

БІОАНАЛІТИЧНА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЗАСОБІВ ДЛЯ СЕРОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ

О. Ю. Галкін^{1, 2}

А. Г. Комар³

А. А. Григоренко⁴

¹ Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут»

² Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ

³ Український медичний центр сертифікації, Київ

⁴ Міністерство охорони здоров'я України, Київ

E-mail: alexfbt@mail.ua

Отримано 12.02.2014

У статті здійснено аналіз вимог національних і міжнародних нормативних документів щодо якості та безпечності засобів для серологічної діагностики *in vitro* й обговорено можливість часткового застосування рекомендацій Державної фармакопеї України до цього виду продукції. Основними керівними нормативними документами, що встановлюють вимоги до якості та безпеки засобів для серологічної діагностики, є Технічний регламент щодо медичних виробів для діагностики *in vitro*, ДСТУ ISO 13485 «Вироби медичні. Системи управління якістю. Вимоги щодо регулювання» та ДСТУ ISO/IEC 17025 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій». Аналогічні вимоги до лікарських препаратів, що їх викладено в Державній фармакопеї України, не можуть бути безпосередньо застосовані до засобів для діагностики *in vitro* через низку особливостей останніх, а саме: засоби для серологічної діагностики призначені для визначення заздалегідь невідомої концентрації певного аналіту в біологічному матеріалі; до складу діагностичних наборів обов'язково повинні входити контрольні зразки (внутрішні стандарти системи), що мають бути каліброваними. Обґрунтовано вибір параметрів біоаналітичної стандартизації та валідаційних характеристик якісних (напівкількісних) засобів для серологічної діагностики, зокрема прецизійність (збіжність, внутрішньолабораторна прецизійність та відтворюваність), діагностична та аналітична специфічність, діагностична чутливість, а для кількісних — додатково — правильність (точність), лінійність, аналітична чутливість і діапазон застосування.

Ключові слова: діагностика *in vitro*, серологічні методи, аналітичні методи, стандартизація, валідація.

Лабораторна діагностика є невід'ємною частиною клінічного обстеження пацієнта, адже без даних лабораторного обстеження неможливе не тільки встановлення клінічного діагнозу, але й контроль за ефективністю та безпекою терапевтичних заходів [1]. Серед комплексу методів клінічної лабораторної діагностики важливе місце посідають серологічні методи, які ґрунтуються на виявленні серологічних маркерів (антигенів, алергенів, антитіл) інфекційних (вірусних, бактеріальних, грибкових і паразитарних) та неінфекційних (автоімунних, алергічних, ендокринних, онкологічних) захворювань. Найбільш інформативним, універсальним (таким, що може бути застосований для діагностики патологічного стану шляхом виявлення того чи іншого біологічного маркера за допомогою реакції «антиген–антитіло») та найпоширенішим

методом серологічних досліджень є імуноензимний аналіз (ІЕА). Вагома перевага ІЕА — можливість кількісного визначення антигенів та/або антитіл (специфічних і неспецифічних), що дає змогу застосовувати його для оцінювання клінічного перебігу хвороби та ефективності терапії [2]. Можливість виявлення специфічних антитіл різних класів дозволяє диференціювати первинний інфекційний процес та його ремісію, загострення чи хронізацію захворювання, тобто проводити диференційну діагностику, що, наприклад, неможливо у разі застосування молекулярно-генетичних методів, які допомагають лише встановити факт наявності збудника в організмі.

Реалізація завдань клінічної лабораторної діагностики відбувається за допомогою відповідних засобів — окремих різновидів медичних виробів. Під медичним

виробом (засобом) для діагностики *in vitro* (ЗДІВ) мають на увазі, зокрема, реагент, калібратор, контрольний матеріал, набір, інструмент, апаратуру, обладнання або систему, що їх застосовують як окремо, так і в поєднанні між собою і які призначені виробником для застосування *in vitro* з метою дослідження зразків у лабораторіях. Це можуть бути, наприклад, зразки крові та тканин, отримані з організму людини виключно (або переважно) для одержання інформації стосовно фізіологічного або патологічного стану, вродженої аномалії, для визначення безпеки і сумісності з потенційними реципієнтами, з метою моніторингу терапевтичних заходів [3, 4]. Розроблення та виробництво засобів для діагностики захворювань людини і тварин є одним з найважливіших напрямів імунної та аналітичної біотехнології [5, 6].

Точність результатів тестування за допомогою ЗДІВ має вкрай важливе значення, оскільки впливає на життя та здоров'я пацієнтів. З огляду на соціальну значущість якості ЗДІВ і клінічної лабораторної діагностики загалом нагальним питанням є наукове обґрунтування параметрів біоаналітичної стандартизації засобів для серологічної діагностики *in vitro* (з наступною імплементацією вимог у національну нормативну базу). Вимоги провідних фармакопей світу, зокрема Державної фармакопей України (ДФУ), можуть лише в обмеженому форматі бути використані для встановлення параметрів стандартизації ЗДІВ. Існуючі спеціалізовані стосовно медичних виробів та їх виробництва стандарти — Технічний регламент щодо медичних виробів для діагностики *in vitro* [3] (далі — Технічний регламент), ДСТУ ISO 13485 «Вироби медичні. Системи управління якістю. Вимоги щодо регулювання» [7] та ДСТУ ISO/IEC 17025 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій» [8] — формулюють лише загальні вимоги до якості та безпеки продукції. Таким чином, питання наукового обґрунтування параметрів якості та безпеки медичних виробів для серологічної діагностики *in vitro* є вкрай актуальним для сучасного етапу розвитку медицини в нашій країні.

Метою роботи було наукове обґрунтування параметрів біоаналітичної стандартизації медичних виробів для серологічної діагностики *in vitro*.

Аналіз вимог національних та міжнародних нормативних документів щодо якості та безпеки засобів для діагностики in vitro

Наведені вище три національні нормативні документи щодо стандартизації ЗДІВ — Технічний регламент, ДСТУ ISO 13485 та ДСТУ ISO/IEC 17025 — фактично є адаптованими версіями відповідних міжнародних документів. Розглянемо загальні вимоги до ЗДІВ, що стосуються біоаналітичної стандартизації відповідної продукції.

У табл. 1 узагальнено вимоги Технічного регламенту стосовно біоаналітичної стандартизації засобів для серологічної діагностики (відповідні норми подано в Додатку 1 до Технічного регламенту «Основні вимоги до медичних виробів для діагностики *in vitro*») [3].

У ДСТУ ISO 13485 міститься низка непрямих вимог, які регламентують характеристики виробів через процеси їх виготовлення. Відповідні загальні положення стосуються визначення вимог до продукції, які пов'язані із замовником, а також щодо проектування та розроблення медичних виробів (підрозділ 7.2 Процеси, що стосуються замовників, та підрозділ 7.3 Проектування та розроблення, відповідно). Стандарт встановлює такі вимоги до ЗДІВ: встановлені замовником; не встановлені замовником, але необхідні для передбачуваного використання; законодавчі та регламентувальні нормативи; інші додаткові вимоги. Згідно зі стандартом вхідні дані проектування та розроблення мають відображати: функціональні, експлуатаційні вимоги та вимоги щодо безпеки; регламентувальні та законодавчі нормативи; інформацію, одержану з попередніх аналогічних розробок, а також іншу важливу інформацію; вихідні дані щодо управління ризиками. Вихідні дані проектування та розроблення мають відповідати вхідним вимогам проектування та розроблення; забезпечувати необхідною інформацією всі процеси виготовлення; містити критерії приймання продукції; встановлювати характеристики продукції, які є істотними для її належного та безпечного використання. Стандарт визначає, що протоколи вихідних даних проектування та розроблення повинні містити специфікації, виробничі методики, інженерно-технічну документацію та журнали досліджень. Водночас специфікації та методи контролю якості мають

відповідати не лише побажанням споживача, функціонально-експлуатаційним вимогам та вимогам щодо безпеки, а також законодавчим та регламентувальним нормативам [7]. Останні, у свою чергу, сформовані у Технічному регламенті у загальному вигляді (табл. 1) і стосуються переліку відповідних аналітичних показників.

Важливими є вимоги ДСТУ ISO/IEC 17025, який не є специфічним щодо засобів для діагностики *in vitro*, однак поширюється на всі лабораторії, що здійснюють випробування та калібрування. Оскільки діагностика *in vitro* як інфекційних, так і неінфекційних захворювань передбачає вимірювання якісних та/або кількісних показників, зокрема із застосуванням стандартних (міжнародних) та стандартизованих (наприклад, внутрішньовиробничих) зразків (калібраторів), то положення цього стандарту можуть бути корисними з позицій науково-методологічного обґрунтування параметрів стандартизації ЗДІВ. У підрозділі 5.4 викладено вимоги до методик випробування та калібрування й оцінювання придатності методик. У стандарті зазначено, що слід використовувати переважно методики досліджень, що їх наведено у міжнародних, регіональних або національних стандартах, а в разі розроблених методик (стосовно більшості випадків ЗДІВ) обов'язково слід проводити оцінювання їх придатності. Остання процедура слугує підтвердженням досліджень і надає об'єктивні докази того, що конкретні вимоги до специфічного цільового використання виконуються. Для визначення ефективності методики слід застосовувати один або поєднувати кілька прийомів, а саме: калібрування з використанням вихідних еталонів або стандартних зразків; порівняння результатів, досягнених за допомогою інших методів; міжлабораторні порівняння; систематичне оцінювання чинників, що впливають на результат; оцінювання невизначеності результатів на основі наукового осмислення теоретичних принципів методу та практичного досвіду.

У стандарті зроблено акцент на необхідності обґрунтованого встановлення меж і точності значень, одержуваних за допомогою оцінювальних методик (наприклад, значень невизначеності результатів, межі виявлення, селективності методу, лінійності, межі збіжності та/або відтворюваності, стійкості до зовнішніх впливів та/або поперечної чутливості до інтерференції

матриці зразка/об'єкта випробування). Ступінь необхідної ретельності під час оцінювання невизначеності вимірювання залежить від вимог методу випробування, вимог замовника, а також наявності вузьких меж, на які спираються рішення про відповідність технічним умовам [8]. Очевидно, що ризики (ймовірність отримання хибно-позитивних чи хибнонегативних результатів) у даному разі пов'язані з можливістю неправильного встановлення діагнозу, що безпосередньо впливає не тільки на здоров'я та життя пацієнта, біологічний матеріал якого піддається дослідженню, але й на здоров'я та життя реципієнтів крові або органів. Такі ризики мають виражений соціальний характер, тому процедури оцінювання придатності методів діагностики *in vitro* є вкрай важливими.

Оцінка придатності методик, що їх використовують для контролю якості лікарських засобів, є одним із найважливіших елементів системи забезпечення якості та безпечності фармацевтичної продукції. У фармацевтичній галузі науки прийнято використовувати термін «валідація», який застосовують як до аналітичних методів, так і до процесів (виготовлення, очищення тощо) [9]. ДФУ визначає валідацію аналітичних методик як процедуру експериментального доведення того, що методика придатна для розв'язання поставлених завдань [10]. Вітчизняна настанова із Належної виробничої практики [9], яка містить загальні принципи валідації під час розроблення та виготовлення лікарських засобів, дає посилання на спеціалізовані рекомендації щодо проведення процедур валідації, зокрема на нормативний документ Європейського медичного агентства CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q2(R1)) Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology (Керівні вказівки з валідації аналітичних методик: зміст і методологія), та гармонізовану з ним загальну статтю ДФУ 2.2.N.2 Валідація аналітичних методик і випробувань [10]. Проте навіть у ДФУ міститься припущення щодо ймовірної обмеженості застосування рекомендацій статті 2.2.N.2 до речовин біологічного і біотехнологічного походження. Вимоги ДФУ не поширюються на медичні вироби, проте можуть стати вихідною точкою для наукового обґрунтування показників біоаналітичної стандартизації ЗДІВ. Водночас, стандарт ДСТУ ISO 13485 регламентує, що «спеціальні»

Таблиця 1. Вимоги Технічного регламенту, що пов'язані з біоаналітичною стандартизацією ЗДІВ

Характеристика	Вимоги до розроблення та виробництва
Безпека	1. Уникнення ризику для клінічного стану або безпеки споживачів, безпеки або здоров'я користувачів, зокрема за рахунок безпечного дизайну та конструкції. Оцінка потенційних ризиків порівняно з користю для пацієнта або споживача. 2. Передбачення належних заходів безпеки для уникнення потенційних ризиків застосування виробів, які неможливо усунути. 3. Інформування користувачів та споживачів про потенційні ризики застосування виробів, які неможливо усунути заходами безпеки
Експлуатаційна придатність (якість)	1. Досягнення експлуатаційних характеристик (зокрема аналітичної та діагностичної чутливості, аналітичної та діагностичної специфічності, точності, повторюваності, відтворюваності), включаючи контроль можливих перешкод, а також меж виявлення. 2. Простежуваність прийнятих номінальних значень калібраторів та/або контрольних матеріалів має бути забезпечена застосуванням наявних референтних процедур вимірювань та/або наявних референтних матеріалів (стандартних зразків) вищого порядку
Стабільність	1. Протягом визначеного виробником строку придатності виробів їх безпека та якість не повинні змінюватися та погіршуватися до рівня, який призводить до виникнення загрози здоров'ю й безпеці користувача, якщо виріб зазнає навантажень, що можуть виникнути за нормальних умов використання. 2. Характеристики та експлуатаційні показники не мають погіршуватися під час застосування за призначенням через умови зберігання і транспортування

процеси у виготовленні виробів мають бути валідовані.

Слід зазначити, що проектування будь-якого засобу для діагностики *in vitro* та його подальше виробництво мають супроводжуватися процедурами аналізу ризиків, які здійснюються відповідно до стандарту ДСТУ ISO 14971 «Вироби медичні. Настанови щодо управління ризиком» [11]. Аналіз ризиків повинен враховувати всі біоаналітичні показники виробу, порушення яких може призвести до виникнення певної невідповідності, а отже до ризику неправильного встановлення діагнозу та призначення неадекватного лікування.

Обґрунтування біоаналітичних показників якості ЗДІВ

На нашу думку, обґрунтовуючи принципи стандартизації ЗДІВ, доцільно використовувати як вхідні дані рекомендації щодо валідації аналітичних методик і випробувань, сформовані у ДФУ. Така доцільність зумовлена тим, що ці методологічні підходи є науково обґрунтованими, широко застосовуються у фармацевтичній галузі, а також гармонізовані з міжнародними керівними документами. Разом із тим слід сформулювати низку особливостей та відмінностей аналізування фармацевтичних

препаратів і контролювання засобів для діагностики *in vitro*. Коли йдеться про лікарський засіб, важливим є кількісний вміст у ньому діючої речовини (активного фармацевтичного інгредієнта), який визначається виробничою рецептурою препарату і чітко регламентований (зазвичай має бути у межах від 95% до 105% від номінального вмісту). У разі ЗДІВ не має принципового значення вміст або біологічна активність окремого компонента виробу (антигенів, антитіл, їх кон'югатів, біологічно активних речовин хімічного чи біологічного походження) — суттєвою є здатність комплексу компонентів виробу (системи) надійно й точно визначати певний аналіт, вміст якого у досліджуваному зразку біологічного матеріалу заздалегідь невідомий. Важливою відмінністю лікарських препаратів від ЗДІВ є обов'язкова наявність у складі останніх контролів (фактично — внутрішніх стандартів системи), які мають бути калібровані кількісно (для кількісних методів аналізу, наприклад для визначення вмісту імуноглобулінів різних класів) або напівкількісно (для якісних методів аналізу, зокрема для визначення антитіл до поверхневого антигену вірусу гепатиту В).

Варто наголосити на взаємопов'язаності параметрів біоаналітичної стандартизації

Таблиця 2. Валідаційні характеристики для різних типів ЗДІВ

Характеристика	Тип ЗДІВ	
	кількісний	напівкількісний (якісний)
Правильність (точність)	+	-
Прецизійність Збіжність Внутрішньолабораторна прецизійність Відтворюваність	+	+
Специфічність Діагностична специфічність Аналітична специфічність	+	+
Чутливість Діагностична чутливість Аналітична чутливість (межа визначення)	+	+
Лінійність	+	-
Діапазон застосування	+	-

Примітка: «-» — недоцільно досліджувати характеристику; «+» — доцільно досліджувати характеристику.

ЗДІВ та процедури валідації аналітичних методик, адже валідаційні характеристики і є фактично параметрами стандартизації. З огляду на це вважаємо за доцільне обґрунтувати валідаційні характеристики ЗДІВ. Спираючись на рекомендації нормативних документів щодо медичних виробів [3, 4, 7, 8], лікарських засобів [9, 10], дані літератури [12, 13] та власний досвід із розроблення ЗДІВ [14, 15] пропонуємо такий підхід до вибору валідаційних характеристик для різних типів ЗДІВ (табл. 2). Далі більш детально зупинимося на кожній із валідаційних характеристик.

Правильність, або точність (trueness, accuracy), характеризує ступінь відповідності між відомим справжнім значенням або довідковою величиною і значенням, одержаним за цією методикою. Даний показник слід визначати у межах діапазону застосування методики [10]. Очевидно, правильність (точність) може характеризувати лише ті ЗДІВ, що призначені для кількісного визначення біологічних маркерів.

Прецизійність (precision) аналітичної методики виражає ступінь близькості (або ступінь відхилення) результатів для серії вимірів, виконаних за цією методикою на різних пробах одного й того самого однорідного зразка. Прецизійність можна розглядати на трьох рівнях: збіжність, внутрішньолабораторна прецизійність та відтворю-

ваність. Прецизійність аналітичної методики зазвичай характеризують відхиленням, стандартним відхиленням або відносним стандартним відхиленням для серії вимірювань.

Збіжність (repeatability) визначає прецизійність методики за її виконання в одних і тих самих умовах (зокрема, одним і тим самим аналітиком або низкою аналітиків) протягом невеликого проміжку часу.

Внутрішньолабораторна прецизійність (intermediate precision) характеризує вплив внутрішньолабораторних варіацій: різні дні, різні аналітики, різне обладнання тощо.

Відтворюваність (reproducibility) характеризує прецизійність у міжлабораторному експерименті [10].

Специфічність ЗДІВ пов'язана зі здатністю надійно визначати саме той біоаналіт, який відповідає призначенню виробу. Цей показник безпосередньо пов'язаний з кількістю хибнопозитивних результатів дослідження біологічного матеріалу за допомогою конкретного ЗДІВ [2]. Специфічність аналізу закладається на етапі розроблення засобу діагностики й зумовлена специфічністю біокомпонентів (реагентів), що входять до його складу (зокрема антитіл: рекомбінантних, моно- чи поліклональних). Саме тому під час біотехнологічних розробок з отримання антитіл чи рекомбінантних про-

теїнів вкрай важливим є не лише встановлення біологічної активності отриманих біореагентів, але й дослідження специфічності їх взаємодії з цільовим лігандом у присутності широкого спектра подібних за структурою речовин хімічного та/або біологічного походження [13, 14]. Специфічність ЗДІВ можна розглядати на двох рівнях — діагностичному та аналітичному (кількісному) — і застосовувати для характеристики як якісних (напівкількісних), так і кількісних ЗДІВ.

Діагностична специфічність характеризує спроможність методу визначити лише той компонент, для якого він призначений, тобто свідчить про здатність відповідного засобу реєструвати мінімальну кількість хибнопозитивних результатів [2]. Визначення діагностичної специфічності ЗДІВ проводять із використанням широкого набору негативних зразків (стандартних, стандартизованих або охарактеризованих).

Аналітичну специфічність методу перевіряють за штучно створених умов присутності в досліджуваному зразку речовин із будовою, близькою до будови цільової (шуканої) речовини. У даному разі використовують конкуруючі речовини з відомими концентраціями (зазвичай вищими) та фіксують кількість хибнопозитивних результатів аналізу за певних концентрацій конкуруючих аналітів. Важливим методологічним аспектом цієї процедури є обґрунтування вибору речовин, які потенційно заважають (конкурують), що має відбуватися на основі аналізу молекулярних механізмів розвитку того чи іншого патологічного процесу.

Чутливість є вкрай важливим показником і характеризує здатність методики виявляти всі дійснопозитивні зразки. Чутливість також можна розглядати на двох рівнях: діагностичному й аналітичному (кількісному). У разі якісних (напівкількісних) ЗДІВ дослідження, аналітичної чутливості проводити недоцільно, а інколи й технічно неможливо.

Діагностична чутливість — показник, який характеризує здатність методу виявляти максимальну кількість дійснопозитивних зразків. Чутливість відображає відсоток осіб, які точно класифіковані за результатами дослідження як такі, що перебувають у певному стані стосовно загальної кількості осіб у такому клінічному стані [16].

Аналітична чутливість (межа визначення) (detection limit) для конкретної аналітичної методики — це мінімальна кількість аналізованої речовини у зразку, яка може бути виявлена. Аналітична чутливість ЗДІВ дає змогу оцінити здатність методики реєструвати невеликі зміни концентрації досліджуваного аналіту [10]. Украв важливим та необхідним елементом визначення аналітичної чутливості є наявність відповідних стандартних зразків. Чутливість засобів для серологічної діагностики доцільно визначити з використанням так званих низькотитражних та сероконверсійних панелей сироваток. У нашій роботі [2] більш докладно описано характеристики таких панелей та принципи їх формування.

Такі показники, як специфічність та чутливість, слід обов'язково включати до специфікації якості конкретного ЗДІВ і здійснювати їх контроль для кожної партії виробу. Визначення цих показників, на нашу думку, слід обов'язково включати в програму дослідження стабільності ЗДІВ, оскільки саме ці два показники переважно впливають на такий інтегральний показник ЗДІВ, як діагностична (клінічна) інформативність, тобто здатність методу на основі інформації, отриманої в результаті дослідження певного аналізу в біологічному матеріалі, характеризувати стан внутрішнього середовища організму досліджуваної особи й виявляти патологічні відхилення [16].

Лінійність (linearity) — здатність методики (у межах діапазону застосування) давати величини, прямо пропорційні концентрації (кількості) аналізованої речовини у зразку [10]. Ця характеристика, очевидно, може бути застосована лише для кількісних ЗДІВ. На відміну від хімічних та фізико-хімічних методів дослідження, імунохімічні методи, які лежать в основі роботи ЗДІВ, не завжди показують лінійність, навіть за умов математичного перетворення результатів дослідження. За таких обставин можна переходити від лінійності як такої до віднаходження відповідної функції концентрації аналізу в досліджуваних зразках.

Діапазоном застосування (range) аналітичної методики є інтервал між мінімальною і максимальною концентраціями (кількостями) аналізованої речовини в зразку (включаючи ці концентрації), для якого показано, що аналітична методика має потрібну прецизійність, правильність і лінійність [10]. Ця характеристика, вочевидь,

може бути застосована лише для кількісних ЗДІВ.

Таким чином, нами проведено аналіз вимог національних та міжнародних нормативних документів щодо якості та безпечності засобів для діагностики *in vitro*, який свідчить, що ці документи, а саме Технічний регламент, ДСТУ ISO 13485 та ДСТУ ISO/IEC 17025, встановлюють лише загальні вимоги до параметрів стандартизації продукції. Аналогічні вимоги, що їх викладено в Державній фармакопеї України, не можуть бути безпосередньо застосовані до медичних виробів для діагностики *in vitro* через низку особливостей останніх.

Параметрами біоаналітичної стандарти-

зації й водночас валідаційними характеристиками для якісних (напівкількісних) засобів для серологічної діагностики можуть бути прецизійність (збіжність, внутрішньолабораторна прецизійність та відтворюваність), специфічність (діагностична й аналітична) та діагностична чутливість, а для кількісних — ще додатково такі показники, як правильність (точність), лінійність, аналітична чутливість і діапазон застосування.

Подальші дослідження можуть бути спрямовані на обґрунтування нормування параметрів біоаналітичної стандартизації та розроблення науково-методичних основ валідації аналітичних методик з метою контролю якості засобів для серологічної діагностики.

REFERENCES

1. Zupanets I. A., Misiureva S. V., Propisnova V. V., Popov S. B., Sakharova T. S., Bezdetko N. V., Zaliubovskaia O. Y., Leonteva F. S., Tulyakov V. A. Clinical laboratory diagnostics: research methods. Zupanets I. A. (Ed.). *Kharkiv: Publishing house of National Pharmacy University*. 2005, P. 1–10. (In Russian).
2. Galkin O. Yu. Approaches to the synthesis of conjugates for enzyme immunoassay test-systems and evaluation of their use for diagnostics of infectious diseases. *Ukrainian J. Clin. Labor. Med.* 2010, 5 (4), 54–60. (In Ukrainian).
3. *Technical regulations on medical products for laboratory diagnostics in vitro* (approved by the Cabinet of Ministers of Ukraine of 10. 21. 2013, No. 754). *Official J. Ukraine*. 2013, N82, P. 3047. (In Ukrainian).
4. Directive 98/79/EC of the European parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices. *Official J. Eur. Commun.* 1998, L. 331, 41, P. 1.
5. DSTU 3803-98. Biotechnology. Terms and definitions. *Kyiv: Derzhspozhyvstandart Ukrainy*. 2007, 24 p. (In Ukrainian).
6. Schmid A., Neubauer P. Analytical biotechnology: from single molecule and single cell analyses to population dynamics of metabolites and cells. *Cur. Opin. Biotechnol.* 2010, 21 (1), 1–3.
7. DSTU ISO 13485:2005. Medical Products. Quality management system. Requirements for regulation. *Kyiv: Derzhspozhyvstandart Ukrainy*. 2007, 56 p. (In Ukrainian).
8. DSTU ISO/IEC 17025:2006. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. *Kyiv: Derzhspozhyvstandart Ukrainy*. 2007, 32 p. (In Ukrainian).
9. *Nastanova ST-N MOZU 42-4.0:2014. Drugs. Good manufacturing practice* (approved by the Ministry of Health of Ukraine of 07.16.2014, N. 497). *Kyiv: Ministry of Health of Ukraine*. 2014, 321 p. (In Ukrainian).
10. *State Pharmacopoeia of Ukraine. First edition. Supplement 2*. Hryzodub O. I. (Ed.). *Kharkiv: Rireg*. 2008, 617 p. (In Ukrainian).
11. DSTU ISO 14971:2009. Medical products. Guidelines for risk management. *Kyiv: Derzhspozhyvstandart Ukrainy*. 2009, 68 p. (In Ukrainian).
12. Currie L. A. Detection and quantification limits: origins and historical overview. *Analytica Chimica Acta*. 1999, 391 (2), 127–134.
13. Thompson M., Ellison S. L. R., Wood R. Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* 2002, 74 (5), 835–855.
14. Galkin O. Yu., Dugan O. M. Development of ELISA kit for the quantitative determination of total human IgM. *Ukrainian J. Clin. Labor. Med.* 2011, 6 (3), 181–185. (In Ukrainian).
15. Galkin A. Yu., Dugan A. M. Elaboration of immunoenzymatic test-kit for total human IgE assay and investigation of its analytical properties. *Int. J. Immunol.* 2013, 1 (1), 1–6.
16. GOST R 53022.2-2008. Clinical laboratory technology. Requirements for the quality of clinical laboratory tests. Part 2: Evaluation of reliability of analytical methods (accuracy, sensitivity, specificity). *Moskva: Standartinform*. 2009, 32 p. (In Russian).

БИОАНАЛИТИЧЕСКАЯ СТАНДАРТИЗАЦИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

А. Ю. Галкин^{1, 2}, А. Г. Комар³, А. А. Григоренко⁴

¹Национальный технический университет
Украины «Киевский политехнический
институт»

²Институт биохимии им. А. В. Палладина
НАН Украины, Киев

³Украинский медицинский центр
сертификации, Киев

⁴Министерство здравоохранения Украины, Киев

E-mail: alexfbt@mail.ua

В статье осуществлен анализ требований национальных и международных нормативных документов по качеству и безопасности средств для серологической диагностики *in vitro* и обсуждена возможность частичного применения рекомендаций Государственной фармакопее Украины к данному виду продукции. Основными руководящими нормативными документами, устанавливающими требования к качеству и безопасности средств для серологической диагностики, является Технический регламент на медицинские изделия для диагностики *in vitro*, DSTU ISO 13485 «Изделия медицинские. Системы управления качеством. Требования по регулированию» и DSTU ISO/IEC 17025 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий». Аналогичные требования к лекарственным препаратам, изложенные в Государственной фармакопее Украины, не могут быть непосредственно применены к средствам для диагностики *in vitro* из-за ряда особенностей последних, а именно: средства для серологической диагностики предназначены для установления заранее неизвестной концентрации определенного аналита в биологическом материале; в состав диагностических наборов обязательно должны входить контрольные образцы (внутренние стандарты системы), которые должны быть калиброванными. Обоснован выбор параметров биоаналитической стандартизации и валидационных характеристик для качественных (полуколичественных) средств для серологической диагностики, в частности прецизионность (сходность, внутрилабораторная прецизионность и воспроизводимость), диагностическая и аналитическая специфичность, диагностическая чувствительность, а для количественных — дополнительно — правильность (точность), линейность, аналитическая чувствительность и диапазон применения.

Ключевые слова: диагностика *in vitro*, серологические методы, аналитические методы, стандартизация, валидация.

BIOANALYTICAL STANDARDIZATION OF MEANS FOR SEROLOGICAL DIAGNOSTICS

A. Yu. Galkin^{1, 2}, A. G. Komar³, A. A. Grigorenko⁴

¹National Technical University of Ukraine
«Kyiv Polytechnic Institute»

²Palladin Institute of Biochemistry of the
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

³Ukrainian Medical Certification Center, Kyiv

⁴Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

E-mail: alexfbt@mail.ua

In article we analyzed national and international regulations concerning the quality and safety of medical devices for *in vitro* diagnostics. We discussed the possibility of a partial application of the recommendations of the State Pharmacopoeia of Ukraine to this type of product. The main guiding regulatory documents establishing requirements for quality and safety tools for the serological diagnosis products are The technical regulation on medical devices for the diagnosis *in vitro*, DSTU ISO 13485 “Medical devices. Quality management system. Regulatory requirements”, and DSTU ISO/IEC 17025 “General requirements for the competence of testing and calibration laboratories”. Similar requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine which are used for drug standardization can not be directly applied to the medical devices for *in vitro* diagnostics due to a number of features, namely, the serological diagnosis products pre-designed to determine the unknown concentration of a particular analyte in a biological material, the diagnostic kits has to include the control samples (internal standard systems) that need to be calibrated. It was determined following parameters of bioanalytical standardization and validation characterization for of qualitative (semi quantitative) test-kits for serological diagnosis: precision (convergence, intralaboratory precision and reproducibility), diagnostic and analytical specificity, diagnostic sensitivity. It’s necessary to inspect additional parameters for quantitative test-kits such as accuracy (precision), linearity, analytical sensitivity and range.

Key words: *in vitro* diagnostics, serological methods, analytical methods, standardization, validation.