

Вимоги та методи контролю якості плазми людини для фракціонування відповідно до ДФУ та PhE.

Кишинець Неля Віталіївна,

с.н.с відділу ДФУ ДП «Фармакопейний центр
України», керівник наукового напрямку
«Біологічні методи аналізу»



- Слово **“ФАРМАКОПЕЯ”** походить від двох грецьких слів: **“фармакон”** (ліки) і **“пейо”** (роблю), таким чином може бути розшифровано

як **“керівництво з виготовлення лікарських засобів”**, або **“мистецтво виготовлення лікарських засобів”**.

У сучасному розумінні це:
юридичний документ (збірник нормативно-технічних правових актів), основополагаюча частина для контролю якості вихідних матеріалів і контролю готового лікарського засобу для забезпечення його безпеки та ефективності.



- **Державна Фармакопея України** - правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів;
- **фармакопейна стаття** - нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і терміну зберігання та методів контролю якості лікарського засобу;
- **якість лікарського засобу** - сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством;

Закон України «Про лікарські засоби»

№ 123/96-ВР від 04.04.1996 (остання редакція 19.06.2016)



- Європейська Фармакопея (ЄФ) – керівний документ, що використовується в більшості країн Європи при виробництві фармацевтичних продуктів. Вона узгоджується з положеннями Міжнародної фармакопеї та конкретизує їх стосовно особливостей європейських країн.
- ЄФ створена на основі Конвенції та розробляється Європейським директором (що входить до складу Ради Європи, *м. Страсбург, Франція*) з якості лікарських засобів для охорони здоров'я.



- 2002 році прийнято Закону України *«Про Концепцію Загальнодержавної програми адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу»* сформувало європейський вибір вектором робіт із стандартизації фармацевтичної продукції і відповідно вектором розвитку фармацевтичного сектору України
- 16 жовтня 2012 року прийнято Закон України *«Про приєднання України до Конвенції про розробку Європейської фармакопеї із поправками, внесеними відповідно до положень Протоколу до неї»*
З 2015 року в *Порядку реєстрації ЛЗ в Україні* введений паритет ЄФ або ДФУ



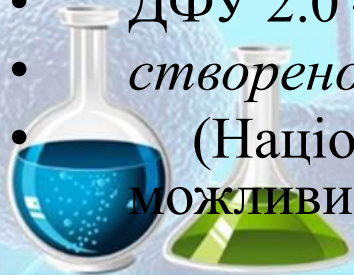
Історична довідка

- 29.12.97 р. Україна стала офіційним спостерігачем в ЄФ і взяла курс на постійне членство у ній.
- З 1998 р. почалась розробка ДФУ, гармонізованої із ЄФ.
- Статус спостерігача в ЄФ відкривав широкі можливості для розробки ДФУ:
 - - знімав проблему авторських прав і відкривав доступ для використання матеріалів ЄФ при розробці ДФУ.
 - - Україна мала право включати в ДФУ тексти ЄФ, але не була зобов'язана це робити.
 - - на етапі переходу української фармацевтичної промисловості на вимоги GMP це дозволяло поступово вводити в ДФУ ті вимоги ЄФ, які виробники реально могли виконати.
 - - відсутність GMP можливо було в деякій мірі компенсувати підвищенням вимог до якості ЛЗ (національні норми).
- З 01.01.2013 р. Україна – повноправний член ЄФ.



ОСНОВНІ ЕТАПИ СТВОРЕННЯ ДФУ

- ДФУ 1.0. - 2001 (556с) – *створено у статусі спостерігача ЄФ*
- (Національні монографії склали 4%. Увійшли 37 % від усіх можливих розділів);
- ДФУ 1.1. - 2004 р.(520с)
- (Національні монографії склали 5,5%. Увійшли 42 % від усіх можливих розділів);
- ДФУ 1.2. – 2008 (620с)
- (Національні монографії склали 8%. Увійшли 47 % від усіх можливих розділів);
- ДФУ 1.3. – 2009 (280 с)
- (Національні монографії склали 11,1%. Увійшли 55 % від усіх можливих розділів);
- ДФУ 1.4. - 2011 (540 с)
- (Національні монографії склали 13,3%. Увійшли 60 % від усіх можливих розділів);
- ДФУ 2.0 – 2014-2015 (2584 с) та ДФУ 2.1 – 2016 (350 с) –
- *створено у статусі України як члена ЄФ*
- (Національні монографії склали 7.6%. Увійшли 100 % від усіх можливих розділів).



ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ДФУ

- - Гармонізація ДФУ з ЄФ.
- - ДФУ враховує національні особливості України і рівень її промисловості та контрольно-дозвільної системи.
- - Тексти ДФУ не протирічать одне одному. Кожен том ДФУ разом із попередніми утворює непротирічну і самодостатню нормативну базу.
- - ДФУ спирається на особисту систему фармакопейних стандартних зразків.



Біологічні методи аналізу використовують для випробовування та тестування таких лікарських засобів (субстанцій і препаратів), активність яких не може бути коректно визначена за допомогою хімічних або фізичних методів.



ПЛАЗМА ЛЮДИНИ ДЛЯ ФРАКЦІОНУВАННЯ

Plasma humanum ad separationem

HUMAN PLASMA FOR FRACTIONATION

- Плазма людини для фракціонування - це рідка частина крові людини, яка залишається після відокремлення клітинних елементів крові, зібрана у приймач, що містить антикоагулянт, або розділена безперервною фільтрацією або центрифугуванням при аферезі;
- Плазма людини для фракціонування призначена для виробництва лікарських засобів, що одержують із плазми.

ДФУ 2.0 том 2 с.541



ВИРОБНИЦТВО: **ВИМОГИ ДО ДОНОРІВ**

- Можуть бути задіяні тільки ретельно відібрані, здорові донори, із наскільки це можливо доведеними медичними та лабораторними випробуваннями крові та вивченням історій хвороб донорів
- Кров донорів не має містити хвороботворних агентів, що передаються через лікарські засоби, одержані із плазми. *[Рекомендації No. R (95) 15 щодо приготування, використання та забезпечення якості компонентів крові, або подальші перегляди Рекомендації Ради Європи]; Директива 2004/33/ЄС від 22 березня 2004 року, на виконання Директиви 2002/98/ЄС Європейського парламенту та Ради Європи щодо певних технічних вимог до крові та компонентів крові.*



ВИРОБНИЦТВО: *ЛАБОРАТОРНІ ВИПРОБУВАННЯ*

- Лабораторні випробування мають проводитися для кожної донації крові на такі вірусні маркери:
 - - антитіла проти вірусу 1 імунодефіциту людини (anti-HIV-1);
 - - антитіла проти вірусу 2 імунодефіциту людини (anti-HIV-2);
 - - поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg);
 - - антитіла проти вірусу гепатиту С (anti-HCV).
- Методи випробувань мають бути достатньо чутливими та специфічними та відповідати діючим нормативним документам.
- Якщо виявляється повторний позитивний результат будь-якого випробування, донація не приймається.



ВИРОБНИЦТВО: *ІМУНІЗАЦІЯ ДОНОРІВ*

- Якщо не може бути одержана достатня кількість імуноглобулінів зі специфічними активностями належної якості від природно імунізованих донорів, може бути проведена імунізація донорів для одержання потрібного матеріалу.
- Рекомендації щодо такої імунізації розроблені ВООЗ (*Вимоги щодо збору, обробки та контролю якості крові, компонентів крові та лікарських засобів, що одержують із плазми* // ВООЗ Technical Report Series. - 1994. - № 840 або подальші перегляди).



ВИРОБНИЦТВО: **ВЕДЕННЯ ЗАПИСІВ**

- Записи про донорів і донації крові зберігаються у такий спосіб, щоб зберегти
 - необхідну міру конфіденційності щодо ідентифікації донорів
 - походження кожної донації у пулі плазми
 - простежуваність відповідних процедур для визначення прийнятності результатів
 - простежуваність лабораторних випробувань



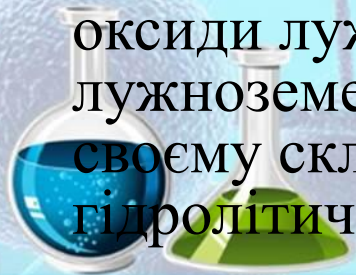
ВИРОБНИЦТВО: ІНДИВІДУАЛЬНІ ОДИНИЦІ ПЛАЗМИ

- Плазму одержують методом, що забезпечує наскільки можливо повне вилучення клітин і уламків клітин. Якщо плазму одержують із цільної крові або методом плазмаферезу, її відокремлюють від клітин методом, що запобігає потраплянню у неї мікроорганізмів.
- У плазму не додають ні антибактеріальних, ні антигрибкових агентів.
- Контейнери мають відповідати вимогам щодо скляних контейнерів (3.2.1) або пластмасових контейнерів (3.2.3) для крові та компонентів крові.



СКЛЯНІ КОНТЕЙНЕРИ (3.2.1)

- Скляні контейнери для фармацевтичного застосування — вироби зі скла, що безпосередньо контактують із лікарськими засобами.
- *Безбарвне скло* має високу світлопроникність у видимій області спектра.
- *Забарвлене скло* одержують додаванням невеликої кількості оксидів металів, вибраних відповідно до необхідного спектрального поглинання.
- *Нейтральне скло* являє собою боросилікатне скло, що містить значну кількість бору оксиду, алюмінію оксиду, оксидів лужних і/або лужноземельних металів. Завдяки своєму складу нейтральне скло характеризується високою термічною і високою гідролітичною стійкістю.
- *Силікатне скло* — скло на основі кремнію діоксиду, що містить оксиди лужних металів, в основному натрію оксид, і оксиди лужноземельних металів, в основному кальцію оксид. Завдяки своєму складу, силікатне скло характеризується тільки середньою гідролітичною стійкістю.



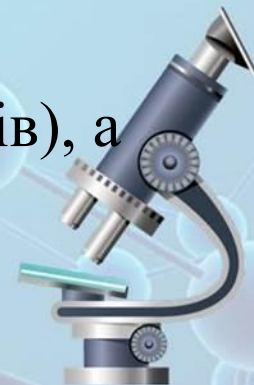
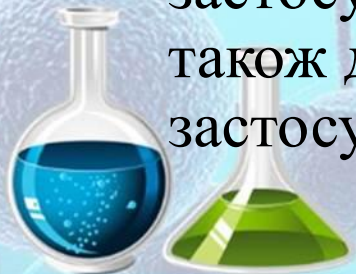
СКЛЯНІ КОНТЕЙНЕРИ (3.2.1)

- Відповідно до гідролітичної стійкості скляні контейнери класифікуються таким чином.
- — Контейнери зі скла класу I. Виготовлені з нейтрального скла і мають високу гідролітичну стійкість внаслідок складу самого скла.
- — Контейнери зі скла класу II. Виготовлені звичайно із силікатного скла і мають високу гідролітичну стійкість внаслідок відповідної обробки поверхні.
- — Контейнери зі скла класу III. Виготовлені звичайно із силікатного скла і мають помірну гідролітичну стійкість.



СКЛЯНІ КОНТЕЙНЕРИ (3.2.1)

- Контейнери зі скла класу I придатні для всіх лікарських засобів, призначених як для парентерального, так і для непарентерального застосування.
- Контейнери зі скла класу II придатні для кислих і нейтральних водних лікарських засобів, призначених як для парентерального, так і для непарентерального застосування.
- Контейнери зі скла класу III в основному придатні для неводних лікарських засобів для парентерального застосування, для порошків для парентерального застосування (окрім ліофілізованих лікарських засобів), а також для лікарських засобів для непарентерального застосування.



СКЛЯНІ КОНТЕЙНЕРИ (3.2.1)

- Скляні контейнери для лікарських засобів не можуть бути використані повторно, за винятком контейнерів зі скла класу І.
- Контейнери для крові людини та компонентів крові також *не можна використовувати повторно*.
- Контейнер вибирають таким чином, щоб скло не виділяло речовини у кількостях, що можуть вплинути на стабільність препарату або становити ризик токсичності.
- При обґрунтуванні детальні дані щодо складу скла можуть бути необхідними для оцінки його потенційної небезпеки.
- Лікарські засоби для парентерального застосування звичайно випускають у контейнерах із безбарвного скла, однак для субстанцій, чутливих до світла, можна використовувати забарвлене скло.
- Для інших лікарських засобів можна використовувати як безбарвне, так і забарвлене скло.



СКЛЯНІ КОНТЕЙНЕРИ (3.2.1)

- Рекомендується, щоб скляні контейнери для рідких лікарських засобів і порошків для парентерального застосування дозволяли візуально контролювати вміст.
- Внутрішня поверхня скляних контейнерів може бути спеціально оброблена для поліпшення гідролітичної стійкості, надання вологозахисних властивостей і т.п.
- Зовнішня поверхня також може бути оброблена, наприклад, для зниження тертя і підвищення стійкості до стирання.
- Обробка зовнішньої поверхні не має призводити до забруднення внутрішньої поверхні контейнера.



ПЛАСТМАСОВІ КОНТЕЙНЕРИ

(3.2.3)

- Пластмасові контейнери для забору, зберігання, переробки і введення крові та її компонентів виробляють з одного або кількох полімерів, якщо необхідно, з використанням добавок.
- Склад матеріалу і умови виробництва контейнерів реєструються уповноваженими органами згідно з відповідним національним законодавством і міжнародними угодами.
- Матеріали, відмінні від описаних у Фармакопеї, можуть бути використані за умови, що їх склад затверджений уповноваженим органом і що вироблені з них контейнери відповідають вимогам, встановленим для стерильних пластмасових контейнерів для крові людини та компонентів крові.
- За звичайних умов використання матеріали не мають виділяти мономерів або інші речовини у кількості, що могла б бути шкідливою або викликати аномальні зміни крові.
- Контейнери можуть містити розчини антикоагулянтів, залежно від їх передбачуваного використання, і постачаються стерильними.



ПЛАСТМАСОВІ КОНТЕЙНЕРИ

(3.2.3)

- Кожний контейнер забезпечується пристроями, відповідними для передбачуваного застосування.
- Контейнер може бути виконаний у формі єдиного пристрою, або контейнер для забору крові може приєднуватися за допомогою однієї або декількох трубок до одного або декількох вторинних контейнерів, що забезпечує можливість розділення компонентів крові в замкнутій системі.
- Вихідні отвори повинні мати форму і розміри, що забезпечують можливість відповідного з'єднання контейнера з пристроєм, який подає кров.
- Захисні покриття на голках для взяття крові та на додаткових елементах мають забезпечувати збереження стерильності.
- Вони мають легко зніматися і мати контроль першого розкриття.



ПЛАСТМАСОВІ КОНТЕЙНЕРИ

(3.2.3)

- Місткість контейнерів пов'язана з номінальним об'ємом, встановленим національними органами, та з відповідним об'ємом розчину антикоагулянту.
- *Номінальний об'єм — об'єм крові, яку належить зібрати в контейнер.*
- Контейнери повинні мати таку форму, щоб після їх наповнення забезпечувалася можливість центрифугування.
- Заповнений контейнер має містити не більше 5 мл повітря.



ПЛАСТМАСОВІ КОНТЕЙНЕРИ

(3.2.3)

- Контейнери мають бути забезпечені відповідним пристроєм для підвішування або фіксації, який не перешкоджає забору, зберіганню, переробці або введенню крові.
- Контейнери мають бути упаковані в герметичні захисні оболонки.
- Контейнер має бути достатньо прозорим для візуального дослідження вмісту до і після взяття крові та достатньо еластичним для того, щоб забезпечити мінімальний опір у процесі наповнення і звільнення від вмісту за нормальних умов застосування.
- Контейнери закривають так, щоб запобігти забруднення.
- Якщо дві або більше одиниць плазми об'єднують перед заморожуванням, операції виконуються за допомогою стерильного з'єднувального пристрою або в асептичних умовах із використанням контейнерів, що раніше не використовувались.



ВИРОБНИЦТВО: *КОНТРОЛЬ* *ЯКОСТІ*

- Метою всіх етапів виробництва є одержання плазми передбачуваної якості та максимально можливе збереження лабільних білків.
- Визначення вмісту загального білка та фактора VIII для кожної одиниці плазми **не передбачається**.
- (надано як рекомендації належної виробничої практики).
- Випробування на **фактор VIII** є значущим для плазми, призначеної для приготування концентратів лабільних білків.
- Збереження активності **фактора VIII** у донації залежить від процедури забору та подальшої обробки крові та плазми.
- За належної практики звичайно може бути досягнута активність **0.7 МО/мл**, але одиниці плазми з нижчою активністю також можуть бути придатними для використання у виробництві концентратів фактора згортання.



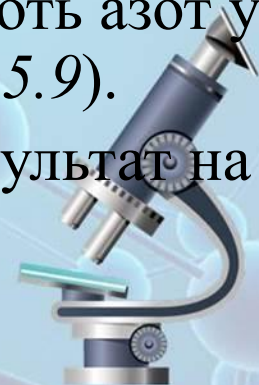
ВИРОБНИЦТВО: *КОНТРОЛЬ* *ЯКОСТІ*

- **Вміст загального білка** в одиниці плазми залежить від вмісту білка у сироватці донора та від ступеня розведення, що є невід'ємною складовою процедури донації.
- Якщо плазму одержують від належного донора та використовують встановлену пропорцію розчину антикоагулянта, вміст загального білка має бути на рівні **50 г/л**.
- Якщо об'єм крові або плазми, що збирають у розчин антикоагулянта, менше передбаченого, одержана плазма не обов'язково не придатна для фракціонування.
- Метою належної виробничої практики має бути **досягнення встановленої межі для всіх нормальних донацій**.



КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ: Загальний білок.

- Випробування проводять, використовуючи пул із не менше 10 одиниць плазми.
- Відповідний об'єм лікарського засобу розводять розчином 9 г/л *натрію хлориду Р* до одержання розчину із концентрацією білка близько 15 мг в 2 мл.
- 2.0 мл одержаного розчину поміщають у круглодонну центрифужну пробірку, додають 2 мл розчину 75 г/л *натрію молібдату Р* і 2 мл суміші *сірчана кислота, вільна від азоту, Р* - вода Р (1:30), струшують і центрифугують протягом 5 хв.
- Надосадову рідину декантують, пробірку перевертають на фільтрувальний папір для видалення рідини. Визначають азот у залишку методом мінералізації сірчаною кислотою (2.5.9).
- Вміст білка обчислюють, помноживши одержаний результат на 6.25.
- Вміст загального білка має бути не менше 50 г/л.



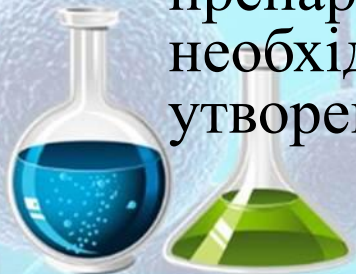
Фактор згортання крові людини VIII

- Випробування проводять, використовуючи пул із не менше 10 одиниць плазми.
- Розморожують зразки, якщо необхідно, за температури 37 °С.
- Кількісне визначення фактора згортання крові людини VIII (2.7.4) проводять, використовуючи стандартну плазму, калібровану за міжнародним стандартом фактора згортання крові VIII у плазмі.
- Активність має бути не менше **0.7 МО/мл**.



Фактор згортання крові людини VIII

- Кількісне визначення фактора згортання крові VIII проводять за його біологічною активністю як кофактора активації фактора X, який активується фактором IX (фактором IXa) у присутності йонів кальцію та фосфоліпідів.
- Активність фактора VIII може бути виміряна в препаратах плазми та терапевтичних концентратах (похідні плазми та рекомбінант).
- Активність фактора VIII оцінюють шляхом порівняння кількості, необхідної для досягнення певної швидкості утворення фактора Xa у випробовуваній суміші, що містить речовини, які беруть участь у активації фактора X, з кількістю міжнародного стандарту або стандартного препарату, каліброваного в Міжнародних одиницях (МО), необхідною для досягнення такої самої швидкості утворення фактора Xa.



Фактор згортання крові людини VIII

- Активність фактору VIII у препаратах плазми визначають відносно міжнародного стандарту фактору згортання крові VIII у плазмі, вираженого в МО.
- *БСП плазми факторів згортання крові V, VIII, XI та XIII* придатні для застосування як стандартні препарати.
- Активність фактору VIII в терапевтичних концентратах визначається відносно міжнародного стандарту концентрату фактору згортання крові VIII.
- *БСП концентрату фактору згортання крові людини VIII* придатний для застосування як стандартний препарат.



Фактор згортання крові людини VIII

- Хромогенний метод кількісного визначення включає два послідовні етапи:
- **Етап 1**
 - фактор VIII (активований)
 - фактор X----- фактор Xa
 - фактор IXa, фосфолипид, Ca^{2+} +
- **Етап 2**
 - фактор Xa
 - хромогенний субстрат-----пептид + хромофор
- 1 етап – фактор VIII-залежна активація фактора X у реактиві фактора згортання, що складається з очищених компонентів (фактор X, фактор IXa, тромбін (активатор фактора VIII), фосфоліпіди, іони кальцію)
- 2 етап – подальше ферментативне розщеплення хромогенного субстрату фактором Xa з утворенням хромофора, який кількісно визначається за допомогою спектрофотометрії.
- У відповідних умовах випробування існує лінійна залежність між швидкістю утворення фактора Xa та концентрацією фактора VIII.



Фактор згортання крові людини

VIII

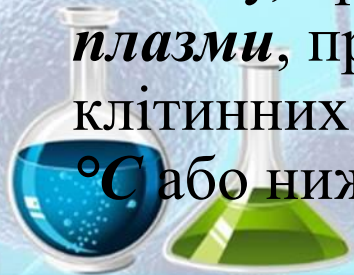
- На обох етапах використовуються реактиви, які можуть бути отримані з різних комерційних джерел. Хоча до складу реактивів можуть вноситися деякі зміни, їх основні властивості мають відповідати наведеним нижче специфікаціям. Відхилення від цього опису можуть бути допустимі за умови, якщо продемонстровано відсутність істотних відмінностей у результатах з використанням міжнародного стандарту фактора згортання крові людини VIII як стандартного препарату.
- Важливо показати придатність використовуваного набору шляхом валідації, зокрема за допомогою визначення часу, необхідного для досягнення 50 % від максимального утворення фактора Ха.
- Активність випробовуваного лікарського засобу розраховують використовуючи звичайні методи статистичного аналізу (наприклад, 5.3).



ВИРОБНИЦТВО:

ІНДИВІДУАЛЬНІ ОДИНИЦІ ПЛАЗМИ ЗБЕРІГАННЯ ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ

- Плазму, призначену для вилучення *лабільних білків плазми* при одержанні методом *плазмофезу* або *із цільної крові* (після відокремлення від елементів клітин крові) заморожують протягом **24 год** після забору шляхом швидкого заморожування у валідованих умовах, що забезпечують температуру **–25 °C** або нижче всередині кожної одиниці плазми протягом **12 год** у приладі для заморожування.
- Плазму, призначену виключно для вилучення *нелабільних білків плазми* при одержанні методом *плазмофезу* заморожують методом швидкого охолодження у камері при температурі **–20 °C** або нижче щонайпізніше через **24 год** після забору.
- Плазму, призначену виключно для вилучення *нелабільних білків плазми*, при одержанні *із цільної крові* відокремлюють від клітинних елементів і заморожують у камері при температурі **–20 °C** або нижче щонайпізніше через **72 год** після забору.



ІНДИВІДУАЛЬНІ ОДИНИЦІ ПЛАЗМИ ЗБЕРІГАННЯ ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ

- Заморожену плазму зберігають і транспортують в умовах, що забезпечують температуру **$-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ або нижче**;
- під час зберігання та транспортування випадково температура зберігання може піднятися вище $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ один або більше разів, але плазма все таки вважається придатною для застосування, якщо виконуються всі нижче зазначені вимоги:
 - — загальний термін, протягом якого температура **перевищувала $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$** , становив **не більше 72 год**;
 - — температура **не перевищувала $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ більше одного разу**;
 - — температура **жодного разу не перевищувала $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$** .



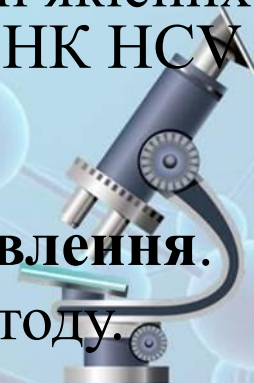
ВИРОБНИЦТВО: **ПУЛИ ПЛАЗМИ**

- При виробництві лікарських засобів на основі плазми перший гомогенний пул плазми (наприклад, після вилучення кріопреципітату) має перевірятися на **HBsAg** та на **антитіла проти HIV** із використанням методів із підхожою чутливістю та специфічністю;
- пул має давати негативні результати у цих випробуваннях.
- Пул плазми має витримувати випробування на РНК **вірусу гепатиту С** із використанням валідованого методу ампліфікації нуклеїнових кислот (2.6.21 Розділ: *Керівництво щодо валідації методу ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК) у визначенні РНК вірусу гепатиту С (HCV) у пулах плазми*)



ВИРОБНИЦТВО: **ПУЛИ ПЛАЗМИ**

- Більшість аналітичних методик, заснованих на ампліфікації нуклеїнових кислот, є **якісними випробуваннями на наявність нуклеїнових кислот**.
- Існує також декілька комерційно доступних тестів для кількісного визначення.
- Для визначення забруднення пулів плазми РНК HCV досить використовувати якісні тести, віднесені до категорії тестів, що визначають граничні значення вмісту домішок, як зазначено в технічному керівництві з розробки монографій (журнал «*Pharmeuropa*», грудень 1999 р., розділ III «Валідація аналітичних методик»).
- У керівництві статті 2.6.21 описані лише методи валідації якісних аналітичних методик оцінки забруднення пулів плазми РНК HCV на основі ампліфікації нуклеїнових кислот.
- Найбільш важливими характеристиками для валідації аналітичного методу є його **специфічність та межа виявлення**.
- Крім того, має бути оцінена **робасність** аналітичного методу.



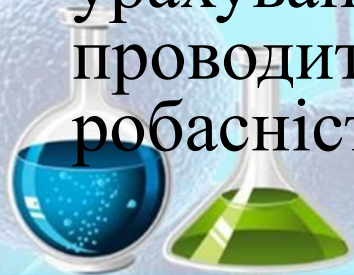
ВИРОБНИЦТВО: *ПУЛИ ПЛАЗМИ*

- Для таких біологічних випробувань, як МАНК, є ймовірність виникнення **специфічних проблем**, які можуть вплинути як на **валідацію**, так і на **інтерпретацію результатів**.
- Методики випробувань мають бути чітко описані у формі СОП.
- У них мають бути зазначені:
 - — спосіб відбору проб (тип контейнерів і т. д.);
 - — приготування міні-пулів (де застосовне);
 - — умови зберігання перед аналізом;
 - — точний опис умов випробування, включаючи застережні заходи, для запобігання перехресному забрудненню та розпаду вірусної РНК, використовуваних реактивів і стандартних препаратів;
 - — точний опис використовуваного приладу;
 - — детальні формули розрахунків, включаючи статистичну обробку.



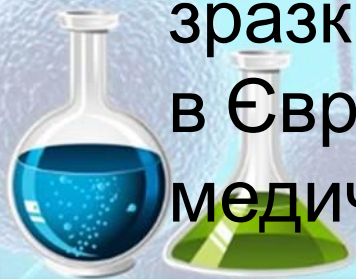
ВИРОБНИЦТВО: **ПУЛИ ПЛАЗМИ**

- Як підходяща перевірка відповідності системи та надійності аналітичної процедури, коли б вона не використовувалася, може бути рекомендоване включення підходящого контролю процесу (наприклад, відповідне розведення *БСП вірусу гепатиту С* або зразок плазми з доданим у неї зразком HCV, каліброваним за Міжнародним стандартом HCV WHO3).
- Якщо використовують комерційні набори для проведення частини або всієї аналітичної процедури, документовані виробником набору пункти валідації можуть замінити відповідну валідацію користувача.
- Однак випробування з продуктивності набору з урахуванням призначеного застосування мають проводитися користувачем (наприклад, визначення меж, робасність, перехресна контамінація).



ВИРОБНИЦТВО: *ПУЛИ ПЛАЗМИ*

- **Специфічність** характеризує здатність тесту однозначно визначити нуклеїнову кислоту в присутності інших речовин, які можуть міститися в зразку.
- Для валідації специфічності аналітичного методу має бути проведене випробування не менше 100 зразків пулів плазми крові, негативних за маркером РНК HCV. Підхожі зразки негативних пулів можуть бути отримані в Європейському директораті з якості медичних препаратів (EDQM).



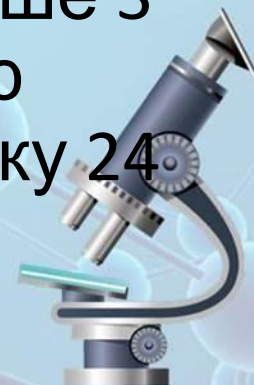
ВИРОБНИЦТВО: *ПУЛИ ПЛАЗМИ*

- **За межу виявлення** даної аналітичної процедури беруть найменшу кількість нуклеїнової кислоти у зразку, яка може бути виявлена, але не обов'язково визначена як точне значення.
- Аналітичний метод ампліфікації нуклеїнових кислот, використовуваний для виявлення РНК HCV у пулах плазми, звичайно дає якісні результати. Кількість можливих результатів тесту зводиться до двох – або позитивний, або негативний. Хоча рекомендується визначення межі виявлення, на практиці для аналітичного методу ампліфікації нуклеїнових кислот має бути визначене позитивне граничне значення. Позитивним граничним значенням (відповідно до визначення в статті 2.6.21) є мінімальна кількість послідовностей-мішеней в об'ємі зразка, які можуть бути визначені в 95 % випробувань.



ВИРОБНИЦТВО: *ПУЛИ ПЛАЗМИ*

- Для визначення позитивного граничного значення ряд розведень робочого реактиву або *БСП вірусу гепатиту С*, каліброваного за міжнародним стандартом HCV WHO3, має бути випробуваний в різні дні для перевірки відхилень у результатах аналізу.
- Для проведення статистичного аналізу результатів має бути протестовано не менше 3 незалежних серій розведень із достатньою кількістю повторів для отримання у підсумку 24 результатів випробування для кожного розведення.



ВИРОБНИЦТВО: *ПУЛИ ПЛАЗМИ*

- **Робасність** аналітичного методу – це міра його здатності не змінюватися під впливом невеликих, але визначених варіацій параметрів методу, та показник його вірогідності при звичайному використанні.
- Для демонстрації робасності мають бути випробувані та визнані позитивними не менше 20 зразків пулів плазми крові, негативних за маркером РНК HCV, відібраних випадковим чином із додаванням до них РНК HCV до кінцевої концентрації, що втричі перевищує заздалегідь визначене 95 % граничне значення.
- Запобігання перехресному забрудненню має бути продемонстроване шляхом точного виявлення панелі (не менше 20 зразків), поперемінно заповненої зразками негативних пулів плазми і негативних пулів плазми з доданими високими концентраціями HCV (не менше 100-кратного 95 % граничного значення або не менше 104 МО/мл).



ВИРОБНИЦТВО: *ПУЛИ* *ПЛАЗМИ*

- Випробування включає позитивний контроль, що містить 100 МО РНК вірусу гепатиту С на мілілітр, і для випробуванні на інгібітори - внутрішній контроль, що готують додаванням підхожого маркера до зразка пулу плазми.
- Результати аналізу не вважаються придатними, якщо позитивний контроль не дає реакції або результати, одержані із використанням внутрішнього контролю, показують наявність інгібіторів.
- Пул витримує випробування, якщо він виявляється не чутливим до РНК вірусу гепатиту С.
- *БСП РНК вірусу гепатиту С для випробування МАНК є підхожим для використання як позитивний контроль.*



ВЛАСТИВОСТІ

- Перед заморожуванням рідина від прозорої до злегка каламутної, без видимих ознак гемолізу; від світложовтого до зеленого кольору.

МАРКУВАННЯ

- Має забезпечувати простежуваність кожної індивідуальної одиниці плазми до конкретного донора.



Дякую за увагу!



Номенклатура лікарських засобів згідно АТС- класифікації (за даними Компендиум Лекарственные препараты 2016), для контролю якості яких застосовують біологічні методи аналізу

- **A СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ И МЕТАБОЛИЗМ**
- **A09 СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ ПИЩЕВАРЕНИЯ, ВКЛЮЧАЯ ФЕРМЕНТЫ**
- **A09A СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ ФЕРМЕНТЫ**
- **A09A A Препараты ферментов**
- **A09A A02 Полиферментные препараты (липаза, протеаза и др.)**
- **A09A A10** Прочие**
- **A09A C Комплексные препараты, содержащие кислоты и пищеварительные ферменты**
- **A10 АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**
- **A10A ИНСУЛИН И ЕГО АНАЛОГИ**
- **A10A B Инсулины и аналоги для инъекций, быстрого действия**
- **A10A C Инсулины и аналоги для инъекций, средней продолжительности действия**
- **A10A D Комбинации инсулинов для инъекций среднего и длительного действия с инсулинами быстрого действия**
- **A10A E Инсулины и аналоги для инъекций, длительного действия**



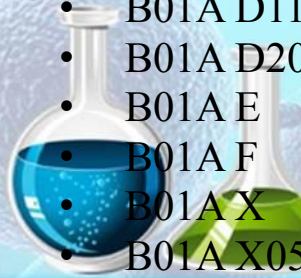


• В СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ И ГЕМОПОЭЗ

• B01 АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

• B01A АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- B01A A Антагонисты витамина К
- B01A A02 Фениндион
- B01A A03 Варфарин
- B01A A07 Аценокумарол
- B01A B Группа гепарина
- B01A B01 Гепарин
- B01A B04 Дальтепарин
- B01A B05 Эноксапарин
- B01A B06 Надропарин
- B01A B11 Сулодексид
- B01A B12 Бемипарин
- B01A B15** Гепариноиды
- B01A C Антиагреганты
- B01A D Ферменты
- B01A D01 Стрептокиназа
- B01A D02 Альтеплаза
- B01A D04 Урокиназа
- B01A D05 Фибринолизин
- B01A D11 Тенектеплаза
- B01A D20** Комбинации
- B01A E Прямые ингибиторы тромбина
- B01A F Прямые ингибиторы фактора Ха
- B01A X Прочие антитромботические средства
- B01A X05 Фондапаринукс

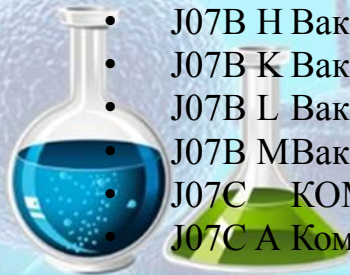


- B02 АНТИГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА
- B02A ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА
- B02A A Аминокислоты
- B02A B Ингибиторы протеиназ
- B02B ВИТАМИН К И ДРУГИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА
- B02B A Витамин К
- B02B C Гемостатические средства для местного применения
- B02B C30 Фибриноген человеческий
- B02B C50** Прочие средства
- B02B D Факторы свертывания крови
- B02B D01 Комбинация факторов свертывания IX, II, VII и X
- B02B D02 Фактор свертывания VIII
- B02B D03 Средства, обладающие конкурентными свойствами по отношению к ингибитору фактора свертывания VIII
- B02B D04 Фактор свертывания IX
- B02B D06 Фактор Фон Виллебранда в комбинации с фактором свертывания VIII
- B02B D09 Нонаког альфа
- B02B X Прочие гемостатические средства для системного применения
- B05 КРОВЕЗАМЕНИТЕЛИ И ПЕРФУЗИОННЫЕ РАСТВОРЫ
- B05A КРОВЬ И РОДСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
- B05A A Кровезаменители и белковые фракции плазмы крови

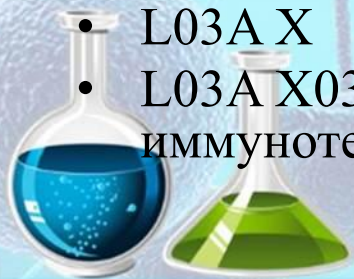


Ж ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

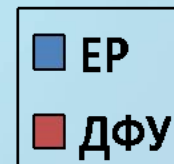
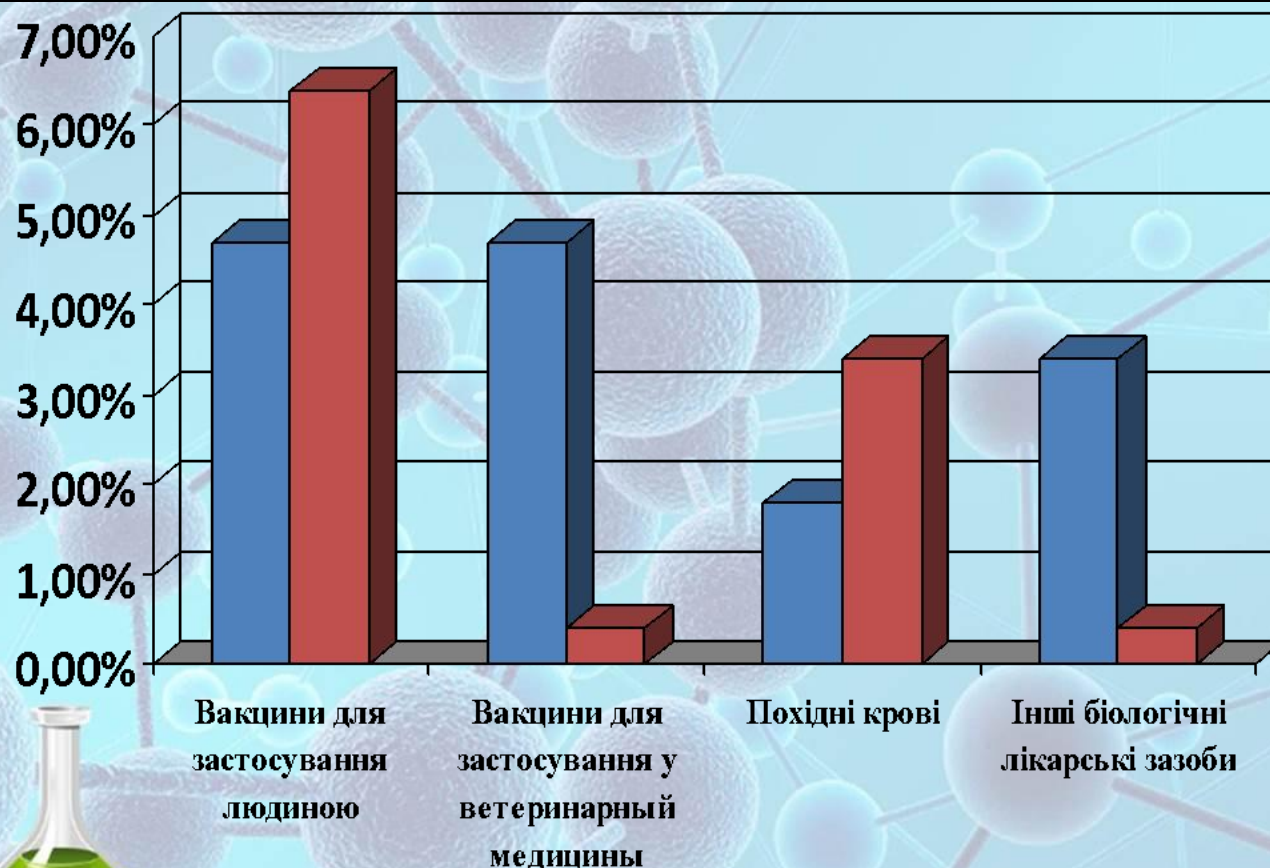
- J01 АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
- J02 ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
- J04 СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА МИКОБАКТЕРИИ
- J06 ЛЕЧЕБНЫЕ СЫВОРОТКИ И ИММУНОГЛОБУЛИНЫ
- J06B ИММУНОГЛОБУЛИНЫ
- J06B A Иммуноглобулины здорового человека
- J06B B Специфические иммуноглобулины
- J07 ВАКЦИНЫ
- J07A БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ
- J07A F Противодифтерийные вакцины
- J07A G Вакцины против *Neisseria meningitidis*
- J07A H Менингококковые вакцины
- J07A J Противокклюшные вакцины
- J07A L Пневмококковые вакцины
- J07A M Противостолбнячные вакцины
- J07A P Брюшнотифозные вакцины
- J07A X Прочие бактериальные вакцины
- J07B ВИРУСНЫЕ ВАКЦИНЫ
- J07B B Вакцины против гриппа
- J07B C Вакцины против вирусных гепатитов
- J07B D Противокоревые вакцины
- J07B F Вакцины против полиомиелита
- J07B G Антирабические вакцины
- J07B H Вакцины против ротавирусных инфекций
- J07B K Вакцины против *Varicella zoster*
- J07B L Вакцины против желтой лихорадки
- J07B M Вакцины против папилломавирусов
- J07C КОМБИНИРОВАННЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ВИРУСНЫЕ ВАКЦИНЫ
- J07C A Комбинированные бактериальные и вирусные вакцины



- **L АНТИНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА**
- L03 ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ
- L03A ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ
- L03A A Колонiestимулирующие факторы
- L03A A02 Филграстим (человеческий гранулоцитарный колонiestимулирующий фактор (G-CSF)).
- L03A A10 Ленограстим
- L03A A13 Пегфилграстим
- L03A B Интерфероны
- L03A B01 Природный интерферон альфа
- L03A B04 Интерферон альфа-2a
- L03A B05 Интерферон альфа-2b
- L03A B07 Интерферон бета-1a
- L03A B08 Интерферон бета-1b
- L03A B10 Пегинтерферон альфа-2b
- L03A B11 Пегинтерферон альфа-2a
- L03A X Прочие иммуностимуляторы
- L03A X03 Вакцина BCG (ОНКО БЦЖ препарат для иммунотерапии больных раком мочевого пузыря (ONCO BCG®))



Кількість монографій на біологічні лікарські засоби в загальному обсязі фармакопейних статей становить близько 15% у ЕР та близько 11% у ДФУ

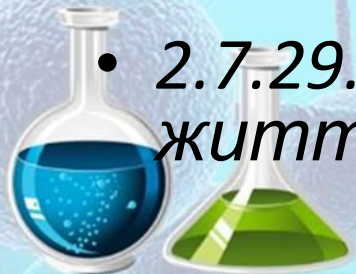


Контроль якості лікарських засобів, що містять компоненти крові

- Фактори згортання крові людини та білки крові людини (12 статей)
- Інші компоненти крові людини (9 статей).

Контроль якості клітинних продуктів

- *2.6.27. Мікробіологічний контроль клітинних продуктів*
- *2.7.29. Підрахунок ядерних клітин та їх життєздатність*



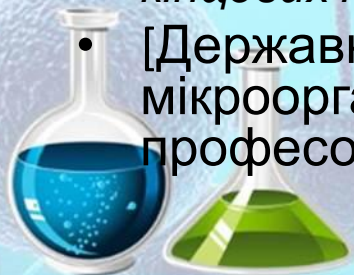
Контроль якості вакцин для застосування людиною

- Випробовування вакцин на нейровірулентність, сторонні агенти та інш. (2.6.2, 2.6.7, 2.6.16, 2.6.18, 2.6.19)
- Кількісне визначення вакцин (2.7.6, 2.7.7, 2.7.8, 2.7.15, 2.7.16, 2.7.20, 2.7.27, 2.7.35)



Контроль якості засобів для ветеринарної медицини

- Згідно законодавства ЄС контроль якості цих засобів проводять відповідно до вимог ЕР
- Згідно законодавства України – відповідно ДСТУ, ТУ, фармакопейної статті
- Загальна кількість монографій на вакцини для застосування у ветеринарній медицині в **ЕР 9.0 (80)** та **ДФУ 2.0 (0)**
- Загальна кількість монографій на імуносироватки для застосування у ветеринарній медицині в **ЕР 9.0 (1)** та **ДФУ 2.0 (4)**
- Методи випробування в **ЕР 9.0 (2)** та **ДФУ 2.0 (2)::**
- **2.6.24** Пташині живі вакцини: випробування на сторонні агенти в посівних серіях
- **2.6.25** Пташині живі вакцини: випробування на сторонні агенти в партії кінцевих продуктів
- [Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів (директор Головка Анатолій Миколайович, д.вет.н, професор, академік НААН України)]



В основу біологічних випробувань покладено принцип порівняння зі стандартним препаратом: тобто визначається кількість випробовуваної речовини, що має такий самий біологічний ефект, як і задана кількість стандартного препарату

Істотною умовою проведення таких біологічних випробувань є одночасне їх виконання в однакових умовах для стандартного препарату та випробовуваної речовини



- Деякі випробовування та тести (наприклад, визначення титру вірусу) не передбачають вираження активності випробовуваного зразка через активність стандарту.
- *В таких випробуваннях визначають середню (50 %) ефективну дозу, тобто дозу, позитивні відгуки (ефекти) від дії якої становлять 50 % одиниць (ЕД50).*
- *При цьому не потрібно співвідносити цю дозу зі стандартним препаратом. Стандартний препарат може бути в цьому разі використаний факультативно з метою валідації випробовування.*



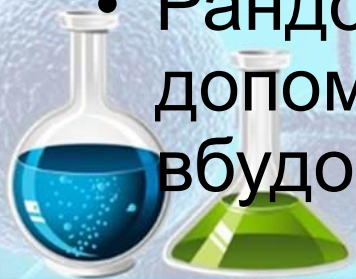
Особливості проведення біологічних випробувань

- Будь-яка оцінка активності, що ґрунтується на результатах біологічного випробовування, містить випадкову похибку, обумовлену **неусувною варіабельністю результатів** біологічних тестів.
- *Доцільно, якщо можливо, проводити обчислення цієї похибки за результатами кожного випробовування або тесту, навіть у разі використання стандартного перевіреного методу.*
- *Перед тим, як зупинитися на тому чи іншому методі, слід кожного разу провести попереднє (пілотне) випробування, що включає достатню кількість дослідів (експериментів), та переконатися в можливості застосування даного методу.*



Рандомізація та незалежність окремих обробок при проведенні біологічних випробувань

- Призначення різних обробок різним експериментальним одиницям (тваринам, пробіркам тощо) має бути зроблено відповідно до суворо випадкового процесу.
- Будь-який інший вибір умов експерименту, що завчасно не передбачені в плані експерименту, також має бути здійснено випадковим способом.
- Рандомізація може бути здійснена за допомогою комп'ютерів з використанням вбудованого генератора випадкових чисел.



Біологічні випробовування, включені до ДФУ, засновані на "принципі розчинення"

- передбачається, що невідомий лікарський засіб, який випробовується, містить те саме активне начало, що і стандартний препарат, але відрізняється від останнього співвідношенням активного та неактивного компонентів



- У цьому разі випробовуваний зразок можна теоретично одержати зі стандартного препарату шляхом його розчинення (розведення) неактивними компонентами.
- Для того, щоб перевірити, чи задовольняє конкретне випробовування принципу розчинення, слід порівняти залежності доза-ефект для стандартного препарату та невідомого випробовуваного лікарського засобу.
- Наявність істотної відмінності цих залежностей дозволяє припустити, що один із препаратів додатково до активного інгредієнта містить якісь компоненти, які не є інертними та впливають на відгуки (результати дії препаратів), що вимірюються.



Статистична обробка результатів біологічних випробувань

- Для обробки результатів випробувань використовують звичайні методи статистичного аналізу (наприклад, що наведені в статті 5.3 ДФУ 2.0)

- ***5.3. СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ТА КІЛЬКІСНИХ ВИЗНАЧЕНЬ***



Нові підходи Фармакопеї до біологічних випробувань

- У випадках, де це застосовне, повна або часткова заміна методів *in vivo* на методи *in vitro*, що відповідає положенню Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях.



- **значне скорочення кількості тварин, що використовується в випробуваннях**
(Коли аналітик має достатній досвід роботи з методом, можливе застосування спрощеної моделі, такої як одиничне розведення випробовуваного лікарського засобу та стандартного препарату. Така модель дозволяє аналітику встановити, чи є активність випробовуваного лікарського засобу значно вище мінімально необхідної, але не дає інформації з лінійності, паралельності та криву доза-відповідь)
- **часткова заміна при рутинному контролі**
- **повна заміна деяких тестів у цілому**



Нові статті ДФУ 2.1 з біологічних методів аналізу

- 2.7.23 Підрахунок гемопоетичних клітин CD34/CD45+

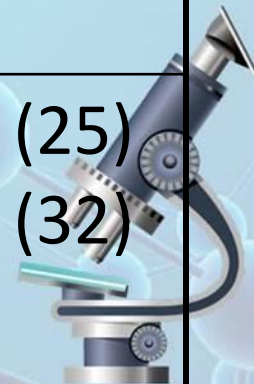
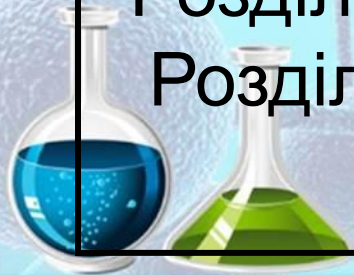
Нові статті ДФУ 2.2 (проект) з біологічних методів аналізу

- 2.7.34 Кількісне визначення інгібітора C1-естерази людини
- 2.7.35 Кількісне визначення компонентів вакцини за допомогою імунонефелометрії



Загальна кількість статей з біологічних методів аналізу

ДФУ першого видання	ДФУ другого видання	ЕР дев'ятого видання
Всього: 21	Всього: 57 54 (ДФУ 2.0) + 1 (ДФУ 2.1) + 2 (ДФУ 2.2)	Всього: 57
Розділ 2.6 (12) Розділ 2.7 (9)	Розділ 2.6 (25) Розділ 2.7 (32)	Розділ 2.6 (25) Розділ 2.7 (32)



БІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ ДФУ ТА

ЕР

ДФУ 2.0 та 2.1

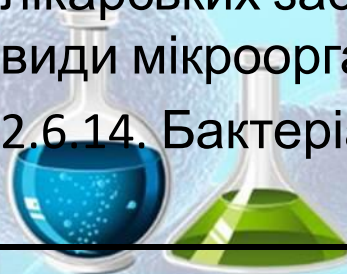
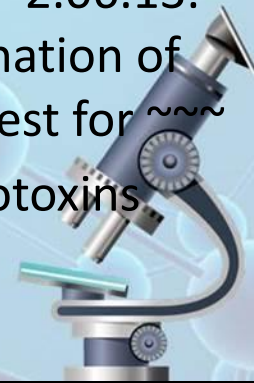
ЕР 9.0

2.6. БІОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

- 2.6.1. Стерильність
- 2.6.2. Мікобактерії
- 2.6.7. Мікоплазми
- 2.6.8. Пірогени
- 2.6.9. Аномальна токсичність
- 2.6.10. Гістамін
- 2.6.11. Депресорні речовини
- 2.6.12. Мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів:
- визначення числа мікроорганізмів 2.6.13.
- Мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів: випробування на окремі види мікроорганізмів
- 2.6.14. Бактеріальні ендотоксини

2.06. Biological tests

- 2.06.01. Sterility
- 2.06.02. Mycobacteria
- 2.06.07. Mycoplasmas
- 2.06.08. Pyrogens
- 2.06.09. Abnormal toxicity
- 2.06.10. Histamine
- 2.06.11. Depressor substances
- 2.06.12. Microbiological examination of non-sterile products- microbial~~~
- 2.06.13. Microbiological examination of non-sterile products- test for ~~~
- 2.06.14. Bacterial endotoxins



2.6.15. Активатор прекалікреїну 2.6.16. Випробування на сторонні агенти вірусних вакцинах для застосування людиною

2.6.17. Випробування імуноглобуліну на антикомплементарну активність 2.6.18. Випробування живих вірусних вакцин на нейровірулентність

2.6.19. Випробування на нейровірулентність вакцини для профілактики поліомієліту (оральної)

2.6.20. Анти-А- та анти-В-гемаглютиніни

2.6.21. Методи ампліфікації нуклеїнових кислот

2.6.22. Активовані фактори згортання крові



2.06.15. Prekallikrein activator

2.06.16. Tests for extraneous agents in viral vaccines for human use

2.06.17. Test for anticomplementary activity of immunoglobulin

2.06.18. Test for neurovirulence of live virus vaccines

2.06.19. Test for neurovirulence of poliomyelitis vaccine oral

2.06.20. Anti-A and anti-B haemagglutinins

2.06.21. Nucleic acid amplification techniques

2.06.22. Activated coagulation factors



2.6.24. Пташині живі вакцини: випробування на сторонні агенти в посівних серіях

2.6.25. Пташині живі вакцини: випробування на сторонні агенти в партії кінцевих продуктів

2.6.26. Тест на анти-D-антитіла в імуноглобуліні людини

2.6.27. Мікробіологічний контроль клітинних продуктів

2.6.30. Випробування на активацію моноцитів

2.6.31. Випробування мікробіологічної чистоти рослинних лікарських засобів для орального застосування та екстрактів, що використовують при їх виготовленні

2.6.33. Залишковий токсин кашлюку та незворотність анатоксину кашлюку



2.06.24. Avian viral vaccines- tests for extraneous agents in seed lots

2.06.25. Avian live virus vaccines- tests for extraneous agents in batc~~~

2.06.26. Test for anti-D antibodies in human immunoglobulin

2.06.27. Microbiological control of cellular products

2.06.30. Monocyte-activation test

2.06.31. Microbiological examination of herbal medicinal products for o~~~

2.06.33. Residual pertussis toxin and irreversibility of pertussis toxo~~~



2.7. БІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ

2.7.1. Імунохімічні методи

2.7.2. Кількісне визначення антибіотиків
мікробіологічним методом

2.7.4. Кількісне визначення фактора
згортання крові людини VIII

2.7.5. Кількісне визначення гепарину

2.7.6. Кількісне визначення вакцини для
профілактики дифтерії (адсорбованої)

2.7.7. Кількісне визначення вакцини для
профілактики кашлюку (цільноклітинної)

2.7.8. Кількісне визначення вакцини для
профілактики правця (адсорбованої)

2.7.9. Випробування імуноглобуліну на
Fc-функцію

2.7.10. Кількісне визначення фактора
згортання крові людини VII

2.7.11. Кількісне визначення фактора
згортання крові людини IX

2.07. Biological assays

2.07.01. Immunochemical methods

2.07.02. Microbiological assay of
antibiotics

2.07.04. Assay of human coagulation
factor VIII

2.07.05. Assay of heparin

2.07.06. Assay of diphtheria vaccine
adsorbed

2.07.07. Assay of pertussis vaccine
whole cell

2.07.08. Assay of tetanus vaccine
adsorbed

2.07.09. Test for Fc function of
immunoglobulin

2.07.10. Assay of human coagulation
factor VII

2.07.11. Assay of human coagulation
factor IX



2.7.12. Кількісне визначення гепарину в факторах згортання крові
2.7.13. Кількісне визначення анти-D-імуноглобуліну людини
2.7.14. Кількісне визначення вакцини для профілактики гепатиту А
2.7.15. Кількісне визначення вакцини для профілактики гепатиту В (рДНК)
2.7.16. Кількісне визначення вакцини для профілактики кашлюку (ацелюлярної)
2.7.17. Кількісне визначення антитромбіну III людини
2.7.18. Кількісне визначення фактора згортання крові людини II
2.7.19. Кількісне визначення фактора згортання крові людини X
2.7.20. Кількісне визначення in vivo вакцини для профілактики поліомієліту (інактивованої)
2.7.21. Кількісне визначення фактора фон Віллебранда людини

2.07.12. Assay of heparin in coagulation factors
2.07.13. Assay of human anti-D immunoglobulin
2.07.14. Assay of hepatitis A vaccine
2.07.15. Assay of hepatitis B vaccine rDNA
2.07.16. Assay of pertussis vaccine acellular
2.07.17. Assay of human antithrombin III
2.07.18. Assay of human coagulation factor II
2.07.19. Assay of human coagulation factor X
2.07.20. In vivo assay of poliomyelitis vaccine inactivated
2.07.21. Assay of human von Willebrand factor



2.7.22. Кількісне визначення фактора згортання крові людини XI

2.7.23. Підрахунок гемопоетичних клітин CD34/CD45+

2.7.24. Проточна цитометрія

2.7.25. Кількісне визначення інгібітора плазміну людини

2.7.27. Значення флокуляції (Lf) дифтерій-ного, протиправцевого токсинів та анатоксинів (кількісне визначення за Рамоном / проба Рамона)

2.7.28. Кількісне визначення колонієутворюючих клітин-попередників гемопоєтину людини

2.7.29. Підрахунок ядерних клітин та їх життєздатність

2.7.30. Кількісне визначення білка C

2.7.31. Кількісне визначення білка S

2.7.32. Кількісне визначення інгібітора α -1-протеїнази людини

2.07.22. Assay of human coagulation factor XI

2.07.23. Numeration of CD34 CD45 plus cells in haematopoietic products

2.07.24. Flow cytometry

2.07.25. Assay of human plasmin inhibitor

2.07.27. Flocculation value Lf of diphtheria and tetanus toxins and tox~~~

2.07.28. Colony-forming cell assay for human haematopoietic progenitor ~~

2.07.29. Nucleated cell count and viability

2.07.30. Assay of human protein C

2.07.31. Assay of human protein S

2.07.32. Assay of human α -1-proteinase inhibitor

2.07.34. Assay of human C1-esterase inhibitor

2.7.35. Immunonephelometry for vaccine component assay



Дякую за увагу

