
**Медицинские изделия, использующие
ткани животных и их производные.**

Часть 3.

**Валидация уничтожения и/или
инактивации вирусов и агентов
заразной спонгиозной
энцефалопатии (TSE)**

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*

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2af5e2b5-02af-44ff-a492-56810a8195d0/iso-22442-3-2007>

Ответственность за подготовку русской версии несёт GOST R
(Российская Федерация) в соответствии со статьёй 18.1 Устава ISO



Ссылочный номер
ISO 22442-3:2007(R)

Отказ от ответственности при работе в PDF

Настоящий файл PDF может содержать интегрированные шрифты. В соответствии с условиями лицензирования, принятыми фирмой Adobe, этот файл можно распечатать или смотреть на экране, но его нельзя изменить, пока не будет получена лицензия на интегрированные шрифты и они не будут установлены на компьютере, на котором ведется редактирование. В случае загрузки настоящего файла заинтересованные стороны принимают на себя ответственность за соблюдение лицензионных условий фирмы Adobe. Центральный секретариат ISO не несет никакой ответственности в этом отношении.

Adobe - торговый знак фирмы Adobe Systems Incorporated.

Подробности, относящиеся к программным продуктам, использованные для создания настоящего файла PDF, можно найти в рубрике General Info файла; параметры создания PDF были оптимизированы для печати. Были приняты во внимание все меры предосторожности с тем, чтобы обеспечить пригодность настоящего файла для использования комитетами-членами ISO. В редких случаях возникновения проблемы, связанной со сказанным выше, просьба проинформировать Центральный секретариат по адресу, приведенному ниже.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 22442-3:2007

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2af5e2b5-02af-44ff-a492-56810a8195d0/iso-22442-3-2007>



ДОКУМЕНТ ЗАЩИЩЕН АВТОРСКИМ ПРАВОМ

© ISO 2007

Все права сохраняются. Если не указано иное, никакую часть настоящей публикации нельзя копировать или использовать в какой-либо форме или каким-либо электронным или механическим способом, включая фотокопии и микрофильмы, без предварительного письменного согласия ISO по адресу ниже или представительства ISO в соответствующей стране.

Бюро авторского права ISO
Почтовый ящик 56 • CH-1211 Женева 20
Тел. + 41 22 749 01 11
Факс + 41 22 749 09 47
E-mail copyright@iso.org
Web www.iso.org

Опубликовано в Швейцарии

Содержание

Страница

Предисловие	iv
Введение	v
1 Область применения	1
2 Нормативные ссылки	1
3 Термины и определения	2
4 Общие требования	3
4.1 Менеджмент риска	3
4.2 Процесс получения и производства	3
4.3 Общие требования, касающиеся валидации	4
5 Литературный обзор.....	4
5.1 Проведение литературного обзора	4
5.2 Применение результатов литературного обзора	4
5.3 Вирусы.....	5
5.4 TSE агенты	5
6 Исследование удаления и/или инактивации вирусов и TSE агентов.....	5
6.1 Общие положения	5
6.2 Протокол	5
6.3 Проведение исследований.....	6
6.4 Интерпретация данных	6
7 Итоговый протокол.....	7
8 Пересмотр итогового протокола.....	7
9 Текущий мониторинг и контроль критических параметров процесса.....	8
Приложение А (нормативное) Требования, касающиеся литературного обзора.....	9
Приложение В (информативное) Руководство по исследованиям удаления и/или инактивации вирусов	13
Приложение С (информативное) Руководство по исследованиям удаления и/или инактивации TSE агентов.....	18
Приложение D (информативное) Руководство по снижению масштаба.....	19
Приложение E (информативное) Статистическая оценка титра вирусов и коэффициентов снижения и оценка их валидности	20
Приложение F (информативное) Вычисление коэффициента снижения	21
Приложение G (информативное) Вероятность определения агентов при низких концентрациях.....	22
Библиография.....	23

Предисловие

Международная организация по стандартизации (ISO) является всемирной федерацией национальных организаций по стандартизации (комитетов-членов ISO). Разработка международных стандартов обычно осуществляется техническими комитетами ISO. Каждый комитет-член, заинтересованный в деятельности, для которой был создан технический комитет, имеет право быть представленным в этом комитете. Международные правительственные и неправительственные организации, имеющие связи с ISO, также принимают участие в работах. Что касается стандартизации в области электротехники, то ISO работает в тесном сотрудничестве с Международной электротехнической комиссией (IEC).

Проекты международных стандартов разрабатываются в соответствии с правилами Директив ISO/IEC, Часть 2.

Основная задача технических комитетов заключается в подготовке международных стандартов. Проекты международных стандартов, принятые техническими комитетами, рассылаются комитетам-членам на голосование. Их опубликование в качестве международных стандартов требует одобрения не менее 75 % комитетов-членов, принимающих участие в голосовании.

Следует иметь в виду, что некоторые элементы настоящего международного стандарта могут быть объектом патентных прав. ISO не может нести ответственность за идентификацию какого-либо одного или всех патентных прав.

ISO 22442-3 подготовлен Техническим комитетом ISO/TC 194, *Биологическая оценка медицинских изделий*, Подкомитетом SC 1, *Безопасность тканевых продуктов*.

ISO 22442 состоит из следующих частей под общим заголовком *Медицинские изделия, использующие ткани животных и их производные*:

- *Часть 1. Применение менеджмента риска*
- *Часть 2. Контроль источников, забора и обработки*
- *Часть 3. Валидация уничтожения и/или инактивации вирусов и агентов заразной спонгиозной энцефалопатии (transmissible spongiform encephalopathy, TSE)*

Введение

Некоторые медицинские изделия используют материалы животного происхождения.

Ткани животных и их производные используются при проектировании и производстве медицинских изделий для обеспечения рабочих характеристик, которые были выбраны как обеспечивающие преимущество по сравнению с материалами не животного происхождения. Диапазон и количество материалов животного происхождения в медицинских изделиях значительно различается. Эти материалы могут составлять основную часть изделия (например, бычьи/свиные клапаны сердца, костные заместители для использования в стоматологии или ортопедии), могут быть продуктами покрытия или пропитки (например, коллаген, желатин, гепарин) или могут быть использованы в процессе производства изделия (например, производные жира, такие как олеаты и стеараты, фетальная сыворотка телят, энзимы, культурные среды).

Важно понимать, что соблюдение валидированных соответствующим образом и точно контролируемых мер по инактивации/удалению вирусов и TSE, является не единственным фактором, связанным с демонстрацией безопасности продукта. Следует также обратить внимание на ряд факторов, включающих источники, забор, обработку, хранение, производство, тестирование тканей и/или клеток животного происхождения, и на контроль среды, в которой продукт производится, собирается и упаковывается. Производитель должен учитывать тот факт, что каждая фаза производства может вносить вклад в загрязнение, также как и в удаление и/или инактивацию вирусов и TSE агентов.

Для безопасности медицинских изделий существует два дополняющих подхода (см. ISO 22442-1), которые могут быть адаптированы к контролю возможного загрязнения тканей. Типично это:

- a) отбор источников материалов с минимальным загрязнением вирусами и/или TSE агентами (см. ISO 22442-1 и ISO 22442-2);
- b) обеспечение валидированных научных доказательств для демонстрации способности процесса производства удалять или инактивировать вирусы и/или TSE агенты (данная часть ISO 22442).

Требования к системам качества медицинских изделий для нормативного использования определены в ISO 13485. Стандарты для систем менеджмента качества устанавливают, что для конкретных процессов, используемых при производстве, эффективность этих процессов не может быть полностью верифицирована последующим осмотром и испытанием продукта. Удаление и/или инактивации вирусов и TSE агентов является примером специальных процессов, т.к. эффективность процесса не может быть верифицирована осмотром и испытанием продукта. По этой причине особенно должно рассматриваться следующее:

- определение используемого процесса(процессов) и материалов;
- адекватная валидация инактивации перед обычным использованием;
- контроль рабочих характеристик процесса при производстве;
- соответствующее обслуживание оборудования;
- обучение персонала, и т.д.

Исторически при производстве встречалось много случаев загрязнением неизвестными или неожиданными вирусами. По этой причине, оценка процесса производства может обеспечить меры по обеспечению уверенности, что широкий набор вирусов, включая неизвестные патогенные вирусы, удаляются. Сходные принципы могут применяться к TSE агентам.

ПРИМЕЧАНИЕ Чтобы показать соответствие данной части ISO 22442, должны соблюдаться определенные в ней требования. Руководства, данные в примечаниях и информативных приложениях, не являются нормативными и не представляют собой контрольный список для аудиторов.

Медицинские изделия, использующие ткани животных и их производные.

Часть 3.

Валидация уничтожения и/или инактивации вирусов и агентов заразной спонгиозной энцефалопатии (TSE)

1 Область применения

Данная часть ISO 22442 определяет требования к валидации удаления и/или инактивации вирусов и TSE агентов в процессе производства медицинских изделий (исключая *in vitro* диагностические медицинские изделия), использующих ткани животных или продуктов, произведенных из тканей животных, которые не жизнеспособны или представляются не жизнеспособными. Она применяется, если это требуется процессом менеджмента риска как описано в ISO 22442-1. Она не покрывает другие переносимые или не переносимые агенты.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Анализ и менеджмент риска описаны в ISO 22442-1. Типовые процессы, используемые при стерилизации, при использовании для обработки тканей животных для медицинских изделий, не показали абсолютную эффективность инактивации возбудителей заразной спонгиозной энцефалопатии. Выбор источника чрезвычайно важен (см. ISO 22442-1 и ISO 22442-2).

ПРИМЕЧАНИЕ 2 ISO 11135, ISO 11137, ISO 11737-1, ISO 13408, ISO 14160, ISO 14937 и ISO 17665 могут подходить для бактерий, плесени и дрожжей (см. Библиографию).

Данная часть ISO 22442 не покрывает использование тканей животных в медицинских изделиях.

Данная часть ISO 22442 не определяет систему менеджмента качества для контроля всех стадий производства медицинских изделий.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 В данной части ISO 22442 не требуется иметь полную систему менеджмента качества в процессе производства, но она определяет требования к некоторым элементам системы менеджмента качества. Следует обратить внимание на стандарты по системам менеджмента качества (см. ISO 13485), которые контролируют все стадии производства или обработки медицинских изделий. Элементы системы менеджмента качества, требуемые данной частью ISO 22442, могут формировать часть системы менеджмента качества, соответствующей ISO 13485.

Данная часть ISO 22442 не рассматривает влияние любого метода удаления и/или инактивации на пригодность медицинских изделий для их предполагаемого использования.

2 Нормативные ссылки

Ссылка на следующие документы обязательна при использовании данного документа. Для жестких ссылок применяются только указанное по тексту издание. Для плавающих ссылок необходимо использовать самое последнее издание нормативного ссылочного документа (включая любые изменения).

ISO 22442-1:2007, *Медицинские изделия, использующие ткани животных и их производные. Часть 1. Применение менеджмента риска*

ISO 22442-2:2007, *Медицинские изделия, использующие ткани животных и их производные. Часть 2. Контроль источников, забора и обработки*

3 Термины и определения

В рамках данного документа применяются термины и определения, данные в ISO 22442-1, и нижеследующие.

3.1 модельный TSE агент
model TSE agent
TSE агент, который показывает известную устойчивость к физической и/или химической обработке, используемый как эталон для инактивации соответствующих TSE агентов, и тем самым демонстрирующий эффективность процесса, используемого для инактивации

3.2 модельный вирус
model virus
вирус, который показывает известную устойчивость к физической и/или химической обработке, используемый как эталон для инактивации соответствующих вирусов, и тем самым демонстрирующий эффективность процесса, используемого для инактивации

ПРИМЕЧАНИЕ Он включает модели вирусов (RNA, DNA, с оболочкой, без оболочки) и модели с бактериофагом.

3.3 суммарный коэффициент снижения
overall reduction factor
сумма коэффициентов снижения отдельных этапов производства

3.4 пермисивная клетка
permissive cell
клетка, которая становится инфицированной вирусом во время исследований, а также в которой вирус воспроизводится

3.5 коэффициент снижения
reduction factor
отношение нагрузки вирусами или TSE агентами в соответствующем используемом материале или изделии до этапа инактивации или удаления и нагрузки вирусами или TSE агентами после этапа инактивации или удаления, когда он готов к следующему этапу процесса производства, выраженное как число десятикратных снижений (\log_{10})

3.6 соответствующий TSE агент
relevant TSE agent
TSE агент, который, как известно или предполагается, загрязняет источник материала или другие материалы, используемые в процессе производства

3.7 соответствующий вирус
relevant virus
вирус, который, как известно или предполагается, загрязняет источник материала или другие материалы, используемые в процессе производства

3.8**повторная валидация
revalidation**

ряд документированных процедур для подтверждения установленной валидации

3.9**процесс со снижением масштаба
снижение масштаба
scaled down process
scaling down**

процесс с определенным снижением масштаба, который симулирует рабочие характеристики, используемые в полномасштабном процессе производства

3.10**стерилизация
sterilization**

валидированный процесс, используемый для обеспечения того, что на продукте отсутствуют все формы жизнеспособных микроорганизмов

3.11**валидация
validation**

документированная процедура получения, записи и интерпретации результатов, необходимых для установления того, что процесс постоянно выпускает продукт, соответствующий predetermined спецификациям

[ISO/TS 11139:2006, определение 2.55]

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

4 Общие требования**4.1 Менеджмент риска**

Анализ и менеджмент риска должны проводиться в соответствии с ISO 22442-1.

Следует обратить должное внимание на процесс производства, который считается эффективным для конкретных животных материалов, как обсуждалось в Приложении С ISO 22442-1:2007.

4.2 Процесс получения и производства

Должна быть установлена и поддерживаться документированная система контроля источников сырых материалов животного происхождения. Должен использоваться ISO 22442-2 для соответствия этим требованиям насколько это возможно.

Должен быть установлен процесс производства для минимизации нагрузки вирусами и TSE агентами в исходных материалах, промежуточных продуктах и окончательных продуктах.

Должны быть установлены соответствующие документированные протоколы и процедуры для обеспечения того, что применяются валидированные рабочие параметры во время рутинных процессов производства.

ПРИМЕЧАНИЕ Может использоваться принятая система менеджмента качества, соответствующая ISO 13485, чтобы соответствовать требованиям данного подраздела.

4.3 Общие требования, касающиеся валидации

4.3.1 Документированные процедуры

Должны выполняться документированные процедуры и требования данной части ISO 22442. Документация и записи должны пересматриваться и применяться назначенным персоналом (см. 4.3.2).

Процедуры, касающиеся любого литературного обзора и/или исследований инактивации должны быть задокументированы, и записи должны храниться в течение периода, определенного производителем.

4.3.2 Персонал

Ответственность за применение данной части ISO 22442 должен нести квалифицированный персонал.

Требования к квалификации, уровню обучения или опыту персонала должна быть задокументирована и соответствовать работе отдельных лиц, их ответственности и полномочиям.

ПРИМЕЧАНИЕ Уровень квалификации, уровень обучения и опыта, необходимые для лиц на различных уровнях, зависят от выполняемой деятельности.

4.3.3 Калибровка

Для всех контролирующих, отображающих и записывающих инструментов, используемых для валидации, должна быть установлена, задокументирована и выполняться эффективная система.

4.3.4 Оборудование

Должно использоваться соответствующее оборудование, определенное в протоколе. Все оборудование, требующее профилактического обслуживания, должно обслуживаться в соответствии с документированными процедурами. Должны сохраняться записи об обслуживании.

В частности, все оборудование должно быть способным выполнять предполагаемые процедуры в определенных пределах. Кроме того, если оборудование, используемое при валидации, не идентично используемому в нормальном цикле производства, должна быть доступна достаточная документация, демонстрирующая то, что рабочие характеристики эквивалентны используемым в цикле производства.

4.3.5 Экспериментальные системы

Дополнительные части экспериментальных систем, используемые для валидационных исследований, такие как химикаты, клеточные системы и лабораторные животные должны соответствующим образом идентифицироваться, обосновываться, контролироваться и документироваться.

5 Литературный обзор

5.1 Проведение литературного обзора

Литературный обзор должен быть проведен, как определено в Приложении А для того, чтобы определить и проанализировать данные об удалении и/или инактивации вирусов и TSE агентов.

5.2 Применение результатов литературного обзора

Техническая информация из литературного обзора должна использоваться при оптимизации схемы исследований инактивации и/или удаления.

Любая экстраполяция, основанная на инактивации вирусов и TSE агентов, должна быть обоснована и задокументирована.

Внутренняя вариативность материалов животного происхождения, используемых в медицинских изделиях и в процессе производства, может привести к ошибочной трактовке достоверности опубликованных данных, что должно приниматься во внимание.

5.3 Вирусы

Производитель должен продемонстрировать свидетельствует ли литературный обзор, что какой-либо конкретный этап инактивации и/или удаления, вероятно, является эффективным. Литературный обзор является необходимым условием для проведения исследований инактивации вирусов. В исключительных случаях, если производитель принимает решение не проводить исследования, это должно быть обосновано и задокументировано.

Если доступная информация показывает невозможность удаления и/или инактивации вирусов, должна быть предложена альтернативная стратегия менеджмента риска (см. ISO 22442-1).

5.4 TSE агенты

Литературный обзор должен учитывать, какой из опубликованных методов удаления и/или инактивации TSE наиболее вероятно подходит для рассматриваемого медицинского изделия. В частности, материалы животного происхождения и процессы производства, упомянутые в литературе, должны быть сравнимы с теми, какие используются для рассматриваемого медицинского изделия (см. Приложение А). Должны проводиться валидированные исследования инактивации, если не может быть продемонстрирована сравнимость материалов и процессов или производителем делаются особые заявления о инактивации TSE агентов (см. Раздел 6).

Если доступная информация показывает невозможность удаления и/или инактивации TSE агентов, должна быть предложена альтернативная стратегия менеджмента риска (см. ISO 22442-1).

Специальные соображения для производителей некоторых животных материалов приведены в ISO 22442-1:2007, Приложение С.

6 Исследование удаления и/или инактивации вирусов и TSE агентов

6.1 Общие положения

Если определена необходимость в исследованиях удаления и/или инактивации (см. 5.3 и 5.4), они должны быть проведены так, чтобы обосновывать эффективность выбранных этапов производства для выбранных агентов (см. Приложение В и С).

Если производитель использует процессы стерилизации, валидированный для бактерий, плесени и дрожжей, эти процессы должны поддерживаться соответствующими валидированными данными по удалению и/или инактивации вирусов и TSE агентов.

6.2 Протокол

Протокол исследований для демонстрации удаления и/или инактивации вирусов и TSE агентов в процессе производства должен определять следующее, включая, если применимо, значения и критерии приемлемости:

- a) определение рисков, связанных с рассматриваемыми тканями (см. ISO 22442-1);
- b) определение соответствующего агента(ов);

- с) обоснование выбора конкретной комбинации модельных агентов: модели для исследований удаления и/или инактивации должны быть выбраны производителем; обоснование выбора модели(ей) должно быть задокументировано;

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Подобные модели включают модели вирусов (RNA, DNA, с оболочкой, без оболочки, см. также Таблицу В.1), и модели TSE агентов.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Как часть исследований, возможно использовать биопробы TSE агентов (модели мышей или хомяков) для валидации инактивации агентов в процессе(ах) производства медицинских изделий или компонентов. Подобные исследования считаются предсказывающими эффективность инактивации TSE агентов, которые могут вызывать болезни, например, бычью спонгиозную энцефалопатию, почесуху и болезнь Крейфельца-Джекобса.

- д) определение и описание этапа(в) производства, выбранного для удаления и/или инактивации соответствующих вирусов и TSE агентов;
- е) документация на любое снижение масштаба, включая демонстрацию валидности варианта снижения масштаба процесса производства;

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Руководство по снижению масштаба дано в Приложении D.

ПРИМЕЧАНИЕ 4 Следует обратить внимание вероятность того, что один этап производства оказывает негативное влияние на эффективность инактивации/удаления последующих этапов производства. Надежность литературной информации об эффективности отдельного этапа производства может быть не достаточной, если доступная информация не относится к той же последовательности процессов, что и используемая производителем.

ПРИМЕЧАНИЕ 5 Маловероятно, что общий коэффициент снижения равен сумме факторов снижения отдельных этапов производства, которые используют сходные физические, химические, энзимные или термические механизмы или реагенты для снижения нагрузки вирусов или TSE агентов. Могут быть потери эффективности при последовательном применении сходных этапов производства.

- f) методы вычисления коэффициента снижения; <https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2af5e2b5-02af-44ff-a492-56810a8195d0/iso-22442-3-2007>

- g) метод оценки скорости снижения, если применимо (см. Приложения E и F).

ПРИМЕЧАНИЕ 6 Особое внимание следует уделить статистическим и физическим ограничениям в образце и ограничениям чувствительности методов определения (см. также В.3.5 и Приложения С, E и F).

6.3 Проведение исследований

Исследования должны проводиться в соответствии с протоколом.

6.4 Интерпретация данных

Должен быть определен коэффициент снижения (см. В.3.5 и Приложения С, E и F). Должна быть оценена эффективность определенных этапов производства по удалению и/или инактивации вирусов и TSE агентов. Должны быть рассмотрены снижение масштаба и другие переменные, которые могут повлиять на результат.

ПРИМЕЧАНИЕ Коэффициенты снижения обычно вычисляются для каждого этапа в рамках контрольных исследований.