



SEELER & DR. FELLMETH

NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 02.07.2021

Claudia Seeler

Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты в кассете для количественного определения N-MID фрагмента остеокальцина в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys N-MID Osteocalcin cobas e analyzers/OSTEOC)

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

**Roche Diagnostics GmbH, "Рош Diagnostikс ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany**

Approved by**Roche Diagnostics GmbH****Date: 01 July 2021****i.V.****Dr. Manfred Böhm****Manager Global Regulatory Affairs****Stamp Roche Diagnostics GmbH****Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim****2021**

REF			SYSTEM
07027591190	07027591500	100	Анализатор cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
OSTEOC	10060

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения N-MID фрагмента остеокальцина в сыворотке и плазме крови человека. Определение этого параметра применяют для контроля эффективности антирезорбтивной терапии, например, у пациентов с остеопорозом или гиперкальциемией.

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимическом анализаторе cobas e 801.

Теоретическое обоснование

Остеокальцин — самый важный неколлагеновый белок костного матрикса — представляет собой витамин К-зависимый костный кальций-связывающий белок. Он содержит 49 аминокислот и имеет молекулярную массу приблизительно 5800 Да. Он содержит до трех остатков γ-карбоксиглутаминовой кислоты (костный GLA-белок, BGP). Остеобласты вырабатывают остеокальцин в процессе синтеза костной ткани. Его выработка зависит от витамина К (образование остатков γ-карбоксиглутаминовой кислоты) и стимулируется витамином D3. После высвобождения из остеобластов остеокальцин не только ассимилируется костным матриксом, но и секретируется в кровоток. Соответственно, уровень остеокальцина в сыворотке (плазме) крови связан со скоростью метаболизма костной ткани и его определение рекомендовано при нарушениях обмена веществ в костной ткани, в частности при остеопорозе, а также при первичном и вторичном гиперпаратиреозе.^{1,2,3,4,5} Остеокальцин называют маркером метаболизма костной ткани и используют для этой цели. Путем измерения остеокальцина можно проводить контроль терапии с применением антирезорбтивных средств (бисфосфонаты или заместительная гормональная терапия, ЗГТ), например у пациентов с остеопорозом.^{6,7,8} В крови циркулирует как интактный остеокальцин (1-49 аминокислоты), так и его большой фрагмент N-MID (1-43 аминокислоты). Интактный остеокальцин нестабилен из-за расщепления протеазами между аминокислотами 43 и 44. Фрагмент N-MID, полученный в результате расщепления, значительно более стабилен.^{4,9} В тесте Elecsys N-MID Osteocalcin используются два моноклональных антитела к эпитопам на фрагменте N-MID и N-терминальном фрагменте. Таким образом, тест выявляет стабильный фрагмент N-MID, а также (по-прежнему) интактный остеокальцин. Тест не зависит от нестабильного C-терминального фрагмента (аминокислоты 43-49) молекулы остеокальцина и, таким образом, обеспечивает стабильные результаты измерений в обычных лабораторных условиях.¹⁰

Принцип метода

«Сэндвич»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 12 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к N-MID фрагменту остеокальцина, и специфичное к N-MID фрагменту остеокальцина моноклональное антитело, меченное рутениевым комплексом^{a)}, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавида.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотомножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутение(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как OSTEOC.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 6.4 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл;
консервант.
- R1 Анти-N-MID-фрагмент остеокальцина-Ат-биотин, 1 флакон, 10.3 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело к N-MID-фрагменту остеокальцина (мышинное) 1.5 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.0; консервант.
- R2 Анти-N-MID-фрагмент остеокальцина-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 7.2 мл:
Моноклональное антитело к N-MID-фрагменту остеокальцина (мышинное), меченное рутениевым комплексом, 1.3 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 6.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для in vitro диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:

2-метил-2Н-изотиазол-3-она гидрохлорид

EUN 208 Может вызывать аллергическую реакцию.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контрольные материалы).

Приготовление рабочего раствора

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету cobas e в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в нескрытом виде при 2-8 °C	до истечения указанного срока годности
На анализаторе cobas e 801	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

Критерий: угловой коэффициент 0.90-1.10 + точка пересечения с осью ординат ≤ ± 0.80 нг/мл + коэффициент корреляции ≥ 0.95.

Примечание: избегайте гемолиза! Эритроциты содержат протеазы, которые расщепляют остеокальцин. Рекомендуется сразу же центрифугировать кровь.

Сыворотка и гепаринизированная плазма: стабильны 8 часов при 20-25 °C, 3 дня при 2-8 °C, 3 месяца при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

ЭДТА плазма: стабильна 2 дня при 20-25 °C, 3 дня при 2-8 °C, 3 месяца при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инаktivированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азидов.

Перед началом проведения исследования убедитесь в том, что температура образцов и калибраторов соответствует температуре 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы и калибраторы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 11972111122, N-MID Osteocalcin CalSet, 4 x 1.0 мл
- [REF] 05618860190, PreciControl Varia, 4 x 3.0 мл
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 мл разбавителя для образцов
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор **cobas e 801**
- Вспомогательные материалы для анализатора **cobas e 801**:
 - [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, системный раствор
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 пробирок для подачи ProCell II M и CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, раствор для промывки
 - [REF] 05694302001, Планшет Assay Tip/Assay Cup, 6 упаковок x 6 коробок x 105 тестовых наконечников и 105 тестовых пробирок, 3 мешка для отходов
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 пробирки адаптера для подачи чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean для жидкостной очистки измерительного устройства
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 пробирка адаптера для подачи чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean для жидкостной очистки промывочного устройства
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

Загрузите охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету **cobas e** на борт Менеджера реагентов. Избегайте образования

пены. Система автоматически отрегулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты **cobas e**.

Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован относительно внутренних эталонных стандартов: остеокальцин в матрице сыворотки крови человека, не содержащую аналита.

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждой серии с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации упаковки **cobas e** на анализаторе). Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одной серии реагента
- каждые 28 дней при использовании одной и той же упаковки **cobas e** на анализаторе
- по требованию: например, когда контрольные результаты выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Varia.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроль качества для различных диапазонов концентраций должен выполняться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты **cobas e** и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце (в нг/мл или в мкг/л).

Ограничения — интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1129 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.311 ммоль/л или ≤ 500 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 205 нмоль/л или ≤ 50 нг/мл
Ревматоидные факторы	≤ 2200 МЕ/мл

Критерий: для концентраций 0.5-20 нг/мл отклонение составляет ≤ 2 нг/мл. Для концентраций > 20 нг/мл отклонение составляет ≤ 10 %.

На результаты теста оказывает влияние гемолиз. Эритроциты содержат протеазы, которые расщепляют остеокальцин.

У пациентов, получающих лечение высокими дозами биотина (> 5 мг/день), следует брать пробы не раньше чем через 8 часов после последнего введения биотина.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффекта) при концентрациях N-MID-фрагмента остеокальцина до 4200 нг/мл

Действующие вещества фармацевтических препаратов
In vitro были протестированы 16 широко применяемых действующих

Elecsys N-MID Osteocalcin

cobas®

веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, перечисленные ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества

Лекарственное вещество	Испытанная концентрация нг/л
Актонель (ризедронат)	150
Фосамакс (алендронат)	350
β-эстрадиол	2.5
β-эстрадиола-17-валерат	2.5
β-эстрадиола-3-сульфат	2.5

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

0.5-300 нг/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения определяются как < 0.5 нг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 300 нг/мл (или до 1500 нг/мл для образцов с 5-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.4 нг/мл

Предел обнаружения = 0.5 нг/мл

Предел количественного определения = 4 нг/мл

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95^{го} процентиля при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности ≤ 20 %.

Было проведено внутреннее исследование согласно разработанному Институту клинических и лабораторных стандартов (CLSI) протоколу EP17-A2. По результатам расчета предел измерения холостой пробы и предел обнаружения составили:

Предел измерения холостой пробы = 0.303 нг/мл

Предел обнаружения = 0.449 нг/мл

Измерения предела количественного определения в 5 образцах сыворотки крови человека проводились в течение 5 дней, по 5 повторений в день, на каждом анализаторе. При коэффициенте вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности ≤ 20 % предел количественного определения составил 0.515 нг/мл.

Разведение

Образцы с концентрациями N-MID-фрагмента остеокальцина выше диапазона измерений можно развести дилуэнт Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:5 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять ≥ 50 нг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Ожидаемые значения

Референсные диапазоны зависят от теста. Завершенные исследования (протокол исследования № 9905), проводимые с помощью теста Elecsys N-MID Osteocalcin, выявили следующие диапазоны в нг/мл:

	Количество образцов	N-MID-фрагмент остеокальцина	
		50-й процентиль	5-95-й процентиль
Здоровые женщины			
• в пременопаузе, > 20 лет	108	23	11-43
• в постменопаузе (без ЗГТ)	102	27	15-46
Пациенты с остеопорозом	120	27	13-48
Здоровые мужчины			
• 18 - < 30 лет	183	40	24-70
• 30-50 лет	179	25	14-42
• > 50-70 лет	125	24	14-46

У пациентов с почечной недостаточностью значения остеокальцина могут быть повышены как напрямую, из-за нарушения клиренса, так и косвенно, из-за почечной остеоидистрофии.¹¹

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в разных лабораториях, могут различаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов пулированной человеческой сыворотки и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня ($n = 84$). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 801					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение нг/мл	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	6.94	0.096	1.4	0.140	2.0
Сыворотка крови человека 2	11.0	0.139	1.3	0.179	1.6

Анализатор cobas e 801					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение нг/мл	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 3	42.1	0.636	1.5	0.929	2.2
Сыворотка крови человека 4	155	2.24	1.4	3.65	2.4
Сыворотка крови человека 5	250	4.04	1.6	5.43	2.2
PC ^{b)} Varia1	20.4	0.142	0.7	0.203	1.0
PC Varia2	103	0.840	0.8	1.30	1.3

b) PreciControl

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys N-MID Osteocalcin, [REF] 07027591190 (анализатор **cobas e 801**; y), с тестом N-MID Osteocalcin, [REF] 12149133122 (анализатор **cobas e 601**; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 123

Регрессия Пассинга — Баблока¹² Линейная регрессия

$$y = 1.05x - 0.379$$

$$y = 1.05x - 0.285$$

$$t = 0.990$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 0.964 до 278 нг/мл.

Аналитическая специфичность

Для используемых моноклональных антител были получены следующие данные о перекрестной реактивности:

Не обнаружено перекрестной реактивности для β -CrossLaps, паратиреоидного гормона и костной щелочной фосфатазы.

Список литературы

- Rosenquist C, Qvist P, Bjarnason N, et al. Measurement of a More Stable Region of Osteocalcin in Serum by ELISA with Two Monoclonal Antibodies. Clin Chem 1995;41(10):1439-1445.
- Delmas PD, Wahner HW, Mann KG, et al. Assessment of bone turnover in postmenopausal osteoporosis by measurement of serum bone Gla-protein. J Lab Clin Med 1983;102(4):470-476.
- Delmas PD, Wilson DM, Mann KG, et al. Effects of Renal Function on Plasma Levels of Bone Gla Protein. J Clin Endocrinol Metab 1983;57(5):1028-1030.
- Garnero P, Grimaux M, Seguin P, et al. Characterisation of Immunoreactive Forms of Human Osteocalcin Generated In Vivo and In Vitro. J Bone Miner Res 1994;9(2):255-264.
- Epstein S. Bone-Derived Proteins. Trends Endocrinol Metab 1989;1:9-14.
- Chen J-T, Hosoda K, Hasumi K, et al. Serum N-Terminal Osteocalcin is a Good Indicator for Estimating Responders to Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women. J Bone Miner Res 1996;11(11):1784-1792.
- Ravn P, Christensen JO, Baumann M, et al. Changes in Biochemical Markers and Bone Mass After Withdrawal of Ibandronate Treatment: Prediction of Bone Mass Changes During Treatment. Bone 1998;22(5):559-564.
- Brown JP, Malaval L, Chapuy MC, et al. Serum bone GLA protein: A specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. Lancet 1984;1091-1093.
- Gundberg CM. Biology, Physiology, and Clinical Chemistry of Osteocalcin. J Clin Ligand Assay 1998;21(2):128-138.

- Garnero P, Delmas PD. New Developments in Biological Markers for Osteoporosis. Calcif Tissue Int 1996;59(1):2-9.
- Masters PW, Jones RG, Purves DA, et al. Commercial assays for serum osteocalcin give clinically discordant results. Clin Chem 1994;40(3):358-363.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. 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 Nov;26(11):783-790.

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog. Roche.com для определения используемых символов):

	Состав набора
	Анализаторы/Приборы, для которых предназначен данный набор реагентов
	Реагент
	Калибратор
	Объем после восстановления или смешивания
	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Сандхофер Штрассе 116, D-68305, Мангейм
www.Roche.com



Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Показания

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения N-MID фрагмента остеокальцина в сыворотке и плазме крови человека. Определение этого параметра применяют для контроля эффективности антирезорбтивной терапии, например, у пациентов с остеопорозом или гиперкальциемией.

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 4%

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 20 нг/мл - 300 нг/мл в пределах 90-110%.

Тест на открытие

Восстановление смешанного образца 1 (PC V1) и образца 2 (PC V2) в пределах 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, нг/мл
20%	50–10
50%	130–200
80%	210–280

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 0,5 нг/мл.

pH

R1	5,7 – 6,3
R2	5,7 – 6,3
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,927 – 1,133 г/см ³
R2	0,927 – 1,133 г/см ³
M (SA Coat-Beads)	1,01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Реагенты в кассете следует хранить при 2-8°C до истечения указанного срока годности (максимально 18 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.).

Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения N-MID фрагмента остеокальцина в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys N-MID Osteocalcin cobas e analyzers/OSTEOC)

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link.

Одна кассета рассчитана на 100 тестов.

Кассета cobas e промаркирована как OSTEOC.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 6,4 мл, флакон с черной крышкой - R1, объем реагента во флаконе 10,3 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 7,2 мл.

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 21 мл ±10%

Размеры (длина/ширина/высота): 78 мм ±10% x 22 мм ±10% x 81,65 мм ±10%

Толщина стенки флакона: 0,75 мм + 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

Флакон с реагентом M (прозрачная крышка):

Длина (всей крышки), мм, 25,8 мм ±10%

Ширина (всей крышки), мм, 21,8 мм ±10%

Высота (всей крышки), мм, 28,8 мм ±10%

Флакон с реагентом R1 (черная крышка):

Длина (всей крышки), мм, 25,8 мм ±10%

Ширина (всей крышки), мм, 21,8 мм ±10%

Высота (всей крышки), мм, 28,8 мм ±10%

Флакон с реагентом R2 (черная крышка):

Длина (всей крышки), мм, 25,8 мм ±10%

Ширина (всей крышки), мм, 21,8 мм ±10%

Высота (всей крышки), мм, 28,8 мм ±10%

Все размерные допуски для крышек выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 95 мм ±10% x 34 мм ±10% x 114 мм ±10%)

Вес: 103 г ±10%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	СЕ-маркировка		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для испытаний
	QR-код		Хранить вертикально

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. Содержит достаточно для 100 испытаний
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Предупреждение только для диагностики in vitro
8. CE-маркировка
9. Температурные ограничения
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
11. Номер лота
12. Срок годности
13. Дата изготовления
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
15. QR – код
16. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
17. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для диагностики in vitro
8. QR-код
9. Логотип изготовителя
10. Содержит достаточно для 100 испытаний
11. ACN (номер теста).

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения N-MID фрагмента остеокальцина в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys N-MID Osteocalcin cobas e analyzers/OSTEOC)

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2

Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Кат. номер 07027591190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на

регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения N-MID фрагмента остеокальцина в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys N-MID Osteocalcin cobas e analyzers/OSTEOC) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с

Elecsys N-MID Osteocalcin

cobas®

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикс ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения N-MID фрагмента остеокальцина в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys N-MID Osteocalcin cobas e analyzers/OSTEOC соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Примечание:

* Модули иммунохимические cobas e.

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas 8000" (cobas 8000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностикс ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения:

"cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностикс ГмбХ", Германия. (состоит из модулей cobas e 801, cobas e 503).

Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions), производства "Рош Диагностикс ГмбХ", Германия (состоит из модулей cobas c 303, cobas e 402)

****Используются совместно с:**

Набор калибраторов для количественного определения N-MID фрагмента остеокальцина в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических Elecsys и cobas e (N-MID Osteocalcin CalSet cobas e analyzers), производства "Рош Диагностикс ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, 02.07.2021

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика
НДС DE308834223
Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

Elecsys N-MID Osteocalcin

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения N-MID фрагмента остеокальцина в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys N-MID Osteocalcin cobas e analyzers/OSTEOC)**

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

**«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)**

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 01 июля 2021 года

от имени

[подпись]

Д-р. Манфред Бём (Dr. Manfred Böhm)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г.Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberdar); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

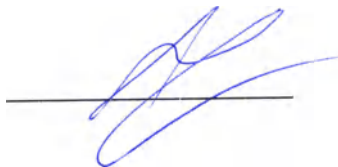
Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

1. Розенквист К., Квист П., Бьярнасон Н. (Rosenquist C, Qvist P, Bjarnason N) и др. "Измерение более устойчивой области остеокальцина в сыворотке с помощью ELISA с двумя моноклональными антителами". Журнал "Клиническая химия" 1995;41(10):1439-1445.
2. Делмас П.Д., Ванер Х.В., Манн К.Д. (Delmas PD, Wahner HW, Mann KG) и др. "Оценка метаболизма костной ткани при постменопаузальном остеопорозе путем измерения сывороточного костного Gla-белка". "Журнал лабораторной и клинической медицины" 1983;102(4):470-476.
3. Делмас П.Д., Вильсон Д.М., Манн К.Д. (Delmas PD, Wilson DM, Mann KG) и др. "Влияние почечной функции на плазменные уровни костного Gla-белка". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 1983;57(5):1028-1030.
4. Гарнеро П., Гримо М., Сегуин П. (Garnero P, Grimaux M, Seguin P) и др. "Характеристика иммунореактивных форм человеческого остеокальцина генерируемых in vivo и in vitro". "Журнал костно-минеральных исследований" 1994;9(2):255-264.
5. Эпштейн С. (Epstein S). "Белки костного происхождения". Журнал "Тенденции в эндокринологии и метаболизме" 1989;1:9-14.
6. Чен Д.-Т., Хосода К., Хасуми К. (Chen J-T, Hosoda K, Hasumi K) и др. "Сывороточный N-концевой остеокальцин является хорошим показателем для оценки респондентов на гормональную заместительную терапию у женщин в постменопаузе". "Журнал костно-минеральных исследований" 1996;11(11):1784-1792.
7. Равн П., Кристенсен Д.О., Бауманн М. (Ravn P, Christensen JO, Baumann M) и др. "Изменения биохимических маркеров и массы костной ткани после прекращения лечения Ибандронатом: Прогноз изменений костной массы во время лечения". Журнал "Кость" 1998;22(5):559-564.
8. Браун Д.П., Мэлэвэл Л., Чаупи М.К. (Brown JP, Malaval L, Chapuy MC) и др. "Сывороточный костный GLA-белок: Специфичный маркер для костеобразования при постменопаузальном остеопорозе". Журнал "Лансет" (Lancet) 1984:1091-1093.
9. Гундберг К.М. (Gundberg CM). "Биология, физиология и клиническая химия остеокальцина". "Журнал клинического анализа лигандов" 1998;21(2):128-138.
10. Гарнеро П., Делмас П.Д. (Garnero P, Delmas PD). "Новые разработки в биологических маркерах остеопороза". Журнал "Кальцинированная ткань. Международный" 1996;59(1):2-9.
11. Мастерс П.В., Джонс Р.Д., Пюрвс Д.А. (Masters PW, Jones RG, Purves DA) и др. "Коммерческие анализы для сывороточного остеокальцина дают клинически противоречивые результаты". Журнал "Клиническая химия" 1994;40(3):358-363.
12. Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноябрь;26(11):783-790.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация
Город Москва
Седьмого сентября две тысячи двадцать первого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021-

44-813

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Л.В.Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 13 (тринадцать) листов.



Л.В.Дейнеко

