|  |
| --- |
| **ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО** **ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ** |
|  | **НАЦИОНАЛЬНЫЙ****СТАНДАРТ****РОССИЙСКОЙ****ФЕДЕРАЦИИ** | **ГОСТ Р**  |

**ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *in vitro***

 **Требования и методы испытаний систем непрерывного мониторинга интерстициальной глюкозы**

*Настоящий проект стандарта не подлежит применению до его утверждения*

**Москва**

**Российский институт стандартизации**

**202\_**

**Предисловие**

1 РАЗРАБОТАН Федеральным государственным бюджетным учреждением «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора), Ассоциацией специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» (Ассоциация «ФЛМ»)

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

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕПриказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 202 г. №

4 Настоящий стандарт разработан с учетом основных нормативных положений Руководства Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) POCT05 «Показатели эффективности непрерывного интерстициального мониторинга глюкозы» (POCT05 «Performance Metrics for Continuous Interstitial Glucose Monitoring»)

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 (www.rst.gov.ru)*

© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 202\_5

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

Введение

1 Область применения

2 Нормативная ссылка

3 Термины и определения

4 Общие положения

5 Требования к средствам испытания, испытательному и вспомогательному оборудованию

6 Подготовка и проведение испытания

6.1 Подготовка установки

6.2 Проведение испытания

7. Методы испытаний

7.1 Метод испытания на интерференцию веществ

7.2 Метод испытания температурной чувствительности

7.3 Метод испытания точности сенсоров НМГ

7.4 Метод испытания времени отклика сенсоров НМГ (*in vitro*)

7.5. Метод испытания линейного диапазона сенсоров НМГ (*in vitro*)

7.6. Метод испытания влияния pH среды на сенсоры НМГ (*in vitro*)

7.7 Метод испытания повторяемости измерений сенсоров НМГ

7.8 Метод испытания воспроизводимости измерений сенсоров НМГ

7.9 Метод испытания стабильности работы сенсоров НМГ во времени

Введение

Непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) в интерстициальной жидкости человека является важным инструментом управления сахарным диабетом и получил широкое распространение в клинической практике. За последние десятилетия технологии НМГ значительно усовершенствовались, что позволило повысить точность измерений и получить одобрение регулирующих органов для использования таких систем при расчете доз инсулина.

Тем не менее, ключевые характеристики НМГ-сенсоров верифицируются исключительно в рамках клинических исследований с участием человека, при этом проводится сопоставление концентрации глюкозы, измеренной в интерстициальной жидкости, с концентрацией глюкозы в крови.

При этом проведение клинических исследований ограничено как финансовыми и организационными трудностями, так и этическими аспектами. В то же время наличие достоверной информации о таких характеристиках, как точность измерения, линейный диапазон, время отклика *in vitro*, влияние температуры, pH среды и потенциальных интерферентов, является критически важным как для пользователей НМГ-устройств, так и для их производителей, обеспечивая безопасное и корректное применение данной технологии в медицинской практике.

Настоящий стандарт устанавливает общие требования к методам определения характеристик НМГ-сенсоров, используемых в медицинских целях.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *in vitro***

 **Требования и методы испытаний систем непрерывного мониторинга интерстициальной глюкозы**

*In vitro* medical devices. Requirements and test methods for continuous interstitial glucose monitoring systems

 **Дата введения — 202**

# 1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к методам определения аналитических характеристик сенсоров непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), используемых в медицинских целях.

Настоящий стандарт распространяется на сенсоры НМГ, предназначенные для измерения концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости человека (ИСЖ), и может применяться на этапах разработки, испытаний, регистрации, валидации и постмаркетингового контроля указанных изделий медицинского назначения.

Настоящий стандарт не распространяется на методы клинической оценки НМГ-сенсоров *in vivo*, а также на устройства одноразового самоконтроля уровня глюкозы в капиллярной крови (глюкометры).

2 Нормативная ссылка

В настоящем стандарте использована нормативная ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ Р ИСО 15197 Тест-системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета

Примечание – При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов и классификаторов в информационной системе общего пользования – на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями.

3.1

**валидация:** Верификация, при которой установленные требования соответствуют предполагаемому использованию.

***Пример – Методика измерения концентрации креатинина в сыворотке крови пациента также может быть валидирована для измерений концентрации креатинина в моче пациента.***

Примечание 1 – ИСО 9000:2015, термин 3.8.13, определяет валидацию как подтверждение посредством предоставления объективных доказательств того, что требования для конкретного предполагаемого использования или применения были выполнены.

[ГОСТ Р ИСО 18113-1, пункт 3.1.91]

3.2

**величина:** Свойство явления, тела или вещества, когда это свойство имеет размер, который может быть выражен числом с указанием отличительного признака

[ГОСТ Р ИСО 18113-1, пункт 3.2.51]

3.3

**верификация:** Предоставление объективных доказательств того, что данный объект полностью соответствует установленным требованиям.

[ГОСТ Р ИСО 18113-1, пункт 3.1.92]

3.4 **выходной сигнал МИ НМГ:** Выходной сигнал МИ НМГ, который содержит как специфичную для глюкозы информацию, так и шум.

Примечания

1 Шум — это изменение выходного сигнала, не связанное с изменением концентрации глюкозы. Специфический для глюкозы сигнал и шумовой сигнал изменяются со временем независимо друг от друга.

2 Работа МИ НМГ моделируется в стационарных условиях *in vitro* и *in vivo* для разработки алгоритма, отличающего сигнал, специфичный для глюкозы, от шума и дрейфа;

3 Химические и физические изменения, внешние по отношению к МИ НМГ (граница между тканевой жидкостью и МИ НМГ) и внутренние по отношению к МИ НМГ (загрязнение МИ НМГ), вызывают изменение выходного сигнала, не связанного с глюкозой.

3.5 **дрейф медицинского изделия непрерывного мониторинга концентрации глюкозы:** Отклонение между результатами исследования концентрации глюкозы МИ НМГ и референтным значением глюкозы с течением времени.

3.6

**измеряемая величина:** Величина, подлежащая измерению.

Примечание 1 – Детальное описание измеряемой величины в лабораторной медицине требует знаний о роде величины (например, массовой концентрации), описания матрицы, в которой содержится величина (например, плазмы крови), и соответствующих химических соединений, например, аналита (3.1.3)

Примечание 2 – Измеряемой величиной может быть биологическая активность.

Примечание 3 – В химии «аналит», или наименование вещества либо соединения, является понятием, применяемым как «измеряемая величина». Такое применение является ошибочным, поскольку эти понятия не относятся к величинам.

 [ГОСТ Р ИСО 18113-1, пункт 3.1.45]

3.7

**интерференция:** Систематическое влияние на измерение, вызванное влияющей величиной, которая сама не вызывает сигнала в измерительной системе, но вызывает усиление или подавление значений показаний.

Примечание 1 – Интерференция с результатами измерений связана с понятием аналитической специфичности. Чем более специфична методика измерения по отношению к другим компонентам пробы, тем менее восприимчива она к аналитической интерференции от данных компонентов.

[ГОСТ Р ИСО 18113-1, пункт 3.2.2]

3.8

**методика измерения:** Детальное описание измерения в соответствии с одним или несколькими принципами измерений и данным методом измерения, которое основано на модели измерений и включает любые вычисления, необходимые для получения результата измерения.

Примечание 1 – Методику измерения обычно описывает достаточно подробно, чтобы пользователь мог выполнить измерения.

Примечание 2 – Методика измерения может включать информацию относительно целевой неопределенности измерения.

[ГОСТ Р ИСО 18113-1, пункт 3.1.50]

3.9

**точность измерения:** Близость между измеренным значением величины и истинным значением измеряемой величины.

Примечание 1 – Понятие «точность измерения» не является величиной и поэтому не может быть выражена в виде численного значения величины. Измерение является более точным, когда оно имеет меньшую погрешность измерения.

Примечание 2 – Термин «точность измерений» не следует использовать для обозначения правильности измерений, а термин «прецизионность измерений» – для обозначения точности измерений, хотя последнее имеет связь с обоими этими понятиями.

Примечание 3 – Под точностью измерения иногда понимают близость между измеренными значениями величины, которые приписываются измеряемой величине.

[ГОСТ Р ИСО 18113-1, пункт 3.2.27]

4 Общие положения

4.1 Сенсоры систем НМГ должны проходить испытания с целью определения их аналитических и эксплуатационных характеристик в условиях, имитирующих физиологическую среду.

4.2 Испытания сенсоров НМГ проводят *in vitro* с использованием стандартных растворов глюкозы и модельных интерференционных веществ, соответствующих биохимическим параметрам ИСЖ.

4.3 Методика испытаний должна обеспечивать:

- воспроизводимость результатов;

- контролируемые и воспроизводимые условия испытаний (температура, pH, концентрации);

- возможность моделирования динамических изменений концентрации глюкозы и интерферентов;

- возможность параллельного тестирования нескольких сенсоров;

- учет требований нормативных документов на средства измерений и медицинские изделия.

4.4 При определении характеристик сенсора (точности, линейности, времени отклика и др.) должны применяться стандартизированные методы, обеспечивающие сопоставимость результатов между различными устройствами и производителями.

4.5 Полученные результаты могут использоваться:

- при регистрации изделий в качестве подтверждающей документации;

- для оценки пригодности сенсоров к применению в клинической практике;

- при сравнительном анализе характеристик различных моделей НМГ-устройств;

- в целях разработки нормативных требований к НМГ-системам.

**5 Требования к средствам измерения, испытательному и вспомогательному оборудованию**

5.1 Для проведения *in vitro* испытаний сенсоров систем НМГ используют испытательную установку, обеспечивающую контролируемое воздействие градиентов концентрации глюкозы и интерферентов в модельной среде, с возможностью параллельного тестирования нескольких сенсоров.

5.2 Конструкция установки включает испытательный стенд в форме сплошного блока из химически инертного материала размером 150 мм × 150 мм × 40 мм, выполняющего функцию корпуса сенсоров. Внутри блока сформирован макрофлюидный канал (2 мм × 10 мм × 500 мм), как показано на рисунке 1.

А



Б



Рисунок 1 — Принципиальная схема установки для *in vitro* испытаний сенсоров НМГ: А – последовательное соединение датчиков, Б – параллельное соединение датчиков, С1 – С6 – модули сенсоров

5.3 Сенсоры НМГ устанавливают в верхней части канала в специально предусмотренных посадочных гнездах. Пространства между иглами датчиков заполняют химически инертной ватой, предотвращающей турбулентность жидкости вокруг чувствительных элементов сенсора во время измерений.

5.4 На концах макроканала предусмотрены трубные соединения. С одной стороны они обеспечивают подключение к насосам, а с другой — к отводящим трубкам, ведущим в контейнер для отработанного раствора.

5.5 Подачу буферного раствора, раствора глюкозы и потенциальных интерферентов осуществляют с использованием насосов. Каждая жидкость подается через отдельный насос, объединяясь в смесителе для формирования контролируемого градиента.

5.6 Установка должна включать элементы согласно таблице 1.

Таблица 1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Элемент установки | Назначение |
| 1 | **Насос 1 (Буфер)** | Подача буферного раствора для формирования стабильной среды |
| 2 | **Насос 2 (Глюкоза)** | Подача раствора глюкозы с заданной концентрацией |
| 3 | **Насос 3 (Интерферент)** | Подача раствора возможного интерферента |
| 4 | **Смешиватель** | Формирование потока с регулируемым составом |
| 5 | **Модуль сенсоров (С1–С6)** | Испытательная камера с размещенными сенсорами |
| 6 | **Пробоотборный модуль** | Отбор пробы для РМ |
| 7 | **Контейнер для отходов**  | Сбор использованной среды |
| 8 | **Система регистрации сигналов** | Сбор и анализ выходных данных сенсоров |

5.7 Все используемые насосы, системы подачи, регистрации и отбора должны быть калиброваны и поверены согласно требованиям национальной системы обеспечения единства измерений.

5.8 Используемое вспомогательное оборудование должно соответствовать требованиям эксплуатационной документации производителей и обеспечивать химическую инертность, герметичность и воспроизводимость параметров среды (температура, pH, состав).

**6 Подготовка и проведение испытания**

**6.1 Подготовка установки**

6.1.1 Перед началом испытаний необходимо провести внешний осмотр установки и убедиться в исправности всех компонентов, отсутствии утечек, наличии подключения насосов, сенсоров, регистрирующего оборудования и контейнеров для жидкости.

6.1.2 Также необходимо проверить уровень и состав буферного раствора, раствора глюкозы и растворов с интерферентами. Все растворы должны быть приготовлены в соответствии с утвержденными протоколами, с использованием реактивов аналитической или выше степени чистоты.

6.1.3 Температурный режим в испытательной зоне должен быть (37 ± 1) °C. Необходимо убедиться в корректной работе термостатирующего элемента.

6.1.4 Перед установкой сенсоров НМГ проводят их визуальный осмотр и (при необходимости) активацию и/или калибровку в соответствии с инструкцией производителя.

6.1.5 Сенсоры устанавливают в верхнюю часть макрофлюидного канала. Пространства между иглами заполняют химически инертной ватой во избежание турбулентности потока.

**6.2 Проведение испытания**

6.2.1 Включают насосы подачи буфера, раствора глюкозы и интерферента. Постепенно выводят систему на стабильный режим подачи с заданным градиентом концентрации.

6.2.2 Обеспечивают постоянный ламинарный поток жидкости по каналу, контролируя скорость подачи и соотношение компонентов согласно протоколу испытания.

6.2.3 Необходимо убедиться в стабильной регистрации сигнала с каждого сенсора НМГ. Вводят непрерывный цифровой протокол записи показаний в течение всего времени проведения испытания.

6.2.4 При необходимости проводят отбор проб модельной жидкости в контрольных точках (до зоны сенсоров и после нее) для референсного измерения концентрации глюкозы и верификации интерференции.

6.2.5 Проводят испытания по различным сценариям:

- с постоянной концентрацией глюкозы (контрольная серия);

- пошаговым изменением концентрации глюкозы;

- добавлением одного интерферента;

- добавлением комбинации интерферентов.

6.2.6 По завершении испытания промывают установку дистиллированной водой или подходящим раствором, в зависимости от состава исследуемых веществ. Снимают сенсоры и выполняют их утилизацию или последующий анализ.

**7 Методы испытаний**

**7.1 Метод испытания на интерференцию веществ**

7.1.1 Целью испытаний является установление влияния отдельных веществ (потенциальных интерферентов) на выходной сигнал сенсоров систем НМГ.

7.1.2 Каждый испытательный цикл проводят не менее двух раз для обеспечения воспроизводимости результатов. При необходимости допускается проведение дополнительных серий испытаний.

7.1.3 В испытательной установке создаются условия по 7.1.3.1 – 7.1.3.3.

7.1.3.1 Градиент глюкозы:

- начальная концентрация: 100 мг/дл в течение 30 мин;

- повышение до 300 мг/дл в течение 100 мин (со скоростью 2 мг/дл/мин);

- удержание на уровне 300 мг/дл в течение 30 мин;

- снижение обратно до 100 мг/дл за 100 мин (−2 мг/дл/мин);

- стабилизация при 100 мг/дл — 30 мин.

7.1.3.2 Глюкоза + ацетаминофен:

- постоянная концентрация глюкозы: 200 мг/дл;

- линейное повышение концентрации ацетаминофена от 0 до 20 мг/дл в течение 30 мин;

- стабилизация при 20 мг/дл — 30 мин;

- снижение до 0 мг/дл — 30 мин;

- стабилизация при 0 мг/дл — 30 мин.

7.1.3.3 Аналогичные протоколы применяют для следующих интерферентов:

- ксилоза: максимальная концентрация — 200 мг/дл;

- мальтоза: максимальная концентрация — 600 мг/дл;

- аскорбиновая кислота: максимальная концентрация — 0,01 – 0,11 мг/дл;

- фруктоза: максимальная концентрация — < 0,4 мг/дл;

- L-цистеин: максимальная концентрация — 0,03 – 0,10 мг/дл;

- хлорид калия: максимальная концентрация — 10 мг/дл;

- хлорид натрия: максимальная концентрация — 200 мг/дл;

- мочевина: максимальная концентрация — 1,3 – 4,3 мг/дл;

Примечание — Применение сверхфизиологических концентраций интерферентов обусловлено задачей доказательства концепции и обеспечивает выявление потенциальных эффектов интерференции при неблагоприятных условиях.

**7.2 Метод испытания температурной чувствительности**

7.2.1 Целью испытания является определение влияния изменения температуры на стабильность и точность показаний сенсора при фиксированной концентрации глюкозы.

7.2.2 Условия проведения:

- исходная температура: 20 °C, выдержка — 60 мин;

- повышение до 30 °C в течение 30 мин, стабилизация — 30 мин;

- повышение до 37 °C в течение 30 мин, стабилизация — 30 мин;

- повышение до 40 °C в течение 30 мин, стабилизация — 30 мин;

- снижение до 20 °C в течение 30 мин;

- финальная стабилизация при 20 °C — 60 мин.

7.2.3 В течение всего испытания концентрация глюкозы в модельной среде поддерживается на уровне 200 мг/дл.

Примечание — Температурное воздействие осуществляют с помощью термокамеры. Контролируют скорость изменения температуры, регистрируют показания сенсоров на каждом этапе стабилизации.

**7.3 Метод испытания точности сенсоров НМГ**

**7.3.1 Общие положения**

7.3.1.1 Методика испытания точности направлена на определение соответствия показаний сенсоров систем НМГ референтным значениям концентрации глюкозы в модельной среде при заданных условиях.

7.3.1.2 Испытания проводят *in vitro* с использованием буферного раствора, имитирующего ИЖС, и аттестованных образцов глюкозы.

7.3.1.3 Показатели точности рассчитывают в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 15197 или на основе методики, установленной настоящим стандартом.

**7.3.2 Подготовка к испытанию**

7.3.2.1 Установку подготавливают в соответствии с разделом 6 настоящего стандарта. Сенсоры НМГ устанавливают в макрофлюидный канал.

7.3.2.2 Готовят растворы глюкозы с различными концентрациями в диапазоне, соответствующем заявленному рабочему интервалу сенсора (например, от 40 до 400 мг/дл).

7.3.2.3 Для каждой концентрации раствора проводят не менее трех независимых измерений.

**7.3.3 Проведение испытания**

7.3.3.1 Раствор глюкозы подают в зону измерения при стабильной температуре (37 ± 1) °C.

7.3.3.2 Для каждой контрольной точки (например, 40, 80, 120, 200, 300,
400 мг/дл) фиксируют показания сенсора после достижения стабильности сигнала.

7.3.3.3 В качестве референтных значений используют результаты измерений концентрации глюкозы, подтвержденные референтной методикой измерения.

**7.3.4 Обработка результатов**

7.3.4.1 Рассчитывают следующие показатели точности:

- абсолютную ошибку (мг/дл);

- относительную ошибку (%);

- среднеквадратическое отклонение (СКО);

- среднею абсолютную ошибку (*MAE*);

7.3.4.2 Данные представляются в виде таблицы, а также графически — в форме графика «сенсорное значение *–* референтное значение».

**7.4 Метод испытания времени отклика сенсоров НМГ (*in vitro*)**

**7.4.1 Общие положения**

7.4.1.1 Методика направлена на определение времени отклика сенсора НМГ при ступенчатом изменении концентрации глюкозы в модельной среде.

7.4.1.2 Время отклика определяют как интервал между моментом изменения концентрации глюкозы в среде и моментом, когда выходной сигнал сенсора достигает определенного порогового значения (например, 90 % от нового стабильного значения — T90).

7.4.1.3 Испытания проводят *in vitro* при постоянной температуре (37 ± 1) °C и стабильном pH.

**7.4.2 Подготовка к испытанию**

7.4.2.1 Испытательную установку подготавливают в соответствии с разделом 6 настоящего стандарта. Сенсор НМГ закрепляют в макрофлюидном канале.

7.4.2.2 Готовят два раствора глюкозы с заведомо различающимися концентрациями — один с низкой (например, 100 мг/дл), второй с высокой (например, 300 мг/дл).

7.4.2.3 Температуру среды доводят до (37 ± 1) °C и стабилизируют перед началом подачи раствора.

**7.4.3 Проведение испытания**

7.4.3.1 В канал подают раствор с первой концентрацией (100 мг/дл) и выдерживают в нем сенсор до достижения стабильного сигнала (не менее 5 мин).

7.4.3.2 После достижения стабильности поток мгновенно переключают на второй раствор с более высокой концентрацией (300 мг/дл), подача которого продолжается не менее 10 мин.

7.4.3.3 Фиксируют время, необходимое для достижения сенсором 90 % от новой установившейся величины сигнала (значение T90, мин).

7.4.3.4 Затем проводят обратный переход: от высокой концентрации к низкой (300 → 100 мг/дл), и аналогично фиксируют время снижения сигнала до 90 % от исходного уровня.

7.4.3.5 Процедуру повторяют не менее трех раз для оценки воспроизводимости.

**7.4.4 Обработка результатов**

7.4.4.1 Рассчитывают следующие показатели:

- время отклика при повышении концентрации (T90, *rise*);

- время отклика при снижении концентрации (T90, *fall*);

- среднее значение T90;

- стандартное отклонение значений T90;

- коэффициент вариации (%).

7.4.4.2 Результаты представляют в табличной и графической форме (например, кривая изменения сигнала во времени).

**7.4.5 Критерии приемлемости**

7.4.5.1 Время отклика считается допустимым, если значение T90 не превышает 5 мин при переходе между физиологически значимыми уровнями глюкозы.

7.4.5.2 Конкретные пороговые значения времени отклика могут быть установлены технической документацией на изделие или регуляторными требованиями.

**7.5. Метод испытания линейного диапазона сенсоров НМГ (*in vitro*)**

**7.5.1 Назначение метода**

Метод устанавливает порядок определения линейного диапазона измерений сенсоров НМГ при испытаниях *in vitro*. Целью испытания является подтверждение соответствия выходного сигнала сенсора изменению концентрации глюкозы в модельной среде в пределах заявленного диапазона.

7.5.2 Условия проведения испытаний:

- температура модельной среды: (37 ± 1) °C;

- буферная среда: имитатор интерстициальной жидкости, pH 7,4 ± 0,2;

- время стабилизации на каждой точке: не менее 5 мин или до достижения стабильного сигнала;

- показания снимают после достижения плато;

- количество сенсоров: не менее трех;

- количество повторов для каждой точки: не менее трех.

**7.5.3 Последовательность действий**

7.5.3.1 Готовят серию растворов глюкозы с концентрациями 40, 80, 120, 160, 200, 300, 400 мг/дл или в соответствии с технической документацией сенсора.

7.5.3.2 Последовательно подают каждый раствор в зону измерения. После достижения стабильного сигнала фиксируют цифровое значение, регистрируемое сенсором.

7.5.3.3 Для каждого уровня концентрации проводят не менее трех измерений.

7.5.3.4 После завершения всех измерений проводят обработку результатов.

**7.5.4 Обработка результатов**

7.5.4.1 По каждой серии строят график зависимости «показания сенсора — концентрация глюкозы».

7.5.4.2 Рассчитывают:

- коэффициент корреляции (*R*²) методом наименьших квадратов;

- наклон линейной аппроксимации (чувствительность);

- отклонение от линейности (%) для каждой точки.

7.5.4.3 Линейный диапазон определяют как интервал концентраций, в пределах которого коэффициент корреляции *R*² составляет не менее 0,98, а отклонения от линии аппроксимации не превышают ±15 %.

**7.5.5 Критерии соответствия**

Сенсор считается соответствующим требованиям по линейности, если выполняются одновременно следующие условия:

- *R*² ≥ 0,98;

- не менее 95 % точек укладываются в допустимое отклонение ±15 %;

- чувствительность не выходит за пределы допусков, установленных в технической документации.

Примечания

1 При необходимости допускается проведение испытаний в расширенном диапазоне концентраций (например, до 600 мг/дл) в целях научной или исследовательской оценки.

2 В случаях нестабильного сигнала допускается увеличение времени выдержки на концентрационной точке до 10 мин.

**7.6 Метод испытания влияния pH среды на сенсоры НМГ (*in vitro*)**

**7.6.1 Назначение метода**

Метод устанавливает порядок определения чувствительности сенсоров НМГ к изменениям кислотности модельной среды (*in vitro*) с целью выявления влияния pH на стабильность и точность измерений.

7.6.2 Условия проведения испытаний:

- температура модельной среды: (37 ± 1) °C;

- концентрация глюкозы в растворе: 200 мг/дл (стабильная);

- диапазон pH: от 6,5 до 7,8;

- время стабилизации сигнала на каждой точке: не менее 5 мин или до выхода сигнала на плато;

- сенсоры: не менее трех, испытания проводят параллельно.

**7.6.3 Последовательность действий**

7.6.3.1 Готовят четыре буферных раствора с фиксированной концентрацией глюкозы (200 мг/дл), но различными значениями pH согласно таблице 2.

Таблица 2

|  |  |
| --- | --- |
| № раствора | Значение pH |
| 1 | 6,5 |
| 2 | 7 |
| 3 | 7,4 (контроль) |
| 4 | 7,8 |

7.6.3.2 Устанавливают сенсор в макрофлюидный канал установки.

Начинают с контрольного раствора (pH 7,4) и фиксируют выходной сигнал после стабилизации.

7.6.3.3 Последовательно заменяют среду на растворы с pH 6,5; 7,0; 7,8, регистрируя сигнал сенсора после стабилизации на каждой точке.

7.6.3.4 При необходимости повторяют измерения не менее трех раз для каждого уровня pH.

**7.6.4 Обработка результатов**

7.6.4.1 Для каждого значения pH вычисляют относительное отклонение сигнала от контрольного значения Δ*S*(pH) при pH 7,4 по формуле

 , (1)

где *S* (pH) — сигнал сенсора при измеряемом pH;

 *S* (7,4) — сигнал при контрольном pH 7,4.

7.6.4.2 Результаты представляют в виде таблицы и графика «отклонение сигнала — значение pH».

**7.6.5 Критерии соответствия**

7.6.5.1 Влияние pH считается допустимым, если:

- относительное отклонение сигнала не превышает ±10 % от контрольного значения;

- во всех тестируемых диапазонах pH сенсор сохраняет стабильность сигнала (вариация не более 5 % в пределах одного уровня pH).

Примечания

1 При необходимости может быть применен расширенный диапазон pH (от 6,0 до 8,0), если это предусмотрено технической документацией на изделие.

2 При наличии значительных отклонений в кислой или щелочной среде рекомендуется проведение дополнительных испытаний по долговременной стабильности сигнала.

**7.7 Метод испытания повторяемости измерений сенсоров НМГ**

**7.7.1 Назначение метода**

Метод предназначен для определения повторяемости результатов измерений одного и того же сенсора НМГ в условиях стабильной среды, без изменения внешних факторов. Оценивают устойчивость сигнала сенсора при серии последовательных измерений, выполненных за короткий промежуток времени.

7.7.2 Условия проведения:

- температура: (37 ± 1) °C;

- среда: фосфатный буфер, pH 7,4 ± 0,1;

- концентрация глюкозы: фиксированная, например 200 мг/дл;

- объем жидкости в канале: ≥10 мл;

- стабилизация перед измерением: ≥10 мин;

- количество измерений: не менее 10 последовательных регистраций сигнала;

- интервал между измерениями: 1–2 мин;

- сенсор: неподвижный, в течение серии не извлекают и не переустанавливают.

**7.7.3 Проведение испытания**

Сенсор устанавливают в испытательную установку, заполненную раствором с заданной концентрацией глюкозы.

Дожидаются стабилизации выходного сигнала (темп изменения <1 % за
2 мин).

Фиксируют 10 последовательных измерений, не изменяя условий среды.

Измерения должны проводиться в равные интервалы времени и записываться в журнал испытаний.

**7.7.4 Обработка результатов**

Для каждой серии рассчитывают:

- среднее значение сигнала X‾X;

- стандартное отклонение σ;

- коэффициент вариации *CV* по формуле

 . (2)

**7.7.5 Критерий приемлемости**

Результаты считаются удовлетворительными, если *CV* не превышает 5 %.

**7.8 Метод испытания воспроизводимости измерений сенсоров НМГ**

**7.8.1 Назначение метода**

Метод предназначен для оценки воспроизводимости между различными экземплярами сенсоров одного типа, функционирующих при идентичных условиях.

7.8.2 Условия проведения:

- температура: (37 ± 1) °C;

- pH среды: 7,4 ± 0,1

- концентрации глюкозы: минимум три уровня, например:

100 мг/дл (низкая);

200 мг/дл (средняя);

300 мг/дл (высокая).

- количество сенсоров: не менее трех;

- повторы: три измерения на каждую концентрацию.

**7.8.3 Проведение испытания**

Каждый сенсор устанавливают в отдельный тестовый канал или поочередно в один и тот же, после тщательной промывки.

Для каждой концентрации глюкозы производят три измерения после стабилизации сигнала.

Измерения повторяют для каждого сенсора при одинаковых условиях. Данные регистрируют в таблицу.

**7.8.4 Обработка результатов**

Для каждого уровня рассчитывают средние значения и стандартные отклонения между сенсорами.

Вычисляют коэффициент вариации *CV* между сенсорами по формуле (2).

**7.8.5 Критерии приемлемости**

Воспроизводимость считается удовлетворительной при:

- *CV* ≤ 10 % для концентраций <100 мг/дл;

- *CV* ≤ 5 % для концентраций ≥100 мг/дл.

**7.9 Метод испытания стабильности работы сенсоров НМГ во времени**

**7.9.1 Назначение метода**

Метод предназначен для оценки долговременной стабильности выходного сигнала сенсора при постоянных условиях в течение 24 ч или более.

7.9.2 Условия проведения:

- температура: (37 ± 1) °C;

- pH среды: 7,4;

- концентрация глюкозы: стабильная, например 200 мг/дл;

- объем проточной среды: не менее 20 мл;

- частота регистрации сигнала: каждые 30 мин;

- продолжительность испытания: не менее 24 ч;

- подача среды: постоянный поток с *HPLC*-совместимым насосом.

**7.9.3 Проведение испытания**

Устанавливают сенсор в испытательный канал.

Обеспечивают непрерывный поток раствора глюкозы с фиксированной концентрацией.

Регистрируют выходной сигнал с интервалом не реже 30 мин.

Исключают любые внешние воздействия в течение всего времени проведения испытания.

**7.9.4 Обработка результатов**

Строят график «время — отклонение сигнала от начального значения».

Рассчитывают дрейф Δ(*t*), % от сигнала на момент старта, по формуле

 , (3)

где *S*0 — начальное значение;

 *St* — значение в момент *t*.

**7.9.5 Критерий приемлемости**

Сенсор считается стабильным, если дрейф не превышает ±10 % в течение
24 ч.

|  |  |
| --- | --- |
| УДК 61:006.354:006.354 | ОКС 11.100.10 |
| Ключевые слова: медицинские изделия, диагностика *in vitro*, непрерывный мониторинг глюкозы, интерстициальная жидкость человека, сенсоры НМГ, методы испытаний |