



鲎试剂 (LAL) QCL-1000™

美国许可证编号1775。翻译版本请登录[www. lonza. com](http://www.lonza.com)获取

目录

章节	页码
1 既定用途	2
1 警告	2
1 检测说明	3
2 原理	4
2 所供试剂和储存条件	5
3 未提供的材料和设备	8
4 样品采集和制备	10
4 试剂制备	11
5 检测程序	13

章节	页码
6 性能特点	17
6 内毒素浓度的计算	18
7 样品抑制	23
7 抑制和增强	25
7 有色样品	25
8 与其它方法的相关性	26
8 国际用户须知	27
9 参考资料	28

重要须知：请在检测前阅读本手册。

既定用途

本产品用于人用和动物用注射药物、生物制品及医疗器械的体外最终产物内毒素检测。本产品不可用于临床样品的内毒素检测，也不可用于辅助诊断人体疾病。本方法采用一种鲎试剂(LAL)制剂和一种合成显色底物对内毒素进行显色法内毒素检测。

药典概述了进行以下活动的必要

1. 设定药品和医疗器械的
2. 验证LAL在最终产品内毒素检测中的作用
3. 制定常规检测方案⁸

本文所述程序均依照药典指导规则进行制定。

警告

仅用于体外诊断。QCL-1000™ 试验不可用于检测人体的内毒素血症。按照药典中有关人用和动物用注射药物、生物制品和医疗器械的最终产品检测指导规则进行使用时，可采用USP家兔热原检测法取代LAL检测法⁸。

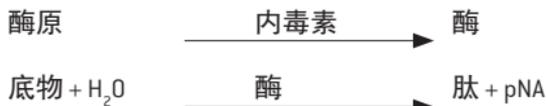
检测说明

终点显色LAL检测是一种用于检测革兰阴性细菌内毒素的定量试验。将一份样品与检测试剂盒中提供的LAL混合，并在 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 温度下孵育10分钟。然后将底物溶液和LAL样品混合，在 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 温度下再孵育6分钟。游离pNA。若样品中存在内毒素，则会显示黄色。可采用分光光度法，在405-410nm处测定样品的吸光度。由于该吸光度与存在的内毒素含量成正比，因此可根据标准曲线计算出内毒素浓度。

Bang¹观察到，使用LAL检测内毒素，鲎（马蹄蟹）的革兰氏阴性感染导致致命性血管内凝血。Levin和Bang^{2,3}之后证明，这种凝血反应是由于内毒素和一种可凝固蛋白质在鲎血液的循环变形细胞中发生反应造成的。开发出适合于鲎血液的抗凝剂后，Levin和Bang⁴用清洗过的变形细胞制备了一种溶解物，它是一种对内毒素极为敏感的指示剂。Solum^{5,6}和Young、Levin和Prendergast⁷纯化并表征了LAL的可凝固蛋白质，并证明了与内毒素的反应将是酶促反应。

现有的LAL方法利用LAL内毒素反应的初始部分激活酶，激活后的酶又从合成底物释放出对硝基苯胺(pNA)，产生黄色。

原理



革兰氏阴性细菌内毒素催化了LAL中酶原的活化⁷。初始活化速率由内毒素的浓度决定。活化后的酶催化了无色底物Ac-Ile-Glu-Ala-Arg-pNA释放出pNA。用终止试剂停止反应后，用光度法测量405-410nm处的游离pNA。在0.1–1.0 EU/ml范围内，吸光度与内毒素浓度呈线性相关。利用含有已知数量内毒素标准品的溶液的吸光度值计算样品中的内毒素浓度。

所供试剂和储存条件

鲎试剂 (50-641W, 50-642E) **贴黄色标签的试剂瓶**

LAL试剂含有从马蹄蟹（鲎）循环变形细胞中制备的冻干溶解物。

使用前，应立即用LAL试剂检查用水进行复溶：

LAL 部件号	LAL 试剂检查用水
50-641W	1.4 ml/瓶 溶解物
50-642E	3.0 ml/瓶 溶解物

如果需使用超过1瓶的内容物，应在使用前至少储备两瓶。轻轻摇动，避免起泡。将冻干的LAL储存在2-8°C温度下。防止长时间受到光照。

复溶后的LAL试剂应立即使用。如果复溶后立即冷冻，溶解物可在-10°C或更低的温度下储存长达一周时间。仅解冻和使用一次。

大肠杆菌0111:B4内毒素(E50-640) 贴红色标签的试剂瓶

每瓶含有约15–40 EU的冻干内毒素。添加1.0ml的LAL试剂检查用水（温度上升到室温）进行复溶。根据检验证明书 (CoA)中所述数值，确定瓶中的实际浓度。例如，如果瓶的数值是24EU，当使用1.0ml的水进行复溶时，得到的浓度为24 EU/ml。在旋涡混合器上以漩涡混合至少15分钟。可登陆www.lonza.com/coa获取该检验证明书。

冻干的内毒素应储存在2-8°C温度下。复溶后的内毒素原料在2-8°C的温度下可保持稳定长达四周时间。在使用前，必须使溶液的温度上升到室温，并漩涡混合15分钟。这一点非常重要，因为内毒素容易附着在玻璃上。

提供内毒素是为了方便用户。可以使用其它内毒素制剂来制备标准品；但必须确定它们在显色测定法中的性能能够达到参考标准内毒素(RSE)的水平。

警告：含有人体材料

显色底物 (S50-640) 贴黄色标签的试剂瓶

每瓶含有约7mg冻干底物。添加6.5ml的LAL试剂检查用水进行复溶，得到的浓度为~2mM。使用前，应将等分的底物溶液加热到 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 。

冻干的显色底物应储存在 $2-8^{\circ}\text{C}$ 温度下。复溶后，底物溶液可在 $2-8^{\circ}\text{C}$ 的温度下保持稳定长达四周时间。防止底物长时间受到光照。

LAL试剂检查用水 (W50-640) 贴黄色标签的试剂瓶

每瓶含有30ml，可用于所有试剂的复溶，作为阴性对照（空白）。LAL试剂检查用水与细菌内毒素检测(BET)用水等效。LAL试剂检查用水应储存在 $2-8^{\circ}\text{C}$ 温度下。

注：所有试剂盒配置中均不包括LAL试剂检查用水。

未提供的材料和设备

1. 对于不包括检查用水的试剂盒，应使用LAL试剂检查用水#W50-640(30 ml)、#W50-100(100 ml)、#W50-500(500 ml)或等效物。
2. 终止试剂（如乙酸，水中浓度为25% v/v冰醋酸；或十二烷基硫酸钠(SDS)溶液，水中浓度为10g/100 ml）。
3. 氢氧化钠0.1N，溶解在LAL试剂检查用水中，用于进行pH值调节。
4. 盐酸0.1N，溶解在LAL试剂检查用水中，用于进行pH值调节。
5. 一次性无内毒素玻璃稀释管（13 × 100 mm、#N207或等效物）。
6. 独立包装的无热源吸管。
7. 自动手持式移液管，配备无菌、独立包装或预装的移液管吸头（#25-415、#25-416、#25-417或等效物）。
8. 管法：一次性无内毒素玻璃测试管（10 × 75 mm，#N201、#N205或等效物）。
9. 微孔板法：一次性无菌微孔板。
注：常规使用前，应对微孔板进行预先鉴定⁸。

10. 八通道多移液器。
11. 试剂槽（#00190035或等效物）。
12. $7^{\circ}\text{C} \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 的干浴/Multi-Blok加热器。
13. 计时器。
14. 旋涡混合器。
15. 用户需使用配有405–410nm过滤器或酶标仪的分光光度计或过滤光度计。
如果使用非孵育酶标仪：
用于加热器的管块，每个加热器1个。
用于加热器的微孔板适配器(#25-038)。

样品采集和制备

必须注意避免发生微生物或内毒素污染。与样品或检测试剂接触的所有材料必须无内毒素。将干净的玻璃器皿和材料在250°C温度下加热30分钟，使其无内毒素。应适当注意，防止无热原材料受到后续的环境污染。

根据经验，大多数经过消毒、独立包装的塑料移液管和移液管吸头都是没有内毒素的。但在常规使用前，应对这些材料进行检测。

可能需要使用无内毒素的氢氧化钠和盐酸，将样品的pH值调节到6.0-8.0之间。务必测定等分样品的pH值，以免被pH电极污染。请勿调节无缓冲的溶液。

待测样品必须储存在所有细菌活动受到抑制或内毒素水平不能随时间逐渐增加的情况下。例如，将样品在2-8°C的温度下储存不超过24小时，并冷冻超过24小时。最终用户有责任验证容器和储存条件是否适合其样品。

如果用于为试剂补水的稀释剂的容器之前已经打开，或者该容器并非由龙沙提供，则必须对稀释剂进行单独检测，以确定其是否受到内毒素污染。

试剂制备

使用前，使试剂温度自然上升到室温。

在每一轮测定中，应使用四种标准内毒素溶液。下表所示为用试剂盒中提供的内毒素构建这些标准的稀释方案。可使用替代稀释方案以及该试剂盒中未提供的其它内毒素。内毒素原料的初始稀释为 $1/X$ ，其中 X 等于内毒素瓶的浓度。从而得到了含有 1.0 EU/ml 的内毒素溶液。例如，如果效力是 23 EU/ml ，则初始稀释时在 2.2 ml 的LAL稀释检查用水中添加 $1/23$ 或 0.1 ml 的内毒素储备液。

注：不建议使用塑料管稀释内毒素。

内毒素浓度 [EU/ml]	内毒素储备液	内毒素标准溶液 1.0 EU/ml	LAL 试剂检查用水
1.0	0.1 ml	—	$(X-1)/10 \text{ ml}$
0.5	—	0.5 ml	0.5 ml
0.25	—	0.5 ml	1.5 ml
0.1	—	0.1 ml	0.9 ml

X = 小瓶的内毒素浓度

1. 在适当容器中，将0.1 ml的内毒素储备液加入到 $(X-1)/10$ ml LAL试剂检查用水中，制备含有1.0EU/ml内毒素的溶液，其中X等于小瓶的内毒素浓度。将该容器标记为1.0 EU/ml。继续下一步骤之前，应先将该溶液剧烈涡旋至少1分钟。例如，如果 $X = 23$ EU/ml，则用2.2ml $(23-1)/10$ ，LAL试剂检查用水稀释0.1ml的内毒素储备液。
2. 在适当容器中，将0.5 ml的1.0 EU/ml内毒素溶液转移到0.5 ml的LAL试剂检查用水中，并标记0.5 EU/ml。使用前，应先将该溶液剧烈涡旋至少1分钟。
3. 在适当容器中，将0.5 ml的1.0 EU/ml内毒素溶液转移到1.5 ml的LAL试剂检查用水中，并标记0.25 EU/ml。使用前，应先将该溶液剧烈涡旋至少1分钟。
4. 在适当容器中，将0.1 ml的1.0 EU/ml内毒素溶液转移到0.9 ml的LAL试剂检查用水中，并标记0.1 EU/ml。使用前，应先将该溶液剧烈涡旋至少1分钟。

测试程序

LAL试验中所有试剂的添加都必须一致。所有管或微孔板的孔必须用同样方式处理，以便确定正确的内毒素浓度。建议在一系列测试中，以相同的顺序从管到管，或从孔到孔吸取试剂，并且以相同的速度进行。测试程序如下表所示：

	样品	空白
20–25°C的试样或标准品	50 µl	—
LAL 试剂检查用水	—	50 µl
LAL	50 µl	50 µl
混合并在37°C ± 1°C温度下孵育	10 分钟	10 分钟
37°C ± 1°C的底物溶液	100 µl	100 µl
混合并在37°C ± 1°C下孵育	6 分钟	6 分钟
终止试剂	100 µl	100 µl
立即混合	—	—

试管法

1. 小心将50 μl 的样品或标准品分配到适当的无内毒素反应管中，放入 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 加热块或水浴中。每一轮测定必须包括一个阴性对照加四个内毒素标准品，重复测试两管。阴性对照管含有50 μl 的LAL试剂检查用水，而不是样品。所有试剂的添加和孵育时间是相同的。
2. 在 $T=0$ 时，向反应容器中添加50 μl 的LAL。将LAL添加到第一个反应容器中时，开始计时。从容器到容器的试剂添加和吸取速度必须一致。必须充分混合两种溶液，但不要进行涡旋。
3. 在 $T=10$ 分钟时，添加100 μl 的底物溶液（预热至 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ）。按照与第2步相同的顺序，吸取底物。保持一致的吸取速度。确保对溶液进行充分混合。
4. 当 $T=16$ 分钟时，添加100 μl 的终止试剂。保持与第2步、第3步相同的吸取顺序和速度。均匀混合。
5. 使用蒸馏水将光度计调节到零吸光度，读取405-410nm处的各个反应管的吸光度。

微孔板法

1. 将微孔板放在加热块适配器中,在 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 温度下进行预先均匀化处理。
注：请勿使用箱体式保温箱进行该试验。
2. 将微孔板置于 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 温度下，小心地将 $50\ \mu\text{l}$ 的样品或标准品分配到相应的微孔板孔内。每一轮测定必须包括一个阴性对照加四个内毒素标准品，重复测试两管。阴性对照孔含有 $50\ \mu\text{l}$ 的LAL试剂检查用水，而不是样本。所有试剂的添加和孵育时间是相同的。
3. 当时间 $T=0$ 时，在微孔板的第一个孔中添加 $50\ \mu\text{l}$ 的LAL，或当使用多通道移液器和试剂槽时，在微孔板的第一列孔中添加 $50\ \mu\text{l}$ 的LAL。添加LAL时开始计时。从孔到孔，或从排到排的试剂添加顺序和吸取速度必须一致。将LAL添加到所有含有样本或标准的孔内之后，将微孔板快速从加热块适配器中取出，并重复敲击板的侧面，促进混合。将板放回加热块适配器，并更换盖。

4. 在 $T = 10$ 分钟时，添加 $100\ \mu\text{l}$ 的底物溶液（预热至 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ）。按照与第3步相同的方式，吸取底物溶液。保持一致的吸取速度。将底物溶液添加到所有孔内之后，将微孔板快速从加热块适配器中取出，并重复敲击板的侧面，促进混合。将板放回加热块适配器，并更换盖。
5. 当 $T = 16$ 分钟时，添加 $100\ \mu\text{l}$ 的终止试剂。保持与第3步、第4步相同的吸取顺序。在所有孔中放入终止试剂之后，取下板，并重复敲击板的侧面。
6. 读取各个微孔板在 $405\text{--}410\text{nm}$ 处的吸光度（必要时，使用蒸馏水将光度计调节为零吸光度）。
注：有些酶标仪的性能特点在样品量低于 $300\ \mu\text{l}$ 时达到最佳。仅添加 $50\ \mu\text{l}$ 的上述建议的终止试剂，可以减少每个孔的最终反应体积，但不会对测试结果造成不利影响。

性能特点

线性

应采用新批次的试剂，对浓度范围内用于测定内毒素值的标准曲线的线性进行验证（称为“初始鉴定”）。应对处于所需浓度范围的至少3个内毒素标准品和一个阴性对照进行试验，至少重复测试三次。在标准试验条件下，可按照“试剂制备”中的说明制备范围从0.1到1.0 EU/ml的内毒素标准品。

标准品的各个平均 Δ 吸光度和其各自的内毒素浓度（见“计算内毒素浓度，计算图表法”）的相关系数 r 应 ≥ 0.980 。

重现性

应采用重复样品，以便达到良好的技术水平和较低的变异系数。变异系数(C.V.)等于一组数值的标准偏差除以平均数，再乘以100，通常以百分比表示。C.V.%吸光度应低于10%。根据经验，鉴定试验期间，测量1.0 EU标准的未修正吸光度应为3-4%。

计算内毒素浓度

在标准条件下，405–410 nm处的吸光度在0.1 to 1.0 EU/ml内毒素的浓度范围中呈线性（见“性能特点”）。有几种方法可以确定样本的内毒素浓度。将标准和样本的平均吸光度值减去阴性对照的平均吸光度，计算出平均 Δ 吸光度。

A. 图解法

在y轴上画出四种标准的平均 Δ 吸光度，在x轴上画出相应的内毒素浓度。在这些点之间画一条最佳拟合直线，并以图表方式测定样本的内毒素浓度。

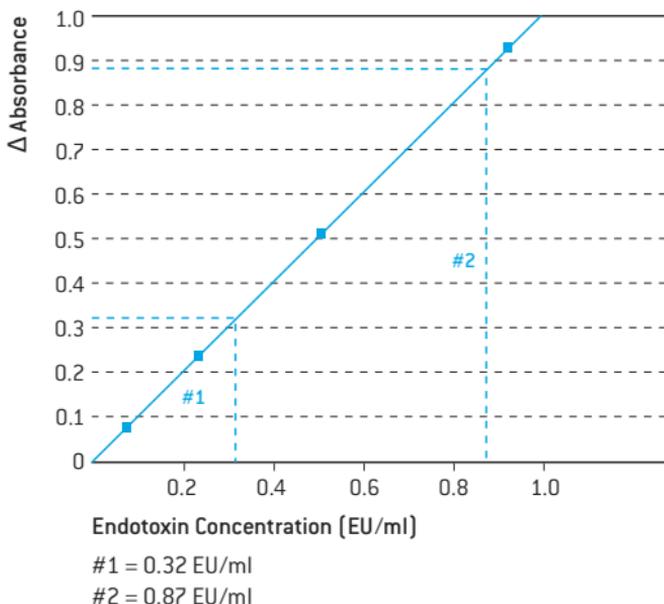
B. 计算图表法或电子表格法

可使用配备线性回归功能的计算图表或电子表格。输入平均 Δ 吸光度和四个标准品的相应浓度。通过线性回归，用样品的吸光度测定相应的内毒素浓度。

示例数据

试管 微孔	样品	405nm处的 吸光度	平均 吸光度	平均 Δ 吸光度
1	LAL 试剂	0.080		
2	检查用水 (空白)	0.084	0.082	—
3	0.1 EU/ml	0.160		
4	标准品	0.180	0.170	0.088
5	0.25 EU/ml	0.309		
6	标准品	0.325	0.317	0.235
7	0.5 EU/ml	0.570		
8	标准品	0.557	0.564	0.482
9	1.0 EU/ml	1.052		
10	标准品	1.012	1.032	0.950
11	产物	0.372		
12	#1	0.392	0.382	0.300
13	产物	0.916		
14	#2	0.912	0.914	0.832

A. 图解法



B. 计算图表法

$$\text{斜率} = \left(\frac{S_y}{S_x} \right) r$$

$$Y\text{-截距} = \sum y / N - \left[\sum x / N \times \text{斜率} \right]$$

$$r = \frac{N \sum xy - (\sum x)(\sum y)}{N(N-1)S_x S_y}$$

$$\text{内毒素浓度} = \frac{\Delta \text{吸光度} - (y\text{-截距})}{\text{斜率}}$$

x = 内毒素浓度（单位EU/ml）。

y = 平均Δ吸光度值。

N = 所用的标准品数量。

$\sum x$ = 所用标准品的浓度（单位EU/ml）的总和。

$\sum y$ = Δ 平均吸光度值的总和。

$\sum xy$ = 标准浓度乘以平均 Δ 吸光度值的总和。

$$S_x = x \text{ 的标准偏差} = \sqrt{\frac{N\sum x^2 - (\sum x)^2}{N(N-1)}}$$

$$S_y = y \text{ 的标准偏差} = \sqrt{\frac{N\sum y^2 - (\sum y)^2}{N(N-1)}}$$

使用示例数据计算：（第19页）

$$N = 4$$

$$\sum x = 1.85 = (0.100 + 0.250 + 0.500 + 1.00)$$

$$\sum y = 1.76 = (0.088 + 0.235 + 0.482 + 0.950)$$

$$\sum xy = 1.26 = (0.100 \times 0.088) + (0.250 \times 0.235) + (0.500 \times 0.482) + (1.00 \times 0.950)$$

$$S_x = 0.394$$

$$S_y = 0.378$$

$$r = \frac{4(1.26) - (1.85)(1.76)}{4(4-1)(0.394)(0.378)} = 1.00$$

$$\text{斜率} = \frac{0.378}{0.394} \times 1.00 = 0.959$$

$$Y\text{-截距} = \frac{1.76}{4} - \left[\frac{1.85}{4} \times 0.959 \right]$$

$$Y\text{-截距} = 0.440 - (0.463 \times 0.959) = -0.004$$

$$\begin{aligned} \text{产物\#1} \\ \text{内毒素浓度EU/ml} &= \frac{0.300 - (-0.004)}{0.959} \\ &= \frac{0.304}{0.959} \\ &= 0.317 \text{ EU/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{产物\#2} \\ \text{内毒素浓度EU/ml} &= \frac{0.832 - (-0.004)}{0.959} \\ &= \frac{0.836}{0.959} \\ &= 0.872 \text{ EU/ml} \end{aligned}$$

注：如果测试样本中的内毒素浓度超过1.0 EU/ml，将样品在LAL试剂检查用水中稀释5倍，并重复测试。计算稀释后样本的浓度，再乘以5，确定原始的内毒素浓度。

样品抑制

试样中的物质影响LAL反应时，会发生样品抑制。在显色法中，该抑制导致最终的 Δ 吸光度较低，表明内毒素水平低于试样中可能存在的内毒素。应确定各个具体样品（未稀释或进行适当稀释）的样品抑制缺失情况。

为了对样品抑制作用的缺失进行验证，在已知数量的内毒素（如：0.4 EU/ml）中加入等分的试样（或试样的稀释液）。将加标溶液和未加标的溶液一起进行试验，并测定其各自的内毒素浓度。计算出的两个内毒素数值的差应等于已知加标浓度的 $\pm 25\%$ 。

可按如下方式制备加标的等分试样（或稀释液）：

1. 稀释内毒素储备液 $1/X$ ，在测试样本中制备1.0 EU/ml的内毒素溶液，其中 X 是内毒素储备液的浓度，单位为EU/ml。使用试样（或稀释液）作为稀释剂。继续下一步骤之前，应先将该溶液剧烈涡旋1分钟。例如，如果内毒素储备液的浓度是24 EU/ml，初始稀释是将 $1/24$ 或0.1 ml的内毒素储备液放入2.3ml的试样（或稀释液）中。

2. 要在试样（或稀释液）中制备0.4 EU/ml的内毒素溶液，使用试样（或稀释液）作为稀释剂，将1.0 EU/ml溶液稀释为1/2.5。这可通过将试样（或稀释液）中1.0 ml的1.0 EU/ml溶液和1.5ml的试样（或稀释液）结合来实现。使用前，应对该溶液剧烈涡旋一分钟。

若发现试样（或稀释液）会抑制LAL反应，则可能需要进一步稀释样品，直到克服抑制。

示例：非抑制稀释的测定

计算出的内毒素浓度[EU/ml]			
样品稀释	未加标	加标	差
1/10	0.18	0.28	0.10
1/20	0.11	0.36	0.25
1/40	<0.1	0.44	0.44 非抑制

开始时，有人可能想通过测试试样的10倍稀释液，筛查产物抑制。测定近似的非抑制稀释液之后，可通过对该稀释液的2倍稀释液进行测试，找到准确的稀释液。

抑制和增强

抑制或增强的程度将取决于样品的浓度。如果将对同样样品的几个浓度进行检测，必须单独确定每个浓度的性能特点。

可能发现抑制或增强形式与传统的LAL凝胶法测试不同。

可能需要使用无内毒素的氢氧化钠和盐酸，将样品的pH值调节到6.0~8.0之间，从而克服抑制。

有色样品

在显色法试验中，可能需要特别注意本身就具有明显颜色的样品。此外，如果使用25%的乙酸作为终止试剂，必须在酸性环境中变黄的样品，如：某些组织培养基。

构建一个模拟反应管可快速地测定一种产物的固有颜色是否足以引起关注。添加50 μl 的样本、150 μl 的LAL试剂检查用水和100 μl 适当的终止试剂，不进行孵育。读取该溶液在405-410nm处的吸光度。如果该吸光度显著大于LAL试剂检查用水的吸光度，则必须考虑样品的颜色。

进行试验时，将50 μl 样本、150 μl 的LAL试剂检查用水和100 μl 适当的终止试剂相结合，不进行孵育，制备一个样品空白。此外，对样品和相应的标准以及LAL阴性对照进行试验。要计算样本的 Δ 吸光度，减去样本空白的吸光度以及LAL试剂检查用水的平均吸光度。但是，仅使用LAL阴性对照来计算内毒素标准和非有色产物的 Δ 吸光度。

如果背景色很明显（ >0.5 吸光度单位），应对样品进行稀释并重新进行试验。然后在最终计算中使用稀释倍数，确定内毒素的浓度。

与其它方法的相关性

FDA管理LAL测试在美国的正式使用。不同的内毒素制剂在传统的凝胶试验和显色法中均有所不同。已经使用显色法将本试剂盒中提供的内毒素标准和RSE进行比较，具体批次的检验证明书中对效力进行了说明。从本标准稀释的校准曲线将产生相对于RSE的0.1到1.0内毒素单位/ml。但应注意，是通过2倍稀释液对传统的凝胶试验进行标准化，因此与标准化连续、变化最小的浊度LAL测试中的相比，会出现很大的变化。

国际用户须知

如果其它监管机构采用了其它性能标准，应满足这些标准，以便在其管辖范围内实现合规。

参考资料

1. Bang, F.B.A bacterial disease of *Limulus polyphemus*.Bull.Johns Hopkins Hosp.98:325 (1956).
2. Levin, J. and F.B.Bang.The role of endotoxin in the extracellular coagulation of *Limulus* blood.Bull.Johns Hopkins Hosp.115:265 (1964).
3. Levin, J. and F.B.Bang.A description of cellular coagulation in the *Limulus*. Bull Johns Hopkins Hosp.115:337 (1964).
4. Levin, J. and F.B.Bang.Clottable protein in *Limulus*: its localization and kinetics of its coagulation by endotoxin.Thromb.Diath.Haemorrh.19:186 (1968).
5. Solum, N.O.Some characteristics of the clottable protein of *Limulus polyphemus* blood cells.Thromb.Diath.Haemorrh.23:170 (1970).
6. Solum, N.O.The coagulogen of *Limulus polyphemus* hemocytes.A comparison of the clotted and non-clotted forms of the molecule.Thromb.Res.2:55 (1973).
7. Young, N.S., J. Levin, and R.A.Prendergast.An invertebrate coagulation system activated by endotoxin:Evidence for enzymatic mechanism.J. Clin. Invest.51:1790 (1972).
8. United States Pharmacopeial Convention.General Chapter <85> Bacterial Endotoxins Test.United States Pharmacopeia (USP).
9. European Directorate for the Quality of Medicines.Chapter 2.6.14 Bacterial Endotoxins Test.European Pharmacopoeia (EP).
10. Ministry of Health, Labour, and Welfare, General Chapter 4.0.1 Bacterial Endotoxins Test.Japanese Pharmacopoeia (JP).
11. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Guidance for Industry Pyrogen and Endotoxins Testing:Questions and Answers (June 2012).

注释

www.lonza.com/pharmabiotechchina

检验证明书: www.lonza.com/coa

联系方式

客户服务: +86 21 6340 3488
+86 013071208275

lbs.china@lonza.com

科学支持: +1 301 898 7025
scientific.support@lonza.com

Lonza Walkersville, Inc. – Walkersville, MD 21793

除非另作说明,本文中所有商标均为龙沙集团有限公司或其子公司的商标。本文所含内容均认为是正确的,符合最新科学技术知识。但我们并未对其准确性或因使用这些信息而出现的结果做明示或暗示的担保。买方承担所有使用和/或处理方面的风险。任何用户必须自行决定,保证龙沙集团或其子公司提供的产品、信息与建议 (i) 符合既定工艺或用途, (ii) 符合环境、健康和法规, (iii) 不会侵犯任何第三方的知识产权。

© 2015年Lonza. 版权所有。

00527375 P50-648U-12-CN 10/15 RT-MN018_CN
