

中华人民共和国国家标准

GB 18280—2000
idt ISO 11137:1995

医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌

**Sterilization of health care products—
Requirement for validation and routine control—
Radiation sterilization**

2000-12-13 发布

2001-05-01 实施

国家质量技术监督局 发布

目 次

前言	I
ISO 前言	II
引言	III
1 范围	1
2 引用标准	1
3 定义	1
4 文件	5
5 人员	5
6 灭菌加工的确认	5
6.1 概述	5
6.2 产品鉴定	5
6.3 安装鉴定	7
6.4 加工确定	8
6.5 认证	8
6.6 确认的保持	8
7 日常加工控制	9
7.1 加工技术规格	9
7.2 产品管理	9
7.3 日常和预防性保养	9
7.4 产品辐照	9
7.5 加工文件	10
7.6 灭菌的认可	11
8 管理和控制	11
附录 A(提示的附录) 器材材料和包装材料的鉴定	12
附录 B(提示的附录) 辐射灭菌剂量设定方法	15
附录 C(提示的附录) 剂量计、剂量测量及相关设备	37
附录 D(提示的附录) 文献目录	45

前 言

本标准的全部技术内容为强制性。

本标准等同采用国际标准 ISO 11137:1995《医疗保健产品灭菌——确认和常规控制要求——辐射灭菌》。技术勘误件 1(1997)的内容已包含在内。

本标准的附录 A、附录 B、附录 C 和附录 D 都是提示的附录。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国消毒技术与设备标准化技术委员会归口。

本标准起草单位：北京市射线应用研究中心、华西医科大学。

本标准主要起草人：闫傲霜、张朝武。

ISO 前言

ISO(国际标准化组织)是由各国标准化团体(ISO 成员团体)组成的世界性的联合会。制定国际标准的工作通常由 ISO 的技术委员会完成。各成员团体若对某技术委员会确立的标准项目感兴趣,均有权参加该委员会的工作。与 ISO 保持联系的各国际组织(官方的或非官方的)也可参加有关工作。在电工技术标准化各方面,ISO 与国际电工委员会(IEC)保持密切合作关系。

由技术委员会正式通过的国际标准草案提交各成员团体表决,国际标准需取得至少 75%参加表决的成员团体的同意才能正式发布。

国际标准 ISO 11137 由 ISO/TC198 医疗保健产品灭菌(Sterilization of health care products)技术委员会制定。

该国际标准的附录 A、附录 B、附录 C 和附录 D 仅供参考。

引 言

本标准阐明了保证与辐射灭菌加工相关的工作能正确进行的各种要求。这些工作包括文件化的工作程序,它用于证明辐射加工,即在指定范围内的操作,将连续的产生出用预先设定了极限的剂量处理的产品。

辐射加工是一个将产品暴露于电离辐射的物理过程。在一个特殊设计的装置中,产品暴露于由钴-60(^{60}Co)放射性核素或铯-137(^{137}Cs)放射性核素产生的 γ 射线,或由电子束发生器产生的电子或X射线束。若应用正确,辐射灭菌是一种安全可靠的工业灭菌法。

灭菌是不能用回顾性检验和产品检验证实其功效的加工之一。重要的是要认识到,经过确认的和能精确控制的灭菌加工不是关系到产品无菌和适合其预期用途的唯一因素。必须注意所用原材料和(或)组成成分的微生物状态,包装材料的微生物屏障特性,以及生产、装配、包装与贮藏环境的控制。

无菌产品是指无活微生物的产品。在控制的加工条件下生产的产品上,灭菌前可能存在微生物,虽然在通常情况下菌数很少。按定义,这些产品是有菌的。灭菌加工的目的是杀灭污染在这些产品上的微生物。用物理和化学因子杀灭微生物遵循指数定律。因此,不论实施灭菌剂量的大小或处理的方法如何,均可以计算出微生物存活概率。存活概率是产品上的微生物的数目(生物负载)和种类、灭菌加工杀菌力,以及在某些情况下加工处理时微生物所在环境的函数。由此得出在一个灭菌产品的总体中,每件产品的灭菌不能在绝对意义上得到保证。无菌保证水平(SAL)是从数学上衍化而来的,其定义是单元产品上存活微生物的概率。

初始制造者有极大责任保证用于产品的所有灭菌操作和质量保证检验是恰当的、充分的,并且是正确进行的。但是,辐照装置操作者要对按确认的加工说明书实施所需剂量负责。

中华人民共和国国家标准

医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌

GB 18280—2000
idt ISO 11137:1995

Sterilization of health care products— Requirement for validation and routine control— Radiation sterilization

1 范围

本标准规定了医疗保健产品在辐射灭菌中的确认、加工控制和常规监测的各种要求。它适用于应用放射性核素钴-60 和铯-137 的连续型和批量型的 γ 辐照装置,以及使用电子束或 X 射线发生器的辐照装置。

本标准的附录中还提供了补充参考资料。

装置的设计、取得许可证、操作人员培训和与辐射安全性有关的各种因素不属于本标准的范围。本标准不包括对产品预定用途适合性的评价。生物指示物用于确认或加工监测、或无菌试验用于产品放行均不包括在本标准之中,因为在辐射灭菌中不推荐使用这些方法。

2 引用标准

下列标准所包含的条文,通过在本标准中引用而构成为本标准的条文。本标准出版时,所示版本均为有效。所有标准都会被修订,使用本标准的各方应探讨使用下列标准最新版本的可能性。

GB/T 19001—1994 质量体系 设计、开发、生产、安装和服务的质量保证模式

GB/T 19002—1994 质量体系 生产、安装和服务的质量保证模式

ISO 11737-1:1995 医用器材灭菌——微生物学方法——第 1 部分:产品上微生物总数的测定

ISO 11737-2:1998 医用器材灭菌——微生物学方法——第 2 部分:灭菌过程确认中进行的无菌试验

3 定义

本标准采用下列定义。

3.1 “医疗保健产品”及相关术语

3.1.1 批 batch

期望在特征和质量上相同的,并在某一确定制造周期中生产出的一定量的半成品或成品。

3.1.2 医疗保健产品 health care product

包括医疗器械、医药产品(药品和生物制品)以及体外诊断用品。

3.1.3 初始制造者 primary manufacturer

对医疗保健产品的制造、性能和安全负责的公司或团体。

3.1.4 产品类型 product category

(1) (用 γ 或X射线辐射灭菌)显示出相似剂量分布模式的相似堆积密度的产品。

(2) (用电子束辐射灭菌)显示出相似剂量分布模式的相似最大表面密度的产品。

3.1.5 单元产品 product unit

在一内层包装中的医疗保健产品、各种产品或部件的集合。

3.2 “辐照装置”及相关术语

3.2.1 批量(型)辐照装置 batch [type] irradiator

只有当放射源处于贮藏位置时,辐照容器才能移入或移出的辐照装置。

3.2.2 堆积密度 bulk density

辐照容器中的产品和所有包装材料的质量除以最外层包装尺寸决定的体积的得数。

3.2.3 连续(型)辐照装置 continuous [type] irradiator

当源处于加工模式时可以装、卸载产品的辐照装置。

3.2.4 辐照容器 irradiation container

运输产品通过辐照装置的承载器、手推车、托盘或其他容器。

3.2.5 辐照装置 irradiator

能安全和可靠地进行辐照灭菌加工的装置,包括放射源、传输装置和放射源机械装置、安全设施和屏蔽系统。

3.2.6 辐照装置操作者 irradiator operator

负责将规定的(辐射)剂量实施给医疗保健产品的公司或团体。

3.2.7 表面密度 surface density

沿电子束方向穿过产品最外层包装或辐照容器的圆柱体的密度,表示为与某一点切面的表面积之比,此点其比值最大。

注1: 表面密度的单位是 g/cm^2 (ISO 31-3:1992, 3.6 条)。

3.2.8 计时器设定 timer setting

为辐照容器选定在每一辐照位置停留的时间间隔。它控制照射的时间。

3.3 “辐射源”及相关术语

3.3.1 平均束流 average beam current

由电子束发生器产生的电子束流的时间平均值。

3.3.2 韧致辐射 bremsstrahlung

当一个高能电子受到强磁场或电场的影响时发射出的广谱电磁辐射,如在原子核附近的电磁辐射。

注2: 实际上,当电子束撞击任何物质(转换器)时均产生韧致辐射。韧致辐射谱取决于电子的能量、转换器的材质及其厚度,它包括了达到入射电子的最大能量的所有能量。

3.3.3 转换器 converter

为高能电子束所用的靶,通常用高原子系数的物质,用入射电子的辐射能的丢失,在其中产生X射线(韧致辐射)。

3.3.4 电子束 electron beam

连续或脉冲的高能电子。

3.3.5 电子能量 electron energy

电子束中电子的动能。

3.3.6 γ 射线 gamma ray

由放射性物质在核衰变过程中发射的短波长电磁辐射(光子)。

注3: 这是个通用名称。

注4: 对医疗保健产品辐照, γ 射线通常是由钴-60或铯-137放射性核素源发射的高能穿透性光子。

3.3.7 源的放射性活度 source activity

以贝可(becquerel)或居里(curie)测量的放射性核素钴-60或铯-137的量($1\text{Ci}=3.7\times 10^{10}\text{Bq}$,而 $1\text{Bq}=1\text{s}^{-1}$)。

3.3.8 X射线 X-rays

当高能电子被强大的电场或磁场加速、减速或转向时发射的短波长电磁辐射。

注5:这是个通用名称。

注6:该术语通常包括高能电子在原子核附近被减速时产生的韧致辐射和使原子的电子转变到更紧密的结合状态时发射的特征性的单一能量的辐射。在本标准中用到了韧致辐射定义。

3.4 与剂量测量相关的术语

3.4.1 吸收剂量 absorbed dose

传输到物质单位质量上的辐射能的量。吸收剂量的单位是戈瑞(Gy), $1\text{Gy}=1\text{J/kg}(=100\text{rads})$ 。

3.4.2 剂量 dose

见吸收剂量。

3.4.3 剂量计 dosimeter

对辐射有可重复出现、可测量的响应的器件或系统。可用于测量给定材料中的吸收剂量。

3.4.4 剂量测量 dosimetry

用剂量计测量吸收剂量。

3.4.5 剂量测量系统 dosimetry system

用于确定吸收剂量的系统。由剂量计、测量仪器和供该系统使用的程序组成。

3.4.6 基准剂量计 primary standard dosimeter

具有最高计量学质量的剂量计,由国家或国际标准组织作为一种吸收剂量标准建立和保持。

3.4.7 参考剂量计 reference standard dosimeter

具有高度计量学质量的剂量计,作为一种标准可以提供与用基准剂量计测量具有溯源性和一致性的测量。

3.4.8 常规剂量计 routine dosimeter

经基准、参考或传递标准剂量计校准过,用于常规剂量测量的剂量计。

3.4.9 传递剂量计 transfer standard dosimeter

一种剂量计,通常是一种参考剂量计,作为不同地点吸收剂量测量的比对手段。

3.5 “确认”及相关术语

3.5.1 校准 calibration

将未知精确度的计量系统或器具与已知精确度的计量系统或器具(可溯源到国家标准)作比较,以测定、对比、通报或经调整来消除未检定的计量系统或器具对所要求性能范围的任何偏离。

3.5.2 安装鉴定 installation qualification

获得并用文字记录证据,表明设备已按技术要求提供并安装。按使用说明书操作时,设备的功能在预定的限度之内。

3.5.3 国家标准 national standard

国家法定的标准,在一个国家内,有关该量值的所有其他标准均以此为基准来确定其数值。

3.5.4 加工确定 process qualification

获得并用文字记录证据,表明该灭菌加工将生产出合格的医疗保健产品。

3.5.5 产品鉴定 product qualification

获得并用文字记录证据,表明医疗保健产品经辐射处理后按预定用途使用合格。

3.5.6 确认 validation

建立提供高度保证的文字证据,表明特定加工能连续生产出符合预定技术规格和质量特征的产品。

3.6 “无菌”及相关术语

3.6.1 无菌 sterile

无活微生物的状态。

注7：实践中无法证实没有微生物存在这种绝对说法。

3.6.2 无菌保证水平 sterility assurance level, SAL

灭菌后单元产品上存在活微生物的概率。

注8：SAL 通常表示为 10^{-n} 。

3.6.3 灭菌 sterilization

经确认使产品无活微生物的加工。

注9：在灭菌加工中，微生物的死亡规律用指数函数表示。因此，任何单件产品上微生物的存在可用概率表示。概率可以减少到非常低的数目，但不可能减少到0。该概率可以表示为无菌保证水平(SAL)。

3.6.4 灭菌剂量 sterilization dose

达到规定的无菌保证水平所需的最小吸收剂量。

3.7 与剂量设定相关的术语

3.7.1 生物负载 bioburden

一件产品上活微生物的总数。

注10：在辐射灭菌的范围内，生物负载应在灭菌前即时检测。

3.7.2 阳性份数 fraction positive

以无菌试验样本(以后简称试样)的阳性数作分子，以样本数作分母的商。

3.7.3 增量剂量 incremental dose

一系列用于数个单元产品或其组分的剂量，在剂量设定方法中它用于建立和证实灭菌剂量。

3.7.4 辐射稳定性 radiation stability

经最大辐射剂量处理后，医疗保健产品按预定寿命保持可使用的能力。

3.7.5 灭菌剂量审核 sterilization dose audit

对灭菌剂量是否需要变化进行的检测活动。

3.8 与附录 B 相关的术语

3.8.1 无菌试验 sterility testing

证明是否有活微生物存在所进行的试验。

3.8.2 阳性无菌试验 positive sterility test

无菌试验样本经培养后能查到微生物生长。

3.8.3 阴性无菌试验 negative sterility test

无菌试验样本经培养后不能查到微生物生长。

3.8.4 假阳性 false positive

试验结果的浑浊被解释为试验样本长菌，然而长菌是由外来微生物的污染所致或浑浊是由于样本和试验用培养基相互影响的结果。

3.8.5 假阴性 false negative

试验的结果解释为无菌生长，要么是有菌生长但未检查到，要么是有活微生物而未生长。

3.8.6 需氧菌 aerobic organism

在新陈代谢中利用氧作为最终电子受体的微生物。

3.8.7 厌氧菌 anaerobic organism

(1) 在新陈代谢中不利用氧作为最终电子受体的微生物。

(2) 只有在无氧的条件下才能生长的微生物。

3.8.8 兼性厌氧菌 facultative organism

能兼营需氧和厌氧代谢的微生物。

3.8.9 样品份额 sample item portion, SIP

对被检测的单元医疗保健产品所规定的份额。

3.8.10 验证剂量(D^{***} kGy) verification dose

对一件单元产品或组分估计达到 10^{-2} SAL 的辐照剂量,在剂量设定方法中它用于建立和证实灭菌剂量。

3.8.11 D_{10} 千戈瑞(D_{10} kGy):将同源微生物总数杀灭 90%所需的辐射剂量,这里假设微生物死亡遵循一级动力学原则。

4 文件

为了保证重现性,应将会影响灭菌的过程确认、加工步骤和所有其他要素都写入文件。该文件应视文件适用性,按 GB/T 19001 和(或)GB/T 19002 执行和保存。

5 人员

对辐射灭菌的确认和常规控制的责任应委托给合格的人员,视文件适用性,他们应符合 GB/T 19001—1994 的 4.1.2.2 条和 4.18 条和(或)GB/T 19002—1994 的 4.1.2 条和 4.17 条的要求。

6 灭菌加工的确认

6.1 概述

灭菌加工的确认应包括以下几个组成部分:

- a) 在已进行安装鉴定的辐照装置中进行产品鉴定;
- b) 安装鉴定;
- c) 在已鉴定合格的设备中,用指定的产品或模拟产品进行加工确定;
- d) 审评和批准文件化的 a)、b)和 c)的管理认证程序;
- e) 支持保持确认所进行的活动。

6.2 产品鉴定

6.2.1 产品和包装材料评价

对医疗保健产品进行辐射灭菌前,应考虑到辐照会对产品(或产品组件)和包装所用材料产生影响。证明产品在货架寿命期内的质量、安全性和性能的程序应予执行。该试验应包括产品预定功能所必需的特性。

特别是,在设计试验程序时应考虑以下情况:各加工工序、限度、辐射剂量、辐射源、原材料性能和贮藏环境的变化。

对每种产品和包装都应建立最大可接受剂量。

注 11:关于产品和包装材料的鉴定指南见附录 A。

6.2.2 灭菌剂量选择

6.2.2.1 应获悉产品上或产品中存在的自然微生物群体的数量和辐射抗力,以确定灭菌剂量。该剂量应能达到预先选定的无菌保证水平(SAL)。

在选择灭菌剂量时,下面 a)、b)两种方法可任选其一:

- a) 选择灭菌剂量时利用
 - i) 生物负载信息,或
 - ii) 由增量剂量实验获得的信息。

注 12:这些剂量设定方法的例子分别见附录 B 中的方法 1 和 2。

- b) 在证明其适合性后可选择 25 kGy 作为灭菌剂量。

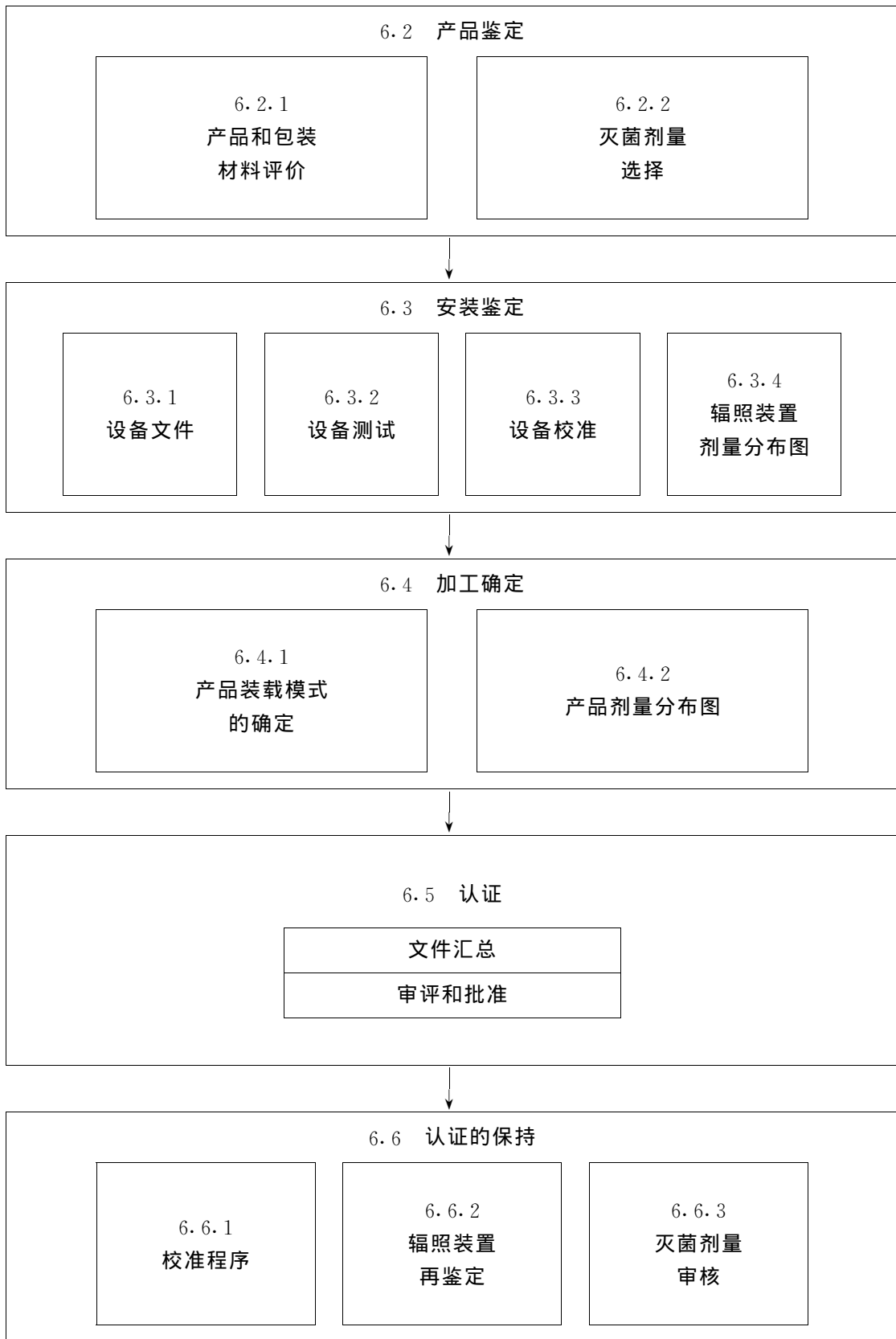


图 1 典型确认程序的组成部分

6.2.2.2 使用生物负载或阳性份数的信息获得灭菌剂量选择所需信息的各种基本技术要求,以及证明25kGy的选择,应当

- a) 通过具有资格的微生物实验室检验;
- b) 按 ISO 11737-1 和 ISO 11737-2 的要求完成微生物试验。
- c) 具有
 - 钴-60 或铯-137 辐射源,或
 - 与在加工中使用的能量水平和剂量率相似的电子束或 X 射线辐照装置, γ 射线源或电子束(或 X 射线)辐照装置均要求能精确地实施 1kGy 及以上的剂量。

6.2.3 灭菌剂量转换

当产品在两个辐照装置间传递时,第二装置若使用与按 6.2.1 和 6.2.2 为第一装置选择的剂量相同的灭菌剂量时,只考虑以下数据。

对于电子束或 X 射线装置和其他辐照装置之间的转换(电子束 \rightarrow 电子束;X 射线 \rightarrow X 射线;电子束 \leftrightarrow X 射线;电子束 \leftrightarrow γ 射线;X 射线 \leftrightarrow γ 射线),数据要能表明,使用相同灭菌剂量,微生物的灭活不受两个装置辐射源的特性不同的影响,特别是不受辐射能量和实施的剂量率、或通过产品的剂量分布差异的影响。

对于两个 γ 辐照装置间的转换,数据要能表明,使用相同灭菌剂量,微生物的灭活不受两个 γ 装置间通过产品的剂量分布差异的影响。

6.3 安装鉴定

应建立、文件化并完成安装鉴定程序。

6.3.1 设备文件

应有说明辐照装置及其操作的文件。该文件的保存应与此辐照装置使用期相同,并包括:

- a) 辐照装置技术规格和特征;
- b) 在有方法分开未辐照产品与已辐照产品的操作者所在建筑物内,辐照装置位置说明;
- c) 与传输系统有关的结构和操作的说明;
- d) 辐照容器的尺寸以及材料和结构的说明;
- e) 操作辐照装置和相关传输系统的方法的说明;
- f) 对于 γ 装置,标明源的放射性活度日期的证书及在源架中单个源棒的位置;
- g) 对辐照装置的任何改动。

其他的文件应有用于控制、监测和记录关键加工参数的仪器说明。该文件应视其适用性,按 GB/T 19001 和(或)GB/T 19002 的要求保存。

对于 γ 装置,关键加工参数应包括计时器设定、辐照期间内的照射时间或传输速度,以及剂量测量。

对于电子束和 X 射线装置,关键加工参数应包括电子束特征(平均电子束流,电子能量,扫描宽度)、传输速度、传输速度反馈电路和(或)控制反馈电路,以及剂量测量。

6.3.2 设备测试

加工设备包括辐射源、传输机械、安全设施和辅助系统,应测试证明能按设计技术规格良好运行。测试方法和结果应以文件证明。

6.3.3 设备校准

应当执行成文的校准程序,以保证设备和剂量测量系统得以校准(溯源到国家标准)并保持在规定的精确度内,符合 GB/T 19001 要求。

对于 γ 辐照装置,它包括辐照装置周期计时器或传输速度、称重设备和剂量测量系统的校准。

对于电子束和 X 射线辐照装置,它包括电子束特性、移动辐照容器的设备的速度、称重设备和剂量测量系统的校准。

在辐射灭菌的确认和常规控制中应使用已知精确度的剂量计。应采用合适的剂量测量程序,恰当的

统计学对照和文件。

注 13: 可影响剂量测定的变量,在附录 C 中讨论。

6.3.4 辐照装置剂量分布图

剂量分布测试,应根据剂量实施的数值、分布和再现性来描述辐照装置特征。

对 γ 和 X 射线辐照装置,剂量分布测试应在所用辐照装置能够处理的堆积密度范围内,使用同密度材料装填辐照容器到设计限度来进行。该容器应用以确定多个内部位点的吸收剂量,如果辐照装置内有一个以上的产品通道,则每一个使用通道都应作出剂量分布图。

对电子束辐照装置,剂量分布测试应用同密度材料来进行。剂量分布图应表现辐照场传输的材料辐照空间的剂量分布特征,也应建立剂量和剂量分布与产品辐照中的电子束系统整个运行范围内运行参数之间的联系。如果辐照装置不只一个产品通道,则每一个使用的通道都应作出剂量分布图。

所有的记录,包括辐照装置运行状况的记录、剂量分布测试的结果和结论均应视文件适用性,按 GB/T 19001 和(或)GB/T 19002 保存和复查。

6.4 加工确定

6.4.1 产品装载模式的确定

对每种产品类型都应建立其产品装载模式。该装载模式的技术规格应制定下述内容的文件。

6.4.1.1 γ 和 X 射线装置

a) 包装产品的说明,包括尺寸和密度,及在此参数中可接受的偏差,在需要时还有包装内产品的方位;

b) 在辐照容器内产品装载模式的说明;

c) 辐照容器及其尺寸的说明。

6.4.1.2 电子束装置

a) 包装产品的说明,包括相对于产品传递走向和电子束的方位,包装内的单位计数,包装尺寸和质量,包装内产品的方位,以及在这些参数中可接受的偏差;

b) 辐照容器内产品装载模式的说明;

c) 辐照容器及其尺寸的说明。

6.4.2 产品剂量分布图

剂量分布研究应按指定装载模式在产品装载内找出最小和最大剂量区,并研究加工的可重复性。此后该信息将用于常规加工选择剂量监测位点。

剂量分布测试应在有足够数量的、有代表性的辐照容器内进行,以确定有代表性的容器之间,特别在期望最大和最小剂量区及常规监测位置的吸收剂量变化。

剂量分布测试工作应在不考虑加工剂量的各类产品的密度范围极限内进行。用于加工的产品装载模式和通道应包括在该工作中。

只对与剂量分布测试时呈相同剂量分布特征的产品装载进行加工的设备,加工确定时应符合对产品剂量分布测试的要求。若产品装载模式尺寸或堆积密度不完全符合现有剂量分布数据,则应加测剂量分布。

所有的记录,包括辐照参数、结果、以及由剂量分布测试得出的结论的记录,应视文件适用性,按 GB/T 19001 和(或)GB/T 19002 的要求保存。

6.5 认证

进行产品鉴定、安装鉴定及加工确定时所收集和提供的资料应写成文件,供指定的个人或小组进行验收时审阅,并视文件适用性,按 GB/T 19001 和(或)GB/T 19002 要求保存。

6.6 确认的保持

6.6.1 校准程序

设备和剂量体系的再校准(见 6.3.3)应按规定的时间间隔进行,再校准应以稳定性、目的和用途为

基础,应视文件适用性,符合 GB/T 19001 和(或)GB/T 19002 的要求。

6.6.2 辐照装置再鉴定

若辐照装置内发生影响剂量分布的改变,应重复部分或所有的安装鉴定程序(见 6.3)。

6.6.3 灭菌剂量审核

审核应按给定的和文件规定的频率进行。为证明灭菌剂量持续有效,审核应根据任何可明显影响生物负载或性质的改变进行。若无任何改变,审核至少也应每三个月进行一次。

7 日常加工控制

加工控制包括加工设备的控制和监测,产品在辐照前、辐照中和辐照后的管理,常规和预防性保养,产品的剂量监测,加工的连续性和文件。

7.1 加工技术规格

对每一种产品或产品类型都应建立加工技术规格。该技术规格应包括的说明有:

- a) 技术规格包括的一种或各种产品;
- b) 允许的最大剂量和灭菌剂量(见 6.2);
- c) 产品装载模式和监测位置的剂量与最大和最小剂量位置的剂量的关系(见 6.4.1);
- d) 常规剂量计的监测位置(见附录 C);
- e) 对于 γ (辐射)灭菌,产品密度、剂量和源强度之间的关系;
- f) 对电子束和 X 射线灭菌,束流特性、传输速度、产品结构和剂量之间的关系。

有时,产品需要多次暴露于辐照场,其中有些涉及产品的再定位,在技术规格中应包括这些要求。

7.2 产品管理

应建立和保存说明在辐射灭菌之前、之中和之后产品管理的文件。产品应使用确保其功效和微生物状况不被改变的方法进行管理与贮存。产品计数系统应贯穿产品的接收、装载、卸载、灭菌后管理和放行。

7.2.1 产品运输和接货

为了保证产品帐目的可结算性,被灭菌产品的加工记录应包括产品接收时的合计数。接货数量和运输或传递文件上的数量之间的差异应在加工之前解决。

7.2.2 辐照前、后产品的贮藏

辐照处理前、处理后的产品应分区贮藏。如果分开的区域没有单独地标明分别用于未灭菌产品贮藏及已灭菌产品贮藏,或若产品贮藏区远离辐照装置的装载、卸载区,则单个托盘或产品所处状态应能识别。

7.3 日常和预防性保养

日常和预防性保养的步骤(通常由设备供应者建议)应有文件记载并执行,而且预防性保养应有记录,视文件适用性,符合 GB/T 19001 和(或)GB/T 19002 的要求。

7.4 产品辐照

7.4.1 加工控制

辐照装置应按设定的文件程序进行操作并保持一致,该程序用以保证与所建立并文件化的加工技术规格吻合。

7.4.1.1 γ 辐照装置

a) 控制 对一种给定的产品或产品类型,计时器设定和(或)传输速度应根据源的衰变进行控制和调节。周期计时器应有替代措施,以监测与现设定时间间隔的任何差异。应当控制源以保证它处在正确的辐照位置。

b) 监测 应监测源的位置、计时器设定以及辐照容器的运行。

c) 产品装载 产品应按设计的产品装载模式装入辐照容器中。

7.4.1.2 电子束及 X 射线辐照装置

- a) 控制 电子束特性和传输速度应自动控制。
- b) 监测 电子束特性和传输速度应当监测,以检验加工偏差。
- c) 产品装载 产品应按设计的产品装载模式装入辐照容器中。

7.4.2 加工中断

当灭菌中发生加工中断并超过规定的时间延误了灭菌的完成时,它对产品微生物特性的影响应进行调查并采取适当的措施。

对于能支持微生物生长的产品,加工技术规格应包括制造完成和灭菌加工完成之间的最大时间间隔,含辐照期间内所用的贮存和运输条件。

注 14: 对于不能支持微生物生长的产品,辐照剂量对微生物的效应是累积的。因此,在辐照装置中加工中断常不需采取措施。

7.4.3 剂量监测

剂量计应常规用于监测辐照加工。辐照敏感性可视指示物不应作为满意的辐照加工证据或区分辐照和未辐照产品的唯一方法使用。

7.4.3.1 监测位点

应根据产品现有的剂量分布资料确定剂量监测的监测位点(见附录 C)。这些位点的说明应成为现行的技术规格的一部分,以保证正确放置剂量计。剂量计应置于与最小和最大剂量有已知剂量关系的位点上。

7.4.3.2 监测频率

辐照加工应通过放置在规定距离上的剂量计来进行监测,以充分证实被产品吸收的剂量是在规定的限度内。

对 γ 辐照装置,自始至终都应至少有一个有剂量计的辐照容器在辐照装置内。当不只一条通道被使用时,在辐照装置内自始至终每一条通道至少有一个剂量计用于监测。

对电子束和 X 射线辐照装置,加工处理应以剂量计按规定的时间间隔及足够的次数进行测定,以保证整个辐照加工期内灭菌剂量会实施到所有的产品上。

7.4.3.3 分析

辐照后,剂量计应读数并记录结果。应对所有常规剂量测量数据进行分析,并将测得的剂量与加工技术规格规定的剂量进行比较。

对任何显示规定限度之外的剂量读数(即来自单个剂量计或多个剂量计的平均数)应进行调查。若在每一监测位置使用多个剂量计,而其中单个剂量计读数超过剂量系统的精度,也应进行调查。凡与该读数有关的已经加工的产品,要到满意地完成了调查之后才能放行,并且显示放行的产品符合要求的证据要用文字记录下来。

7.5 加工文件

对于每个产品,以下资料应由得到授权的个人记录和复查并保留在加工文件中:

- a) 产品的编码和制造批号(若使用)及产品合计数;
- b) 产品装载模式;
- c) 剂量计放置和回收;
- d) 灭菌批号;
- e) 规定的灭菌剂量和允许的最大剂量;
- f) 加工参数:
 - 周期时间和(或)传输速度的设定(γ 射线),
 - 电子束流特性和传输速度的设定(电子束和 X 射线);
- g) 辐照容器装载产品的核实数;

- h) 灭菌日期；
- i) 辐照容器卸载产品的核实数；
- j) 剂量计读数及分析；
- k) 发出产品的核实数；
- l) 加工记录：
 - 传输装置运行和源的位置(γ 射线)，
 - 电子束流特性和传输速度(电子束和 X 射线)；
- m) 对于内部传输通道可选择的辐照装置,以文字记载产品使用了哪条通道；
- n) 加工中断和采取的措施；
- o) 加工偏差和采取的措施。

7.6 灭菌的认可

当记录有效地证明灭菌加工符合本标准的要求时,灭菌加工被认可。

注 15: 另外的产品制造和产品检验记录,将在质量系统或质量控制方案(见 GB/T 19001 或 GB/T 19002)中规定,使产品得以按无菌产品放行和分销。

加工好的产品的无菌试验,不是本标准的要求。

8 管理和控制

辐射灭菌加工控制应完全文件化管理,文件应根据其适用性,符合 GB/T 19001 和(或) GB/T 19002 要求。

只有当用于确认和加工的程序被标准化并成文,而这些文件跟着受控时,控制才得以实现。例如,保证这些程序生效的内部审核是最基本的,而纠正措施和结果记录对于将来复查是重要的。

附录 A

(提示的附录)

器材材料和包装材料的鉴定

本附录仅对医用器材,特别是由合成高分子材料制造的医用器材的鉴定提供指南。对本附录以外辐照对其性能有影响的那些医疗保健产品,也应加以说明。

在为一种医用器材选择辐射灭菌前,考虑辐照对器材或器材组件材料稳定性的影响是很重要的。有些材料,如聚苯乙烯受辐照的影响比其他材料,如聚四氟乙烯或聚甲醛要小。任何器材的辐照稳定性都是材料和设计二者在起作用(表 A1)。因此,应当执行证实产品货架寿命内器材功能稳定性的检验程序。

检验应包括对器材预定功能必不可少的任一特性,如强度、清晰度、颜色、生物相容性和包装完整性。该检验程序应包括各种加工工序、限度、辐照剂量、辐射源、原材料以及贮藏条件的一切变化。基于以上考虑,给出每种器材的最大剂量。

辐照剂量对材料的影响可能不立即显示出来。因此,该检验程序可包括在极端条件下加速老化以求得材料适合性的初步指征,如同自然老化。该加速试验可包括高于要求达到的灭菌剂量并保存于上述环境条件下。然而,在多数情况下,环境、实际时间和未辐照的对照样本应是检验程序的一部分。

一个典型的检验(程序)草案应要求从 10 kGy 到 100 kGy 之间的各种剂量水平下对器材和材料样本进行辐照。检验样本的辐照应与 C1.5.4 的要求一致。

虽然没有长期货架稳定性研究的替代办法,但加速老化研究可用于各种材料的筛选。在此情况下,采用相同的检验(程序)草案用于材料检验,但应在 60℃ 的温度下进行。在对相互关系无更精确的了解的情况下,可认为 60℃ 7 d 与在室温下 180 d 的老化相当。对加速试验建议的时间间隔是一周至 30 d。在室温下,建议的时间间隔是 0、3、6、9 和 12 个月。在各种情况下,未辐照的材料应留作器材预期寿命的对照。

在对原材料评价中采用了多种试验,表 A2 中列出了这些可供选择的试验。一旦某种材料在这些试验的基础上被选中,证明器材功能稳定性的最后质量鉴定应贯彻于整个部件、器材和包装的加工中。如果作了单个器材部件的检验,证明这些部件在一个完整的器材中彼此兼容应是检验的一部分。

除物理和机械的鉴定检验之外,有些材料可能需要接受生物相容性检验。聚合物和(或)其添加剂的化学结构的改变,以及在辐照中释放出的气态副产物可以改变医用器材应用材料的生物相容性。本试验也应证明器材预期寿命全程的生物相容性。GB/T 16886.1(idt ISO 10993-1)阐述了基本的生物学筛选试验,该筛选试验可用于预测在医用器材中使用的材料经辐照后的安全性。器材的最终使用可能需要作特殊试验。

总之,认真坚持执行本标准的准则有助于初始制造者避免医用器材辐射灭菌遇到的问题。保证材料、设计和包装对辐照的适合性是器材设计和初始制造者的责任。如果需要,辐照装置操作人员只能给出一般性建议并完成试验性辐照。医用器材初始制造者有责任保证能及时得到材料和部件供应者在配方和(或)加工工序方面任何可能影响辐照稳定性的改变的通知。

表 A3 列举了某些辐照稳定性好的典型材料。表 A4 为材料对辐照稳定性的总则。

表 A1 选择辐照稳定性材料的总则

用于选择或设计辐照稳定材料有几条规则。但总则是,所有的塑料可按分子 a) 随辐照显著降解或 b) 随辐照明显交联分类。辐照交联的材料对辐照具有较好的稳定性。

有些材料的物理性能受不同辐照模式的影响。更特定的准则是:

1. 芳香族材料比脂肪族材料更稳定。
2. 在多数塑料中含酚抗氧化剂是褪色的原因。非酚添加剂的使用可能消除这个问题。
3. 多数聚丙烯和聚四氟乙烯对辐照不稳定。要对聚氯乙烯和聚丙烯进行特别的稳定性处理以改善辐照兼容性。
4. 对辐射灭菌导致医用器材易脆的聚合物,应认真地对其加工条件和材料进行辐射灭菌评价。(如:塑料的重聚合或起核心作用的聚合物的使用;在模制过程中使用高温;在慢冷却和高压消毒器里半结晶的聚合物的高水平的结晶增加)。
5. 高效的抗氧化剂有助于辐照的稳定性。如果器材将进行辐射灭菌,一般抗氧化剂的水平需加倍。
6. 对于半结晶聚合物,形成低结晶度的加工条件会提高稳定性。
7. 辐射灭菌剂量对塑料的弹性模量的影响不明显。
8. 认真地评价低分子聚合物的使用。
9. 在给定的聚合物种类中,密度越低对辐照的稳定性越好。

表 A2 对塑料材料的物理机械性能试验方法

试验内容	试验参考文献
脆性试验	
1. 张力特性	
a) 抗张强度	ISO/R 527:1966
b) 最大伸长	ISO/R 527:1966
c) 弹性模量	ISO/R 527:1966
d) 加工性能	ISO/R 527:1966
2. 弯曲特性	
a) 凸缘弯曲试验	“辐照的聚丙烯的稳定性 1. 机械特性”Williams, Dunn, Sugg, Stannet, 化学系列进展, No. 169, 聚合物的稳定和降解 Eds. Allara, Hawkins, 142-150 页, 1978
b) 弯曲试验	ISO 178:1975
3. 冲击抗力	1985 ASTM 标准, 08.01 卷, 塑料, D-1822-84
4. 硬度	
a) 切变	ISO 868:1985
b) 耐震性	1985 ASTM 标准, 08.01 卷, 塑料, D-785-65
5. 压缩强度	ISO 604:1973
6. 爆破强度	1985 ASTM 标准, 08.01 卷, 塑料(管), D-1180-57
7. 撕裂强度	1985 ASTM 标准, 08.01 卷, 塑料, D-1004-66 和 ISO 6383-1:1983
褪色试验	
1. 发黄的指示	1985 ASTM 标准, 08.02 卷, 塑料, D-1925-70
2. 光谱	1985 ASTM 标准, 08.02 卷, 塑料, D-1746-70
注: 资料来源——国际原子能机构(IAEA)。一次性使用的医疗器械产品工业辐射灭菌指南, 钴-60 γ 辐照。TEC DOC-539. 维也纳 IAEA, 1990	

表 A3 对辐照稳定的材料举例(在灭菌剂量范围内)

下列普通材料易于得到,是天然的辐照稳定材料,可用于多数灭菌器材:

丙烯腈/丁二烯,苯乙烯(ABS)

聚苯乙烯

聚苯乙烯-丙烯腈(SAN)

聚乙烯(各种密度和 UHMW)

聚酰胺

聚砵

聚酰亚胺

聚氨基甲酸乙酯

硫化聚苯

聚酯

聚(乙烯基乙撑醋酸盐)

聚(乙烯丙烯酸酯)

苯酚

环氧化物

天然橡胶

硅酮

多数合成弹性体(除丁基或聚丙烯酸外)

表 A4 材料对辐照稳定性的总则

材料	辐照稳定性	注释
热塑材料:		
聚苯乙烯	极好	
聚乙烯	极好	
聚酰胺	极好	
聚酰亚胺	极好	
聚砵	极好	天然材料为黄色
硫化聚苯	极好	
聚氯乙烯(PVC)	好	呈黄色——抗氧化剂和稳定剂可防止发黄。高分子量有机锡稳定剂可改善辐照稳定性
聚氯乙烯-聚乙烯乙酸酯	好	比 PVC 抗性低
聚氯乙烯	好	比 PVC 抗性低
聚乙烯甲缩醛	好	比 PVC 抗性低
聚乙烯丁酸酯	好	比 PVC 抗性低
苯乙烯/丙烯腈(SAN)	好	
聚碳酸盐	好	呈黄色——对机械性能影响不大
聚丙烯	差	必须使其稳定——辐照时其物理特性会大大减低

表 A4(完)

材料	辐照稳定性	注释
含氟聚合物： 聚四氟乙烯(PTFE) 聚三氟氯乙烯(PCTFE) 聚氟乙烯 聚氟亚乙烯 乙烯-四氟乙烯(ETFE) 氟乙烯丙烯(FEP)	差	辐照时,对 PTFE 和 PCTFE 破坏明显。其他聚氟物较稳定
纤维素： 酯 纤维素	差	酯的降解比纤维素低
聚乙缩醛	差	辐照使之易脆,颜色改变已受到关注(由黄变绿)
热固性：		
苯酚	好	加入无机填充剂很好
环氧化物	好	使用芳香族固化剂很好
聚酯	好	加入无机物或玻纤很好
烯丙基二乙二醇碳酸盐 (聚酯)	极好	辐照后保持其优良的光学特性
聚氨基甲酸酯 脂肪族	极好	
芳香族	好	可能产生黑变,可衍化出被破坏的产品
弹性体：		
氨基甲酸酯	极好	
乙丙橡胶	极好	
天然橡胶	好	
腈	好	褪色
聚氯丁烯橡胶(氯丁橡胶)	好	褪色——加芳香增塑剂使该材料对辐照更稳定
硅酮	好	苯甲基硅酮比甲基硅酮更稳定
苯乙烯-丁二烯	好	
聚丙烯	差	
氯磺酸盐聚乙烯	差	

注：部分资料来源——IAEA,1990。

附录 B

(提示的附录)

辐射灭菌剂量设定方法

注 16：本附录所述剂量设定方法符合本标准的要求(见 6.2.2)，凡符合这些要求的其他方法亦可使用。基于这个理由，本附录被看作“参考资料”，并仅在本附录上下文中考虑使用“必须”、“应该”等术语。即，如果决定使用附录 B 的剂量设定方法之一，那么此方法应坚持使用来自本附录的各种要求(“必须”)和建议(“应该”)作为配套推荐。

B1 引言

本附录中所述剂量确定方法的依据,多数应归功于英国的 Tallentire 最早提出的一些概念(Tallentire, 1973; Tallentire, Dwyer 和 Ley, 1971; Tallentire 和 Khan, 1978)。继后被发展成为标准的增量剂量草案(Davis 等, 1981; Davis, Strawderman 和 Whitby, 1984),它成为 AAMI 在 γ 辐射灭菌推荐规程中提出的剂量设定程序的基础(AAMI, 1984, 1991)。

该剂量设定方法和审核程序使用源于自然状态下微生物群的灭活数据,依据了微生物群灭活的概率模型。当应用各类微生物的混合物构成生物负载时,该概率模型假定每一类微生物有单独的 D_{10} 值。在模型中,一指定物品暴露于给定的辐照剂量后应无菌的概率由辐照前物品上的初始微生物数及它们的 D_{10} 值决定。

该方法包括用低于灭菌剂量的辐照剂量照射后,对样品或样品份额进行无菌试验。一旦灭菌剂量被建立,审核应进行,以再次确认灭菌剂量提供指定的无菌保证水平。

B2 定义

见本标准的 3.8。

B3 为剂量设定选择和检验产品

B3.1 选择

为随后的检验选择单元产品的方法可影响观察到的试验结果,最好是随机抽样。单元产品可选自常规生产的一批代表加工程序和条件的产品,这种情况下,单个批次制造时不同时间生产的单元产品应包括在内。如果同时制造出若干批次,单元产品可从每一批中选出。检验的单元产品可从制造加工中的次品中选择,假如它们经过相同的加工条件和程序并作为该批次的留样。

B3.1.1 样品份额(SIP)

只要可行,应使用一个完整的单元产品做检验,如果不行,可用一个选择的对检验操作方便的(适合的)单元产品的份额(样品份额, SIP)替代完整产品。

该 SIP 应是单元产品在实验中可能操作的最大部分。如果一个单元产品或 SIP 不能在可用的实验玻璃器皿中检验,它可分别装入两个或更多的容器中,并且作为一个单元对这些容器一起评价;如果一个容器呈阳性结果,则该完整单元被看作阳性。SIP 可按被检单元产品的长度、质量、体积或表面积计算(例子见表 B23)。

该 SIP 必须有效地代表复合单元产品的不同部件对灭菌程序的微生物抗力。在单元产品内或上的微生物抗力应能充分地地被所选的 SIP 所代表。要考虑在单元产品上的生物负载分布,如果能证明生物负载分布均匀, SIP 可选自单元产品的任一部分。若不能证明这一点,则由随机选择的单元产品的一个部分(或几个部分)组成。

准备和包装一个 SIP 必须选择令生物负载变动降至最小的条件。各 SIP 的准备应在受控的环境条件下进行,且在可能时,包装材料应与成品的包装相同。

应证实所选择的 SIP 的充分性。SIP 的生物负载必须是, 20 个未辐照样本经无菌检验至少有 17 个为阳性(即 85% 为阳性)。如果达不到这一指标,则要求有更大的 SIP。

注 17: 若用完整单元产品试验,对于未辐照样本没有规定最小阳性样本数。

若单元产品上有标志说明只是液体流动的通道被灭菌,则检验液体流动通道应被看作是完整单元产品($SIP=1$)。

B3.1.2 成套器材的样品份额

成套器材是指包含多于一件医疗保健产品的单元产品。这些产品可能是 a) 多个单元相同医疗保健产品,或 b) 种类不同而程序相关的医疗保健产品。

a) 含有多个相同医疗保健产品的成套包装。该包装的 SIP 将以套装中单个的医疗保健产品为准,并非是所有产品的总数。例如,一个包装中有 5 副注射器,检验一副完整的注射器的 SIP 就为 1.0。

b) 含有不同医疗保健产品的成套包装。该包装的 SIP 将以包装内每一种医疗保健产品各自的 SIP 为依据。例如,一个包装中有两件手术衣、两条毛巾、两副手套和一个帏帘,则应对每种产品定一个 SIP,与包装中其他产品相互独立。

B3.2 微生物学检验

作为剂量设定实验一部分的生物负载检测和无菌检验,应按合格的实验室实用规程操作,与 ISO 11737-1 和 ISO 11737-2 要求一致。

此后所述各种方法做无菌检验时使用单一培养基。认为使用该培养基对于可能存活的需氧和兼性厌氧微生物的培养最为理想。当这种假设不成立时,完整的剂量设定方法应使用其他合适的培养基和培养条件。

注 18: 当使用单一培养基时,一般推荐用大豆酪蛋白肉汤,培养温度为 $30\text{C} \pm 2\text{C}$,培养 14 d。

B3.3 产品辐照

产品或 SIP 的辐照应遵循附录 C 中 C1.5.4 条的要求。

产品最好以原始形式和包装辐照。然而,为了减少和(或)简化试验过程中的操作和减少试验结果的假阳性率,可以在灭菌前拆开产品并重新包装。

注 19: 辐照前的处理并不总是可以接受的。在某些情况下,这些操作可能改变微生物对辐照的响应。例如,操作可以改变微生物周围的化学环境,最典型的是氧气压力。

重新包装产品或 SIP 的材料,辐照时应能耐受所实施的辐照剂量和辐照后的处理,以减少污染的可能性。

B3.4 剂量设定方法

B3.4.1 方法 1:用生物负载信息进行剂量设定

B3.4.1.1 原理

该灭菌剂量设定方法由实验验证表明,产品微生物群对辐照的响应比有标准抗力的微生物群更大些。

对标准抗力分布(D_{10} 值)已作出了合理的选择(见表 B24),并用计算机对达到 10^{-2} 、 10^{-3} 、 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} SAL 值所需的各个剂量按辐照前产品上的生物负载水平(平均生物负载)进行计算。表 B1 列出了对给定的平均生物负载计算出的剂量值。

在实践中用平均生物负载作为估计值,对具有这种生物负载的单元产品给予可能达到 10^{-2} SAL 的剂量可从表 B1 中读出。该剂量称作验证剂量,它代表能使具有标准抗力分布的微生物群减少到有菌的单元产品发生率为百分之一的剂量。然后用 100 个单元产品或其部分(SIP)的样本暴露于选定的验证剂量,每一单元产品单独进行无菌检验。若 100 个样本的试验出现的阳性数不超过 2 个,再回到表 B1 中查出在估测的生物负载水平下获得各种要求的 SAL 的灭菌剂量。

B3.4.1.2 方法 1 的程序

若使用剂量设定方法 1,应按以下 5 个步骤进行。

注 20: 举例见 B4 章。

B3.4.1.2.1 步骤 1:选择 SAL 和取得单元产品样本

记录使用的无菌保证水平(SAL)。在紧接产品灭菌阶段前从至少三个批次产品的每批中随机采集至少 10 个单元产品的样本。单元产品的样本量应充分地代表将被灭菌产品上的生物负载。

注 21: 样本可以是整个单元产品或单元产品的一部分(样品份额[SIP])。

B3.4.1.2.2 步骤 2:确定平均生物负载

使用例如 ISO 11737-1 中的方法确定:

a) 所有单元产品样本的平均生物负载(总平均生物负载);及

b) 三批产品中每批的平均生物负载(1批、2批、3批各自平均)。

将三批产品的批平均生物负载与总平均生物负载进行比较。确定是否有一个批次平均值比总平均生物负载大两倍或两倍以上。

B3.4.1.2.3 步骤3:建立验证剂量

建立验证剂量可用下述数据之一(如在步骤2中确定的):

- 若一批或更多批次的平均生物负载 \geq 总的平均生物负载 $\times 2$,则用最高批次值;或
- 若批次平均生物负载的每一个 $<$ 总的平均生物负载 $\times 2$,则用总平均生物负载。

用表B1,依据平均生物负载(总平均或最高批次生物负载)确定验证剂量。若平均生物负载在表中未给出,则用比实际的平均生物负载大些的、最接近的平均生物负载。

注22:为了检验在 10^{-2} SAL下样本平均生物负载对灭菌过程的抗力设计了表B1。样本可以是整个单元产品或单元产品的一部分(SIP)。若为检验产品的一部分,则该样品部分的生物负载(SIP生物负载)应用于确定验证剂量。

表 B1 已知标准抗力分布的不同微生物负载达到给定 SAL 所需辐照剂量
(表列值用于剂量设定方法 1 的步骤 3、4 及 5)

kGy

平均生物负载	无菌保证水平					平均生物负载	无菌保证水平				
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}		10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
0.063	1.0	2.6	4.8	7.4	10.4	3.42	4.1	6.7	9.6	12.7	16.1
0.075	1.1	2.7	5.0	7.6	10.6	3.77	4.2	6.8	9.7	12.9	16.2
0.088	1.2	2.8	5.1	7.8	10.8	4.17	4.3	6.9	9.9	13.0	16.4
0.10	1.3	3.0	5.3	8.0	11.0	4.60	4.4	7.0	10.0	13.1	16.5
0.12	1.4	3.1	5.5	8.2	11.3	5.06	4.5	7.1	10.1	13.3	16.6
0.14	1.5	3.3	5.7	8.4	11.5	5.57	4.6	7.3	10.2	13.4	16.8
0.17	1.6	3.5	5.9	8.6	11.7	6.13	4.7	7.4	10.4	13.6	16.9
0.19	1.7	3.6	6.0	8.8	11.9	6.74	4.8	7.5	10.5	13.7	17.1
0.22	1.8	3.7	6.2	9.0	12.1	7.40	4.9	7.6	10.6	13.8	17.2
0.26	1.9	3.9	6.4	9.2	12.3	8.12	5.0	7.7	10.7	14.0	17.4
0.29	2.0	4.0	6.5	9.4	12.5	8.91	5.1	7.9	10.9	14.1	17.5
0.34	2.1	4.1	6.7	9.6	12.7	9.76	5.2	8.0	11.0	14.2	17.6
0.39	2.2	4.3	6.8	9.8	12.9	10.69	5.3	8.1	11.1	14.4	17.8
0.44	2.3	4.4	7.0	9.9	13.1	11.70	5.4	8.2	11.2	14.5	17.9
0.50	2.4	4.5	7.1	10.1	13.3	12.80	5.5	8.3	11.4	14.6	18.1
0.57	2.5	4.7	7.3	10.3	13.5	13.99	5.6	8.4	11.5	14.7	18.2
0.65	2.6	4.8	7.5	10.4	13.6	15.28	5.7	8.5	11.6	14.9	18.3
0.73	2.7	4.9	7.6	10.6	13.8	16.69	5.8	8.6	11.7	15.0	18.5
0.83	2.8	5.1	7.8	10.8	14.0	18.21	5.9	8.8	11.8	15.1	18.6
0.93	2.9	5.2	8.0	10.9	14.2	19.87	6.0	8.9	12.0	15.3	18.7
1.05	3.0	5.3	8.1	11.1	14.3	21.66	6.1	9.0	12.1	15.4	18.8
1.17	3.1	5.4	8.2	11.2	14.5	23.61	6.2	9.1	12.2	15.5	19.0
1.32	3.2	5.6	8.3	11.4	14.7	25.72	6.3	9.2	12.3	15.6	19.1
1.47	3.3	5.7	8.5	11.5	14.8	28.00	6.4	9.3	12.4	15.8	19.3
1.64	3.4	5.8	8.6	11.7	15.0	30.48	6.5	9.4	12.6	15.9	19.4
1.83	3.5	6.0	8.8	11.9	15.1	33.16	6.6	9.5	12.7	16.0	19.5
2.04	3.6	6.1	8.9	12.0	15.3	36.06	6.7	9.7	12.8	16.1	19.6
2.27	3.7	6.2	9.0	12.2	15.5	39.20	6.8	9.8	12.9	16.2	19.8
2.51	3.8	6.3	9.2	12.3	15.6	42.60	6.9	9.9	13.0	16.4	19.9
2.79	3.9	6.4	9.3	12.4	15.8	46.28	7.0	10.0	13.2	16.5	20.0
3.09	4.0	6.6	9.4	12.6	15.9	50.25	7.1	10.1	13.3	16.6	20.2

表 B1(续)

kGy

平均 生物负载	无菌保证水平					平均 生物负载	无菌保证水平				
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶		10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
54.55	7.2	10.2	13.4	16.8	20.3	1 699	11.7	15.0	18.5	22.1	25.8
59.20	7.3	10.3	13.5	16.9	20.4	1 827	11.8	15.1	18.6	22.2	25.9
64.22	7.4	10.4	13.6	17.0	20.5	1 963	11.9	15.2	18.7	22.3	26.0
69.65	7.5	10.5	13.7	17.1	20.7	2 109	12.0	15.3	18.8	22.4	26.1
75.51	7.6	10.6	13.9	17.3	20.8	2 266	12.1	15.5	18.9	22.6	26.2
81.83	7.7	10.7	14.0	17.4	20.9	2 435	12.2	15.6	19.0	22.7	26.4
88.67	7.8	10.9	14.1	17.5	21.0	2 615	12.3	15.7	19.1	22.8	26.5
96.04	7.9	11.0	14.2	17.6	21.2	2 808	12.4	15.8	19.3	22.9	26.6
104.0	8.0	11.1	14.3	17.7	21.3	3 016	12.5	15.9	19.4	23.0	26.7
112.6	8.1	11.2	14.4	17.9	21.4	3 238	12.6	16.0	19.5	23.1	26.8
121.9	8.2	11.3	14.5	18.0	21.5	3 476	12.7	16.1	19.6	23.2	26.9
131.9	8.3	11.4	14.7	18.1	21.7	3 731	12.8	16.2	19.7	23.3	27.1
142.6	8.4	11.5	14.8	18.2	21.8	4 004	12.9	16.3	19.8	23.4	27.2
154.3	8.5	11.6	14.9	18.3	21.9	4 297	13.0	16.4	19.9	23.6	27.3
166.8	8.6	11.7	15.0	18.5	22.0	4 611	13.1	16.5	20.0	23.7	27.4
180.3	8.7	11.8	15.1	18.6	22.2	4 946	13.2	16.6	20.1	23.8	27.5
194.8	8.8	11.9	15.2	18.7	22.3	5 306	13.3	16.7	20.2	23.9	27.6
210.5	8.9	12.0	15.3	18.8	22.4	5 691	13.4	16.8	20.4	24.0	27.7
227.4	9.0	12.2	15.5	18.9	22.5	6 104	13.5	16.9	20.5	24.1	27.9
245.6	9.1	12.3	15.6	19.0	22.7	6 545	13.6	17.0	20.6	24.2	28.0
265.2	9.2	12.4	15.7	19.2	22.8	7 018	13.7	17.1	20.7	24.3	28.1
286.3	9.3	12.5	15.8	19.3	22.9	7 524	13.8	17.2	20.8	24.5	28.2
309.0	9.4	12.6	15.9	19.4	23.0	8 065	13.9	17.4	20.9	24.6	28.3
333.4	9.5	12.7	16.0	19.5	23.1	8 645	14.0	17.5	21.0	24.7	28.4
359.7	9.6	12.8	16.1	19.6	23.3	9 265	14.1	17.6	21.1	24.8	28.6
388.0	9.7	12.9	16.2	19.8	23.4	9 928	14.2	17.7	21.2	24.9	28.7
418.4	9.8	13.0	16.4	19.9	23.5	10 638	14.3	17.8	21.3	25.1	28.8
451.1	9.9	13.1	16.5	20.0	23.6	11 397	14.4	17.9	21.4	25.2	28.9
486.3	10.0	13.2	16.6	20.1	23.7	12 209	14.5	18.0	21.6	25.3	29.0
524.2	10.1	13.3	16.7	20.2	23.9	13 078	14.6	18.1	21.7	25.4	29.1
564.9	10.2	13.4	16.8	20.3	24.0	14 006	14.7	18.2	21.8	25.5	29.2
606.6	10.3	13.5	16.9	20.5	24.1	15 000	14.8	18.3	21.9	25.6	29.3
655.6	10.4	13.7	17.0	20.6	24.2	16 062	14.9	18.4	22.0	25.7	29.5
706.2	10.5	13.8	17.1	20.7	24.3	17 197	15.0	18.5	22.1	25.8	29.6
760.5	10.6	13.9	17.3	20.8	24.5	18 411	15.1	18.6	22.2	25.9	29.7
818.8	10.7	14.0	17.4	20.9	24.6	19 709	15.2	18.7	22.3	26.0	29.8
881.4	10.8	14.1	17.5	21.0	24.7	21 096	15.3	18.8	22.4	26.1	29.9
948.7	10.9	14.2	17.6	21.1	24.8	22 578	15.4	18.9	22.5	26.2	30.0
1 021	11.0	14.3	17.7	21.3	24.9	24 162	15.5	19.0	22.6	26.3	30.1
1 099	11.1	14.4	17.8	21.4	25.1	25 885	15.6	19.1	22.7	26.4	30.3
1 182	11.2	14.5	17.9	21.5	25.2	27 664	15.7	19.2	22.8	26.4	30.4
1 271	11.3	14.6	18.0	21.6	25.3	29 596	15.8	19.3	23.0	26.7	30.5
1 387	11.4	14.7	18.2	21.8	25.4	31 661	15.9	19.4	23.1	26.8	30.6
1 470	11.5	14.8	18.3	21.9	25.5	33 867	16.0	19.5	23.2	26.9	30.7
1 581	11.6	14.9	18.4	22.0	25.7	36 222	16.1	19.7	23.3	27.0	30.8

表 B1(完)

kGy

平均 生物负载	无菌保证水平					平均 生物负载	无菌保证水平				
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶		10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
39 739	16.2	19.8	23.4	27.1	31.0	215 710	18.8	22.5	26.2	29.9	33.8
41 426	16.3	19.9	23.5	27.2	31.1	230 220	18.9	22.6	26.3	30.1	33.9
44 296	16.4	20.0	23.6	27.3	31.2	245 650	19.0	22.7	26.4	30.2	34.0
47 360	16.5	20.1	23.7	27.4	31.3	262 110	19.1	22.8	26.5	30.3	34.1
50 632	16.6	20.2	23.8	27.6	31.4	279 660	19.2	22.9	26.6	30.4	34.2
54 126	16.7	20.3	23.9	27.7	31.5	298 370	19.3	23.0	26.7	30.5	34.3
57 855	16.8	20.4	24.0	27.8	31.6	318 310	19.4	23.1	26.8	30.6	34.5
61 836	16.9	20.5	24.1	27.9	31.7	339 560	19.5	23.2	26.9	30.7	34.6
66 086	17.0	20.6	24.2	28.0	31.8	362 200	19.6	23.3	27.0	30.8	34.7
70 622	17.1	20.7	24.3	28.1	31.9	386 320	19.7	23.4	27.1	30.9	34.8
75 463	17.2	20.8	24.5	28.2	32.0	412 030	19.8	23.5	27.2	31.0	34.9
80 629	17.3	20.9	24.6	28.3	32.1	439 420	19.9	23.6	27.3	31.1	35.0
86 142	17.4	21.0	24.7	28.4	32.3	468 660	20.0	23.7	27.4	31.2	35.1
92 025	17.5	21.1	24.8	28.5	32.4	499 690	20.1	23.8	27.5	31.3	35.2
98 302	17.6	21.2	24.9	28.6	32.5	532 810	20.2	23.9	27.6	31.5	35.3
105 000	17.7	21.3	25.0	28.8	32.6	568 080	20.3	24.0	27.7	31.6	35.4
112 140	17.8	21.4	25.1	28.9	32.7	605 660	20.4	24.1	27.8	31.7	35.5
119 760	17.9	21.5	25.2	29.0	32.8	645 680	20.5	24.2	28.0	31.8	35.7
127 890	18.0	21.6	25.3	29.1	32.9	688 310	20.6	24.3	28.1	31.9	35.8
136 560	18.1	21.7	25.4	29.2	33.0	733 710	20.7	24.4	28.2	32.0	35.9
145 810	18.2	21.8	25.5	29.3	33.1	782 060	20.8	24.5	28.3	32.1	36.0
155 670	18.3	21.9	25.6	29.4	33.3	833 540	20.9	24.6	28.4	32.2	36.1
166 190	18.4	22.0	25.7	29.5	33.4	888 370	21.0	24.7	28.5	32.3	36.2
177 410	18.5	22.1	25.8	29.6	33.5	946 746	21.1	24.8	28.6	32.4	36.3
189 360	18.6	22.2	25.9	29.7	33.6	1 008 900	21.2	24.9	28.7	32.5	36.4
202 110	18.7	22.3	26.1	29.8	33.7						

注：在表 B1 中出现的高生物负载水平并不暗示其就是正常。

B3.4.1.2.4 步骤 4:完成验证剂量实验

为完成该实验,从产品的单个批次中选出 100 个单元产品的样本。

步骤 4 的 100 个单元产品,可从步骤 2 中得出生物负载值的各批次的任一批中选择,或从能代表正常生产条件下制造的第四批产品中得到。在选择所用的批次时医疗保健产品支持微生物生长的能力应予以考虑。

用上述步骤 3 在表 B1 中得出的验证剂量辐照样本。

实际剂量可变化到验证剂量加 10%。若实施的剂量比计算的验证剂量的 90%要少,则实验可重做。

注 23: 未测定生物负载值使用验证剂量实验是无效的。

分别对辐照后的单元产品(各样品份额)进行无菌检验。将试样放在大豆酪蛋白肉汤中,30℃±2℃下培养 14 d(与 ISO 11737-2 相一致)。记录阳性样本数。

注 24: 若合适也可用其他培养基和培养条件(见 B3.2)。

若对上述 100 个样本进行检验,无菌试验阳性样本不超过 2 个,则统计学验证可以接收。

注 25: 允许两个阳性的原理是依据统计学的概率,当平均生物负载用于预选的剂量,以使 100 个样本中期望只有一个有菌,检测时出现 0、1 和 2 个阳性的概率之和是 0.92(表 B25)。

若无菌试验样本阳性超过 2 个,且这一点不能归因于生物负载测定不正确、无菌检验不正确或验证剂量的实施不正确(例如,实施剂量比计算的验证剂量的 90%要小),则该剂量设定方法无效,并且应使

用包括自然条件下污染微生物对辐照抗力测定的替代方法(如方法 2)。

B3.4.1.2.5 步骤 5:建立灭菌剂量

若验证程序通过(即统计学验证被接受),则从表 B1 上得到最接近生物负载的单元产品的灭菌剂量,该生物负载与单元产品的平均生物负载相等或更大,然后读出达到指定 SAL 所需剂量。

注 26:用于得到灭菌剂量的生物负载应是整个单元产品的平均生物负载($SIP=1.0$)。若以检验产品的一部分(步骤 2 中)来确定生物负载(SIP 生物负载),则 SIP 的生物负载应除以 SIP 以确定整个单元产品的平均生物负载。

B3.4.1.3 方法 1 的审核

应根据最近的剂量实验或被以前的剂量审核所指示(B3.5.3)的增加剂量的操作来建立灭菌剂量。为了确定一个剂量持续有效,审核应每三个月进行一次,与 B3.5 的要求一致。

B3.4.2 方法 2:用增量剂量实验中得到的部分阳性信息确定外推因子的剂量设定

注 27:在下列程序和例子中,当结果与一个批次的产品样本有关时用大写标记,而与所有三批的总数有关时用大写标记。

注 28:方法 2A 和 2B 对 A kGy, DS kGy 及灭菌剂量计算不同,因此应十分注意正确计算的使用。

注 29:方法 2B 要求使用整个单元产品($SIP=1.0$),而方法 2A 可用整个单元产品或单元产品的一部分($SIP\leq 1.0$)。

B3.4.2.1 原理

用方法 2,可得到关于产品上微生物对辐照抗力的信息。本方法使用暴露于一系列增量剂量的产品样本无菌试验的结果,估计在 100 个单元产品中期望一个有菌的剂量(即 10^{-2} SAL)。暴露于这一剂量后残存的微生物应有比原始生物负载更均匀的 D_{10} 值。从该增量剂量实验估测出一个 D_{10} 值,用这个估测值外推到低于 10^{-2} SAL 以确定灭菌剂量。

计算灭菌剂量的有效性通常取决于超过验证剂量进行外推的有效性。在对采用计算机模拟物品上微生物灭活的试验草案的深入研究中,建立起了对已测定微生物群的抗力分布外推的有效性。

下文叙及两个程序:

- a) 方法 2A 用于具有期望来自正常生产程序的生物负载的产品。
- b) 方法 2B 用于生物负载一贯很低的产品。

B3.4.2.2 方法 2A 的程序(“正常”产品)

剂量设定方法 2A,应有下列 4 个步骤。

注 30:举例见 B4 章。

B3.4.2.2.1 步骤 1:选择 SAL 和取得单元产品样本

记录使用的 SAL。在紧接产品灭菌阶段前从三个独立的生产批次的每一批随机选取至少 280 个单元产品的样本。 SIP 选择的条件应遵循 B3.1.1 的规定。

注 31:样本可以是整个单元产品或单元产品的一部分(SIP)。

B3.4.2.2.2 步骤 2:完成增量剂量实验

用 2 kGy 的标称增量剂量,在不少于 9 个剂量的系列中的每个剂量下,对三个批次中的每批辐照 20 个单元产品或其部分。这些剂量应单独实施并可按 ± 1.0 kGy 或标称剂量的 $\pm 10\%$ 随机变化,取较大值。如果实施的剂量比规定的小,则增量剂量实验可以重复。用剂量计监测实施到单元产品的每一剂量。

分别对辐照后的单元产品或其部分进行无菌试验。将试样放在大豆酪蛋白肉汤中, $30\text{C}\pm 2\text{C}$ 下培养 14 d(与 ISO 11737-2 相一致)。记录阳性和阴性样本数。

注 32:若合适也可用其他培养基和培养条件(见 B3.2)。

从该实验得到以下值。

B3.4.2.2.2.1 A kGy 和首次阳性分数(FFP)kGy

从三个批次每批增量剂量系列确定 20 个试样中至少一个是阴性的最低剂量。指定这些剂量为 ffp

kGy 并找出中位值。用中位 *ffp* kGy 剂量的无菌试样阳性数,查表 B2 记录其 *A* kGy 值。

注 33: *A* kGy 是前面剂量增量的比例部分,它从中位 *ffp* kGy 剂量中推导出了期望产生 19 个无菌试样阳性的剂量。

计算 *A* kGy 的公式为(方法 2A):

$$A \text{ kGy} = (2\text{kGy}) \frac{\{\log(\ln 20) - \log[\ln(20/n)]\}}{\{\log(\ln 20) - \log[\ln(20/19)]\}} \dots\dots\dots (B1)$$

式中: *n*——阴性试样数。

由(公式 B2)计算 *FFP* kGy:

$$FFP \text{ kGy} = \text{中位 } ffp \text{ 剂量} - A \text{ kGy} \dots\dots\dots (B2)$$

注 34: *FFP* kGy 是在 20 个辐照后的样本中只有一个无菌的估计剂量。

表 B2 在中位 *ffp* kGy 时不同无菌试样阳性数对应的 *A* kGy 值(方法 2A)

中位 <i>ffp</i> kGy 无菌试样阳性数	<i>A</i> kGy	中位 <i>ffp</i> kGy 无菌试样阳性数	<i>A</i> kGy
19	0.00	9	0.79
18	0.13	8	0.87
17	0.22	7	0.95
16	0.31	6	1.05
15	0.38	5	1.15
14	0.45	4	1.28
13	0.52	3	1.43
12	0.58	2	1.65
11	0.65	1	2.00
10	0.72	0	2.00

B3.4.2.2.2 *DkGy**

对三个批次中的每一批,用以下任一方法确定 *d**kGy。

a) 找出所有试样均阴性的两个连续剂量的最低剂量,在随后的增量剂量系列中任何测试中的阳性不得多于一;或

b) 找出 20 个试样出现一个阳性的最低剂量,紧随前后的是所有试样均阴性的增量剂量。

此外,在第三批增量剂量实验的每批中,高于 *d**kGy 增量剂量的无菌试验阳性数不得多于一。

规定 *D**kGy 如下:

a) 若最高批次 *d**kGy 比中位批次 *d**kGy 高出值小于 5kGy,则中位批次 *d**kGy 就成为 *D**kGy;

b) 若最高批次 *d**kGy 比中位批次 *d**kGy 高出 5kGy 或更高,则最高批次 *d**kGy 就成为 *D**kGy。

注 35: *D** 是要求达到 10⁻²SAL 的初始估计剂量。

B3.4.2.2.2.3 *CD批**

找出 *d**kGy 等于 *D**kGy 的批次并将其标示为 *CD**批。如果一个以上批次 *d**kGy 等于 *D**kGy,则这些批次之一被随机选作 *CD**批。

B3.4.2.2.3 步骤 3:完成验证剂量实验

用 *D**kGy 剂量辐照 *CD**批的 100 个单元产品或其部分。用剂量计监测实施剂量并将该剂量标为 *DD**kGy。实际剂量可为 *D**kGy+1.0kGy 或 +10%,取其中较大值。若实施的剂量比 *D**kGy 剂量的 90%要小,则该验证剂量实验可重作。

分别对辐照后的单元产品或其部分进行无菌试验。将试样放在大豆酪蛋白肉汤中,30 C ± 2 C 下培养 14 d(与 ISO 11737-2 相一致)。记录阳性和阴性样本数。

注 36: 若合适也可用其他培养基和培养条件(见 3.2)。

注 37: 为证实在 100 个单元产品或其部分中期望一个有菌的剂量估计值而做本实验(首次无阳性, FNP kGy)。

从本实验得到下列值:

a) DD^{**} kGy, 实际实施的剂量;

b) CD^{**} , 无菌试验阳性数;

c) 首次无阳性(FNP) kGy;

——若 CD^{**} 为 2 或小于 2, 则 FNP kGy 等于 DD^{**} kGy,

——若 CD^{**} 大于 2 而小于 10, 则 FNP kGy 等于 $DD^{**} + 2.0$ kGy,

——若 CD^{**} 大于 9 而小于 16, 则 FNP kGy 等于 $DD^{**} + 4.0$ kGy,

——若 CD^{**} 大于 15, 则 D^{**} kGy 应重新确定(步骤 2)。

B3.4.2.2.4 步骤 4: 建立灭菌剂量

依据 FNP kGy 和 FFP kGy 值的不同, 使用式(B3)或式(B4)。由 FFP kGy 和 FNP kGy 确定 DS kGy。

当 $(FNP - FFP)$ kGy 小于 10 kGy(方法 2A),

$$DS \text{ kGy} = 2 + 0.2(FNP - FFP) \text{ kGy} \quad \dots\dots\dots (B3)$$

注 38: 使用式(B3)时, 若 $(FNP - FFP)$ kGy 小于 0, 则设 $(FNP - FFP) = 0$ 。

当 $(FNP - FFP)$ kGy 为 10 kGy 或更大时(方法 2A)

$$DS \text{ kGy} = 0.4(FNP - FFP) \text{ kGy} \quad \dots\dots\dots (B4)$$

对方法 2A 使用式(B5)建立 D^{***} kGy

用于方法 2A 的 D^{***} kGy 公式

$$D^{***} \text{ kGy} = DD^{**} \text{ kGy} + [\log CD^{**}] (DS) \text{ kGy} \quad \dots\dots\dots (B5)$$

注 39: 若 CD^{**} 等于 0, 则设 $[\log CD^{**}] = 0$ 。

使用式(B6)对方法 2A 计算灭菌剂量。

灭菌剂量(方法 2A)

$$\text{灭菌剂量} = D^{***} \text{ kGy} + [-\log(SAL) - \log(SIP) - 2] (DS) \text{ kGy} \quad \dots\dots\dots (B6)$$

式中: D^{***} kGy——对试验样本提供 10^{-2} SAL 的估计剂量;

SAL ——对产品预先选定的无菌保证水平;

SIP ——用于确定 D^{***} kGy 和 DS kGy 的单元产品的部分(SIP);

DS kGy——要求杀灭 90% 的存活于 D^{***} kGy 下微生物的估计剂量。

注 40: 剂量计算数据应报告到小数点后一位。灭菌剂量可四舍五入到小数点后一位(用标准的四舍五入程序)。

注 41: 在式(B6)中, 若完整的单元产品未进行无菌试验, 术语 $\log(SIP)$ 能提供适当的纠正因数。

B3.4.2.3 方法 2A 的审核

灭菌剂量应根据最新剂量实验建立的灭菌剂量或由剂量审核指示增加的剂量进行。为了确定灭菌剂量持续有效, 应按 B3.5 完成剂量审核。

B3.4.2.4 方法 2B 的程序(生物负载一贯很低的产品)

为了有效使用方法 2B, 应满足三点要求:

R1: 利用整个单元产品($SIP = 1.0$)。

R2: 用任何增量剂量辐照后, 无菌试样的阳性数在任一生产批次中不得超过 14/20。

R3: FNP kGy 不超过 5.5 kGy。

对于剂量设定方法 2B 应遵循以下四个步骤。

注 42: 举例见 B4 章。

B3.4.2.4.1 步骤 1: 选择 SAL 及得到单元产品样本

记录所用的无菌保证水平(SAL)。在紧接产品的灭菌阶段前从三个独立的生产批次的每一批中随机采集至少 260 个单元产品的样本。

对于方法 2B, 整个单元产品($SIP = 1.0$)被用于确定生物负载和灭菌试验。若整个单元产品($SIP =$

1.0)不能放入单个试验容器中,则可使用多个试验容器并作为一个样本记录。

B3.4.2.4.2 步骤 2:完成增量剂量实验

用 1 kGy 的标称剂量增量,在不少于 8 个剂量的系列中的每一个剂量下,对三个批次中的每批辐照 20 个单元产品。这些剂量应分别实施,并可按 ±0.5 kGy 或标称剂量的 ±10% 随机变化,取较大值。作为例外 1.0 kGy 剂量仅可变化 ±0.2 kGy。如果实施的剂量比规定的小,则增量剂量实验可以重复。用剂量计监测实施到单元产品的每一剂量。

分别对辐照后的单元产品或其部分进行无菌试验。将试样放在大豆酪蛋白肉汤中,30 C ± 2 C 下培养 14 d(与 ISO 11737-2 相一致)。记录阳性和阴性样本数。

注 43: 若合适也可用其他培养基和培养条件(见 3.2)。

对于方法 2B,用任何剂量辐照后无菌试样的阳性数在任何生产批次都不得超过 14/20。若发现多于 14 个阳性,应使用其他的设定方法(如方法 2A)。由本实验得到下面各值。

B3.4.2.4.2.1 A kGy 和首次阳性分数(FFP)kGy

从三个批次每批的增量剂量系列确定 20 个试样中至少一个是阴性的最低剂量。指定这些剂量为 *ffp* kGy,并找出中位值。由无菌试验的阳性数从表 B3 查出其值确定 A kGy。

注 44: A kGy 是前面剂量增量的比例部分,它从中位剂量中被减掉而转变成期望发生 19 个无菌试样阳性的剂量。

计算 A kGy 的公式(方法 2B)为:

$$A \text{ kGy} = (1 \text{ kGy}) \frac{\{\log(\ln 20) - \log[\ln(20/n)]\}}{\{\log(\ln 20) - \log[\ln(20/19)]\}} \dots\dots\dots (B7)$$

式中: *n*——阴性试样数。

从等式(B8)计算 FFP kGy(方法 2B):

$$FFP \text{ kGy} = \text{中位 } ffp \text{ 剂量} - A \text{ kGy} \dots\dots\dots (B8)$$

注 45: FFP kGy 是 20 个辐照后的样本中只有一个无菌的估计剂量。

表 B3 在中位 *ffp* kGy 时不同无菌试样阳性数对应的 A kGy 值(方法 2B)

中位 <i>ffp</i> kGy 无菌试样阳性数	A kGy	中位 <i>ffp</i> kGy 无菌试样阳性数	A kGy
14	0.22	6	0.52
13	0.26	5	0.58
12	0.29	4	0.64
11	0.32	3	0.72
10	0.36	2	0.82
9	0.40	1	1.00
8	0.44	0	1.00
7	0.48		

B3.4.2.4.2.2 D* kGy

对三个批次中的每一批,用以下任一方法确定 *d** kGy。

a) 找出所有试样均阴性的两个连续剂量的最低剂量,在随后的增量剂量系列中任何测试中的阳性不得多于一;或

b) 找出 20 个试样出现一个阳性的最低剂量,紧随前后的是所有试样均阴性的增量剂量。

此外,在三批增量剂量实验的每批中,高于 *d** kGy 增量剂量的无菌试验阳性数不得多于一。

规定 *D** kGy 如下:

a) 若最高批次 *d** kGy 比中位批次 *d** kGy 高出值小于 5kGy,则中位批次 *d** kGy 就成为 *D** kGy;

b) 若最高批次 *d** kGy 比中位批次 *d** kGy 高出 5kGy 或更高,则最高批次 *d** kGy 就成为 *D** kGy。

注 46: *D** 是要求达到 10⁻²SAL 的初始估计剂量。

B3.4.2.4.2.3 CD^* 批

找出 d^* kGy 等于 D^* kGy 的批次并将其标示为 CD^* 批。如果一个以上批次 d^* kGy 等于 D^* kGy, 则这些批次之一被随机选作 CD^* 批。

B3.4.2.4.3 步骤3:完成验证剂量实验

用 D^* kGy 剂量辐照 CD^* 批的 100 个单元产品或其部分。用剂量计监测实施剂量并将该剂量标为 DD^* kGy。实际剂量可为 D^* kGy + 1.0 kGy 或 +10%, 取其中较大值。若实施的剂量比 D^* kGy 剂量的 90% 要小, 则该验证剂量实验可重作。

分别对辐照后的单元产品或其部分进行无菌试验。将试样放在大豆酪蛋白肉汤中, $30\text{C} \pm 2\text{C}$ 下培养 14 d (与 ISO 11737-2 相一致)。记录阳性和阴性样本数。

注 47: 若合适也可用其它培养基和培养条件(见 3.2)。

注 48: 为证实在 100 个单元产品或其部分中期望一个有菌的剂量估计值而做本实验(首次无阳性, FNP kGy)。

由本试验得到下列各值:

a) DD^* kGy, 实际实施的剂量;

b) CD^* , 无菌试样的阳性数;

c) 首次无阳性(FNP)kGy(对于方法 2B, FNP 不得超过 5.5 kGy。若 FNP 超过了 5.5 kGy, 应使用另外的剂量设定方法, 例如方法 2A):

——若 CD^* 为 2 或者小于 2, 则 FNP kGy 等于 DD^* kGy;

——若 CD^* 比 2 大 而比 10 小, 则 FNP kGy 等于 $DD^* + 2.0$ kGy;

——若 CD^* 大于 9 而小于 16, 则 FNP kGy 等于 $DD^* + 4.0$ kGy;

——若 CD^* 大于 15, 则 D^* kGy 应重新确定(步骤 2)。

B3.4.2.4.4 步骤4:建立灭菌剂量

使用等式(B9)由 FFP kGy 和 FNP kGy 确定 DS kGy(方法 2B)。

$$DS \text{ kGy} = 1.6 + 0.2(FNP - FFP) \text{ kGy} \dots\dots\dots (B9)$$

注 49: 使用等式(B9)时, 若 $(FNP - FFP)$ kGy 比 0 小, 则设 $(FNP - FFP) = 0$ 。

对方法 2B 使用等式(B10)建立 D^{***} kGy。

方法 2B 建立 D^{***} kGy 的公式(与等式 B5 相同):

$$D^{***} \text{ kGy} = DD^{***} \text{ kGy} + [\log(CD^*)](DS) \text{ kGy} \dots\dots\dots (B10)$$

注 50: 若 CD^* 等于 0, 则设 $[\log(CD^*)] = 0$ 。

方法 2B 使用等式(B11)计算的灭菌剂量。

$$\text{灭菌剂量} = D^{***} \text{ kGy} + [-\log(SAL) - 2](DS) \text{ kGy} \dots\dots\dots (B11)$$

式中: D^{***} kGy——对试验样本提供 10^{-2} SAL 的估计剂量;

SAL ——对产品预先选定的无菌保证水平;

DS kGy——要求灭活 90% 的存活于 10^{-2} 验证剂量(D^{***} kGy)下微生物的估计剂量。

注 51: 剂量计算数据应报告到小数点后一位。灭菌剂量可四舍五入到小数点后一位(使用标准的四舍五入程序)。

B3.4.2.5 方法 2B 的审核

灭菌剂量应根据最新剂量实验建立的灭菌剂量或由剂量审核指示增加的剂量进行。为了确定灭菌剂量持续有效, 应按 B3.5 完成剂量审核。

B3.5 灭菌剂量的审核

B3.5.1 目的和频率

一旦建立了灭菌剂量, 要求定期审核对灭菌剂量进行再证实。对规律生产的产品, 应每三个月完成一次审核以检查可能要求增加灭菌剂量的生物负载的变化。

审核应用建立 10^{-2} SAL 的剂量(验证剂量或 D^{***} kGy)辐照 100 个单元产品或其部分, 对每个辐照过的产品分别作无菌检验以确定灭菌试样的阳性数。根据审核的结果, 确定接受、增加或再建立灭菌剂

量。

B3.5.2 程序

应按下法进行审核：

a) 在生产的紧接灭菌阶段前从随机选出的批次采集 110 个单元产品的随机样本。

b) 利用原剂量设定实验中所使用的相同的 SIP 和生物负载检验的方法, 确定 10 个单元产品或单元产品部分的每一样本上的生物负载。

c) 再利用相同的 SIP, 用原来剂量设定实验中找出的验证剂量(方法 2, D^{***} kGy) 辐照留下的 100 个单元产品或其部分。

若验证剂量在以前的审核中已有增加, 则应使用增加的验证剂量。

实际剂量可以为验证剂量(对方法 2, D^{***} kGy) + 10%。若实施的剂量比计算的验证剂量的 90% 要小, 则实验可以重作。

d) 用原剂量设定实验中采用的培养基和培养条件完成无菌检验。

B3.5.3 解释和处理

环境及加工控制的检查连同生物负载的估计一起, 应与审核结果同时加以处理。

a) 若有两个或不到两个阳性, 则原先的灭菌剂量是可以接受的。不需处理。

b) 若有三个或四个阳性, 则原先的灭菌剂量可能是不可以接受的。因此, 灭菌剂量应立即增加(根据适合性参考 B3.5.4.1 或 B3.5.4.2)。

此后, 可能要在原先的验证剂量下再实验, 以确定灭菌剂量的增加是否必须持续:

1) 若重复实验中有两个或不到两个阳性, 且环境和加工控制的检查, 以及单元产品的生物负载显示没有超出规定的范围, 则可重新使用原先的灭菌剂量。

2) 若重复实验中有 3~4 个阳性, 按审核结果有 5~6 个阳性[B3.5.3c)]处理。

3) 若重复实验中有 5 个或更多的阳性, 按审核结果有 7 个或更多的阳性[B3.5.3d)]处理。

若灭菌剂量的增加持续, 则下一个季度的审核应考虑使用修订的验证剂量。若灭菌剂量的增加不持续, 则下一个季度的审核应考虑使用原先的验证剂量。

不允许重复灭菌剂量审核, 除非有文件证实, 因有不能接受的程序或剂量降低而放弃审核(例如, 实施的剂量小于验证剂量的 90%)。

c) 若有 5 个或 6 个阳性, 则原先的灭菌剂量是不适当的。因此, 灭菌剂量应立即增加,(根据适合性参考 B3.5.4.1 或 B3.5.4.2) 并且不允许重复实验。应当重新设定灭菌剂量。

下一季度的审核应利用修订的验证剂量来完成, 或当已再建立了灭菌剂量时, 用新的验证剂量。

不允许重复灭菌剂量审核, 除非有文件证实, 因有不能接受的程序或剂量降低而放弃审核(例如, 实施的剂量小于验证剂量的 90%)。

d) 若有 7 个或更多的阳性并且生物负载估计无明显增加, 则生物负载对辐照抗力很可能改变到使假设抗力分布的使用失效的程度。在此情况下, 灭菌剂量不可能增加并应重新建立。

不允许重复灭菌剂量审核, 除非有文件证明, 因有不能接受的程序或剂量降低而放弃审核(例如, 实施的剂量小于验证剂量的 90%)。

B3.5.4 剂量增加

B3.5.4.1 方法 1

验证剂量的修订和灭菌剂量的增加按以下方法执行:

a) 假若审核程序中出现

1) 3 或 4 个阳性, 或

2) 5 或 6 个阳性且生物负载有增加, 则将验证及灭菌剂量改变成为下列更大的值:

——利用审核得到平均生物负载, 用表 B1 确定新的验证和灭菌剂量。

——用 10 乘以最初建立灭菌剂量时的平均生物负载, 并利用该修订的生物负载从表 B1 得到验证

和灭菌剂量。

b) 若在审核时发生 5 或 6 个阳性以及生物负载测定表明未增加,则生物负载辐照抗力的改变使假设抗力分布的使用失效,因此,不能增加灭菌剂量。不允许按最初的灭菌剂量灭菌而应重新建立灭菌剂量。

B3.5.4.2 方法 2 的剂量增加

验证剂量的修订和灭菌剂量的增加按下法进行:

a) 若在审核时

1) 产生 3 或 4 个阳性,或

2) 产生 5 或 6 个阳性以及生物负载显示有增加,则使用下列等式计算修订的验证剂量和灭菌剂量的增加:

对方法 2A 和 2B 的验证剂量的修订

$$D^{**} \text{ kGy} = DD^{**} \text{ kGy} + [\log(CD^*)](DS) \text{ kGy} \dots\dots\dots (B12)$$

式中: CD^* ——以审核剂量辐照后的阳性样本数,并且用等式(B3)、(B4)或(B9)中合适的计算 DS kGy。

注 52: FNP kGy 依据审核 CD^* 确定,而 FFP kGy 是来自最初的剂量设定。

方法 2A 增加灭菌剂量的公式

$$\text{灭菌剂量} = D^{**} \text{ kGy} + [-\log(SAL) - \log(SIP) - 2](DS) \text{ kGy} \dots\dots\dots (B13)$$

方法 2B 增加灭菌剂量的公式

$$\text{灭菌剂量} = D^{**} \text{ kGy} + [-\log(SAL) - 2](DS) \text{ kGy} \dots\dots\dots (B14)$$

b) 若在审核时产生 5 个或 6 个阳性以及生物负载估计显示无增加,则生物负载辐照抗力改变使假设抗力分布的使用失效。因此,修订的验证剂量或增加的灭菌剂量不可能被计算出来。

B3.5.5 生物指示物和无菌试验

用于(灭菌)确认和加工监测的生物指示物(BI'S)或用于产品放行的无菌试验,在辐照灭菌实践中不建议使用。

已发现有很多微生物比典型的生物指示剂短小杆菌的芽胞对辐射有更强的抗力。这些微生物可能对辐射的天然抗力就强些,当在某些条件下辐照时(例如厌氧条件下有包裹物)可能抗力更强。

工业加工的经验表明,在很多情况下有天然生物负载的产品辐照抗力超过短小杆菌芽胞的抗力。因此,除非证明所提供产品的抗力比生物指示物的抗力小,否则,对加工有效的监测不推荐使用生物指示物。

要证实小于 10^{-2} 无菌保证水平(SAL)(即 10^{-3} 、 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6})使用产品的无菌检验是行不通的。因为要有大量的试验样本才能测定 SAL。例如为了保证 10^{-6} 的 SAL,需要对 100 万件物品暴露灭菌加工后作无菌检验,这是不实际的,因为典型的无菌试验的假阳性水平可达 1/1000 或 0.1%。因此使用产品无菌检验对加工监测或产品放行不予推荐。

B4 举例

B4.1 方法 1 举例

对方法 1 举出两个例子。第一个例子是对太大而不容易检验的单元产品,因此使用产品的一部分($SIP < 1$),并且最终使用要求 10^{-6} 的 SAL。

第二个例子是对可能使用整个单元($SIP = 1$)检验证实菌群抗力的单元产品,并且最终使用要求达到 10^{-3} SAL。第二个例子继续通过审核并增加灭菌剂量(表 B6)。

方法 1 审核

不论所用 SIP 为 1 或 < 1 ,方法 1 的审核程序是相同的。下述例子是表 B5 例子的延续,表中确定了最后使用产品时要求 10^{-3} SAL 的灭菌剂量。最初确认的步骤 2 中,见到了平均生物负载 382;在步骤 3,

建立了 9.7 kGy 的验证剂量；而在步骤 5 中，建立了 12.9 kGy 的灭菌剂量。表 B6 是建立灭菌剂量后第一个季度审核的例子。

表 B4 灭菌剂量的确定(方法 1, $SIP < 1$)

术 语	值	解 释
步骤 1		
SAL	10^{-6}	该例子为单元产品最终使用要求达到 10^{-6} SAL
SIP	0.05	当单元产品太大不易作无菌检验时,为了验证菌群抗力,选该单元的 1/20 检验
步骤 2		
SIP 生物负载	59	从三批检验的试样观察到 50、62 和 65 的 SIP 生物负载结果,求得平均生物负载为 59。没有单个的 SIP 生物负载的结果是 59 的 2 倍,因此,59 用于建立验证剂量
平均生物负载	1 180	被检验后单元产品的生物负载的计算如下: $50/0.05=1\ 000$ $62/0.05=1\ 240$ $65/0.05=1\ 300$ 因此,平均生物负载是 1 180。没有单个批次的生物负载结果是 1 180 的 2 倍,因此,若验证实验结果可接受,则平均生物负载 1 180 将用于建立灭菌剂量
步骤 3		
验证剂量	7.3 kGy	在表 B1 中找出一个 SIP 生物负载的验证剂量(当 59 的 SIP 生物负载未列于表中时,下一个更大的生物负载 59.2 被使用)
步骤 4		
无菌试验结果	6.8 kGy 两个阳性	实际剂量是在规定的剂量范围内(即小于 8.0 kGy),并且无菌试验结果可以接受(即 ≤ 2 个阳性),因此,验证被接受
步骤 5		
10^{-6} SAL 的灭菌剂量	25.2 kGy	对平均生物负载为 1 180,由表 B1 查得(表中未列出生物负载 1 180 时,下一个更大的生物负载 1 182 被使用), 10^{-6} SAL 的灭菌剂量是 25.2 kGy

表 B5 灭菌剂量的确定(方法 1, $SIP = 1$)

术 语	值	解 释
步骤 1		
SAL	10^{-3}	该例子为单元产品最终使用要求 10^{-3} SAL
SIP	1.00	完整的单元产品用于菌群抗力的验证
步骤 2		
SIP 生物负载	382	由三个批次的试验见到的 SIP 生物负载结果为 360、402 和 384,则 382 为平均生物负载。没有单个 SIP 生物负载的结果是 382 的 2 倍,因此,382 用于建立验证剂量
平均生物负载	382	用完整的 SIP($SIP = 1.00$),确定单元产品的平均生物负载不要作进一步计算。没有单个批次的生物负载结果是平均生物负载 382 的 2 倍,因此,382 用于建立灭菌剂量

表 B5(完)

术 语	值	解 释
步骤 3		
验证剂量	9.7 kGy	在表 B1 中找出 SIP 生物负载为 382 的验证剂量(当表中未列出生物负载 382 时,下一个更大的生物负载 388 被使用)
步骤 4		
无菌试验结果	10.1 kGy 一个阳性	实际剂量在规定的剂量范围内(即 <10.7 kGy)并且无菌试验结果可接受(即 ≤ 2 个阳性),因此,验证被接受
步骤 5		
10^{-3} SAL 的灭菌剂量	12.9 kGy	平均产品生物负载 382, 10^{-3} SAL 的灭菌剂量是 12.9 kGy,由表 B1 查出(当表中未列出生物负载 382 时,下一个更大的生物负载 388 被使用)

表 B6 验证剂量的修订和灭菌剂量的增加(方法 1)

术 语	值	解 释
一个季度的审核,辐照以 9.5 kGy 剂量后见到 4 个阳性;因此,验证剂量的修订和灭菌剂量的增加必须确定(注:审核剂量是在步骤 3 验证剂量+10%内)		
SAL	10^{-3}	本例子为产品最终使用时要求达到 10^{-3} SAL
平均生物负载	652	在季度审核时单元产品的平均生物负载为 652($SIP=1.0$)
初始平均生物负载	382	在初始验证时单元产品的平均生物负载为 382($SIP=1.0$)
修订的验证剂量	12.9 kGy	在季度审核时的平均生物负载比在确认时得到的数量大、但大不到 10 倍时,用于修订程序的生物负载比在确认时的平均值大 10 倍。所以根据生物负载 3820 修订的剂量,由表 B1 查到的是 12.9 kGy(表中未列出生物负载 3820 时,使用下一个更大的生物负载 4004)
增加的灭菌剂量	16.3 kGy	当审核时的平均生物负载小于在确认时得到的平均生物负载的 10 倍时,则用于增加剂量时的生物负载比在确认时得到的平均值增加 10 倍。根据生物负载 3820 增加的剂量,从表 B1 查到的是 16.3 kGy(当在表中未列出生物负载 3820 时,使用下一个更大的生物负载 4004)

B4.2 方法 2 举例

给方法 2A 举出两个例子,一是检验一个单元产品可使用整个单元($SIP=1$),二是检验一个单元产品必须使用产品的一部分($SIP<1$)。对方法 2B 举一个例子,检验整个单元产品被作为要求之一。在表 B22 中也提供方法 2 的审核和增加灭菌剂量的例子。

注 53: 在下述例子中,当涉及由单个批次的产品样本的结果用小写标记,而涉及三批的总和时用大写标记。

B4.2.1 方法 2A 举例($SIP=1$)

B4.2.1.1 步骤 1:选择 SAL 和得到单元产品样本

最终使用的单元产品要求达到 10^{-6} SAL。整个单元产品可用于无菌检验($SIP=1$),并从三个批次中每一批选出 280 份随机样本。

表 B7 评价各个增量剂量的样本数(方法 2A,步骤 1[$SIP=1$])

批次	增量剂量, kGy									步骤 3 的试样数	样本总数
	2	4	6	8	10	12	14	16	18		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280
3	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280

B4.2.1.2 步骤 2:完成增量剂量实验

表 B8 是提供增量剂量系列资料的例子,而表 B9 为各种计算。

表 B8 增量辐照剂量无菌试验系列资料举例
(20 套器材的阳性试样数)(方法 2A,步骤 2[SIP=1])

批次	靶剂量, kGy	2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	实施剂量, kGy	2.2	5.0	5.3	9.0	9.2	11.6	15.0	16.2	19.3
	阳性数	20	5	2	0	0	0	0	0	0
2	实施剂量, kGy	2.6	3.2	6.6	8.0	9.7	13.0	13.8	15.8	17.9
	阳性数	11	7	0	0	1	0	0	0	0
3	实施剂量, kGy	2.3	4.2	5.9	7.5	10.7	11.4	13.7	17.5	17.1
	阳性数	18	7	2	2	0	0	0	0	0

注:单独实施的剂量应小于靶剂量+1.0 kGy 或+10%,取其中较大的值。

表 B9 步骤 2 的计算(方法 2A, SIP=1)

术语	值	解释
批次 1 的 ffp 批次 2 的 ffp 批次 3 的 ffp	5.0 kGy 2.6 kGy 2.3 kGy	一个批次的 ffp 是指第一个使 20 个单元产品至少有 1 个无菌(即:试样是阴性)的增量剂量
A	0.65 kGy	找出在中位 ffp 剂量时无菌试样阳性数并用表 B2 确定 A kGy。例如,在中位 ffp (2.6 kGy)的阳性数是 11,因此, A 是 0.65 kGy
FFP	1.95 kGy	FFP kGy 为三个批次的 ffp 中位数减 A kGy。例如 $FFP=2.6$ kGy-0.65 kGy=1.95 kGy
批次 1 的 d^* 批次 2 的 d^* 批次 3 的 d^*	9.0 kGy 6.6 kGy 10.7 kGy	估计的 SAL 为 10^{-2} ,或 d^* kGy,对一个批次为 a)或 b)的最小剂量,这里 a)是出现连续两次 0/20 个阳性的首次最小增量剂量,继之阳性总数 <2 ;b)是出现 1/20 个阳性的首次增量剂量,紧随前后是 0/20 个阳性,后面跟着的阳性总数 <2
D^*	9.0 kGy	D^* kGy 是第三批 d^* 的中位数,任一批次有一个 d^* 超过中位 D^* 为 5.0 kGy 或更大时除外。若发现例外, D^* kGy 为批次 d^* 的最大值
CD^* 批	批次 1	CD^* 批是有 d^* 等于 D^* 的那个批次,若有多于一个 d^* 等于 D^* ,则随机选一个作为 CD^* 批

B4.2.1.3 步骤 3:完成验证剂量实验

表 B10 由步骤 3 实验所得的值。

表 B10 步骤 3 的各种计算(方法 2A, SIP=1)

术语	值	解释
D^*	9.0 kGy	来自步骤 2
DD^*	8.0 kGy	DD^* kGy 为步骤 3 中实施的实际剂量。若该剂量小于 D^* kGy+1.0 kGy 或 10%(取其较大值),则 DD^* 剂量可以接受
CD^*	2	CD^* 是在步骤 3,100 份样本中发现的无菌试验阳性数
FNP	8.0 kGy	若 CD^* 为 2 个或小于 2 个阳性,则 FNP 等于 DD^* kGy 若 CD^* 为 $>2, <10$ 个阳性,则 FNP 等于 $DD^*+2.0$ kGy 若 CD^* 为 $>9, <16$ 个阳性,则 FNP 等于 $DD^*+4.0$ kGy 若 CD^* 为 >15 个阳性,则 D^* 应重新确定

B4.2.1.4 步骤4:建立灭菌剂量

建立灭菌剂量的计算见表 B11。

表 B11 步骤4 的计算(方法 2A, $SIP=1$)

术语	值	解释
CD^{**}	2	来自步骤 3
DD^{**}	8.0 kGy	来自步骤 3
FNP	8.0 kGy	来自步骤 3
FFP	1.95 kGy	来自步骤 3
$FNP-FFP$	6.05 kGy	例如, $FNP-FFP=8.0 \text{ kGy}-1.95 \text{ kGy}=6.05 \text{ kGy}$ 注: 若 $FNP-FFP<0$, 则设 $(FNP-FFP)=0$
DS	3.21 kGy	当 $FNP-FFP<10$ 时, $DS=2 \text{ kGy}+0.2(FNP-FFP)\text{kGy}$ 当 $FNP-FFP$ 为 10 或更大时, $DS=0.4(FNP-FFP)\text{kGy}$ 例如, $DS \text{ kGy}=2 \text{ kGy}+0.2(6.05)\text{kGy}=3.21 \text{ kGy}$
验证剂量 (D^{***})	9.0 kGy	$D^{***} \text{ kGy}=DD^{**} \text{ kGy}+[\log(CD^{**})](DS)\text{kGy}$ 注: 若 CD^{**} 等于 0, 则设 $[\log(CD^{**})]=0$ 例如, $D^{***}=8.0 \text{ kGy}+[\log(2)]\times(3.21) \text{ kGy}=9.0 \text{ kGy}$
SAL	10^{-6}	由步骤 1 决定
SIP	1.0	由步骤 1 决定
10^{-6} SAL 的 灭菌剂量	21.8 kGy	灭菌剂量= $D^{***}\text{kGy}+[-\log(SAL)-\log(SIP)-2](DS)\text{kGy}$ 例如, 灭菌剂量= $9.0 \text{ kGy}+(6-0-2)\times(3.21)\text{kGy}$ $=9.0 \text{ kGy}+(4)\times(3.21)\text{kGy}$ $=21.84 \text{ kGy}=21.8 \text{ kGy}$

B4.2.2 方法 2A 的举例($SIP<1$)

B4.2.2.1 步骤 1:选择 SAL 和得到单元产品的样本

最终使用的产品要求达到 10^{-3} SAL。单元产品太大不易检验,因此,使用产品的一部分($SIP<1$),并从三个批次中每一批选出 300 个随机样本。

表 B12 为增量剂量实验中单元产品的分配。

表 B12 评价各种增量剂量的样本数(方法 2A, 步骤 1[$SIP<1$])

批次	增量剂量, kGy										步骤 3 的样本数	样本 总数
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300
3	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300

B4.2.2.2 步骤 2:完成增量剂量实验

表 B13 为由一增量剂量系列数据而来的实例,表 B14 为各种计算。

表 B13 增量辐照剂量无菌试验系列的举例
(20 套器材的阳性试验数)(方法 2A, 步骤 2[$SIP<1$])

批次	靶剂量, kGy	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	实施的剂量, kGy	0.0	1.8	3.7	6.3	7.8	10.9	12.8	14.2	15.2	18.0
	阳性数	20	17	1	0	0	0	0	0	0	0

表 B13(完)

批次	靶剂量, kGy	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
2	实施的剂量, kGy	0.0	1.5	3.9	5.7	8.5	9.9	11.3	14.5	17.3	18.4
	阳性数	20	20	3	0	0	0	0	0	0	0
3	实施的剂量, kGy	0.0	2.5	3.5	6.1	7.3	10.2	12.4	12.7	14.8	17.7
	阳性数	20	9	4	0	0	0	0	0	0	0

注

1. 当对未辐照的 SIP 样本(靶剂量=0 kGy)作无菌试验时,每批样本至少有 17 个阳性。
2. 单独实施的剂量应小于靶剂量+1.0 kGy 或 10%,取其中较大值。

表 B14 步骤 2 的计算(方法 2A, SIP<1)

术语	值	解释
批次 1 的 ffp 批次 2 的 ffp 批次 3 的 ffp	1.8 kGy 3.9 kGy 2.5 kGy	一个批次的 ffp 是在 20 个单元产品中至少 1 个为无菌的(即试验是阴性)首次增量剂量
A	0.79 kGy	找出中位 ffp 剂量的最小无菌试样阳性数并使用表 B2 确定 A kGy。例如,中位 ffp (2.5 kGy)阳性数为 9,因此, A 为 0.79 kGy
FFP	1.71 kGy	FFP kGy 为三批 ffp 的中位数减 A kGy 例如, $FFP=2.5 \text{ kGy}-0.79 \text{ kGy}=1.71 \text{ kGy}$
批次 1 的 d^* 批次 2 的 d^* 批次 3 的 d^*	6.3 kGy 5.7 kGy 6.1 kGy	每批次 10^{-2} SAL 的估计或 d^* kGy,是 a)或 b)的最小剂量,其中: a) 为发生两个连续 0/20 阳性的首次增量剂量最小值,随后的阳性总数<2; b) 为发生 1/20 阳性的首次增量剂量,紧接前后的是 0/20 个阳性,随后的阳性总数<2
D^*	6.1 kGy	D^* kGy 为三批 d^* 的中位数,当任一批次有一个 d^* 超过中位 d^* 5 kGy 或更多除外。若发现这种例外, D^* kGy 为批次 d^* 的最大值
CD^* 批	批次 3	CD^* 批为有 d^* 等于 D^* 的批次。若多于一个 d^* 等于 D^* ,则随机选择这些批次之一作为 CD^* 批

B4.2.2.3 步骤 3:完成验证剂量实验

表 B15 为步骤 3 的实验所得的值。

表 B15 步骤 3 的计算(方法 2A, SIP<1)

术语	值	解释
D^*	6.1 kGy	来自步骤 2
DD^*	5.5 kGy	DD^* kGy 为在步骤 3 中实施的实际剂量。若该剂量小于 D^* kGy +1.0 kGy 或 10%(取其较大值),则 DD^* 剂量可以接受
CD^*	2	CD^* 为在步骤 3 中见到的 100 份样本中无菌试样的阳性数
FNP	5.5 kGy	若 CD^* 为 2 个或小于 2 个阳性,则 FNP 等于 DD^* kGy 若 CD^* 阳性数>2, <10,则 FNP 等于 $DD^*+2.0 \text{ kGy}$ 若 CD^* 阳性数>9, <16,则 FNP 等于 $DD^*+4.0 \text{ kGy}$ 若 CD^* 阳性数>15,则 D^* 应重新确定

B4.2.2.4 步骤 4:建立灭菌剂量

所建立灭菌剂量的计算见表 B16。

表 B16 步骤 4 的计算(方法 2A, $SIP < 1$)

术语	值	解释
CD^{**}	2	来自步骤 3
DD^{**}	5.5 kGy	来自步骤 3
DS	2.76 kGy	当 $FNP - FFP < 10$ 时, $DS = 2 \text{ kGy} + 0.2(FNP - FFP) \text{ kGy}$ 当 $FNP - FFP$ 为 10 或更大时, $DS = 0.4(FNP - FFP) \text{ kGy}$ 例如, $DS \text{ kGy} = 2 \text{ kGy} + 0.2(3.79) \text{ kGy} = 2.76 \text{ kGy}$
FFP	1.71 kGy	来自步骤 3
FNP	5.5 kGy	来自步骤 3
$FNP - FFP$	3.79 kGy	例如, $FNP - FFP = 5.5 \text{ kGy} - 1.71 \text{ kGy} = 3.79 \text{ kGy}$ 注: 若 $FNP - FFP < 0$, 则设 $(FNP - FFP) = 0$
验证剂量 (D^{**})	6.3 kGy	$D^{**} \text{ kGy} = DD^{**} \text{ kGy} + [\log(CD^{**})](DS) \text{ kGy}$ 注: 若 CD^{**} 等于 0, 则设 $[\log(CD^{**})] = 0$ 例如, $D^{**} = 5.5 \text{ kGy} + [\log(2)] \times (2.76) \text{ kGy}$ $= 5.5 \text{ kGy} + (0.3010)(2.76) \text{ kGy}$ $= 6.33 \text{ kGy} = 6.3 \text{ kGy}$
SAL	10^{-3}	由步骤 1 决定
SIP	0.05	由步骤 1 决定
10^{-3} SAL 的 灭菌剂量	12.7 kGy	灭菌剂量 = $D^{**} \text{ kGy} + [-\log(SAL) - \log(SIP) - 2](DS) \text{ kGy}$ 例如, 灭菌剂量 = $6.3 \text{ kGy} + (3 + 1.301 - 2) \times (2.76) \text{ kGy}$ $= 6.3 \text{ kGy} + (2.301) \times (2.76) \text{ kGy}$ $= 12.65 \text{ kGy} = 12.7 \text{ kGy}$

B4.2.3 方法 2B 举例

B4.2.3.1 步骤 1: 选择 SAL 和得到单元产品的样本

产品最终要求使用的 SAL 为 10^{-6} 。使用整个单元产品。在步骤 1 时, 从三批中的每一批选出 260 个随机样本。

增量剂量实验中的单元产品分配表在表 B17 中给出。

表 B17 评价各种增量剂量的样本数(方法 2B, 步骤 1)

批次	增量剂量, kGy								步骤 3 的样本数	样本 总数
	1	2	3	4	5	6	7	8		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260
2	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260
3	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260

B4.2.3.2 步骤 2: 完成增量剂量实验

表 B18 提供增量剂量资料的样本, 而表 B19 为各种计算。

表 B18 增量剂量无菌试验系列的举例
(20 套器材的阳性试验数)(方法 2B, 步骤 2)

批次	靶剂量, kGy	1	2	3	4	5	6	7	8
1	实施的剂量, kGy	1.1	2.4	3.3	4.4	4.6	6.4	7.3	7.8
	阳性数	13	2	0	0	0	0	0	0
2	实施的剂量, kGy	1.1	1.5	2.6	3.8	5.2	5.9	7.2	8.3
	阳性数	8	7	1	0	0	0	0	0
3	实施的剂量, kGy	1.0	2.2	2.6	3.7	5.2	6.1	7.7	8.8
	阳性数	12	4	0	1	0	0	0	0

注

1. 剂量单独实施并在靶剂量 ± 0.5 kGy 或 $\pm 10\%$ 以内, 取其中较大值, 第一个增量剂量需要求 1 kGy ± 0.2 kGy。
2. 没有一个增量剂量的无菌试验出现样本超过 $14/20$ 。

表 B19 步骤 2 的计算(方法 2)

术 语	值	解 释
批次 1 的 ffp 批次 2 的 ffp 批次 3 的 ffp	1.1 kGy 1.1 kGy 1.0 kGy	一个批次的 ffp 是在 20 个单元产品中至少 1 个为无菌的(即试验是阴性)首次增量剂量
A	0.44 kGy	找出中位 ffp 剂量的最小无菌试样阳性数并使用表 B3 确定 A kGy。例如, 中位 ffp (1.1 kGy) 阳性数为 8, 因此, A 为 0.44 kGy
FFP	0.66 kGy	FFP kGy 为三批 ffp 的中位数减 A kGy 例如, $FFP = 1.10$ kGy $- 0.44$ kGy = 0.66 kGy
批次 1 的 d^* 批次 2 的 d^* 批次 3 的 d^*	3.3 kGy 3.8 kGy 3.7 kGy	每批次 $10^{-2}SAL$ 的估计, 或 d^* kGy, 是 a) 或 b) 的最小剂量, 其中, a) 为发生两个连续 $0/20$ 阳性的首次增量剂量最小值, 随后的阳性总数 < 2 ; b) 为发生 $1/20$ 阳性的首次增量剂量, 紧接前后的是 $0/20$ 个阳性, 随后的阳性总数 < 2
D^*	3.7 kGy	D^* kGy 为三批 d^* 的中位数
CD^* 批	批次 3	CD^* 批为有 d^* 等于 D^* 的批次。若多于一个 d^* 等于 D^* , 则随机选择这些批次之一作为 CD^* 批

B4.2.3.3 步骤 3: 完成验证剂量实验

表 B20 所示为步骤 3 得来的值。

表 B20 步骤 3 的计算(方法 2B)

术 语	值	解 释
D^*	3.7 kGy	来自步骤 2
DD^*	3.4 kGy	DD^* kGy 为在步骤 3 中实施的剂量。若该剂量小于 D^* kGy $+ 1.0$ kGy 或 10% (取其较大值), 则 DD^* 剂量可以接受
CD^*	3	CD^* 为在试验步骤 3 中见到的 100 份样本中无菌试样的阳性数

表 B20(完)

术 语	值	解 释
FNP	5.4 kGy	若 CD^* 为 2 个或小于 2 个阳性,则 FNP 等于 DD^* kGy 若 CD^* 阳性数 $>2, <10$,则 FNP 等于 $DD^* + 2.0$ kGy 若 CD^* 阳性数 $>9, <16$,则 FNP 等于 $DD^* + 4.0$ kGy 若 CD^* 阳性数 >15 ,则 D^* 应重新确定 注: FNP 不能超过 5.5 kGy

B4.2.3.4 步骤 4: 建立灭菌剂量

建立灭菌剂量的计算见表 B21。

表 B21 步骤 4 的计算(方法 2B)

术 语	值	解 释
CD^*	3	来自步骤 3
DD^*	3.4 kGy	来自步骤 3
FNP	5.4 kGy	来自步骤 3
FFP	0.66 kGy	来自步骤 3
$FNP - FFP$	4.74 kGy	例如, $FNP - FFP = 5.4 \text{ kGy} - 0.66 \text{ kGy} = 4.74 \text{ kGy}$ 注: 若 $FNP - FFP < 0$, 则设 $(FNP - FFP) = 0$
DS	2.55 kGy	当 B3.4.2.4 中 R2 和 R3 满足时, $DS = 1.6 \text{ kGy} + 0.2(FNP - FFP) \text{ kGy}$; 当 B3.4.2.4 中 R2 和 R3 不满足时, DS 所用方法在 B3.4.2.2 中 例如, $DS \text{ kGy} = 1.6 \text{ kGy} + 0.2(4.74) \text{ kGy} = 2.55 \text{ kGy}$
验证剂量 (D^{**})	4.6 kGy	$D^{**} \text{ kGy} = DD^* \text{ kGy} + [\log(CD^*)](DS) \text{ kGy}$ 注: 若 CD^* 等于 0, 则设 $[\log(CD^*)] = 0$ 例如, $D^{**} = 3.4 \text{ kGy} + [\log(3)] \times (2.55) \text{ kGy}$ $= 3.4 \text{ kGy} + (0.4771)(2.55) \text{ kGy}$ $= 4.62 \text{ kGy} = 4.6 \text{ kGy}$
SAL	10^{-6}	由步骤 1 决定
SIP	1.0	步骤 1 要求
10^{-6} SAL 的 灭菌剂量	14.8 kGy	灭菌剂量 $= D^{**} \text{ kGy} + [-\log(SAL) - 2](DS) \text{ kGy}$ 例如, 灭菌剂量 $= 4.6 \text{ kGy} + (6 - 2) \times (2.55) \text{ kGy}$ $= 4.6 \text{ kGy} + (4) \times (2.55) \text{ kGy}$ $= 14.8 \text{ kGy}$

方法 2 的审核

对方法 2A($SIP=1$)、2A($SIP<1$)以及 2B 的审核程序一直到修订验证剂量和增加灭菌剂量被确定的步骤都相同(见 B3.5.4.1 和 B3.5.4.2)。表 B22 提供的例子是对一个单元产品,用方法 2A,最初建立要求 17.8 kGy 的灭菌剂量。完整的产品($SIP=1$)在初始验证时被使用,在步骤 1 中选择 10^{-6} SAL,在步骤 2 见到 1.95 kGy 的 FFP;步骤 3 建立了 6.1 kGy 的验证剂量。

表 B22 验证剂量的修订和灭菌剂量的增加(方法 2)

术 语	值	解 释
暴露于 6.5 kGy 剂量后进行审核并见到 6 个阳性。用方法 2A 建立初始剂量。验证剂量的修订和灭菌剂量的增加根据 B3.4.2.2 的等式计算		
SAL	10^{-6}	该例子为最终使用要求 10^{-6} SAL
SIP	1.0	整个产品被检验,因此, $SIP=1.0$
FNP	8.5 kGy	若审核得到 3 至 6 个阳性,则 FNP 等于审核剂量+2.0 kGy
FFP	1.95 kGy	FFP kGy 为三批 <i>ffp</i> 的中位数减 A kGy(在初始剂量设定实验时确定)
$FNP-FFP$	6.55 kGy	$FNP-FFP=8.5 \text{ kGy}-1.95 \text{ kGy}=6.55 \text{ kGy}$
DS	3.31 kGy	当 $FNP-FFP < 10$ 时, $DS=2 \text{ kGy}+0.2(FNP-FFP)\text{kGy}$ 当 $FNP-FFP$ 为 10 或更大, $DS=0.4(FNP-FFP)\text{kGy}$ 例如, $DS=2.0 \text{ kGy}+0.2(6.55)\text{kGy}=3.31 \text{ kGy}$
修订后的 验证剂量 (D^{**})	9.1 kGy	$D^{**} = \text{审核剂量} + [\log(\text{审核阳性})](DS)\text{kGy}$ 例如, $D^{**} = 6.5 \text{ kGy} + [\log(6)](3.31) \text{ kGy}$ $= 6.5 \text{ kGy} + (0.778)(3.31) \text{ kGy}$ $= 9.08 \text{ kGy} = 9.1 \text{ kGy}$
对 10^{-6} SAL 增加的灭 菌剂量	22.3 kGy	利用方法 2A,增加的灭菌剂量的计算如下: 灭菌剂量 = $D^{**} + [-\log(SAL) - 2](DS)\text{kGy}$ 例如,灭菌剂量 = $9.1 \text{ kGy} + (6-2)(3.31)\text{kGy}$ $= 9.1 \text{ kGy} + 13.24 \text{ kGy}$ $= 22.34 \text{ kGy} = 22.3 \text{ kGy}$

B5 例证

表 B23 SIP 计算的例子

SIP 计算的基础	产 品 举 例
表面积	移植物(不可吸收的)
质量	药粉 敷料 移植物(可吸收的)
长度	管道(直径一致)
容积	水杯
液流管道	IV 导(液)管

表 B24 方法 1 中使用的微生物参考抗力分布

D_{10} kGy	1.0	1.5	2.0	2.5	2.8	3.1	3.4	3.7	4.0	4.2
出现频率	0.654 78	0.224 93	0.063 02	0.031 79	0.012 13	0.007 86	0.003 50	0.001 11	0.000 72	0.000 07

表 B25 在 10^{-2} SAL 下检测 100 份样本出现阳性的概率

阳性数	0	1	2	3	4	5	6	7	8
概率	0.366	0.370	0.185	0.061	0.015	0.003	0.000 5	0.000 06	0.000 007

附录 C

(提示的附录)

剂量计、剂量测量及相关设备

C1 剂量学

本附录提供了用于测量辐照容器吸收剂量的剂量测量系统的选择和使用的资料。讨论了可作为在医疗保健产品商业辐射灭菌中质量保证方法的基础的各型剂量测量系统。吸收剂量范围是从 1.0 kGy 到 100 kGy (0.1 Mrad 到 10 Mrad)。给定的剂量系统的标准操作和方法包含在其他的标准中 (例如, ASTM 1989, 1991a, 1992, 1993a, 1993b, 1993c, 1993d, 1993e)。

C1.1 剂量计分类

按照剂量计有关的特性和应用范围可分为不同级别。作为标准的有三种类型——基准、参考和传递剂量计。常规剂量计用于日常测试。

基准剂量计是最高质量的剂量计,通常由国家标准实验室建立和保存。两种最常使用的基准剂量计是电离室(ICRU 1969, 1970)和量热计(ICRU 1982, 1984; Laughlin 和 Genna, 1966)。参考和传递标准剂量计用于刻度辐照源和常规剂量计。最广泛用于 γ 和 X 射线的参考标准剂量计是硫酸亚铁(Fricke)和重铬酸盐水溶液,而量热计应用于电子束。

列于表 C1 的是参考标准剂量计的例子,其中多数亦可作为传递标准剂量计。适用的电子能量范围列于表 C2 中。

常规剂量计在常规医疗产品辐照加工中用于监测和质量保证。表 C3 中列出了常规剂量计的例子。表 C4 中列出了适用的电子能量范围。

在辐照的医疗保健产品中的吸收剂量,通常给定是在水中的吸收剂量,因为多数非金属医疗保健产品在辐照吸收特性方面几乎与水相同。关于确定其他材料吸收剂量的详细讨论在 ASTM(1988d)、Attix(1986)和 McLaughlin 等(1989a)中可以找到。

表 C1 参考标准剂量计的例子

剂量计	读数系统	大致的吸收剂量范围 Gy	参考资料
量热计	温度计	$10 \sim 10^5$	Laughlin 和 Genne(1966), Miller 和 Kovacs(1990)
丙氨酸	电子自旋共振光谱仪	$1 \sim 10^5$	Regulla 等(1982, 1985)
硫酸铈-亚铈溶液	紫外分光光度计或电位计	$10^3 \sim 10^5$	Matthews(1982), Bjerfbakke(1970a)
氯苯乙醇溶液	比色滴定或高频震荡仪	$10^2 \sim 10^5$	Razem 等(1985), Kovacs 等(1985)
硫酸亚铁溶液 (Fricke)	紫外分光光度计	$10 \sim 4 \times 10^2$	Ellis(1977), Sehested(1970)
重铬酸盐溶液	紫外分光光度计	$10^3 \sim 5 \times 10^4$	Sharpe 等(1985)

注: 所给参考剂量计的多数样本也可作传递标准剂量计。

表 C2 参考标准剂量计适用的电子能量范围

剂量计	能量范围, MeV			
	0.1~0.3	0.3~1.0	1.0~5.0	5.0~15.0
量热计	×	×	×	×
丙氨酸	?	?	×	×
硫酸铈-亚铈溶液	NA	NA	?	×
氯苯乙醇溶液	NA	NA	?	×
硫酸亚铁溶液(Fricke)	NA	NA	?	×
重铬酸盐溶液	NA	NA	?	×

符号：
 NA= 现行系统不适合于本范围。
 ? = 现行系统在本范围内使用可能要修改。
 ×= 现行系统适合于本范围。

表 C3 常规剂量计举例

剂量计	读数系统	大致的吸收剂量范围 Gy	参考资料
着色的聚甲基丙烯酸甲酯	可见光分光光度计	$10^3 \sim 5 \times 10^4$	Barrett(1982), Whittaker 等(1985), Glover 等(1985)
不着色的聚甲基丙烯酸甲酯	紫外分光光度计	$10^3 \sim 10^5$	Barrett(1982), Chadwick(1977)
三醋酸纤维素	紫外分光光度计	$10^4 \sim 4 \times 10^5$	Tamura 等(1981), Tanaka 等(1984)
硫酸铈-亚铈溶液	电位计或紫外分光光度计	$10^3 \sim 10^5$	Matthews(1982), Bjergbakke(1970a)
辐射显色薄膜, 溶液, 光波导体	可见光分光光度计或光密度计	$1 \sim 10^5$	Miller 等(1981), Lui 等(1985), McLaughlin 等(1989), Farahan 等(1990)
亚铁-铜溶液	紫外分光光度计	$10^3 \sim 3 \times 10^4$	McLaughlin(1981), Bjergbakke(1970b)

表 C4 常规剂量计适用的电子能量范围

剂量计	能量范围, MeV			
	0.1~0.3	0.3~1.0	1.0~5.0	5.0~15.0
着色的聚甲基丙烯酸甲酯	NA	NA	?	×
不着色的聚甲基丙烯酸甲酯	NA	NA	?	×
三醋酸纤维素薄膜	×	×	×	×
硫酸铈-亚铈溶液	NA	NA	?	×
辐射显色薄膜	×	×	×	×
辐射显色溶液	NA	NA	×	×
亚铁-铜溶液	NA	NA	?	×

符号：
 NA= 现行系统不适合于本范围。
 ? = 现行系统用于本范围内使用可能要修改。
 ×= 现行系统适合于本范围。

C1.2 剂量测量系统的选择

对选择合适的剂量测量系统的一些考虑如下：

- a) 注意吸收剂量范围内剂量计的适合性和用于指定产品；
- b) 足够的稳定性和该系统的重复性；
- c) 系统易于刻度；
- d) 系统的刻度可溯源到国家标准并与其一致；
- e) 控制或纠正系统对系统性误差反应的能力，如与温度和湿度有关的反应；
- f) 使用简易；
- g) 剂量计反应发生、读数和换算所要求的时间与工作量是否在生产可接受的范围内；
- h) 系统耐用性（如在常规加工环境中处理和使用时对损坏的抗性）；
- i) 剂量测量系统响应数据变化是否符合所关心的吸收剂量范围内所建立的标准曲线。用适当的回归分析方法处理该曲线，可包括直线、多项式和指数函数回归；
- j) 剂量计响应和剂量计读数设备对刻度和使用前、中和后环境条件（如温度、湿度和光）的依赖性；
- k) 剂量计响应在刻度和使用过程中对吸收剂量率和/或吸收剂量的分次实施的依赖性；
- l) 辐照前后剂量计响应的稳定性；
- m) 在—批内或各批之间剂量计响应的变化；
- n) 在刻度场和产品辐照场之间不同辐射能谱的效果。

现行剂量测量系统的优缺点如表 C5 所示。

表 C5 剂量测量系统的优缺点

剂量测量系统	优点	缺点
量热计	精确度高 直接测量吸收剂量	依赖吸收剂量在吸收容器中的空间分布 灵敏度限制 暴露时间必须有有效的绝热系统
硫酸亚铁溶液 (Fricke)	精确度高 已测定出辐照化学产额及摩尔吸收系数 剂量率依赖性小 温度依赖性小且已知 辐照前后有长期稳定性	对水和试剂纯度敏感 吸收剂量范围限值远低于灭菌剂量 对溶解氧的依赖性 要求超清洁易碎的玻璃容器 批次之间有变化，必须对每一批进行刻度
硫酸铈溶液	精确度高 剂量率依赖性小 对溶解氧无依赖性 借选择初始铈离子浓度对灭菌剂量以上的剂量范围进行调节 温度依赖性小且已知 辐照前后有长期的稳定性	对水和试剂纯度敏感 有低能谱依赖性 在分光光度计读数前必须稀释溶液 操作者有技术要求 稀释溶液对光敏感 要求超清洁易碎的玻璃容器
硫酸铈-亚铈溶液	精确度高 剂量率依赖性小 对溶解氧无依赖性 借选择初始铈离子浓度可对高于灭菌剂量以上的剂量范围进行调节 温度依赖性小且已知 辐照前后有长期的稳定性 可在分光光度计或电位计上读出 电位计测量在读数前不要求稀释 对有机杂质的敏感性比硫酸铈为小	对水和试剂的纯度敏感 有低能谱依赖性 要求超清洁易碎的玻璃容器

表 C5(完)

剂量测量系统	优点	缺点
氯苯乙醇溶液	精确度高 对剂量率依赖性小 对温度和湿度无依赖 辐照前后长期稳定 借选择氯苯浓度对灭菌剂量以上或以下的剂量范围进行调节	要求认真组合溶剂和浓度 要求易碎的玻璃容器 有些类型要求有特殊的分析仪器
重铬酸盐溶液	精确度高 无可测出对剂量率的依赖性 借选择各种重铬酸盐浓度的组合对灭菌剂量以上或以下的剂量范围进行调节 温度依赖性小且已知 辐照前后长期稳定	对水和试剂的纯度敏感 溶液对暴露于光敏感 要求超清洁易碎的玻璃容器
辐射显色溶液	精确度高 剂量率依赖性小 温度依赖性已知 辐照前后长期稳定 对杂质相对不敏感	要求认真组合溶液和浓度 吸收剂量范围低于灭菌剂量 对紫外线敏感(要求琥珀玻璃或不透光的容器)
丙氨酸	精确度高, 包括的剂量范围宽 无可测出的对剂量率的依赖性 温度依赖性小且已知 湿度依赖性小 辐照前后长时间稳定	还无大批量供应 要求昂贵的读数设备 批次间有变化, 必须对每一批进行刻度
聚甲基丙烯酸甲酯 (着色或不着色)	饱和态稍微高于灭菌剂量 有商品供应 对温度依赖性小(在 $<40^{\circ}\text{C}$ 时)	有些吸收值辐照后不稳定 厚度必须仔细测量 批次间有变化, 每一批必须刻度 有轻微剂量率依赖性 在贮存和辐照时受湿度和温度影响
辐射显色薄膜	饱和态远高于灭菌剂量 剂量范围广 对氧的依赖性小或无 提供高分辨力剂量分布图 除非常低的剂量率外(或长时间暴露), 在灭菌剂量范围无剂量率依赖性 多数类型对温度依赖性小(在 $<40^{\circ}\text{C}$ 时) 已商品化	对紫外线敏感(要求包装) 这些类型的厚度必须仔细测量 若在相对湿度低($<35\%$)或相对湿度高($<65\%$)时使用, 有些类型会出现误差 某些类型辐照时受温度影响 批次间有变化, 每一批都必须刻度 在剂量 $>35\text{ kGy}$ 时有剂量率依赖性
三醋酸纤维素薄膜	仅有轻微的剂量率依赖性 已商品化 提供高分辨力剂量分布图	辐照后吸收值不稳定 某些批的厚度必须仔细测量 若在相对湿度低($<20\%$)或相对湿度高($<90\%$)时使用, 可出现误差仅限于灭菌剂量范围及以上

C1.3 剂量测量系统的检定

应履行正规检定程序以保证剂量计和有关测量及试验设备得以校刻并保持在规定的精确度内, 以确信单个的测量任务充分有效。

剂量测量系统应在一定时间间隔检定,以保证吸收剂量测量的精确度保持在要求的限度内。整个系统的刻度应包括用已知剂量水平辐照剂量计,继之用辐照设备测量装置读出来。系统的刻度应有文字记载并可溯源到国家标准。可溯源性也应用于下列每一类测试设备。这就保证了测量精确度保持在规定的限度之内。见 ASTM 1991b 和 McLaughlin 等 1989a 的附加指南。

C1.3.1 剂量计

每一批剂量计应以已知吸收剂量辐照,用剂量计的有代表性的样本来刻度。可在标准或参考实验室中辐照剂量计。替代的方法为在用户设备中将标准或参考实验室配给的参考标准剂量计与待刻剂量计一起照射,或者使用刻度可溯源到标准实验室的辐照场。

剂量计的刻度程序通常要求产生一吸收剂量与对应的剂量计响应值的校准曲线。实践中,该曲线可归纳成一个与剂量响应有关的等式,由此可推知适当的表列值。

有文件证明的剂量测量刻度程序将规定刻度过程的细节和刻度质量要求。假使剂量计的响应特性在广泛不同的环境条件下辐照时不同,如剂量率、湿度或温度的不同,则应进行适当的修正或者剂量计应在接近使用的条件下进行刻度。

C1.3.2 吸收率测量的设备

分光光度计或光密度计可用于测量规定波长下剂量计的吸收率。这些设备的检定应在规定的周期内用可溯源到国家标准的标准进行,与剂量测量系统的其他部分相互独立进行,检定周期要与文件规定一样。

C1.3.3 测量厚度的设备

测量厚度的设备应在规定的精确度内校准并保持。这些设备的检定应使用可溯源到国家标准的标准并在规定周期内与剂量测量系统的其他部分的检定相互独立完成。检定周期应与文件一致。

C1.3.4 其他测量设备

前面未谈到的用于剂量计分析的测量设备(如铯-亚铊、丙氨酸和其他剂量计),以及环境测量装置应在确定的周期内进行检定。这些设备的检定应使用可溯源到国家标准的标准并在规定周期内进行,与剂量系统的其他部分独立完成,检定周期应与文件一致。

C1.4 吸收剂量测定的不确定度

剂量测量系统应具有在规定的限度内测量吸收剂量的能力。误差的明显来源可能体现在总的测量不确定度中,包括剂量计特性、刻度、吸收率测量和厚度的测量。剂量计的使用应考虑相关的不确定度。

C1.4.1 剂量计的特性

下述剂量计的特性可影响吸收剂量确定的不确定度。

C1.4.1.1 对温度的敏感性

一种给定的剂量计的响应可随在辐照前、中和后,或在辐照和分析期间的温度改变。因此,了解和显示所使用的剂量计的温度依赖特性和应用适当的修正因子是十分重要的。

C1.4.1.2 对湿度的敏感性

了解所使用的剂量计的湿度变化效应并在辐照前、中和后使剂量计不受有害的潮湿条件的影响是很重要的。若剂量计被密封包装以控制含水量,应证实包装的完整性。

C1.4.1.3 剂量率依赖性

若所用剂量计的响应受剂量率或间歇式辐照的明显影响,则用户应使用合适的校准因子。

C1.4.1.4 不稳定性

有些剂量计在辐照之后显示有不稳定性:例如,辐照后的吸收值将随时间改变。用此特性引起的测量不确定度可依靠特定的测量程序使其减少到最小,该程序对辐照后剂量计的吸收值的测量规定适当的时间限制。

C1.4.1.5 几何学

在电子束情况下,厚度、尺寸和剂量计的定位,在检定精度和剂量赋值以及产品剂量分布中可引入

不确定度。应用以下建议。

a) 在感兴趣的区域,电子的射程应大于剂量计的厚度。

b) 在整个测试面积上,剂量计的响应应均匀。

c) 至于用电子束进行剂量计刻度时,薄的剂量计应定位于接近垂直于总电子束的方向,以使剂量计的整个面积上剂量均匀。此外,应注意保证在比较剂量计响应时控制电子散射的环境。一般说来,这些测量应将剂量计放置在吸收器中标称能量的剂量达到最大值的深度位置。这个方法既减少几何学敏感性又减弱光谱的低能部分,从而缩小了错误响应造成的差距。应仔细操作以保证在测量中积聚的任何电荷在处理前得以除去。在剂量计中电弧可产生响应。

C1.4.1.6 能谱

有些剂量计对超过了用于灭菌的典型能量的电子、X射线和 γ 射线的响应,特别是由原子构成远不同于水的剂量计,可显示出对能量的依赖性;即,此响应与有关的水响应或与相关的其他剂量计的响应随能量的变化而变化。

对电子而言,该影响主要由于剂量计电子团相撞的制动力与水的制动力之间的差异。多数剂量系统的制动力对水的制动力的比,在电子能量 0.1 MeV 到 10 MeV 范围是在 5% 以内的常数。因此,在灭菌中剂量计响应能量的依赖性对电子通常不成问题。

C1.4.1.7 重复性

在对任一单个的剂量值的单独响应中,剂量计通常显示为随机变化性。该变化性的影响可因对每一测得的剂量值使用几个剂量计而减少,并且可使用单独剂量响应的均数确定剂量值。重复性是对可变性的测量并可通过计算样本的标准偏差(s_{n-1})和对每一剂量值的相对标准偏差(C.V)而建立如下:

样本标准偏差

$$s_{n-1} = \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \dots\dots\dots (C1)$$

相对标准偏差

$$C.V(\%) = \frac{s_{n-1}}{\bar{x}} \times 100 \dots\dots\dots (C2)$$

式中: x_i ——单个的剂量计响应;

\bar{x} ——一组剂量计响应的平均数;

$i=1, \dots, n$;

n ——在一个组中剂量计的数量。

注 54: 通常,常规剂量计的 C.V 值 $\leq 2\%$ 。

C1.4.2 剂量计检定的不确定度

由完成剂量计检定的标准实验室发布的检定证书应包括一个对总的不确定度的说明书。

C1.4.3 吸收测量的不确定度

与剂量计吸收测量相关测量的不确定度应予以考虑。包括:

a) 波长的精确度;

b) 吸收测量的精确度;

c) 由于划痕和剂量计表面的不规则造成的光散射。

C1.4.4 剂量计厚度测量的不确定度

与剂量计厚度相关的测量的不确定度应予以考虑。它们可归因于:

a) 测量装置的精确度;

b) 设备或剂量计的校准(余弦误差);

c) 作用于塑料剂量计上的力;

d) 厚度标准的精确度;

e) 剂量计的表面不规则性。

C1.4.5 总的剂量计不确定度

对特定的剂量系统的不确定度所有来源应在指定的可信水平下综合起来以给出总不确定度的说明。

C1.5 剂量计的应用

C1.5.1 辐照装置剂量分布

用于辐照装置剂量分布测试的材料应有该辐照装置欲要使用堆积密度限度内的堆积密度,并且应按设计的体积限度装满辐照容器。

剂量计应遍布每一个选择的辐照容器。剂量计的数量和定位将决定剂量分布研究的空间分辨能力。若几个剂量计在单个位点使用,它们彼此的影响应予考虑。

剂量计经辐照后回收和读数,并分析结果。应确定最小和最大剂量区域、最大/最小剂量比和加工速率并写成文件。应监测辐照装置的偶发事故(如机械故障),它可影响剂量分布或其测量并因此使剂量分布测试失效。

对 γ 和X射线装置,为了确定剂量实施的再现性,剂量测定应在几个辐照容器中完成。进行剂量分布测试的容器在辐照时其周围应有足够数量的辐照容器,这些容器中装有密度及尺寸与待辐照产品相同的材料以模拟满载系统。

对电子束和X射线装置,若束流的线性或扫描范围随不同产品而变化,则对不同条件的基准剂量分布也应予以确定。对束流或束流密度,或传输机速度进行均衡控制的系统,当系统开启和关闭时束下产品中的剂量分布应予以评价。

深度-剂量的测量应把电子束的穿透力和电子束能的读数相联。穿透力的测量应在真空窗的规定距离的电子束中心线上完成。这些测量用置于材料层如聚苯乙烯、铝或石墨层中的剂量计来实现。对于能量可变和(或)束流可变机器,完整的剂量分布测量应覆盖全部操作条件。

剂量测量也用于安装鉴定中,以证实在系统启动和关闭过程中的剂量和电子或X射线束的穿透力。对进行均衡性控制的装置,剂量计也用于证实当束流、传输机速度或束流密度改变时,预期的剂量是增加或减少。

C1.5.2 产品剂量分布图

为了验证在产品装载内的最大和最小剂量区以及确定过程的再现而进行剂量发布研究。然后使用本信息选择常规加工的监测位置。

剂量计遍布选择的产品装载。剂量计的数量和定位将确定剂量分布研究的空间分辨能力。在产品装载内规定一三维坐标对于保持剂量计位置的一致性是有用的。

在剂量分布研究中,剂量计的位置应以具有前述特征的产品堆积密度的现行确认的剂量分布资料作为指导。剂量计集中在产品装载内可能的最小和最大剂量的区域,个别剂量计用于吸收剂量的中间区域。若期望最小或最大剂量位置是在产品包装箱的分界线内,则将剂量计置于有代表性的产品箱内是必要的。已装载的辐照容器内的高密度或空隙的区域可要求在感兴趣的区域内有详细的剂量分布图。

对电子束,电子有质量和电荷,因此,在材料中比光子(如 γ 射线或X射线)易失去能量。这就导致了电子束的剂量坡度比同位素源产生的 γ 射线的更陡。在单元产品内任一点的剂量对产品密度成分和几何形态是敏感的。因此,置于一系列辐照的相似位置的剂量计可能产生出一个吸收剂量测量范围。因此,对产品箱内指定位置吸收剂量有意义的评价应包括与适合的可信区间一起的均数和标准误差的阐述。

表现在每一产品上进行的剂量分布测定,测量的数量和空间分辨能力应足够以允许可靠地确定极限剂量的位置(即,高和低剂量带)。任何时候,在

- a) 辐照装置;
- b) 扫描宽度或束能,或;

c) 影响吸收剂量的单元产品的属性有明显改变时,产品的剂量分布应重测。

当产品方位可相对束流的方位改变时,剂量测量应保证密集物品的组合不至于危及程序的有效性。因为电子束相对定向,单元产品内表面的剂量取决于表面与束流的相对的定位。为了恰当地确定内部剂量,应注意保证将剂量计紧贴到被监测表面。

C1.5.3 常规剂量测量

实施以文件证明的加工程序时,常规剂量测量程序要提供文件证明,对实施给产品的剂量符合说明书和放行标准。

C1.5.3.1 监测位置

剂量测量的监测位置由产品的现行剂量分布数据确定。这些位置应成为现行工艺规范的一部分,以帮助保证常规剂量计的适当位置。剂量计应放在最小剂量区内,若要求,也可放在最大剂量区内。

C1.5.3.1.1 可供选择的监测位置

常规加工可在与最小剂量区有已知关系的区内方便的位点进行监测。以相似的方式,最大剂量可用在剂量分布研究中确定的剂量不均匀度(最大/最小)从最小剂量计算出来。

C1.5.3.1.2 等效位置

可以从显示相同读数的最小或最大剂量区的各位置中选择适当的监测位置。等效的确定应以文件说明。

C1.5.3.2 监测的频率

对 γ 辐照,在辐照装置内的所有时间应至少有一个剂量计。

对电子束和X射线辐照,在用相同参数运行的每道工序的起始、中间和结束均应放置剂量计。

注55:由于产品的不一致性或加工条件的变化,吸收剂量范围的自身特性可要求比上面所示的更多的剂量计。

C1.5.3.3 靶剂量概念

设置辐照程序参数或循环时间以使靶剂量比要求实施的最小剂量更大些是合适的。这就保证考虑了剂量测量系统的不确定度和辐照容器之间的变化之后测量的最小剂量将等于或超过最小要求剂量。

C1.5.4 试样的辐照

C1.5.4.1 剂量测量系统的选择

若剂量范围和精确度可接受,用于常规生产的剂量测量系统就可用于监测试验样本的辐照。

C1.5.4.2 剂量不均匀度的控制

剂量设定实验方法常常要求实施剂量不均匀度低到 $1.05\sim 1$ (最大/最小)。为了达到这一容许量,常常需要限制样本的大小和使用特殊的加工方法。

注56:剂量设定方法2B(见附录B,B3.4.2.3)要求实施剂量不均匀度低到 $1.05\sim 1$ 。

样品包装的大小应为实际中尽可能小。确切的大小限度将取决于样本的堆积密度和辐照设备的指定能力。在同一剂量水平加工的一大组样品可以分成辐照的小组。报告总的最小和最大剂量作为整个组的剂量限值。

需要限制样本大小和使用特别的加工方法以获得适合于剂量设定实验方法的不均匀度(最大/最小)。加工的特别方法可用于增进剂量的均匀性。

对 γ 和X射线装置,它包括在低剂量率带和使用旋转方案完成辐照(如两面,四面,转盘旋转)。

对电子束装置,它包括除对正常纸板结构箱之外的产品样本辐照(例如,单层产品的两面辐照)。

C1.5.4.3 剂量计放置

应放剂量计以测量试验样本吸收的最小和最大剂量。所要求的剂量计的数量和位置受样本的结构和采用的辐照方案支配。

C2 设备控制

C2.1 辐照装置控制

辐照装置控制、监测和记录应获得所知影响实施剂量的所有操作特点。

C2.1.1 γ 辐照装置

在一个装置中,源的形状和与产品的距离是固定的。这样,在任一给定时间操作者仅能变更根据辐照装置内材料组成和密度计算出的辐照时间(以达到规定剂量)。因此,应连续地控制辐照时间和恰当地监测,以及用与特别产品批次记载相联系的足够信息作记录。应保存完成这些程序的记录。

控制、监测和记录的方式将随辐照装置类型的改变而改变,但应得到所知影响实施剂量的各种操作特征。加工中源的正确操作位置并且传输器内的(产品)单元运行正常应有明确的显示。使源自动地移到贮藏位置的主要设备应安装好。它包括检查动力的丧失,传输器失灵,失去压力,源架出毛病,高温或总计时器失灵。

C2.1.2 电子束和 X 射线辐照装置

应对设备参数进行监测并在短时间内与说明书作比较以检验程序的偏差。因为,产品中吸收剂量的分布取决于有效的束能、每一产品(电子束)或传输器(X 射线)特定单位面积上的入射电子数和传输器的速度,这些关键参数的值应仔细监测和控制以确保规定灭菌剂量可靠而一致的实施。

总之,一个可靠系统圆满地监测和控制上述关键参数,并同它们有明确的相关性,可用于常规程序控制,如果适用可介绍替代的监测系统。

由于现有加速器类型的变化和可能产生新的设计,所以要用本标准规定出特别方法去控制一切可能情况的参数既不可行,也不适用。

附 录 D

(提示的附录)

文 献 目 录

- [1] GB/T 16886.1—1997(idt ISO 10993-1:1992)医疗器械生物学评价 第1部分:试验选择指南
- [2] 国际原子能机构 TEC DOC-539,1990 一次性使用医疗产品工业辐射灭菌导则,钴-60 γ 辐照
- [3] Dunn, TS., Williams, EE. and Williams, JL. Investigation of stabilizing additives. I. A model system for studying radical scavenging activity in solution. J. Poly Sci. New York: John Wiley, 1982. In Polymer Chemistry Edition, Vol. 20, 1982
- [4] 美国 ANSI/AAMI ST32:1991, γ 辐射灭菌导则第2版
- [5] 美国 AAMI TIR8,医用器材 γ 辐射灭菌的微生物学方法
- [6] 美国 AAMI 1984,医用器材 γ 辐射灭菌过程控制导则
- [7] Block, S. Disinfection, Sterilization and Preservation, 3rd ed., 1983.
- [8] Christensen, EA. and Christensen, H. Radiation resistance of microorganisms from air in clean premises. Acta pathological et microbiologica scandinavica section B 89, 1981; pp. 293-301.
- [9] Czerniawski, E. and Stolarczyk, L. Attempt to establish the ionizing radiation dose to be used in the sterilization of one-use medical equipment units. Acta microbiologica polonica Series B6,1974; pp. 177-83.
- [10] Davis, KW., Strawderman, WE., Masefield, J. and Whitby, JL. DS gamma radiation dose setting and auditing strategies for sterilizing medical devices. In: Gaughran, E. R. L.; Morrissey, R. J. (eds.). Sterilization of medical products, Vol. 2. Montreal; Multiscience Publications Ltd., 1981; pp. 34-102.
- [11] Davis, KW., Strawderman, WE., and Whitby, JL. The rationale and computer evaluation of a gamma sterilization dose determination method for medical devices using a substerilization incremental dose sterility test protocol. J. Appl. Bact. 1984; 57; pp. 31-50.

- [12] Tallentire, A. Aspects of microbiological control of radiation sterilization. *J. Rad. Ster* 1973; 1; pp. 85-103.
- [13] Tallentire, A., Dwyer, J. and Ley, F.J. Microbiological control of sterilized products. Evaluation of model relating frequency of contaminated items with increasing radiation treatment. *J. Appl. Bact.* 1971; 34; pp. 521-34.
- [14] Tallentire, A. and Khan, A.A. The sub-process dose in defining the degree of sterility assurance. In: Gaughran, E. R. L.; Goudie, A. J. (eds.). *Sterilization by ionizing radiation*, Vol. 2. Montreal: Multiscience Publications Ltd., 1978; pp. 65-80.
- [15] Whitby, J. L. and Gelda, A. K. Use of incremental doses of cobalt 60 radiation as a means to determine radiation sterilization dose. *J. Parent Drug Assoc.* 1979; 33; pp. 144-55.
- [16] 美国标准 ASTM E1261; 1988 食品辐射加工剂量测量系统的选择及应用指南.
- [17] 美国标准 ASTM E1026; 1992 使用硫酸亚铁溶液参考标准剂量测量系统的实践.
- [18] 美国标准 ASTM E1205; 1993a 使用硫酸铈-亚铈剂量测量系统的实践.
- [19] 美国标准 ASTM E1275; 1993b 使用辐射显色薄膜剂量测量系统的实践.
- [20] 美国标准 ASTM E1276; 1993c 使用聚甲基丙烯酸甲酯剂量测量系统的实践.
- [21] 美国标准 ASTM E1310; 1989 使用辐射显色光-波导剂量测量系统的实践.
- [22] 美国标准 ASTM E1538; 1993d 使用氯苯乙醇剂量测量系统的实践.
- [23] 美国标准 ASTM E1540; 1993e 使用辐射显色液体剂量测量系统的实践.
- [24] 美国标准 ASTM E1401; 1991a 使用重铬酸钾剂量测量系统的实践.
- [25] 美国标准 ASTM E1400; 1991b 高剂量 γ 辐射剂量标定实验室的特性和功能的实践.
- [26] Attix, F.H. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. New York: John Wiley, 1986.
- [27] Barrett, J.H. Dosimetry with dyed and undyed acrylic plastic. *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*. 1982; 33; pp. 1177-87.
- [28] Bjergbakke, E. The ceric sulphate dosimeter. In: Holm, N. W.; Berry, R. J. (eds.). *Manual on Radiation Dosimetry*. New York: Marcel Dekker, 1970a, pp. 323-26.
- [29] Bjergbakke, E. The ferrous-cupric dosimeter. In: Holm, N. W.; Berry, R. J. (eds.). *Manual on Radiation Dosimetry*. New York: Marcel Dekker, 1970b, pp. 319-21.
- [30] Chadwick, K.H. Solid state dosimetry at high doses. In: Casnati, E., (ed.) *Ionizing radiation metrology*. Bologna: Editrice Compositori, 1977; pp. 195-211.
- [31] Ellis, S.C. The dissemination of absorbed dose standards by chemical dosimetry, mechanism, and use of the Fricke dosimeter. In: Casnati, E., (ed.) *Ionizing radiation metrology*. Bologna: Editrice Compositori, 1977; pp. 163-80.
- [32] Farahani, M., Liang, J.H. and McLaughlin, W.L. Radiochromic solution for reference dosimetry. *Appl. Radiat. Isotopes*. 1990; 41; pp. 5-11.
- [33] Glover, K.M., King, M. and Watts, M.F. Calibration and inter-comparison of red 4034 Perspex dosimeters. In: *High-Dose Dosimetry: Proceedings of the International Atomic Energy Agency Symposium at Vienna, 1984*. Vienna: International Atomic Energy Agency, 1985; IAEA Publ. STI/PUB/671, pp. 373-95.
- [34] ICRU 第 14 号报告, 辐射剂量学: 光子最大能量在 0.6~50 MeV 的 X 射线和 γ 射线
- [35] ICRU 第 17 号报告, 辐射剂量学: 电压在 5~150 kV 下产生的 X 射线
- [36] ICRU 第 34 号报告, 脉冲辐射剂量学
- [37] ICRU 第 35 号报告, 辐射剂量学: 能量在 1~50 MeV 之间的电子束

- [38] Kovacs, A., Stenger, V. and Foldiak, G. *et al.* Evaluation of irradiated ethanolmonochlorobenzene dosimeters by conductivity method. In: High-Dose Dosimetry: Proceedings of the International Atomic Energy Agency Symposium at Vienna, 1984. Vienna: International Atomic Energy Agency, 1985; IAEA Publ. STI/PUB/671, pp. 135-42.
- [39] Laughlin, J.S. and Genna, S. Calorimetry. In: Attrib, F. H.; Roesch, W. C., (eds.). Radiation Dosimetry, Vol. 2; 2^d ed. New York: Academic Press, 1966; pp. 389-442.
- [40] Liu, Z.J., Radak, B.B. and McLaughlin, W.L. Food irradiation dosimetry by opti-chromic technique. Radiat. Phys. Chem. 1985; 25; pp. 125-34.
- [41] Matthews, R.W. Aqueous chemical dosimetry. Int. J. Appl. Radiat. Isotopes. 1982, 33; pp. 1159-70.
- [42] McLaughlin, W.L., Jarrett, R.D. and Olejnik, T.A. Dosimetry. In Josephson, E. S.; Peterson, M. S., (eds.). Preservation of food by ionizing radiation, Vol. 1 Boca Raton: CRC Press. 1981; pp. 189-245.
- [43] McLaughlin, W.L., Boyd, A.W., Chadwick, K.H., McDonald, J.C. and Miller, A. Dosimetry for Radiation Processing. London: Taylor and Francis, 1989a.
- [44] McLaughlin, W.L., Khan, H.M., Warasawas, W. Al-Sheikhly, M. and Radak, B.B. Optical waveguide dosimetry for gamma radiation in the dose range $10^1 \sim 10^4$ Gy. Radiat. Phys. Chem. 1989b; 33; pp. 39-46.
- [45] Miller, A. and McLaughlin, W.L. Evaluation of radiochromic dye films and other plastic dose meters under radiation processing conditions. In: High-dose measurements in industrial radiation processing, Technical Report Series 205. Vienna: International Atomic Energy Agency, 1981; pp. 119-38.
- [46] Miller, A. and Kovacs, A. Application of calorimeters for routine and reference dosimetry at 4~10 MeV industrial electron accelerators. Radiat. Phys. Chem. 1990; 35; pp. 774-78.
- [47] Razem, D., Andelic, L. and Dvornik, I. The consistency of ethanol-chlorobenzene dosimetry. In: High-Dose Dosimetry: Proceedings of the International Atomic Energy Agency Symposium at Vienna, 1984. Vienna: International Atomic Energy Agency, 1985; IAEA Publ. STI/PUB/671, pp. 143-56.
- [48] Regulla, D.F. and Deffner, U. Dosimetry by ESR spectroscopy of alanine. Int. J. Appl. Radiat. Isotopes. 1982; 33; pp. 1101-14.
- [49] Regulla, D.F. and Deffner, U. Progress in alanine/ESR transfer dosimetry. In: High-Dose Dosimetry: Proceedings of the International Atomic Energy Agency Symposium at Vienna, 1984. Vienna: International Atomic Energy Agency, 1985; IAEA Publ. STI/PUB/671, pp. 221-35.
- [50] Sehested, K. The Fricke dosimeter. In: Holm, N. W.; Berry, R. J. (eds.). Manual on Radiation Dosimetry. New York: Marcel Dekker, 1970, pp. 313-17.
- [51] Sharpe, P.H.G., Barrett, J.H. and Berkley, A.M. Acid aqueous dichromate solution as reference dosimeters in the 1-40 kGy range. Int. J. Appl. Radiat. Isotopes. 1985; 36; pp. 647-52.
- [52] Tamura, N., Tanaka, R., Mitomo, S., Matsuda, K. and Nagai, S. Properties of cellulose triacetate dose meter. Radiat. Phys. Chem. 1981; 18; pp. 947-56.
- [53] Tanaka, R., Mitomo, S. and Tamura, N. Effects of temperature, relative humidity and dose rate on the sensitivity of cellulose triacetate dosimeters to electrons and gamma rays. Int. J. Appl. Isotopes. 1984; 35; pp. 875-81.
- [54] Whittaker, B., Watts, M.F. and Mellor, S. *et al.* Some parameters affecting the radiation response

and post-irradiation stability of red 4034 Persex dosimeters. In: *High-Dose Dosimetry: Proceedings of the International Atomic Energy Agency Symposium at Vienna, 1984*. Vienna: International Atomic Energy Agency, 1985; IAEA Publ. STI/PUB/671, pp. 293-305.

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医 疗 保 健 产 品 灭 菌
确 认 和 常 规 控 制 要 求
辐 射 灭 菌

GB 18280—2000

*

中 国 标 准 出 版 社 出 版
北 京 复 兴 门 外 三 里 河 北 街 16 号

邮 政 编 码 :100045

电 话 :68523946 68517548

中 国 标 准 出 版 社 秦 皇 岛 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行 各 地 新 华 书 店 经 售

*

开 本 880×1230 1/16 印 张 3½ 字 数 100 千 字

2001 年 8 月 第 一 版 2001 年 8 月 第 一 次 印 刷

印 数 1—1 500

*

书 号 :155066 · 1-17744 定 价 25.00 元

网 址 www.bzcb.com

*

科 目 577—585

版 权 专 有 侵 权 必 究

举 报 电 话 : (010)68533533



GB 18280-2000