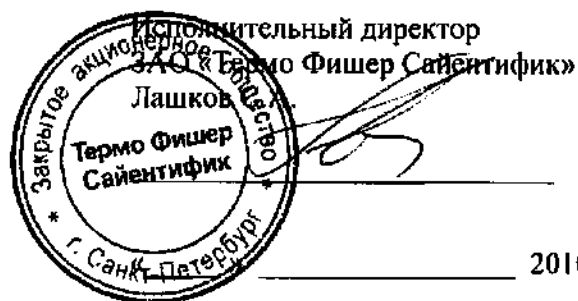


«УТВЕРЖДАЮ»



ИНСТРУКЦИЯ
на изделие медицинского назначения

**Наборы реагентов для in vitro диагностики
на биохимических анализаторах серии Konelab**

**Соответствует требованиям национальных и международных стандартов
ГОСТ Р 51088-97**

2010

НАЗВАНИЕ

QMS® Эверолимус (EVER)

НАЗНАЧЕНИЕ

Тест QMS® Эверолимус предназначен для количественного определения содержания эверолимуса – действующего вещества препарата «Сертикан»®, в цельной крови человека с помощью автоматизированных биохимических анализаторов.

Полученные результаты используются при ведении больных с пересаженной почкой или сердцем, которые принимают Эверолимус.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Эверолимус – это макролидный иммунодепрессант, полученный путем химической модификации естественного продукта рапамицина. Рапамицин выделяется определенными штаммами *Streptomyces hygroscopicus*.¹

Стратегия терапии иммунодепрессантами направлена на предотвращение активации и/или пролиферации Т-лимфоцитов. Эверолимус действует как ингибитор пролиферации. В целом, на клеточном уровне эверолимус ингибирует пролиферацию клеток, стимулируемую фактором роста, независимо от клеточной линии дифференцировки или участвующего фактора роста. Подавление является обратимым, так как эверолимус не является цитотоксичным соединением. Эверолимус ингибирует ответную реакцию Т-лимфоцитов на факторы роста, останавливая клональную экспансию активированных Т-лимфоцитов путем ингибирования фазы от G0 до G1. Ингибиторы кальцийнейрина, циклоспорин (CsA) и такролимус предотвращают активацию Т-лимфоцитов, ингибируя переход от фазы G0 до G1. Разные механизмы действия эверолимуса и ингибиторов кальцийнейрина, например, циклоспорина, обеспечивают адекватное обоснование фармакодинамического синергетического эффекта.^{1,2}

В случае клинического применения эверолимуса при ведении больного рекомендуется тщательное отслеживание дозы, исходя из концентрации препарата в крови.^{3, 4} Предпочтительной матрицей является цельная кровь, так как терапевтические концентрации соединения распределяются, главным образом, в эритроцитах. Для измерения содержания эверолимуса в крови применялась жидкостная хроматография в совокупности с масс-спектрометрией.⁵⁻⁷

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Тест QMS Эверолимус – это иммунологический турбидиметрический усиленный гомогенными частицами анализ. Тест основан на конкуренции между лекарством в образце и лекарством, нанесенным на микрочастицу, за места связывания антител в реагенте с антителами к Эверолимусу. Реагент с микрочастицами, покрытыми Эверолимусом, быстро агглютинирует в присутствии реагента с антителами к Эверолимусу и при отсутствии какого-либо конкурирующего лекарства в образце. Скорость изменения абсорбции измеряется методом фотометрии. При добавлении образца, содержащего Эверолимус, реакция агглютинации частично ингибируется, при этом скорость изменения абсорбции замедляется. Таким образом, можно получить классическую кривую ингибирования агглютинации в зависимости от концентрации, где самая высокая скорость агглютинации будет наблюдаться при самой низкой

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

концентрации Эверолимуса, а самая низкая скорость агглютинации – при самой высокой концентрации Эверолимуса.

РЕАГЕНТЫ

Форма выпуска

QMS Эверолимус, REF (каталожный №) 0373852, поставляется в виде готового для применения набора жидкостей, состоящего из трех реагентов и включающего:

R1	Реагент 1	1 x 22мл
R2	Реагент 2	1 x 8мл
PRE	Осаждающий реагент	1 x 8мл

Состав

	<u>Ингредиент</u>	<u>Концентрация</u>
R1	Поликлональные антитела к Эверолимусу (кроличьи) Азид натрия	<1,0% <0,1%
R2	Покрытые эверолимусом микрочастицы Азид натрия	<0,6% <0,1%
PRE	Азид натрия	<0,1%

Приготовление и хранение реагентов

- Реагенты R1, R2 и PRE готовы к употреблению
- Перед использованием переверните флаконы несколько раз, избегая образования пузырьков
- Удалите пузырьки воздуха, если они есть в картридже с реагентом, с помощью нового стержня для нанесения. Или же дайте реагенту постоять при соответствующей температуре хранения до исчезновения пузырьков. Чтобы минимизировать потерю объема, не используйте пипетку для переноса жидкостей в целях удаления пузырьков.
- После того, как картридж с реагентом R1 или R2 станет пустым, замените оба картриджа и проверьте калибровку, используя, как минимум, контроли двух уровней согласно установленным в Вашей лаборатории требованиям по Контролю качества. Если результаты контроля выходят за рамки приемлемого диапазона, может потребоваться повторная калибровка.
- См. информацию о стабильности реагента на борту анализатора и другую информацию по конкретной системе в Паспорте с системными параметрами анализа.

ОСТОРОЖНО: Пузырьки в реагенте могут помешать верному обнаружению уровня реагента в картридже, что может вызвать недостаточную аспирацию реагента и тем самым повлиять на результаты.

Неоткрытые реагенты стабильны в течение срока хранения при хранении при температуре от 2 до 8°C.

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

Не замораживайте реагенты и не подвергайте их действию температур выше 32°C.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Меры предосторожности для пользователей

- Применяется для диагностики *in vitro*
- Не смешивайте материалы из наборов с разными номерами партий.
- Избегайте использования быстро взятых образцов. Повышенные количества антикоагулянта могут дать ошибочные результаты.

ОСТОРОЖНО: Данный продукт содержит компоненты, источником которых был человек и/или которые являются потенциально инфицированными. Компоненты, полученные из крови человека, прошли испытания методами, утвержденными Комиссией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США, которые показали отсутствие реакции на HBsAg, антитела к ВИЧ 1/2 и антитела к вирусу гепатита С. Ни один известный метод испытаний не может дать полную уверенность в том, что продукты, источником которых был человек или инактивированные микроорганизмы, не являются переносчиками инфекции. Следовательно, рекомендуется считать все материалы, источником которых является человек, потенциально инфицированными и обращаться с ними нужно, следуя соответствующей практике биологической безопасности.

ОТБОР И ХРАНЕНИЕ ПРОБ

- Для теста QMS Эверолимус можно использовать следующие пробирки для сбора образцов:

	Стекло	Пластик
Плазма	ЭДТУК (K ₃)	ЭДТУК (K ₂)

Другие пробирки для сбора образцов не были проверены на применение для теста QMS Эверолимус. В отношении всех пробирок для сбора образцов следуйте технологическим инструкциям изготовителя.

- Использование быстро взятых образцов может дать ошибочные результаты (вследствие недобора объема крови вакуумной системой).
- Образцы можно хранить в течение не более 3 дней при температуре от 2 до 8°C. Если тестирование откладывается на период более 3 дней, образцы следует хранить в замороженном виде ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) не дольше 28 дней.
- Образцы для теста QMS Эверолимус следует брать непосредственно перед введением лекарства (минимальный уровень препарата в крови) для подтверждения того, что была прописана адекватная доза. Минимальная концентрация наилучшим образом отражает терапевтический уровень Эверолимуса.

ПРОЦЕДУРА ТЕСТА

Предоставленные материалы

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

- Набор реагентов QMS Эверолимус, кат № (REF) 0373852

Необходимые материалы, не входящие в комплект

- Калибраторы QMS Эверолимус кат № (REF) 0373860 CAL A-F: 1 x 3,0 мл каждый

- Контроли QMS Эверолимус кат № (REF) 037878 Уровни 1-3, 1 x 3,0 мл каждый

- Метанол (качества ВЭЖХ)

Процедура экстрагирования образцов, калибраторов и контролей

Экстракты следует анализировать сразу после экстракции.

1. Приготовить микроцентрифужные пробирки для экстрагирования образцов, калибраторов и контролей.
2. Хорошо перемешать образцы, калибраторы и контроли путем переворачивания.
3. Отмерить пилеткой точно 300 мкл каждого калибратора, контроля или образца для анализа в соответствующую микроцентрифужную пробирку.
4. Добавить в каждую микроцентрифужную пробирку ровно 350 мкл метанола.
5. В каждую микроцентрифужную пробирку отмерить пипеткой ровно 50 мкл реагента осаждения теста QMS Эверолимус.
6. Сразу же закрыть микроцентрифужную пробирку, чтобы избежать испарения, затем тщательно перемешать на вортексе при самой высокой скорости в течение не менее 10 секунд. Примечание: для полного смешивания может потребоваться перевернуть пробирку и перемешать содержимое. После перемешивания образец должен из красного превратиться в коричневый.
7. Поместить пробирки в микроцентрифугу и центрифугировать в течение не менее 8 минут при 13400x g.
8. После центрифугирования отмерить пипеткой не менее 350 мкл каждого супернатанта в соответствующие чашечки для образцов. Поставить чашечки в прибор.
9. Сразу же начать процесс калибровки анализатора или анализа, чтобы минимизировать испарение образца.
10. Утилизируйте экстракты после анализа. Для повторного тестирования образцов требуются свежие экстракты.

Процедура анализа

Подробное описание калибровки теста и проведения исследования приведено в руководстве по эксплуатации конкретного прибора.

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6408 USA

Процедура разведения образца

Используйте калибратор QMS Эверолимус Cal A (0.0нг/мл), чтобы вручную развести образцы, выходящие за пределы линейности анализа.

Протокол разведения вручную

Пробы пациентов, в которых результаты измерения концентрации Эверолимуса превышают 20.0нг/мл, можно развести вручную с помощью калибратора QMS Эверолимус Cal A (0.0нг/мл) перед экстрагированием образца. Разведение следует выполнять таким образом, чтобы результат теста для разведенного образца был выше предела чувствительности анализа, составляющего 1,5нг/мл. Для получения конечной концентрации препарата в образце полученную концентрацию нужно будет умножить на коэффициент разведения.

Конечная концентрация в образце = Полученная концентрация x Коэффициент разведения

$$\text{Коэффициент разведения} = \frac{(\text{Объем образца} + \text{Объем калибратора CAL A})}{\text{Объем образца}}$$

КАЛИБРОВКА

Тест QMS Эверолимус следует калибровать, используя всю процедуру калибровки (6 пунктов). Для проведения полной калибровки нужно протестировать калибраторы QMS Эверолимус A, B, C, D, E и F в дублях.

Калибровка требуется для каждой новой партии (лота). Подтвердите калибровочную кривую с помощью как минимум контролей двух уровней согласно установленным в Вашей лаборатории требованиям к Контролю качества. Если результаты для контролей выпадают из приемлемого диапазона, может потребоваться повторная калибровка.

Примечание: калибратор Эверолимус CAL A является бланком для данного анализа.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

При необходимости за дополнительными требованиями по контролю качества и потенциальным коррективным мерам обращайтесь к Стандартным рабочим процедурам и/или Плану обеспечения качества Вашей лаборатории.

Рекомендуемые требования по контролю для теста QMS Эверолимус:

- Каждые 24 часа необходимо тестировать контроли, как минимум, двух уровней в диапазоне принятия решения по лечению
- Если требуется более частый контрольный мониторинг, следуйте установленным в Вашей лаборатории процедурам Контроля качества.

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-8406 USA

- Если результаты контроля качества не попадают в рамки приемлемого диапазона, определенные в Вашей лаборатории, могут возникнуть сомнения в отношении значений, полученных для пациента, и тогда следует предпринять корректирующие действия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты теста QMS Эверолимус выражаются в нг/мл.

Как и для других анализируемых веществ, полученное значение концентрации Эверолимуса следует использовать в совокупности с клинической картиной и результатами других диагностических процедур.

Коды ошибки результата

Некоторые результаты могут содержать Коды ошибки результата. См. описание этих кодов ошибок в руководстве по эксплуатации конкретного прибора.

ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА

В очень редких случаях проба пациента может содержать гетерофильные антитела, которые могут занижать результаты в тесте QMS Эверолимус.

Интерферирующие гетерофильные антитела в целом у людей встречаются очень редко. Эти антитела могут вызывать аутоагглютинацию содержащего микрочастицы реагента, что приведет к ошибочно низким результатам теста.

В диагностических целях результаты анализа всегда следует оценивать в совокупности с историей болезни пациента, результатами клинических обследований и другими исследованиями.

См. разделы, касающиеся Отбора и хранения проб и Рабочих характеристик, приведенные в данном вкладыше.

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Общий терапевтический диапазон Эверолимуса в цельной крови составляет от 2 до 12 нг/мл. Факторы, определяющие разные требования по оптимальному уровню содержания Эверолимуса в крови, включают тяжесть клинического состояния, индивидуальную чувствительность к иммунодепрессивному и нефротоксичному действию Эверолимуса, одновременное введение других иммунодепрессантов, тип транспланта, время, прошедшее после трансплантации, а также ряд других факторов. Следовательно, нельзя использовать индивидуальные значения Эверолимуса в качестве единственного индикатора для изменения схемы лечения; прежде чем вносить изменения в схему лечения, нужно проводить тщательный клинический анализ каждого пациента. Каждый пользователь должен установить свои собственные диапазоны, исходя из клинического опыта. Терапевтические диапазоны могут меняться в зависимости от используемой методики, поэтому их следует устанавливать для каждой методики. Значения, полученные при разных методиках, не являются взаимозаменяемыми в силу различий между методиками и перекрестной реакционностью с метаболитами, равно как нельзя применять и поправочные коэффициенты. Следовательно, рекомендуется постоянное применение

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

одного теста для конкретных пациентов. Единственный образец минимального уровня не является достаточным основанием для корректировки оптимальной дозы.

РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Ниже приведены репрезентативные результаты, полученные на имеющемся в продаже автоматическом биохимическом анализаторе, в котором используется количественный турбидиметрический анализ.

Чувствительность

Предел количественного определения (LOQ)

Предел количественного определения теста QMS Эверолимус представляет собой минимальное количество анализируемого вещества в пробе, которое можно количественно определить с приемлемой сходимостью и точностью измерений (часто считается при $\leq 20\%$ коэф. вариации при $\pm 15\%$ сходимости). Предел количественного определения данного теста 1,3 нг/мл.

Диапазон измерений

Диапазон измерений от 1,5 до 20 нг/мл.

Точность

Были проведены исследования на линейность путем разведения образца пациента с высоким содержанием препарата до разных концентраций в пределах диапазона анализа. Разведение осуществлялось с помощью гемолизата цельной крови. Линейность конкретных разведений считалась приемлемой при выходе 100 ± 10 процентов.

Линейность

Теоретическая концентрация (мкг/мл)	Среднее значение 12 повторных анализов	Коеф. вариации, %	Сходимость %
0,00	0,33		0,00
1,12	1,29	17,28	114,70
2,23	2,36	8,36	105,17
4,46	4,34	5,25	96,53
6,70	6,24	3,03	92,51
8,93	8,60	2,55	95,64
11,16	11,14	3,72	99,11
13,39	13,21	2,63	97,94
15,63	15,85	3,17	100,72
17,86	17,88	6,73	99,42
20,09	19,88	3,83	98,24
22,32	22,32	7,82	99,30

Сравнение метода

Было проведено исследование корреляции на 150 образцах пациентов с пересадкой почки. Полученные с помощью теста QMS Эверолимус результаты сравнивались с результатами ЖХ/МС. Ниже приведены данные анализа результатов методом регрессии по Пассигну-Баблоку⁸.

Угол наклона	1,11
--------------	------

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

Y-смещение	-0,005
Коэффициент корреляции (R2)	0.92
Количество проб	150

Второе исследование корреляции было проведено на 41 образце пациентов с пересадкой сердца. Полученные с помощью теста QMS Эверолимус результаты сравнивались с результатами ЖХ/МС. Ниже приведены данные анализа результатов методом регрессии по Пассигну-Баблоку⁸.

Угол наклона	1,00
Y-смещение	-0,15
Коэффициент корреляции (R2)	0.92
Количество проб	41

Воспроизводимость

Воспроизводимость определялась согласно протоколу EP5-F2⁹ Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS).

В исследовании использовались контрольные образцы трех уровней на основе человеческой крови, содержащие Эверолимус, и сливные образцы пациентов трех уровней. Пробы каждого уровня анализировались дважды в день в течение 20 дней. Разница по времени между анализами, проводившимися в один день, составляла не менее двух часов. Это означает, что было рассчитано общее стандартное отклонение (СО), отклонение в пределах прогона (внутрисерийное) и отклонение между днями (межсерийное). Репрезентативные результаты приведены ниже.

Контроль	N	Среднее значение (нг/мл)	Внутрисерийное		Межсерийное		Общее	
			Станд. откл.	Козф. вар (%)	Станд. откл.	Козф. вар (%)	Станд. откл.	Козф. вар (%)
1	80	3,93	0,13	3,21	0,22	5,65	0,28	7,19
2	80	8,20	0,25	3,01	0,33	4,05	0,51	6,16
3	80	14,90	0,83	5,57	0,68	4,55	1,11	7,47
Сливные образцы	N	Среднее значение (нг/мл)	Станд. откл.	Козф. вар (%)	Станд. откл.	Козф. вар (%)	Станд. откл.	Козф. вар (%)
1	80	3,87	0,28	7,31	0,18	4,59	0,37	9,45
2	80	8,73	0,18	2,11	0,46	5,24	0,64	7,27
3	80	12,07	0,43	3,59	0,32	2,67	0,80	6,62

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ

Специфичность

Для проведения исследования влияния других веществ в качестве руководства использовался протокол EP7-A NCCLS¹⁰. Проводились испытания на перекрестную реактивность с основными имеющимися метаболитами эверолимуса. Также проводились исследования с целью определения влияния других лекарственных средств, обычно принимаемых одновременно с Эверолимусом, и эндогенных веществ на результаты

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-5406 USA

количественного определения концентраций Эверолимуса с помощью теста QMS Эверолимус.

Метаболиты

Были проведены исследования по изучению перекрестной реактивности антител к тесту QMS Эверолимус с основными метаболитами Эверолимуса. Исследуемые вещества в двух концентрациях добавлялись в гемолизат человеческой крови с содержанием Эверолимуса 5 нг/мл, после чего проводился анализ с помощью теста QMS Эверолимус. Рассчитывался процент перекрестной реактивности. Результаты приведены ниже.

Метаболиты			
Исследуемое вещество	Проверяемая концентрация (нг/мл)	Измеренная концентрация, нг/мл	Перекрестная реактивность, %
RAD SA	5	6.08	7
RAD SA	20	6.07	2
RAD PSA	5	6.33	12
RAD PSA	20	9.00	16
RAD PC	5	8.86	63
RAD PC	20	17.61	59
45/46 OH RAD	5	5.82	ND
45/46 OH RAD	20	6.13	2
24 OH RAD	5	6.23	9
24 OH RAD	20	6.81	5
25 OH RAD	5	6.56	15
25 OH RAD	20	10.24	22

ND = Не обнаруживается

Эндогенные вещества

Для следующих соединений в указанных концентрациях при испытании с помощью теста QMS Эверолимус были получены результаты с ошибкой в определении Эверолимуса менее 10%. Результаты приведены ниже.

Интерферент	Концентрация интерферента	N	Эверолимус (нг/мл)	Сходимость в процентах
Билирубин	60 мг/дл	10	4,45	95,86
Холестерин	347 мг/дл	3	4,22	101,1
Гамма-глобулин	12 г/дл	3	4,06	92,86
НАМА I типа	Норм. уровень	3	4,22	102,92
НАМА II типа	Норм. уровень	3	4,22	95,02
Гематокрит	60%	10	4,18	101,89
Ревмат. Фактор	1350 МЕ	3	4,22	101,42
Общий белок	12 г/дл	3	4,06	105,17
Триглицериды	1500 мг/дл	3	4,22	100,6
Мочевая кислота	40 мг/дл	3	4,22	99,53

НАМА = человеческие антимышечные антитела

Перекрестная реактивность с лекарствами

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

Проводились испытания на перекрестную реактивность с лекарствами, которые обычно принимаются одновременно с Эверолимусом. Анализ на перекрестную реактивность проводился на гемолизате с добавлением Эверолимуса в концентрации 5нг/мл. Были проведены исследования для следующих соединений:

Соединение	Испытываемая концентрация, мкг/мл	Перекрестная реактивность в процентах
Ацетаминофен	200	ND
N-ацетилпрокаионамид	120	ND
Ацикловир	1000	ND
Альбутерол	0,18	ND
Аллопуринол	60	ND
Амикацин	150	ND
Амфотерицин В	100	ND
Аскорбиновая кислота	30	ND
Атенолол	40	ND
Азотиопрен	10	ND
Кофеин	100	ND
Калгоприл	50	ND
Карбамазепин	120	ND
Цефаклор	230	ND
Хлорамфеникол	250	ND
Циметидин	100	ND
Ципрофлоксацин	250	ND
Циклоспорин А	1	ND
Дигоксин	0,01	ND
Дизопирамид	30	ND
Эритромицин	200	ND
Этанол	3500	ND
Морфин сульфат	6	ND
Микофеноловая кислота	250	ND
Надолол	333	ND
Напроксен	1000	ND
Ниацин	800	ND
Нифедипин	120	ND
Омепразол	14	ND
Пенициллин G	100	ND
Фенобарбитал	150	ND
Фенитоин	100	ND
Пиперацилин	8	ND
Празосин	25	ND
Преднизон	12	ND
Преднизолон	12	ND
Примидон	100	ND
Прокаионамид	25	ND
Пропанолол	0,5	ND
Гуинидин	100	ND
Ранитидин	200	ND
Рифампин	50	ND

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

Салициловая кислота	500	ND
Сотрастури	40	ND
Спектиномицин	100	ND

ND = Не обнаруживается

Библиография

1. Certican (Everolimus) dispersible tablets proposed labeling. Novartis NDA No. 21-561 and 26-628. December 19, 2002
2. Kovarik JM, Kaplan B, Silva HT, et al. Exposure-response relationships for everolimus in de novo kidney transplantation: defining a therapeutic range. *Transplantation* 2002;73(6):920-5
3. Holt DW. Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressive Drugs in Kidney Transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(6):657-63
4. Kahan BD, Keown P, Levy GA, et al. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002;24(3):330-50
5. McMahon LM, Luo S, Hayes M, et al. High-throughput analysis of everolimus (RAD001) and cyclosporine A (CsA) in whole blood by liquid chromatography/mass spectrometry using a semi-automated 96-well solid-phase extraction system. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2000;14:1965-71
6. Brignol N, McMahon LM, Luo S, et al. High-throughput semi-automated 96-well liquid/liquid extraction and liquid chromatography/mass spectrometric analysis of everolimus (RAD001) and cyclosporine A (CsA) in whole blood. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2002;15:1-10
7. Streit F, Armstrong VW, Oellerich M, et al. Rapid liquid chromatography-tandem mass spectrometry routine method for simultaneous determination of sirolimus, everolimus, tacrolimus, and cyclosporine A in whole blood. *Clin Chem* 2002;48(6):955-8
8. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26(11):783-90.
9. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW, et al. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition (EP5-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
10. Powers DM, Boyd JC, Glick MR, et al. Interference Testing in Clinical Chemistry (EP7-A) Villanova, PA. The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1986
11. McEnroe RJ, Burritt MF, Powers DM, et al. Interference Testing in Clinical Chemistry: Approved Guideline-Second Edition (EP7-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2005.

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

НАЗВАНИЕ

Калибраторы QMS® Эверолимус (EVER)

НАЗНАЧЕНИЕ

Набор калибраторов QMS Эверолимус предназначен для калибровки теста QMS Эверолимус.

СОСТАВ

Набор калибраторов QMS Эверолимус содержит гемолизат человеческой крови и $\leq 1,0\%$ консерванта, а также Эверолимус в следующих концентрациях:

Флакон	Концентрация (нг/мл)	Количество	Объем наполнения
A	0,0	1	3,0мл
B	1,5	1	3,0мл
C	3,0	1	3,0мл
D	6,0	1	3,0мл
E	12,0	1	3,0мл
F	20,0	1	3,0мл

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Для подтверждения точности калибраторов QMS Эверолимус использовались стандарты самого высокого качества; чистота и состав определялись методом ВЭЖХ. Подготовка материала осуществлялась путем гравиметрического добавления в гемолизат крови человека. Каждую партию калибраторов можно отследить по утвержденному методу ЖХ/МС.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Меры предосторожности для пользователей

- Предназначен для диагностики *in vitro*
- Не используйте компоненты после истечения срока годности.
- Калибраторы в данном наборе предназначены для использования единым комплектом. Не заменяйте калибраторы и не смешивайте калибраторы из разных партий.

ОСТОРОЖНО: Данный продукт содержит компоненты, источником которых был человек и/или которые являются потенциально инфицированными. Компоненты, полученные из крови человека, прошли испытания методами, утвержденными Комиссией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США, которые показали отсутствие реакции на HBsAg, антитела к ВИЧ 1/2 и антитела к вирусу гепатита С. Ни один известный метод испытаний не может дать полную уверенность в том, что продукты, источником которых был человек или инактивированные микроорганизмы, не являются переносчиками инфекции. Следовательно, рекомендуется считать все материалы,

Microgenics Corporation
48360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

источником которых является человек, потенциально инфицированными и обращаться с ними нужно, следуя соответствующей практике биологической безопасности.

ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

- См. общую информацию и объяснение теста во вкладыше, прилагаемом к набору реагентов теста QMS Эверолимус.
- Калибраторы заморожены. Перед использованием их нужно полностью разморозить.
- Перед добавлением перемешать каждый калибратор, плавно перевернув пробирку несколько раз.



- После каждого применения плотно закройте калибраторы крышками и поставьте их на хранение при температуре от 2 до 8°C.

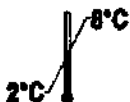


ОСТОРОЖНО: Пузырьки могут помешать верному обнаружению уровня калибратора в пробирке с образцом, что может вызвать недостаточную аспирацию калибратора и тем самым повлиять на результаты.

ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ



- Калибраторы следует хранить в замороженном виде ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) до первого применения.
- После первого применения калибраторы стабильны в течение 6 недель при хранении с плотно закрытыми крышками при температуре от 2 до 8°C.



- Не оставляйте калибраторы при комнатной температуре дольше, чем это необходимо для проведения анализа.
 - Не используйте калибраторы после истечения срока годности.
-

ПОКАЗАТЕЛИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ИЛИ УХУДШЕНИЯ

Можно предполагать нестабильность или ухудшение при наличии видимых признаков протечки, мутности, растущих микроорганизмов, или если анализ не отвечает критериям вкладыша, прилагаемого к комплексу реагентов, и/или руководства по эксплуатации конкретного прибора.

ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА

Точность и воспроизводимость результатов зависят от правильной работы приборов, от реагентов, калибраторов, хранения продукта согласно инструкциям и хорошей лабораторной практики.

ТОРГОВЫЕ МАРКИ

QMS® - зарегистрированная торговая марка компании «Термо Фишер Саентифик Инк.» и ее филиалов.

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

НАЗВАНИЕ

Контроли QMS® Эверолимус (EVER)

НАЗНАЧЕНИЕ

Набор контролей QMS Эверолимус предназначен для контроля качества теста QMS Эверолимус.

СОСТАВ

Набор контролей QMS Эверолимус содержит гемолизат человеческой крови и Эверолимус в следующих концентрациях:

Флакон	Концентрация (нг/мл)	Количество	Объем наполнения
Уровень 1	Низкий	1	3,00мл
Уровень 2	Средний	1	3,00мл
Уровень 3	Высокий	1	3,00мл

Каждая лаборатория должна установить свои собственные диапазоны для каждой новой партии контролей.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Меры предосторожности для пользователей

- Предназначены для диагностики *in vitro*
- Контроли в данном наборе предназначены для использования единым комплектом. Не заменяйте контроли и не смешивайте контроли из разных партий.



ОСТОРОЖНО: Данный продукт содержит компоненты, источником которых был человек и/или которые являются потенциально инфицированными. Компоненты, полученные из крови человека, прошли испытания методами, утвержденными Комиссией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США, которые показали отсутствие реакции на HBsAg, антитела к ВИЧ 1/2 и антитела к вирусу гепатита С. Ни один известный метод испытаний не может дать полную уверенность в том, что продукты, источником которых был человек или инактивированные микроорганизмы, не являются переносчиками инфекции. Следовательно, рекомендуется считать все материалы, источником которых является человек, потенциально инфицированными и обращаться с ними нужно, следуя соответствующей практике биологической безопасности.

ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

- См. общую информацию и объяснение теста во вкладыше, прилагаемом к набору реагентов теста QMS Эверолимус.
- Контроли заморожены. Перед использованием их нужно полностью разморозить.

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA



- Перед добавлением перемешать каждый контроль, плавно перевернув пробирку несколько раз.
 - После каждого применения плотно закройте контроли крышками и поставьте их на хранение при температуре от 2 до 8°C.
-

ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ



- Контроли следует хранить в замороженном виде ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) до первого применения.
 - После первого применения контроли стабильны в течение 6 недель при хранении с плотно закрытыми крышками при температуре от 2 до 8°C.
 - Не оставляйте контроли при комнатной температуре дольше, чем это необходимо для проведения анализа.
 - Не используйте контроли после истечения срока годности.
-

ПОКАЗАТЕЛИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ИЛИ УХУДШЕНИЯ

Можно предполагать нестабильность или ухудшение при наличии видимых признаков протечки, мутности, растущих микроорганизмов, или если анализ не отвечает критериям вкладыша, прилагаемого к комплекту реагентов, и/или руководства по эксплуатации конкретного прибора.

ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА

Точность и воспроизводимость результатов зависят от правильной работы приборов, от реагентов, калибраторов, хранения продукта согласно инструкциям и хорошей лабораторной практики.

ТОРГОВЫЕ МАРКИ

QMS® - зарегистрированная торговая марка компании «Термо Фишер Саентифик Инк.» и ее филиалов.

Microgenics Corporation
48360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

Тест «DRI® Котинин»**microgenics**

№ по каталогу: 0394 (набор 100 мл)
0395 (набор 500 мл)

Для диагностики in vitro

Предназначение

Тест «DRI® Котинин» - это набор для диагностики in vitro, предназначенный для качественного и полуколичественного определения уровня котинина в моче человека на пороговом уровне 500 нг/мл. Этот тест является средством, помогающим определить уровень котинина после использования табачной продукции или ее воздействия.

Резюме и разъяснение теста

Курение табака или пассивное вдыхание дыма табака приводит к абсорбции никотина через легкие и слизистые оболочки рта. Поглощенный никотин легко превращается в свой основной метаболит – котинин.^{1,2,3} Котинин можно обнаружить в моче курильщиков даже через несколько дней после прекращения курения.

Статус курения конкретного человека можно определить несколькими способами, включая измерение тиоцианата, оксида углерода и котинина.^{4, 5, 6} Измерение оксида углерода или тиоцианата может ложно указать на употребление табака, так как и то, и другое вещество может исходить из других источников окружающей среды.⁷ С другой стороны, котинин может образоваться только в результате метаболизма никотина, следовательно, он является лучшим индикатором статуса курения.⁸

Тест «DRI® Котинин» - это набор жидких, готовых к употреблению реагентов для гомогенного иммуноферментного анализа. Анализ основан на конкуренции между котинином, помеченным ферментом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназой (G6PDH), и свободным котинином в образце за фиксированное количество мест связывания специфического к котинину антитела. Активность фермента G6PDH определяется методом спектрофотометрии при 340нм путем изменения его способности превращать никотинамид аденин динуклеотид (NAD) в NADH.

Реагенты

Реагент, содержащий антитела/субстрат: Содержит моноклональные антитела мыши к котинину, глюкозо-6-фосфат (G6P) и никотинамид аденин динуклеотид (NAD) в Трис-буфере с консервантом (азид натрия).

Реагент, содержащий конъюгат фермента: Содержит котинин, помеченный глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназой (G6PDH), в Трис-буфере с консервантом (азид натрия).

Требуемые дополнительные материалы, не входящие в комплект поставки:

№ по каталогу 0460 DRI® Контрольное вещество низкого содержания котинина, 5 мл
0470 DRI® Контрольное вещество высокого содержания котинина, 5 мл
0404 DRI® Калибровочный набор на котинин, 6 x 5мл

Меры предосторожности и предупреждения

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

1. Тест предназначен только для диагностики *in vitro*. Реагенты нельзя глотать.
2. Используемые в компонентах анализа реагенты содержат азид натрия, который может вступить в реакцию со свинцовой или медной сантехникой с образованием потенциально взрывоопасных азидов металлов. При утилизации такие реагенты нужно всегда смывать большим количеством воды, чтобы не допустить накопления азидов.

Приготовление и хранение реагентов

Реагенты готовы для применения. Никакого приготовления реагентов не требуется. Все компоненты набора при условии хранения в холодильнике стабильны в течение срока годности, указанного на этикетке. Не используйте реагенты после истечения срока годности.

Сбор и обработка образцов

Собирайте образцы мочи в пластиковые или стеклянные емкости. Желательно проводить анализ свежих образцов мочи.

Компания Microgenics рекомендует использовать свежие образцы мочи. Если первичный анализ образцов не проводится в течение 7 дней после сбора, образцы следует хранить в замороженном виде.

Для проведения анализа с помощью данного теста годятся образцы с уровнем pH в диапазоне от 4 до 9.

Необходимо постараться сохранить отобранные пипеткой образцы инородных веществ; рекомендуется перед анализом центрифугировать очень мутные образцы. Фальсификация образца мочи может привести к ошибочным результатам. Если есть подозрения на фальсификацию, следует получить другой образец и направить оба образца в лабораторию на анализ.

Обращайтесь со всеми образцами мочи так, как если бы они были потенциально заразными.

Процедура анализа

Для выполнения этого анализа можно использовать анализаторы, которые позволяют поддерживать постоянную температуру, дозирование образцов пипеткой, измерение скорости ферментативной реакции при 340nm и точное определение времени реакции.

До проведения анализа сверьтесь с протоколом конкретного анализатора, в котором приведены параметры и/или дополнительные инструкции по применению.

Контроль качества и калибровка

Рекомендации по хорошей лабораторной практике предполагают использование контрольных образцов для обеспечения правильного проведения анализа. Для проверки калибровки применяйте контрольные материалы с уровнями, близкими к уровню отсечки. Результаты контроля качества должны находиться в рамках установленных диапазонов, определенных Вашей лабораторией. Если результаты контроля качества выходят за пределы установленных диапазонов, результаты анализа являются недостоверными.

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

Качественный анализ

Для качественного анализа образцов используйте калибратор с концентрацией 500 нг/мл, которая является «уровнем отсечки». В качестве стандарта для определения «положительных» и «отрицательных» образцов используется калибратор котинина DRI® с концентрацией «уровня отсечки».

Полуколичественный анализ

Для полуколичественного анализа используйте все калибраторы.

Результаты и ожидаемые значения

Результаты качественного анализа

В качестве эталона для определения «положительных» и «отрицательных» образцов используется калибратор с концентрацией 500 нг/мл. Положительным считается образец, показывающий изменение в значении абсорбции (ΔA), равное значению, полученному для калибратора «уровня отсечки», или превышающее его. Отрицательным считается образец, показывающий изменение в значении абсорбции (ΔA) ниже значения, полученного для калибратора «уровня отсечки».

Полуколичественные результаты

Можно приблизительно оценить концентрацию вещества в образцах, используя стандартную кривую, полученную для всех калибраторов, и оценивая образцы количественно по сравнению со стандартной кривой. Этот способ можно использовать для подтверждения разведения или в целях контроля качества. Когда примерная концентрация в образце превышает концентрацию калибратора с самой высокой концентрацией, можно развести образец Отрицательным калибратором и повторить анализ. Диапазон анализа – от 300 нг/мл до 2000 нг/мл.

Ограничения

1. Положительный результат этого анализа указывает на присутствие котинина; при этом необязательно должна быть корреляция с силой физиологического и психологического воздействия.
2. Положительный результат этого анализа следует подтвердить другим иммунологическим методом, например ГХ или ГХ/МС.
3. Тест предназначен только для использования в отношении мочи человека.
4. Другие вещества и/или факторы, например, технические, процедурные, другие соединения, сходные с котинином, которые, однако, не изучались в ходе исследования специфичности, могут оказать влияние на анализ и привести к ложным результатам.

Конкретные рабочие характеристики

Ниже показаны типичные рабочие характеристики, полученные для анализатора Hitachi 717. Результаты, полученные в Вашей лаборатории, могут от них отличаться.

Воспроизводимость

Отрицательный контрольный материал, положительный контрольный материал и калибратор «уровня отсечки» были проанализированы согласно модифицированному

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

протоколу NCCLS. Делался качественный и полуколичественный анализ на всех трех уровнях по 6 повторных анализов для каждого, дважды в день в течение 10 дней.

Количественный анализ (мА/мин)

Калибратор / контрольный материал	Воспроизводимость в пределах одного анализа			Общая воспроизводимость		
	Среднее	СО	КВ, %	Среднее	СО	КВ, %
300 нг/мл	404	2,2	0,5	404	2,7	0,7
500 нг/мл	421	2,3	0,5	421	2,9	0,7
700 нг/мл	437	2,6	0,5	437	3,5	0,8

Чувствительность

Чувствительность, которая определяется как самая низкая концентрация, которую можно отличить от отрицательного калибратора анализа мочи со степенью достоверности 95%, составляет 34 нг/мл.

Специфичность

Был проведен анализ соединений, структурно схожих с котинином, на перекрестную реактивность. Результаты приведены ниже:

Соединение	Концентрация (мкг/мл)	Результат
3-гидрокси-котинин	12,5	Положительный
Ниацинамид	500	Отрицательный
Никотин	500	Отрицательный
Никотиновая кислота	500	Отрицательный
N-оксид никотиновой кислоты	500	Отрицательный

Соединения, структурно несхожие с котинином, дали отрицательные результаты при указанных ниже концентрациях:

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

Compound	Concentration (µg/mL)
Acetaminophen	1000
Acetylsalicylic acid	1000
Amitriptyline	50
Amphetamine	1000
Benzoylcegonine	1000
Caffeine	100
Codeine	1000
Diazepam	100
Doxylamine	500
Ephedrine	1000
Ibuprofen	500
Phenytoin	40
d-Methamphetamine	100
l-Methamphetamine	100
Morphine	1000
Nortriptyline	50
Oxazepam	500
Phencyclidine	500
Pheniramine	50
Phenobarbital	1000
Primidone	50
Propoxyphene	1000
Quinidine	200
Ranitidine	500
Secobarbital	1000
Theophylline	50
11-Nor-Δ ⁹ -THC-9-COOH	10
Valproic Acid	150
Uric Acid	200

Интерференция

Было исследовано потенциальное влияние эндогенных и экзогенных веществ на анализ на котинин. В анализах мочи, содержащих соединения в перечисленных ниже концентрациях, интерференция не наблюдалась. Также исследовалось возможное влияние на pH мочи.

Compound	Concentration
Acetaminophen	100 µg/mL
Acetone	1000 mg/dL
Ascorbic Acid	1250 mg/dL
Aspirin	100 µg/mL
Caffeine	100 µg/mL
Creatinine	500 mg/dL
Ethanol	1 g/dL
Galactose	10 mg/dL
Gamma Globulin	500 mg/dL
Glucose	3000 mg/dL
Hemoglobin	300 mg/dL
Human serum Albumin	500 mg/dL
Ibuprofen	100 µg/mL
Oxalic Acid	100 mg/dL
Riboflavin	7.5 mg/dL
Sodium Chloride	0.5 g/dL
Urea	0.8 g/dL
pH range	4-9

Точность

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6408 USA

Был проведен анализ ста девяноста четырех образцов с помощью теста DRI на котинин и иммуноферментного анализа на котинин OTI AUTO-LYTE®, в котором калибратором «уровня отсечки» служил котинин в концентрации 500 нг/мл. Все образцы были подтверждены методами ГХ/МС. Полученные результаты качественного и полуколичественного анализов суммированы ниже:

Качественный

Из 194 образцов 112 образцов дали положительный результат и 60 образцов дали отрицательный результат в обоих иммунологических анализах.

*ГХ/МС подтвердила результат, полученный методом анализа теста DRI на котинин.

** Два из трех образцов, где наблюдалось расхождение, были погранично положительными.

Полуколичественный

Из 194 образцов 114 образцов дали положительный результат и 63 образца дали отрицательный результат в обоих иммунологических анализах.

*ГХ/МС подтвердила результат, полученный методом анализа теста DRI на котинин.

** Два из трех образцов, где наблюдалось расхождение, были погранично положительными.

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

Калибраторы и контрольные материалы «DRI® Котинин»

Для диагностики in vitro

№ по каталогу: 0404 Калибровочный набор «DRI® Котинин» (6 x 5мл)
0460 DRI® Контрольное вещество низкого содержания котинина (1 x 5 мл)
0470 DRI® Контрольное вещество высокого содержания котинина (1 X 5 мл)

Предназначение

Калибраторы «DRI® Котинин» предназначены для калибровки теста «DRI® Котинин». Контрольные вещества «DRI® Котинин» предназначены для проведения контроля качества теста «DRI® Котинин». Эти калибраторы и контрольные вещества следует использовать только для диагностики in vitro в целях обнаружения котинина в моче человека.

Описание калибраторов и контрольных веществ «DRI® Котинин»

Калибраторы и контрольные вещества «DRI® Котинин» – это готовые к применению жидкости, приготовленные путем добавления в мочу человека, не содержащую котинин, известных количеств котинина – метаболита никотина. Калибратор DRI с концентрацией котинина 500 нг/мл можно использовать в качестве стандарта «уровня отсечки» для определения «положительных» и «отрицательных» образцов. Примерную концентрацию лекарства в образцах можно получить с помощью стандартной кривой, используя соответствующие калибраторы, количественно сравнивая образцы со стандартной кривой.

В приведенной ниже таблице указаны концентрации котинина в калибровочном наборе и контрольных веществах DRI*:

Калибратор	Концентрация (нг/мл)
Отрицательный	0
100 нг/мл	100
250 нг/мл	250
500 нг/мл	500
1000 нг/мл	1000
2000 нг/мл	2000

Контрольное вещество	Концентрация (нг/мл)
Низкая концентрация	300
Высокая концентрация	700

* Контрольные вещества «DRI® Котинин» (с низкой и высокой концентрацией котинина) продаются отдельно.

Меры предосторожности и предупреждения

1. Калибраторы и контрольные вещества «DRI® Котинин» предназначены только для диагностики in vitro. Реагенты нельзя глотать.

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

2. Калибраторы и контрольные вещества содержат азид натрия, который может вступить в реакцию со свинцовой или медной сантехникой с образованием потенциально взрывоопасных азидов металлов. При утилизации такие реагенты нужно всегда смывать большим количеством воды, чтобы не допустить накопления азидов.
3. Калибраторы и контрольные вещества приготовлены из нестерильной мочи человека. С калибраторами и контрольными веществами следует обращаться так, как если бы они были потенциально заразными.
4. Нельзя использовать калибраторы и контрольные вещества после срока годности, указанного на этикетке.

Приготовление и хранение калибраторов и контрольных веществ

Калибраторы и контрольные вещества «DRI® Котинин» готовы к применению. При хранении при температуре 2-8°C они стабильны в течение срока годности, указанного на этикетке.

Процедура анализа

См. инструкции во вкладыше к тесту «DRI® Котинин» и соответствующем протоколе конкретного анализатора.

Контроль качества и калибровка

Рекомендации по хорошей лабораторной практике предполагают использование контрольных образцов для обеспечения правильного проведения анализа. Для поверки калибровки применяйте контрольные материалы с уровнями, близкими к уровню отсечки. Каждая лаборатория должна установить свои собственные диапазоны приемлемости. Если результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона, результаты анализа являются недостоверными.

Качественный анализ

Для качественного анализа в качестве уровня отсечки следует использовать калибратор с концентрацией 500 нг/мл. Калибратор «DRI® Котинин», содержащий котинин в концентрации 500 нг/мл, используется в качестве стандарта для определения «положительных» и «отрицательных» образцов.

Полуколичественный анализ

Для полуколичественного анализа используйте все калибраторы.

Результаты и ожидаемые значения

Результаты качественного анализа

Положительным считается образец, показывающий изменение в значении абсорбции (ΔA), равное значению, полученному для калибратора «уровня отсечки», или превышающее его. Отрицательным считается образец, показывающий изменение в значении абсорбции (ΔA) ниже значения, полученного для калибратора «уровня отсечки».

Полуколичественные результаты

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

Можно приблизительно оценить концентрацию лекарства в образцах, используя стандартную кривую, полученную для всех калибраторов, и оценивая образцы количественно по сравнению со стандартной кривой. Когда примерная концентрация в образце превышает концентрацию калибратора с самой высокой концентрацией, можно развести образец Отрицательным калибратором и повторить анализ. Диапазон анализа – от 300 нг/мл до 2000 нг/мл.

Ограничения

Калибраторы и контрольные вещества «DRI® Котинин» предназначены исключительно для использования вместе с тестом «DRI® Котинин» для обнаружения котинина в моче человека.

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA