ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ЕН 13640— 2010

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO*

EN 13640:2002
Stability testing of *in vitro* diagnostic reagents
(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 Лабораторией проблем клинико-лабораторной диагностики Научно-исследовательского центра Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава» на основе собственного аутентичного перевода на русский язык стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 380 «Медицинские изделия для диагностики *in vitro*»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 12 ноября 2010 г. № 448-ст

4 Настоящий стандарт идентичен европейскому стандарту ЕН 13640:2002 «Исследование стабильности реагентов для диагностики *in vitro*» (EN 13640:2002 «Stability testing of *in vitro* diagnostic reagents»)

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 Термины и определения 1
3 Общие требования 2
3.1 Протокол 2
3.2 Заключительный отчет 2
4 Методики 2
4.1 Общие положения 2
4.2 Исследование стабильности в реальном времени 3
4.3 Ускоренное исследование стабильности 4
Приложение А (справочное) Методика расчета срока годности при ускоренном исследовании стабильности на основе уравнения Аррениуса 5
Приложение ZA (справочное) Соответствие разделов настоящего стандарта основным требованиям Европейской Директивы 98/79/ЕС 6
Библиография 7

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO*

Stability testing of *in vitro* diagnostic reagents

Дата введения — 2012—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт применяется при проведении исследования стабильности реагентов для диагностики *in vitro*, включая собственно реагенты, калибраторы, контрольные материалы и наборы реагентов (далее — реагенты для диагностики *in vitro*). Настоящий стандарт устанавливает общие требования к исследованию стабильности реагентов, а также специальные требования к исследованиям в реальном масштабе времени и ускоренным исследованиям при определении стабильности с целью:

- установления срока годности реагентов для диагностики *in vitro*, включая стабильность при транспортировании;
- установления стабильности реагентов для диагностики *in vitro* в процессе применения после первого открытия первичной упаковки;
- мониторинга стабильности реагентов для диагностики *in vitro*, уже размещенных на рынке;
- верификации стабильности реагентов для диагностики *in vitro* после их модификации, которая способна изменить стабильность.

Требования настоящего стандарта не применяют к инструментам, приборам, оборудованию, системам или емкостям для сбора образцов биоматериалов.

2 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

2.1 **ускоренное исследование стабильности** (accelerated stability study): Исследование стабильности, предназначенное для повышения скорости химической или физической деградации реагента для диагностики *in vitro* путем использования усиленных воздействий (условий) для предсказания срока годности.

Примечание — План ускоренного исследования стабильности может включать в себя повышенную или пониженную температуру, замораживание, высокую влажность, свет и вибрацию.

2.2 **партия** (batch): Лот, определенное количество материала или стартового материала, промежуточного или окончательного продукта, которое единообразно по своим свойствам и было произведено в одном процессе или серии процессов.

[ЕН 375:2001]

2.3 **срок годности** (expire date): Дата, до которой характеристики продукта обеспечиваются изготовителем на основе стабильности реагентов для диагностики *in vitro*.

[ЕН 375:2001]

Издание официальное

2.4 **реагент для диагностики *in vitro*** (*in vitro* diagnostic reagent, IVD reagent): Изделие для диагностики *in vitro*, которое является реагентом, реактивным продуктом, калибратором, контрольным материалом или набором реагентов.

Примечание 1 — Относительно определения изделия медицинского для диагностики *in vitro* — см. библиографию.

Примечание 2 — В некоторых случаях отдельные реагенты для диагностики *in vitro* могут применяться в ветеринарии.

[ЕН 375:2001]

2.5 **исследование стабильности в реальном времени** (real-time stability testing): Помещение реагента для диагностики *in vitro* в условия, предвидимые изготовителем, как соответствующие тем, в которых они находятся при транспортировании, хранении или применении, и исследование их эксплуатационной надежности и стабильности в этих условиях.

2.6 **период годности** (shelf life): Период до истечения срока годности.

[ЕН 375:2001]

2.7 **стабильность** (stability): Способность реагента для диагностики *in vitro*, находящегося в определенных условиях, сохранять на протяжении периода годности свои свойства и/или функциональные качества в пределах, определенных изготовителем.

[ЕН 375:2001]

3 Общие требования

3.1 Протокол

Заключения относительно стабильности реагентов для диагностики *in vitro* должны быть основаны на данных, которые получены в соответствии с предварительно установленным протоколом, включающим в себя, по крайней мере, следующие детали:

- ответственность;
- четкая идентификация реагента для диагностики *in vitro*;
- предполагаемые условия хранения;
- объект и цель исследования;
- информация о пробах (например, номер партии, количество, контейнер, идентификация);
- рекомендуемые условия хранения проб (например, замораживание, хранение в холодильнике, комнатная температура);
- имитация условий транспортирования, если необходимо;
- интервалы между исследованиями;
- исследования, которые должны быть в конце каждого интервала (например, процедура и продолжительность исследования);
- критерии, которым должна отвечать стабильность;
- интерпретация данных.

3.2 Заключительный отчет

Заключительный отчет должен быть подготовлен по завершении каждого исследования. Данный отчет должен включать следующие сведения:

- протокол, в соответствии с которым отчет подготовлен;
- исследованные партии;
- все результаты, полученные при исследовании;
- резюме и заключения относительно стабильности.

Заключительный отчет должен быть частью технической документации, связанной с реагентом для диагностики *in vitro*.

4 Методики

4.1 Общие положения

Оценка стабильности должна быть основана на данных, вытекающих из исследований в реальном времени. В зависимости от риска, связанного с реагентом для диагностики *in vitro*, данные, полученные при ускоренном исследовании, а также на основании опыта применения других реагентов для диагнос-

тики *in vitro*, которые рассматриваются как сопоставимые в отношении их профиля стабильности, также могут быть приняты во внимание. Если при размещении реагента для диагностики *in vitro* на рынке заявление о стабильности основано на таких предварительных данных, эти данные должны быть впоследствии подтверждены исследованиями в реальном времени.

Исследованию может быть подвергнута любая предоставленная партия реагента для диагностики *in vitro*, условия производства которой не отличаются существенным образом от условий производства обычной продукции.

Чтобы охватить остающуюся неопределенность, заявление о стабильности должно включать в себя соответствующий предел безопасности.

Изготовитель должен учесть необходимость регулярного мониторинга стабильности реагента для диагностики *in vitro*, уже размещенного на рынке, и, если потребуется, разработать соответствующую программу мониторинга. Для этой цели может быть достаточным проведение исследования в конце срока годности.

Минимальное количество партий, которое должно быть исследовано, в зависимости от цели исследования может составлять:

- три партии для верификации срока годности нового реагента для диагностики *in vitro* (долговременная стабильность);
- одну партию для имитации транспортирования;
- одну партию для исследования стабильности реагентов для диагностики *in vitro* во время использования (например, восстановленных или первоначально упакованных под вакуумом).

В других случаях должно быть исследовано, по крайней мере, следующее количество партий:

- три партии при продлении срока годности реагента для диагностики *in vitro*;
- одна партия при модификации реагента.

При размещении реагента для диагностики *in vitro* на рынке все заявления о стабильности должны быть подтверждены адекватными данными, учитывающими риски, сочетающиеся с реагентами для диагностики *in vitro*, и возможное критически важное влияние использованного сырья, если это применимо.

Примечание — Термин «критическое» относится к влиянию на стабильность.

4.2 Исследование стабильности в реальном времени

4.2.1 Цели исследования стабильности в реальном времени

4.2.1.1 Общие положения

Исследование стабильности в реальном времени должно включать в себя исследование долговременной стабильности, покрывающей срок годности, имитации транспортирования и стабильности при применении.

4.2.1.2 Долговременная стабильность

При исследовании долговременной стабильности реагент для диагностики *in vitro* должен храниться в условиях, рекомендованных изготовителем (например, температура, влажность).

Исследование должно быть проведено в интервалы времени, указанные в протоколе. Интервалы времени должны охватывать, по крайней мере, как основную мишень, сроки годности, а также, если возможно, интервалы времени, продолжающиеся до того момента, когда будет отмечено существенное ухудшение эксплуатационных характеристик реагента для диагностики *in vitro*.

4.2.1.3 Имитация транспортирования

Имитация транспортного стресса должна быть основана на сведениях об условиях транспортирования (например, продолжительность транспортирования, предполагаемая температура и влажность). По возможности, следует изучить реальные условия транспортирования, чтобы обосновать условия имитации.

4.2.1.4 Стабильность в процессе применения

Исследование стабильности в реальном времени для определения стабильности в процессе применения должно отражать обычные условия применения реактива, которые указаны изготовителем.

4.2.2 Методика

4.2.2.1 Материал

Должно быть использовано достаточное количество материала партии реагента для диагностики *in vitro*, чтобы его хватило для проведения всего периода исследования. Если реагент для диагностики *in vitro* не хранится или не подвергается воздействию в конечной конфигурации, в частности, в отношении объема или материала первичной упаковки, изготовитель должен адекватно обосновать правомерность этого решения.

4.2.2.2 Исследования и оценки

Разрабатывая аналитическую методику, изготовитель должен учесть вариабельность, которая может быть присуща реагенту для диагностики *in vitro* или оборудованию.

Число исследований, которое должно быть проведено с реагентом для диагностики *in vitro*, зависит от прецизионности использованного метода исследования.

4.3 Ускоренное исследование стабильности

4.3.1 Условия хранения и интервалы исследований

Хотя могут быть приняты во внимание другие факторы (например, чувствительность к свету, влажность, низкая температура), обычно реагенты для диагностики *in vitro* подвергаются различным повышенным температурам. Изготовитель должен установить необходимые условия стресса и интервалы исследования, которые должны привести к значительному разрушению реагента для диагностики *in vitro* за период исследования, чтобы можно было провести математическую экстраполяцию.

4.3.2 Методика

4.3.2.1 Материал

Материал для исследования должен храниться в условиях, которые определены изготовителем, до начала программы ускоренного исследования стабильности. Затем достаточное количество материала должно быть подвергнуто воздействию определенных стрессорных условий. Пробы должны быть взяты через установленные интервалы времени и сохраняться в определенных условиях до проведения анализа. Если реагент для диагностики *in vitro* не подвергается воздействию в конечной конфигурации, в частности, в отношении объема и материала первичной упаковки, изготовитель должен адекватно обосновать правомерность этого решения.

4.3.2.2 Исследования и оценки

Исследования должны быть проведены в соответствии с процедурой, описанной в протоколе. Число исследований, которые должны быть проведены с реагентом для диагностики *in vitro* в соответствующих условиях и за соответствующий период времени, зависит от прецизионности использованного метода исследования.

4.3.3 Интерпретация результатов

Если результаты ускоренного исследования стабильности используют для установления срока годности в рекомендованных условиях хранения, при отсутствии данных исследования в реальном времени, это должно быть сделано на основе опыта с подобным реагентом для диагностики *in vitro* и/или с использованием уравнения Аррениуса или другого установленного метода.

Приложение А
(справочное)

Методика расчета срока годности при ускоренном исследовании стабильности на основе уравнения Аррениуса

Расчет стабильности при данной температуре хранения с использованием уравнения Аррениуса может быть выполнен следующим образом:

a) Для каждой температуры хранения десятичный логарифм концентрации (ось *y*) соотносят с температурой (ось *x*) и рассчитывают уравнение регрессии $y = ax + b$.

b) Значение в процентах времени «ноль», при котором реагент для диагностики *in vitro* становится негоден, рассчитывают на основе определенных критериев стабильности. Результат преобразуют в десятичный логарифм.

c) Для каждой температуры в уравнении, приведенном в перечислении a), *y* замещают десятичным логарифмом, как указано в перечислении b), и рассчитывают время стабильности (*x*).

d) Показатели времени, рассчитанные в соответствии с перечислением c), преобразуют в десятичные логарифмы времени. Десятичный логарифм времени (ось *y*) соотносят с реципрокным значением абсолютной температуры (ось *x*). Рассчитывают уравнение регрессии $y = mx + n$.

e) Ожидаемое время стабильности для данной температуры хранения может быть рассчитано, используя уравнение, приведенное в перечислении d).

Приложение ZA
(справочное)

Соответствие разделов настоящего стандарта основным требованиям Европейской Директивы 98/79/ЕС

Т а б л и ц а ZA.1 — Соответствие разделов настоящего стандарта требованиям Европейской Директивы 98/79/ЕС

Подразделы/пункты настоящего стандарта	Соответствующие требования Европейской Директивы 98/79/ЕС
4.1	A.3, A.4, A.5
4.2.1	A.4, A.5, B.8.4, перечисление e), B.8.7, перечисление a)
4.2.1.2	B.8.4, перечисление e), B.8.7, перечисление a)
4.2.1.3	A.4, A.5
4.2.1.4	B.8.7, перечисление c)

Библиография

[1] EN 375:2001 Информация, предоставляемая изготовителем с реагентами для диагностики *in vitro* для профессионального применения
(Information supplied by the manufacturer with *in vitro* diagnostic reagents for professional use)

[2] Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices, OJEC, 1998, No L 331

УДК 61:006.354 ОКС 11.100.10 Р20

Ключевые слова: реагенты для диагностики *in vitro*, стабильность реагентов, калибраторы, контрольные материалы

Редактор *Н.В. Таланова*
Технический редактор *Н.С. Гришанова*
Корректор *М.В. Бучная*
Компьютерная верстка *В.И. Грищенко*

Сдано в набор 31.05.2011. Подписано в печать 14.07.2011. Формат 60x84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал. Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 0,70. Тираж 94 экз. Зак. 636.

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», 105062 Москва, Лялин пер., 6

gost.e-ecolog.ru