
鲎试剂应用与进展

司海韵

湛江安度斯生物有限公司主编 2012 年第 1 期 (总第 20 期) 2012 年 08 月 07 日

目 录

行业指南——热原与内毒素检测:问与答	2
生产过程品质监测之利器——终点显色法鲎试剂	10

编 者 按

1987 年美国 FDA 颁布了一份关于鲎试验的指南,这份文件在随后的二十多年里对世界各国的鲎试验应用产生了重要的影响。但万事皆需与时俱进。2011 年 7 月 FDA 宣布撤销 1987 年颁布的鲎试验指南,原因是它已经过时,不能反映 FDA 目前对热原与内毒素检测的想法。今年 6 月, FDA 发表了一份代表 FDA 目前观点的文件,《行业指南——热原与内毒素检测:问与答》。本期《进展》刊出这份文件的中文译文,以飨读者。

生产过程的质量控制是现代医药工业的精髓。本期《进展》向读者推介一种适合生产过程内毒素监测的新试剂——终点显色法鲎试剂。

行 业 指 南

热原与内毒素检测：问与答

美国卫生与公共事业部

食品与药品监督管理局

药品评估研究中心(CDER)

生物制品评估与研究中心(CBER)

兽药中心(CVM)

器械与放射保健中心(CDRH)

管理事务办公室(ORA)

2012 年 6 月

目 录

I. 介绍	4
II. 背景	4
III. 问与答	5
1. 如何建立生产过程检测和终产品放行的取样计划?	5
2. 什么时候复测合适?	5
3. 样品的存放和处理重要吗?	5
4. 用于细菌内毒素分析的终产品样品能在检测前合并成一个混合样品 吗?	5
5. 能使用替代的实验方法检测 USP 的收载品种吗?	6
6. 从一种细菌内毒素检测方法(BET)转换到另一种替代方法的最佳处理 过程是什么?	6
7. 1987 年的指南附录 E 的内毒素限值表有什么变化?	7
8. 质量源自设计的理念如何支持内毒素限值?	7
9. 什么情况下适用 USP 第 <151> 章的热原检查法(兔热原法)?	8
10. 用于多个物种的兽用产品如何确定合适的内毒素限值?	8
11. 医疗器械的内毒素限值是多少?	8
12. FDA 对治疗性药品的定期监控有什么期望?	9
13. 内毒素工作标准品还可用于细菌内毒素检查吗?	9

本指南代表了食品与药品监督管理局 (FDA) 目前对本主题的想法, 这不会为任何人创建或授予任何权利, 不会对 FDA 或公众具有约束力。你可以使用替代方法, 如果该方法满足适用法规条例的要求。如果你们想要讨论某种替代方法, 请联系 FDA 负责执行此指南的职员。如果不确定谁是合适的 FDA 职员, 请拨打本指南标题页上的电话。

I. 介绍

本指南为生物制品、药品和器械企业提供了 FDA 目前对以下三个文件中有关检测建议和接受标准的看法: 美国药典第 <85> 章中的《细菌内毒素检测》, 美国药典第 <161> 章的《输血输液用具和类似医疗器械》以及医用仪器促进协会 (AMMI) ST72: 2002/R2010 的《细菌内毒素——检测方法学、日常监控和批检测替代方案 (AAMI ST72)》。这三个文件阐述了凝胶法、光度法和动态检测方法的基本原理, 并建议对适当的成分和终产品进行热原和内毒素检测。

本指南没有涵盖热原和内毒素检测的全部问题, 而只是说明那些可能造成误解且法规程序或现行指南文件中没有提到的问题。使用本指南时你应该已对这些文件有彻底的理解。

FDA 的指南文件, 包括本指南, 并不建立法律意义上应执行的责任, 而是阐述了 FDA 对某个主题的目的想法, 应仅被视为建议, 除非是引用特定的管理条例或法规的要求。FDA 指南中所使用的词“应该”仅指建议或推荐, 不是要求。

II. 背景

三十多年来, FDA 已接受使用鲎试剂 (LAL) 实验替代兔热原实验法。在 1977 年 11 月 4 日的联邦注册公告中 (42FR 57749), FDA 阐述了使用鲎实验作为终产品检测的条件。1983 之前, FDA 在指南中提到可以使用 LAL 实验作为检测终产品内毒素含量的实验。这些实验在一系列草案和最终指南文件中都有叙述。最终的指南文件“验证鲎实验作为人用兽用非经肠道药品、生物制品和医疗器械终产品检测实验的指南”于 1987 年发布 (1987 年指南)。

FDA 发现已发布的 USP 和 AAMI 文件阐述了热原和内毒素检测限值的方法和计算, 为行业提供了适当的信息。我们也注意到 USP 第 85 和 161 章以及 FDA 指南文件的继续发展。FDA 撤销了 1987 年指南, 因为它不再反映 FDA 目前对此主题的想法。然而, 因为法规章节和标准没有说明某些管理条例的观点, FDA 将在本指南中提供补充信息, 解释我们目前对有关受 FDA 管理的产品的热原和内毒素检测提案和维护的想法。

III. 问题与回答

1. 如何建立生产过程检测和终产品放行的取样计划?

cGMP 对药品终产品的条例和医疗器械质量管理体系的管理要求进行控制,包括科学合理以及适当的取样计划。取样计划信息在 AAMI ST72 中有说明,但是 USP 第 85 章中没有提到。所有企业都应应将取样计划作为他们应用文件的一部分。在取样计划中,应考虑原材料、半成品材料以及终产品污染的潜在可能性。特别是要将生产设计各个方面纳入考虑,包括生产过程的一致性、生产过程时间对产品的影响、内毒素去除步骤以及终产品内毒素指标。取样计划应该是动态,一开始取样应覆盖最大的范围,然后随着对生产过程预防内毒素的信心的增强,可调整取样计划。各企业在调整取样计划时应更新他们的监管备案文件,对于药品和生物制品,过程变化的取样计划可每年报告一次,对于器械,每 30 天通知取样计划的过程变化可能更合适。

2. 什么时候复测合适?

当一次检查实验的结果不一致时,企业应参照 USP 第 85 章的凝胶法限量试验描述中有关复测的指引。如第 85 章中所述,如果在小于最大有效稀释倍数 (MVD) 的情况下检查结果不符合要求,可以使用更大的稀释倍数但不能超过 MVD 重复实验。不符合要求的结果应记录在实验结果中。如果实验是在使用 MVD 的情况下进行而检查结果超出规定

范围 (OOS),且这种情况不是因为检测错误导致,那么该批产品应该报废。所有的检测过程,包括那些在上述限制范围内的复测,都应预先在由企业质量控制部门审核的书面标准操作规程中说明。

3. 样品的存放和处理重要吗?

是的,检测内毒素的能力受到样品存放和处理的影响。企业应利用能证明可检测内毒素含量稳定性的实验数据来建立用于内毒素分析的样品存放和处理(包括产品混合)程序。方案应考虑研究所使用的内毒素来源,要记住提纯的细菌内毒素反应可能与天然的内毒素的反应不同。

4. 用于细菌内毒素分析的终产品样品能在检测前合并成一个混合样品吗?

可以。多个药品终产品可合并成一个混合样品进行细菌内毒素检测,但有一些例外(见下)。混合样品可以用整个终产品或同一批生产的终产品溶液容器中的一部分(等量)作为代表。通常可接受小针剂(100ml 或以下)进行合并,只要 MVD 按比例调整到一个较低值,因为存在这种可能性,即含有低于有害水平内毒素的样品会稀释一个含有有害水平内毒素的样品。这个“经调整的 MVD”是用单个样品计算出来的 MVD 除以合并的样品总数。FDA 建议每个混合样品的合并不要超过三个独立样品,这样才符合从每批终产品的开始、中间、末尾取样检测的理念。如果这个变小的 MVD 不能克服由于稀释不充分导致产品相关的检测干扰,那么这些样品应该单独进行检测。

医疗器械终产品也可以合并为一个混合样品进行细菌内毒素检测。医疗器械检测应使用冲洗/浸提液和 ISO 10993 - 1 以及 ISO 10993 - 12 中所述的取样技术进行, 同样也适用于抑制/增强实验。特殊情况的取样可调整。从一批终产品中获得合适的浸提/提取液合并后, 这个合并提取液应放置在有利于保持其稳定性的条件下直到检测开始, 检测应重复两管进行。

FDA 建议合并的样品是从每个产品中经无菌取得部分产品合并的混合样品(至少经 30 秒的强力混合)。这样, 一旦合并的样品的检测结果显示超出规定指标(OOS), 可从原来的单独容器中取样供可能需要的复测。

某些产品类型不应进行合并。举两个例子, 初始的(指未合并的)MVD 较低的药品(见上述有关“调整的 MVD”的论述)以及悬浮液产品, 因为样品的局部同质性可呈现明显的干扰问题。FDA 也不建议合并从不同的生产阶段取得的半成品样品, 因为这可能很难确保这些材料的同质性。

5. 能使用替代的实验方法检测 USP 的收载品种吗?

是的, 如果企业能说明该方法具有准确、灵敏、精确、选择性或自动化适应性或使计算机处理数据简化以及其它特殊情况这些方面的优势, 可使用替代方法和/或程序。这些替代程序和方法应按照 USP 第 1225 章“规定程序验证”中所述进

行验证, 应能显示其达到同等或更好的结果。当出现差异或争议, 除非供试品品种正文对检测另有规定, 否则应根据 USP 收载的凝胶法做出最终的判定。

以下是两个替代检测方法的例子:

(1) 重组鲎 C 因子实验法

如果生产商选择使用重组 C 因子实验法, 那么应根据 USP 第 <85> 章的细菌内毒素检查法中的光度法定量技术所述和 USP 第 <1225> 章规定程序验证的要求进行方法验证。

(2) 单核细胞激活型热原实验

需要针对特定产品作验证, 确定某个特定的实验物质或材料是否适用于评估单核细胞激活方法。验证应包括但不限于干扰实验, 精确检测单独样品中的热原, 对于器械, 提供直接接触单核细胞的检测系统的能力。

6. 从一种细菌内毒素检测方法(BET)转换到另一种替代方法的最佳过程是什么?

测定相同的物质的实验方法之间的转换(如 LAL 方法转换), 可通过比较两种实验方法以证明新方法具有同等作用来进行。比较检测限值和抑制/增强是根本。新方法的灵敏度可用阳性对照产品样品评估。除了制备适用的阳性对照样品, 一组现场的阳性样品可能是比较这些方法检测结果好的样品来源。方法验证还应试图说明该方法在正常使用和在生产环境下使用的差异(例如来源材料或季节性变化)。

对于药品、兽药和生物制品,转换到一种新方法应以预先批准的附录方式(PAS)提交。或者,一旦企业建立了实验方法之间转换的常规方法,可以 PAS——比较方案(CP)的方式提交方法供审核。CP 应详细阐述用于转换的方法以及用于建立新方法等同性的可接受标准。CP 经过审核后,CP 执行结果可以简化的报告类型进行报告(附录——受影响的变化或年度报告或特殊报告(21CFR 314.80)。企业应保管验证方案、最终报告以及所有设备数据供 FDA 审核。企业在提交 CP 前应确认申请流程经过适当的审核。对于三类器械,实验方法转换前需按 21CFR814.39(e) 要求提前 30 天通知。参见 FDA 的指南“上市前需经审核的器械的修改(PMA)——PMA 附录决策过程”,一类和二类器械的生产变化应符合 21CFR 820 的质量体系管理条例,设计控制、生产和过程控制要求可在 21CFR820.30, 21CFR820.70, 21CFR820.72 和 21CFR820.75 中找到。

对于器械,提前 30 天通知也适用于购进的元件、原材料、器械半成品或终产品、包括灭菌前的非灭菌样品终产品热原检测的质量控制检测变化。医疗器械的生产应证明一个与器械给药途径和身体接触类型一致的灵敏度。生产商证明经转换的方法与 USP 参考标准品之间有可重现的相关性后可使用另一种内毒素检测方法。

7. 1987 年的指南附录 E 的内毒素限

值表有什么变化?

自 1987 年的指南发布以来由于剂量和药品效力的增加,此内毒素限值表已经过时。建立内毒素限值的恰当方法是使用 USP 或 AAMI 标准中提供的计算方法。品种正文的限值有可能没有考虑现在产品的效力或剂量机制,这些都应使用标准中推荐的计算方法进行检查。

如果终产品中含有多种成分,那么静脉注射药品的总体内毒素限值应不超过 USP 第 <85> 章细菌内毒素检测法中所说明的总体阈值,不考虑单独成分的内毒素限值。鞘内注射产品,眼药或器械(见有关器械的问题 11)的内毒素限值要求可能有别于非经肠道注射药品的计算。FDA 鼓励企业向有关办公室或审核部门查询这些产品的内毒素限值。

8. 质量源于设计的理念如何支持内毒素限值?

当贯彻质量源自设计的理念时,内毒素检测策略应基于对产品和过程的理解,结合风险管理,确保终产品质量均一性。应使用合适的过程检测评估有内毒素形成或侵入风险的生产过程区域。许多企业已经有监控来料和配件(包括工艺用水)内毒素污染的程序。当确定每个生产阶段的内毒素限值时应考虑终产品放行指标。为了评估产品污染的相对风险,使用定量检测方法比使用限量检测方法更可取,有利于产品质量趋势追踪及在超过指标并导致产品不合格前识别和纠正偏差。应视不同情况来判断调整内毒素限

值,并作为每个相关市场应用或补充的一部分来评估。

9. 什么情况下适用 USP 第 <151> 章的热原检查法(免热原法)

对于某些生物制品 21 CFR 610.13 (b) 要求用兔法检测,如果根据 21 CFR 610.9 能证明方法等同于兔法热原实验,21 CFR 610.13(b) 中的要求可豁免。

对于人用和兽用药品,某些 USP 品种正文仍然要求用免热原法检查。即使是这样的品种正文,企业可用内毒素检测法或基于细胞实验的检测方法替代,如果可以证明替代的检测方法具有等效的热原检测作用。相关的 FDA 审核部门将视不同情况考虑替代方法,例如单核细胞激活方法。

对于器械和药品原料,企业应评估存在非内毒素热原的风险。如果风险评估表明可能存在非内毒素热原,使用免热原检测法可能更合适。

细菌内毒素实验会受到供试品的物理和化学性质相关的各种干扰。这些干扰如果不能通过样品稀释(直到 MVD)或其它经验证的样品制备方法来减轻,则企业应使用免热原检测法。

10. 用于多个物种的兽用产品如何确定合适的内毒素限值?

对于标明是用于多个物种的兽用产品,限值应基于用在最小物种的最大产品剂量。如果标签标明产品可用于少年和成年动物,少年动物应被认为是最坏的情况。如果计算剂量要求用到动物的重量,

企业应使用该物种的平均重量。某些动物的平均重量列表,请参阅 FDA 行业指南草案有关“可溶粉末口服剂量形式兽药和 A 型药用物品豁免体内生物等效性证明”。对于那些没有列在指南上的动物重量,请联系 FDA 兽药中心。

11. 医疗器械的内毒素限值是多少?

器械和放射性保健中心(CDRH)采用 USP 内毒素参考品以及医疗器械提取液限值,以 EU/mL 表示。USP 第 <161> 章《输血输液用具和类似医疗器械》提供了它的范围内的医疗器械的限值。医疗器械的限值视器械的用途和接触对象而定(例如血液、心血管系统、脑脊液、鞘内给药途径、永久性移植器械、皮下移植器械)。

对于医疗器械,建议使用下述的提取液量,与心血管系统和淋巴系统直接或间接接触的产品其限值为 0.5 EU/mL 或 20 EU/每件器械。对于与脑脊液接触的器械,限值是 0.06 EU/mL 或 2.15 EU/每件器械。对于直接或间接接触眼内环境的器械,可适用较低的内毒素限值。请联系相关的审核部门获取专门的建议。

不同的器械可能有不同的制备待检测液/提取液过程。某些医疗器械可以冲洗,某些可能必须浸泡,而其它可能需要拆卸。除非另有规定标准指引,我们建议的冲洗液体积量包括以下几种:(1) 每 10 个待检器械应用 40mL 无热原水冲洗;对于非常规大小的器械,器械接触患者的表面积可作为选择冲洗液或提取液的体积量的调节因素,内毒素限值也可作相应

调整。在任何情况下,冲洗/提取过程不应造成内毒素稀释倍数大于 USP 第 < 85 > 章中建议的稀释倍数。对于抑制/增强实验,冲洗液/提取液以及器械洗出液/提取液都应进行检测。

需要检测或存在干扰挑战的医疗器械包括涂有抗凝剂,含有重金属,或有微粒的器械。在这些情况下,消除干扰的处理方法可包括浸提、稀释、添加缓冲剂、离心或过滤。

在同一手术地点,同样的手术过程或位置,同一供应商的多个同种器械单元通常应符合作为手术过程中单个器械使用的相同的内毒素限值。在已知或打算使用多个相同器械单元用于单一过程的情况下,如果内毒素限值与本指南确定的限值有任何偏离,生产商应加以说明。

当医疗器械生产商计划使用与本指南或公认的标准有显著差异的鲎试验时,应提交联邦食品、药品和化妆品法案中 510(k) 章节下的上市前通知(510(k)) 或该法案中 515 节下的上市批准申请(PMA) 补充。显著的差异包括,但不一定局限于:更高的内毒素浓度放行标准,抑制/增强实验取样少于 3 批产品,较低的内毒素灵敏度,以及会导致比本指南建议的内毒素稀释更大的倍数的器械冲洗方案。

12. FDA 对治疗性药品的定期监控有什么期望?

只要产品没有干扰/增强鲎实验的性

质,理论上还是应对未稀释的产品进行审核。然而,在某些产品配方中,有些成分会干扰鲎实验。对于这种配方,USP 建议对产品进行稀释来克服干扰或增强。计算出来的 MVD 是稀释的样品仍然可检测到内毒素的稀释倍数,但这不应该是日常检测用的稀释倍数。在产品的稀释过程中遇到产品干扰时,FDA 建议企业要确定能消除干扰作用的产品最低稀释倍数。

FDA 建议企业随后开始用比能消除干扰的稀释倍数水平高一点的产品稀释倍数进行审核试验。例如,如果产品的 MVD 是 1:100,产品在 1:10 倍稀释显示有抑制,但在 1:20 倍稀释没有显示干扰,那么可能最好对 1:30 倍稀释的产品进行审核验证。如果在这个产品稀释水平检测到细菌内毒素,那么企业应使用滴定分析法对产品的内毒素真实含量作全面调查。

13. 内毒素工作标准品还可用于细菌内毒素检查吗?

内毒素工作标准品(CSEs)是国际或国家内毒素参考标准品以外的内毒素制品,其校准可溯源于国际内毒素参考标准品。CSEs 可以是第二或第三级标准品,通常由鲎试剂生产商生产及校准,在规定的实验条件下与特定批号的试剂一起使用。CSEs 已成为标准曲线制备以及实验对照可接受的来源,为 LAL 用户节约成本,有助于维持第一级标准品的库存。FDA 鼓励继续使用经国际参考内毒素标准品校准的 CSEs。

生产过程品质监测之利器——终点显色法鲎试剂

冯聚锦

按照 SFDA 新版 GMP 的要求,细菌内毒素(热原)是注射药品、生物制品和某些医疗器械生产过程需要重点监控的污染物质之一。过程监控的首要任务是监测。与对终产品的质量检查要求有所不同,过程监测对所使用的检测手段或方法要求更高,即尽可能达到:

- 较宽的检测范围
- 较高的检测灵敏度
- 较快的检测速度
- 较低检测成本

在医药行业,《中国药典》接受的细菌内毒素检查方法是鲎试验法。鲎试验法分为凝胶法和光度法。目前国内 80% 以上的鲎试剂用户都是使用凝胶法鲎试剂。如果仅做终产品的质量检查,凝胶法鲎试验完全能够胜任;但如果现代医药工业上用作生产过程的内毒素监测,这种方法就显得落伍了。

湛江安度斯生物有限公司今年推出了一种光度法鲎试验试剂——终点显色法鲎试剂(ECA TAL)。与凝胶法试剂比较,ECA 法试剂的检测性能有十分明显的优势:

1. 检测范围 凝胶法鲎试验属于限量检测,每次试验只使用一个灵敏度的试

剂,如 $\lambda = 0.25\text{EU/mL}$,检测结果只能用 $\geq \lambda$ 或 $< \lambda$ 来表示。这使得凝胶法鲎试验不能够准确地显示出半成品在生产过程内毒素含量的变化。ECA 法鲎试验属于定量检测,检测结果可以在试剂的检测范围内以精确的数值表示,使生产质控人员能够清晰地知道半成品的内毒素含量。

ECA 法鲎试剂的检测范围虽然比不上动态法宽(即 KTA 法或 KCA 法),但也达到检测灵敏度的 10 ~ 16 倍范围,如 0.05 ~ 0.5EU/mL 或 0.03 ~ 0.5EU/mL。作一次 ECA 法鲎试验所检测的范围,相当于同时用 4 ~ 5 个灵敏度的凝胶法试剂作一次鲎试验所检测的范围(即 $\lambda = 0.03, 0.06, 0.125, 0.25, 0.5\text{EU/mL}$)。这使得 ECA 法鲎试验非常适合在生产过程监测上应用。

2. 检测灵敏度 每批凝胶法鲎试剂都有标示灵敏度(λ)。作鲎试验时灵敏度的选用与供试品的内毒素限值(L)以及供试品对鲎试验的干扰程度有关。每种药品的生产过程都要经过许多工序,每道工序对内毒素的控制水平以及每道工序上的半成品对鲎试验的干扰又不尽相同,如果用凝胶法鲎试验作过程监测,需要使用多种灵敏度的鲎试剂,既不经济又

不方便。ECA 法鲎试剂没有标示灵敏度,只标示检测范围。如前面所述,ECA 法鲎试验一条标准曲线的检测范围就可以涵盖 4~5 个凝胶法试剂灵敏度的检测范围,这对多品种的检查或生产过程的监测十分方便。

3. 检测速度 我们知道,鲎试验操作就是稀释供试品、制备内毒素标准液和供试品阳性对照、加样反应等等,各种鲎试验方法的实验操作都大同小异,唯独有显著差异的就是反应时间。凝胶法鲎试验的反应时间必须是 60 分钟。ECA 法鲎试验的反应时间根据检测范围确定,只需要 15~30 分钟,比凝胶法鲎试验的检测速度快一半以上,也比动态法快。ECA 法鲎试验的快速检测特点使它在过程监测应用上具有明显优势。

就实验加样的次数来说,凝胶法和动态法鲎试验都是一步法试验,即只需一次加入反应对,然后孵育反应到结束。传统的 ECA 法鲎试验是三步法或四步法,比较麻烦。这也是传统的 ECA 法鲎试验衰落的主要原因之一。湛江安度斯公司的 ECA 法试剂是两步法试验,只需要在孵育反应前加入反应对和孵育反应后加入终止反应液。两步法的改革对简化 ECA 鲎试验的操作具有重要的意义。

安度斯公司的 ECA 法鲎试验检测软件还具有标准曲线合成、存档以及调用的功能。用户可以通过检测软件把几条日常试验制备的标准曲线(一般为 3 条以

上)合成为一条标准曲线后存档。如果存档标准曲线经过验证,就可以在过程监测时直接调用,不必每次实验都制备标准曲线。这样使得过程监测的实验更加简便快捷。

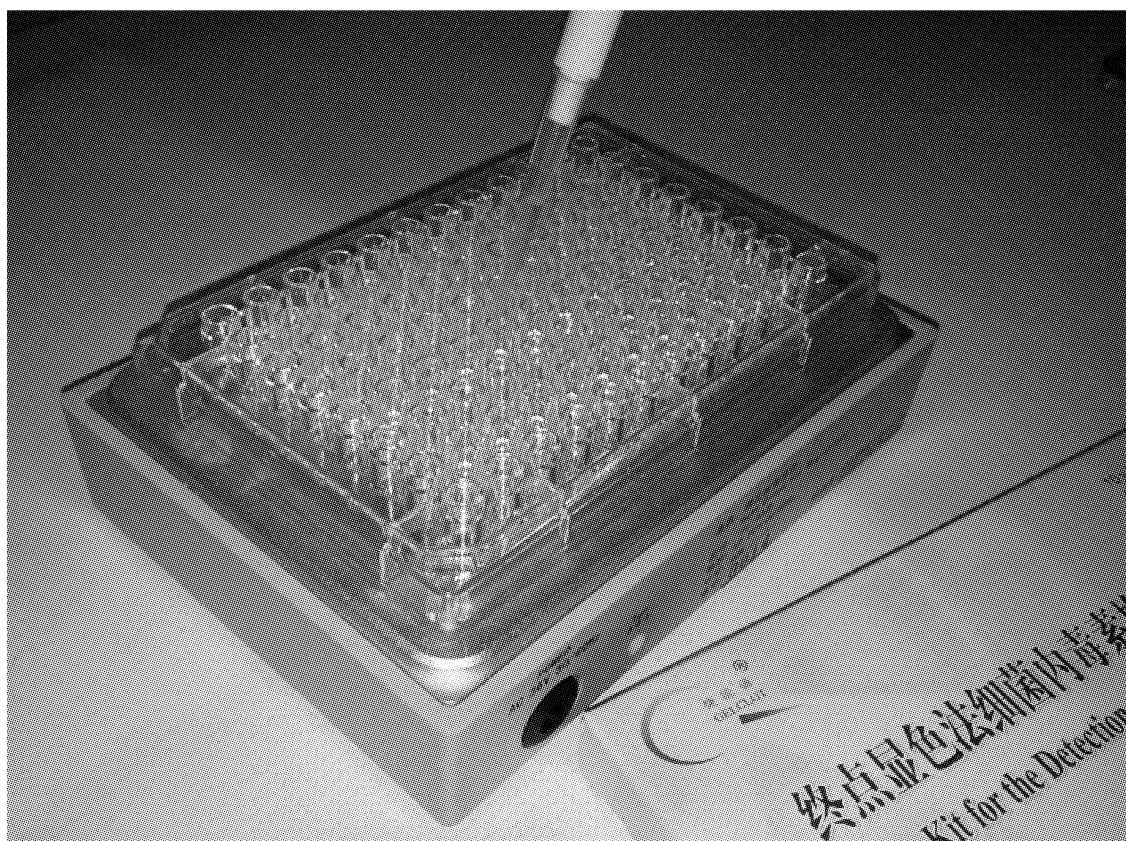
4. 检测成本 目前在市场上,药典所接受的几种方法学鲎试剂中,终点显色法(ECA)鲎试剂价格最贵,其次是动态显色法(KCA)鲎试剂,原因是这两种鲎试剂都使用到价格昂贵的显色基质。显色基质是一种末端连接着一个显色基团(pNA)的人工合成的显色三肽或显色四肽。要想批量地合成用于制备鲎试剂的无热原的显色基质,目前在制备工艺上还有较大的难度。湛江安度斯公司推出的 ECA 法试剂盒(包含了 BET 水和内毒素工作品),价格水平与凝胶法试剂相当,甚至还低于凝胶法试剂,原因是安度斯公司能够大批量地制备显色基质,显著降低了它的生产成本,从而也降低了 ECA 法鲎试剂的成本。

ECA 法鲎试验需要使用光度检测仪器,但不同于动态法需要使用较昂贵的动态光度仪,ECA 法只需要使用普通的酶标仪。酶标仪有贵的也有便宜的,普通的 3 万元左右就可以买到。因此从凝胶法鲎试验转换到 ECA 法鲎试验的投资远比转换到动态法鲎试验要低。当然,动态法鲎试验也有它的特点。

对于医药工业来说,从热原检查法(兔法)转换到细菌内毒素检查法(鲎试

验法)是质检水平的一大提高。鲎试剂法的应用从终产品的质量检查扩展到产品生产过程中的质量控制,更是质量管理水平的进步。湛江安度斯公司一直努力促进

鲎试剂法在医药生产质控上的应用。对于有兴趣应用 ECA 法鲎试剂的企业,我们将免费协作企业进行品种评价以及方法学验证等工作。



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) 3380672、3376925

网址: <http://www.zacb.com> 电子信箱 (Email): zacb@zacb.com