ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 22442-3— 2011

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ, ИСПОЛЬЗУЮЩИЕ ТКАНИ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Часть 3

Валидация уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов инфекционной губчатой энцефалопатии

ISO 22442-3:2007
Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents
(IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2011

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации — ГОСТ Р 1.0—2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Автономной некоммерческой организацией «Институт медико-биологических исследований и технологий» (АНО «ИМБИИТ») на основе собственного аутентичного перевода на русский язык текста стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 422 «Оценка биологического действия медицинских изделий»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 15 июня 2011 г. № 125-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 22442-3:2007 «Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 3. Валидация уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов инфекционной губчатой энцефалопатии (TSE)» (ИСО 22442-3:2007 «Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents»).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2011

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения . . . 1
2 Нормативные ссылки . . . 1
3 Термины и определения . . . 1
4 Общие требования . . . 2
4.1 Контроль риска . . . 2
4.2 Процесс получения и производства . . . 2
4.3 Общие требования, связанные с подтверждением . . . 2
5 Обзор литературы . . . 3
5.1 Проведение обзора литературы . . . 3
5.2 Применение результатов обзора литературы . . . 3
5.3 Вирусы . . . 3
5.4 Агенты TSE . . . 3
6 Исследование уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов TSE . . . 4
6.1 Общая часть . . . 4
6.2 Протокол . . . 4
6.3 Проведение исследования . . . 4
6.4 Интерпретация данных . . . 4
7 Заключительный отчет . . . 5
8 Пересмотр заключительного отчета . . . 5
9 Регулярное наблюдение и контроль критических параметров процесса . . . 5
Приложение А (справочное) Требования, связанные с обзором литературы . . . 6
Приложение В (справочное) Рекомендации по исследованию уничтожения и/или дезактивации вирусов . . . 8
Приложение С (справочное) Рекомендации по исследованию уничтожения и/или дезактивации агентов TSE . . . 12
Приложение D (справочное) Рекомендации по уменьшению масштаба . . . 13
Приложение Е (справочное) Статистическая оценка титров вирусов и коэффициентов сокращения и оценка их достоверности . . . 14
Приложение F (справочное) Вычисление коэффициентов сокращения . . . 15
Приложение G (справочное) Вероятность обнаружения агентов при низких концентрациях . . . 16
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации . . . 17
Библиография . . . 18

Введение

ИСО (Международная Организация Стандартизации) является всемирной федерацией органов национальных стандартов (организации — члены ИСО). Работа по подготовке международных стандартов обычно осуществляется Техническими комитетами ИСО. Каждая организация-член, заинтересованная в предмете, для которого создавался Технический комитет, имеет право быть представленной в этом комитете. Международные правительственные и неправительственные организации также принимают участие в работе во взаимодействии с ИСО. ИСО тесно сотрудничает с Международной Электротехнической Комиссией (МЭК) по всем вопросам электротехнической стандартизации.

Международные стандарты разрабатываются в соответствии с правилами, приведенными в Директивах ИСО/МЭК, Часть 2.

Основной задачей технических комитетов является подготовка международных стандартов. Проекты международных стандартов, принятые Техническими комитетами, распространяются организациям-членам для голосования. Публикация в качестве международного стандарта требует одобрения по меньшей мере 75 % организаций-членов с правом голоса.

Необходимо обратить внимание на возможность того, что некоторые элементы настоящего стандарта могут подвергаться патентным правам. ИСО не несет ответственности за обозначение каких-либо таковых патентных прав.

ИСО 22442-3 был подготовлен Техническим комитетом ИСО/ТС 194 «Биологическая оценка медицинских изделий», Подкомитет ПК 1 «Безопасность изделий из животной ткани».

ИСО 22442 состоит из следующих частей под общим наименованием «Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения»:

- Часть 1: Менеджмент риска;
- Часть 2: Контроль отбора, сбора и обработки,
- Часть 3: Валидация уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов инфекционной губчатой энцефалопатии (TSE).

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ, ИСПОЛЬЗУЮЩИЕ ТКАНИ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Часть 3

Валидация уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов инфекционной губчатой энцефалопатии

Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives.
Part 3. Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy agents

Дата введения — 2012—03—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к процессу уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов TSE в процессе производства медицинских изделий (за исключением диагностических медицинских изделий *in vitro*), использующих животные ткани или продукты, произведенные из животной ткани, не являющиеся жизнеспособными или приведенными в это состояние. Настоящий стандарт применим в случаях, где этого требует процесс контроля риска, как описано в ИСО 22442-1. Он не касается других передающихся и непередающихся агентов.

Примечания

1 Анализ и контроль риска описаны в ИСО 22442-1. Обычные процессы стерилизации, примененные для обработки животных тканей для медицинских изделий, не показали себя полностью эффективными для дезактивации возбудителей инфекционной губчатой энцефалопатии. Избирательность источников является особенно важной (см. ИСО 22442-1 и ИСО 22442-2).

2 ИСО 11135, ИСО 11137, ИСО 11737-1, ИСО 13408, ИСО 14160, ИСО 14937 и ИСО 17665 могут быть применимы для бактерий, плесневых и дрожжевых грибов (см. библиографию). Настоящий стандарт не касается использования тканей человека в медицинских изделиях. Настоящий стандарт не определяет систему контроля качества для регулирования всех стадий производства медицинских изделий.

3 Наличие полной системы контроля качества во время производства не является требованием настоящего стандарта, но в нем приведены требования для некоторых элементов системы контроля качества. Обращено внимание на стандарты для систем контроля качества (см. ИСО 13485), регулирующие все стадии производства или переработки медицинских изделий. Элементы системы контроля качества, обязательные согласно настоящему стандарту, могут составлять часть системы контроля качества, соответствующей требованиям ИСО 13485.

Настоящий стандарт не рассматривает влияние любого метода уничтожения и/или дезактивации на приемлемость медицинского изделия для предназначенного применения.

2 Нормативные ссылки

Следующие справочные документы являются необходимыми для применения настоящего стандарта. При датированной ссылке применимо только указанное издание. При ссылке без даты применимо последнее издание указанного документа (включая любые поправки).

ИСО 22442-1:2007 Медицинские изделия, использующие животные ткани и их производные. Часть 1. Менеджмент риска

ИСО 22442-2:2007 Медицинские изделия, использующие животные ткани и их производные. Часть 2. Контроль отбора, сбора и обработки

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ИСО 22442-1, а также следующие термины с соответствующими определениями:

Издание официальное

3.1 **модельный агент:** Агент TSE, проявляющий известную сопротивляемость физической и/или химической обработке, используемый как точка отсчета по аналогии для дезактивации значимых агентов TSE, демонстрируя таким образом эффективность процесса, используемого для дезактивации.

3.2 **модельный вирус:** Вирус, проявляющий известную сопротивляемость физической и/или химической обработке, используемый как точка отсчета по аналогии для дезактивации значимых вирусов, демонстрируя таким образом эффективность процесса, используемого для дезактивации.

Примечание — Модельные вирусы включают в себя РНК, ДНК (обернутые, необернутые) и модельные агенты TSE.

3.3 **общий коэффициент сокращения:** Сумма коэффициентов редукции отдельных ступеней процесса.

3.4 **пермиссивная клетка:** Клетка, которая может быть инфицирована изучаемым вирусом и в которой этот вирус размножается.

3.5 **коэффициент сокращения:** Соотношение нагрузки вирусов или агентов TSE в соответствующем используемом материале или изделии до ступени дезактивации или уничтожения и нагрузки вирусов или агентов TSE после ступени дезактивации или уничтожения, когда материал или изделие готовы к следующей ступени производственного процесса, выражаемое как число десятикратного сокращения ($\log_{10}$).

3.6 **значимый агент TSE:** Агент TSE, который определенно или вероятно способен контаминировать исходный материал или другие материалы, используемые в производстве.

3.7 **значимый вирус:** Вирус, который определенно или вероятно способен контаминировать исходный материал или другие материалы, используемые в производстве.

3.8 **переподтверждение:** Набор документированных процедур для подтверждения установленного утверждения.

3.9 **процесс в уменьшенном масштабе, уменьшение масштаба:** Процесс в конкретном сокращенном масштабе, имитирующий параметры рабочего процесса, используемые в полномасштабном производстве.

3.10 **стерилизация:** Утвержденный процесс, используемый для освобождения продукта от жизнеспособных микроорганизмов всех форм.

3.11 **подтверждение:** Документированная процедура для получения, записи и интерпретации результатов, необходимых для установления того, что процесс будет неизменно производить изделие, соответствующее заранее определенным спецификациям [ИСО/ТС 11139:2006, определение 2.55].

4 Общие требования

4.1 Контроль риска

Анализ и контроль риска следует проводить в соответствии с ИСО 22442-1.

Необходимо учитывать производственные процессы, признанные эффективными для определенных животных материалов, как описано в ИСО 22442-1:2007, приложение С.

4.2 Процесс получения и производства

Необходимо создать и поддерживать документированную систему для контроля источника сырьевых материалов животного происхождения. Необходимо применять положения ИСО 22442-2 для соответствия данному требованию, насколько применимо.

Необходимо установить производственный процесс для сведения к минимуму нагрузки вирусов и агентов TSE в исходных материалах, промежуточных и готовых изделиях.

Необходимо внедрить надлежащие документированные протоколы и процедуры для гарантии применения утвержденных параметров обработки в течение обычных производственных процессов.

Примечание — Применение системы контроля качества, соответствующей ИСО 13485, может быть использовано для соответствия требованиям этого раздела.

4.3 Общие требования, связанные с подтверждением

4.3.1 Документированные процедуры

Необходимо внедрить документированные процедуры и требования настоящего стандарта. Документация и архивы должны быть рассмотрены и утверждены назначенными сотрудниками (см. 4.3.2). Процедуры любого обзора литературы и/или любого исследования дезактивации должны быть отражены документально и сохранены в архивах на период, обозначенный изготовителем.

4.3.2 Сотрудники

Ответственность за внедрение положений настоящего стандарта возлагается на квалифицированных сотрудников. Требования, касающиеся компетентности, подготовки или опыта сотрудников, должны быть отражены документально и соответствовать работе, ответственности и полномочиям сотрудника.

Примечание — Уровень компетентности, подготовки и опыта, требуемый от сотрудников различных уровней, зависит от выполняемых видов деятельности.

4.3.3 Калибровка

Необходимо внедрить, отразить документально и поддерживать эффективную систему для калибровки всех инструментов контроля, измерения и записи, используемых для подтверждения.

4.3.4 Оборудование

Необходимо использовать надлежащее оборудование, как обозначено в протоколе. Все оборудование, требующее профилактического обслуживания, следует обслуживать в соответствии с процедурами, описанными в документации. Необходимо вести документацию по техобслуживанию.

В частности, любое оборудование должно быть в состоянии проводить свой предназначенный процесс в обозначенных пределах. Кроме того, если оборудование, использованное при подтверждении, не является идентичным используемому в нормальных производственных циклах, необходимо наличие адекватной документации, демонстрирующей, что рабочие параметры эквивалентны используемым в производственном цикле.

4.3.5 Экспериментальные системы

Дополнительные части экспериментальных систем, используемых для валидационных исследований, такие как химикаты, клеточные системы и лабораторные животные, должны быть адекватно идентифицированы, обоснованы, контролированы и отражены документально.

5 Обзор литературы

5.1 Проведение обзора литературы

Необходимо провести обзор литературы, как обозначено в приложении А, в целях установления и анализа данных по уничтожению и/или дезактивации вирусов и агентов TSE.

5.2 Применение результатов обзора литературы

Техническая информация, полученная в результате обзора литературы, должна быть использована для оптимизации плана исследования дезактивации или уничтожения.

Любая экстраполяция, основанная на дезактивации вирусов и агентов TSE, должна быть обоснована и отражена документально.

Переменчивость, присущая материалам животного происхождения, используемым в медицинских изделиях, а также производственным процессам, может привести к ложному истолкованию достоверности опубликованных данных, что необходимо учитывать.

5.3 Вирусы

Изготовитель должен продемонстрировать, дает ли обзор литературы указание, какие ступени дезактивации и/или уничтожения могут быть эффективными с наибольшей вероятностью. Обзор литературы является предварительным требованием для проведения исследования вирусной дезактивации. В исключительных случаях, если изготовитель решает не проводить исследование, это решение должно быть обосновано и отражено документально.

Если существующая информация не поддерживает уничтожения и/или дезактивации вирусов, необходимо внедрить альтернативную систему контроля риска (см. ИСО 22442-1).

5.4 Агенты TSE

Обзор литературы должен рассмотреть, какие из опубликованных методов уничтожения и/или дезактивации агентов TSE могут быть подходящими для рассматриваемого медицинского изделия. В частности, материалы животного происхождения и производственные процессы, упоминаемые в литературе, должны быть сопоставимы с используемыми для рассматриваемого медицинского изделия (см. приложение А). Необходимо провести утвержденное исследование дезактивации, если нельзя наглядно показать сопоставимость материалов или процессов или в случае, когда изготовитель делает особые заявления касательно дезактивации агентов TSE (см. раздел 6).

Если существующая информация не поддерживает уничтожения и/или дезактивации агентов TSE, необходимо внедрить альтернативную систему контроля риска (см. ИСО 22442-1). Особые положения для производства отдельных животных материалов приведены в ИСО 22442-1, приложение С.

6 Исследование уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов TSE

6.1 Общая часть

Если выявлена необходимость исследования уничтожения и/или дезактивации (см. 5.3 и 5.4), они должны быть проведены так, чтобы была обоснована действенность конкретных ступеней производства против конкретных агентов (см. приложения В и С).

Если изготовитель использует процессы стерилизации, утвержденные для бактерий, плесневых и дрожжевых грибов, таковые процессы также должны быть основаны на соответствующих подтверждающих данных по уничтожению и/или дезактивации вирусов и агентов TSE.

6.2 Протокол

Протокол исследования, наглядно показывающего уничтожение и/или дезактивацию вирусов и агентов TSE во время производства, должен содержать следующие подробности, включая по применимости численные значения и критерии допустимости:

a) известные факторы риска, связанные с конкретной тканью (см. ИСО 22442-1);

b) установление значимых агентов;

c) основание для выбора определенных комбинаций модельных агентов: модели для исследования уничтожения и/или дезактивации должны быть выбраны изготовителем; обоснование выбора моделей должно быть отражено документально.

Примечание 1 — Модельные вирусы включают в себя РНК, ДНК (обернутые, необернутые), (см. также таблицу В.1) и модельные агенты TSE.

Примечание 2 — В рамках исследования возможно использовать биопробы агентов TSE (мыши или хомяки в качестве моделей) для утверждения дезактивации агентов путем процесса производства медицинского изделия или компонентов. Такие исследования считаются предсказывающими эффективность дезактивации агентов TSE, которые могут вызвать заболевания, например губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота, почесуху и болезнь Крейтцфельдта-Якоба;

d) установление и определение производственных стадий, избранных для уничтожения и/или дезактивации значимых вирусов и агентов TSE;

e) документация любого уменьшения масштаба, включая демонстрацию достоверности уменьшенной версии производственного процесса.

Примечание 3 — Рекомендации по уменьшению масштаба приведены в приложении D.

Примечание 4 — Необходимо учитывать потенциальный негативный эффект одной стадии обработки на дезактивационную/уничтожающую эффективность последующих стадий обработки. Использование информации в литературе по эффективности отдельной стадии обработки может не быть целесообразным, если существующая информация не относится к той же последовательности процессов, планируемой к использованию изготовителем.

Примечание 5 — Маловероятно, что общий коэффициент сокращения будет равен сумме коэффициентов сокращения отдельных стадий обработки, использующих схожие физические, химические, ферментативные или термические механизмы действия или реагенты для снижения нагрузки вирусов или агентов TSE. При последующем применении той же стадии обработки возможна потеря действенности;

f) методы вычисления коэффициентов сокращения;

g) метод оценки кинетики сокращения, если применимо (см. приложения Е и F).

Примечание 6 — Необходимо обратить должное внимание на статистические и физические ограничения выборочных исследований и пределы чувствительности методов обнаружения (см. В.3.5 и приложения С, Е и F).

6.3 Проведение исследования

Исследование следует проводить в соответствии с протоколом.

6.4 Интерпретация данных

Необходимо определить коэффициент сокращения (см. В.3.5 и приложения С, Е и F). Нужно оценить эффективность установленных производственных ступеней для уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов TSE.

Необходимо затронуть уменьшение масштаба и другие переменные, которые могут повлиять на результаты.

Примечание — Коэффициенты сокращения обычно вычисляют для каждой ступени в рамках контролируемого исследования.

7 Заключительный отчет

Необходимо составить заключительный отчет, содержащий:
- обзор литературы (см. раздел 5 и приложение А) и/или
- критическую оценку данных, полученных во время какого-либо уничтожения, и/или
- проведенное исследование дезактивации (см. раздел 6);
- общее заключение;
- ссылки на настоящий стандарт.

Отчет должен определить производственные параметры, критичные для эффективности процесса дезактивации или уничтожения. Необходимо установить и указать допустимые пределы таких параметров.

Необходимо включить обзор, демонстрирующий все значимые ступени обработки с заявлением факторов сокращения агентов (см. В.3.5 и приложение С).

Примечание — Это может быть приведено в форме диаграммы.

Отчет должен быть подписан лицами, назначенными ответственными за его подготовку, пересмотр и утверждение. Отчет должен быть сохранен и включен в документацию контроля риска (для переутверждений см. раздел 8).

8 Пересмотр заключительного отчета

Необходимо отразить документально процедуры для пересмотра заключительного отчета.

Пересмотр заключительного отчета должен быть проведен при значительных изменениях производственного процесса или процессов и/или при поступлении значимой информации, не учтенной ранее в заключительном отчете, например достоверных научных данных, научной литературы и авторитетных публикаций. По необходимости следует предпринять и включить в отчет корректировки и/или дополнительные исследования для переутверждения производственного процесса.

Необходимо сохранять информацию о любом пересмотре заключительного отчета.

9 Регулярное наблюдение и контроль критических параметров процесса

Изготовитель должен предоставить гарантию того, что все критические параметры, определенные в заключительном отчете, наблюдаются и контролируются во время производства.

Приложение А
(справочное)

Требования, связанные с обзором литературы

А.1 Общая часть

ИСО 14155 содержит соответствующую информацию по обзору литературы. Дальнейшие пересмотры этого документа будут отслеживаться.

Обзор литературы должен установить исследования возможностей производственного процесса в плане уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов TSE. Обзор литературы должен быть проведен лицами, должным образом квалифицированными в соответствующей области, знакомыми с современным уровнем и способными проявить объективность.

А.1.1 Методология

А.1.1.1 Общая часть

Необходимо точно определить вопросы, требующие ответа. Это должно включать, по меньшей мере:

- установление значимых вирусов и агентов TSE, которые послужат основой поиску (см. приложения В и С);
- установление ступеней производства, способных дезактивировать и/или уничтожить значимые вирусы и агенты TSE,
- установление влияния предшествующих производственных ступеней на действенность процесса;
- установление значимых параметров производственных ступеней;
- обзор потенциальной действенности процесса уничтожения и/или дезактивации вирусов и агентов TSE;
- оценку эффекта животной ткани или ее производных на действенность процесса.

Должен быть составлен протокол установления, выбора и обзора уместных отчетов, который предпочтительно должен быть основан на общепринятой практике систематического обзора литературы.

А.1.1.2 Задача

Задача обзора литературы должна быть четко определена. Необходимо обозначить типы отчетов, имеющие отношение к цели обзора литературы.

А.1.1.3 Установление данных

Данные должны быть получены из научных публикаций, например достоверных научных данных, научной литературы и авторитетных публикаций. Необходимо провести систематический поиск литературы для уменьшения риска предвзятости. Также необходимо принять во внимание неопубликованные данные.

Обзор литературы должен установить:

- источники данных и масштабы поиска в базах данных или других источников информации;
- основание для выбора/значимость опубликованной литературы;
- основание для заключения о том, что все значимые источники, как положительные, так и отрицательные, были установлены;
- критерий исключения конкретных источников вместе с обоснованием такового исключения.

Примечание — Возможными источниками данных для систематического обзора литературы являются, например:

- медицинские и парамедицинские базы данных;
- технические документы от соответствующих Технических комитетов;
- литература на иностранных языках;
- «серая литература» (диссертации, внутренние отчеты, нереферативные журналы, Интернет, промышленные архивы);
- ссылки, приведенные в основных источниках;
- другие неопубликованные источники, известные экспертам в данной области (полученные путем личного контакта);
- необработанные данные опубликованных испытаний (полученные путем личного контакта).

А.1.1.4 Применимость данных

Обзор литературы должен четко установить, насколько литература касается конкретных характеристик и особенностей, связанных с производственным процессом рассматриваемого изделия.

Если включенные в обзор опубликованные отчеты непосредственно не упоминают производственный процесс рассматриваемого изделия, то необходимо применить следующее.

Изготовитель должен наглядно показать эквивалентность производственного процесса, являющегося предметом опубликованных отчетов, процессу, применяемому для рассматриваемого изделия. Это включает демонстрацию следующего:

- аналогичная ткань;

- аналогичные геометрические характеристики;

- эквивалентное качество материала;

- эквивалентные условия процесса (например, время, температура, концентрация, уровень pH, давление, шкала, растворители), если нельзя обосновать различия.

А.1.1.5 Оценка

Обзор литературы должен подчеркнуть значение, придаваемое конкретным источникам, основываясь на ряде факторов. Таковые включают:

- значимость опыта и компетентности автора по отношению к конкретному рассматриваемому изделию и/или производственному процессу;

- обоснованы ли выводы автора существующими данными;

- отражает ли литература существующие методы и технологии общепризнанного современного уровня.

Примечание — Предшествующие исследования, не отражающие современный уровень, иногда содержат значимую информацию:

- были ли источники взяты из признанных научных публикаций;

- были ли отчеты опубликованы в реферируемых журналах;

- в какой степени опубликованная литература является результатом исследования или исследований, которые следовали научным принципам касательно планирования, например, наличия наглядных и соответствующих конечных точек и установления надлежащего статистического плана анализа.

Если оценка включает в себя «серую литературу» или неопубликованные данные, при составлении обзора литературы необходимо взвесить значение, придаваемое каждому отчету. При использовании такой информации необходимо включить достаточные научные данные контролируемых исследований (можно в суммарной форме), которые делают научное рассмотрение возможным.

Доказательство не должно состоять из:

a) отчетов, не включающих подробности, достаточные для научной оценки (включая отсутствие принятого и утвержденного статистического плана, если это применимо к плану назначенного исследования);

b) необоснованных мнений.

А.1.2 Критическая оценка

Обзор литературы/источников должен включать в себя критическую оценку литературы/источников. Таковая критическая оценка должна:

- быть написана лицами, должным образом квалифицированными в соответствующей области, знакомыми с современным уровнем науки и способными проявить объективность;

- содержать краткое описание медицинского изделия;

- содержать анализ всех рассмотренных существующих данных как благоприятных, так и неблагоприятных;

- установить, насколько литература соответствует конкретным характеристикам и особенностям рассматриваемой ткани, обращая должное внимание на степень сходства тканей, упомянутых в литературе и в оцениваемом изделии;

- проанализировать известную опасность, сопряженный риск и надлежащую безопасность;

- содержать описание методов сравнения разных публикаций; во избежание придания излишней значимости необходимо уделять особое внимание в случаях повторных публикаций тех же авторов;

- содержать список публикаций с надлежащими перекрестными ссылками в оценке;

- содержать заявление о том, что была наглядно показана равноценность всех значимых характеристик, если данные относятся к эквивалентному изделию.

Критическая оценка должна быть подписана и датирована автором.

А.2 Выводы

В результате обзора литературы изготовитель должен быть в состоянии ответить на следующие вопросы.

- Являются ли заявленные выводы достоверными?

- Являются ли данные достаточными для демонстрации соответствия с надлежащими основными требованиями?

А.3 Отчет

Результаты обзора литературы должны быть объединены в отчете. Он должен включать критическую оценку литературы, выводы и всю уместную информацию согласно требованиям данного приложения (см. раздел 7).

Примечание — Недостаточное содержание или качество любого из вышеуказанных этапов или наличие значимой новой информации логически приводит к переоценке информации и, по необходимости, возврату к соответствующей более ранней стадии, внося необходимые поправки и повторяя процесс.

Приложение B
(справочное)

Рекомендации по исследованию уничтожения и/или дезактивации вирусов

B.1 Общая часть

Предполагается, что уничтожение и/или дезактивация вирусов будут следовать вероятностной концепции, и, следовательно, невозможно гарантировать полное отсутствие контаминации в изделиях.

Все испытания страдают от присущей ограниченности количественных вирусных проб, когда способность выявить низкие концентрации вирусов зависит по статистическим причинам от размеров образца (см. приложение G).

Установление отсутствия значимых вирусов в/или на ткани должно быть основано не только на результатах прямого теста на их наличие, но также на демонстрации того, что производственные ступени способны их дезактивировать или удалить.

B.2 Выбор вирусов

B.2.1 Выбор вирусов, используемых для исследования уничтожения и/или дезактивации, является критическим моментом.

По возможности необходимо выбрать значимый вирус. Если использование значимых вирусов не демонстрирует широкий диапазон свойств, где требуется, то подтверждение должно быть проведено с модельными вирусами.

B.2.2 Вирусные модели для исследований уничтожения и/или дезактивации должны быть выбраны таким образом, чтобы представить, насколько возможно, точно соответствующие вирусы, которые могут инфицировать изделие, и представить, насколько возможно, широкий диапазон физико-химических свойств для испытания способности процесса дезактивировать вирусы. На выбор модельных вирусов также должны влиять качество и свойства исходного материала и производственный процесс.

B.2.3 Если не обосновано иначе, при наличии двух возможных вирусов для исследования уничтожения и/или дезактивации конкретной ступени либо по причине их равного сходства с возможными контаминантами или сходных физико-химических свойств необходимо выбрать более стойкий.

Примечание — Хотя исходный материал не обязательно является носителем конкретных модельных вирусов, показатели сокращения, полученные для таких вирусов, предоставляют полезную информацию об общей способности производственного процесса уничтожать и/или дезактивировать вирусы.

B.2.4 Необходимо учитывать продолжающуюся восстанавливаемость модельного вируса в течение исследования дезактивации.

B.2.5 По возможности выбор вирусов должен быть таким, чтобы вирусы могли быть выращены до высокого титра.

B.2.6 Необходимо наличие эффективной, чувствительной и надежной пробы для обнаружения избранных вирусов до и после прохождения производственной ступени.

B.2.7 Необходимо учитывать опасность для здоровья сотрудников, выполняющих исследования подтверждения, которую могут представлять определенные вирусы, а также использование уместных мер защиты.

B.2.8 Примеры модельных вирусов, использованных или рекомендованных для использования в исследованиях подтверждения дезактивации, приведены в таблице B.1.

B.3 Разработка и возможные последствия исследований уничтожения и/или дезактивации

B.3.1 Общая часть

Исследования уничтожения и/или дезактивации состоят в преднамеренном введении (специальном добавлении) известного вирусного титра в различные производственные стадии и измерении степени дезактивации в течение последующей отдельной производственной стадии или стадий. Утверждение каждой отдельной производственной стадии производственного процесса не является необходимым. Только те производственные стадии, которые вероятно или потенциально могут способствовать уничтожению и/или дезактивации вирусов, должны являться предметом изучения уничтожения и/или дезактивации. В случаях, когда процесс включает в себя несколько производственных ступеней с низким коэффициентом сокращения в каждой, может быть необходимым утверждение процесса в целом (см. B.3.5).

Необходимо тщательно рассмотреть точное определение отдельной производственной стадии.

Необходимо избегать намеренного внесения любого вируса на производственный объект. Подтверждение должно быть проведено в отдельной лаборатории, оборудованной для таких целей, обычно на уменьшенной версии производственного процесса, и выполнено соответственно компетентными и опытными сотрудниками. Для рекомендаций по уменьшению см. приложение D.

В.3.2 Разработка исследования

В.3.2.1 Исследование должно быть разработано таким образом, чтобы наличие вирусов определялось количественным методом с учетом пределов чувствительности проб (см. приложение G).

В.3.2.2 Действенность дезактивации/уничтожения вирусов будет зависеть от структуры, размеров и формы материала и от их распределения в нем. Исследование должно быть разработано с учетом этого.

В.3.2.3 Количество вируса, добавленного в исходный материал для изучаемой ступени производства, должно быть максимально высоким в целях адекватного определения возможностей производственной ступени. Тем не менее, объем добавленной взвеси, содержащей вирус, не должен превышать 10 % общего продукта, подвергаемого специальному добавлению, так что исследуемый образец остается композиционно сходным с производственным материалом. Вычисленные коэффициенты сокращения должны быть основаны на вирусе, обнаруживаемом в исходном материале со специальным добавлением, а не на количестве добавленного вируса.

В.3.2.4 Если возможно, вирус в образцах из модельных экспериментов должен быть титрован без дальнейших манипуляций, таких как ультрацентрифугирование, диализ или хранение. В случаях, когда дальнейшая обработка неизбежна, например для удаления или нейтрализации ингибиторов или токсичных веществ, или для хранения на определенный период для того, чтобы все образцы были титрованы вместе, необходимо выбрать соответствующие контрольные образцы для определения эффекта процедур на результате исследования, например эффекта разбавления. Влияние образца на систему обнаружения, включая токсические эффекты, необходимо зарегистрировать, так как оно влияет на пределы обнаружения. Хранение вирусов и образцов с добавленным вирусом следует проводить при заявленных условиях.

В.3.2.5 Когда это возможно, необходимо получить кинетику дезактивации вирусов для измерения угла наклона кривой и определения теоретического времени, необходимого для дезактивации всей популяции вирусов.

Исследования дезактивации следует планировать таким образом, чтобы пробы забирались в разное время, позволяя построить график дезактивации. Часто дезактивация вируса имеет быструю начальную фазу, за которой следует более медленная фаза. Изучение второй фазы особенно важно для определения характеристик процесса дезактивации (см. В.4.1).

В.3.2.6 В случае уничтожения, т.е. снижения инфицированности вируса путем разделения на преципитаты или удаления определенных фракций, удаленный образец также должен быть изучен. Необходимо составить баланс распределения вируса в различных фракциях, когда это возможно.

В.3.2.7 Метод пробы количественной инфицированности вирусов должен иметь адекватную чувствительность и воспроизводимость и быть проведен с достаточными репликами и контрольными образцами для гарантии адекватной статистической точности результата (см. приложение Е).

В.3.2.8 Достоверность достигнутого сокращения логарифма должна быть установлена исследованием эффекта колебания в критических параметрах процесса, использованных для установления пределов внутри процесса.

В.3.3 Выращивание вирусных моделей

Модели вирусов, используемые для утверждения процесса дезактивации, предпочтительно должны быть созданы в клеточных культурах, когда таковые доступны. Выбранная система клеточной культуры не должна изменять свойства модельного вируса.

В.3.4 Проведение исследований в клеточных культурах

В.3.4.1 Модели вирусов, используемые для подтверждения процессов дезактивации, предпочтительно должны быть испытаны в клеточных культурах. Необходимо использовать модель пермиссивной клетки для испытания потенциала к дезактивации различных производственных ступеней.

До оценки вирусных титров после дезактивации сначала необходимо оценить наличие какой-либо токсичности дезактивационных агентов или проб процесса на системе клеточной культуры, используемой для выращивания вируса. Обычно образцы должны быть нейтрализованы или разведены до нетоксичной дозы для анализа в системах клеточных культур.

В.3.4.2 Внутриклеточные вирусы обычно сложнее дезактивировать, чем внеклеточные. Подход с использованием пермиссивной клетки позволяет провести испытание действенности параметров обработки при дезактивации как внутриклеточных, так и внеклеточных вирусов.

В.3.4.3 Испытание следует продолжать до прекращения извлечения вирулентных вирусов из клеточных культур, инфицированных избранными модельными вирусами. По возможности необходимо в определенной степени провести пробы антител или иного фактора интерференции в природном агенте на образцах, все агенты которых были предположительно удалены или дезактивированы. В некоторых случаях невозможно отделить эффект дезактивации от эффекта интерференции.

В.3.5 Коэффициенты сокращения

В.3.5.1 Задачей исследования является установление ступеней, эффективных для дезактивации и/или уничтожения вирусов и для измерения общей способности производственного процесса к их дезактивации/удалению. Общий коэффициент сокращения обычно выражают как сумму индивидуальных факторов. Тем не менее, простое суммирование отдельных коэффициентов сокращения может не являться обоснованным, особенно в случаях

вирусов, свойства сопротивляемости которых не изучены полностью. Сокращения в вирусном титре в течение стадии процесса порядка менее чем одного логарифма считаются незначительными и должны быть проигнорированы. Изготовители должны отличать действенные стадии от стадий процесса, которые могут способствовать удалению, но которые не настолько надежны. Также необходимо рассмотреть, будут ли вирусы, уцелевшие после одной стадии, устойчивыми в последующей стадии, либо более уязвимыми. Как правило, отдельная стадия со значительным эффектом дает лучшую гарантию снижения риска, чем несколько стадий с тем же общим эффектом.

B.3.5.2 Для всех вирусов изготовители должны обосновать приемлемость полученных коэффициентов сокращения. Необходимо принять во внимание, где применимо, общее испытание производственного процесса для обоснования общей способности процесса по отношению к дезактивации и/или уничтожению вирусов (испытание изделия после прогона процесса, следуя за добавлением к исходному материалу дозы с максимальной контаминацией).

B.4 Ограничения исследования уничтожения и/или дезактивации

B.4.1 Исследования уничтожения и/или дезактивации способствуют применению контроля риска для обеспечения приемлемого уровня безопасности медицинского изделия. Тем не менее, ряд факторов в разработке и выполнении исследований уничтожения и/или дезактивации может привести к неверной оценке способности процесса уничтожать и/или дезактивировать вирусы. Эти факторы включают следующее:

a) Разные лабораторные штаммы вируса могут иметь различную чувствительность к той же обработке.

b) Когда вирусные препараты, используемые для утверждения ступени уничтожения и/или дезактивации, создаются в тканевой культуре, поведение вируса, полученного из тканевой культуры, в исследовании уничтожения и/или дезактивации может отличаться от поведения природного вируса (например, если природный и выращенный вирусы различаются по чистоте или степени накапливания).

c) Способность всего процесса к сокращению инфицированности часто выражается как сумма логарифма сокращений каждой стадии. Это является удобным способом вычисления общего коэффициента сокращения, хотя существуют определенные ситуации, где прибавление логарифмических сокращений может не быть действительным (например, где сокращение зависит от адсорбции вируса матрицей).

d) Дезактивация вирулентности вируса часто следует за двухфазной кривой, при которой за быстрой начальной фазой следует более медленная. Возможно, что вирусы, уцелевшие после конкретной стадии дезактивации, могут быть более стойкими в последующих стадиях. Как следствие, общий коэффициент сокращения не обязательно является суммой коэффициентов сокращения, вычисленных для каждой отдельной стадии с использованием каждый раз свежего инокулята вируса.

e) Например, если стойкая фракция принимает форму вирусных накоплений, вирулентность может быть устойчивой к ряду различных обработок, таких как фиксация и стерилизация.

f) Если кривая дезактивации нетипична по сравнению с существующими данными, необходимо рассмотреть это особенно и объяснить.

g) Выражение коэффициентов сокращения как логарифмических сокращений в титре подразумевает, что, хотя остаточная инфицированность вируса может быть значительно сокращена, она никогда не будет равнятся нулю.

B.4.2 Существует вероятность, что обработка в уменьшенном масштабе будет отличаться от полномасштабной обработки, несмотря на усилия, направленные на создание процесса в уменьшенном масштабе (см. приложение D).

B.4.3 При определенных обстоятельствах в материале могут находиться антитела или другие молекулы, противо/взаимодействующие с вирусной моделью. Это может повлиять на разделение вирусной модели или ее подверженность дезактивации, но также может усложнить план исследования нейтрализацей вирулентности. Может быть сложно оценить пригодность плана исследования. Уровень антител в наличии может быть рассмотрен как значительная переменная процесса.

По применимости следует провести какую-то степень пробы антител или другого молекулярного противо/взаимодействия с модельным вирусом на образцах, где ожидается, что все модельные вирусы были удалены или дезактивированы.

В некоторых случаях невозможно отделить эффект дезактивации от эффекта противо/взаимодействия.

B.4.4 Небольшие различия в производственных параметрах, таких как белковое содержание или температура, могут привести к бóльшим отличиям в сокращении вирулентности вируса каким-либо механизмом.

Таблица В.1 — Примеры вирусов, использованных в вирусных валидационных исследованиях

Вирус	Семейство	Естественный носитель	Вид	Геном	Обернутый	Размер, нм	Форма	Сопротивляемость физико-химической обработке
Полиовирус, Sabin тип 1	Picorna	Человек	Энтеровирус	РНК	Нет	От 25 до 30	Икосаэдрическая	Средняя
Вирус энцефаломио-кардита (EMC)	Picorna	Мышь	Кардиовирус	РНК	Нет	От 25 до 30	Икосаэдрическая	Средняя
Реовирус 3	Reo	Различные	Ортореовирус	РНК	Нет	От 60 до 80	Сферическая	Средняя
SV 40	Papova	Обезьяна	Полиомавирус	ДНК	Нет	От 40 до 50	Икосаэдрическая	Очень высокая
Парвовирусы (собачьи, свиные)	Parvo	Собаки Свиньи	Парвовирус	ДНК	Нет	От 18 до 24	Икосаэдрическая	Очень высокая
Вирус лейкемии мышей (MuIV)	Retro	Мышь	Тип С Онковирус	РНК	Да	От 80 до 110	Сферическая	Низкая
Вирусная диарея крупного рогатого скота (BVDV)	Toga	Крупный рогатый скот	Пестивирус	РНК	Да	От 50 до 70	Плеосферическая	Низкая
Вирус иммунодефицита человека	Retro	Человек	Лентивирус	РНК	Да	От 80 до 100	Сферическая	Низкая
Вирус везикулярного стоматита	Rhabdo	Лошади Коровы	Везикуловирус	РНК	Да	70 × 175	Палочковидная	Низкая
Гепатит А	Picorna	Человек	Гепатовирус	РНК	Нет	От 25 до 30	Икосаэдрическая	Высокая
Вирус парагриппа	Paramyxo	Различные	Парамиксовирус	РНК	Да	От 100 до 200	Плеосферическая	Низкая
Вирус синдбис	Toga	Человек	Альфавирус	РНК	Да	От 60 до 70	Сферическая	Низкая
Вирус псевдобешенства	Herpes	Свиньи	Varicellovirinae	ДНК	Да	От 120 до 200	Сферическая	Средняя

Примечание — В данной таблице приведен неполный список вирусов, использованных в исследованиях уничтожения и/или дезактивации либо в качестве значимых агентов, т.е. агентов, рассматриваемых как потенциальные контаминанты исходного материала либо как модельные агенты.

Как следствие, использование любого вируса из таблицы не является обязательным, и изготовители могут рассмотреть другие вирусы, особенно такие, которые могут быть более подходящими для их конкретных производственных процессов.

Необходимо учитывать опасность для здоровья сотрудников, выполняющих исследования утверждения, которую могут представлять определенные вирусы, а также использование уместных мер защиты.

Приложение С
(справочное)

Рекомендации по исследованию уничтожения и/или дезактивации агентов TSE

С.1 Общая часть

Валидационные исследования процедур удаления/дезактивации агентов являются сложными для разработки и выполнения, а их результаты сложно истолковать. Необходимо принимать во внимание сущность материала со специальным добавлением и его соотношение с естественной ситуацией, план исследования (включая уменьшение масштабов процессов) и метод обнаружения агента (проба *in vitro* или *in vivo*). Пробы *in vitro* могут быть пригодными в экспериментах со специальным добавлением для исследования производственных процессов, но важна корреляция таких результатов с результатами, полученными после проб вирулентности, как уже сообщалось в публикациях в данной области. Необходимы дальнейшие исследования для расширения понимания наиболее подходящего «препарата с добавлением» для валидационных исследований. Следовательно, в настоящий момент валидационные исследования, как правило, не требуются.

В дополнение к использованию приемлемых источников изготовителей призывают к продолжению исследований по методам удаления и дезактивации для установления ступеней/процессов, которые могут иметь преимущество при гарантии удаления или дезактивации агентов TSE. В любом случае, по возможности, необходимо выработать производственный процесс с учетом существующей информации о методах, считающихся способными дезактивировать или удалить агенты TSE.

Для надлежащих валидационных исследований изготовитель должен организовать конкретное исследование дезактивации и/или уничтожения на научной основе с необходимым учетом следующего:

- установление опасности (ей), связанной (ых) с тканью;
- установление значимых модельных агентов;
- основание для выбора определенной комбинации модельных агентов;
- установление стадии, избранной для уничтожения и/или дезактивации передающихся агентов;
- вычисление коэффициентов редукции.

Заключительный отчет должен установить производственные параметры и пределы, критические для эффективности процесса дезактивации или уничтожения.

Должны быть использованы соответствующие документированные процедуры для гарантии того, что в течение обычного производства применялись утвержденные параметры обработки.

Примерами модельных агентов TSE, использованных или рекомендованных для использования в исследованиях подтверждения дезактивации, являются штаммы почесухи 263K, 139A, 22C, ME7, 87A и штамм BSE 301V, пассированный на мышах.

В контролируемом исследовании с модельными TSE испытания на животных придают определенную степень выявляемости.

С.2 Агенты TSE, выдерживающие стадии дезактивации

Также необходимо обратить внимание, будут ли агенты TSE, уцелевшие после одной стадии, устойчивыми в последующей стадии либо более уязвимыми. Например, было доказано, что формальдегидная обработка агентов TSE повышает их жаростойкость. Как правило, отдельная стадия со значительным эффектом дает лучшую гарантию снижения риска, чем несколько стадий с тем же общим эффектом.

Сокращения в титре TSE во время стадии процесса менее чем одного логарифма считаются незначительными.

Приложение D
(справочное)

Рекомендации по уменьшению масштаба

Так как внесение инфекционных агентов в производственные зоны является опасным, исследование подтверждения уничтожения и/или дезактивации должно быть проведено в отдельной лаборатории, оборудованной для вирусологической деятельности, и выполнено сотрудниками с соответственным опытом. В практических целях может быть необходимым использовать процесс в уменьшенном масштабе. Следующий список предназначен в качестве рекомендаций при использовании процессов уменьшенного масштаба:

a) модель в уменьшенном масштабе должна имитировать производственный процесс, насколько практически возможно, и должна быть разработана совместно с производственным персоналом, ответственным за полномасштабный процесс;

b) достоверность каждой соответствующей ступени процесса уменьшенного масштаба должна быть отражена документально по сравнению с параметрами процесса, такими как уровень pH, концентрация, объем, температура, оборудование, время реакции, состав.

c) процесс уменьшенного масштаба должен быть выработан таким образом, чтобы представлять условия наихудшего случая касательно способности производственного процесса к уничтожению и/или дезактивации вирусов и агентов TSE.

Примечание — Необходимо обратить особое внимание на условия наихудшего случая. В этом могут помочь оценка литературы или эксперименты на эксплуатационных пределах процесса;

d) отклонения от полного производственного процесса, которых нельзя избежать, должны быть обоснованы с учетом их потенциального влияния на результаты;

e) основание, протокол исследования и критерий приемлемости для процесса уменьшенного масштаба необходимо отразить документально.

Приложение Е
(справочное)

Статистическая оценка титров вирусов и коэффициентов сокращения и оценка их достоверности[1)]

Титрации вирусов подвержены проблемам колебания, свойственным всем системам биологических проб. Таким образом, для определения надежности исследования необходима оценка точности вирусных титраций и выведенных из них коэффициентов сокращения, а также достоверности проб. Целью статистической оценки является установление того факта, что исследование было проведено на приемлемом уровне вирусологической компетентности.

1) Методы проб могут быть либо дискретными, либо количественными. Дискретные методы включают в себя пробы инфицированности в животных или пробы дозы, инфицирующей культуру ткани (TCID), в которых животное или клеточную культуру оценивают как инфицированное или нет. Титры вирулентности затем измеряют, используя пропорцию инфицированных животных или культур. При количественных методах измеряемая вирулентность постоянно меняется в зависимости от ввода вируса. Количественные методы включают в себя пробы бляшек, где каждая бляшка соответствует одной инфекционной единице. Как дискретные, так и количественные пробы поддаются статистической оценке.

2) Колебания могут появиться внутри пробы в результате ошибок при разведении, статистических эффектов и различий внутри системы проб, которые либо неизвестны, либо трудноконтролируемы. Эти эффекты с большей вероятностью будут более значительными при сравнении разных прогонов проб (межпробное колебание), чем при сравнении результатов внутри одного прогона (внутрипробное колебание).

3) Пределы 95 % достоверности для внутрипробного колебания и для межпробного колебания обычно должны быть порядка $\pm 0{,}5 \log_{10}$ или лучше. Межпробное колебание может контролироваться путем выбора эталонного препарата внутрилабораторного использования, оценка крепости которого должна быть в пределах приблизительно $0{,}5 \log_{10}$ средней оценки приемлемости пробы, установленной в лаборатории. Внутрипробное колебание может быть оценено стандартными методами, приведенными в пособиях. В любом конкретном эксперименте, если точность титрации является ниже данных контрольных значений, исследование может быть приемлемым при обосновании.

4) Сокращение вирусной нагрузки следует вычислять с помощью вирусных титров, определенных экспериментальным путем.

Пределы 95 % достоверности коэффициентов сокращения должны быть получены, когда это возможно. Они могут быть приближенно выражены как $\pm (s^2 + a^2)$, где $\pm s$ является пределом 95 % достоверности для вирусных проб исходного материала, а $\pm a$ — пределом 95 % достоверности для вирусной пробы материала после ступени.

Если после ступени дезактивации/удаления ни один образец не показывает признаков вирулентности, коэффициент сокращения невозможно оценить статистическим путем. Для получения расчета минимального коэффициента сокращения титр должен быть выражен как меньший либо равный одной инфекционной единице в объеме наиболее высокой испытуемой концентрации.

Можно ожидать, что ни один образец не покажет признаков вирулентности, особенно после мощных процессов дезактивации. Для того чтобы увеличить оценочный минимальный коэффициент сокращения эффективного процесса дезактивации, насколько возможно, необходимо опробовать наибольшее возможное количество обработанного неразведенного материала.

Необходимо учесть данные рекомендации должным образом для агентов TSE.

[1)] Данное приложение содержит текст, который первоначально относился к вирусам (CPMP/BWP 268/95, 14 февраля 1996 г.).

Приложение F
(справочное)

Вычисление коэффициентов сокращения

Коэффициент сокращения R для отдельной ступени дезактивации или удаления получается выражением

$$R = \log_{10}\frac{V_1 T_1}{V_2 T_2}, \qquad (F.1)$$

где V_1 — объем исходного материала;

T_1 — концентрация модельного вируса или модельного агента TSE в исходном материале;

V_2 — объем материала после ступени;

T_2 — концентрация модельного вируса или модельного агента TSE после ступени.

Данная формула учитывает как титр, так и объем материала до и после ступени.

Коэффициенты сокращения обычно выражают на логарифмической шкале, что подразумевает, что, хотя остаточная вирулентность модельного вируса или модельного агента TSE может быть значительно сокращена, она никогда не будет равна нулю.

Приложение G
(справочное)

Вероятность обнаружения агентов при низких концентрациях

G.1 При низких концентрациях агента (например, в диапазоне от 10 до 1000 инфекционных частиц на литр) вероятность P, что проба нескольких миллилитров не содержит инфекционных агентов, составляет

$$P = \left\{\frac{(V - v)}{V}\right\}^n, \qquad (G.1)$$

где V — общий объем испытуемого материала, выраженный в литрах,

v — объем пробы, выраженный в литрах;

n — абсолютное количество инфекционных частиц, статистически распределенных в общем объеме.

G.2 При $V >> v$ данное уравнение приближается к распределению Пуассона

$$P = e^{-cv}, \qquad (G.2)$$

где c — концентрация инфекционных частиц на литр;

v — объем пробы, выраженный в литрах.

G.3 Вероятность P при концентрации агента c в диапазоне от 10 до 1000 инфекционных частиц для тестируемого объема пробы в 1 мл приведена в таблице G.1.

Таблица G.1 — Вероятность при концентрации агента

P	c
0,99	10
0,90	100
0,37	1000

Примечание — Это обозначает вероятность того, что при концентрации в 1000 агентов на литр в 37 % проб 1 мл не будет содержать частицы агента.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 22442-1:2007	IDT	ГОСТ Р ИСО 22441-1—2011 Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 1. Менеджмент риска
ИСО 22442-2:2007	IDT	ГОСТ Р ИСО 22441-2—2011 Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 2. Контроль отбора, сбора и обработки

Примечание — В таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:
- IDT — идентичные стандарты.

Библиография

[1] ИСО 11135 Стерилизация медицинских изделий. Оксид этилена. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий

[2] ИСО 11137 (все части) Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Радиационная стерилизация

[3] ИСО/TS 11139:2006 Стерилизация санитарно-гигиенических изделий. Словарь

[4] ИСО 11737-1 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продуктах

[5] ИСО 13408-1 Асептическая обработка медицинских изделий. Часть 1. Общие требования

[6] ИСО 13408-2 Асептическая обработка медицинских изделий. Часть 2. Фильтрация

[7] ИСО 13408-3 Асептическая обработка медицинских изделий. Часть 3. Лиофилизация

[8] ИСО 13408-4 Асептическая обработка медицинских изделий. Часть 4. Методики очистки на месте

[9] ИСО 13408-5 Асептическая обработка медицинских изделий. Часть 5. Стерилизация на месте

[10] ИСО 13408-6 Асептическая обработка медицинских изделий. Часть 6. Системы изоляторов

[11] ИСО 13485 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования к регулированию

[12] ИСО 14155-1 Испытания клинические медицинских изделий для людей. Часть 1. Общие требования

[13] ИСО 14155-2 Испытания клинические медицинских изделий для людей. Часть 2. Схемы клинических испытаний

[14] ИСО 14160 Стерилизация одноразовых медицинских изделий, содержащих материалы животного происхождения. Валидация и текущий контроль стерилизации жидкими стерилизующими веществами

[15] ИСО 14937 Стерилизация медицинской продукции. Общие требования для определения характеристик стерилизующего вещества и для разработки, валидации и текущего контроля процессов стерилизации медицинских изделий

[16] ИСО 17665-1 Стерилизация медицинской продукции. Влажный жар. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских приборов

[17] Chalmers, I. and Altman, D.G. (eds), Systematic reviews, BMJ Publishing, London, 1995

[18] Oxman, A.D., Checklists for review articles, BMJ Publishing, London, 309, pp. 648—651, 1994

[19] Rheinbaben, F.V., Bansemir, K.-P. and Heinzel, M., Virucidal effectiveness of some commercial disinfectants for chemothermal disinfection procedures tested against temperature resistant viruses and bacteriophages — Evaluation of a test model, Zentrallblatt für Hygiene, 192, pp. 419—431, 1992

[20] Woolwine, J.D. and Gerberding, J.L., Effect of testing method on apparent activities of viral disinfectants and antiseptics, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 39, pp. 921—923, 1995

[21] Council Directive 93/88/EEC of 12 October 1993 amending Directive 90/697/EEC on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work (seventh individual directive within the meaning of Article 16 (1) of Directive 89/391/EEC)

[22] CPMP/BWP/268/95 — revised 14 February 1996, Note for guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (gost.e-ecolog.ru)

[23] EMEA/410/01 rev2 — October 2003, Note for guidance on minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products adopted by the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) and by the Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) — Official Journal of the European Union, 28.1.2004 (gost.e-ecolog.ru)

[24] EMEA/BWP/5136/03 — October 2004, Guideline on the investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to VCJD Risk adopted by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

[25] EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev — CHMP position statement on Creutzfeldt Jacob disease and plasma derived and urine derived medicinal products adopted by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (gost.e-ecolog.ru)

[26] European Pharmacopoeia Chapter 5.2.8 Minimizing the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Human and Veterinary Medicinal Products

[27] Notification No. 177 of the Ministry of Health, Labour and Welfare on the standard for biological ingredients, 31 March 2005 on Standards for Raw Materials Originating from Living Organisms (gost.e-ecolog.ru .pdf) (на японском)

[28] Qualification of Animals as Origin of Animal-Derived Medicinal Products provided in the General Notices 39 of Japanese Pharmacopoeia and Other Standards

[29] ICH Q5AR1 Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin (gost.e-ecolog.ru)

УДК 615.46:002:006.354 ОКС 11.020 Р23 ОКП 93 9000

Ключевые слова: изделие медицинское, животная ткань, дезактивация вирусов, контроль

Редактор *О.А. Стояновская*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *Е.Д. Дульнева*
Компьютерная верстка *В.И. Грищенко*

Сдано в набор 23.08.2011. Подписано в печать 16.09.2011. Формат 60x84 1/8. Гарнитура Ариал. Усл. печ. л. 2,79.
Уч.-изд. л. 2,10. Тираж 74 экз. Зак. 855.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru
Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник»,
117418 Москва, Нахимовский проспект, 31, к. 2.

gost.e-ecolog.ru