

Колонка редактора

В 2007 году можно было бы отметить своеобразный юбилей, который небезразличен для любого из нас, работающих с ЛАЛ-тестом. 15 сентября 1997 года была утверждена первая редакция фармакопейной статьи под названием «Определение содержания бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест)». Принятие этой статьи положило начало развитию нового метода у нас в стране. Сегодня уже десятки заводов-производителей ЛС перешли от анализа «Пирогенность» на ЛАЛ-тест, переводя на новый анализ практически все выпускаемые препараты. Большинство независимых контрольных лабораторий освоили этот метод и включили его в область своей аккредитации. Параллельно с внедрением метода идет и совершенствование самой статьи, так в 2007 году была утверждена уже третья ее редакция. Изменения действительно впечатляющие. Тем более интересно оценить сегодняшнее состояние дел и представить их будущее развитие. Главная статья этого номера и посвящена истории, современному статусу и возможным перспективам развития отечественной нормативной документации.

Для нас этот номер юбилейный – двадцатый. За шесть лет издания бюллетеня в нем рассматривались самые разные аспекты ЛАЛ-теста от общей теории до очень частных практических вопросов. Нам показалось, что имеет смысл собрать и структурировать информацию, подготовленную в разное время. В результате получился сборник, посвященный разным вопросам проведения геля-тромб теста, в который кроме статей вошли еще и некоторые лекции и практические материалы из цикла семинаров. Более подробно этот сборник рассматривается в рубрике «Новости ЛАЛ-Центра».

С уважением, редакционная коллегия бюллетеня «ЛАЛ-тест».

Анализ «Бактериальные эндотоксины» в отечественной нормативной документации

Ситников А.Г., Долгова Г.В., Неугодова Н.П.

Более десяти лет назад, в сентябре 1997 года Государственный Фармакопейный комитет утвердил Временную Фармакопейную Статью (ВФС 42-2960-97) «Определение содержания бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест)». Это был первый отечественный документ, регламентирующий правила проведения анализа. С этой статьи и началась история официального использования ЛАЛ-теста в России. Десять лет – это достаточно долгий временной интервал. Он позволяет не только подвести итоги, но и увидеть тенденции и закономерности, которые дают возможность заглянуть в будущее. В этой статье мы бы хотели коснуться и того, и другого – итогов и возможных перспектив. Но, наверное, правильнее всего было бы начать с истории утверждения первой статьи «Бактериальные эндотоксины».

ВФС 42-2960-97 «Определение содержания бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест)».

Первоначальная версия проекта статьи была подготовлена в начале 90^х годов. Этот проект прошел несколько циклов обсуждений в Фармакопейном Комитете, по ходу которых в него вносились дополнения и исправления. Однако, в то время дальше обсуждений дело не зашло, и проект статьи был отложен на неопределенное время.

Что представлял собой этот проект? Безусловно, на него оказали влияние действующие тогда зарубежные Фармакопейные статьи, описывающие правила проведения ЛАЛ-теста. В первую очередь, Фармакопея США 22 издания и Европейская Фармакопея 3 издания. Надо отметить, что в начале 90^х годов еще не было выработано консолидированного взгляда на то, каким должен быть «правильный» анализ. Тексты различных фармакопей различительно отличались друг от друга. Статья в Американской Фармакопее была очень подробной, но и исключительно сложной для понимания. В Европейской Фармакопее, напротив, изложение правил было очень доступным, и как сегодня понятно, слишком упрощенным. Проект ВФС вообрал в себя

элементы обеих статей. По стилистике он в большей степени следовал в фарватере Европейской фармакопеи. Но много было в проекте и от Фармакопеи США. В частности, в качестве единицы эндотоксина была принята единица эндотоксина Фармакопеи США (EU), в нашей транскрипции ЕДэ, а в качестве основного стандарта эндотоксина упоминался Американский национальный стандарт (Reference Standard Endotoxin, RSE). Последнее обстоятельство объяснялось тем, что все основные реактивы производились в США, там же было сформулировано понятие «пороговой пирогенной дозы», крепко привязанное к национальному стандарту эндотоксина США. Однако, именно со стандартом эндотоксина возникло больше всего трудностей. Согласно отечественным требованиям, контрольный стандарт эндотоксина (PCO - рабочий стандартный образец) должен быть откалиброван по стандарту отечественной Фармакопеи, которого естественно не было. Сложилась тупиковая ситуация, весьма показательная для того времени. В стране еще действовали принятые ранее нормы и правила, в то время как собственное производство стандартов уже не работало.

К слову сказать, попытки создать собственный стандарт эндотоксина все же были. Во всяком случае, такая возможность обсуждалась, и эта гипотетическая перспектива оказала свое влияние на судьбу проекта ВФС. Одной из причин, по которой было отложено принятие статьи, оказалось ожидание появления отечественного стандарта эндотоксина. Хотя, видимо, главной причиной того, почему в начале 90^х годов эта статья не была принята, было экономическое состояние страны. В тех условиях, в которых оказалось отечественное фармацевтическое производство в то время, было просто не до ЛАЛ-теста.

Вторая жизнь проекта ВФС началась в 1995-96 годах, когда в стране начал активно формироваться рынок лекарственных средств. Значительную часть этого рынка составляли импортные препараты, среди которых было много инъекционных. Нормативная документация на эти препараты часто представляла собой пеструю смесь из фрагментов разных фармакопей, внутривзаводских регламентов и импровизаций переводчиков. Иногда попадались совершенные перлы, например: «... используется ЛАЛ-реагент, который представляет собой препарат, приготовленный из соскоба лошадиного копыта...» или «... при проверке лекарственного препарата может происходить энхансмент* реакции...». (* «энхансмент» это то, что раньше называлось «варваризмом», слово не переводится, а приводится в

транскрипции, *enhancement* (англ.) - усиление).

Было совершенно очевидно, что необходим свой отечественный нормативный документ, регламентирующий правила проведения анализа. Вот тут и пригодился ранее подготовленный проект статьи. Примерно в течение года проект прошел цикл повторных обсуждений, при этом он оброс уточнениями и примечаниями, кстати, не всегда удачными. И в середине сентября 1997 этот проект был благополучно утвержден в качестве Временной Фармакопейной Статьи.

Интересно то, что после утверждения ВФС зарубежные компании очень неохотно соглашались на проведение анализа своих препаратов по требованиям отечественной Фармакопеи. Впрочем, это объяснимо: в то время было много разных трактовок правил проведения анализа, что могло поставить под сомнение сходимость результатов. Поэтому иностранные компании без особой радости соглашались на проведение анализа по чужим правилам. Получилось, что первичная цель официального принятия ВФС достигнута была только частично. Но дело было сделано. Главным, конечно, стало то, что статья открыла возможность нашим предприятиям вводить в свои ФСП метод анализа, альтернативный анализу «Пирогенность». И очень медленно, но неуклонно метод стал завоевывать популярность. В 1997 году был проведен первый семинар по правилам постановки анализов в соответствии с фармакопейными требованиями.

Примечательно, что годом позже после принятия ВФС появился документ макроуровня - ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)». Необходимость и неизбежность перехода на GMP заставила производителей пересмотреть многие старые взгляды и стереотипы. И тут ЛАЛ-тест оказался очень кстати, поскольку этот анализ позволяет не только контролировать качество готового лекарственного средства, но и помогает эффективно контролировать процессы производства, позволяя получать препарат с предсказуемыми характеристиками (в части содержания бактериальных эндотоксинов). Собственно именно в управлении качеством и заложена главная идея «правильной производственной практики». Кстати сказать, и в США, где ЛАЛ-тест используется давно и очень широко, считается, что наибольшую часть всех проводимых анализов составляют не контрольные опыты, а внутрипроизводственный контроль качества сырья, полупродуктов и пр.

Срок действия ВФС был ограничен тремя годами. Можно сказать, что за отпущенное ей время ВФС «Определение содержания

бактериальных эндотоксинов. ЛАЛ-тест» отработала по максимуму. Несмотря на ее очевидную слабость, на ошибки, несмотря на некоторое упрощенчество, она дала возможность просто начать работать. И этого было уже достаточно.

ОФС 42-0002-00 «Бактериальные эндотоксины».

Пересмотр Временной Фармакопейной Статьи происходил уже не на пустом месте. За три года развития метода было накоплено достаточно опыта и статистики. Было изжито много страхов и опасений. Метод вышел из детского возраста. Настало время серьезной, профессиональной работы. Для этой работы и создавался новый инструмент - общая фармакопейная статья, которая после ее утверждения стала хорошо известной сегодня ОФС 42-0002-00 «Бактериальные эндотоксины».

Статья оказалась действительно новой, полностью переработанной, более подробной и значительно большей по объему. Поблажки и уступки, которые были в первой редакции, исчезли. В то же время очень много вобрала в себя новая статья и из ВФС.

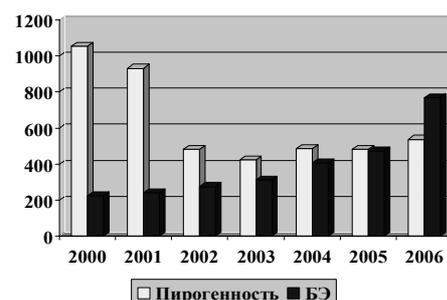
Очень важным обстоятельством оказалось и то, что плановый пересмотр статьи осуществлялся в тот момент, когда происходил процесс гармонизации требований основных зарубежных статей. В этой гармонизации были заинтересованы все, и особенно, крупные транснациональные компании-производители лекарственных средств. Гармонизация или унификация требований позволяет работать по одним и тем же методикам и гарантирует хорошую сходимости результатов, полученных в разных лабораториях. Проект новой редакции был опубликован в иностранной литературе и широко обсуждался. Гармонизированная статья «Бактериальные эндотоксины» была утверждена в 2000 году одновременно Фармакопеями США, Японии, Европейской фармакопеей. Ее обычно так и называют «Гармонизированная статья ВЕТ (Bacterial Endotoxin Test)», уже без ссылок на национальные фармакопеи.

Основные положения и идеология гармонизированной статьи «Бактериальные эндотоксины» нашли отражение и в проекте ОФС. Пожалуй, единственным принципиальным отличием ОФС от ее зарубежных аналогов явилось отсутствие описания фотометрических анализов. Это отличие не было вызвано никакими особыми идеологическими соображениями, просто в тот момент никто у нас в стране еще не задумывался о широкомасштабном использовании этих методов.

ОФС 42-0062-07 «Бактериальные эндотоксины».

ОФС 42-0002-00 безусловно явилась новой вехой в истории ЛАЛ-теста в нашей стране. В период с 2000 года по данным ИСКЛС значительно возросло число инъекционных препаратов, которые соответственно требованиям нормативных документов, должны подвергаться контролю по показателю «Бактериальные эндотоксины».

Динамика роста анализов по показателю «Бактериальные эндотоксины» (БЭ)



И хотя срок действия общей статьи больше чем временной, но и он ограничен. В 2005 году возникла потребность в пересмотре статьи. Эта необходимость оказалась хорошим поводом для внесения изменений и уточнений в текст действующей статьи.

Новый проект статьи был подготовлен к концу 2005 года, и после цикла обсуждений он был утвержден Государственным Фармакопейным комитетом. В этот раз изменения оказались не столь серьезными и комплексными, какими они были в первый раз. Пожалуй, наиболее заметным дополнением к тексту статьи стало расширение раздела «Максимально допустимое разведение испытуемого лекарственного средства», в который были введены правила расчета предельного содержания бактериальных эндотоксинов. Введение этих дополнений представлялось очень важным, поскольку в отечественной нормативной документации совершенно не оговаривались правила расчета нормы бактериальных эндотоксинов в лекарственных препаратах. Ситуация сложилась довольно нелепая: более десяти лет фармацевтическая промышленность использует метод, его включают в ФСП, нормы содержания эндотоксинов обсуждаются и утверждаются в Фармакопейном комитете, и при этом нигде не оговаривается, по каким правилам эта норма должна быть рассчитана. Поэтому в новой редакции ОФС и появился новый раздел. В нем приводится понятие «Пороговой пирогенной дозы», зависящей от способа введения лекарственного препарата. Также

приведена формула, по которой следует рассчитывать значение предельного содержания бактериальных эндотоксинов для лекарственного средства.

Некоторые изменения претерпела и общая структура статьи. Так, в статье появился новый раздел «Предварительные анализы», к которым отнесены анализы «Подтверждение заявленной чувствительности ЛАЛ-реактива» и «Мешающие факторы». Эти анализы играют роль основных валидационных экспериментов, без которых невозможно проведение рутинных опытов. Поэтому целесообразно было объединить оба эти анализа в одну группу, тем самым, подчеркнув их место и значение.

Остальные правки можно назвать редакционными. Например, более подробно и системно были описаны условия, определяющие достоверность результатов и правила интерпретации этих результатов.

Терминология, принятая в предыдущей версии осталась практически без изменений. Основные определения и названия уже можно считать устоявшимися и привычными. Эти термины используются в ФСП, СОПах и т.д., поэтому вносить какие-то изменения имеет смысл только в случае действительной необходимости.

Конечно, новая редакция заслуживает более подробного рассмотрения, и в одном из следующих номеров мы обязательно вернемся к этой новой версии статьи «Бактериальные эндотоксины».

Перспективы развития ОФС.

Если говорить о перспективах дальнейшего развития фармакопейной статьи «Бактериальные эндотоксины», то кардинальное направление понятно сразу. Это совершенствование статьи в части правил проведения фотометрических анализов. Необходимость внесения этих дополнений со временем становится все актуальнее. Массовое использование метода на крупных производствах рано или поздно приведет к пониманию целесообразности перехода с гель-трома теста на кинетические анализы, которые гораздо легче автоматизировать. Очевидно, что рано или поздно в общей статье должны появиться разделы, описывающие правила проведения фотометрических анализов. Эти изменения должны ликвидировать информационный разрыв, существующий в настоящее время между отечественной статьей и Гармонизированной статьей ВЕТ.

В процессе подготовки этих изменений придется дать ответ на один весьма принципиальный вопрос - какой путь следует выбрать? Можно продолжать совершенствовать собственную фармакопейную статью, можно поступить

иначе и подготовить перевод статьи, например из Европейской Фармакопеи. Вообще говоря, этот вопрос впервые встал еще в 2000 году, когда готовились изменения к ВФС. С одной стороны, идея прямого перевода Европейской фармакопеи выглядит не так уж и плохо. Но есть некоторые вопросы, которые ставят под сомнение целесообразность такого подхода.

Во-первых, если уж переводить, то не одну статью, а всю Фармакопею. Этот путь был выбран нашими коллегами на Украине. Надо отдать им должное: начав это поистине глобальное мероприятие, они действуют последовательно и методично. К настоящему времени в ГФУ (Государственная Фармакопея Украины) собрана уже значительная часть переведенных статей из Европейской Фармакопеи. Причем выбран очень интересный подход, позволяющий сочетать требования Европейской Фармакопеи с национальными требованиями. Общая или частная статья может состоять из двух блоков. Первый - это собственно перевод. Надо отметить, что перевод очень точный и профессиональный. Вторая часть присутствует в том случае, если имеют место национальные требования, дополняющие или отличные от требований Европейской Фармакопеи.

Еще раз хочется отметить, что это очень целостный и последовательный подход. Пожалуй, единственным его недостатком является то, что подготовка перевода, его обсуждение и печать обновленной редакции может запаздывать за изменениями, произошедшими в основном источнике.

Другой подход - создание собственной Фармакопеи, в нашем случае, естественно, речь идет только о собственной фармакопейной статье. В этом случае сохраняется определенная независимость текста, к тому же редактирование или изменение статьи может проводиться по мере необходимости и без оглядки на иностранные источники. Главное в этой ситуации не перегнуть палку и не начинать изобретать собственный велосипед. Вообще же задача создания собственной статьи достаточно сложна, поскольку она предполагает хорошее понимание особенностей самого метода, общих правил проведения анализа, а также знание отечественных правил, регулирующих производство и обращение лекарственных средств.

Пока у нас выбран второй подход. Конечно, дело тут не в желании проявить какую-то особенную самостоятельность. Просто необходимо учитывать отечественную специфику. Поэтому списывание одной отдельной фармакопейной статьи ни в коем случае не приблизит нас к чужим стандартам.

Вообще же представляется, что главная задача заключается, наверное, не в

стремлении к аутентичности текстов, тем более, что при переводе неизбежно теряется часть заложенных в исходном документе смыслов. Важнее добиться идентичности в основном – правилах постановки анализов, правилах интерпретации результатов и единой системе выражения этих результатов. В этом смысле, начиная с ОФС 42-0002-00 можно говорить о значительной схожести (смысловой идентичности) с текстом Гармонизированной статьи. Повторим, что на сегодня единственной серьезной «купюрой» из текста Европейской Фармакопеи является исключение правил проведения фотометрических анализов.

Нельзя не сказать также, что, хотя статьи в трех Фармакопеях (USP, EP, PJ) считаются гармонизированными, и более того, все три написаны на одном языке, эти статьи все же в некоторых деталях отличаются друг от друга. Отличия не очень значительные, но тем не менее они есть. Эти отличия могут затрагивать терминологию, например, в USP используются термины «ЛАЛ-реактив» и «вода для ЛАЛ-реактива», а в EP тоже самое называется «лизат» и «вода для ВЕТ». В Японской фармакопее, в отличие от Европы и США, при расчете предельного содержания бактериальных эндотоксинов за среднюю массу тела принимают 60 кг, а не 70 кг. Даже само название общих статей оказалось разным. В USP – «Bacterial Endotoxin Test», ВЕТ, в EP – «Bacterial Endotoxins». При этом общепринятым является сокращенная аббревиатура ВЕТ. Все это лишней раз говорит о том, что гармонизированные тексты совсем не обязательно должны быть абсолютно идентичными.

Представляется, что эволюция нашей статьи должна идти в рамках общей тенденции гармонизации, при этом совсем не обязательно делать перевод чужого текста. Важнее добиться полного идеологического и методологического совпадения фармакопейных требований. Кстати говоря, далеко не каждый перевод может быть квалифицирован таким образом. В этом смысле, видимо, надо говорить не о гармонизации, а о конвергенции, т.е. о схождении признаков.

Нормативная документация по валидации метода.

Вопрос формирования отечественных нормативных требований по валидации метода медленно переходит в категорию вечных. Несколько лет назад была предпринята попытка решения этого вопроса путем создания методических рекомендаций по валидации ЛАЛ-теста. Черновая редакция проекта таких методических рекомендаций была подготовлена и даже прошла первичное обсуждение. Дальше дело не пошло по ряду причин, в том числе еще и потому, что не

вполне понятно, на каком уровне должен утверждаться этот документ, и каким будет его официальный статус.

В зарубежной практике есть два прецедента создания таких документов. Это Руководство FDA по валидации метода и комментарии по валидации, приведенные в качестве послесловия к статье в Европейской Фармакопее. Документы эти, хотя они и предназначены для решения одних и тех же задач, очень различны и по форме, и по содержанию. Для сравнения: рекомендации FDA по валидации с примерами и приложениями – это 53 страницы убористого текста, а рекомендации по валидации в Европейской Фармакопее – всего 4 страницы общих рассуждений. По форме рекомендации FDA носят в большей степени директивный статус. Рекомендации в Европейской Фармакопее – это скорее набор общих пожеланий.

Официальный статус рекомендаций FDA и EP.

В США статус Рекомендаций FDA был достаточно высок. Достаточно сказать, что этот документ включал не только рекомендации по валидации, но и текст фармакопейной статьи в качестве одного из приложений. Документ этот был предметом активного обсуждения, в котором принимали участие и государственные органы, и производители лекарственных средств. Окончательная редакция была утверждена только в 1987 году. До сегодняшнего дня этот документ является наиболее важным и часто цитируемым. Несмотря на то, что он представляет собой всего лишь национальные требования FDA, его положения стали стандартом де-факто практически во всех странах. Считается, что после публикации Гармонизированной статьи этот документ потерял свое первоначальное значение и как бы перестал быть официальной нормой, но он до сих пор является основным нормативом, на который ссылаются при валидации метода для лекарственного препарата.

По другому пути пошла Европейская Фармакопея, включив рекомендации по валидации в текст статьи и назвав их необязательной (рекомендательной) частью Фармакопеи. Решение очень неплохое, в том числе и потому, что статья и рекомендации имеют одинаковый юридический статус и в равной степени регулируют правила проведения анализа. Они же могут одновременно обновляться, если возникает такая необходимость. Теоретически это очень неплохая структурная связка двух документов. Реализация же идеи оказалась не столь удачной, как сама идея. Во многом, конечно, это объясняется тем, что ЛАЛ-тест достаточно сложный анализ, и охватить все

вопросы в тексте, ограниченном по объему и форме, не представляется возможным.

Содержание и структура рекомендаций FDA и EP.

Руководство FDA по валидации было утверждено в 1987 году. Как уже отмечалось выше, это очень объемный документ, который включает в себя правила валидации метода для лекарственных препаратов, ветеринарных препаратов и изделий медицинского назначения.

В основной части Рекомендаций описаны правила валидации ЛАЛ-теста для лекарственных средств и изделий медицинского применения для разных методов проведения анализа. Правила эти сформулированы очень конкретно, есть подробности, которых нельзя встретить нигде больше. Например, указывается, какое количество образцов из серии следует использовать в опытах, и на каком количестве серий следует проводить валидацию, а так же в каких случаях и каким образом должна быть проведена ревалидация метода. Представляется очень важным и то, что в документе рассматриваются не только правила валидации для конкретного препарата, но и правила проведения первоначальной квалификации лаборатории и аттестации специалистов.

Кроме основной части, в которой описаны правила валидации, этот документ содержит еще и пять приложений, в которых рассматриваются правила работы с Национальным и Контрольными Стандартами эндотоксина, правила расчета значения предельного содержания эндотоксинов и МДР с примерами. Кроме того, в качестве приложения к этому документу включен обширный список инъекционных препаратов, для которых в USP предписан ЛАЛ-тест с указанием значений предельного содержания эндотоксинов для каждого препарата. К сожалению, последнее обновление этого списка было сделано в 1991 году, и некоторые нормы с тех пор были пересмотрены. Но даже сегодня это приложение можно рассматривать как очень ценную справочную информацию.

Высокий статус документа подчеркивает и то, что в него в качестве приложения включена и общая фармакопейная статья ВЕТ USP XXI издания.

Таким образом, можно констатировать, что руководство FDA – это, возможно, наиболее удачный пример свода правил по валидации метода. Остается сожалеть лишь о том, что оно уже не переиздается и переиздаваться не будет, а также о том, что ему не был присвоен международный статус.

Рекомендации по валидации Европейской Фармакопеи оставляют странное впечатление. В них слишком много

пространных рассуждений и очень мало конкретики. Только в отдельных частях этого документа приводятся четкие требования и формулировки, в качестве иллюстрации можно процитировать несколько пунктов из рекомендаций по замене анализа «пирогенность» на ЛАЛ-тест:

- *Частные статьи, предусматривающие проведение испытания, могут включать только одно испытание: или испытание на пирогены на кроликах, или испытание на бактериальные эндотоксины.*
- *При отсутствии доказательств обратного, испытание на бактериальные эндотоксины является предпочтительным перед испытанием на кроликах, поскольку считается, что испытание на бактериальные эндотоксины обеспечивает равную или большую безопасность для здоровья пациента...*

В документ также включены несколько примеров расчетов предельного содержания эндотоксинов и значения МДР. Указаны и значения пороговых пирогенных доз в зависимости от способа введения лекарственного средства. Коротко рассматриваются правила проведения валидации для разных методов анализа.

В целом же в документе очень много пожеланий и рекомендаций, вроде: «следует показать», «необходимо убедиться», «надо быть уверенным» и т.д. Но к сожалению эти пожелания повисают в воздухе, поскольку за ними не следуют четкие указания.

Как отмечалось выше, идея создать структурную связку - Общая статья - Рекомендации - заслуживает всяческих похвал. К недостаткам документа можно отнести некоторую пространность и аморфность формулировок. Также в некоторых разделах рекомендаций фактически повторяются описания и определения, приведенные в общей статье. Например, разделы, касающиеся воды для ЛАЛ-теста, посуды, ЛАЛ-реактива. Об этих повторах приходится только сожалеть, поскольку они занимают лишнее место в и без того кратких рекомендациях.

Каким быть отечественным рекомендациям?

Как ни странно, но наиболее правильным решением опять кажется подготовка собственного нормативного документа, вобравшего в себя как требования FDA, так и EP. При этом по статусу данный документ должен быть уравнен с ОФС, т.е. он должен стать, по сути, аналогом приложения, сделанного для EP. По содержанию наибольший интерес представляют рекомендации FDA. Совершенно очевидно, что для отечественного пользователя основной интерес будут представлять конкретные рекомендации по правилам валидации анализа. Очень разумным кажется и структурирование валидационных процедур

на общие (первичная квалификация лаборатории и аттестация сотрудников) и частные для конкретного лекарственного средства. Описание правил первичной квалификации лаборатории может быть полезно не только для непосредственных исполнителей, но и для организаций, проводящих лицензирование и инспектирование контрольных лабораторий.

Очень хотелось бы, чтобы будущий проект прошел как можно более широкое обсуждение. В этом обсуждении сегодня вполне могут принять участие десятки хорошо подготовленных специалистов, давно работающих с методом. Думается, что такое обсуждение будет и очень заинтересованным, поскольку предметом обсуждения будут правила, по которым далее придется работать всем.

Заключение.

Вопрос необходимости создания методических рекомендаций, как уже отмечалось выше, «перезрел», но, похоже, что в ближайшем будущем возможны и позитивные сдвиги. Если этот документ будет создаваться как часть ОФС, то при его подготовке можно будет одновременно решить и другую задачу – внесение в ОФС разделов, касающихся правил проведения фотометрических анализов.

Какими бы ни оказались наши отечественные рекомендации по валидации, нельзя не принимать во внимание и того, что любой официальный документ имеет, так сказать, имманентные недостатки, которые вытекают из его официального статуса. Этих недостатков несколько.

Во-первых, это ограниченный объем документа, в который физически невозможно вставить все возможные варианты решений.

Во-вторых, это официальный язык, который может быть директивным, может быть рекомендательным, но совершенно обязательно должен быть литературным и понятным. Характерный пример – текст ОФС: у человека, незнакомого с методом, первое прочтение статьи оставляет очень тяжелое впечатление.

В-третьих, даже у самых универсальных решений есть исключения, оговорки и пр. Поскольку метод сложный, а его валидация – процедура многогранная, то и исключений набирается достаточное количество. Охватить все в одном документе просто невозможно.

Из всего вышесказанного легко сделать вывод, что одних только рекомендаций будет недостаточно для создания полноценной основы для функционирования метода. В этой связи просматривается самоочевидное

решение – кроме официальных документов нужна подготовка чего-то вроде практикума по валидации метода и правилам проведения рутинных анализов. Причем этот практикум может быть решен в виде книги с относительно свободной структурой, общий объем с объяснениями и примерами так же может быть произвольным.

Такой тандем Рекомендации – Практикум может быть очень удачным. В этой связке Рекомендациям будет отводиться роль директивы, основной смысл которой в утверждении того, что валидация необходима. В Практикуме же можно трактовать и развивать положения рекомендаций. В нем можно приводить необходимое количество примеров, обсуждать различные варианты решений, рассматривать исключения из правил и подробно разбирать технологию их решений.

Впрочем, не исключено, что со временем появятся и иные идеи и альтернативы. У нас за спиной пока всего немногим более десяти лет эволюции метода. События и изменения, произошедшие за это время, позволяют смотреть в будущее с оптимизмом. Можно сказать, что мы только начинаем работать, и все самое интересное у нас впереди.

Литература.

ОФС 42-2960-97) «Определение содержания бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест)», Москва 1997 г.

ОФС 42-0002-00 «Бактериальные эндотоксины» Москва, 2000 г.

ОФС 42-0062-07 «Бактериальные эндотоксины». Москва 2007 г.

United States Pharmacopoeial Forum, 26(1) <85> *Bacterial endotoxin test (The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville MD) 2000.*

The United States Pharmacopoeia, 24-th Ed. Suppl. 2. 2000.

Pharmeuropa 1999, Vol. 11, No. 2.

Bacterial endotoxins, 2.6.14., European Pharmacopoeia, III Ed., Strasbourg France. Supp. 2001.

"Guideline on validation of the Limulus amoebocyte lysate test as an end-product endotoxin test for human and animal parenteral drugs, biological products, and medical devices". // U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, December 1987.

Новости ЛАЛ-Центра

Сборник статей и лекций

Этот номер бюллетеня юбилейный – двадцатый. С самого начала он задумывался как информационно-методическое издание, посвященное самым разным аспектам применения ЛАЛ-теста. Первый номер вышел в августе 2002 года, за шесть лет много изменилось, ЛАЛ-тест стал хорошо известным и широко применяемым методом. Однако, ситуация с методической и справочной литературой по методу до сегодняшнего дня, к сожалению, остается крайне неудовлетворительной. Единственным постоянным источником информации остается наш бюллетень. Многие наши подписчики часто обращаются к нам с просьбой выслать архивные номера или номера с тематической подборкой по какой-либо частной проблеме. Действительно, за шесть лет в той или иной степени были освещены все основные вопросы, связанные с правилами проведения анализа. Особенно подробно и с разных ракурсов рассматривался гель-тромб тест, как наиболее востребованный анализ.

Кроме того, помимо материалов, опубликованных в бюллетене, накопился довольно обширный пласт материалов, сопровождающих семинары «Проведение контрольных анализов» и «Введение раздела «Бактериальные эндотоксины» в ФСП».

Все это навело нас на мысль издать сборник, в который вошли уже напечатанные

статьи, а также некоторые лекции и материалы наших семинаров. Мы попытались собрать уже готовую и обработанную информацию, структурировать ее и оформить ее в едином издании. Конечно это еще не монография, посвященная ЛАЛ-тесту или конкретному методу его проведения, но, тем не менее, собранная информация представляет собой относительно целостный текст, в котором рассматриваются вопросы, связанные с проведением гель-тромб теста. Вся информация собрана в следующие разделы:

- *Общая характеристика метода, нормативная документация.*
- *Предельное содержание бактериальных эндотоксинов, ограничения метода.*
- *Предварительные анализы, валидация метода.*
- *Проведение рутинных анализов с помощью гель-тромб теста.*
- *Депирогенизация.*
- *Реактивы и материалы, необходимые для проведения анализа.*

Общий объем сборника - 120 страниц.

Мы надеемся, что данный сборник окажется полезным для специалистов, которые уже работают с методом или только его осваивают.

«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.

Для оформления подписки просим отправлять заявки:

ООО «ЛАЛ-Центр» 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 3а, офис Б-421.

Тел.: (495) 517-40-37, факс: (495) 223-07-29. E-mail: LALNews@Limulustest.ru

Бюллетень зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации № 77-16115 от 11.08.03 г.

Главный редактор: Ситников А.Г.

Формат: А4; Бумага: супербелый лен 90 г/м²;

Печать: Офсет; Объем: 8 стр.; Тираж: 400 экземпляров.

Отпечатано в типографии ООО «Копиринг», Москва.



ЛАЛ-ЦЕНТР

О П Р Е Д Е Л Е Н И Е
БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ