

полученными при 2-кратном и 4-кратном разведении раствора А (Таб.2).

Три разведения, используемые в исследовании, не должны превышать МДР; кратность разведения для этих трех растворов обозначаются как  $f_1$ ,  $f_2$  и  $f_3$ . После валидации методики выполняются стандартные испытания с объединенными клетками от индивидуальных доноров, или с единичным пулом, или с клетками от 1 пассажа линии моноцитоподобных клеток человека.

## ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ В ОТНОШЕНИИ ВЕЩЕСТВ-АКТИВАТОРОВ МОНОЦИТОВ, ОТЛИЧНЫХ ОТ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ

В предварительных испытаниях также подтверждают способность выбранной методики обнаруживать провоспалительные или пирогенные вещества, отличные от БЭ. Для этого можно использовать архивные образцы, в которых наличие ПВ, отличных от БЭ, было определено в ранее проведенных исследованиях на основании положительных реакций в испытании «Пирогенность» на кроликах или по развитию побочных эффектов у человека. При отсутствии таких серий ЛС в предварительные испытания должна быть включена валидация используемой методики с применением специфических лигандов для Toll-подобных рецепторов, например, пептидогликанов, липотейхоевых кислот или синтетических бактериальных липопротеинов.

После подбора оптимального разведения раствора испытуемого ЛС для дальнейшего исследования проводят проверку его влияния на результаты методики измерения маркера (например, методом иммуноферментного анализа.) Различия в определяемых концентрациях различных серий разведений стандарта выбранного маркера в присутствии и отсутствии испытуемого ЛС должно находиться в диапазоне  $\pm 20\%$ .

### **МЕТОД А: КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ИСПЫТАНИЕ**

В методе А концентрацию ПВ вычисляют с помощью калибровочной кривой стандарта эндотоксина.

Метод А включает сравнение исследуемого препарата со стандартной кривой «доза – реакция эндотоксина». Концентрация ПВ в испытуемом ЛС не