

## EVALUATION OF THE STABILITY OF LYOPHILIZED PLASMA SAMPLE IN THE PROFICIENCY TESTING SCHEME FOR DETECTING ANTIGENS OF NS1 VIRUS DENGUE

Huynh Thi Diem Phuc, Nguyen Van Hung, Le Thi Kieu Van, Nguyen Tien Vien, Pham Nguyen Tung, Nguyen Thi Ngoc Diem, Nguyen Thi Be Phuong, Le Van Chuong\*

University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City – 217 Hong Bang, Ward 11, District 5, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received: 03/06/2024

Revised: 12/06/2024; Accepted: 25/06/2024

### ABSTRACT

**Objective:** Evaluate the stability of lyophilized plasma items to detect *Dengue* virus NS1 antigen according to ISO/IEC 17043:2023 and ISO 13528:2022 standards for application in proficiency testing (PT) scheme.

**Method:** Experimental research. Lyophilized plasma items including 2 batches: batch A (positive samples for *Dengue* virus NS1 antigen), batch B (negative samples for *Dengue* virus NS1 antigen) after being checked for homogeneity, will be evaluated for short-term and long-term stability according to ISO 13528. Select a random sample through Microsoft Excel 16 software. Use one-way analysis of variance (One-way ANOVA) to evaluate the homogeneity of the samples.

**Results:** At short-term conditions (transportation time), the items are stable up to 7 days. At long-term conditions, when stored at -20°C, 0°C, 2 - 8°C, the items are stable up to 90 days.

**Conclusion:** The lyophilized plasma item to detect *Dengue* virus NS1 antigen achieved stability during transportation and storage conditions to meet ISO/IEC 17043:2023 and ISO 13528:2022 standards for application in proficiency testing scheme.

**Keywords:** Proficiency testing, NS1, *Dengue* virus, *Dengue* fever, stability

---

\* Corresponding author  
E-mail: chuongmedtech@ump.edu.vn  
Phone number: (+84) 989 984 145  
<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD5.1283>

# ĐÁNH GIÁ ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA MẪU HUYẾT TƯƠNG ĐÔNG KHÔ TRONG CHƯƠNG TRÌNH NGOẠI KIỂM PHÁT HIỆN KHÁNG NGUYÊN NS1 VIRUS DENGUE

Huỳnh Thị Diễm Phúc, Nguyễn Văn Hưng, Lê Thị Kiều Vân, Nguyễn Tiến Viễn, Phạm Nguyễn Tùng, Nguyễn Thị Ngọc Diễm, Nguyễn Thị Bé Phương, Lê Văn Chương\*

*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh – 217 Hồng Bàng, Phường 11, Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam*

Ngày nhận bài: 03/06/2024

Chỉnh sửa ngày: 12/06/2024; Ngày duyệt đăng: 25/06/2024

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá độ ổn định của bộ mẫu huyết tương đông khô phát hiện kháng nguyên NS1 virus *Dengue* theo tiêu chuẩn ISO/IEC 17043:2023 and ISO 13528:2022 ứng dụng trong chương trình ngoại kiểm.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Thiết kế nghiên cứu thực nghiệm. Bộ mẫu huyết tương đông khô gồm 2 lô (lô A: dương tính kháng nguyên NS1 virus *Dengue*, lô B: âm tính kháng nguyên NS1 virus *Dengue*) sau khi đánh giá đạt tính đồng nhất sẽ được đánh giá độ ổn định ngắn hạn và dài hạn. Chọn mẫu ngẫu nhiên thông qua phạm mềm Excel 16. Sử dụng phép phân tích phương sai một yếu tố (One-way ANOVA) để đánh giá độ ổn định của mẫu.

**Kết quả:** Trong điều kiện ngắn hạn (thời gian vận chuyển), bộ mẫu huyết tương đông khô phát hiện kháng nguyên NS1 virus *Dengue* đạt độ ổn định đến 7 ngày. Trong điều kiện dài hạn, khi bảo quản ở -20°C, 0°C, 2 - 8°C, bộ mẫu đạt độ ổn định đến 90 ngày.

**Kết luận:** Bộ mẫu đạt độ ổn định đáp ứng theo tiêu chuẩn ISO/IEC 17043:2023 và ISO 13528:2022, phù hợp để ứng dụng trong chương trình ngoại kiểm.

*Từ khóa:* Ngoại kiểm, NS1, virus *Dengue*, độ ổn định

\* Tác giả liên hệ

E-mail: chuongmedtech@ump.edu.vn

Điện thoại: (+84) 989 984 145

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD5.1283>



## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt xuất huyết *Dengue* là bệnh truyền nhiễm gây dịch do virus *Dengue* gây nên. Virus *Dengue* có 4 type huyết thanh là DEN-1, DEN-2, DEN-3 và DEN-4. Virus truyền từ người bệnh sang người lành do muỗi đốt. Muỗi *Aedes aegypti* là côn trùng trung gian truyền bệnh chủ yếu. Bệnh xảy ra quanh năm, thường gia tăng vào mùa mưa. Bệnh gặp ở cả trẻ em và người lớn. Đặc điểm của sốt xuất huyết *Dengue* là sốt, xuất huyết và thoát huyết tương, có thể dẫn đến sốc giảm thể tích tuần hoàn, rối loạn đông máu, suy tạng, nếu không được chẩn đoán sớm và xử trí kịp thời dễ dẫn đến tử vong.[1]

Hiện nay các xét nghiệm để chẩn đoán nhiễm virus *Dengue* bao gồm nuôi cấy và phân lập virus, realtime RT-PCR phát hiện vật chất di truyền của virus, ELISA phát hiện kháng thể IgM, IgG, xét nghiệm nhanh tìm kháng nguyên NS1.2 Trong đó, bên cạnh những xét nghiệm đòi hỏi trang thiết bị máy móc hiện đại, kỹ thuật phức tạp, thời gian thực hiện kéo dài kèm chi phí cao, xét nghiệm nhanh sử dụng kỹ thuật đơn giản và giúp xác định sớm các trường hợp nhiễm virus *Dengue* không chỉ góp phần vào công tác điều trị bệnh nhân mà còn giúp bảo vệ sức khỏe cộng đồng, kiểm soát sự lây truyền của dịch bệnh.

Các kết quả nghiên cứu trước ghi nhận rằng kháng nguyên NS1 của virus *Dengue* có liên quan đến sự sao chép bộ gen của bệnh sốt xuất huyết và có thể phát hiện được từ ngày 1 đến ngày thứ 9 sau khi bắt đầu sốt, ngay cả khi RNA của virus chưa được phát hiện bằng kỹ thuật RT-PCR. Bên cạnh đó, xét nghiệm phát hiện kháng nguyên NS1 đã được sử dụng rộng rãi, được xem là lựa chọn thích hợp cho việc chẩn đoán sớm virus *Dengue* gây bệnh sốt xuất huyết do tính thuận tiện, dễ thực hiện, cho kết quả nhanh chóng, đảm bảo thực hiện được trên tất cả các đối tượng bệnh nhân.[3]

Nhằm đảm bảo chất lượng xét nghiệm này, Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm thuộc Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh đã sản xuất bộ mẫu cho chương trình ngoại kiểm chất lượng xét nghiệm tìm kháng nguyên NS1 virus *Dengue*. Tất cả các mẫu sử dụng làm vật liệu ngoại kiểm phải đảm bảo độ ổn định trong suốt thời gian vận chuyển cũng như trong điều kiện bảo quản. Do vậy nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá độ ổn định của mẫu ngoại kiểm huyết tương đông khô phát hiện kháng nguyên NS1 virus *Dengue* theo tiêu chuẩn ISO/IEC 17043:2023 và ISO 13528:2022.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm.

**Đối tượng nghiên cứu:** Mẫu ngoại kiểm huyết tương đông khô phát hiện kháng nguyên NS1 virus *Dengue*.

**Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu ngẫu nhiên.

**Các bước tiến hành:** Đánh giá độ ổn định trong điều kiện vận chuyển cân 03 mẫu/lò/thời điểm (lựa chọn 04 thời điểm: 01 ngày, 03 ngày, 05 ngày, 07 ngày trên 02 lò A, lò B): 03 x 02 (lò) x 04 (thời điểm) = 24 mẫu (b). Đánh giá độ ổn định trong điều kiện bảo quản cân 3 mẫu/lò/thời điểm/nhiệt độ. Lựa chọn 03 thời điểm (01 tháng, 02 tháng, 03 tháng) ở 03 mức nhiệt độ (2-8°C, 0°C, -20°C) trên 02 lò A, lò B: 03 x 02 (lò) x 03 (thời điểm) x 03 (nhiệt độ) = 54 mẫu (c). Để phòng trường hợp mẫu bị hư hỏng do vận chuyển, chúng tôi cộng thêm 20% trên số lượng mẫu. Tổng số 68 mẫu thực hiện đánh giá độ ổn định. Độ ổn định mẫu ngoại kiểm được đánh giá theo ISO 13528:2022.[5]

**Phương pháp xét nghiệm:** Trong giai đoạn nghiên cứu chúng tôi sử dụng phương pháp xét nghiệm sắc ký miễn dịch hoạt động theo nguyên lý dòng chảy một chiều phát hiện kháng nguyên NS1 virus *Dengue* được cung cấp bởi các hãng khác nhau. Xác định độ đặc hiệu của mẫu bằng kỹ thuật realtime RT-PCR với hóa chất One step RT multiplex real-time PCR mix được pha từ AgPathID™ One-Step RT-PCR của Thermo (USA) với 4 cặp mồi và 4 probe đặc hiệu cho 4 type DENV.

**Xử lý số liệu:** Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 16. Sử dụng phép phân tích phương sai một yếu tố (One-way ANOVA) để đánh giá tính đồng nhất của mẫu sau sản xuất trên phần mềm Stata 14.1.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đánh giá độ ổn định trong điều kiện vận chuyển của mẫu ngoại kiểm huyết tương đông khô phát hiện kháng nguyên NS1 virus *Dengue*

**Bảng 1. Theo dõi nhiệt độ môi trường vận chuyển (giả định) theo thời gian**

Nhiệt độ	Thời gian				
	0 ngày	1 ngày	3 ngày	5 ngày	7 ngày
Thùng xốp	2-10°C	12-16°C	19-21°C	25-27°C	28-30°C
Môi trường	32°C	31°C	32°C	30°C	30°C

**Nhận xét:** Nhiệt độ môi trường vận chuyển giả định được mô tả trong mỗi thùng xốp chứa 10 túi đá gel, sau 72 giờ nhiệt độ thùng xốp tăng từ 2 - 10°C lên đến 19 - 21°C. Nhiệt độ thùng xốp tăng dần theo thời gian và gần bằng nhiệt độ môi trường sau 7 ngày.

**Bảng 2. Kết quả đánh giá độ ổn định của mẫu ngoại kiểm huyết tương đông khô phát hiện kháng nguyên NS1 virus Dengue trong điều kiện vận chuyển**

Thời gian (ngày)	Lô A									Lô B									
	Mẫu 1			Mẫu 2			Mẫu 3			Mẫu 1			Mẫu 2			Mẫu 3			
	H1	H2	H3	H1	H2	H3	H1	H2	H3	H1	H2	H3	H1	H2	H3	H1	H2	H3	
0*	+																		
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100% dương tính			100% dương tính			100% dương tính			100% âm tính			100% âm tính			100% âm tính			
<b>Độ ổn định</b>	<b>Đạt</b>									<b>Đạt</b>									

Ghi chú: Mỗi mẫu thử được thực hiện 03 lần với 03 hãng thuốc thử khác nhau (H1, H2, H3 lần lượt là kết quả của 3 hãng khác nhau). Các kết quả được so sánh với thời điểm 0\* (thời điểm đánh giá đồng nhất) để đánh giá mức độ tương đồng.

**Nhận xét:** Mẫu đạt độ ổn định trong môi trường vận chuyển cho đến 7 ngày. Kết quả xét nghiệm *Dengue* NS1Ag sau 1, 3, 5, 7 ngày được lần lượt so sánh với kết quả thu được tại ngày 0 (số liệu đánh giá tinh đồng nhất). Số liệu thu được không có sự khác biệt về kết quả của xét nghiệm *Dengue* NS1Ag so với thời điểm đánh giá tinh đồng nhất. Đạt 100% mẫu thử Lô A cho kết quả dương tính, 100% mẫu thử Lô B cho kết quả âm tính sau 7 ngày trong điều kiện vận chuyển với nước đá gel.

**3.2. Đánh giá độ ổn định trong điều kiện bảo quản của mẫu ngoại kiểm huyết tương đông khô phát hiện kháng nguyên NS1 virus Dengue**

Mẫu huyết tương đông khô sau khi được sản xuất sẽ bảo quản ở các mức nhiệt độ khác nhau tương ứng với các thời điểm khác nhau. Nhóm nghiên cứu lựa chọn các mức nhiệt độ tương ứng là 2-8°C, 0°C và -20°C, đây là nhiệt độ phù hợp với điều kiện bảo quản mẫu của Trung tâm. Mẫu được đánh giá trong thời gian bảo quản tương ứng là 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng, để kiểm tra sự ổn định của bộ mẫu được sản xuất ứng dụng vào sản xuất mẫu ngoại kiểm.

**Bảng 3. Đánh giá độ ổn định của mẫu ngoại kiểm huyết tương đông khô phát hiện kháng nguyên NS1 virus Dengue trong điều kiện bảo quản**

Nhiệt độ (°C)	Thời gian (ngày)	Lô A									Lô B									
		Mẫu 1			Mẫu 2			Mẫu 1			Mẫu 2			Mẫu 1			Mẫu 2			
		L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	
2-8	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	90	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	90	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-20	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	90	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Nhận xét</b>	100% dương tính			100% dương tính			100% dương tính			100% âm tính			100% âm tính			100% âm tính				
<b>Thời điểm T<sub>0</sub></b>	+									-										
<b>Đạt ổn định</b>	<b>Đạt</b>									<b>Đạt</b>										

Ghi chú: Các kết quả thu được so sánh với thời điểm T<sub>0</sub> (thời điểm đánh giá đồng nhất) để đánh giá mức độ tương đồng.

**Nhận xét:** Sau 90 ngày theo dõi, kết quả đánh giá độ ổn định xét nghiệm *Dengue* NS1Ag của Lô A cho thấy tất cả các mẫu đều đạt độ ổn định khi bảo quản ở nhiệt độ  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$  và  $2 - 8^{\circ}\text{C}$  trong suốt thời gian theo dõi từ ngày 0 đến ngày 90 khi so sánh với kết quả thu được của Lô A ở thời điểm  $T_0$  (thời điểm đánh giá đồng nhất). Tất cả các mẫu Lô B đều đạt độ ổn định trong suốt thời gian theo dõi. Mẫu đạt ổn định đến 90 ngày khi bảo quản ở  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ ,  $2 - 8^{\circ}\text{C}$  khi so sánh với kết quả của Lô B tại thời điểm  $T_0$ . Tương tự Lô A, ở tất cả nhiệt độ bảo quản mẫu của Lô B đều đạt độ ổn định so với thời điểm  $T_0$ .

#### 4. BÀN LUẬN

Độ ổn định là khả năng của vật liệu mẫu giữ lại đặc tính ban đầu của đại lượng đo trong một khoảng thời gian trong giới hạn quy định khi mẫu được bảo quản trong các điều kiện xác định. Độ ổn định chủ yếu bị ảnh hưởng bởi thời gian bảo quản và các yếu tố khác làm tăng quá trình chuyển hóa của chất phân tích hoặc làm mất đi đặc tính ban đầu, chẳng hạn như nhiệt độ, tiếp xúc với ánh sáng, bay hơi dung môi hoặc khuấy. Đánh giá độ ổn định là một trong những yêu cầu bắt buộc của quy trình sản xuất mẫu ngoại kiểm được quy định theo tiêu chuẩn ISO/IEC 17043:20234 và ISO 13528:2022 [5]. Thực hiện đánh giá độ ổn định giúp kiểm soát và phát hiện kịp thời sự không ổn định trong quá trình phân phối mẫu ngoại kiểm huyết tương đông khô phát hiện kháng nguyên NS1 virus *Dengue*.

Yếu tố nhiệt độ là một yếu tố quan trọng trong khi đánh giá độ ổn định vì hầu hết mẫu ngoại kiểm đều nhạy cảm với nhiệt độ. Ngoài ra, điều kiện vận chuyển đôi khi có thể phát sinh: thời tiết có thể diễn biến theo những thay đổi khó lường; tai nạn có thể gây gián đoạn; vận chuyển có thể dừng ở những nơi không phù hợp; cảm biến nhiệt độ có thể bị lỗi; thông tin về điều kiện vận chuyển thực tế có thể không chính xác hoặc thiếu và các yếu tố khác [6]. Trong nghiên cứu này, độ ổn định được đánh giá trong cả thời gian, điều kiện nhiệt độ khi vận chuyển và bảo quản. Điều này cho thấy việc tuân thủ và thực hiện đầy đủ các điều kiện đánh giá độ ổn định của mẫu ngoại kiểm huyết tương đông khô phát hiện kháng nguyên NS1 virus *Dengue* nhằm tạo ra mẫu ngoại kiểm chất lượng.

Khi đánh giá độ ổn định, Trung tâm thực hiện với nhiệt độ  $2-8^{\circ}\text{C}$  là nhiệt độ thích hợp cho các đơn vị tham gia chương trình ngoại kiểm, mẫu sau khi được vận chuyển đến đơn vị có thể được bảo quản dễ dàng, không đòi hỏi trang thiết bị hiện đại, vẫn đảm bảo ổn định theo thời gian dài bảo quản. Nhiệt độ  $0^{\circ}\text{C}$  và  $-20^{\circ}\text{C}$  là các mức nhiệt độ bảo quản mẫu tại đơn vị sản xuất, bộ mẫu sau khi được sản xuất và gửi đến các đơn vị tham gia vẫn còn được lưu lại theo quy định. Các mẫu này sẽ được sử dụng trong trường hợp thất lạc mẫu, mẫu bị hư hỏng do điều kiện vận chuyển, mẫu được bảo quản sẽ gửi bổ

sung đến các đơn vị. Đây là điều kiện bắt buộc của đơn vị sản xuất. Do đó, quyết định lựa chọn hai mức nhiệt độ này để khảo sát độ ổn định của mẫu nhằm mục đích phục vụ công tác ngoại kiểm về sau. Với mẫu ngoại kiểm huyết tương đông khô phát hiện kháng nguyên NS1 virus *Dengue* ghi nhận tất cả 02 lô mẫu đều đạt độ ổn định khi bảo quản ở nhiệt độ  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$  và  $2-8^{\circ}\text{C}$  đến 90 ngày. Thời gian đánh giá độ ổn định ở các mức nhiệt độ bảo quản khác nhau trong nghiên cứu hoàn toàn phù hợp với yêu cầu mẫu ngoại kiểm cần ổn định tối thiểu một đợt (3 tháng/đợt) chương trình ngoại kiểm SXH tại Trung tâm.

Đông khô là một kỹ thuật được sử dụng rộng rãi để bảo quản vật liệu được sử dụng trong ngành chăm sóc sức khỏe như sản xuất vắc xin, bảo quản chủng vi khuẩn và sản xuất mẫu ngoại kiểm. Theo hướng dẫn của Viện Tiêu chuẩn và Kiểm soát Sinh học Quốc gia của Vương quốc Anh (The National Institute for Biological Standards and Control - NIBSC) ghi nhận với các mẫu ngoại kiểm đông khô được khuyến cáo bảo quản ở  $-20^{\circ}\text{C}$  và có thể vận chuyển mẫu ở nhiệt độ môi trường [7].

Nghiên cứu của nhóm tác giả Amanda Poe và cộng sự ghi nhận điểm tương đồng khi đánh giá độ ổn định của mẫu huyết tương dương tính với anti-HCV và HCV RNA đông khô trong các khoảng thời gian và nhiệt độ khác nhau như bảo quản ở nhiệt độ  $4^{\circ}\text{C}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $37^{\circ}\text{C}$  và  $45^{\circ}\text{C}$  trong 12 tuần. Kết quả ghi nhận mẫu đông khô vẫn duy trì tính toàn vẹn của mẫu huyết tương để xét nghiệm các dấu hiệu nhiễm HCV. Giúp quá trình gửi mẫu ngoại kiểm mà không phải chịu chi phí vận chuyển lớn và tránh được những thách thức với việc vận chuyển đá khô giữa các phòng thí nghiệm và đơn vị [8].

#### 5. KẾT LUẬN

Mẫu huyết tương đông khô phát hiện kháng nguyên NS1 virus *Dengue* ứng dụng trong chương trình ngoại kiểm đạt độ ổn định đáp ứng theo tiêu chuẩn ISO/IEC 17043:2023 và ISO 13528:2022. Mẫu ngoại kiểm đạt độ ổn định dài hạn khi bảo quản ở các mức nhiệt độ  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$  và  $2 - 8^{\circ}\text{C}$  đến 90 ngày (3 tháng) và đạt độ ổn định ở điều kiện vận chuyển trong thời gian 7 ngày.

#### LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này đã được tài trợ kinh phí thực hiện bởi Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh theo hợp đồng số 63/2023/HĐ-ĐHYD ngày 20 tháng 3 năm 2023.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bộ Y tế, Quyết định 2760/QĐ-BYT ngày 04/7/2023 về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết *Dengue*, 2023
- [2] World Health Organization and Unicef.



- Handbook for clinical management of *Dengue*, 2012.
- [3] Shrivastava A, Dash PK, Tripathi NK et al, Evaluation of a commercial *Dengue* NS1 enzyme-linked immunosorbent assay for early diagnosis of dengue infection. *Indian J Med Microbiol*, 2011; 29(1):51-5.
- [4] ISO/IEC 17043:2023 - General requirements for the competence of proficiency testing providers.
- [5] ISO 13528:2022 - Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison.
- [6] Ammann C, Stability studies needed to define the handling and transport conditions of sensitive pharmaceutical or biotechnological products. *AAPS PharmSciTech*. 2011;12(4):1264-75.
- [7] Fryer J, Minhas R, Dougall T et al., Collaborative study to evaluate the proposed WHO 4th international standard for hepatitis B virus (HBV) DNA for nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays. *World Health Organization*. 2016; WHO ECBS Report 2016, WHO/BS/2016.2291;pp. 1-41.
- [8] Poe A, Duong NT, Bedi K et al., Stability of hepatitis C virus RNA and anti-HCV antibody in air-dried and freeze-dried human plasma samples. *J Virol Methods*. 2018;253:53-5.

