

анекс-1

证明书

CERTIFICATE



中国国际贸易促进委员会暨中国国际商会
China Council for the Promotion of International Trade is China Chamber of International Commerce

中国国际贸易促进委员会

China Council for the Promotion of International Trade
China Chamber of International Commerce

证明书

CERTIFICATE



204403A0/013797

号码 No.

兹证明：在所附声明上的深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司的印章属实。

THIS IS TO CERTIFY THAT: the seal of SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO., LTD. on the annexed DECLARATION is genuine.

China Council for the Promotion
of International Trade

授权签字:

Authorized
Signature: Chen Xiaohong

日期：2020年03月02日

(Date: Mar. 02, 2020)

证明书查询网址: Website for verifying the certificate: <http://www.rzccpit.com/validate.html>



11.02.2020

To whom it may concern,

Declaration

We, **Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.**, ("Mindray"), the manufacturer of **Cortisol**

Hereby declare that,

1. The attached content is the cover page of the < Operational Documentation of **Cortisol** > used for Russian medical device registration; this file introduces the instructions for use of the product.
2. The attached content is used only for the medical device registration in Russia, and is required notarizing according to Russian official regulations.

Very truly yours,

Wang Xinbing

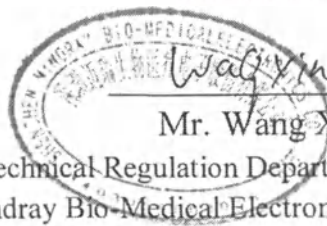
Mr. Wang Xinbing

Manager of Technical Regulation Department

Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.

Mindray Building, Keji 12th Road South, Hi-tech Industrial Park,
Nanshan, 518057 Shenzhen, People's Republic of China.
Tel. +86 755 81888998,
факс: +86 755 26582680
<http://www.mindray.com>

APPROVED BY


Mr. Wang Xinbing

Manager of Technical Regulation Department
Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.,
Ltd.

11.02.2020

Инструкция по применению

**Кассета с реагентами для количественного определения
кортизола (Cortisol) иммунохемилюминесцентным методом в
клиническом образце на анализаторах серии CL для
диагностики in vitro**

Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. («Шэньчжэнь Майндрэй
Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд. »), Китай

Версия 2

Дата утверждения инструкции по применению: 11.02.2020

1 Название изделия

Кассета с реагентами для количественного определения кортизола (Cortisol) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*, в вариантах исполнения:

1. Кассета с реагентами для количественного определения кортизола (Cortisol) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*, в варианте исполнения Cortisol113 (2x30 тестов), в составе:

- Кассета с реагентами Cortisol113 – 2 шт.;
- Инструкция по применению – 1 шт.

2. Кассета с реагентами для количественного определения кортизола (Cortisol) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*, в варианте исполнения Cortisol111 (2x50 тестов), в составе:

- Кассета с реагентами Cortisol111 – 2 шт.;
- Инструкция по применению – 1 шт.

3. Кассета с реагентами для количественного определения кортизола (Cortisol) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*, в варианте исполнения Cortisol112 (2x100 тестов), в составе:

- Кассета с реагентами Cortisol112 – 2 шт.;
- Инструкция по применению – 1 шт.

Примечание – Далее по тексту изделие, реагенты Cortisol, реагенты кортизола.

2 Назначение изделия

Изделие предназначено для количественного определения кортизола в сыворотке, плазме крови, а также моче человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах серии CL (CL-1000i, CL-1200i, CL-2000i) для диагностики *in vitro*.

Область применения

Клиническая лабораторная диагностика.

Противопоказания

Не применимо для данного МИ.

Возможные побочные действия при использовании медицинского изделия

Не применимо для данного МИ.

Требования к оператору (пользователю)

Медицинское изделие предназначено для профессионального применения и может использоваться только квалифицированным персоналом в области клинической лабораторной диагностики (медицинским лабораторным техником или врачом клинической лабораторной диагностики).

Показания по применению

Изделие используется как вспомогательное средство в диагностике синдрома Кушинга и болезни Аддисона, а также для мониторинга работы гипоталамуса, гипофиза или надпочечников.

3 Теоретическое обоснование

Кортизол является основным глюкокортикоидным гормоном, секретируемым корой надпочечников. Он влияет на метаболизм белков, жиров и углеводов, на поддержание целостности мышц и миокарда, на подавление воспалительной и аллергической активности¹.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) стимулирует синтез и высвобождение кортизола из коры надпочечников. Гипофиз вырабатывает и высвобождает АКТГ после стимуляции гормоном кортиколиберином (КЛ), который вырабатывается в гипоталамусе. Несвязанный кортизол действует по принципу отрицательной обратной связи на ось гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников (ГГКН) на уровне гипофиза и гипоталамуса².

Кортикостероид-связывающий глобулин и альбумин связывают приблизительно 90% кортизола, вырабатываемого корой надпочечников. Физиологической активностью обладает только несвязанный кортизол (свободный кортизол)¹, 3. Уровень кортизола в плазме крови обычно выше всего утром, а в вечернее время этот уровень уменьшается примерно до половины пикового значения. Принято считать, что содержание кортизола в моче отражает уровень несвязанного кортизола в плазме крови. Содержание кортизола в моче, собранной за 24 часа, представляет целодневные уровни, и на них не влияют суточные колебания уровней кортизола в плазме крови.

Беременность или прием эстрогенов может существенно повысить уровень кортизола. Другие раздражители, такие как сильный стресс, могут также привести к увеличению выработки кортизола¹. Патологические изменения уровня кортизола происходят вследствие нарушений работы гипоталамуса, гипофиза или надпочечников. Измерения уровня кортизола часто выполняются в сочетании с пробой с подавлением дексаметазоном, пробами со стимуляцией АКТГ и пробами на толерантность к инсулину. Избыточный уровень кортизола выявляется при синдроме Кушинга (гиперфункции коры надпочечников), а снижение его уровня отмечается при болезни Аддисона (недостаточности коры надпочечников).^{4, 5, 6}

4 Описание изделия, компоненты состава

Изделие представляет собой кассету, которая состоит из трёх герметично запечатанных флаконов. Во флаконах находятся реагенты Ra, Rb, Rc расположение реагентов во флаконах кассеты представлено на Рис. 4.1.

Реагент Ra представляет собой коричневую жидкость, не содержащую скопления твёрдых частиц и хлопьев после ресуспендирования микрочастиц, реагенты Rb, Rc – представляет собой прозрачную жидкость, не содержащую твердых частиц и хлопьев.

Кассета оснащена механизмом перемешивания компонента Ra, который состоит из шестерни механизма перемешивания, механически связанного с лопатками, находящимися внутри флакона реагента Ra (См. Рис. 4.1). Данный механизм необходим для того, чтобы компоненты реагента Ra не оседали на дне флакона.

При загрузке кассеты в анализатор, с помощью поворотного механизма осуществляется автоматическое перемешивание компонента Ra.

Таблица 4.1 Компоненты состава

Компоненты реагента	Концентрация	Cas номер
---------------------	--------------	-----------

Реагент Ra (Парамагнитные микрочастицы, покрытые козьими анти-кроличьими IgG в ТРИС-буфере с консервантом)		
Парамагнитные микрочастицы, покрытые козьими анти-кроличьими IgG	0.02%	/
ТРИС-буфер (1,3-бис-(трис-(гидроксиметил)метиламино)пропан)	0.61%	77-86-1
Хлорид натрия (NaCl)	0.90%	7647-14-5
Проклин 300 (Proclin 300)	0.05%	96118-96-6
Альбумин, фракция V из бычьей сыворотки	0.50%	146317-23-9
Дистиллированная вода	97.92%	/
Реагент Rb (Конъюгат щелочной фосфатазы с кортизолом в MES-буфере с консервантами)		
Конъюгат щелочной фосфатазы с кортизолом	0.001%	/
MES – буфер (2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота)	0.98%	145224-94-8
Хлорид натрия (NaCl)	0.90%	7647-14-5
Магния хлорид гексагидрат (MgCl ₂ ·6H ₂ O)	0.01%	7791-18-6
Хлорид цинка (ZnCl ₂)	0.001%	7646-85-7
Проклин 300 (Proclin 300)	0.05%	96118-96-6
Альбумин, фракция V из бычьей сыворотки	1.00%	146317-23-9
Дистиллированная вода	97.058%	/
Реагент Rc (Поликлональные анти-кортизол антитела (кроличьи) в ТРИС-буфере с консервантами)		
Поликлональные анти-кортизол антитела (кроличьи)	0.001%	/
ТРИС-буфер (1,3-бис-(трис-(гидроксиметил)метиламино)пропан)	0.61%	77-86-1
Хлорид натрия (NaCl)	0.90%	7647-14-5
Альбумин, фракция V из бычьей сыворотки	1.00%	96118-96-6
Проклин 300 (Proclin 300)	0.05%	146317-23-9
Дистиллированная вода	97.439%	/

Примечания:

1. Концентрации компонентов состава для изделия являются лотоспецифичными.

2. Изделие содержит в своём составе материалы животного происхождения. Материалы животного происхождения получены от животных, прошедших надлежащий ветеринарный контроль.

3. Компоненты состава указаны в массовых концентрациях.

Расположение каждого реагента во флаконах кассеты показано на рисунке ниже:

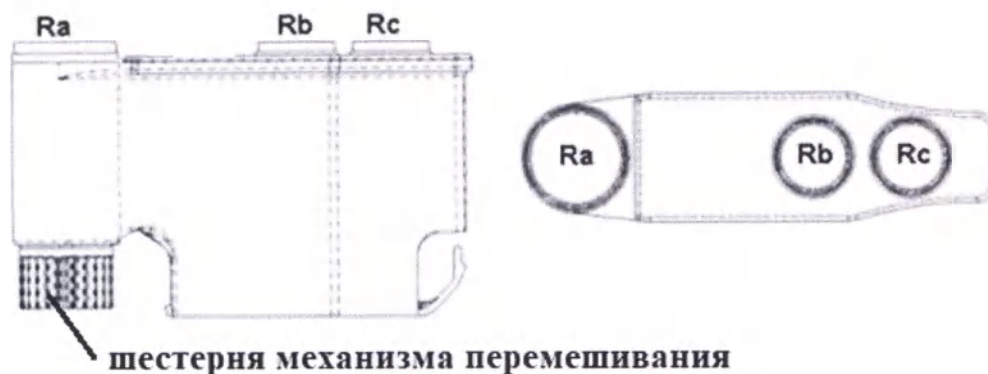


Рис. 4.1 Расположение реагентов в кассете

5 Принцип действия

Анализ на кортизол является анализом конкурентного связывания.

В реакционную кювету дозируется проба, парамагнитные микрочастицы, покрытые козьими анти-кроличьими IgG в ТРИС-буфере с консервантом, поликлональные анти-кортизол антитела (кроличьи) в ТРИС-буфере с консервантами и конъюгат щелочной фосфатазы с кортизолом в MES-буфере с консервантами. После инкубации, кортизол в пробе конкурирует с конъюгатом кортизола с щелочной фосфатазой для связывания участков на анти-кортизол антителе. Полученные комплексы связываются с козьими анти-кроличьими IgG на парамагнитных микрочастицах и удерживаются путем магнитного поля, при этом свободные частицы вымываются.

Затем в реакционную кювету добавляется субстратный раствор. Он катализируется конъюгатом кортизола с щелочной фосфатазой в иммунном комплексе, сохранившемся на микрочастицах. Полученная хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (ОСЕ) и определяется с помощью встроенного в систему фотоумножителя. Объем кортизола в пробе обратно пропорционален количеству относительных световых единиц (ОСЕ), образованных в процессе реакции. Концентрация кортизола определяется с помощью калибровочной кривой.

6 Условия транспортирования, хранения, эксплуатации, стабильность

Заявленный срок годности – 18 месяцев.

После истечения срока годности изделие использовать запрещено.

Условия хранения

Изделия, хранившиеся с нарушением регламентированного режима, применению не подлежат.

Изделие должно храниться в прохладном сухом месте вдали от прямого солнечного света в вертикальном положении при температуре 2-8 °С в холодильных камерах или в холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим. Срок хранения невскрытого изделия 18 месяцев.

После вскрытия, изделие может храниться на борту анализатора или при температуре 2-8 °С вдали от прямого солнечного света в течении 28 дней.

Условия транспортирования

Изделие может транспортироваться всеми видами крытого транспорта при обеспечении температуры транспортирования от 2 до 8 °С.

Изделия, транспортированные с нарушением температурного режима, применению не подлежат.

7 Необходимые материалы для проведения анализа

- Анализатор автоматический иммунохемилюминесцентный для диагностики *in vitro* серии CL с принадлежностями.

- Набор калибраторов для количественного определения кортизола (Cortisol CAL) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*;

- Материал контрольный Immunoassay Multi Control для контроля качества количественного определения аналитов в клиническом образце иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*;

- Раствор буферный промывочный для автоматических иммунохемилюминесцентных анализаторов серии CL для диагностики *in vitro*.

- Раствор субстратный для автоматических иммунохемилюминесцентных анализаторов серии CL для диагностики *in vitro*.

- Общелабораторное оборудование.

Примечание – Для более подробной информации касательно дополнительных необходимых материалов обращайтесь к соответствующим инструкциям и руководствам по эксплуатации изделий, используемых в работе.

8 Сбор и подготовка материалов для исследования

Для данного анализа рекомендуются, моча, сыворотка или плазма крови человека, собранная в пробирки с ЭДТА, натрий гепарином или литий гепарином.

Разрешается использовать пробирки для сыворотки с разделительным гелем или без него.

При сборе образцов крови необходимо соблюдать обычные меры предосторожности при венепункции. После завершения образования сгустка образцы центрифугировать со скоростью 3500 об / мин в течение не менее 10 минут. При центрифугировании необходимо следовать рекомендациям производителя пробирок для отбора проб крови. Образцы, отобранные у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, могут демонстрировать повышенное время свертывания. Убедитесь, что перед анализом были удалены остаточный фибрин и внутриклеточное вещество. Для достижения оптимального результата проверьте все пробы на предмет наличия пузырьков. Перед анализом удалите пузырьки с помощью пипетки.

Если образец был покрыт липидным слоем после центрифугирования, пробу перед тестированием следует переместить в чистую пробирку. Не следует перемещать липидный слой. Необходимо осторожное обращение, чтобы избежать перекрестного загрязнения.

Образцы сыворотки и плазмы следует протестировать в кратчайшие сроки после отбора проб и преаналитической обработки. Если тестирование не выполнено в течение 8 часов, образцы следует хранить при температуре 2-8 °C. Образцы остаются стабильными до 2 недель при температуре 2-8°C и 3 месяца при температуре -20°C или ниже.

Образцы могут быть использованы, если количество циклов замораживания-оттаивания не превышает 5. Замороженные образцы размораживать в течение 30 минут

при комнатной температуре, затем образцы необходимо осторожно перемешать и центрифугировать при 10000 g в течение 10 минут.

Запрещается использовать образцы, которые:

- инаktivированы нагреванием;
- в значительной степени гемолизированы;
- явно микробиологически загрязнены;
- содержат видимые сгустки фибрина или другие частицы.

Для анализа мочи следует собрать суточную мочу в контейнер и записать полный объем мочи. Для анализа следует взять аликвоту 10 мл из тщательно перемешанной пробы. Если проба мочи мутная или в ней имеется осадок, ее центрифугируют при 700 g в течение 5 минут и используют надосадочную жидкость для анализа.

Образцы мочи или надосадочная жидкость могут быть напрямую использованы для определения концентрации кортизола. Образцы с концентрацией кортизола выше верхнего предела должны быть разбавлены калибратором кортизола C0 производства компании Mindray. Результат образца может быть получен умножением измеренного значения на степень разведения.

Перекрестная реактивность может быть эффективно снижена путем экстракции образца мочи для удаления метаболитов кортизола.

Подготовка экстрагированных образцов мочи:

1. С помощью пипетки перенесите 1,0 мл хорошо перемешанного образца мочи за 24-часа в стеклянную пробирку.
2. Добавьте 1,0 мл этилацетата и плотно закройте пробирку крышкой.
3. Энергично перемешивайте содержимое пробирки в течение 30 секунд.
4. Центрифугируйте содержимое в течение 5 минут при 700 g.
5. С помощью пипетки отберите 200 мкл этилацетатного слоя (сверху) в стеклянную пробирку и перенесите в другую чистую стеклянную пробирку.
6. Выпарите содержимое до полного высыхания под слабой струей азота или воздуха при комнатной температуре.
7. Добавьте 200 мкл калибратора кортизола C0 и перемешайте вихревым способом.
8. Перенесите хорошо перемешанный образец в другую пробирку и приступайте к процедуре анализа.

Образцы стабильны в течение 1 недели при температуре 2–8 °C и 3 месяца при температуре -20 °C. Не допускайте более трех циклов замораживания/размораживания.

9 Последовательность этапов проведения исследования

- Перед началом работы с изделием внимательно ознакомьтесь с соответствующими инструкциями и руководствами по эксплуатации изделий, используемых в работе.

- Перед загрузкой кассеты с реагентами на борт анализатора впервые, кассету необходимо осторожно перевернуть около 30 раз для перемешивания парамагнитных микрочастиц, осевших на дне флакона. Необходимо осмотреть кассету и убедиться, что микрочастицы хорошо перемешались. Если микрочастицы все еще остаются на дне или стенках флакона, необходимо продолжить перемешивание, поворачивая кассету, до

полного ресуспендирования микрочастиц. В случае невозможности полного перемешивания парамагнитных микрочастиц, рекомендуется не использовать изделие и обратиться к производителю. Не переворачивайте открытую кассету с реагентами.

- После полного перемешивания микрочастиц, снимите защитную пленку с верхней части кассеты и поместите кассету с реагентами на борт анализатора.

- При необходимости проведите процедуру калибровки и контроля качества.

- Запрограммируйте пробы в программном обеспечении анализатора.

- Установите пробирки с образцами в штативе. Убедитесь, что пробирки с образцами установлены в запрограммированных позициях.

- Установите штатив в блок подачи штативов анализатора.

- Запустите анализ в программном обеспечении анализатора.

Перед повторной загрузкой изделия на борт анализатора, необходимо вручную повернуть шестерню механизма перемешивания, расположенную внизу флакона с микрочастицами, до полного перемешивания парамагнитных микрочастиц.

Для одного теста необходимо 15 мкл образца (не включая мёртвый объём пробирки).

10 Калибровка

Калибровку проводить с помощью изделия «Набор калибраторов для количественного определения кортизола (Cortisol CAL) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*» производства компании Mindray.

Измеряемая величина в калибраторе прослеживается к референтной методике масс-спектрометрии изотопного разбавления (IDMS).

На упаковке изделия находится двухмерный штрих код с информацией о теоретической калибровочной кривой реагентов. Его используют совместно с калибраторами для калибровки конкретной партии изделия. При выполнении калибровки сначала отсканируйте информацию по теоретической калибровочной кривой из штрих-кода изделия, а затем используйте калибраторы на трех уровнях. Калибровку рекомендуется проводить при смене партии реагента, повторную калибровку производить каждые 4 недели, а также, если результат контроля качества находится вне допустимого диапазона концентраций.

Для проведения калибровки следует ознакомиться с инструкцией на калибраторы и с руководством по эксплуатации анализаторов Mindray.

11 Контроль качества

Рекомендуется выполнять процедуру контроля качества не реже одного раза в сутки в случае выполнения тестов или после каждой калибровки. Частота выполнения процедур контроля качества должна устанавливаться в соответствии с индивидуальными требованиями каждой лаборатории. Для двухуровневого контроля качества использовать изделие «Материал контрольный Immunoassay Multi Control для контроля качества количественного определения аналитов в клиническом образце иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*» производства компании Mindray. Результат анализа контрольного материала должен находиться в пределах диапазона концентраций, указанного в таблице результатов для системы CL компании Mindray. Если результаты анализа контрольного

материала выходят за предел указанного диапазона, следует проверить анализатор и реагенты, например, даты окончания срока годности или условия хранения калибраторов, реагентов и контрольных материалов; возможное загрязнение реагента; положение образца в анализаторе; настройки параметров программного обеспечения или работу анализатора. При необходимости повторить процедуру калибровки. Если результаты анализа контрольного материала по-прежнему выходят за предел указанного диапазона, обратитесь за помощью к производителю.

Для проведения процедуры контроля качества следует ознакомиться с инструкцией на контрольный материал и с руководством по эксплуатации анализаторов Mindray.

12 Вычисление результатов

Анализатор автоматически вычисляет концентрацию аналита в каждом образце на основной калибровочной кривой, считанной со штрих-кода, 4-параметровой логарифмической кривой со значениями относительных световых единиц, полученными для трех уровней калибраторов с установленными значениями концентрации. Единицей измерения является мкг/дл.

Коэффициент преобразования: мкг/дл $\times$ 27,59 = нмоль/л.

13 Ожидаемые значения

Диапазон нормальных значений для реагентов Cortisol был определен по результатам обследования группы из 399 здоровых людей (279 — с использованием сыворотки и 120 — с использованием суточного мочи). Результаты приведены в таблице ниже.

Категория		Количество проб	Центральный доверительный интервал 2,5–97,5 %
Сыворотка	7:00-10:00	144	6,4~22,8 мкг/дл
	16:00-20:00	135	< 10 мкг/дл
Суточная моча	Неэкстрагированный	120	75~520 мкг/24 часа
	экстрагированный		22~115 мкг/24 часа

Рекомендуется определять диапазон нормальных значений индивидуально для каждой лаборатории, учитывая географическое местоположение, личные данные и режим питания пациентов, а также воздействие окружающей среды.

14 Ограничение метода

Верхний предел измерения для данного анализа составляет 60 мкг/дл. Образцы с концентрацией кортизола ниже верхнего предела могут быть определены количественно, образцы с концентрацией выше верхнего предела определяются как >60 мкг/дл.

Образцы сыворотки и плазмы с концентрацией выше 60 мкг / дл могут быть разбавлены разбавителями образца Mindray автоматически или вручную, рекомендуемое разведение составляет 1:10.

Образцы мочи с концентрацией кортизола выше верхнего предела должны быть разбавлены калибратором кортизола C0 производства компании Mindray.

Концентрация кортизола в одном образце, определенная с использованием реагентов разных производителей, может различаться по причине различий методик анализа, калибровки и специфичности реагентов. Результаты измерений должны сопоставляться с другими данными для принятия клинических решений, такими как симптомы, результаты других тестов и анамнез.

Образцы, взятые у пациентов, которые получали препараты на основе мышинных моноклональных антител, могут содержать человеческие антимышинные антитела (НАМА)⁷. В этих образцах могут обнаруживаться ложно увеличенные или ложно сниженные уровни при использовании реагентов Cortisol, содержащих мышинные моноклональные антитела^{8, 9}. Не было обнаружено видимой интерференции с человеческими антимышинными антителами (НАМА) у данного изделия.

15 Характеристики изделия

15.1 Технические характеристики изделия

Характеристика	Вариант исполнения изделия								
	Cortisol111			Cortisol112			Cortisol113		
	Ra	Rb	Rc	Ra	Rb	Rc	Ra	Rb	Rc
Объём реагента, мл, не менее	3,8	3,5	3,5	6,6	6,3	6,3	2,7	2,4	2,4
Количество тестов	50			100			30		
Масса кассеты с реагентами, г (±5%)	45,4			53,7			41,8		
Масса пустой кассеты, г (±5%)	32,7								
Габаритные характеристики кассеты, мм ±5%	Длина: 100,2 Высота: 60,45 Ширина: 28,00								
Кислотность, pH	Ra : pH 7,0-8,0 Rb : pH 5,5-6,5 Rc : pH 7,0-8,0								
Относительная плотность, г/см³	Ra : 1,012±0,010 г/см3 Rb : 1,013±0,010 г/см3 Rc : 1,013±0,010 г/см3								
Герметичность кассеты	Герметично								
Внешний вид	Этикетки: Четкие и хорошо проштампованные; Ra: Коричневая жидкость без скопления твёрдых частиц и хлопьев после ресуспендирования микрочастиц; Rb, Rc: Прозрачная жидкость, не содержащая твердых частиц и хлопьев.								

15.2 Функциональные характеристики изделия

15.2.1 Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность $\leq 0,4$ мкг/дл. Аналитическая чувствительность определяется как минимальная концентрация аналита, которая может выявляться в сравнении с образцом, не содержащим аналит. Она определяется как концентрация кортизола, на два стандартных отклонения ниже среднего количества относительных световых единиц при 20 измерениях образца, не содержащего аналит.

15.2.2 Регистрируемый диапазон измерений

Диапазон измерения изделия составляет 0,4–60 мкг/дл.

15.2.3 Аналитическая интерференция

При концентрации гемоглобина до уровня 1900 мг/дл, билирубина до уровня 60 мг/дл, триглицеридов до уровня 3000 мг/дл и общего белка до уровня 10 г/дл интерференция составила менее $\pm 10\%$ при указанной концентрации.

Также не было выявлено значимой интерференции при концентрации ревматоидного фактора до 1100 МЕ/мл, антинуклеарных антител и человеческих анти-мышинных антител, интерференция менее $\pm 10\%$.

15.2.4 Аналитическая специфичность

В калибратор C0 кортизола производства Mindray, не содержащий аналит, добавлялись потенциально перекрёстно-реагирующие вещества, концентрации и перекрёстная реактивность приведена в таблице ниже.

Вещество	Концентрация вещества (мкг/дл)	Перекрестная реактивность	Критерии приемлемости
Дексаметазон	1000 мкг/дл	0,42%	$\leq 1\%$
Алло-3 α -тетрагидрокортизон	100 мкг/дл	4,61%	$\leq 8\%$
Преднизолон	10 мкг/дл	55,40%	$\leq 100\%$
21-дезоксикортизол	1000 мкг/дл	5,09%	$\leq 10\%$
6- α -метилпреднизолон	100 мкг/дл	4,25%	$\leq 10\%$
Преднизон	1000 мкг/дл	0,58%	$\leq 1\%$
Прогестерон	1000 мкг/дл	0,40%	$\leq 1\%$
17- α -гидроксипрогестерон	1000 мкг/дл	1,35%	$\leq 3\%$
Кортикостерон	100 мкг/дл	11,32%	$\leq 20\%$
Кортизон	1000 мкг/дл	0,46%	$\leq 1\%$
Дезоксикортикостерон	1000 мкг/дл	0,83%	$\leq 2\%$
11-дезоксикортизол	1000 мкг/дл	3,00%	$\leq 5\%$
6- β -гидроксикортизол	100 мкг/дл	55,41%	$\leq 100\%$

15.2.5 Точность

Относительное отклонение менее $\pm 10\%$. Для подтверждения точности данного анализа использовалось два уровня контрольного материала правильности. Результаты показаны в таблице ниже.

Проба	Измеренная концентрация кортизола (мкг/дл)	Приписанное значение контрольному материалу (мкг/дл)	Относительное отклонение
Уровень 1	8,18	8,52	-3,99%
Уровень 2	21,25	20,79	2,21%

15.2.6 Прецизионность

Прецизионность определялась в соответствии с протоколом EP5-A2 Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLC). Два уровня контрольного материала анализировались в дублях, по две аналитических серии в течение дня, всего в течение 20 дней, на одной партии реагентов с одной калибровочной кривой. Коэффициент вариации $\leq 10\%$. Значения приведены в таблице ниже:

Проба	Средняя концентрация кортизола (мкг/дл)	Внутрисерийный коэффициент вариации	Межсерийный коэффициент вариации	Коэффициент вариации устройства
1	8,51	4,50%	5,01%	8,36%
2	23,80	3,62%	4,21%	8,25%

15.2.7 Линейность

Линейность в диапазоне от 0,4 мкг/дл до 60 мкг/дл от 90% до 110% или $\leq 0,4$ мкг/дл.

Коэффициент корреляции $r \geq 0,990$.

Образец с высокой концентрацией кортизола смешивался с образцом с низкой концентрацией в различных отношениях с получением ряда разведений. Данные линейности представлены в таблице ниже. Данные линейности представлены в таблице ниже.

Концентрация (мкг/дл)	1	2	3	4	5	6
Ожидаемый уровень кортизола	0,26	14,22	28,18	42,14	56,10	70,04
Измеренный уровень кортизола	0,26	13,95	27,86	39,72	59,66	70,04

15.2.8 Сравнение методов

Анализ на кортизол сравнивался с имеющимся на рынке диагностическим набором в корреляционном анализе с использованием 421 образцов сыворотки и 424 образцов мочи. Статистические данные, полученные в режиме расчетов Деминга, представлены в таблице ниже.

Диапазон концентрации	Наклон	Смещение	Коэффициент корреляции
0,4 ~ 60 мкг/дл (для сыворотки)	1,0119	0,5741	0,9915
0,4 ~ 60 мкг/дл (для мочи)	1,0031	0,0227	0,9951

15.2.9 Межсерийная воспроизводимость

Коэффициент вариации $\leq 8 \%$.

Три партии реагентов кортизола калибруют отдельно с использованием одних калибраторов. Каждый образец тестировали 10 раз. Результаты приведены в таблице ниже:

Уровень	Средняя концентрация кортизола в образце (мкг/дл)	Коэффициент вариации
Уровень 1	8,34	2,04%
Уровень 2	22,94	2,88%

15.2.10 Тест на «открытие»

Смешивали в равных объемах контрольную сыворотку и калибратор кортизола C1. Затем последовательно проводили 10 измерений исследуемой пробы. Результаты находились в пределах от 90% до 110%.

Концентрация кортизола в контрольной сыворотке	0,29 мкг/дл
Концентрация кортизола в калибраторе C1	4,97 мкг/дл
Теоретическое значение концентрации	2,63 мкг/дл

Среднее значение концентрации исследуемой пробы	2,69 мкг/дл
Значение ОТ	102,3%

15.2.11 Сигнал хемилюминесценции

Минимальный сигнал хемилюминесценции калибратора C0, OCE	179839
Сигнал хемилюминесценции калибратора C1, OCE	24553 - 219651
Сигнал хемилюминесценции калибратора C2, OCE	4509 - 41023
Соотношение сигнала хемилюминесценции калибратора C1/C0*100 % (максимальное)	27
Соотношение сигнала хемилюминесценции калибратора C2/C0*100 % (максимальное)	10
Соотношение сигналов хемилюминесценции калибраторов	$OCE_{C0} > OCE_{C1} > OCE_{C2}$

15.2.12 Интерсепт

Интерсепт	Значение концентрации, мкг/дл
5%	18,09~22,15
20%	2,81~3,43
50%	0,87~1,07
80%	0,4~0,5

15.2.13 Внутрисерийная воспроизводимость

Коэффициент вариации $\leq 6\%$.

Калибровалась одна партия реагентов кортизола и проводили измерения на двух уровнях образца. Результаты представлены в таблице ниже.

Уровень	Средняя концентрация кортизола в образце (мкг/дл)	Коэффициент вариации
Уровень 1	8,24	1,94 %
Уровень 2	22,18	1,49 %

16 Сведения об утилизации изделия

Чтобы избежать возможного загрязнения окружающей среды, изделие с истекшим сроком годности, отходы использованных реагентов, а также в случае видимых повреждений индивидуальной упаковки, изделие должно утилизироваться в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10 для отходов класса Б (эпидемиологически опасные отходы).

17 Предупреждения и меры предосторожности

1. Использовать изделие только для диагностики *in vitro*.
2. Необходимо соблюдать правила обращения с реагентами и правила техники безопасности.
3. Не использовать изделие после окончания срока годности.
4. Не смешивайте реагенты из разных партий.
5. Изделие должно храниться в вертикальном положении.
6. Не рекомендуется использовать изделие, вскрытое более 28 суток.
7. Не гарантируется точность результатов при несоблюдении инструкции по применению.

8. Все образцы и отходы при реакциях должны считаться материалами, представляющими потенциальную биологическую опасность. Обращаться с образцами и отходами при реакциях следует в соответствии с местными нормами и руководствами.

9. Избегать попадания реагентов внутрь или на себя, как с любыми химикатами. После работы с изделием тщательно вымыть руки. Применять в помещении с хорошей вентиляцией. Незамедлительно снимать загрязненную реагентом одежду.

Меры индивидуальной защиты

Защита кожи	Во избежание попадания на кожу используются непроницаемые перчатки из нитрила или аналогичного материала.
Защита глаз	Во избежание попадания в глаза используются защитные или лабораторные очки.
Защита органов дыхания	В обычных условиях при использовании изделия защита органов дыхания не требуется. В случае плохой вентиляции помещения и длительной работы с изделием вопрос о респираторной защите решается квалифицированным специалистом.
Меры защиты окружающей среды	Не допускается попадание реагентов изделия в канализацию и водоемы.

18 Соответствие стандартам Российской Федерации

ГОСТ Р 51088–2013 «Медицинские изделия для диагностики in vitro. Реагенты, наборы реагентов, тест-системы, контрольные материалы, питательные среды. Требования к изделиям и поддерживающей документации»;

ГОСТ Р ИСО 18113-1–2015 «Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования»;

ГОСТ Р ИСО 18113-2–2015 «Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения»;

ГОСТ Р ЕН 13612–2010 «Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro»;

ГОСТ Р ИСО 15223-1–2014 «Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования»;

ГОСТ Р ИСО 23640–2015 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro».

ГОСТ Р ЕН 13641-2010 «Устранение или снижение риска инфицирования, связанного с реагентами для диагностики in vitro»;

ГОСТ ISO 14971-2011 «Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям»;

ГОСТ Р 51352–2013 «Медицинские изделия для диагностики in vitro. Методы испытаний».

19 Маркировка и упаковка изделия

19.1 Упаковка изделия

Две кассеты и инструкция по применению упаковываются в потребительскую упаковку, которая представляет собой картонную коробку.

Для транспортировки производитель упаковывает потребительские упаковки в термоконтейнеры вместе с хладоэлементами для обеспечения температуры транспортирования от 2 до 8 °С в количестве, определяемым договором поставки. Термоконтейнеры упаковываются в коробки из гофрированного картона.

19.2 Маркировка изделия

Маркировка кассеты

Маркировка кассеты изделия содержит следующую информацию и символы:

- сокращённое наименование изделия;
- наименование компонента изделия;
- информацию о количестве тестов;
- объём реагентов;
- наименование изготовителя;
- штрих-код (с зашифрованной информацией о химическом анализе, сроке годности, номере партии, нумерации флаконов, номере по каталогу);

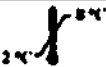
Символ	Наименование символа
	Использовать до
	Код партии
	Изделие для in vitro диагностики
	Температурный диапазон

Маркировка потребительской упаковки изделия

Маркировка изделия (потребительской упаковки) содержит следующую информацию и символы:

- полное и сокращенное наименование изделия;
- объём реагентов;
- информацию о количестве тестов;
- номер регистрационного удостоверения;
- информацию «Для профессионального применения»;
- информацию о составе изделия;
- информацию об уполномоченном представителе;
- двухмерный штрих-код калибровочной кривой;

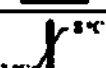
Символ	Наименование символа
	Использовать до
	Номер по каталогу
	Код партии

	Изделие для in vitro диагностики
	Температурный диапазон
	Обратитесь к инструкции по применению
	Изготовитель
	Вверх

Маркировка транспортной упаковки изделия

Транспортная маркировка содержит следующую информацию и символы:

- полное и сокращённое наименование изделия;
- информация о массе нетто и брутто;
- информация о массе нетто потребительской упаковки;
- информацию о числе единиц потребительских упаковок в транспортной упаковке;
- информацию о габаритных размерах транспортной упаковки (длина, ширина, высота);
- предупреждения и меры предосторожности;

Символ	Наименование символа
	Использовать до
	Код партии
	Изделие для in vitro диагностики
	Температурный диапазон
	Изготовитель
	Дата изготовления
	Вверх
	Знак вторичной переработки
	Беречь от влаги
	Хрупкое, обращаться осторожно



Предел по количеству ярусов в штабеле

20 Комплект поставки

Изделие поставляется в следующей комплектации:

1. Кассета с реагентами для количественного определения кортизола (Cortisol) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*, в варианте исполнения Cortisol113 (2x30 тестов), в составе:

- Кассета с реагентами Cortisol113 – 2 шт.;
- Инструкция по применению – 1 шт.

2. Кассета с реагентами для количественного определения кортизола (Cortisol) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*, в варианте исполнения Cortisol111 (2x50 тестов), в составе:

- Кассета с реагентами Cortisol111 – 2 шт.;
- Инструкция по применению – 1 шт.

3. Кассета с реагентами для количественного определения кортизола (Cortisol) иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro*, в варианте исполнения Cortisol112 (2x100 тестов), в составе:

- Кассета с реагентами Cortisol112 – 2 шт.;
- Инструкция по применению – 1 шт.

21 Претензии по качеству

Адрес для приема рекламаций:

Общество с ограниченной ответственностью «Компания «БиВи»;
Адрес: 129085, г. Москва, Проспект Мира, дом 101, стр. 1, пом. 17;
Телефон: +7(499)2816768

22 Сведения о производителе изделия

Производитель:

Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. («Шэньчжэнь Майндрэй Биомедикал Электроникс Ко., Лтд. »), Китай

Адрес производителя:

Mindray Building, Keji 12th Road South, High-Tech Industrial Park, Nanshan, 518057 Shenzhen, People's Republic of China
Тел: +86-755-81888998

Место производства:

Shenzhen Mindray Biomedical Electronics Co., Ltd («Шэньчжэнь Майндрэй Биомедикал Электроникс Ко., Лтд.»),

Китай.

1203 Nanhuan Avenue, Guangming District,
518106 Shenzhen, People's Republic of
China.

23 Список литературы

1. Perogamvros I, Ray DW, Trainer PJ. Regulation of cortisol bioavailability-effects on hormone measurement and action. *Nat Rev Endocrinol* 2012, 8:717-727.
2. O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *O J Med* 2000, 93:323-333.
3. Ousova O, Guyonnet-Duperat V, Iannuccelli N, et al. Corticosteroid binding globulin: a new target for cortisol-driven obesity. *Mol Endocrinol* 2004, 18(7):1687-1696.
4. Nieman LK, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(5):1526-1540.
5. Findling JW, Raff H. Clinical review: Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(10):3746-3753.
6. Stefanie H, Bruno A. Management of adrenal insufficiency in different clinical settings. *Expert Opin Pharmacol* 2005, 6(14):2407-2417.
7. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988, 34:27-33.
8. Kricka L. Interferences in immunoassays - still a threat. *Clin Chem* 2000, 46:1037-1038.
9. Bjerner J, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 2002, 48:613-621.

/Перевод с английского языка на русский язык/

СЕРТИФИКАТ

/Логотип/

Китайский Совет по содействию международной торговле

Торгово-промышленная палата Китая

**Китайский Совет по содействию международной торговле
Торгово-промышленная палата Китая**

СЕРТИФИКАТ

QR-код

№ 204403A0/013797

Настоящим удостоверяется, что печать компании «Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд.» проставленная на приложенной ДЕКЛАРАЦИИ, является подлинной.

Тисненая печать:

Китайский Совет по содействию международной торговле// СЕРТИФИКАЦИЯ

Китайский Совет по содействию международной торговле

Подпись уполномоченного лица: *подписано*

Чэнь Сяохун

Печать:

Китайский Совет по содействию международной торговле // СЕРТИФИКАЦИЯ

(Дата: 02 марта 2020 г.)

Веб-сайт для проверки подлинности сертификата: <http://www.rzccpit.com/validate.html>

Логотип Компании Майндрэй

11.02.2020

Для предоставления по месту требования,

Декларация

Мы, компания Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд. («Майндрэй»),
производитель медицинского изделия Кортизол (Cortisol)

настоящим заявляем, что:

1. Приложенное содержание является титульной страницей документа «Инструкция по применению Cortisol» использовавшегося для регистрации медицинского изделия на территории Российской Федерации; в данном файле приведена инструкция по применению изделия.
2. Приложенный документ используется только для регистрации медицинского изделия на территории Российской Федерации, и в соответствии с законами Российской Федерации для использования документов требует нотариального заверения.

С уважением,

/Подпись/

Ван Синьбин

Печать: Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд.

4403055003015

Менеджер отдела нормативно-правового регулирования

Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд.

Печать: Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд.

4403055003015

Китайская Народная Республика, 518057, Шэньчжэнь, Наньшань,
Промышленный парк высоких технологий,
Здание «Миндрей», Кеджи, 12 Роуд Саут
Тел.: +86 755 81888998
Факс: +86 755 26582680
Сайт: www.mindray.com

УТВЕРЖДЕНО

/подпись/

Ван Синьбин

Менеджер отдела нормативно-правового регулирования
Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд.

11.02.2020 г.

Печать: Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд.
4403055003015

Перевод данного текста выполнен переводчиком Шлаевой Марией Викторовной

14-

**Российская Федерация
Город Москва
Одиннадцатого июня две тысячи двадцатого года**



Я, Мартынова Наталия Андреевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Акимов Глеба Борисовича, свидетельствую подлинность подписи переводчика Шлаевой Марии Викторовны.

Подпись сделана в моём присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/09-н/77-2020-

35-2436

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. 00 коп.



Н.А. Мартынова

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 25 листа (ов)
ВРИО Нотариуса:

14