

---

医疗保健产品的灭菌-辐照-  
第二部分：建立灭菌剂量

内容	
前言.....	v
介绍.....	vi
1 范围.....	1
2 相关标准.....	1
3 缩写、术语和定义.....	.
1	
3.1 缩写语.....	1
3.2 术语.....	3
4 剂量设定、剂量证实和剂量审核中产品族的保持和定义.....	
4	
4.1 总则.....	4
4.2 产品族的定义.....	4
4.3 在确认剂量和灭菌剂量审核中对产品族中代表产品的设计.....	5
4.4 产品族的保持.....	6
4.5 建立灭菌剂量和剂量审核失败对产品族的影响.....	7
5 建立和确认灭菌剂量中产品的选择和检测.....	7
5.1 产品性质.....	7
5.2 取样比例(SIP).....	
8	
5.3 取样方式.....	8
5.4 微生物学检测.....	9
5.5 辐照.....	9
6 剂量设定方法.....	9
7 方法1：使用生物负载信息建立剂量.....	
10	
7.1 原理.....	10
7.2 多产品批、平均生物负载不小于1.0的方法1的程序.....	
11	
7.3 单一产品批、平均生物负载不小于1.0方法1的程序.....	
16	
7.4 单一或多个产品批、平均生物负载在0.1-0.9方法1的程序.....	
18	
8 方法2:使用递增剂量下的阳性分量信息确定外推因子建立剂量.....	18
8.1 原理.....	18
8.2 方法2A的程序.....	19
8.3 方法2B的程序.....	22
9 VDmax 方法- 25 kGy 或15 kGy作为灭菌剂量的证实.....	

---

25	
9.1 原理.....	25
9.2 多个生产批VDmax25方法的程序.....	26
9.3 单一生产批VDmax25方法的程序.....	29
9.4 多个生产批VDmax15方法的程序.....	30
9.5 单一生产批VDmax15方法的程序.....	33
10 灭菌剂量审核.....	34
10.1 目的和频度.....	34
10.2 使用方法1和2建立灭菌剂量的审核程序.....	35
10.3 使用VDmax建立灭菌剂量的审核程序.....	37
11 范例.....	41
11.1 方法1的范例.....	41
11.2 方法2的范例.....	44
11.3 VDmax方法的范例.....	53
11.4 使用方法1建立剂量的灭菌剂量审核且,审核的结果造成增加剂量的范... 55	
11.5 使用方法2A建立剂量的灭菌剂量审核且,审核的结果造成增加剂量的范例56	
11.6 使用VDmax25方法建立剂量的灭菌剂量审核的范例.....	58
参考文献.....	59

## 前言

ISO 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 保持联系的国际组织, 官方的和非官方的, 也可以参加有关工作。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。

国际标准的起草依据 ISO/IEC 规则, 第二部分。技术委员会的主要任务是筹备国际标准。被技术委员会采纳的国际标准草案在成员团体循环投票。发布的国际标准至少有 75% 的成员团体投票赞成。应当注意, 标准的一些内容可能关系到专利权。ISO 不承担鉴别任何或所有专利权的责任。ISO 11137-1 是由健康相关产品灭菌技术委员会, 即: ISO/TC 198 筹备的。

ISO 11137 的这部分和第二、第三部分共同替代了 ISO 11137:1995。

ISO 11137 的总题目是: 健康相关产品的灭菌-辐射, 并由以下部分组成:

- 第一部分 医疗器械灭菌过程的发展、验证和常规控制要求
- 第二部分 建立灭菌剂量
- 第三部分 剂量指南

## 介绍

ISO 11137 的这部分描述了根据 ISO 11137-1:2006 的 8.2 给出的两种途径中的一种建立灭菌剂量的方法。这些途径种使用的方法是:

- a) 获得产品特有的剂量;
- b) 对预先选定的 25 kGy 或 15 kGy 做剂量证实。

---

ISO11137的这部分描述的设定剂量的方法的基础主要是Tallentire 首次提出的。(Tallentire, 1973 [17]; Tallentire, Dwyer and Ley, 1971 [18]; Tallentire and Khan, 1978 [19]). 之后, 标准草案形成的剂量设定方法基础经过AAMI推荐的伽玛辐射灭菌实践(AAMI 1984, 1991 [4], [6])细化后得到发展(Davis *et al.*, 1981 [8]; Davis, Strawderman and Whitby, 1984 [9]). 方法1和2及相关的剂量审核程序中使用的数据来源于自然状态下存在于产品上的微生物群体。方法基于微生物群体失活的概率模型。用于由不同微生物种组成的生物负载的概率模型保证了每一种微生物都有自己的唯一 $D_{10}$ 值。在模型中, 当用给定的剂量辐照后, 一件产品中有一个残存微生物的概率是由辐照前微生物初始的数量和 $D_{10}$ 值决定的。方法包括用低于灭菌剂量辐照产品后, 对产品作无菌检查。实验的结果用于预测达到预定的无菌保证水平所需要的剂量。如果没有实施建立剂量实验, 已经使用了25 kGy, 无菌保证水平为 $10^{-6}$ , 方法1和方法2也可以用于证实25 kGy。证实25 kGy, 即:  $VD_{max}$  的方法是由Kowalski and Tallentire (1999) [14]发展的。之后, 对经过计算机演示的基本原理作了评估, 为这个方法奠定了很好的基础(Kowalski, Aoshuang and Tallentire, 2000) [13Subsequent], 实验证明了 $VD_{max}$ 方法用于各种方法生产和组装出来的产品的灭菌都是有效的。使用 $VD_{max}$ 方法证实25 kGy作为灭菌剂量的方法曾经发表在AAMI的技术报告《健康相关产品灭菌-辐射-证实25 kGy作为灭菌剂量-  $VD_{max}$  方法》。在这个标准中, 建立剂量需要的 $VD_{max}$  基于剂量设定方法1, 因此具有较高的安全性。类似于剂量设定方法1, 包括用低于灭菌剂量辐照产品后, 对产品作无菌检查。实验的结果用于证实25 kGy能够达到 $10^{-6}$ 无菌保正水平。

为了表示 $VD_{max}$ 方法预证实的剂量, 将以kGy为单位得剂量值写在 $VD_{max}$  的右上角。证实25kGy, 表示为 $VD_{max}^{25}$ 。同样, 证实15kGy表示为 $VD_{max}^{15}$ 。 $VD_{max}^{15}$ 的程序的使用限于平均生物负载 $\leq 1.5$ 的产品, 其他与 $VD_{max}^{25}$ 相同。检测的结果用于证实15 kGy 能够使产品达到 $10^{-6}$ 的无菌保正水平。ISO 11137 的这部分也描述了依据ISO 11137-1:2006实施的剂量审核得方法。设定灭菌剂量之后, 灭菌剂量审核是例行的常规程序, 以保证灭菌剂量持续能够达到需要的无菌保正水平。

## 1 范围

ISO 11137 的这部分规定了用于满足无菌特殊要求的最小剂量的建立方法和证实25 kGy 或 15 kGy 作为能达到 $10^{-6}$ 灭菌保证水平的灭菌剂量的方法。ISO 11137的这部分还规定了剂量审核的方法, 以便证明灭菌剂量持续有效。ISO 11137 的这部分定义了用于建立剂量和剂量审核的产品族。

## 2 相关标准

下列参考文件是本标准应用中不可缺少的。对有时效的文件, 采用引用的版本。对无时效的文件采用最近的版本。

ISO 11137-1:2006, 医疗保健产品的灭菌 — 辐照 — 第1部分: 医疗器械灭菌过程的发展、确认和常规控制要求

ISO 11737-1, 医疗器械的灭菌-微生物学方法-第1部分: 产品中微生物数量的检测

ISO 11737-2, 医疗器械的灭菌-微生物学方法-第2部分: 用于灭菌过程确认的无菌

---

试验

ISO 13485:2003, 医疗器械-质量管理体系-用于法规的要求

### 3 缩写、术语和定义

本标准采用ISO 11137-1和以下术语和定义。

#### 3.1 缩写

##### 3.1.1

*A*

调整ffp剂量向下到FFP剂量的中值剂量。

##### 3.1.2

*CD\**

在方法2的验证剂量试验中,从100个产品单元的无菌试验中的阳性试验数。

##### 3.1.3

*d \**

从给定的生产批中,经过递增剂量试验中产生的剂量。

##### 3.1.4

*D\**

对供试产品最初SAL-2的估计剂量。

##### 3.1.5

*D\*\**

对供试产品最终SAL-2的估计剂量,这个剂量用于计算灭菌剂量。

##### 3.1.6

*DD\**

方法2的验证剂量试验中产生的剂量。

##### 3.1.7

*DS*

经过*DD\**剂量辐照后,产品中存在的微生物的估计*D*<sub>10</sub> 值。

##### 3.1.8

*D*值

*D*<sub>10</sub> 值

在规定的条件下,杀死90%的数量的微生物所需要的剂量或时间。

##### 3.1.9

阳性第一分量

ffp

递增剂量系列中的最低剂量,用于辐照给定的产品批,经过辐照后20个产品单元中至少有一个无菌试验为阴性。

##### 3.1.10

第一阳性分量

FFP

使20个无菌试验中有19个为阳性的剂量。

##### 3.1.11

---

第一个没有阳性的剂量

FNP

SAL12的估计剂量，用于计算DS。

3.1.12

VDmax15

对于给定的生物负载的最大验证剂量，使用15kGy可以达到SAL-6。

3.1.13

VDmax25

对于给定的生物负载的最大验证剂量，使用25kGy可以达到SAL-6。

3.2 术语

3.2.1

批

期望在特征和质量上一致，并在某一确定的制造周期中生产出的一定量的半成品或成品。

3.2.2

生物负载

产品或无菌栅栏系统中活微生物得数量。

3.2.3

假阳性

试验结果的混浊被解释为实验样本有微生物生长，而微生物生长是由于外来微生物的污染所致或混浊是由于样本和试验用培养基互相影响的结果。

3.2.4

阳性分量f

以无菌试验样本的阳性数作分子，以样本数作分母的商。

3.2.5

递增剂量

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，用于建立和证实灭菌剂量。

3.2.6

阴性无菌试验

无菌试验的样本经培养后不能查到微生物的生长。

3.2.7

包装系统

无菌栅栏系统和保护性包装的结合。

3.2.8

阳性无菌试验

无菌试验的样本经培养后能查到微生物的生长。

3.2.9

取样比例

SIP

对被检测的单元医疗保健产品所规定的比例。

---

### 3.2.10

#### 无菌栏栅系统

防止微生物进入的产品存在于中的最小包装。

### 3.2.11

#### 灭菌保证水平

#### SAL

灭菌后，产品单元中存在的一个活微生物的概率。

### 3.2.12

#### 灭菌剂量审核

确定以建立德灭菌剂量的适合性的活动。

### 3.2.13

#### 验证剂量

在建立灭菌剂量中，用SAL不大于 $10^{-2}$ 的剂量预辐照产品。

## 4.1 总则

### 4.2 产品族定义

4.2.1 定义产品族的标准应文件化。根据这些标准评定产品并考虑潜在的产品族成员间的类似性。产品可能影响生物负载的变化应予以考虑，包括但不限于：

- a) 如果原料来源于不止一个地方，原料的性质和来源，包括：影响，
- b) 产品的构成；
- c) 产品的设计和尺寸；
- d) 生产过程；
- e) 生产设备；
- f) 生产环境；
- g) 生产地址。

记录评审和考虑的结果（见4.1.2 of ISO 11137-1:2006）。

4.2.2 如果证明产品相关的变化很小或得到控制，产品应该仅存在于一个产品族中。

4.2.3 要证明产品生物负载的数量和种类相似，才能包含在一个产品族

4.2.4 产品族中包含在一个地方以上生产的产品应证明是合理的并记录（见4.1.2 of ISO 11137 -1:2006）。应该考虑其生物负载的作用：

- a) 不同地点之间地理和气候的不同
- b) 生产过程和环境控制的任何不同
- c) 原料和辅助材料的来源。

### 4.3 在确认剂量和灭菌剂量审核中对产品组中代表产品的设计

#### 4.3.1 代表产品族的产品

4.3.1.1 产品中微生物的数量和类型是选择代表产品族产品的基础

4.3.1.2 产品族可以被以下产品代表：

- a) 主产品
- 或
- b) 等同产品

---

或

c) 模拟产品.

4.3.1.3 依照4.3.1.2, 确定三种可能的代表产品中的任何一种应做正式的、文件化的评审。在评审中, 应考虑以下问题:

- a) 生物负载中微生物的数量
- b) 微生物存在的环境
- c) 产品的尺寸;
- d) 产品组成的数量;
- e) 产品的复杂程度;
- f) 生产过程中的自动化程度;
- g) 生产环境.

#### 4.3.2 主产品

如果, 评审表明产品族的某个成员的生物挑战大于产品族的其他成员, 这个成员可以被认定为主产品。有些情况, 有数个产品可以被认定为主产品, 在这种情况下, 这些产品中的任何一个都可以被定为主产品, 代表产品族。

#### 4.3.3 等同产品

如果评审表明产品族成员需要同样的灭菌剂量, 产品族的成员可以被认为是等同产品。选择代表产品族等同产品的代表即可以是a) 随即的, 也可以是b) 根据计划表选择产品族中的不同成员。选择产品族的代表产品时应考虑产品的生产量和可行性。

#### 4.3.4 模拟产品

在灭菌过程中, 模拟产品较产品族成员有等同或较大的生物挑战, 这个模拟产品可以作为这个产品族的代表。模拟产品的包装方式和使用的材料应与真实产品相同。  
注: 模拟产品并不用于临床, 仅用于建立和保持灭菌剂量。

a) 材料的名称、尺寸和加工过程类别应类似真实产品, 例如: 经过完整生产过程的输液器的组件

或

b) 产品族中产品的一个组件, 在使用中不是必须有的, 例如: 含有复合滤器、夹子、活塞的一套管道, 在产品族的其他成员中也有的组件。

### 4.4 产品族的保持

#### 4.4.1 周期性复查

复查应在在规定的频度内进行, 以确定产品族和代表产品族的产品持续有效。产品和/或过程的复查可能影响到产品族的成员, 复查的职责应分派给有能力的人。这样的复查至少每年做一次。复查的结果应根据4.1.2 of ISO 11137-1:2006记录。

#### 4.4.2 产品和/或生产过程的修改

对产品的修改, 例如: 原料(性质和来源), 产品设计的组建(包括尺寸), 和/或生产过程的修改, 例如: 设备、环境和位置, 都应该通过正式的、文件化的变化控制系统评审。这种修改可能改变产品族赖以划分的基础或选择产品族代表产品的基础。重大的变化需要重新定义新的产品族和规定代表产品。

#### 4.4.3 记录

保留产品族的记录。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/396231125002010213>