

青岛未来医得咨询有限公司

wemdr.com

我们致力于为医疗器械制造商提供专业化、职业化和差异化的基于标准的全套 CE/FDA 整体解决方案，包括管理体系的审核、医疗器械（包括 III 类）的 CE / FDA 认证服务及培训服务，以及产品检测服务等。

- 我们敢于承诺：由于我方原因而未能取得证书，**全额退款（含 III 类）**。
- 我们的专家团队成员来自：美国，加拿大，英国，中国。
- 我们免费提供大量的医疗器械国际标准、行业标准，欧盟协调标准供大家学习交流。
- 我的服务：

青岛未来医得咨询		WEMDR. 医得
		www.wemdr.com
		wemdr-BJ-01
编号	项目	咨询包含内容
1	ISO 13485(医疗器械质量体系认证)	质量手册（一级文件）、程序文件（二级文件）、操作规程/管理制度/技术要求模板（三层文件）、确认或验证\记录（四层文件）
2	ISO 9001（质量体系认证QMS）	质量手册（一级文件）、程序文件（二级文件）、操作规程/管理制度/技术要求模板（三层文件）、确认或验证\记录（四层文件）
3	德国	质量手册（一级文件）、程序文件（二级文件）、操作规程/管理制度/技术要求模板（三层文件）、确认或验证\记录（四层文件）
4	ISO 13485(医疗器械质量体系认证)和ISO9001	质量手册（一级文件）、程序文件（二级文件）、操作规程/管理制度/技术要求模板（三层文件）、确认或验证\记录（四层文件）
5	ISO 13485(医疗器械质量体系认证)	质量手册和程序文件，协助完成第三层和第四层文件的完善
6	CE(IIa)	全套文件
7	CE(IIb)	全套文件
8	CE(III)	全套文件
9	国内注册（二类）	全套文件
10	国内三类	全套文件除临床
11	灭菌确认	灭菌确认方案、报告（安装鉴定IQ\运行鉴定OQ\性能鉴定PQ）、记录、不合格项的整改
12	包装确认	包装确认包括热封确认、加速老化确认
13	模拟运输确认	按照astmD4169出具包括方案、检测报告、确认报告
14	生物学评价	生物学评价报告
15	临床评价报告	方案报告
16	上市后产品监督计划（PMCF）	
17	上市后产品报告	上市后产品报告
18	易用性（可用性）报告	IEC_62366-可用性报告
19	风险管理报告（CE）	符合ISO 14971要求的风险分析报告
20	风险管理报告（国内）	
21	工艺用水确认报告	符合国内医疗器械规范（医疗器械gmp）的方案报告等
22	飞行检查符合性（国内）	检查符合性、不合格整改，让企业符合gmp规范，避免停产
23	确认培训（灭菌、包装、工艺用水、热封、CE法规）	培训ppt，课程1-2天
24	国内医疗器械飞检培训	课程1-2天
25	降解方案及报告	编写降解方案（符合国内、ce、FDA要求），检测报告



中华人民共和国国家标准

GB/T 18280.3—2015/ISO 11137-3:2006
部分代替 GB 18280—2000

医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分:剂量测量指南

Sterilization of health care products—
Radiation—Part 3: Guidance on dosimetric aspects

(ISO 11137-3:2006, IDT)

2015-12-31 发布

2018-01-01 实施



中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会

发布

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 剂量测量	1
5 剂量测量系统的选择和校准	1
6 建立最大可接受剂量	2
7 建立灭菌剂量	2
8 安装鉴定	3
9 运行鉴定	4
10 性能鉴定	7
11 常规监测和控制	9
附录 A (资料性附录) 数学模型	10
参考文献	12

前 言

GB/T 18280《医疗保健产品灭菌 辐射》由以下 3 部分组成:

- 第 1 部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求;
- 第 2 部分:建立灭菌剂量;
- 第 3 部分:剂量测量指南。

本部分为 GB/T 18280 的第 3 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分部分代替 GB 18280—2000《医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌》,与 GB 18280—2000 相比,本部分内容由 GB 18280—2000 附录 C 发展而来,主要技术内容变化如下:

- 增加了建立灭菌剂量的介绍;
- 增加了安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定的要求;
- 增加了常规监测和控制的要求。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 11137-3:2006《医疗保健产品灭菌 辐射 第 3 部分:剂量测量指南》(英文版)。

与本部分规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下:

- GB 18280.1—2015 医疗保健产品的灭菌 辐射 第 1 部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求(ISO 11137-1:2006, IDT)
- GB 18280.2—2015 医疗保健产品的灭菌 辐射 第 2 部分:建立灭菌剂量(ISO 11137-2:2006, IDT)

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发行机构不承担识别这些专利的责任。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本部分起草单位:北京市射线应用研究中心、深圳市金鹏源辐照技术有限公司、国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人:胡金慧、陈强、吴伟荣、曾明生、鲍矛、胡洋。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为:

- GB 18280—2000。

引 言

剂量测量能力是辐射灭菌不可分割的部分。剂量测量贯穿于灭菌过程开发、确认和常规监测的各个阶段。应证明的是,剂量测量可溯源到某个国家或国际标准;测量不确定度以及剂量计响应受温度、湿度和其他环境因素影响已经被证实或并被考虑。以剂量测量结果为依据建立并应用于过程参数的设置。本部分提供了灭菌过程全过程剂量测量应用指南。

ISO 11137-1 对具有一定微生物活性的医疗器械的灭菌提供合适的辐射灭菌过程。并且按照标准中要求进行辐射有助于确保这种过程是可靠并可重复的,使其在合适的置信度内达到预期的效果,即灭菌后产品中仅有很小微生物存活概率。

GB/T 19001 规定了质量管理体系中对于设计、开发、生产、安装和维护的一般要求。YY/T 0287 规定了质量管理体系中对于医疗器械的特定要求。对于某些制造或再加工的过程,质量管理体系标准认为不能完全通过对产品随后的检验来验证过程的有效性。灭菌就是这样一个例子。因此,灭菌过程需要经过确认才能使用,灭菌过程的性能应常规监测和灭菌设备应维护。

ISO 11137-1 和 ISO 11137-2 规定了剂量测量的相关要求。本部分给出这些要求的指南。给出的指南不是规范性的,不作为检查清单提供给审核员。指南提供了符合要求的说明和合适的方法。如果指南以外的方法能有效地满足 ISO 11137-1 的要求,这些方法也可以使用。

医疗保健产品灭菌

辐射 第3部分:剂量测量指南

1 范围

GB/T 18280 的本部分是 GB 18280 的第 1 部分和第 2 部分中与剂量测量相关的指南。描述了辐射灭菌过程的开发、确认和常规控制相关的剂量测量程序。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

ISO 11137-1 医疗保健产品灭菌 辐射 第 1 部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求 (Sterilization of health care products—Radiation—Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

ISO 11137-2:2006 医疗保健产品灭菌 辐射 第 2 部分:建立灭菌剂量 (Sterilization of health care products—Radiation—Part 2: Establishing the sterilization dose)

3 术语和定义

ISO 11137-1 和 ISO 11137-2 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

剂量测量系统 dosimetry system

用于确定吸收剂量的系统,包括剂量计、测量仪器、相关参考标准和供该系统使用的程序。

[ISO/TS 11139:2005]

4 剂量测量

医疗器械辐射灭菌吸收剂量的测量用水吸收剂量来表达。剂量测量系统按照水吸收剂量进行校准。在本部分中,吸收剂量被称作为剂量。

5 剂量测量系统的选择和校准

5.1 总则

用于监测辐照产品的剂量测量系统,在整个的剂量测量范围应能够提供准确和精确的结果。

5.2 剂量测量系统的选择

5.2.1 在辐射灭菌过程中灭菌剂量建立、确认和常规控制中都需要测量剂量,不同的剂量测量系统用于不同的任务。例如,在灭菌剂量建立中,验证的剂量范围或增量剂量实验要求可能超过灭菌剂量测量

系统本身推荐(和校准)的操作剂量范围。在这种情况下,应该选择另外的系统。

5.2.2 辐射灭菌中合适的剂量测量系统选择指南可以参照 ISO/ASTM 51261。剂量测量系统的特性和应用程序见参考文献中列出的 ISO/ASTM 规范。

5.3 剂量测量系统的校准

5.3.1 在 ISO 11137-1 中要求,剂量测量应溯源到适当的国家标准或国际标准,且不确定度已知。因此,宜对测量系统的所有重要不确定度来源和大小进行评估。

5.3.2 辐射灭菌剂量测量系统的校准是很重要的工作。大多数系统的响应受到辐照和测量条件的影响(例如:温度、湿度、剂量率和辐射与测量的时间间隔)。另外,这些条件经常相互影响,且随不同批次的剂量计而改变。因此,校准宜在尽可能接近实际使用条件的情况下进行。这意味着每个辐照装置都需要校准,而且剂量计生产商提供的校准结果未经额外的试验验证是不能被接受的。

5.3.3 为了保证溯源到国家或国际标准,宜选择公认的国家计量院或经过认可符合 ISO/IEC 17025 的校准实验室或具有等同资格的机构。未经正式认可或认证的实验室提供的校准证书不足以作为溯源到国家或国际标准的证据,应提供额外的证明性文件。

5.3.4 准确剂量测量的能力依赖于整个剂量测量系统的校准和性能的一致性。这意味着不仅仅是剂量计,所有测量程序相关的设备都应受到控制,并对其性能进行验证。

5.3.5 在 ISO/ASTM 51261 中给出了详细的校准过程。在 ISO/ASTM 51707 中给出了估计和报告测量不确定度的信息。其余的指南由 Sharpe 和 Miller 给出^[19]。

6 建立最大可接受剂量

6.1 最大可接受剂量建立的试验应通过对产品或样品辐照远大于实际过程所预期的辐射剂量来实现。在灭菌过程中得到的最大剂量值,受辐照装置性能和产品装载模式的影响。因此,辐射装置或装载模式的改变将导致产品最大剂量的改变。

6.2 用于产品或样品检测的辐照位置宜确保剂量确定的准确度,并与实际情况保持一致。用于常规灭菌过程的辐照容器内通常有较大的剂量范围,使得检测目的失去意义。如果使用常规的辐照容器,检测产品宜置于产品所接受的最小吸收剂量范围。

6.3 产品或材料检测要求的剂量可能会超过有效的剂量计系统的校准范围,在这种情况下剂量可以按一定剂量增量进行辐照,同时监测每一个剂量增量,则总剂量等于各增量剂量的和。

7 建立灭菌剂量

7.1 灭菌剂量的建立方法(见 ISO 11137-2)要求产品或其部分(样品份额, SIP),在规定的公差内接受的辐照。用于监测上述剂量的剂量测量系统应能够在整个剂量范围内提供精确和准确的测量。为了避免影响剂量设定或剂量证实方法的结果,使用的剂量测量系统须足够精确,以确保测量结果在方法规定的公差内。

7.2 剂量设定和证实方法中规定的剂量公差指的是,授予给定产品单元或一定份额样品表面/内部的任何一点上的最大剂量,某些情况下可能是最小剂量。这个要求前提条件是产品的吸收剂量分布是已知的;这就要求获得单个产品单元详细的剂量分布,特别是对电子束辐照。这种剂量分布类似于性能鉴定的要求(见第 10 章)。

7.3 辐照产品装载模式宜选择使单个产品单元以及产品单元之间剂量变化最小的装载模式。有时有必要单独辐射某个产品单元。在特殊情况下,可能需要将产品拆分辐照并重新包装,以达到可接受的剂量范围。与此相关的内容,见 ISO 11137-2:2006 中 5.4.1。

- 7.4 为了确定产品或产品中各部分的吸收剂量范围,要进行剂量分布测量。要测量剂量分布不必使用与剂量设定中相同的剂量。可以使用更高的剂量能确保剂量测量系统工作在其使用范围中更准确的那部分,从而提高整个剂量分布测量的准确性。
- 7.5 宜考虑重复测量剂量分布,这样将降低测量的不确定度。
- 7.6 以剂量设定或剂量证实为目的的 γ 射线辐照通常使用某一专门为辐照设计的设备,可用于低于灭菌剂量或灭菌设备中常规产品路径以外的限定位置的辐照,例如:在一个旋转小车或一个研究支架上。
- 7.7 以剂量设定或剂量证实为目的的电子束或X射线辐照通常可以在用于灭菌的设备中进行,可通过降低辐照装置的输出功率和/或增加传送带的速度达到低剂量照射。
- 7.8 使用电子束辐照时,可以将产品用材料包围以散射电子,从而得到更均匀的剂量分布。
- 7.9 在剂量验证实验中,要求最高剂量不高于验证剂量的10%。最高剂量是通过辐照时直接测量或按照剂量分布的数据计算获得。如果使用剂量分布的数据,要考虑数据的统计学变化。要实现这种方法可参照文献[20]“ γ 射线和电子束辐照装置专题”。
- 7.10 如果最高和最低剂量的算术平均值小于预期验证剂量的90%,则允许重复进行剂量验证实验。最高和最低剂量可通过辐照时直接测量,或按照剂量分布的数据计算获得。
- 7.11 方法2A和2B(见ISO 11137-2)都要求进行增量剂量实验,在实验中产品进行一系列额定剂量照射,另外要求每一个剂量增量都要进行独立地测量。在每一次剂量增量辐照中,最高剂量要求控制在一个规定的剂量范围内,还要能够通过辐照时直接测量,或按照剂量分布的数据计算获得。如果使用剂量分布的数据,要考虑数据的统计学变化。要实现这种方法可参照文献[20]“ γ 射线和电子束辐照装置专题”。
- 7.12 如果增量剂量辐照中最高和最低剂量的算术平均值低于规定范围的下限,则方法2A和2B允许用另外一批产品或一定份额样品重新进行增量剂量辐照。最高和最低剂量能够通过辐照时直接测量,或按照剂量分布的数据计算获得。

8 安装鉴定

- 8.1 安装鉴定的目的是证明辐照装置已经按照其说明书提供并进行了安装。
- 8.2 ISO 11137-1对测定电子束或X射线辐照装置的特性有一定的要求。这些特性包括电子束或X射线的能量、平均束流,如合适,还包括扫描宽度和扫描均匀性。特性的详细资料取决于辐照装置的设计和结构。在本部分的8.4和8.5中有一些例子,但还不够详尽。
- 8.3 确定电子束特性的大多数方法涉及剂量测量,尽管在许多情况下只要求相对测量(例如:扫描宽度的测量)。在仅进行相对测量的情况中,不要求测量的可溯源性。
- 8.4 对于X射线辐照装置,在安装鉴定过程中,要求测量电子束能量或X射线的能量。在X射线辐照装置设计许可时,通常测量电子束的能量。
- 8.5 对于电子加速器,宜考虑扫描频率、扫描宽度、脉冲重复频率(对于脉冲加速器)以及传送带速度之间的关系,这与电子束在产品表面的横截面分布有关,以确保有足够的重叠来满足剂量均匀度要求。
- 8.6 扫描均匀性的特性在许多情况下包括扫描方向和产品运行方向的均匀性的测量。
- 8.7 电子束特性的测量方法细节可以参照ISO/ASTM 51649,X射线特性的细节可参照ISO/ASTM 51608。
- 8.8 对于 γ 辐照装置的安装鉴定没有专门的剂量测量要求。但是,按照辐照装置规定,在安装鉴定过程中有必要进行剂量测量和/或剂量分布测量。剂量测量类似于那些用在运行鉴定中的方法。

9 运行鉴定

9.1 总则

运行鉴定的目的是证明已安装的辐照装置能在标准可接受范围内运行和给予适当的剂量。可通过确定剂量分布的剂量分布实验和确定与剂量分布相关的过程参数来完成。

9.2 γ 辐照装置

9.2.1 运行鉴定的剂量分布是用来描述辐照装置的剂量分布和重复性,并用来确定辐照过程中断对剂量的影响。剂量分布宜该通过把剂量计放在满足辐照装置设计尺度并装载密度均匀材料的辐照容器内进行测量。该密度要在辐照装置所用的密度范围内。至少需要进行两个剂量分布实验,一个使用接近辐照装置所适用密度范围下限的材料来进行,另一个用接近密度范围上限的材料来进行。

9.2.2 在每一选定密度下宜对足够数量(至少 3 个)的辐照容器进行剂量分布测量以检测不同容器之间的剂量和剂量分布的差异。根据以前进行的运行鉴定中对同种或类似辐照装置得到的信息确定重复进行剂量分布测量的细节和数量。因此新的辐照装置,比仅仅是对辐射源进行补充后的辐照装置需要进行更多的重复性剂量分布测试。

9.2.3 在运行鉴定的剂量分布测试中,辐照装置需要放置足够数量的辐照容器以有效模拟装满了辐照容器的辐照装置的剂量分布情况。所需数量取决于辐照容器的设计。

9.2.4 单个剂量计,剂量条或剂量片宜布放成三维网格空间,以充分确定整个辐照容器体积内的剂量分布。剂量计的数量取决于辐照容器的尺寸和辐照装置的设计。例如:对一个 1.0 m×1.0 m×0.5 m 尺寸的容器,剂量计可以以 20 cm 的三维网格空间布放(也就是每隔 20 cm)在容器内。对于再次鉴定的剂量分布,先前的实验数据可以用来优化剂量计的布放位置。数学模型方法,例如蒙特卡罗法或点核计算法,也能用来优化剂量计的布放位置。见附录 A。

9.2.5 剂量分布实验获得的数据可以用来确定定时器设定和不同密度材料的容器内某一点的剂量大小之间的关系。这个关系的近似值可以从辐照装置生产厂或数学模型计算得到。剂量分布的数据可以用来修正特定辐照装置的这些近似关系。见附录 A。

9.2.6 为了评估辐照过程中断的影响,宜实施一个独立的剂量分布实验或者进行附加剂量的计算。附加剂量计算的合适性宜通过剂量测量来验证。这可通过辐照一个按上述方式布放的剂量计或剂量条的容器来进行,并且当容器接近源的时候,过程中断时该处的剂量受源移动影响最大。过程中断影响的评估通过对比在正常过程条件下进行的剂量分布实验所获得的数据得到。可能需要进行多次过程中断以准确评估其影响。

9.2.7 一些剂量计的响应受辐照和测量的时间间隔的影响;影响的大小取决于这一时段的温度。过程中断测试中剂量计的测量结果宜把这些影响因素考虑进去。

9.2.8 剂量分布实验宜用来确定当辐照容器内的产品密度改变时对剂量和剂量分布的影响。可接受的密度范围也可以由此来决定。密度改变时对剂量和剂量分布的影响,可以通过连续的辐照两个不同密度的产品,同时对第一个产品密度的最后一个容器和第二个产品密度的第一个容器做剂量分布来确定。这些容器的数据宜和这些材料的均匀剂量分布数据相比较来确定当两个不同密度材料连续辐射时带来的额外剂量变化。

9.2.9 对特殊的传输系统(实验线)或者对于人工放置产品所指定的辐照固定位置(转台),应进行一个单独的剂量分布实验。宜考虑使用此类传送带或位置的条件状况对剂量测量的影响,例如:剂量率和温度。

9.2.10 额外的剂量分布研究可以提供数据以减少或取消在性能鉴定中的剂量分布研究。这些研究例

子包括:

- a) 在辐照批的末端辐照容器非满载的剂量分布效果;
- b) 产品装料在辐照容器的中心,通常用来减小产品在辐照容器内的宽度达到所要求的最大剂量和最小剂量的比值。

辐照容器中非满载所接受的剂量要大于满载,因此在剂量分布实验中剂量计宜放在非满载和接近满载时可能的最大剂量区域。

在辐照容器的中心装料能导致相对满载时剂量大小和剂量分布的改变。在这种情况下,剂量计宜放在可能的最小和最大剂量区域。

9.2.11 在实际产品装载中,运行鉴定剂量分布实验获得的数据通常能够提供最大剂量和最小剂量可能的位置。

9.3 电子束辐照装置

9.3.1 运行鉴定的剂量分布是用来描述辐照装置的剂量分布和重复性,并用来确定过程中断对剂量的影响。剂量分布宜通过把剂量计放在满足辐照容器设计尺度并装填密度均匀材料的辐照容器内进行测量,其密度要在所用辐照装置设计的密度范围内。通常情况下,运行鉴定剂量分布测试只使用一种密度进行,但是,使用多种密度测试可以获得更多的详细信息。例如:对密度接近于辐照装置密度范围界限的材料进行辐照。

9.3.2 对选定的一组运行参数,要辐照足够多的辐照容器(至少3个),得出反映各容器之间剂量和剂量分布变异性的剂量分布。根据以前进行的运行鉴定中对同种或类似辐照装置得到的信息确定重复进行剂量分布测量的细节和数量。这意味着辐照装置新安装时比一定时间间隔下进行的再鉴定需要进行更多的重复性剂量分布测试。

9.3.3 正在进行剂量分布测试的辐照容器受到其前后辐照容器中物质的影响。宜评估该影响,并确定其大小。根据辐照装置的设计,可能有必要对填充相似密度材料的前后辐照容器进行剂量分布测试。

9.3.4 剂量计宜按三维阵列布放,包括测试产品的表面。宜有足够多的剂量计用来测量整个辐照容器的剂量分布。剂量计的数量要按照辐照容器的大小、辐照装置的设计和电子加速器的能量来定。

剂量计可以是薄片状、连续的带状剂量计、不连续的剂量计,或不连续的剂量计相互邻接形成带状。

前面实验中获得的数据可以用于优化剂量计的布放位置。数学模型方法,例如蒙特卡罗算法,也能用来优化剂量计的放置位置。见附录A。

9.3.5 剂量分布实验获得的数据可以用来确定束流特性、传送速度和填充了已知密度均匀材料的辐照容器内或表面某一点处剂量大小之间的关系。另一方法是用固定几何学对于剂量计定义一个位置,该剂量计随辐照容易移动,但却与辐照容器分离,并由此确定束流特性、传送速度和该处位置剂量大小之间的关系。这个位置可用来定义常规辐照加工过程中的监测位置。

9.3.6 为评价过程中断对剂量的影响,宜进行特定的剂量测量。该影响可通过在过程中断中预期具有最大影响的位置上布放剂量计或剂量计条来确定。这个位置通常位于面对电子束的辐照容器的表面。辐照容器在正常加工条件下辐照,当辐照容器位于束下时出现加工中断,之后过程再次启动,过程中断的影响可通过对比有无过程中断的剂量测量结果来确定。

9.3.7 一些剂量计的响应受辐照和测量间时间间隔的影响;影响的大小取决于这一时段的温度。过程中断测试中剂量计的测量结果宜把这些影响因素考虑进去。

9.3.8 根据辐照装置的设计,剂量分布实验宜用来确定当辐照容器内的产品密度改变时对剂量和剂量分布的影响。可接受的密度范围也可以由此来决定。密度改变时对剂量和剂量分布的影响,可以通过连续的辐照两个不同密度的产品,同时对第一个产品密度的最后一个容器和第二个产品密度的第一个容器做剂量分布来确定。这些容器的数据宜和这些测试材料的均匀剂量分布数据相比较来确定当两个不同密度材料连续辐照时带来的额外剂量变化。

9.3.9 由运行鉴定的剂量分布测试获得的数据能够指出装载产品后最大剂量和最小剂量的位置。

9.4 X 射线辐照装置

9.4.1 运行鉴定的剂量分布是用来描述辐照装置的剂量分布和复现性,并用来确定过程中断对剂量的影响。剂量分布宜通过把剂量计放在满足辐照装置设计尺度并装填密度均匀材料的辐照容器内进行测量。该密度要在所用辐照装置的密度范围内。剂量分布测试宜在选定操作参数和材料密度范围内进行,该材料密度宜覆盖辐照产品的操作限值。至少需要进行两个剂量分布测试,一个使用接近辐照装置所要求密度范围下限的材料来进行,另一个用接近密度范围上限的材料来进行。

9.4.2 在每一选定密度下宜对足够数量(至少 3 个)的辐照容器进行剂量分布测量以检测不同容器之间的剂量和剂量分布的差异。重复进行剂量分布测量的细节和数量受到以前进行的运行鉴定中对同种或类似辐照装置得到的信息量多少的影响。这意味着对于新的辐照装置,比仅仅是对辐射源进行补充后的辐照装置需要进行更多的重复性剂量分布测试。

9.4.3 在运行鉴定的剂量分布测试中,辐照装置需要放置足够数量的辐照容器以有效模拟装满了辐照容器的辐照装置的剂量分布情况。所需数量取决于辐照容器的设计。

9.4.4 单个剂量计,剂量条或剂量片宜布放成三维阵列,以充分确定整个辐照容器体积内的剂量分布。剂量计的数量取决于辐照容器的尺寸和辐照装置的设计和 X 射线的能量。例如:对一个 1.0 m×1.0 m×0.5 m 尺寸的容器,剂量计可以以 20 cm 的三维网格布放(也就是每隔 20 cm)在容器内。对于再次鉴定的剂量分布,先前的试验数据可以用来优化剂量计的布放位置。数学模型方法,例如蒙特卡罗法或点核计算法,也能用来优化剂量计的布放位置。见附录 A。

9.4.5 剂量分布实验获得的数据可以用来确定束流特性、传送速度和填充了已知密度均匀材料的辐照容器内或表面某一点处剂量大小之间的关系。另一方法是用固定几何学对于剂量计定义一个位置,该剂量计随辐照容易移动,但却与辐照容器分离,并由此确定束流特性、传送速度和该处位置剂量大小之间的关系。这个位置可用于定义常规辐射加工过程中的监测位置。

9.4.6 为评价过程中断对剂量的影响,宜进行特定的剂量测量。该影响可通过在过程中断中预期具有最大影响的位置上布放剂量计或剂量计条来确定。这个位置通常位于面对 X 射线束的辐照容器的表面。辐照容器在正常加工条件下辐照,当辐照容器位于束下时出现加工中断,之后过程再次启动,过程中断的影响可通过对比有无过程中断的剂量测量结果来确定。

9.4.7 一些剂量计的响应受辐照和测量间时间间隔的影响;影响的大小取决于这一时段的温度。过程中断测试中剂量计的测量结果宜把这些影响因素考虑进去。

9.4.8 根据辐照装置的设计,剂量分布实验宜用来确定当辐照容器内的产品密度改变时对剂量和剂量分布的影响。可接受的密度范围也可以由此来决定。密度改变时对剂量和剂量分布的影响,可以通过连续的辐照两个不同密度的产品,同时对第一个产品密度的最后一个容器和第二个产品密度的第一个容器做剂量分布来确定。这些容器的数据宜和这些测试材料的均匀剂量分布数据相比较来确定当两个不同密度材料连续辐照时带来的额外剂量变化。

9.4.9 对特殊的传输系统(研究回路)或者对于人工放置产品所指定的辐照固定位置(转台),宜进行一个单独的剂量分布实验。宜考虑使用此类传送带或位置的条件状况对剂量测量的影响,例如:剂量率和温度。

9.4.10 额外的剂量分布研究可以提供数据以减少或取消在性能鉴定中的剂量分布研究。这些研究例子包括:

- a) 在最后一批次的辐照中可能出现的辐照容器非满载的剂量分布效果;
- b) 产品装料在辐照容器的中心,通常用来减小产品在辐照容器内的宽度达到所要求的最大剂量和最小剂量的比值。

辐照容器中非满载所接受的剂量要大于全部装料情况,因此在剂量分布实验中剂量计宜放在非满

载和接近满载时可能的最大剂量区域。

在辐照容器的中心装料能导致相对满载时剂量大小和剂量分布的改变。在这种情况下,剂量计宜放在可能的最小和最大剂量区域。

9.4.11 在实际产品装载中,运行鉴定剂量分布实验获得的数据通常能够提供最大剂量和最小剂量可能的位置。

10 性能鉴定

10.1 总则

10.1.1 辐照装置和产品相关的因素影响剂量分布。从性能鉴定剂量分布实验中获得的数据可用于识别产品内最大和最小剂量的位置和数值大小,并且能表示监测位置的剂量与这些剂量之间的关系。监测位置可选择在辐照容器内(比如最小和最大剂量的位置)或者放置在邻近并且伴随辐照容器移动的一个独立的位置。

10.1.2 在剂量分布实验中所剂量量的相关信息被用来确定过程参数,比如定时器设定或传送速度,以此得到不超过最大可接受剂量的特定的灭菌剂量。

10.1.3 运行鉴定中所剂量量的数据可为性能鉴定中的剂量分布实验提供剂量计布放的相关信息。宜引起注意的是可能出现最大与最小剂量之间的区域,这些区域所得剂量宜比中间剂量的区域更接近于运行鉴定所得剂量分布中的剂量。

10.1.4 在剂量分布实验中,剂量计宜遍及整个产品按照一个特定的模式放置。剂量分布实验宜有足够的细节来确定在被辐照时产品表面或内部最大或最小剂量的位置。显著的剂量梯度可能出现在独立的产品单元的表面或内部,在布放剂量计时宜考虑这些。每种情况都需要独立进行评估,但有关剂量计布放的常规指南也在下面给出。数学模型方法,例如蒙特卡罗法或点核计算法,也能用来优化剂量计的布放位置。见附录 A。

10.2 γ 射线和 X 射线

10.2.1 对于用 γ 或 X 射线辐照低密度产品,通常适合将剂量计布放在产品主要包装的外部,因为显著的剂量梯度不会出现在独立产品单元的表面。典型例子是产品是由低原子序数(如非金属)的元素组成的,另外还不包含大量的足以造成邻近区域局部屏蔽的物质。

10.2.2 对于产品中包含大量的足以造成局部屏蔽的物质,在利用 γ 或 X 射线辐射时,为了确定最大和最小剂量,有必要将剂量计布放在产品主要包装的内部。

10.2.3 如果产品在辐照容器内能够移动并且对剂量分布有影响,在绘制剂量分布时宜引起重视,例如,通过绘制辐照容器内产品的一些可能的装载模式。

10.2.4 在剂量分布实验过程中,要注意剂量计的规格和布放点,以确保准确测量最大和最小剂量。为获得必需的空间分辨率,应使用没有外包装的薄膜剂量计。没有外包装的薄膜剂量计极易受湿度的影响,造成测量错误。通过辐照附加的薄膜剂量计可以减少这类错误的发生,剂量分布实验中的剂量计可布放在特定位置,即将薄膜剂量计与参考剂量计邻近放置,以确保两种剂量计获得相同剂量的辐照。在这两种剂量计的测量过程中,任何差异都可能用来修改剂量分布的结果。

10.2.5 剂量测量系统宜有足够高的空间分辨率,以测量可能存在的剂量梯度,例如:在材料的界面上。

10.2.6 宜确定非满载辐照容器的剂量分布,这种情况可能出现在一批产品的辐照过程的最后部分。这就要求对非满载辐照容器进行独立的剂量分布实验。宜考虑非满载辐照容器对另一个满载辐照容器剂量分布的影响。可以通过填充相似密度的物质来避免辐照非满载辐照容器。

10.2.7 如果使用产品最大或最小剂量与监测点剂量的比值,这个值是可变的,会引入不确定度。这个不确定度分量会对产品中剂量测量的总不确定度产生贡献,因此在辐照灭菌产品时,宜考虑这个因素。

10.2.8 重复性剂量分布实验用于获得由于辐照装置变化、产品变化和剂量计不确定度引起的剂量改变的信息。建议至少进行三次实验(每次实验使用独立的辐照容器)来获得在统计学上有效的数据;然而通过大量的实验可提高测量值的可信度。重复性剂量分布实验在剂量极值区域布放剂量计也可能满足要求,而不用进行一次完整的剂量分布实验。

10.2.9 对于每个实验来说,剂量分布实验的数据可用来计算最小剂量与实际监测剂量的比值和最大剂量与实际监测剂量的比值。然后可计算出平均值和标准偏差。最小值的平均值与监测剂量的比值和其不确定度,以及剂量测量系统的不确定度,可用于选定实际的监测剂量,确保在随后的加工过程中,最小剂量要超过一定置信度水平下的灭菌剂量。见 AAMI TIR29^[16]。

10.2.10 从剂量学数据分析中获得的信息可用来制定加工过程的技术规范,包括过程参数的规定和实际监测剂量的可接受范围。

10.2.11 在 AAMI TIR29^[16]和 Panel on Gamma & Electron Irradiation^[21]中,提供了对性能鉴定数据分析和常规加工应用的进一步指导。

10.3 电子束

10.3.1 使用电子辐照装置加工的产品,为了确定最大和最小剂量,通常应将剂量计布放在产品主要包装的内部。

10.3.2 如果产品在辐照容器内可以移动并且对剂量分布产生影响,在绘制剂量分布图时宜引起注意,比如通过绘制辐照容器内产品的一些可能的装载模式。

10.3.3 在进行剂量分布实验时,为了确保能准确的测量最大与最小剂量,宜注意剂量计的规格和布放点。为了获得所需的分辨率,应使用无外包装的薄膜剂量计。没有外包装的薄膜剂量计极易受湿度的影响,造成测量错误。通过辐照附加的薄膜剂量计可以减少这类错误的发生,剂量分布测试中的剂量计可布放在特定位置,即将薄膜剂量计与参考剂量计邻近放置,以确保两种剂量计获得相同剂量的辐射。在这两种剂量计的测量过程中,任何差异都可能用来修改剂量分布的结果。

10.3.4 剂量测量系统宜有足够高的空间分辨率,以测量可能存在的剂量梯度,例如:在材料的界面上。对于电子束辐照而言,剂量梯度的大小在小于 1 mm 尺度上可超过百分之几十以上。

10.3.5 宜确定非满载辐照容器的剂量分布。这可能要求对非满载辐照容器进行独立的剂量分布实验。宜考虑非满载辐照容器对另一个满载辐照容器剂量分布的影响。可以通过填充相似密度的物质来避免照射非满载辐照容器。

10.3.6 如果使用产品最大或最小剂量与监测点剂量的比值,这个值是可变的,会引入不确定度。这个不确定度分量会对产品中剂量测量的总不确定度产生贡献,因此在辐照灭菌产品时,宜考虑这个因素。

10.3.7 重复性剂量分布实验用于获得由于辐照装置变化、产品变化和剂量计不确定度引起的剂量改变的信息。建议至少进行三次实验(每次实验使用独立的辐照容器)来获得在统计学上有效的数据;然而通过大量的实验可提高测量值的可信度。重复性剂量分布实验在剂量极值区域布放剂量计也可能满足要求,而不用进行一次完整的剂量分布实验。

10.3.8 对于每个实验来说,剂量分布实验的数据可用来计算最小剂量与实际监测剂量的比值和最大剂量与实际监测剂量的比值。然后可计算出平均值和标准偏差。最小值的平均值与监测剂量的比值和其不确定度,以及剂量测量系统的不确定度,可用于选定实际的监测剂量,确保在随后的加工过程中,最小剂量要超过一定置信度水平下的灭菌剂量。见 AAMI TIR29^[16]。

10.3.9 从剂量学数据分析中获得的信息可用来制定加工过程的技术规范,包括过程参数的规定和实际监测剂量的可接受范围。

10.3.10 在 AAMI TIR29^[16]和 Panel on Gamma & Electron Irradiation^[21]中,提供了对实施确认数据分析和常规加工应用的进一步指南。

11 常规监测和控制

11.1 总则

最大和最小剂量与监测位置剂量的关系是通过剂量分布实验确定的。在加工过程中监测位置剂量测量用于验证最小剂量超过了灭菌剂量,最大剂量未超过最大可接受剂量。监测位置剂量测量的允许变化范围在加工过程的技术规范中给出。

11.2 剂量测量的频率

在常规监测位置的剂量测量提供了独立于任何其他辐照装置的控制或测量系统的过程参数。剂量测量的最小频率的选择宜以辐照装置或加工过程的独特特性为依据。对于 γ 射线加工,典型情况下是将剂量计放置在产品每个灭菌批辐射加工的开始与末端,这种产品包括特殊的加工种类。另外,在所有辐照过程中,应至少放一个剂量计在辐照室内。对于电子束或X射线加工,典型情况下是将剂量计放置在使用一组特殊过程参数辐照产品的每个灭菌批辐照加工的开始与末端,这种产品包括特殊的加工种类。

附录 A
(资料性附录)
数学模型

A.1 总则

数学模型可以用来估算某种应用过程中的剂量。宜通过剂量测量对计算结果进行验证。数学模型也可用于剂量测量应用的最优化。

数学模型可以近似地模拟辐照装置中光子或电子的迁移,同时要考虑到在辐射源和产品之间材料的衰减和散射。对于 γ 辐照装置,建立剂量分布的数学模型要求掌握对辐射源的活度分布和辐射源、源架、产品运载工具、辐照装置支架结构及产品的组成和位置的准确信息。对于电子束和X射线辐照装置,宜准确地知道射束能量、束流强度和脉冲分布(对于脉冲加速器来说),以及产品、产品运载工具和邻近的散射物质的组成和位置。计算过程中,任何输入参数的错误都可能导致计算剂量过程中出现错误,因此,计算所得剂量分布宜通过剂量分布研究来验证。

在A.2和A.3中给出了数学模型种类及其应用的简单描述。在ASTM E2232-02中进一步给出了使用和应用数学模型的指南。

A.2 模型的种类

A.2.1 总则

有许多方法用来建立射线传输的数学模型。然而,大部分模型的建立用的是点核法或蒙特卡罗法。点核法用于计算 γ 和X射线辐照装置的剂量分布。对于电子束辐照装置不采用此法。蒙特卡罗法可用于 γ 、X射线和电子束辐照装置。

A.2.2 点源法

在点源法中, γ 或X射线辐射源(例如:一个 γ 辐射源是由许多分布为矩形板状或圆筒状的辐射源棒组成的)被近似为许多点源。每一个点源和每一个剂量计算点之间的中间物质是由辐射源、辐照装置和产品体积构成的坐标来决定的。中间物质对于剂量率的影响是通过一种假定来评估的,即到达剂量点的光子与距离的平方成反比并与物质的质量呈指数递减。弱化的散射光子产生的贡献可用一个所谓的积累因子进行近似。对于不同材料以及不同源-产品位置下的能量,积累因子已经通过计算得到。然而,已公布的数值仅仅应用于简单均匀的位置(例如:在无限大介质中的一个点源)。实际上,对于 γ 和X射线辐照装置,其源-产品的位置并非如此简单,边界效应和不同材料的混合限制了应用积累因子的精度。

A.2.3 蒙特卡罗法

在蒙特卡罗法中,穿过产品和辐照装置材料的每一个光子或电子的输运可通过使用随机数来模拟的,以确定伴随不同相互作用的能量的沉积和路径的改变。对于每种相互作用,从已公布的表中可以获得其概率大小。理论上,蒙特卡罗法能准确地模拟光子和电子的实际输运过程。然而,由于每种独立的相互作用产生的概率,决定了每个光子或电子沿唯一的路径传输,因此,大量的光子或电子对剂量的贡献只能是由它们的输运历程来决定。评价与随机的统计波动有关的不确定度,需要不断地进行计算,直

到获得一个可接受的统计不确定度。尽管使用现代计算速率较快的计算机,精确的计算仍需要大量的计算时间,因此,通常要用到各种近似。这些近似包括偏置计算,其为稀有事件提供了额外的历史纪录。

A.3 模型的使用

A.3.1 辐照装置的设计

数学模型广泛地应用于辐照装置的设计过程中。计算结果用来优化辐照位置,以达到期望的生产量和剂量的均匀性。当辐照装置中码放好均匀的产品后,从数学模型中获得的数据可用来确定辐照装置的辐照过程。计算结果提供了如下信息,例如:每千居里放射性活度或每千瓦束流功率的期望剂量;产品密度不同引起的剂量变化大小;剂量的均匀性比率;以及最小和最大剂量点的位置。一些数学模型也能提供在不同密度的产品转变过程中的剂量,由于辐射源的移动或电子束的关闭过程中的剂量,以及空隙效应或产品的不均匀性造成的剂量变化信息。一些数学模型还能够提供关于 γ 或X射线辐照装置中,不同辐照位置能谱的信息。

A.3.2 γ 和X射线辐照装置的操作

对于 γ 和X射线辐照装置,数学模型提供的预期剂量分布信息能够用来确保在辐照装置的剂量分布实验中,有足够数量的剂量计分布于所预期的最小和最大剂量点的区域中。剂量计宜布放在通过数学模型计算预测出的最小和最大剂量区域,其他位置也一样,以保证辐照装置按预期的模式运行。由于数学模型通常假定所有的辐射源、辐照装置和产品的特性,在输入过程中是准确的,因此,这些参数带来的任何偏差效应仅由剂量学来决定。

剂量分布研究已经证实了数学模型得到的数据是可靠的。在确定剂量分布的测量结果中,数学模型为其他一些中间产品密度的剂量分布和一般趋势的确定(例如:产品密度改变的影响或由产品不均匀性引起的剂量变化)提供了一个有效的内插工具。数学模型和剂量分布的联合使用有效地减少了对剂量分布测试的需求,见以下举例说明:

- 对几种密度均匀的产品,使用数学模型计算剂量分布;
- 获得与剂量分布的数据相一致的标准化计算结果,和确定适用于产品密度测量范围的标准因子;
- 对中间产品密度计算剂量分布,和使用所需的标准因子;
- 当连续辐照不同密度的产品时,计算第一个和最后一个产品装载容器的剂量分布;
- 对一些连续辐照不同密度的产品的计算数据和剂量分布数据进行比较,以证实数学模型计算结果的可靠性。

所得数据也能够用来证实,当同时加工特殊产品时,剂量规范符合要求,并且,在不同密度的产品的变化过程中,也可确定定时器设置是最佳的。

A.3.3 电子束辐照装置的操作

对于电子束辐照装置来说,数学模型提供的预期剂量分布信息能够用来确保在辐照装置的剂量分布实验中,有足够数量的剂量计分布于所预期的最小和最大剂量点的区域中。数学模型也可用来确定那些陡峭剂量梯度区域内的剂量,例如:在产品边缘附近,以确保剂量计能提供足够的分辨。数学模型的计算结果能够表明对使用条状或薄片状剂量薄膜来测定。

参 考 文 献

- [1] ISO 9001 Quality management systems—Requirements
- [2] ISO 13485 Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes
- [3] ISO/IEC 17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- [4] ISO/ASTM 51205 Practice for use of a ceric-cerous sulfate dosimetry system
- [5] ISO/ASTM 51261 Guide for selection and calibration of dosimetry systems for radiation processing
- [6] ISO/ASTM 51275 Practice for use of a radiochromic film dosimetry system
- [7] ISO/ASTM 51276 Practice for use of a polymethylmethacrylate dosimetry system
- [8] ISO/ASTM 51401 Practice for use of a dichromate dosimetry system
- [9] ISO/ASTM 51538 Practice for use of the ethanol-chlorobenzene dosimetry system
- [10] ISO/ASTM 51607 Practice for use of the alanine—EPR dosimetry system
- [11] ISO/ASTM 51608 Practice for dosimetry in an X-ray (Bremsstrahlung) facility for radiation processing
- [12] ISO/ASTM 51631 Practice for use of calorimetric dosimetry systems for electron beam dose measurements and dosimeter calibrations
- [13] ISO/ASTM 51649 Practice for dosimetry in an electron beam facility for radiation processing at energies between 300 keV and 25 MeV
- [14] ISO/ASTM 51650 Practice for use of a cellulose triacetate dosimetry system
- [15] ISO/ASTM 51707 Guide for estimating uncertainties in dosimetry for radiation processing
- [16] AAMI TIR29 Guide for process control in radiation sterilization
- [17] ASTM E2232-02 Standard Guide for Selection and Use of Mathematical Methods for Calculating Absorbed Dose in Radiation Processing Applications
- [18] ASTM E2303-03 Standard Guide for Absorbed—Dose Mapping in Radiation Processing Facilities
- [19] SHARPEP. and MILLER A.Guidelines for the Calibration of Dosimeters for use in Radiation Processing.NPL Report CIRM 29, National Physical Laboratory, Teddington, TW11 OLW, UK (1999)
- [20] Panel on Gamma and Electron Irradiation Guidance Notes on the Dosimetric Aspects of Dose-setting Methods, The Panel on Gamma & Electron Irradiation, 212 Piccadilly, London, W1J 9HG, UK (1996)
- [21] Panel on Gamma and Electron Irradiation, Discussion Paper on Uncertainties in Routine Dosimetry for Gamma and EB Plants, The Panel on Gamma & Electron Irradiation, 212 Piccadilly, London, W1J 9HG, UK (2002)
-

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准

医 疗 保 健 产 品 灭 菌

辐 射 第 3 部 分：剂 量 测 量 指 南

GB/T 18280.3—2015/ISO 11137-3:2006

*

中 国 标 准 出 版 社 出 版 发 行
北 京 市 朝 阳 区 和 平 里 西 街 甲 2 号 (100029)
北 京 市 西 城 区 三 里 河 北 街 16 号 (100045)

网 址 www.spc.net.cn

总 编 室：(010)68533533 发 行 中 心：(010)51780238

读 者 服 务 部：(010)68523946

中 国 标 准 出 版 社 秦 皇 岛 印 刷 厂 印 刷
各 地 新 华 书 店 经 销

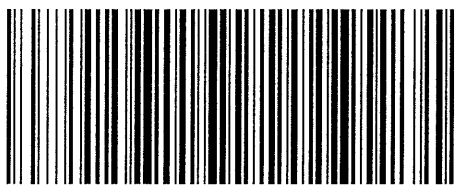
*

开 本 880×1230 1/16 印 张 1.25 字 数 27 千 字
2016 年 2 月 第 一 版 2016 年 2 月 第 一 次 印 刷

*

书 号：155066·1-51540 定 价 21.00 元

如 有 印 装 差 错 由 本 社 发 行 中 心 调 换
版 权 专 有 侵 权 必 究
举 报 电 话：(010)68510107



GB/T 18280.3-2015