с указанием индикаторов эндотоксина, выпускаемых компанией Charles River Endosafe, США.

Каталожный номер	Название	Количество флаконов в упаковке
EVV2K	Индикатор эндотоксина 2 000 ЕЭ	12
		100
EVV10K	Индикатор эндотоксина 10 000 ЕЭ	12
		100
EVV100K	Индикатор эндотоксина 100 000 ЕЭ	12
		100
EVV1M	Индикатор эндотоксина 1 миллион ЕЭ	1
EVV2.5M	Индикатор эндотоксина 2,5 миллиона ЕЭ	1
EVV10M	Индикатор эндотоксина 10 миллионов ЕЭ	1

НОВОСТИ ЛАЛ-ЦЕНТРА



Новый сайт НПО «ЛАЛ-Центр»

На нашем сайте www.limulustest.ru теперь появилась возможность самостоятельно делать заказ и распечатывать счет на оплату или коммерческое предложение. В разделе «Реактивы и материалы» по каждой товарной позиции приведена постоянная прайсовая цена в долларах США и цена в рублях по курсу ЦБ РФ на текущий день. Также указано наличие или отсутствие каждой позиции на складе. Для создания счета впервые необходимо зарегистрироваться в личном кабинете, указав данные компании, на которую будет выставлен счет. При последующих заказах данные о компании будут подставляться в счет автоматически.

Товары	Количество	Единицы	Цена	Цена Рубли	Ставка НДС	Сумма
ЛАЛ-реактив Endosafe KTA 5.2 мл/флак 0.015 ЕЭ/мл, 100 флаконов <i>В наличии</i>	1	упак	8508.00 \$	532 851.70 руб.	10.00	532 851.70 руб.
Буфер Tris Buffer 30 мл 0.1 М <i>В наличии</i>	1	шт	23.00 \$	1 545.24 руб.	18.00	1 545.24 руб.
Дозатор 1-канальный 10 мл Biohit Proline <i>Нет в наличии</i>	10	шт	75.00 \$	4 270.19 руб.		42 701.93 руб.
Товаров на: 538 422.00 руб. НДС: 48 676.78 руб. Итого: 577 068.87 руб.						

Еще одно дополнение касается бюллетеня «ЛАЛ-тест». Теперь все номера бюллетеня снова представлены на нашем сайте в разделе «Бюллетень». Вы можете скачать или распечатать интересующий Вас номер без процедуры регистрации.

«ЛАЛ-тест» - периодический бюллетень для специалистов, работающих в области фармации, медицины и биологии.

Бюллетень «ЛАЛ-тест» выходит с периодичностью 4 раза в год, распространяется бесплатно.

Архивные номера бюллетеня расположены на сайте www.limulustest.ru на странице «Бюллетень».



ООО «НПО «ЛАЛ-Центр» 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 3а.

Тел.: (495) 517-40-37, факс: (495) 380-04-32. E-mail:

lalnews@limulustest.ru

Главный редактор: Демидова В.В.

Формат: А4; Бумага: мелованная матовая 130 г/м²;

Печать: Офсет; Объем: 8 стр.; Тираж: 100 экземпляров.

Отпечатано в типографии ООО «Типография Копиринг», Москва.