ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 23640— 2015

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO*

Оценка стабильности реагентов для диагностики *in vitro*

ISO 23640:2011
***In vitro* medical devices —**
Evaluation of stability of *in vitro* diagnostic reagents
(IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2015

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Лабораторией проблем клинико-лабораторной диагностики НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России на основе собственного аутентичного перевода на русский язык стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 380 «Клинические лабораторные исследования и медицинские изделия для диагностики *in vitro*»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 апреля 2015 г. № 301-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 23640:2011 «Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Оценка стабильности реагентов для диагностики *in vitro*» (ISO 23640:2011 «*In vitro* medical devices — Evaluation of stability of *in vitro* diagnostic reagents»).

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

5 ВЗАМЕН ГОСТ Р ЕН 13640—2010

*Правила применения настоящего стандарта установлены в ГОСТ Р 1.0—2012 (раздел 8). 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

© Стандартинформ, 2015

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 3
4.1 Общие принципы 3
4.2 Протокол 4
4.3 Отчеты о стабильности 4
5 Методики 5
5.1 Общие положения 5
5.2 Оценка стабильности в реальном времени 5
5.3 Ускоренная оценка стабильности 6
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации (и действующим в этом качестве межгосударственным стандартам) 7
Библиография 7

Введение

Важным аспектом разработки и производства реагентов как медицинских изделий для диагностики *in vitro* является начальное обозначение стабильности продукта, затем определение и верификация срока годности продукта, который размещают на рынке. Чтобы определить долговечность при хранении (shelf life), стабильность при транспортировании и стабильность при использовании, изготовитель проводит оценку. Чтобы снабдить потребителя необходимой информацией, изготовитель идентифицирует критические факторы, которые могут влиять на стабильность реагента для диагностики *in vitro* и тщательно оценивает их характеристики. Стабильность реагента для диагностики *in vitro* влияет на функциональные характеристики изделия и поэтому оказывает влияние на результаты исследования пациента.

Изготовитель несет ответственность за определение и мониторинг стабильности реагента для диагностики *in vitro* для сохранения функциональных характеристик продукта. Наилучшим образом это выполняют путем разработки протокола оценки стабильности и получения подтвержденных данных и анализа информации для установления соответствующей долговечности при хранении, транспортных ограничений и стабильности при использовании, которые затем сообщают пользователям.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO*

Оценка стабильности реагентов для диагностики *in vitro*

In vitro medical devices. Evaluation of stability of *in vitro* diagnostic reagents

Дата введения — 2016—06—01

1 Область применения

Настоящий стандарт предназначен для оценки стабильности медицинских изделий для диагностики *in vitro,* включая реагенты, калибраторы, контрольные материалы, растворители, буферные растворы и наборы реагентов, обобщенно называемые реагентами для диагностики *in vitro*. Настоящий стандарт также применяют в отношении устройств для сбора образцов, содержащих вещества, используемые для сохранения проб или для первоначальных реакций для дальнейшей обработки проб в устройстве для сбора проб.

Настоящий стандарт устанавливает общие требования к оценке стабильности и содержит требования к оценке в реальном времени и ускоренной оценке стабильности при генерировании данных в отношении:

- установления срока годности при хранении реагента для диагностики *in vitro*, включая условия транспортирования, подходящие для обеспечения сохранения характеристик продукта;
- установления стабильности реагента для диагностики *in vitro* при использовании после первого открытия первичной упаковки.

Пример — Стабильность в приборе, стабильность после восстановления, стабильность в открытом флаконе;

- мониторинга стабильности реагентов для диагностики *in vitro,* уже представленных на рынке;
- верификации характеристик стабильности после модификации реагента для диагностики *in vitro*, которая может влиять на стабильность.

Настоящий стандарт неприменим к инструментам, приборам, оборудованию, системам или устройствам для сбора образцов или пробам, подлежащим исследованию.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована нормативная ссылка на следующий международный стандарт:

ИСО 14971 Медицинские изделия. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям (ISO 14971, Medical devices — Application of risk management to medical devices)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **ускоренная оценка стабильности** (accelerated stability evaluation): Исследование, предназначенное для увеличения скорости химической и/или физической деградации или изменения реагента для диагностики *in vitro* путем использования стрессовых условий внешней среды для предсказания срока годности.

Издание официальное

Примечание — План исследования ускоренной оценки стабильности может включать в себя экстремальные условия температуры, влажности, освещения или вибрации.

3.2 **диаграмма Аррениуса** (Arrhenius plot): Математическая функция, которая описывает приближенные взаимоотношения между константой скорости химической реакции и температурой и энергией активации.

3.3

серия (batch, lot): Определенное количество материала с однообразными свойствами, произведенное в одном процессе или серии процессов.

[ИСО 18113-1:2009, статья 3.5]

3.4

код серии (batch code, lot number): Хорошо различимый ряд цифр и/или букв, который специфически идентифицирует серию и позволяет проследить ее производство, упаковку, маркировку и историю распространения.

[ИСО 18113-1:2009, статья 3.6]

3.5

срок годности (expire date, expiration date): Верхний предел интервала времени, в течение которого функциональные характеристики материала, хранящегося в указанных условиях, могут быть обеспечены.

Примечание — Срок годности приписывается изготовителем реагентам для диагностики *in vitro*, калибраторам, контрольным материалам и другим компонентам на основе экспериментально установленных свойств стабильности.

[ИСО 18113-1:2009, статья 3.17]

3.6

медицинское изделие для диагностики *in vitro* (IVD medical device, *in vitro* medical device): Изделие, используемое отдельно или в комбинации, предназначенное изготовителем для исследования *in vitro* образцов, взятых из тела человека исключительно или главным образом для получения информации в целях диагностики, мониторинга или сравнимости, которое может включать реагенты, калибраторы, контрольные материалы, устройства для сбора образцов, программное обеспечение и связанные с ними инструменты или приборы или другие предметы.

[ИСО 18113-1:2009, статья 3.27]

3.7

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

[ИСО 18113-1:2009, статья 3.28]

3.8 **оценка стабильности в реальном времени** (real time stability evaluation): Исследование, проводимое изготовителем для установления или верификации срока годности при хранении реагента для диагностики *in vitro* при нахождении в специфицированных условиях.

Примечание — К условиям, способным повлиять на стабильность реагента для диагностики *in vitro*, относятся температура, условия транспортирования, вибрация, свет и влажность.

3.9

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

Примечание — Стабильность (3.10) и срок годности (3.5) являются взаимосвязанными понятиями.

[ИСО 18113-1:2009, статья 3.66]

3.10

стабильность (stability): Способность медицинского изделия для диагностики *in vitro* сохранять свои функциональные характеристики в пределах, установленных изготовителем.

Примечания

1 Стабильность применяют в отношении:

- реагентов для диагностики *in vitro*, калибраторов и контрольных материалов при их хранении, транспортировании и применении в условиях, установленных изготовителем;
- восстановленных лиофилизированных материалов, рабочих растворов и материалов, удаленных из запечатанных контейнеров при условии подготовки, использования и хранения в соответствии с инструкциями изготовителя по применению.

2 Стабильность реагента для диагностики *in vitro* или измерительной системы обычно количественно оценивают в отношении времени:

- в терминах продолжительности интервала времени, в течение которого метрологическое свойство изменяется на установленное количество;
- в терминах изменения свойства сверх установленного интервала времени.

[ИСО 18113-1:2009, статья 3.68]

3.11 **верификация** (verification): Предоставление объективных доказательств о соответствии данного объекта заданным требованиям.

Примеры

1 Подтверждение того, что данный материал, как заявлено, является гомогенным для значений величины и соответствующей процедуры измерения.

2 Подтверждение того, что функциональные свойства или требования к измерительной системе достигнуты в пределах заданного срока годности.

3 Подтверждение того, что размер и направление существенного изменения с течением времени от первоначального определения будут соответствовать установленным спецификацией через заявленную стабильность реагента для диагностики in vitro.

4 Подтверждение того, что целевая неопределенность измерения может быть достигнута.

Примечания

1 В качестве объекта может быть процесс, процедура измерения, изучаемый материал или соединение или ответ измерительной системы.

2 Заданными требованиями могут быть, например, соответствие требованиям или техническим характеристикам изготовителя.

3 Адаптировано из стандарта [1], статья 3.73.

4 Общие требования

4.1 Общие принципы

Утверждение изготовителя о стабильности должно быть обосновано соответствующими данными, учитывающими риски, сочетающиеся с применением реагента для диагностики *in vitro,* и с учетом компонентов, которые могут быть лабильны.

Данные из исследований ускоренной стабильности и/или опыта, полученного с реагентами для диагностики *in vitro*, обоснованно сравнимыми в отношении их характеристик стабильности, могут быть приняты во внимание при установлении первоначального срока годности. Опыт с подобными реагентами и риск, сочетающийся с использованием изделия, могут быть использованы для установления основания для первоначального срока годности. В случае если в момент размещения реагента для диагностики *in vitro* на рынке утверждение о стабильности основывается на таких предварительных данных, это утверждение должно быть верифицировано данными исследования в режиме реального времени.

Оценка должна быть выполнена на реагентах для диагностики *in vitro*, изготовленных в условиях, которые существенным образом эквивалентны рутинным условиям производства. В случае если это не выполнено или если реагенты для диагностики *in vitro* не хранились в окончательной форме, изготовитель должен подтвердить правомерность утверждения о стабильности.

Изготовитель должен определить, необходима ли программа мониторинга стабильности, и установить ее, если это необходимо. Оценка конца срока годности при хранении может оказаться достаточной для этой цели.

Изменения продукта или производственного процесса должны быть рассмотрены с целью определения необходимости изменения в программе исследования стабильности.

4.2 Протокол

Заключения о стабильности реагентов для диагностики *in vitro* должны быть основаны на данных, полученных в соответствии с установленным протоколом, который включает в себя:

- обязанности;
- четкую идентификацию реагента для диагностики *in vitro*;
- условия применения.

Примеры

1 Учет вариаций внешней среды, включая худший случай;

- объекты и цели оценки;
- информация относительно образцов реагентов.

2 Число серий, количество, контейнер, идентификация источника и концентрации;

- потенциальные влияния критических компонентов.

Примечание — «Критический» означает значимый в отношении стабильности;

- условия хранения, рекомендованные для образцов реагентов.

3 Между 2 °С и 8 °С, менее 20 °С;

- имитация транспортирования;
- интервалы между моментами исследования;
- исследования, которые должны быть проведены в конце каждого интервала.

4 Методика и продолжительность исследования;

- число исследований, которые должны быть выполнены с реагентом для диагностики *in vitro*, зависит от прецизионности используемых методов тестирования (учитывая вариабельность, которая может быть связана с оборудованием и реагентами для диагностики *in vitro*);
- продолжительность выполнения протокола изучения стабильности, который может включать в себя дополнительный доверительный временной интервал сверх заявленного о целевой стабильности;
- описание анализа данных.

5 Ссылки на любые методы статистики и условия для принятия или отклонения данных;

- критерии приемлемости, которые должны быть достигнуты;
- интерпретация данных.

Протокол должен быть частью технической документации, относящейся к реагенту для диагностики *in vitro*.

4.3 Отчеты о стабильности

Отчеты о стабильности должны быть подготовлены, чтобы документировать результаты изучения или изучений.

Пример — Промежуточные и окончательные отчеты.

Отчеты должны, как минимум, включать в себя или ссылаться на:

- протокол, который был применен;
- использованную серию (серии);
- все полученные результаты;
- анализ данных;
- критерии приемлемости с определением успеха/неудачи;
- заключения относительно стабильности.

Отчеты следует поддерживать как часть технической документации относительно реагента для диагностики *in vitro*.

5 Методики

5.1 Общие положения

5.1.1 Цели

Методики должны быть выполнены для того, чтобы оценить и подтвердить утверждение о стабильности реагента для диагностики *in vitro*.

Примечание — [3] содержит информацию относительно условий и процедур, которая может быть полезной для разработки и выполнения исследований по оценке стабильности.

5.1.2 Исследования

Исследования должны быть выполнены в соответствии с методиками, описанными в протоколе. Число исследований, которые должны быть выполнены с реагентом для диагностики *in vitro*, отображающих специфические условия и сроки хранения, зависит от прецизионности используемых методов.

Исследования должны быть выполнены в заданные моменты времени, указанные в протоколе. Интервалы времени должны быть выбраны таким образом, чтобы охватить, как минимум, весь целевой срок годности при хранении. Число контрольных точек времени должно быть выбрано таким образом, чтобы тенденции могли быть отличимыми от вариабельности данных.

Количество образца исследуемого реагента для диагностики *in vitro* должно быть достаточным для проведения всего исследования и любых повторных исследований.

Условия оценки стабильности реагента для диагностики *in vitro*, который отличается от окончательной конфигурации, должны быть обоснованы с помощью оценки риска (см. ИСО 14971 для руководства по менеджменту риска медицинских изделий для диагностики *in vitro*).

Пример — Отличия в объемах реагента или доставленные в материалах, которые отличаются от первичного контейнера реагента.

5.1.3 Число серий, которые должны быть исследованы

Число серий, которые должны быть исследованы, может зависеть от задач оценки следующим образом:

- 3 серии — для определения срока годности при хранении нового реагента для диагностики *in vitro* (стабильность в реальном времени);
- 3 серии — для продления срока годности при хранении реагента для диагностики *in vitro;*
- 1 серия — для имитации транспортирования;
- 1 серия — для оценки стабильности в процессе использования реагента для диагностики *in vitro*;
- 1 серия — для модифицированного реагента для диагностики *in vitro*, в случае если оценка риска в соответствии с ИСО 14971 указывает на необходимость оценки стабильности.

Использование меньшего, чем требуемое, числа серий должно быть подтверждено оценкой риска для реагента для диагностики *in vitro* в соответствии с ИСО 14971.

5.2 Оценка стабильности в реальном времени

5.2.1 Срок годности при хранении

Во время оценки срока годности при хранении реагент для диагностики *in vitro* должен храниться в условиях, установленных изготовителем.

Примечание — Спецификации могут быть определены характеристиками оборудования, используемого при исследовании, или условиями, в которых продукт предполагается хранить.

Пример — Для холодильников, используемых для хранения реагентов в лабораториях, обычно заявлен контроль температуры между 2 °С и 8 °С. Оценка срока годности при хранении не должна включать в себя температуры ниже 2 °С и выше 8 °С.

5.2.2 Стабильность во время транспортирования

Изготовитель должен верифицировать, что заявленные условия транспортирования не влияют на срок годности реагента для диагностики *in vitro*.

В случае если условия транспортирования имитированы, разработка протокола должна быть основана на знаниях об условиях транспортирования. Если таких данных нет, изготовитель должен осуществить определение реальных условий транспортирования в качестве основы для такой имитации.

Пример — Продолжительность транспортирования, ожидаемая температура, влажность.

5.2.3 Стабильность при использовании

Стабильность при использовании должна отражать обычные условия использования.

Пример — Стабильность в приборе, восстановление, стабильность в открытом флаконе.

5.3 Ускоренная оценка стабильности

5.3.1 Общие положения

Ускоренная оценка стабильности может быть применена как основа для установления первоначального срока годности для вводимого продукта.

Примечания

1 Для некоторых реагентов ускоренная оценка стабильности может оказаться неприменимой.

2 См. [3] для информации о методиках ускоренной оценки стабильности.

5.3.2 Методика

Материал, подлежащий исследованию, должен храниться в условиях, описанных в информации изготовителя, вплоть до начала исследования. Материал, включенный в ускоренную оценку стабильности, должен затем быть подвергнут определенным условия стресса. Пробы должны быть удалены в указанное время и исследованы или возвращены в условия хранения, как описано в информации, предоставленной изготовителем, до завершения исследования в соответствии с установленным протоколом.

5.3.3 Анализ данных

Анализ данных ускоренной оценки стабильности должен быть проведен в соответствии с протоколом.

Пример — Диаграмма Аррениуса, нелинейное моделирование.

5.3.4 Оценки и заключения

Срок годности устанавливают на основе анализа данных, интерпретации и предварительно установленных критериев приемлемости.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации (и действующим в этом качестве межгосударственным стандартам)

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 14971:2007	IDT	ГОСТ ISO 14971—2011 «Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям»
Примечание — В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов: IDT — идентичные стандарты.		

Библиография

[1] ISO 18113-1:2009 *In vitro* diagnostic medical devices — Information supplied by manufacturer (labeling) — Part 1: Terms, definitions and general requirements (ИСО 18113-1:2009 Медицинские изделия для диагностики *in vitro.* Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования)*

[2] EN 13640 Stability testing of *in vitro* diagnostic reagents (ЕН 13640 Исследование стабильности реагентов для диагностики *in vitro*)*

[3] CLSI EP25-A Evaluation of Stability of *In Vitro* Diagnostic Reagents, Approved Guideline (CLSI EP25-A Оценка стабильности реагентов для диагностики *in vitro*; принятое руководство). CLSI, Wayne, PA, 2009

* Официальный перевод этого стандарта находится в Федеральном информационном фонде технических регламентов и стандартов.

УДК 61:006.354:006.354 ОКС 11.100

Ключевые слова: медицинские изделия, диагностика *in vitro*, реагенты для диагностики *in vitro*, стабильность, оценка стабильности в реальном времени, ускоренная оценка стабильности, срок годности

Редактор *Л.И. Нахимова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *И.А. Королева*
Компьютерная верстка *В.И. Грищенко*

Сдано в набор 25.05.2015. Подписано в печать 01.06.2015. Формат 60x84 1/8. Гарнитура Ариал. Усл. печ. л. 1,40.
Уч.-изд. л. 1,00. Тираж 30 экз. Зак. 2046.

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru