ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 59722— 2021/ ISO/TS 17518:2015

ЛАБОРАТОРИИ МЕДИЦИНСКИЕ. РЕАГЕНТЫ ДЛЯ ОКРАШИВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Руководство для пользователей

(ISO/TS 17518:2015, IDT)

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2021

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Ассоциацией специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» (Ассоциация «ФЛМ») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документа, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 380 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы ин витро»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 5 октября 2021 г. № 1048-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному документу ISO/TS 17518:2015 «Лаборатории медицинские. Реагенты для окрашивания биологического материала. Руководство для пользователей» (ISO/TS 17518:2015 «Medical laboratories — Reagents for staining biological material — Guidance for users», IDT).

Международный документ разработан Техническим комитетом ТК 212 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*» Международной организации по стандартизации (ИСО).

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

Дополнительные сноски в тексте стандарта, выделенные курсивом, приведены для пояснения текста оригинала

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «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 (*gost.e-ecolog.ru

© ISO, 2015
© Оформление. ФГБУ «РСТ», 2021

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 Приобретение реагентов для диагностического окрашивания *in vitro* биологических материалов . . . 6
4.1 Общие принципы . . . 6
4.2 Наименование изготовителя . . . 7
4.3 Идентификация компонентов набора . . . 7
5 Информация, предоставляемая с реагентом для диагностики *in vitro* . . . 7
5.1 Предназначенное использование . . . 7
5.2 Инструкции по применению . . . 7
5.3 Идентификация реагента для окрашивания биологических образцов . . . 8
5.3.1 Наименование реагента . . . 8
5.3.2 Описание реагента для диагностики *in vitro* для окрашивания биологических образцов . . . 8
5.3.3 Код серии . . . 8
5.3.4 Количество реагента . . . 8
5.4 Условия хранения и работы с реагентом . . . 8
5.5 Срок годности . . . 9
5.6 Предупреждения и меры предосторожности . . . 9
5.7 Дополнительная информация для конкретных видов реагентов . . . 9
5.7.1 Флюорохромы . . . 9
5.7.2 Соли металлов . . . 9
5.7.3 Дополнительное необходимое оборудование . . . 9
5.7.4 Подготовка реагента . . . 9
5.7.5 Процедура контроля . . . 9
5.7.6 Интерпретация результатов . . . 10
5.7.7 Ограничения процедуры исследования . . . 10
5.7.8 Дополнительная информация . . . 10
6 Валидация и верификация биологических красителей . . . 10
6.1 Общая информация . . . 10
6.2 Проверка для предполагаемого использования . . . 10
6.3 Верификация спецификаций . . . 11
6.4 Сертификация биологических красителей . . . 11
6.5 Приобретение биологических и иных красителей . . . 11
Приложение А (справочное) Перечень процедур для контроля или верификации технических требований в отношении биологических красителей и красящих веществ . . . 12
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам . . . 13
Библиография . . . 14

Введение

Настоящий стандарт разработан на основе ИСО 19001 «Медицинские изделия для диагностики *In vitro*. Информация, предоставляемая изготовителем вместе с реагентами для диагностики *in vitro*, применяемыми для окрашивания в биологии». Настоящий стандарт предназначен для медицинских лабораторий, которые проводят свои собственные диагностические исследования *in vitro* на основе имеющихся на рынке реагентов, не предназначенных специально для использования в диагностике *in vitro*, а также в медицинских лабораториях, использующих готовые реагенты для диагностики *in vitro*, представленные на рынке и специально предназначенные для проведения диагностических исследований *in vitro*.

В настоящем стандарте приведена информация, которую необходимо получить лабораториям, осуществляющим окрашивание *in vitro* для диагностики, от поставщиков и продавцов красящих веществ, красителей, хромогенных реагентов и других реагентов, используемых для окрашивания биологических материалов. В стандарте содержатся рекомендации по применению информации от изготовителей реагентов, что является необходимым условием их профессионального использования для достижения воспроизводимых и сопоставимых результатов во всех областях окрашивания биологических материалов.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛАБОРАТОРИИ МЕДИЦИНСКИЕ. РЕАГЕНТЫ ДЛЯ ОКРАШИВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Руководство для пользователей

Medical laboratories. Reagents for staining biological material. Guidance for users

Дата введения — 2022—04—01

1 Область применения

В настоящем стандарте приведены требования и рекомендации в отношении отбора и оценки качества реагентов, используемых для окрашивания биологического материала в диагностике *in vitro*.

Настоящий стандарт распространяется на медицинские лаборатории, использующие профессиональные реагенты для окрашивания биологических материалов, и в частности предназначен для специалистов, которые отвечают за обеспечение медицинскими изделиями и оценку реагентов в медицинских лабораториях, проводящих исследования в таких областях, как клиническая цитология, гематология, гистопатология, микробиология и молекулярная биология.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты [для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных — последнее издание (включая все изменения)]:

ISO 15189:2012, Medical laboratories — Requirements for quality and competence (Лаборатории медицинские. Требования к качеству и компетентности)

ISO 19001, In vitro diagnostic medical devices — Information supplied by the manufacturer with in vitro diagnostic reagents for staining in biology (Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем вместе с реагентами для диагностики in vitro для окрашивания в биологии)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **серия** (batch, lot): Определенное количество материала, имеющее одинаковые свойства и производимое в одном процессе или серии процессов.

[ИСО 18113-1]

3.2 **код серии, номер лота** (batch code, lot number): Ясно различимый ряд цифр или букв, идентифицирующих серию и позволяющих проследить историю ее производства, упаковки, маркировки и распределения.

[ИСО 18113-1]

3.3 **блокирующий реагент** (blocking reagent): Реагент, используемый перед окрашиванием для уменьшения собственного фона образца.

[ИСО 19001:2013, 3.2, определение изменено для обеспечения большей ясности]

Издание официальное

3.4 **хромогенный реагент** (chromogenic reagent): Реагент, реагирующий с химическими группами, присутствующими или вызванными в клетках и тканях, с образованием окрашенного соединения *in situ*.

Пример — Соль диазония; реагент Шиффа.

[ИСО 19001]

3.5 **компонент** (component): Часть завершенного, упакованного и маркированного медицинского изделия для диагностики *in vitro*.

Пример — Материал сырья, вещество, частица, часть, программное обеспечение, встроенная программа или маркировка.

Примечание 1 — Компоненты типичного набора реактивов могут включать в себя растворы антител, буферные растворы, калибраторы и/или контрольные материалы.

[ИСО 18113-1]

3.6 **контрольный материал** (control material): Вещество, материал или предмет, предназначенные изготовителем для применения при проверке функциональных свойств медицинского изделия для диагностики *in vitro*.

Примечание 1 — Контрольный материал (для окрашивания) может также включать в себя предварительно выявленные образцы пациента (клеточные или тканевые).

[ИСО 18113-1:2009, 3.13, термин «функциональные характеристики» изменен на термин «функциональные свойства»]

3.7 **красящее вещество** (dye): Окрашенное органическое соединение, которое при растворении в подходящем растворителе способно придать цвет материалу.

[ИСО 19001]

3.8 **исследование** (examination): Ряд операций, объектом которых является определение значения или характеристик свойства.

Примечание 1 — В некоторых дисциплинах (например, в микробиологии) исследование представляет собой общую деятельность, включающую в себя различные тесты, наблюдения или измерения.

[ИСО 18113-1:2009, 3.16, примечание 1 к данному пункту изменено для обеспечения большей ясности]

3.9 **дата окончания срока годности** (expiry date, expiration date): Верхний предел интервала времени, в течение которого функциональные свойства материала при хранении в определенных условиях могут быть гарантированы.

[ИСО 18113-1:2009, 3.17, термин «функциональные характеристики» изменен на термин «функциональные свойства»]

3.10 **флюорохром** (fluorochrome): Реагент, испускающий видимый свет при облучении возбуждающим светом более короткой длины волны.

[ИСО 19001]

3.11 **опасность** (hazard): Потенциальный источник вреда.

[Руководство ИСО/МЭК 51:1999]

3.12 **информация, представляемая изготовителем; маркировка** (information supplied by the manufacturer labelling): Письменное, напечатанное или графическое изображение:

- закрепленное на медицинском изделии для диагностики *in vitro* или на его упаковке или обертке; или
- предоставленное для применения с медицинским изделием для диагностики *in vitro*, связанное с идентификацией, техническим описанием и применением медицинского изделия для диагностики *in vitro*, но не включающее в себя транспортные документы.

Пример — Этикетки, инструкции по применению.

[ИСО 18113-1]

3.13 **инструкции по применению** (instructions for use): Информация, предоставленная изготовителем, касающаяся безопасного и правильного применения медицинского изделия для диагностики *in vitro*.

Примечание 1 — Эта информация включает в себя указания по применению, обслуживанию, выявлению неисправностей и утилизации, а также предупреждения и предостережения.

[ИСО 18113-1]

3.14 **предназначенное применение** (intended use, intended purpose): Объективное намерение изготовителя изделия для диагностики *in vitro* или пользователя в отношении применения продукта, процесса или услуги, отраженное в спецификациях, инструкциях и информации, предоставленной изготовителем изделия для диагностики *in vitro* или намерение, указанное пользователем.

[ИСО 18113-1:2009, 3.31, определение расширено для включения намерений пользователей (специалистов лаборатории)]

3.15 **медицинское изделие для диагностики *in vitro*** (*in vitro* diagnostic medical device, IVD medical device): Медицинское изделие, применяемое самостоятельно или в комбинации, предназначенное изготовителем для применения при исследованиях *in vitro* образцов, взятых из тела человека единственно или главным образом для получения информации, которая может быть использована для целей диагностики, мониторинга или совместимости, включающее в себя реагенты, калибраторы, контрольные материалы, емкости для сбора и хранения образцов, компьютерные программы и относящиеся к ним инструменты, приборы или другие предметы.

[ИСО 18113-1]

3.16 **реагент для диагностики *in vitro*** (in vitro diagnostic reagent) (IVD): Химические, биологические или иммунологические компоненты, растворы или препараты, предназначенные изготовителем для применения в качестве медицинского изделия для диагностики *in vitro*.

[ИСО 18113-1]

3.17 **набор реактивов** (kit): Совокупность компонентов, упакованных вместе и предназначенных для выполнения одного или нескольких специфических исследований диагностики *in vitro*.

Примечание 1 — Компоненты набора реактивов могут включать в себя реактивы (антитела, ферменты, буферные растворы, разбавители), калибраторы, контрольные материалы и другие предметы и материалы.

[ИСО 18113-1]

3.18 **этикетка** (label): Печатная, рукописная или графическая информация, помещенная на медицинском изделии или на его упаковке.

[ИСО 18113-1]

3.19 **лектин** (lectin): Белок неиммуногенного происхождения с двумя или несколькими связывающими участками, который распознает и связывается со специфическими остатками сахаридов.

[ИСО 19001]

3.20 **изготовитель** (manufacturer): Физическое или юридическое лицо, ответственное за разработку, производство, сборку, упаковку и маркировку медицинского изделия, сборку системы или адаптацию медицинского изделия перед его выпуском в обращение или вводом в эксплуатацию, независимо от того, производились ли эти операции данным лицом или от его имени третьей стороной.

[ИСО 18113-1]

3.21 **медицинское изделие** (medical device): Инструмент, аппарат, прибор, механизм, приспособление, имплант, *in vitro* реагент или калибратор, компьютерная программа, материал или другой подобный либо родственный предмет, предназначенные изготовителем для применения самостоятельно или в комбинации в отношении человека для одной или нескольких следующих специфических задач:

- диагностика, предупреждение, мониторинг, лечение или облегчение болезни;
- диагностика, мониторинг, лечение или облегчение или компенсация ранения;
- исследование, замещение, модификация или поддержка анатомического или физиологического процесса;
- поддержка или сохранение жизни;
- контроль зачатия;
- дезинфекция медицинского изделия;
- предоставление информации для медицинских целей с помощью исследования *in vitro* образцов, взятых из тела человека и которые не достигаются при их первичном действии, для которого они предназначены, в/или на теле человека фармакологическими, иммунологическими или метаболическими средствами, но которым могут содействовать в выполнении предназначенной им функции такими способами.

Примечание 1 — Термин «медицинское изделие» включает в себя медицинские изделия для диагностики *in vitro*.

[ИСО 18113-1:2009, 3.47, примечание 1 к данному пункту было добавлено для акцентирования внимания]

3.22 **предостережение** (precaution): Заявление, которое обращает внимание пользователя проявить особое внимание или предпринять действия, необходимые для безопасного и эффективного применения медицинского изделия для диагностики *in vitro* и для того, чтобы избежать повреждения изделия, которое может произойти в результате его использования, в том числе и неправильного применения.

Примечание 1 — Различие между предупреждением и предостережением состоит в степени вероятности и серьезности риска. См. определение *предупреждения* (3.38).

[ИСО 18113-1]

3.23 **образец (первичная проба)** (primary sample, specimen): Отдельная порция биологической жидкости или ткани, взятая для исследования, изучения или анализа одной или нескольких величин или свойств для определения характера целого.

[ИСО 18113-1:2009, 3.54, не относящиеся к данному пункту примечания удалены]*

3.24 **сертификация продукции** (product certification): Подтверждение соответствия третьей стороной исполнения установленных требований, относящихся к продукции.

[ИСО/МЭК 17000:2004, 5.5, определение сформулировано с учетом специфики продукции]

3.25 **орган по сертификации продукции** (product certification body): Сторонняя организация, оказывающая услуги по оценке соответствия и предоставляющая свидетельство в отношении продукции.

[ИСО/МЭК 17000:2004, 2.5 и 5.5]

3.26 **квалификация продукции** (product qualification): Процесс демонстрации, определяющий, способна ли продукция полностью удовлетворять заданным требованиям.

[ИСО/МЭК 12207:2008, 4.22, определение сформулировано с учетом специфики продукции]

3.27 **профессиональное применение** (professional use): Применение, предназначенное для персонала, имеющего квалификацию для выполнения диагностических исследований *in vitro* в результате специального образования и обучения.

[ИСО 18113-1]

3.28 **паспорт безопасности** (safety data sheet, SDS); **паспорт безопасности вещества** (material safety data sheet, MSDS): Документ, подготовленный в соответствии с требованиями правил по охране труда, содержащий детальную информацию об опасном химическом веществе.

Примечание 1 — Паспорт безопасности включает в себя описание типичных физических свойств, риска для здоровья, токсичности, свойств воспламеняемости и реактивности и предоставляет информацию о предосторожностях при хранении и обращении.

Примечание 2 — Паспорт безопасности не рассматривается как часть маркировки медицинского изделия для диагностики *in vitro*.

Примечание 3 — Согласованная на международном уровне система классификации и маркировки химических веществ (СГС) содержит критерии классификации и частично информацию об опасности [20], [21].

[ИСО 18113-1:2009, 3.38, добавлены предпочтительный термин «паспорт безопасности» и примечание 3 к данному пункту]

3.29 **проба** (sample): Отдельная порция биологической жидкости или ткани, взятая для исследования, изучения или анализа одной или нескольких величин или характеристик для определения характера целого.

[ИСО 18113-1]

3.30 **срок годности** (shelf life): Период времени до истечения срока годности, в течение которого реагент для диагностики *in vitro* сохраняет свою стабильность в своей первоначальной упаковке в условиях хранения, установленных изготовителем.

Примечание 1 — Стабильность (см. 3.31) и дата окончания срока годности (см. 3.9) являются связанными понятиями.

[ИСО 18113-1]

3.31 **стабильность** (stability): Способность медицинского изделия для диагностики *in vitro* сохранять свои свойства в пределах, заданных изготовителем.

---

* *В Российской Федерации для характеристики биологических жидкостей (кровь, лимфа, спинномозговая жидкость и т. д.) используют термин «первичная проба (проба)», для характеристики биологических тканей (цитологический и гистологический материал) — термин «образец (часть образца)».*

Примечание 1 — Стабильность применима:

- к реагентам, калибраторам или контрольным материалам в том случае, если они хранятся, транспортируются или используются в заданных условиях;
- лиофилизированным материалам после восстановления, рабочим растворам, материалам после открытия запечатанной упаковки в том случае, если они приготовлены, использовались и хранились в соответствии с инструкциями изготовителя по применению;
- измерительным инструментам или измерительным системам после калибровки.

Примечание 2 — Стабильность реагента для диагностики *in vitro* или измерительной системы обычно вычисляют по отношению ко времени:

- продолжительности интервала времени, в течение которого метрологическое свойство изменилось в установленном размере;
- изменения свойства за установленный интервал времени.

[ИСО 18113-1]

3.32 **краситель; краска** (stain): Раствор одного или нескольких красящих веществ в определенных концентрациях в определенном растворителе, используемый для окрашивания.

Примечание 1 — Краска может быть приготовлена прямым растворением красящего вещества в растворителе или разведением готового основного раствора подходящими агентами.

[ИСО 19001]

3.33 **окрашивание** (staining): Придание цвета материалу с помощью реакции с красителем или хромогенным реагентом.

[ИСО 19001]

3.34 **основной раствор красителя** (stock solution of stain): Стабильный определенный раствор одного или нескольких красящих веществ более высокой концентрации или с более высоким содержанием, чем используется при окраске.

Примечание 1 — Стабильность означает постоянство свойств красящего вещества даже в присутствии других красящих веществ.

[ИСО 19001:2009, 3.14, в определение добавлена формулировка «или с более высоким содержанием»]

3.35 **валидация** (validation): Верификация, при которой установленные требования соответствуют предполагаемому использованию.

Примечание 1 — ИСО 9000:2005 (пункт 3.8.5) определяет валидацию как подтверждение посредством представления объективных свидетельств того, что требования, предназначенные для конкретного использования или применения, выполнены, [1].

[Руководство ИСО/МЭК 99:2007 (VIM), 2.45]

3.36 **верификация** (verification): Предоставление объективных свидетельств того, что данный объект полностью удовлетворяет установленным требованиям.

Пример 1 — Подтверждение того, что данный стандартный образец, как заявлено, является однородным для образцов с массой до 10 мг относительно значения величины и соответствующей методики измерений.

Пример 2 — Подтверждение того, что функциональные свойства или законодательные требования к измерительной системе достигнуты.

Примечание 1 — Объектом может быть, например, процесс, методика измерений, материал, смесь (соединение) или измерительная система.

Примечание 2 — Установленными требованиями могут быть, например, такие, которые удовлетворяют спецификации изготовителя.

Примечание 3 — Верификацию не следует путать с валидацией (см. 3.35).

Примечание 4 — В химии верификация идентичности объекта или реакции требует описания структуры или свойств такого объекта или реакции.

[Руководство ИСО/МЭК 99:2007 (VIM), 2.44]

3.37 **ошибка эксплуатации/применения** (use error): Действие или отсутствие, приводящее к функционированию медицинского изделия для диагностики *in vitro*, отличающемуся от предусмотренного изготовителем или ожидаемого пользователем.

Примечание 1 — К ошибкам эксплуатации/применения относят промахи, упущения и обоснованно предсказуемое неправильное решение.

Примечание 2 — См. МЭК 62366:2007 (приложение B и D.1.3), в котором приведены и рассмотрены примеры ошибок эксплуатации.

[МЭК 62366:2007]

3.38 **предупреждение** (warning): Заявление, предупреждающее пользователя относительно ситуации, которая, если ее не избежать, может привести к серьезным побочным реакциям и риску для безопасности вследствие применения медицинского изделия для диагностики *in vitro*.

Примечание 1 — Наименование предупреждения о риске как «предупреждение» предназначено для наиболее существенных последствий.

Примечание 2 — Различие между предупреждением и предостережением (см. 3.22) состоит в степени вероятности и серьезности риска (см. 3.11).

Примечание 3 — Применение термина включает в себя *ошибки эксплуатации* (см. 3.37) и обоснованно предсказуемое неправильное применение. См. ИСО 14971 и МЭК 62366.

[ИСО 18113-1]

3.39 **рабочий раствор красителя** (working solution of stain): Приготовленный раствор, частично включающий основной краситель и частично растворитель, используемый для окрашивания биологических материалов.

[ИСО 19001]

4 Приобретение реагентов для диагностического окрашивания *in vitro* биологических материалов

4.1 Общие принципы

Пользователь должен убедиться, что окрашивающие реагенты, полученные от поставщика, соответствуют необходимым критериям для получения надежных и воспроизводимых результатов. Требования ИСО 15189:2012, пункт 5.3.2 распространяются на прием, хранение, приемочные испытания и инвентарный учет реагентов для диагностического окрашивания *in vitro* биологических материалов.

Информация, предоставленная изготовителем, прилагается вместе с реагентом и обычно находится в следующих местах:

- внешняя этикетка контейнера;
- непосредственно этикетка контейнера;
- инструкции по применению.

Пользователи должны оценивать реагенты, используемые для диагностического окрашивания *in vitro* биологических материалов, в соответствии с критериями ИСО 19001. Пользователь может получить информацию для проведения оценки на маркировке изготовителя или, возможно, оценить качество окрашивания перед проведением тестирования. Контрольный перечень для проведения оценки приведен в приложении А.

Реагенты для диагностики *in vitro*, используемые для окрашивания, должны соответствовать требованиям ИСО 19001, который включает информацию, используемую пользователем для проведения оценки реагента. Реагенты, которые не соответствуют требованиям ИСО 19001, не следует использовать для диагностического окрашивания *in vitro*.

Чтобы повторно получить полностью идентичные растворы красителей красящего вещества, следует указывать количество чистого красителя, а не порошка красителя.

Примечание — Красящие вещества и красители, продаваемые для окрашивания, не всегда соответствуют критериям диагностики *in vitro*, указанным в ИСО 19001. Некоторые красящие вещества и красители продаются под несоответствующим названием, в то время как другие красящие вещества и красители загрязнены или имеют значительные различия в составе красящего вещества.

Поскольку использование красящих веществ и красителей в медицинских лабораториях предназначено для диагностической работы, важно, чтобы эти реагенты соответствовали критериям для реагентов для диагностики *in vitro*. Кроме того, для получения обоснованных результатов необходимы валидированные процедуры лабораторного контроля качества.

4.2 Наименование изготовителя

Наименование изготовителя должно быть документально подтверждено.

4.3 Идентификация компонентов набора

Применительно к набору компонентов процедура идентификации компонентов должна быть документирована. Каждый компонент следует идентифицировать по наименованию, букве, номеру, символу, цвету или графическому знаку одинаковым образом на всех этикетках и в инструкциях по применению.

5 Информация, предоставляемая с реагентом для диагностики *in vitro*

5.1 Предназначенное использование

Изготовитель медицинских изделий для диагностики *in vitro* может указать информацию о предназначенном использовании. Указание о предназначенном использовании может быть обобщенным и неспецифическим (предполагаемое использование), или оно может также указывать на свойство, которое будет идентифицировано, тип образца и то, предназначен ли тест для мониторинга, диагностики или скрининга.

Для медицинских изделий, не предназначенных для определенного диагностического использования, лаборатория должна подтвердить или определить предполагаемое(ые) использование(я). Предполагаемое использование может быть указано в наименовании реагента, общее или специальное предписание о предполагаемом использовании может быть указано изготовителем в инструкциях по применению. Если предполагаемое использование не указано, лаборатория может определить его самостоятельно.

Если лаборатория использует реагент для целей, отличных от предназначенного использования, указанного изготовителем, лаборатория должна определить и валидировать предполагаемое использование.

Пример — Могут ли быть использованы образцы клеток или тканей, или и то и другое; может ли быть использован замороженный или химически фиксированный материал или и то и другое; технология обработки ткани; какие заливочные среды могут быть использованы.

5.2 Инструкции по применению

Лаборатория должна следовать инструкциям изготовителя по применению для окрашивания биологического материала.

В инструкциях по применению следует указывать следующую информацию:

a) подготовка и обработка образца перед окрашиванием;

b) подробная информация о подходящей процедуре реакции, используемой изготовителем для проверки реакционной способности красящего вещества, красителя, хромогенного реагента, флюорохрома, антитела или лектина, используемых для окрашивания биологического материала;

c) ожидаемый(е) результат(ы) при использовании на предложенный(е) тип(ы) материала методом, указанным изготовителем;

d) информация о подходящем контрольном материале положительной и отрицательной ткани и об интерпретации результата(ов);

e) ссылки на опубликованные результаты, полученные с использованием реагента для окрашивания методикой, указанной изготовителем, и

f) преимущества и ограничения медицинского реагента для диагностики *in vitro* в отношении предполагаемого использования могут быть описаны при необходимости.

Примечание 1 — В ИСО 19001 (приложения А.2 и А.3) приведены подробные примеры того, как методические рекомендации такого рода могли использоваться в отношении процедуры окрашивания метиловым зеленым — пиронином У (комбинация двух красящих веществ для дифференциального окрашивания ДНК и РНК) и процедуры реакции Фельгена-Шиффа (хромогенный реагент, используемый как для качественного, так и для количественного окрашивания ДНК).

Примечание 2 — В [14], [15] приведены дополнительные сведения об использовании антител для окрашивания биологических материалов.

5.3 Идентификация реагента для окрашивания биологических образцов

5.3.1 Наименование реагента

Должно быть указано наименование реагента.

Если наименование не идентифицирует реагент однозначно, должны быть указаны дополнительные средства идентификации.

Пример — Номер по каталогу, регистрационный номер Химической реферативной службы (ХРС) (CAS), наименование и номер индекса красок (C.I.).

Примечание 1 — Регистрационный номер CAS — это уникальные числа цифрового шифра, присвоенные химическим веществам, проиндексированным Химической реферативной службой [17].

Примечание 2 — Индекс красок дает пятизначное число, номер индекса красок и специально составленное наименование для большинства красящих веществ [19].

Примечание 3 — Номера и наименования индексов красок для большинства красящих веществ приведены в [18].

5.3.2 Описание реагента для диагностики in vitro для окрашивания биологических образцов

Для реагентов, предназначенных изготовителем для диагностических исследований *in vitro* в соответствии с ИСО 19001, изготовителю следует включить в предоставляемую им информацию необходимые физико-химические сведения, сопровождаемые соответствующими данными для каждой партии. Сведения могут содержать следующую информацию:

a) наименование;

b) химическую формулу, включая растворитель;

c) концентрацию или содержание;

d) номер индекса красок;

e) срок годности;

f) предупреждения и меры предосторожности.

5.3.3 Код серии

Код серии, если он предусмотрен, должен находиться на внешней этикетке реагента.

Если набор содержит разные составляющие с разными кодами серии, то код серии, указанный на внешнем контейнере, должен позволять отслеживать индивидуальный код серии каждого компонента в производственной документации изготовителя.

5.3.4 Количество реагента

Могут быть указаны масса, чистота, объем или масса и объем после восстановления и/или количество доступных исследований.

5.4 Условия хранения и работы с реагентом

Пользователь должен хранить реагент в соответствии с условиями хранения, необходимыми для поддержания стабильности реагентов, калибраторов и контрольных материалов. Информация для правильного хранения должна быть предоставлена изготовителем. Если такая информация отсутствует, то пользователь должен определить условия хранения и работы с реагентом, которые соответствуют его предполагаемому использованию.

Пример 1 — 2 °С — 8 °С или 2 °С ... 8 °С или графический символ; минус 18 °С или ниже, ≤ −18 °С или графический символ.

Другие условия, которые влияют на стабильность, могут быть указаны в инструкциях изготовителя.

Пример 2 — Свет, влажность.

Любые другие условия, которые влияют на работу с реагентом или хранение реагентов, калибраторов и контрольных материалов, могут быть указаны в инструкциях изготовителя.

Пример 3 — Осторожно! Хрупко.

5.5 Срок годности

Пользователь должен убедиться, что срок годности реагентов, используемых для диагностического исследования *in vitro*, не истек. Срок годности должен быть указан изготовителем в условиях хранения. Если не указан, то пользователь должен убедиться, что стабильность реагента приемлема для его предполагаемого использования. Даты истечения срока годности следует обозначать годом, месяцем и, при необходимости, днем в соответствии с [2].

Пример — «ГГГГ-ММ-ДД» или «ГГГГ-ММ».

Если указаны только год и месяц, датой истечения срока годности является последний день указанного месяца.

При необходимости на этикетке внешнего контейнера указывают дату истечения срока годности компонента, имеющего самую раннюю дату истечения срока годности, или более раннюю дату.

После вскрытия период хранения реагентов (исходных и рабочих растворов реагентов) может быть меньше указанного изготовителем. Пользователь должен убедиться, что любой открытый реагент для диагностики *in vitro* пригоден для использования.

5.6 Предупреждения и меры предосторожности

Информацию о том, считается ли реагент для диагностики *in vitro* опасным, можно найти в инструкциях изготовителя или в паспорте безопасности.

Пример — Химическая, радиоактивная и биологическая опасность.

В соответствии с нормативно-правовыми актами могут потребоваться указания или предупреждающие условные обозначения конкретных видов опасности.

5.7 Дополнительная информация для конкретных видов реагентов

5.7.1 Флюорохромы

Независимо от вида применения флюорохромы, предлагаемые для окрашивания биологических материалов, должны сопровождаться следующей информацией:

a) селективность, то есть описание цели(ей), которая(ые) может(могут) быть продемонстрирована(ы) при соблюдении указанных условий;

b) длина волны возбуждения и длина волны излучения;

c) для флюорохромов, конъюгированных с антителами, соотношение флюорохром/белок (F/P).

5.7.2 Соли металлов

При выборе соединений металлов для использования в процедурах поглощения металлов при окрашивании должна быть внесена следующая дополнительная информация:

a) систематическое название;

b) чистота.

5.7.3 Дополнительное необходимое оборудование

Должно быть перечислено любое специальное оборудование, необходимое для надлежащей работы и безопасного использования, но не предоставленное изготовителем.

Должна быть предоставлена информация, необходимая для идентификации и подключения специального оборудования для правильного использования.

5.7.4 Подготовка реагента

Должны быть описаны все этапы, необходимые для подготовки реагента(ов).

Примеры — Восстановление, смешивание, инкубация, разбавление.

5.7.5 Процедура контроля

Должна быть предоставлена необходимая информация о характеристиках реагента и средствах верификации того, что он работает в соответствии со спецификациями.

Пользователи несут ответственность за установление соответствующих процедур контроля качества в лаборатории и за соблюдение установленных лабораторных процедур.

Пример — Идентификация приемлемых контрольных материалов, периодичность проверки контрольных материалов.

5.7.6 Интерпретация результатов

При необходимости должны быть указаны критерии для принятия или отклонения результатов диагностического исследования *in vitro*, а также должны ли проводиться дополнительные исследования, если получен конкретный результат.

1) Требование повторить исследование, если первоначальный результат не определен.

Если процедура обследования предназначена для получения положительных или отрицательных результатов, критерии для положительных и отрицательных результатов должны быть четко определены с указанием пограничных значений.

Значение результатов, полученных при диагностическом исследовании, должно быть обосновано.

2) Информация о степени риска, возникающего при получении отрицательного результата и влиянии его на установление диагноза и течение заболевания.

Если процедура диагностического исследования *in vitro* требует интерпретации визуальных наблюдений, то должно быть включено четкое описание критериев, которые могут представлять или воспроизводить возможные результаты.

3) Для колориметрических реакций может быть дана таблица цветов.

5.7.7 Ограничения процедуры исследования

Любые ограничения процедуры исследования должны быть описаны, включая информацию относительно:

a) известных клинически значимых интерферирующих веществах,

b) исследования несоответствующих образцов и потенциальных последствий, если они известны,

c) факторов и обстоятельств, которые могут повлиять на результат вместе с мерами предосторожности, чтобы избежать неправильных результатов, и

d) вероятности контаминации.

Примечание — Информацию, предоставляемую изготовителем, которая позволяет пользователям снизить риск, называют «информация для обеспечения безопасности». Рекомендации для обеспечения безопасности и определения остаточного риска приведены в [3] и [7].

5.7.8 Дополнительная информация

Должны быть предоставлены необходимые ссылки и соответствующие источники.

Пример — Метод измерения, биологические контрольные интервалы.

6 Валидация и верификация биологических красителей

6.1 Общая информация

Валидация (см. 3.35) необходима для определения предполагаемого(ых) использования(ий). Верификация (см. 3.36) необходима для определения технических характеристик медицинского изделия. Требования ИСО 15189:2012, пункт 5.3.2 применяют к валидации и верификации биологических красителей.

Для медицинских изделий реагенты для диагностики *in vitro*, включая биологические красители, предназначенное использование и характеристики определяются изготовителем для конкретных условий использования.

Если пользователь изменяет предназначенное использование и/или условия использования реагента для диагностики *in vitro*, то пользователь отвечает за валидацию нового предполагаемого использования и за пересмотр и верификацию спецификаций в отношении измененных условий.

В отношении реагентов, разработанных в лаборатории с использованием биологических красящих веществ, лаборатория несет ответственность за определение предполагаемого использования биологического красящего вещества и спецификаций его использования, например, чистота, концентрация или содержание, условия использования.

6.2 Проверка для предполагаемого использования

Валидация (см. 3.35) биологических красителей или красящих веществ включает в себя тестирование биологического красителя или красящего вещества для предполагаемого использования в лаборатории путем окрашивания клеточных материалов или тканей пациента, о которых заранее известно, положительные они или отрицательные для каждого вида патологии или состояния, идентифицируе-

мого с помощью процедуры окрашивания. Могут быть использованы клеточные материалы или ткани, доступные в открытой продаже.

Получение достоверных положительных реакций определяет диагностическую чувствительность красителя, а соответствующие отрицательные реакции подтверждают диагностическую специфичность красителя. Динамический интервал чувствительности и специфичности красителя может быть проверен путем тестирования образцов в различных состояниях заболевания, применительно к конкретному красителю, и может называться «селективностью» красителя. Селективность — это способность приготовленного реагента в определенных условиях тестирования окрашивать конкретный маркер, связанный с состоянием, представляющим интерес, и не окрашивать, если конкретный маркер отсутствует.

6.3 Верификация спецификаций

Верификация (см. 3.36) биологических красящих веществ и красителей является подтверждением спецификаций изготовителя для красящего вещества или красителя, например: чистота, концентрация или содержание, цвет, однородность показателей качества от партии к партии, или же определение данных параметров, если они отсутствуют.

В отношении реагентов для диагностики *in vitro* пользователь должен проверить информацию изготовителя по использованию, чтобы убедиться, что технические характеристики реагента соответствуют предполагаемому использованию в лаборатории. В отношении лабораторно разработанных красящих веществ пользователю следует проверить красящее вещество, чтобы убедиться, что оно соответствует требуемым спецификациям.

Пользователю следует верифицировать эффективность реагентов путем тестирования ранее известных положительных и отрицательных образцов клеточных материалов и тканей для каждого болезненного состояния или условия, включенного в предполагаемое использование.

Примечание — В приложении А приведен перечень процедур контроля для облегчения применения требований по верификации.

6.4 Сертификация биологических красителей

Сертификация — проверка информации производителя для использования, выполняемая независимой организацией [орган по сертификации продукции (см. 3.25)].

Пример — Комиссия по биологическому окрашиванию, Рочестер, Нью-Йорк, США — это независимая организация, которая проводит сертификацию красителей для биологического окрашивания.

Примечание — О методах испытания биологических красителей см. в [18], глава 28.

6.5 Приобретение биологических и иных красителей

Биологические и иные красители должны быть приобретены у официальных поставщиков, которые предоставляют информацию о красителе, такую как концентрация, содержание или чистота. Лаборатория отвечает за определение предполагаемого использования красителя.

Следует позаботиться о том, чтобы должным образом подтвердить использование каждого красителя для каждого предполагаемого использования.

Приложение А
(справочное)

Перечень процедур для контроля или верификации технических требований в отношении биологических красителей и красящих веществ

1) Получают контрольные материалы, представляющие собой положительную ткань (известную как здоровую или патологическую), обеспечивающую надлежащее представление о положительных и отрицательных образцах, включая подробные сведения об обработке контрольной ткани. Важно, особенно при проведении иммуногистохимического окрашивания, конкретно указывать тип используемого фиксатора и следующие процедуры вплоть до предметных стекол, готовых для окрашивания, например: формальдегид (массовая доля 3,6 %), забуференный фосфатом (pH = 7,0), используемый при комнатной температуре (от 18 °С до 28 °С) от 12 до 24 ч; обезвоживание, очистка, инфильтрация и заливка парафином; обычная подготовка микротомовых срезов.

2) В отношении красящих веществ их физические и химические характеристики на этикетке следует указывать при необходимости:

a) химический состав (наименование, формула);
b) индекс красок и/или регистрационный номер Химической реферативной службы;
c) массовая концентрация или массовое содержание красящего вещества в красителе;
d) чистота или содержание красящего вещества;
e) срок годности;
f) меры предосторожности и предупреждения;
g) условия хранения.

В отношении красителей проверяют лист-вкладыш в упаковке на предмет соответствия спецификациям изготовителя. Они обычно включают:

h) наименование реагента;
i) химический состав, включая растворитель и концентрацию или содержание красящего вещества;
j) срок годности;
k) меры предосторожности и предупреждения, и
l) условия хранения.

3) Устанавливают возможные диапазоны характеристик путем определения допустимой неопределенности для каждого свойства, убедившись, что реагенты, подготовленные в пределах допустимого диапазона, обеспечивают желаемую интенсивность окраски.

4) В отношении каждой новой партии реагента следует убедиться, что реагент соответствует первоначально установленным спецификациям.

Если новая партия реагента не соответствует установленным спецификационным диапазонам, в случае заранее определенных предельных значений для некоторых свойств могут быть проведены корректировки. Например, если исходная концентрация или содержание исходного красящего вещества в одной партии отличается от другой, то при подготовке концентрации рабочего раствора красителя следует провести корректировку.

Любые модификации (например, длительность процедур или объемы реагентов), ранее не валидированные, требуют валидации с использованием контрольных материалов.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ISO 15189:2012	IDT	ГОСТ Р ИСО 15189—2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности»
ISO 19001	IDT	ГОСТ Р ИСО 19001—2013 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем с диагностическими реагентами in vitro, применяемыми для окрашивания в биологии»

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

Библиография

[1] ISO/IEC Guide 99:2007, International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM) [Международный словарь метрологии. Оосновные и общие понятия и связанные с ними термины (VIM)].

gost.e-ecolog.ru

[2] ISO 8601, Data elements and interchange formats — Information interchange — Representation of dates and times (Элементы данных и форматы для обмена информацией. Обмен информацией. Представление дат и времени)

[3] ISO 14971:2000, Medical devices — Application of risk management to medical devices (Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям)

[4] ISO 15223-1:2012, Medical devices — Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied — Part 1: General requirements (Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании медицинских изделий, на этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования)

[5] ISO 18113-1, In vitro diagnostic medical devices — Information supplied by the manufacturer (labelling) — Part 1: Terms, definitions and general requirements [Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Информация, предоставляемая производителем (этикетирование). Часть 1. Термины, определения и общие требования]

[6] ISO 18113-2, In vitro diagnostic medical devices — Information supplied by the manufacturer (labelling) — Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use [Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Информация, предоставляемая производителем (этикетирование). Часть 2. Профессиональные реактивы для in vitro диагностики]

[7] ISO/TR 24971:2013, Medical devices — Guidance on the application of ISO 14971 (Изделия медицинские. Руководство по применению ISO 14971)

[8] ISO 80000-1, Quantities and units — Part 1: General (Величины и единицы. Часть 1. Общие положения)

[9] ISO 80000-9, Quantities and units — Part 9: Physical chemistry and molecular physics (Величины и единицы. Часть 9. Физическая химия и молекулярная физика)

[10] ISO/IEC Guide 51:1999, Safety aspects — Guidelines for their inclusion in standards (Аспекты безопасности. Руководящие указания по включению их в стандарты)

[11] ISO/IEC 17065:2012, Conformity assessment — Requirements for bodies certifying products, processes and services (Оценка соответствия. Требования к органам по сертификации продукции, процессов и услуг)

[12] IEC 62366:2007, Medical devices — Application of usability engineering to medical devices (Изделия медицинские. Применение технологий по пригодности для эксплуатации к медицинским изделиям)

[13] Directive 98/79/EC of the European Parliament and the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. Off. J. Eur. Union L. 1998 December, 331 p. 7 (Директива 98/79/ЕС Европейского парламента и совета от 27 октября 1998 года «Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Off. J. Eur. Union L. 1998 декабрь, 331, с. 7)

[14] CLSI Quality assurance for design control and implementation of immunohistochemistry assays; Approved Guideline. 2nd ed.

[15] CLSI document I/LA 28-A2, Wayne, PA 19087 USA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011

[16] The International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) archive for the work of the Global Harmonization Task Force (GHTF) at

gost.e-ecolog.ru

[17] Chemical Abstracts Service (CAS) Registry Database at [база данных реестра химической реферативной службы (CAS)]

[18] Horobin R.W., & Kiernan J.A. Conn's Biological Stains: A handbook of dyes, stains and fluorochromes for use in biology. Published for the Biological Stain Commission by BIOS Scientific Publishers, Oxford, UK, Tenth Edition, 2002]

[19] Colour Index International. 4th Edn. on line

[20] United Nations, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), 1st edition (2003) at

[21] A Guide to The Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), 4 edition. SG/.AC/AC 10/30 Rev. 4, at

УДК 616-71:006.354 ОКС 11.100.01

Ключевые слова: лаборатории медицинские, реагенты для окрашивания биологического материала, *in vitro*, медицинское изделие, набор, руководство для пользователей

Редактор *Л.В. Коретникова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *М.И. Першина*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 06.10.2021. Подписано в печать 11.10.2021. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,10.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «РСТ»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru