ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 13004— 2025

Стерилизация медицинских изделий

РАДИАЦИОННАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Обоснование стерилизующей дозы: метод VD_{max}^{SD}

(ISO 13004:2022, IDT)

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2025

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Обществом с ограниченной ответственностью «Управляющая компания Акцентр» (ООО «УК Акцентр») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 383 «Стерилизация изделий медицинского назначения»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 25 августа 2025 г. № 914-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 13004:2022 «Стерилизация медицинских изделий. Радиационная стерилизация. Обоснование стерилизующей дозы: метод VDmaxSD» (ISO 13004:2022 «Sterilization of health care products — Radiation — Substantiation of selected sterilization dose: Method VD_{max}^{SD}», IDT).

Международный стандарт разработан Техническим комитетом ISO/TC 198 «Стерилизация изделий медицинского назначения».

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им межгосударственные и национальные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© ISO, 2022
© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 2025

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 2
4 Определение и поддержание семейства продуктов для обоснования и проверки стерилизующей дозы 4
5 Выбор и испытание продукта для обоснования и проверки стерилизующей дозы 6
6 Метод VD_{max}^{SD} — обоснование выбранных стерилизующих доз 17,5; 20,0; 22,5; 27,5; 30,0; 32,5 или 35,0 кГр 9
7 Поддержание эффективности процесса 17
8 Таблицы значений VD_{max}^{SD} ЧПИ 21
9 Рабочие примеры 50
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным и национальным стандартам 55
Библиография 56

Введение

Настоящий стандарт предназначен для совместного использования с ИСО 11137-1. В соответствии с положениями ИСО 11137-1 у специалистов появляется возможность выбора и обоснования стерилизующей дозы, которую применяют в отношении медицинских изделий.

В ИСО 11137-2 представлены метод VD_{max}^{SD} для обоснования значения 25,0 кГр в качестве стерилизующей дозы (далее — метод VD_{max}^{25}), предназначенной для изделий со средней бионагрузкой, менее или равной 1000, и метод VD_{max}^{15} для обоснования значения 15,0 кГр в качестве стерилизующей дозы, используемой для продукции со средней бионагрузкой, менее или равной 1,5.

Настоящий стандарт расширяет методы выбора и обоснования стерилизующей дозы, указанные в ИСО 11137-2, в котором представлена методика обоснования стерилизующих доз 17,5; 20,0; 22,5; 27,5; 30,0; 32,5 и 35,0 кГр, каждая из них действительна только для определенного верхнего предела средней бионагрузки.

Примечание — В настоящем стандарте не включены выбираемые стерилизующие дозы 25 и 15 кГр. Семь методов, описанных в настоящем стандарте, следуют таким же техническим шагам, что и методы, приведенные в ИСО 11137-2, для обоснования стерилизующих доз 25 и 15 кГр. Однако описательный текст, используемый в этом стандарте, изменен, чтобы более точно передать суть методов, поэтому текст настоящего стандарта иногда отличается от текста, изложенного в ИСО 11137-2.

Метод, описанный в настоящем стандарте, предназначен для обоснования стерилизующей дозы для достижения уровня обеспечения стерильности УОС = 10^{-6} или менее при этой дозе (например, метод VD_{max}^{20} для выбранной стерилизующей дозы 20 кГр). Применение данного метода не ограничивается размером производственной партии или периодичностью производства, а количество изделий, облучаемых при проведении эксперимента с проверочной дозой, остается неизменным. Метод основан и включает в себя следующие три принципа:

- существование прямой связи между результатом эксперимента с проверочной дозой и достижением УОС = 10^{-6} при выбранной стерилизующей дозе;
- обеспечение уровня устойчивости бионагрузки к облучению, меньшего или равного стойкости микробной популяции, имеющей стандартное распределение стойкостей к облучению (SDR);
- для данной бионагрузки применение максимальной проверочной дозы VD_{max}, соответствующей обоснованию выбранной стерилизующей дозы.

Этот подход к обоснованию стерилизующей дозы впервые изложен Ковальски и Таллентайром [7], а на основе последующих оценок с использованием вычислительных методов (Ковальски, Аошуан и Таллентайр [8]) и оценок в условиях эксплуатации (Ковальски и др. [9]) сделан вывод о том, что данный метод имеет прочную основу. Описание метода и аспектов реализации представлено в работах Ковальски и Таллентайра [10], [11]. Применение подхода в методе VD_{max}^{SD} к дозам, отличным от 25 кГр, обсуждается в работах Ковальски и Таллентайра [12], [13].

Описанный в настоящем стандарте метод VD_{max}^{SD} процедурно включает элементы, во многом аналогичные элементам метода 1 для обоснования дозы в ИСО 11137-2. Одним из основных различий является количество изделий, использованных в эксперименте с проверочной дозой. В компьютерных оценках, упомянутых выше, изменение значения УОС для верификации незначительно повлияло на результат обоснования, и этот вывод привел к тому, что для последующих оценок на местах и в конечном итоге для включения в настоящий стандарт выбран размер выборки из 10 изделий.

Производителям медицинской продукции, которые намерены использовать данную спецификацию, следует иметь в виду, что требования стандартов серии ИСО 11137 применяют к производству и контролю производственных партий, предназначенных для стерилизации облучением. В частности, согласно одному из требований изделия следует производить в условиях, позволяющих контролировать бионагрузку. При этом необходимо осуществлять контроль качества сырья, производственной среды, здоровья, гигиены и одежды персонала, а также соблюдения основных свойств упаковочного материала.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Стерилизация медицинских изделий

РАДИАЦИОННАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Обоснование стерилизующей дозы: метод VD_{max}^{SD}

Sterilization of health care products. Radiation.
Substantiation of selected sterilization dose: method VD_{max}^{SD}

Дата введения — 2026—01—01
с правом досрочного применения

1 Область применения

В настоящем стандарте описан метод обоснования выбранных стерилизующих доз 17,5; 20,0; 22,5; 27,5; 30,0; 32,5 или 35,0 кГр, которые позволяют достичь уровень обеспечения стерильности УОС = 10^{-6} или менее при радиационной стерилизации изделий медицинского назначения. В настоящем стандарте также указан метод проверки стерилизующей дозы, используемый для демонстрации постоянной эффективности обоснованной стерилизующей дозы.

Примечание 1 — Выбор и обоснование стерилизующей дозы применяют для выполнения требований по установлению стерилизующей дозы при определении процесса по ИСО 11137-1.

Настоящий стандарт не распространяется на другие стерилизующие дозы, кроме обоснования выбранной стерилизующей дозы (17,5; 20,0; 22,5; 27,5; 30,0; 32,5 или 35,0 кГр). Данный метод не применяют для обоснования стерилизующей дозы, если средняя бионагрузка всего изделия превышает предел, установленный для выбранной стерилизующей дозы (см. таблицу 3).

Примечание 2 — Методы обоснования стерилизующих доз 25 и 15 кГр в настоящий стандарт не включены, так как они описаны в ИСО 11137-2.

Если принято решение использовать метод обоснования стерилизующей дозы, предполагается, что он будет использован в соответствии с требованиями (должен) и рекомендациями (рекомендуется), изложенными в настоящем стандарте.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты [для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных — последнее издание (включая все изменения)]:

ISO 11137-1:2006[1)], Sterilization of health care products — Radiation — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (Стерилизация медицинской продукции. Радиация. Часть 1. Требования к разработке, утверждению и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий)

[1)] Заменен на ISO 11137-1:2025. Однако для однозначного соблюдения требования настоящего стандарта, приведенного в датированной ссылке, рекомендуется использовать только указанное в этой ссылке издание.

Издание официальное

ISO 11737-1:2018, Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products (Стерилизация продукции медицинского назначения. Микробиологические методы. Часть 1. Определение популяции микроорганизмов на изделиях)

ISO 11737-2, Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process (Стерилизация продукции медицинского назначения. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при определении, валидации и поддержании процесса стерилизации)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями.

ИСО и МЭК поддерживают терминологические базы данных для использования при стандартизации по следующим интернет-адресам:

- платформа онлайн-просмотра ИСО, доступная по адресу: gost.e-ecolog.ru ;
- Электропедия МЭК, доступная по адресу: gost.e-ecolog.ru .

3.1 **(поглощенная) доза** (absorbed dose, dose): Количество энергии ионизирующего излучения, переданного единице массы определенного материала.

Примечание 1 — Единицей поглощенной дозы является грей (Гр), где 1 Гр эквивалентен поглощению 1 Дж/кг.

Примечание 2 — Для целей настоящего стандарта для обозначения поглощенной дозы использован термин «доза».

[ИСО 11139:2018, 3.3, изменен — добавлен термин «доза». Добавлены примечания 1, 2 к записи]

3.2 **партия** (batch): Определенное количество продукта, однородного по природе и качеству, произведенного в течение определенного цикла производства.

[ИСО 11139:2018, 3.21]

3.3 **бионагрузка** (bioburden): Популяция жизнеспособных *микроорганизмов* (3.11) на изделии или в нем и/или *барьерной системе для стерилизации* (3.16).

[ИСО 11139:2018, 3.23]

3.4 **коррекция** (correction): Действие по устранению обнаруженного несоответствия.

Примечание — Коррекция может быть произведена в сочетании с корректирующим действием (3.5).

[ИСО 11139:2018, 3.64, изменен. В примечании 1 к записи слова «до, в сочетании с или после» заменены словами «в сочетании с»]

3.5 **корректирующее действие** (corrective action): Действие по устранению причины несоответствия и предотвращению его повторения.

Примечание 1 — Причин несоответствия может быть несколько.

Примечание 2 — Корректирующие действия предпринимают для предотвращения повторения ситуации, тогда как предупреждающие действия — для предотвращения ее возникновения.

Примечание 3 — Существует различие между *коррекцией* (3.4) и *корректирующим действием* (3.5).

[ИСО 11139:2018, 3.65, изменен — добавлено примечание 3 к записи]

3.6 **картирование дозы** (dose mapping): Измерение распределения и изменчивости дозы в материале, облученном в определенных условиях.

[ИСО 11139:2018, 3.87]

3.7 **ложноположительный** (false positive): Результат испытания, интерпретируемый как рост популяции микроорганизмов в изделии или его части, в то время как этот рост обусловлен внешним микробным загрязнением или помутнением, вызванным взаимодействием между изделием или его частями и испытательной средой.

[ИСО 11137-2:2013, 3.1.3]

3.8 **медицинская продукция** [health care product(s)]: Медицинское изделие (3.9), включая медицинское изделие для диагностики в лабораторных условиях (*in vitro*) или лекарственный препарат, в том числе биофармацевтический.

[ИСО 11139:2018, 3.132]

3.9 **медицинское изделие** (medical device): Инструмент, аппарат, приспособление, машина, прибор, имплантат, реагент для использования *in vitro*, или программное обеспечение, или другой аналогичный или родственный предмет, предназначенные производителем для использования отдельно или с привлечением людей, для достижения одной или нескольких конкретных медицинских целей:

- диагностика, профилактика, мониторинг, лечение или облегчение заболевания;
- диагностика, мониторинг, лечение, облегчение или компенсация травмы;
- исследование, замена, изменение или поддержка анатомии или физиологического процесса;
- поддержка или поддержание жизни;
- контроль зачатия;
- дезинфекция медицинских изделий;
- предоставление информации посредством исследования образцов, полученных из организма человека, в лабораторных условиях (*in vitro*), и в случае недостижения своего основного действия могут использовать фармакологические, иммунологические или метаболические средства, для выполнения предполагаемой функции.

[ИСО 11139:2018, 3.166, изменен. примечание 1 к записи удалено]

3.10 **метод VD_{max}** (method VD_{max}): Процедура обоснования стерилизующей дозы, в которой используется максимальная проверочная доза (3.23) для данной бионагрузки (3.3), соответствующая достижению уровня обеспечения стерильности (УОС) 10^{-6} при выбранной стерилизующей дозе.

Примечание 1 — Метод обоснования обычно называют методом VD_{max}^{SD}, где SD принимает значение выбранной стерилизующей дозы.

Примечание 2 — VD_{max}^{SD} — максимальная проверочная доза (см. 3.23) для конкретной выбранной стерилизующей дозы (SD), полученная с использованием метода VD_{max}^{SD}.

Примечание 3 — Термин «VD_{max}^{SD}» может быть использован взаимозаменяемо с термином «VD_{max}^{Dster}».

3.11 **микроорганизм** (microorganism): Существо микроскопического размера, например бактерии, грибы, простейшие и вирусы.

Примечание 1 — Конкретный стандарт может не требовать демонстрации эффективности процесса стерилизации по инактивации микроорганизмов всех типов, указанных в приведенном выше определении, для валидации и/или текущего контроля процесса стерилизации.

[ИСО 11139:2018, 3.176, изменен. Добавлено примечание 1 к записи]

3.12 **упаковочная система** (packaging system): Комбинация барьерной системы для стерилизации (3.16) и защитной упаковки.

[ИСО 11139:2018, 3.192]

3.13 **положительное испытание на стерильность** (positive test of sterility): Результат испытания, который показывает микробный рост на изделии или его части, подвергнутой испытанию на стерильность (3.22).

[ИСО 11137-2:2013, 3.1.8]

3.14 **продукт** (product): Конечный результат технологического процесса.

Пример — Сырьевой(ые) материал(ы), промежуточный(е) продукт(ы), полуфабрикат(ы), сборочный(е) узел(узлы), медицинская продукция (3.8).

[ИСО 11139:2018, 3.217]

3.15 **часть продукта, используемая для испытания**; ЧПИ (sample item portion, SIP): Определенная часть медицинской продукции (3.8), подвергаемая экспериментальному исследованию.

[ИСО 11139:2018, 3.240]

3.16 **барьерная система для стерилизации** (sterile barrier system): Минимальная упаковка, которая сводит к минимуму риск проникновения микроорганизмов (3.11) и обеспечивает асептический вид стерильного содержимого при использовании.

[ИСО 11139:2018, 3.272]

3.17 **стерильность** (sterility): Состояние, характеризующееся отсутствием жизнеспособных микроорганизмов (3.11).

Примечание 1 — На практике доказать такое абсолютное утверждение об отсутствии микроорганизмов невозможно [см. термин «стерилизация» (3.19)].

[ИСО 11139:2018, 3.274]

3.18 **уровень обеспечения стерильности;** УОС (sterility assurance level, SAL): Вероятность появления единственного жизнеспособного микроорганизма (3.11) на изделии после стерилизации.

Примечание 1 — Выражается в виде отрицательного показателя по основанию 10.

[ИСО 11139:2018, 3.275]

3.19 **стерилизация** (sterilization): Валидированный процесс освобождения изделий от жизнеспособных микроорганизмов (3.11).

Примечание 1 — В процессе стерилизации характер микробной инактивации является экспоненциальным, и поэтому выживание микроорганизма на отдельном изделии может быть выражено в функции вероятности. Хотя эту вероятность можно свести к предельно низкому значению, ее невозможно уменьшить до нуля [см. уровень обеспечения стерильности (3.18)].

[ИСО 11139:2018, 3.277]

3.20 **стерилизующая доза;** SD; D_{ster} (sterilization dose, SD; D_{ster}): Минимальная доза для достижения установленных требований стерильности (3.17).

[ИСО 11139:2018, 3.280]

3.21 **проверка стерилизующей дозы** (sterilization dose audit): Процедура, проводимая для подтверждения правильности обоснования стерилизующей дозы.

[ИСО 11139:2018, 3.281]

3.22 **испытание на стерильность** (test of sterility): Техническая операция, выполняемая в рамках разработки, валидации или повторной квалификации, для определения наличия или отсутствия жизнеспособных микроорганизмов (3.11) на изделии или его части.

[ИСО 11139:2018, 3.299]

3.23 **проверочная доза** (verification dose): Доза облучения, рассчитанная для обеспечения заданного уровня стерильности (УОС) (3.18), превышающего или равного значению 10^{-2}, используемая при обосновании стерилизующей дозы.

Примечание — Для целей настоящего стандарта этот заранее определенный УОС равен 10^{-1}.

[ИСО 11139:2018, 3.315, изменен. Добавлено примечание 1 к записи]

4 Определение и поддержание семейства продуктов для обоснования и проверки стерилизующей дозы

4.1 Общие положения

Установление стерилизующей дозы, для которой могут быть осуществлены выбор и обоснование, а также проведение ее проверки — это действия, являющиеся частью определения процесса и поддержания его эффективности (см. ИСО 11137-1). Для выполнения этих действий продукты могут быть сгруппированы в семейства. Определение семейства продуктов основано, главным образом, на количестве и типах микроорганизмов на продукте или в нем (бионагрузка), причем тип указывает на устойчивость микроорганизмов к облучению (см. ИСО 11737-1). Такие параметры, как плотность и конфигурация изделий в пределах упаковочной системы, не учитывают при установлении семейства продуктов, поскольку они не являются факторами, влияющими на бионагрузку.

При использовании семейства продуктов для обоснования стерилизующей дозы и для проверки этой дозы необходимо учитывать снижение способности обнаруживать непредвиденные изменения в производственном процессе, влияющие на эффективность стерилизации. Более того, при использовании одного продукта для представления семейства продуктов вполне вероятно, что изменения, происходящие в других членах семейства продуктов, не будут обнаружены. Прежде чем приступить к дальнейшим действиям, следует оценить влияние сокращения на способность обнаружить изменения в других членах семейства продуктов, а также разработать и внедрить план поддержания семейства продуктов.

4.2 Определение семейства продуктов

4.2.1 Критерии определения семейства продуктов должны быть документированы. Продукт следует оценивать по этим критериям и учитывать сходство между потенциальными членами семейства продуктов.

Оценка включает все переменные, связанные с продуктом, влияющие на бионагрузку, включая, но не ограничиваясь этим:

природу и источники сырья, включая влияние, при наличии, сырья, которое может быть получено из более чем одного места;

a) природу и источники сырья, включая влияние, при наличии, сырья, которое может быть получено из более чем одного места;

b) компоненты:

c) конструкцию и размер изделия;

d) производственные процессы;

e) производственное оборудование;

f) производственную среду;

g) местонахождение производства.

Результаты оценки и выводы должны быть задокументированы (см. ИСО 11137-1, 4.1.2).

4.2.2 Продукт только тогда включают в семейство продуктов, когда подтверждается, что относящиеся к нему параметры (см. 4.2.1) аналогичны и находятся под контролем.

4.2.3 Для того чтобы продукт был введен в семейство продуктов, должно быть продемонстрировано, что бионагрузка включает аналогичное число и аналогичные типы микроорганизмов.

4.2.4 Включение продукта более чем из одного местонахождения производства в семейство продуктов должно быть специально обосновано и задокументировано по ИСО 11137-1, 4.1.2. Следует учитывать влияние на бионагрузку:

a) географических и/или климатических различий между местонахождениями производства;

b) любых различий в управлении производственным процессом или окружающей средой;

c) источников сырьевых материалов и вспомогательных средств производства (например, вода).

4.3 Обозначение продукта для предоставления семейства продуктов

4.3.1 Продукт для представления семейства продуктов

4.3.1.1 Число и типы микроорганизмов, содержащиеся в продукте, должны быть использованы в качестве основы для выбора продукта, представляющего семейство продуктов.

4.3.1.2 Семейство продуктов должно быть представлено:

a) главным продуктом (см. 4.3.2), или

b) эквивалентным продуктом (см. 4.3.3), или

c) имитирующим продуктом (см. 4.3.4).

4.3.1.3 Должна быть проведена официальная документированная оценка, чтобы решить, какой из трех потенциальных репрезентативных продуктов, указанных в 4.3.1.2, является наиболее подходящим. При такой оценке необходимо учитывать следующее:

a) число микроорганизмов, составляющих бионагрузку;

b) типы микроорганизмов, составляющих бионагрузку;

c) среда, в которой обитают микроорганизмы;

d) размер изделия;

e) количество компонентов;

f) сложность изделия;

g) степень автоматизации производства;

h) производственная среда.

4.3.2 Главный продукт

Члена семейства продуктов считают главным продуктом только в том случае, если по результатам оценки (см. 4.3.1.3) он представляет собой большую сложность для процесса стерилизации, чем другие члены семейства продуктов. В некоторых ситуациях в семействе продуктов может быть несколько продуктов, каждый из которых можно рассматривать как главный продукт. В таких случаях любой из этих продуктов может быть выбран в качестве главного продукта для представления семейства:

a) случайным образом или

b) в соответствии с документированной процедурой, чтобы включить различные продукты, каждый из которых может быть рассмотрен как главный продукт.

4.3.3 Эквивалентный продукт

Группу продуктов считают эквивалентной только в том случае, если по результатам оценки (см. 4.3.1.3) членам группы требуется одинаковая стерилизующая доза. Выбор эквивалентного продукта для представления семейства продуктов должен быть сделан:

a) случайным образом или

b) в соответствии с документированной процедурой для включения различных членов в семейства продуктов. При выборе эквивалентного продукта, представляющего семейства продуктов, следует учитывать объем производства и доступность продукта.

4.3.4 Имитирующий продукт

Имитирующий продукт должен представлять семейство продуктов только в том случае, если он наделен аналогичной или большей сложностью для процесса стерилизации в отличие от той, которую создают члены семейства продуктов. Имитирующий продукт должен быть упакован таким же образом и с использованием таких же материалов, которые используют для изготовления подлинного продукта.

Примечание — Имитирующий продукт не предназначен для клинического использования, так как изготавливается исключительно для определения или поддержания стерилизующей дозы.

Имитирующий продукт может быть:

a) изделием, аналогичным подлинному продукту с точки зрения материалов и размеров и подвергаемым аналогичным производственным процессам, например: часть материала, используемого для имплантатов, который проходит весь производственный процесс;

b) комбинацией компонентов продукта в пределах семейства продуктов, которые обычно не объединяются для использования, например: комплект трубок, содержащий несколько фильтров, зажимов и запорных кранов, являющихся компонентами других продуктов этого семейства.

4.4 Поддержание семейства продуктов

4.4.1 Периодическая проверка

Проверку следует проводить с определенной периодичностью, чтобы гарантировать, что семейства продуктов и продукт, используемый для представления каждого семейства продуктов, остаются действительными. Ответственность за проверки продукта или процессов или того и другого, которые могут повлиять на принадлежность к семействам продуктов, должна быть возложена на компетентный персонал. Такая проверка должна быть проведена не реже одного раза в год. Результаты проверки должны быть зарегистрированы в соответствии с ИСО 11137-1, 4.1.2.

4.4.2 Внесение изменений в продукт или производственный процесс или и то и другое вместе

Оценка изменений в продукте, такие как сырье (природа и источник), компоненты или конструкция продукта (включая размер), и/или изменения в производственном процессе, например в оборудовании, окружающей среде или местонахождении, должна быть осуществлена с помощью официальной документированной системы контроля изменений. Такие изменения могут повлиять на ту основу, на которой определено семейство продуктов, или на ту основу, на которой сделан выбор продукта для представления семейства продуктов. Существенные изменения могут потребовать определения нового семейства продуктов или выбора другого репрезентативного продукта.

4.4.3 Записи

Записи о семействах продуктов следует сохранить согласно ИСО 11137-1, 4.1.2.

4.5 Последствия сбоя при обосновании или проведении проверки стерилизующей дозы

В случае сбоя при обосновании выбранной стерилизующей дозы или при проведении проверки стерилизующей дозы для семейства продуктов этот результат будет относиться ко всем членам этого семейства. Последующие действия следует применять ко всем членам семейства продуктов.

5 Выбор и испытание продукта для обоснования и проверки стерилизующей дозы

5.1 Природа продукции

5.1.1 Продукт для стерилизации может состоять:

a) из отдельного медицинского изделия в упаковочной системе;

b) набора компонентов в упаковочной системе, которые собирают в месте использования для формирования медицинского изделия вместе с аксессуарами, необходимыми для использования этого набора в сборе;

c) нескольких медицинских изделий в упаковочной системе;

d) набора, состоящего из разнообразных медицинских изделий, связанных с процедурами.

Наименования продукции для обоснования и проверки стерилизующей дозы соответствуют перечисленным согласно таблице 1.

Таблица 1 — Тип продукта для обоснования и проверки стерилизующей дозы

Тип продукта	Изделие для определения бионагрузки и эксперимента с проверочной дозой	Обоснование
Отдельное медицинское изделие в упаковочной системе	Отдельное медицинское изделие	Каждое медицинское изделие используется независимо в клинической практике
Набор компонентов в упаковочной системе	Сочетание всех компонентов продукта	Компоненты укомплектовывают в медицинское изделие и в таком виде используют в клинической практике
Ряд идентичных медицинских изделий в собственной упаковочной системе	Одно медицинское изделие, взятое из упаковочной системы	Каждое медицинское изделие используют в клинической практике независимо; УОС отдельного медицинского изделия в упаковочной системе соответствует выбранному УОС, хотя общий УОС, связанный с упаковочной системой, может быть выше
Набор медицинских изделий, связанных с процедурами[a]	Каждый тип медицинского изделия, входящего в набор	Каждое медицинское изделие используют независимо в клинической практике
[a] При обосновании дозы стерилизующую дозу выбирают в зависимости от типа медицинского изделия, требующего наибольшей стерилизующей дозы.		

5.1.2 Если в отношении части изделия заявлена стерильность, стерилизующая доза может быть установлена только на основе этой части.

Пример — Если на этикетке изделия указана стерильность только для канала протекания жидкости, стерилизующую дозу можно установить на основе определения бионагрузки и результатов испытаний на стерильность, проведенных на этом канале.

5.2 Часть продукта, используемая для испытания (ЧПИ)

5.2.1 Для продукта со средней бионагрузкой, более или равной 1,0, когда это практически возможно, для испытания следует использовать весь продукт целиком (ЧПИ = 1,0) в соответствии с данными, приведенными в таблице 1. Если применение всего продукта не представляется возможным, его можно заменить частью продукта (ЧПИ). Размер ЧПИ должен составлять как можно большую часть продукта, насколько это применимо, и должен быть такого размера, чтобы обеспечивать возможность манипулирования им в процессе испытания.

5.2.2 Для изделия со средней бионагрузкой менее 1,0 для испытаний должен быть использован весь продукт (ЧПИ = 1,0) в соответствии с представленным в таблице 1.

Примечание — При испытании изделий с низкой средней бионагрузкой существует вероятность того, что ЧПИ не во всех ситуациях будет частью изделия, содержащей микроорганизмы. Поэтому для изделий со средней бионагрузкой менее 1,0 используют все изделие (ЧПИ = 1,0).

5.2.3 Если бионагрузка равномерно распределена либо на изделии, либо в изделии, либо в обоих положениях, ЧПИ может быть выбрана из любой части изделия. Если бионагрузка распределена неравномерно, ЧПИ должна состоять:

a) либо из случайно выбранных частей продукта, которые пропорционально представляют каждый из материалов, из которых изготовлен продукт;

b) либо из части продукта, которая считается наиболее существенной проблемой для процесса стерилизации.

Значение ЧПИ можно рассчитать на основе длины, массы, объема или площади поверхности (см. примеры в таблице 2).

Таблица 2 — Примеры расчета ЧПИ

Основа для расчета ЧПИ	Изделие
Длина	Трубки (постоянного диаметра). Рулоны бинта
Масса	Порошки. Медицинские халаты
Объем	Жидкости
Площадь поверхности	Хирургические простыни. Трубки (переменного диаметра)

Для сыпучих и жидких материалов (порошка, геля и жидкости) репрезентативным образцом можно считать ЧПИ = 1,0. Обоснование выбранного размера выборки должно быть задокументировано.

5.2.4 Приготовление и последующую упаковку ЧПИ должны быть осуществлены в условиях, сводящих к минимуму изменения бионагрузки. Отбор ЧПИ следует проводить в контролируемых условиях окружающей среды, и, по возможности, упаковочные материалы должны быть аналогичны тем, которые используют для готового продукта.

5.2.5 Выбранное значение ЧПИ должно быть надлежащим образом обосновано. Бионагрузка ЧПИ должна быть такой, чтобы или по крайней мере 17 из 20 необлученных ЧПИ дали положительные результаты испытаний на стерильность, или бионагрузка 1,0 и более обнаруживалась по меньшей мере на 85 % из 20 или более ЧПИ. Если ни один из этих критериев не соответствует, необходимо использовать ЧПИ, отличную от первоначально установленной и соответствующую одному из вышеуказанных критериев. Если проводят испытание всего продукта (ЧПИ = 1,0), критерии, указанные выше, не применяют.

Примечание — При определении бионагрузки сыпучих и жидких материалов, таких как порошки, гели и жидкости (см. ИСО 11737-1, В.3.3), необходимость демонстрировать адекватность значения ЧПИ, используемого при определении бионагрузки, отсутствует.

5.2.6 При проведении испытаний на стерильность во время эксперимента с проверочной дозой следует использовать такое же значение ЧПИ, как и при определении бионагрузки в ходе получения проверочной дозы.

Если ЧПИ, используемая при проведении тестов на стерильность, отличается от применяемого при определении бионагрузки, следует соблюдать осторожность при выборе стерилизующей дозы и при расчете значения для ЧПИ VD_{max}^{SD}. При выполнении этих двух действий требуются два отдельных определения бионагрузки: одно для ЧПИ, используемой для получения бионагрузки для всего изделия, применяемого при выборе стерилизующей дозы, и другое для ЧПИ, применяемой для получения значения VD_{max}^{SD} для ЧПИ, используемой при проведении эксперимента с проверочной дозой.

5.3 Метод отбора образцов

5.3.1 Продукт для обоснования или проверки стерилизующей дозы должен быть репрезентативным (образцовым) для продуктов, подлежащих обычным производственным процедурам и условиям.

5.3.2 Каждый продукт, используемый при определении бионагрузки или при проведении испытания на стерильность, должен быть взят, где это применимо (см. таблицу 1), из отдельной упаковочной системы.

5.3.3 Для продукта, способного поддерживать рост микроорганизмов, должен быть определен максимально допустимый период времени от производства до стерилизации продукта. Условия хранения (включая охлаждение продукта, если применимо) следует рассматривать как часть этого определения.

Период времени между отбором продукта из производства и определением бионагрузки или проведением эксперимента с проверочной дозой должен отражать максимально допустимое время выдержки.

Этап производства, используемый при определении максимально допустимого времени выдержки, должен быть последним этапом, прежде чем продукт будет способен поддерживать рост микроорганизмов (например, последний этап смешивания для жидкого состава), и во многих случаях это может быть не последний этап производства перед стерилизацией продукта.

5.3.4 Продукты могут быть выбраны из продуктов, забракованных в процессе производства при условии, что они были подвергнуты таким же производственным процедурам и условиям, как и остальная часть продукции, включая упаковку.

5.4 Микробиологические испытания

5.4.1 Определение бионагрузки и проведение испытания на стерильность следует выполнять согласно ИСО 11737-1 и ИСО 11737-2, соответственно.

Чтобы снизить вероятность ложноположительных результатов при проведении испытаний на стерильность, изделия можно разобрать и переупаковать перед облучением. Манипуляции до облучения не должны изменять бионагрузку или ее реакцию на облучение (т. е. манипуляции, которые изменяют химическую среду вблизи микроорганизмов, обычно это кислородный потенциал).

5.4.2 Бионагрузка должна быть определена на продукте, прошедшем процесс упаковки.

Примечание — Как правило, достаточно выполнить определение бионагрузки продукта после его извлечения из упаковочной системы и исключить упаковочную систему из определения.

5.5 Облучение

5.5.1 Облучение продукции при обосновании и проверке стерилизующей дозы должно проходить в облучателе, прошедшем квалификацию установленного, действующего и эксплуатируемого оборудования в соответствии с ИСО 11137-1.

5.5.2 Измерение дозы и использование источников излучения должны соответствовать требованиям ИСО 11137-1.

5.5.3 Для проведения эксперимента с проверочной дозой должно быть выполнено достаточное картирование дозы в рамках квалификации эксплуатируемого оборудования, чтобы определить наиболее высокую дозу и наиболее низкую дозу, полученные изделием.

5.5.4 По возможности для проведения эксперимента с проверочной дозой продукт следует облучать в его первоначальном виде и в его упаковочной системе.

5.5.5 Материалы для переупаковки изделий для облучения, если применимо (см. 5.4.1), должны выдерживать воздействующие дозы и последующую обработку, тем самым сводя к минимуму вероятность загрязнения.

Примечания

1 См. руководство по дозиметрическим аспектам стерилизации облучением, представленное в ИСО 11137-3.

2 Термин «аттестация» по ИСО 11137-1 эквивалентен термину «квалификация», используемому в настоящем стандарте. Термин «аттестация» будет скорректирован при пересмотре ИСО 11137-1.

6 Метод VD_{max}^{SD} — обоснование выбранных стерилизующих доз 17,5; 20,0; 22,5; 27,5; 30,0; 32,5 или 35,0 кГр

6.1 Обоснование

В практическом плане метод обоснования выбранной стерилизующей дозы аналогичен методу 1 обоснования дозы по ИСО 11137-2, так как при его применении также требуются определение бионагрузки и проведение эксперимента с проверочной дозой.

При обосновании метода удостоверяются в том, что бионагрузка, присутствующая на изделии до стерилизации, менее устойчива к радиации, чем микробная популяция максимальной резистентности, соответствующая достижению УОС = 10^{-6} при выбранной стерилизующей дозе; верификация заключается в проведении эксперимента с проверочной дозой при УОС = 10^{-1} с использованием 10 изделий. Доза при УОС = 10^{-1} для популяции, имеющей эту резистентность (максимальная проверочная доза VD_{max}), характеризует уровень бионагрузки, стерилизующую дозу и связанную с ней максимальную резистентность. При установлении максимальной резистентности для конкретного уровня бионагрузки и стерилизующей дозы должным образом учитывались различные компоненты резистентности SDR, которая является основой метода 1. Компоненты SDR высокой резистентности, оказывающие

существенное влияние на достижение УОС = 10^{-6}, использованы для определения максимальной резистентности, на которой основан данный метод обоснования. Таким образом, сохраняется уровень консервативности SDR и, следовательно, метода 1 (см. работы Ковальски и Таллентайр [7], Ковальски, Аошуан и Таллентайр [8], Ковальски и Таллентайр [11]).

На практике специалисты определяют среднюю бионагрузку. На основании этого среднего значения стерилизующую дозу выбирают из той таблицы, в которой указаны верхние пределы средней бионагрузки, применимые к выбранным стерилизующим дозам. Эти верхние пределы представляют собой количество микроорганизмов, обладающих заданной максимальной резистентностью, соизмеримой с достижением УОС = 10^{-6} при выбранной стерилизующей дозе. Дозу VD_{max}, соответствующую выбранной стерилизующей дозе, и среднюю бионагрузку устанавливают исходя из данных другой таблицы; это та доза, которую применяют при проведении эксперимента с проверочной дозой. Десять изделий или их частей (если применимо, см. 5.2) подвергают воздействию дозы VD_{max}^{SD} и каждую единицу — индивидуальному испытанию на стерильность. При наличии не более одного положительного результата испытания на стерильность по результатам 10 испытаний предварительно выбранная стерилизующая доза является обоснованной.

Методы VD_{max}, приведенные в настоящем стандарте, предназначены для выбранных стерилизующих доз 17,5; 20,0; 22,5; 27,5; 30,0; 32,5 и 35,0 кГр. Чтобы различать эти способы применения метода VD_{max} и связанных с ним наборов значений контрольной дозы, к термину «VD_{max}», где это уместно, добавлен верхний индекс, т. е. VD_{max}^{SD}, где SD — выбранная стерилизующая доза.

Примечание — Проверка значений VD_{max}^{SD} для различных уровней средней бионагрузки, приведенных в каждой из таблиц в разделе 8, выявляет изменение взаимосвязи между уровнем бионагрузки и значением VD_{max}^{SD}. С увеличением бионагрузки до определенного уровня значения VD_{max}^{SD} постепенно возрастают. Однако при определенном уровне бионагрузки значение VD_{max}^{SD} достигает максимума, а при более высоких уровнях бионагрузки соответствующие значения VD_{max}^{SD} постепенно уменьшаются. Например, для метода $VD_{max}^{17,5}$ значения $VD_{max}^{17,5}$ постепенно увеличиваются до уровня бионагрузки 2,5. Однако при бионагрузке 2,5 значение $VD_{max}^{17,5}$ максимальное, а при более высоких уровнях бионагрузки соответствующие значения $VD_{max}^{17,5}$ уменьшаются. Аналогичное увеличение, за которым следует снижение, наблюдается и при использовании других методов VD_{max}^{SD}. Такой характер значений не является результатом ошибки ни в таблицах, ни в расчете значений VD_{max}. Это неизбежный результат включения в метод VD_{max}^{SD} такой же степени устойчивости, как и в методе 1 (см. работу Ковальски и Таллентайр [11]).

6.2 Процедура применения метода VD_{max}^{SD} для нескольких производственных партий

6.2.1 Общие положения

6.2.1.1 При применении метода VD_{max}^{SD} для продукта со средней бионагрузкой менее 1,0 должно быть использовано все изделие, тогда как для изделия со средней бионагрузкой, более или равной 1,0, можно использовать только его ЧПИ (см. 5.2.5).

6.2.1.2 При применении метода VD_{max}^{SD} необходимо соблюдать шесть этапов, описанных ниже.

Примечание — Рабочие примеры приведены в 9.1 и 9.2.

6.2.2 Этап 1. Получение образцов продукта

Из трех независимых производственных партий по отдельности выбирают по 10 изделий согласно условиям 5.1, 5.2 (если применимо) и 5.3.

Для проведения эксперимента с проверочной дозой также потребуется изделие (см. 6.2.6.1) и, возможно, дополнительное изделие для подтверждения адекватности ЧПИ менее 1 (см. 5.2.5) или для выполнения подтверждающего эксперимента с проверочной дозой (см. 6.2.7.2 и 6.2.8).

6.2.3 Этап 2. Определение средней бионагрузки

6.2.3.1 При проведении работ по определению бионагрузки следует применять поправочный коэффициент (см. ИСО 11737-1).

6.2.3.2 Определяют бионагрузку каждого из выбранных продуктов и рассчитывают:

a) среднюю бионагрузку на изделие для каждой из трех партий изделий (средняя бионагрузка партии);

b) среднюю бионагрузку на изделие для всех выбранных изделий (общая средняя бионагрузка).

Бионагрузку обычно определяют на отдельных единицах продукции, но, когда бионагрузка низкая (например, менее 10), допустимо объединять 10 единиц продукта для определения средней бионагрузки для партии. Данное указание не относится к ЧПИ; их нужно не объединять, а выбирать большую ЧПИ (см. 5.2.5).

Примечание — Отсутствие колоний при определении бионагрузки иногда выражается как «меньше предела обнаружения». Применение предела обнаружения в качестве значения бионагрузки при расчете средней бионагрузки может привести к завышению средней бионагрузки, которое может повлечь за собой выбор чрезмерно высокой стерилизующей дозы и, как следствие, высокое значение VD_{max}^{SD}, что повлияет на достоверность эксперимента с проверочной дозой. Использование подхода к определению бионагрузки, имеющего низкий предел обнаружения, может уменьшить такое завышение (см. ИСО 11737-1, А.6.1.1).

Для ЧПИ менее 1,0 рассчитывают среднюю бионагрузку для всего изделия (ЧПИ = 1,0), разделив среднюю бионагрузку каждой из трех партий ЧПИ и общую среднюю бионагрузку ЧПИ на значение ЧПИ.

6.2.4 Этап 3. Выбор стерилизующей дозы

6.2.4.1 При выборе стерилизующей дозы следует использовать значения средней бионагрузки для всего продукта (ЧПИ = 1,0) (см. 6.2.3.2).

6.2.4.2 Исходя из данных таблицы 3 выбирают стерилизующую дозу. При получении этой дозы все три средние бионагрузки (ЧПИ = 1,0), определенные на этапе 2, должны быть меньше или равны соответствующему верхнему пределу средней бионагрузки, приведенному в таблице 3.

6.2.4.3 Может быть выбрана стерилизующая доза, превышающая наименьшую дозу, соответствующую требованиям 6.2.4.2. Обоснование выбора большей дозы может быть основано на таких факторах, как:

a) разница между средней бионагрузкой и верхним пределом, связанным с выбранной стерилизующей дозой;

b) имеющиеся данные об изменении численности и типов микроорганизмов, составляющих бионагрузку;

c) имеющиеся данные о микробиологическом качестве аналогичной продукции, в том числе результаты проверок стерилизующих доз;

d) материалы, входящие в состав продукта, и контроль микробиологического качества материалов;

e) производственный процесс и связанные с ним процедуры управления и контроля, особенно этапы, влияющие на бионагрузку или ее резистентность;

f) производственная среда, особенно степень микробиологического контроля и мониторинга, а также имеющиеся данные о стабильности производственной среды с течением времени.

Таблица 3 — Верхний предел средней бионагрузки для выбора заданной стерилизующей дозы

Верхний предел средней бионагрузки (ЧПИ = 1,0)	Выбранная стерилизующая доза, кГр
9,0	17,5
45	20,0
220	22,5
5000	27,5
23 000	30,0
100 000	32,5
440 000	35,0

6.2.5 Этап 4. Получение VD_{max}^{SD}

6.2.5.1 Из данных таблицы 4 выбирают данные для таблицы в разделе 8, в которой приведены значения ЧПИ, равные 1,0 VD_{max}^{SD}, коэффициент уменьшения дозы ЧПИ и значение увеличения дозы, соответствующие различным значениям средней бионагрузки, для выбранной стерилизующей дозы.

Таблица 4 — Таблица в разделе 8, соответствующая выбранной стерилизующей дозе

Выбранная стерилизующая доза, кГр	Соответствующая таблица в разделе 8
17,5	Таблица 5
20,0	Таблица 6
22,5	Таблица 7

Окончание таблицы 4

Выбранная стерилизующая доза, кГр	Соответствующая таблица в разделе 8
27,5	Таблица 8
30,0	Таблица 9
32,5	Таблица 10
35,0	Таблица 11

6.2.5.2 Сравнивают средние бионагрузки трех партий с общей средней бионагрузкой, полученной на этапе 2, и определяют, превышает ли какая-либо из средних бионагрузок какой-либо партии общую среднюю бионагрузку в два раза или более.

6.2.5.3 Из таблицы, приведенной в разделе 8, получают значение VD_{max}^{SD} для ЧПИ, равной 1,0, используя в качестве средней бионагрузки одно из следующих значений:

a) если средняя бионагрузка партии превышает общую среднюю бионагрузку в два раза или более, используют наиболее высокую среднюю бионагрузку для партии, или

b) если средняя бионагрузка каждой партии превышает общую среднюю бионагрузку менее чем в два раза, используют общую среднюю бионагрузку.

Для ЧПИ, равной 1,0, если средняя бионагрузка не приведена в таблице раздела 8, используют ближайшую табличную среднюю бионагрузку, которая больше вычисленной средней бионагрузки.

Для ЧПИ менее 1,0 используют среднюю бионагрузку для всего продукта (ЧПИ = 1,0), вычисленную на этапе 2 (6.2.3.2). Если вычисленная средняя бионагрузка отсутствует в указанной таблице в разделе 8, используют ближайшее табличное значение, превышающее среднюю бионагрузку, чтобы найти значение ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{SD}, и соответствующий коэффициент уменьшения дозы ЧПИ. ЧПИ VD_{max}^{SD} рассчитывают по формуле (1) (см. работу Ковальски и Таллентайр [11]).

$$\text{ЧПИ } VD_{max}^{SD} = (\text{ЧПИ} = 1{,}0\ VD_{max}^{SD}) + (\text{коэффициент уменьшения дозы ЧПИ} \cdot \log \text{ЧПИ}). \quad (1)$$

Использование значения ЧПИ менее 1,0 не допускается для продукции со средней бионагрузкой менее 1,0 (см. 6.2.1.1).

6.2.6 Этап 5. Проведение эксперимента с проверочной дозой

6.2.6.1 Выбирают 10 изделий из единичной партии продукта. 10 изделий для выполнения этапа 5 могут быть выбраны из одной из партий, для которых проведено определение бионагрузки на этапе 2, или из четвертой партии, изготовленной в условиях, репрезентативных для нормального производства (см. 5.3).

6.2.6.2 Облучают эти изделия при VD_{max}^{SD}, полученной из указанной таблицы в разделе 8 или рассчитанной по формуле (1), в зависимости от того, что наиболее подходит.

Наиболее высокая поглощенная доза для единиц продукции не должна превышать VD_{max}^{SD} более чем на 10 % или на 0,1 кГр в зависимости от того, что больше.

Допуск 0,1 кГр применяют для того, чтобы учитывать возможность и практичность установок для облучения с целью доставки и измерения дозы VD_{max}^{SD} ниже 1,0 кГр.

Среднее арифметическое наибольшей и наименьшей поглощенных доз облучения изделий не должно быть менее 90 % VD_{max}^{SD}.

Измерение поглощенной дозы приведено в 5.5.

Если наибольшая поглощенная доза для изделия превышает VD_{max}^{SD} более чем на 10 % или на 0,1 кГр в зависимости от того, что больше, эксперимент с проверочной дозой необходимо повторить.

Если среднее арифметическое максимальной и минимальной поглощенных доз, применяемых к изделиям, составляет менее 90 % VD_{max}^{SD}, эксперимент с проверочной дозой рекомендуется повторить. Если эта средняя доза менее 90 % VD_{max}^{SD} и при проведении испытаний на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 6.2.7), эксперимент с проверочной дозой повторять не требуется.

6.2.6.3 Испытанию на стерильность подвергают каждое облученное изделие индивидуально (см. 5.4.1), при этом записывают количество положительных результатов испытаний на стерильность.

6.2.7 Этап 6. Интерпретация результатов

6.2.7.1 Если из 10 проведенных испытаний получено не более одного положительного результата испытания на стерильность, следует принять верификацию и тем самым обосновать выбранную стерилизующую дозу.

6.2.7.2 Если получены два положительных результата испытания на стерильность, проводят подтверждающий эксперимент с проверочной дозой (см. 6.2.8).

6.2.7.3 Если получены три или более положительных результата испытания на стерильность, верификацию не принимают, поскольку выбранная стерилизующая доза может оказаться недостаточной.

Если положительные результаты испытаний на стерильность можно объяснить неправильным определением бионагрузки, неправильным выполнением испытаний на стерильность, или неправильным значением VD_{max}^{SD}, или конкретной причиной, связанной с бионагрузкой, выполняют корректирующие действия и повторяют эксперимент с проверочной дозой, используя еще 10 изделий из партии, изготовленной в условиях, которые являются репрезентативными для нормального производства. Если в результате корректирующих действий оценка средней бионагрузки изменяется, для повторного эксперимента с проверочной дозой используют значение VD_{max}^{SD} (см. 6.2.5), соответствующее измененной средней бионагрузке. Если оценка средней бионагрузки не изменилась, используется то же значение VD_{max}^{SD}, которое использовалось в эксперименте с проверочной дозой, результаты которого не были приняты. Результаты повторного эксперимента с проверочной дозой интерпретируются в соответствии с 6.2.7.

Если положительные результаты испытаний на стерильность невозможно объяснить неправильным определением бионагрузки, неправильным выполнением испытаний на стерильность, неправильным значением VD_{max}^{SD} или конкретной причиной, связанной с бионагрузкой, выбранная стерилизующая доза не является обоснованной и применяется другой подход для обоснования стерилизующей дозы. Другие подходы:

a) выбор и обоснование более высокой стерилизующей дозы в отличие от той, для которой верификация по методу VD_{max}^{SD} не принята, начиная с этапа 3 (см. 6.2.4);

b) метод 1;

c) метод 2 и

d) метод, подтверждающий достижение максимального УОС = 10^{-6}, эквивалентного уровню в других методах обоснования дозы.

6.2.8 Подтверждающий эксперимент с проверочной дозой

6.2.8.1 Общие положения

Если необходимо провести подтверждающий эксперимент с проверочной дозой (см. 6.2.7.2), необходимо выполнить три этапа, перечисленные ниже.

6.2.8.2 Этап 1. Получение образцов продукта

Выбирают 10 изделий из единичной партии продукта. 10 изделий для проведения подтверждающего эксперимента с проверочной дозой могут быть выбраны из одной из партий, для которых проведено определение бионагрузки на этапе 2 (см. 6.2.3), из четвертой партии, использованной на этапе 5 (см. 6.2.6.1), или из партии, изготовленной в условиях, репрезентативных для нормального производства (см. 5.3).

6.2.8.3 Этап 2. Проведение подтверждающего эксперимента с проверочной дозой

6.2.8.3.1 Облучают данные изделия при VD_{max}^{SD}, полученной в 6.2.5.

Наиболее высокая поглощенная доза для единиц продукции не должна превышать VD_{max}^{SD} более чем на 10 % или на 0,1 кГр, в зависимости от того, что больше.

Допуск 0,1 кГр принимается для того, чтобы учитывать возможность и практичность установок для облучения с целью доставки и измерения дозы VD_{max}^{SD} ниже 1,0 кГр.

Среднее арифметическое значение наибольшей и наименьшей поглощенных доз облучения изделий не должно быть менее 90 % VD_{max}^{SD}.

Измерение поглощенной дозы приведено в 5.5.

Если наибольшая поглощенная доза для изделия превышает VD_{max}^{SD} более чем на 10 % или на 0,1 кГр, в зависимости от того, что больше, эксперимент с проверочной дозой необходимо повторить.

Если среднее арифметическое значение наибольшей и наименьшей поглощенных доз облучения изделий составляет менее 90 % VD_{max}^{SD}, подтверждающий эксперимент с проверочной дозой необходимо повторить. Если эта средняя доза менее 90 % VD_{max}^{SD} и при проведении испытаний на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 6.2.8.4), то подтверждающий эксперимент с проверочной дозой повторять не требуется.

6.2.8.3.2 Испытанию на стерильность подвергают каждое облученное изделие индивидуально (см. 5.4.1), при этом записывают количество положительных результатов испытаний на стерильность.

6.2.8.4 Этап 3. Интерпретация результатов

6.2.8.4.1 Если в 10 проведенных испытаниях положительные результаты на стерильность отсутствуют, подтверждающая верификация принимается и тем самым обосновывается выбранная стерилизующая доза.

6.2.8.4.2 Если получены какие-либо положительные результаты испытаний на стерильность, подтверждающая верификация не принимается, поскольку выбранная стерилизующая доза может оказаться недостаточной.

Если положительные результаты испытаний на стерильность можно объяснить неправильным проведением испытаний на стерильность, или неправильным значением VD_{max}^{SD}, или конкретной причиной, связанной с бионагрузкой, должны быть выполнены корректирующие действия и подтверждающий эксперимент с проверочной дозой повторяют, используя еще 10 изделий из партии, изготовленной в условиях, которые являются репрезентативными для нормального производства, и с таким же значением VD_{max}^{SD}, как при первоначальном использовании. Результаты повторного эксперимента с проверочной дозой интерпретируют в соответствии с 6.2.8.4.

Если положительные результаты испытаний на стерильность невозможно объяснить неправильным выполнением испытаний на стерильность, или неправильным значением VD_{max}^{SD}, или конкретной причиной, связанной с бионагрузкой, выбранная стерилизующая доза не является обоснованной и применяется другой подход для обоснования стерилизующей дозы, например:

a) выбор и обоснование более высокой стерилизующей дозы, чем та, для которой верификация по методу VD_{max}^{SD} не принята, начиная с этапа 3 (см. 6.2.4);

b) метод 1;

c) метод 2 и

d) метод, подтверждающий достижение максимального УОС = 10^{-6}, эквивалентного уровню в других методах обоснования дозы.

6.3 Процедура применения метода VD_{max}^{SD} для одной производственной партии

6.3.1 Обоснование

Этот метод является адаптацией метода VD_{max}^{SD} и предназначен для использования только для обоснования выбранной стерилизующей дозы для одной производственной партии.

6.3.2 Общие положения

6.3.2.1 При применении метода VD_{max}^{SD} для изделия со средней бионагрузкой менее 1,0 должно быть использовано все изделие, тогда как для изделия со средней бионагрузкой, более или равной 1,0, можно применять только ЧПИ (см. 5.2.5).

6.3.2.2 Продукт, способный поддерживать рост микроорганизмов, следует хранить в условиях, препятствующих такому росту, в период между изготовлением одной производственной партии и стерилизацией.

6.3.2.3 При применении метода VD_{max}^{SD} необходимо соблюдать шесть этапов, перечисленных ниже.

6.3.3 Этап 1. Получение образцов продукта

Из одной производственной партии выбирают 10 изделий в соответствии с 5.1, 5.2 (если применимо) и 5.3.

Для проведения эксперимента с проверочной дозой также потребуется изделие (см. 6.3.7), а дополнительное изделие может понадобиться для подтверждения адекватности ЧПИ менее 1,0 (см. 5.2.5) или для выполнения подтверждающего эксперимента с проверочной дозой (см. 6.3.9).

6.3.4 Этап 2. Определение средней бионагрузки

6.3.4.1 При проведении работ по определению бионагрузки следует применять поправочный коэффициент (см. ИСО 11737-1).

6.3.4.2 Определяют бионагрузку каждого из выбранных изделий и вычисляют среднюю бионагрузку.

Бионагрузку обычно устанавливают по отдельным изделиям, но, если бионагрузка низкая (например, менее 10), допускается объединить 10 изделий для определения средней бионагрузки. Настоящее руководство не применимо к ЧПИ, так как не допускается объединять значения ЧПИ, вместо этого следует выбирать большее значение ЧПИ (см. 5.2.5).

Примечание — Отсутствие колоний при определении бионагрузки иногда выражается как «меньше предела обнаружения». Использование предела обнаружения в качестве значения бионагрузки при расчете средней бионагрузки может привести к завышению средней бионагрузки. Завышение может повлечь за собой выбор чрезмерно высокой стерилизующей дозы и, как следствие, высокое значение VD_{max}^{SD}, что повлияет на достоверность эксперимента с проверочной дозой. Использование подхода к определению бионагрузки, имеющего низкий предел обнаружения, может уменьшить такое завышение (см. ИСО 11737-1, А.6.1.1).

Для ЧПИ менее 1,0 вычисляют среднюю бионагрузку для всего продукта (ЧПИ = 1,0) путем деления средней бионагрузки партии ЧПИ на значение ЧПИ.

6.3.5 Этап 3. Выбор стерилизующей дозы

6.3.5.1 При выборе стерилизующей дозы следует использовать значение средней бионагрузки для всего продукта (ЧПИ = 1,0) (см. 6.3.4.2).

6.3.5.2 Исходя из данных таблицы 3 выбирают стерилизующую дозу. При получении этой дозы средняя бионагрузка партии (ЧПИ = 1,0), определенная на этапе 2, должна быть меньше или равна соответствующему верхнему пределу средней бионагрузки, приведенному в таблице 3.

6.3.5.3 Может быть выбрана стерилизующая доза, превышающая наименьшую дозу, соответствующую требованиям 6.3.5.2. Обоснование выбора большей дозы может быть основано на таких факторах, как:

a) разница между средней бионагрузкой и верхним пределом, связанным с выбранной стерилизующей дозой;

b) имеющиеся данные об изменении численности и типов микроорганизмов, составляющих бионагрузку;

c) имеющиеся данные о микробиологическом качестве аналогичной продукции, в том числе результаты проверок стерилизующих доз;

d) материалы, входящие в состав продукта, и контроль микробиологического качества материалов;

e) производственный процесс и связанные с ним процедуры управления и контроля, особенно этапы, влияющие на бионагрузку или ее резистентность;

f) производственная среда, особенно степень микробиологического контроля и мониторинга, а также имеющиеся данные о стабильности производственной среды с течением времени.

6.3.6 Этап 4. Получение VD_{max}^{SD}

6.3.6.1 Из таблицы 4 выбирают таблицу в разделе 8, в которой приведены значения ЧПИ, равные 1,0 VD_{max}^{SD}, коэффициент уменьшения дозы ЧПИ и значение увеличения дозы, соответствующие различным значениям средней бионагрузки, для выбранной стерилизующей дозы.

6.3.6.2 Из идентифицированной таблицы получают значение ЧПИ, равное 1,0 VD_{max}^{SD}, используя среднюю бионагрузку для всего продукта (ЧПИ = 1,0).

Если при значении ЧПИ, равном 1,0, средняя бионагрузка не указана в таблице раздела 8, используют ближайшее табличное значение, превышающее среднюю бионагрузку, чтобы определить значение ЧПИ, равное 1,0 VD_{max}^{SD}.

Для ЧПИ менее 1,0 используют среднюю бионагрузку для всего продукта (ЧПИ = 1,0), рассчитанную на этапе 2 (см. 6.3.4.2). Если рассчитанная средняя бионагрузка отсутствует в таблице 8, применяют ближайшее табличное значение, превышающее среднее значение, для определения значения ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{SD} и соответствующего коэффициента уменьшения дозы ЧПИ. Используют формулу (1) (см. 6.2.5.3) для расчета ЧПИ VD_{max}^{SD} (см. работу Ковальски и Таллентайр [11]).

Примечание — Использование ЧПИ менее 1,0 для изделия со средней бионагрузкой менее 1,0 (см. 6.3.2.1) не допускается.

6.3.7 Этап 5. Проведение эксперимента с проверочной дозой

6.3.7.1 Выбирают 10 изделий из одной партии продукта.

6.3.7.2 Облучают эти изделия при VD_{max}^{SD}, полученной из указанной таблицы в разделе 8 или с использованием формулы (1) в зависимости от того, что более соответствует.

Наиболее высокая поглощенная доза для единиц продукции не должна превышать VD_{max}^{SD} более чем на 10 % или на 0,1 кГр в зависимости от того, что больше.

Допуск 0,1 кГр применяют для того, чтобы учитывать возможность и практичность установок для облучения с целью доставки и измерения дозы VD_{max}^{SD} ниже 1,0 кГр.

Среднее арифметическое значение наибольшей и наименьшей доз облучения изделий не должно быть менее 90 % VD_{max}^{SD}.

Измерение поглощенной дозы приведено в 5.5.

Если наиболее высокая поглощенная доза для единиц продукции превышает VD_{max}^{SD} более чем на 10 % или на 0,1 кГр в зависимости от того, что больше, эксперимент с проверочной дозой необходимо повторить.

Если среднее арифметическое значение максимальной и минимальной поглощенных доз, применяемых к изделиям, составляет менее 90 % VD_{max}^{SD}, эксперимент с проверочной дозой рекомендуется повторить. Если эта средняя доза составляет менее 90 % VD_{max}^{SD} и при проведении испытаний на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 6.3.8), эксперимент с проверочной дозой повторять не нужно.

6.3.7.3 Испытанию на стерильность подвергают каждое облученное изделие индивидуально (см. 5.4.1), при этом записывают количество положительных результатов испытаний на стерильность.

6.3.8 Этап 6. Интерпретация результатов

6.3.8.1 Если из 10 проведенных испытаний получено не более одного положительного результата испытания на стерильность, верификация принимается и тем самым обосновывается выбранная стерилизующая доза.

6.3.8.2 Если получены два положительных результата испытания на стерильность, проводят подтверждающий эксперимент с проверочной дозой (см. 6.3.9).

6.3.8.3 Если получены три или более положительных результатов испытания на стерильность, верификация не принимается, поскольку выбранная стерилизующая доза может оказаться недостаточной.

Если положительные результаты испытаний на стерильность можно объяснить неправильным определением бионагрузки, неправильным выполнением испытаний на стерильность, или неправильной доставкой VD_{max}^{SD}, или конкретной причиной, связанной с бионагрузкой, необходимо предпринять корректирующие действия и повторить эксперимент с проверочной дозой, используя еще 10 изделий. Если в результате корректирующих действий оценка средней бионагрузки изменяется, используют значение VD_{max}^{SD} (см. 6.3.6), соответствующее измененной средней бионагрузке. Если оценка средней бионагрузки не изменилась, применяют то же значение VD_{max}^{SD}, которое использовалось в эксперименте с проверочной дозой, результаты которого не были приняты. Результаты эксперимента с повторной проверочной дозой интерпретируют в соответствии с 6.3.8.

Если положительные результаты испытаний на стерильность невозможно объяснить неправильным определением бионагрузки, неправильным выполнением испытаний на стерильность, неправильным значением VD_{max}^{SD} или конкретной причиной, связанной с бионагрузкой, выбранная стерилизующая доза не является обоснованной и применяется другой подход для обоснования стерилизующей дозы, например:

a) выбор и обоснование более высокой стерилизующей дозы, в отличие от той, для которой верификация по методу VD_{max}^{SD} не принята начиная с этапа 3 (см. 6.3.5);

b) метод 1;

c) метод 2;

d) метод, подтверждающий достижение максимального УОС = 10^{-6}, эквивалентного уровню в других методах обоснования дозы.

6.3.9 Подтверждающий эксперимент с проверочной дозой

6.3.9.1 Общие положения

Если необходимо провести подтверждающий эксперимент с проверочной дозой (см. 6.3.8.2), необходимо выполнить три этапа, указанные ниже.

6.3.9.2 Этап 1. Получение образцов продукта

Выбрать 10 изделий из одной производственной партии продукта.

6.3.9.3 Этап 2. Проведение подтверждающего эксперимента с проверочной дозой

6.3.9.3.1 Облучают данные изделия при значении VD_{max}^{SD}, полученном в 6.3.6.

Наиболее высокая поглощенная доза для единиц продукции не должна превышать VD_{max}^{SD} более чем на 10 % или на 0,1 кГр в зависимости от того, что больше.

Допуск 0,1 кГр применяют для того, чтобы учитывать возможность и практичность установок для облучения с целью доставки и измерения дозы VD_{max}^{SD} ниже 1,0 кГр.

Среднее арифметическое значение наибольшей и наименьшей поглощенных доз облучения изделий не должно быть менее 90 % VD_{max}^{SD}.

Измерение поглощенной дозы приведено в 5.5.

Если наиболее высокая поглощенная доза для единиц продукции превышает значение VD_{max}^{SD} более чем на 10 % или на 0,1 кГр в зависимости от того, что больше, подтверждающий эксперимент с проверочной дозой необходимо повторить.

Если среднее арифметическое значение максимальной и минимальной поглощенных доз, применяемых к изделиям, составляет менее 90 % VD_{max}^{SD}, эксперимент с проверочной дозой рекомендуется повторить. Если эта средняя доза менее 90 % VD_{max}^{SD} и при проведении испытаний на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 6.3.9.4), подтверждающий эксперимент с проверочной дозой повторять не нужно.

6.3.9.3.2 Испытанию на стерильность подвергают каждое облученное изделие индивидуально (см. 5.4.1), при этом записывают количество положительных результатов испытаний на стерильность.

6.3.9.4 Этап 3. Интерпретация результатов

6.3.9.4.1 Если в 10 проведенных испытаниях положительные результаты на стерильность отсутствуют, подтверждающая верификация принимается и тем самым обосновывается выбранная стерилизующая доза.

6.3.9.4.2 Если получены какие-либо положительные результаты испытаний на стерильность, верификацию не принимают, поскольку выбранная стерилизующая доза может оказаться недостаточной.

Если положительные результаты испытаний на стерильность можно объяснить неправильным проведением испытаний на стерильность, или неправильным значением VD_{max}^{SD}, или конкретной причиной, связанной с бионагрузкой, должны быть выполнены корректирующие действия и подтверждающий эксперимент с проверочной дозой следует повторить, используя еще 10 изделий и такое же значение VD_{max}^{SD}, которое применялось первоначально. Результаты повторного эксперимента с проверочной дозой интерпретируют в соответствии с 6.3.9.4.

Если положительные результаты испытаний на стерильность невозможно объяснить неправильным выполнением испытаний на стерильность, или неправильным значением VD_{max}^{SD}, или конкретной причиной, связанной с бионагрузкой, выбранная стерилизующая доза не является обоснованной и применяется другой подход для обоснования стерилизующей дозы, например:

a) выбор и обоснование более высокой стерилизующей дозы, в отличие от той, для которой верификация по методу VD_{max}^{SD} не принята, начиная с этапа 3 (6.3.5);

b) метод 1;

c) метод 2;

d) метод, подтверждающий достижение максимального УОС = 10^{-6}, эквивалентного уровню в других методах обоснования дозы.

7 Поддержание эффективности процесса

7.1 Общие положения

Для изделий, выпускаемых несколькими партиями, периодически определяют бионагрузки и проводят проверки стерилизующей дозы для подтверждения постоянной эффективности обоснованной стерилизующей дозы. Требования по поддержанию эффективности процесса, приведенные в ИСО 11137-1, раздел 12, применяют к выбранной стерилизующей дозе, обоснованной с использованием метода VD_{max}^{SD}. Ни одно из этих требований не распространяется на продукцию, произведенную одной партией.

7.2 Частота определения бионагрузки

Определяют в соответствии с требованиями ИСО 11137-1.

7.3 Проверка стерилизующей дозы

7.3.1 Частота

Частота проведения проверок стерилизующей дозы должна соответствовать приведенной в ИСО 11137-1, 12.1. Проверка стерилизующей дозы не требуется в те периоды, когда изделие не производится. Анализ мер экологического и производственного контроля, а также определение бионагрузки следует проводить в сочетании с проверками стерилизующей дозы. Если по результатам проверки отсутствует надлежащий контроль, должны быть приняты соответствующие меры.

7.3.2 Результат

Действия, вытекающие из результатов проверки стерилизующей дозы, должны быть применены ко всем продуктам, входящим в семейство продуктов (см. раздел 4).

7.3.3 Порядок проверки стерилизующей дозы, обоснованной с использованием метода VD_{max}^{SD}

7.3.3.1 Общие положения

7.3.3.1.1 При проведении проверки обоснованной стерилизующей дозы, обоснованной с помощью метода VD_{max}^{SD}, используют значение ЧПИ, эквивалентное тому, которое применялось первоначально при обосновании стерилизующей дозы.

7.3.3.1.2 При проведении проверки стерилизующей дозы необходимо выполнить нижеприведенные четыре этапа.

Примечание — Рабочий пример представлен в 9.3.

7.3.3.2 Этап 1. Получение образцов продукта

Выбирают 20 изделий из одной партии продукта в соответствии с 5.1, 5.2 (если применимо) и 5.3.

7.3.3.3 Этап 2. Определение средней бионагрузки

7.3.3.3.1 Применяют поправочный коэффициент, полученный в результате последней валидации метода определения бионагрузки.

7.3.3.3.2 Определяют бионагрузку каждого из 10 изделий и вычисляют среднюю бионагрузку.

Бионагрузку обычно устанавливают по отдельным изделиям, но, если бионагрузка низкая (например, менее 10), допускается объединить 10 изделий для определения средней бионагрузки. Настоящее руководство не применимо к ЧПИ, так как не допускается объединять значения ЧПИ, вместо этого следует выбрать большее значение ЧПИ (см. 5.2.5).

Примечание 1 — Отсутствие колоний при определении бионагрузки иногда выражается как «меньше предела обнаружения». Использование предела обнаружения в качестве значения бионагрузки при расчете средней бионагрузки может привести к ее завышению. Применение подхода к установлению бионагрузки, имеющей низкий предел обнаружения, может уменьшить такое завышение.

Примечание 2 — Эти данные о бионагрузке не предназначены для использования при получении значения ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{SD} для проверки стерилизующей дозы. Они применяются для мониторинга и контроля технологического процесса (например, анализа тенденций), расследования сбоев при проверках стерилизующей дозы и получения значения увеличения дозы. Корректировка проверочной дозы при каждом исследовании бионагрузки нецелесообразна, однако при устойчивом изменении бионагрузки повторное обоснование дозы может обосновать стерилизующую дозу (см. ИСО 11137-1).

7.3.3.4 Этап 3. Проведение эксперимента с проверочной дозой

7.3.3.4.1 Облучают 10 изделий проверочной дозой VD_{max}^{SD}, использованной при последнем результативном обосновании выбранной стерилизующей дозы.

Наиболее высокая поглощенная доза для единиц продукции не должна превышать VD_{max}^{SD} более чем на 10 % или на 0,1 кГр в зависимости от того, что больше.

Допуск 0,1 кГр применяют для того, чтобы учитывать возможность и практичность установок для облучения с целью доставки и измерения дозы VD_{max}^{SD} ниже 1,0 кГр.

Среднее арифметическое значение наибольшей и наименьшей поглощенных доз облучения изделий не должно быть менее 90 % VD_{max}^{SD}.

Измерение поглощенной дозы приведено в 5.5.

Если наиболее высокая поглощенная доза для единиц продукции превышает VD_{max}^{SD} более чем на 10 % или на 0,1 кГр в зависимости от того, что больше, эксперимент с проверочной дозой необходимо повторить.

Если среднее арифметическое значение максимальной и минимальной поглощенных доз, применяемых к изделиям, составляет менее 90 % VD_{max}^{SD}, эксперимент с проверочной дозой рекомендуется повторить. Если эта средняя доза менее 90 % VD_{max}^{SD} и при проведении испытаний на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 7.3.3.5), подтверждающий эксперимент с проверочной дозой повторять не нужно.

7.3.3.4.2 Испытанию на стерильность подвергают каждое облученное изделие индивидуально (см. 5.4.1), при этом записывают количество положительных результатов испытаний на стерильность.

7.3.3.5 Этап 4. Интерпретация результатов

7.3.3.5.1 Проверку принимают, если 10 проведенных испытаний дают не более двух положительных результатов нарушения стерильности.

7.3.3.5.2 Если получены два положительных результата испытаний на стерильность, проводят подтверждающую проверку стерилизующей дозы (см. 7.3.3.6).

7.3.3.5.3 Если получены три или более положительных результатов испытаний на стерильность, проверка стерилизующей дозы не принимается, поскольку выбранная стерилизующая доза может оказаться недостаточной.

Если положительные результаты испытаний на стерильность можно объяснить неправильным проведением испытаний на стерильность, или неправильным значением VD_{max}^{SD}, или конкретной причиной, связанной с бионагрузкой, должны быть выполнены корректирующие действия и должен быть повторен эксперимент с проверочной дозой в максимально сжатые сроки с использованием еще 10 изделий из партии, изготовленной в условиях, которые являются репрезентативными для производства, и с тем же значением VD_{max}^{SD}, как при проверке стерилизующей дозы, результаты которой не были приняты. Результаты повторного эксперимента с проверочной дозой интерпретируют в соответствии с 7.3.3.5.

Если положительные результаты испытаний на стерильность невозможно объяснить неправильным выполнением испытаний на стерильность, или неправильным значением VD_{max}^{SD}, или конкретной причиной, связанной с бионагрузкой, применяют нижеприведенный подход.

a) Если получено от трех до шести положительных испытаний на стерильность, немедленно увеличивают выбранную стерилизующую дозу (см. 7.3.3.7) и восстанавливают стерилизующую дозу, как только это станет практически осуществимо, используя другой подход, например:

1) выбор и обоснование более высокой стерилизующей дозы в отличие от той, для которой поверка не принята по методу VD_{max}^{SD}, начиная с этапа 1 (6.2.2 или 6.3.3 соответственно);

2) метод 1;

3) метод 2 и

4) метод, подтверждающий достижение максимального УОС = 10^{-6}, эквивалентного уровню в других методах обоснования дозы.

Увеличенная стерилизующая доза продолжает использоваться до тех пор, пока не будет завершено восстановление стерилизующей дозы.

b) Если получено семь или более положительных тестов на стерильность, стерилизация выбранной стерилизующей дозой должна быть прекращена. Выбранную стерилизующую дозу не увеличивают и не возобновляют стерилизацию до тех пор, пока стерилизующая доза не будет восстановлена с использованием другого подхода. например:

1) выбор и обоснование более высокой стерилизующей дозы в отличие от той, для которой поверка не принята по методу VD_{max}^{SD}, начиная с этапа 1 (6.2.2 или 6.3.3 соответственно);

2) метод 1;

3) метод 2 и

4) метод, подтверждающий достижение максимального УОС = 10^{-6}, эквивалентного уровню в других методах обоснования дозы.

7.3.3.6 Подтверждающая проверка стерилизующей дозы

7.3.3.6.1 Общие положения

7.3.3.6.1.1 Для проведения подтверждающей проверки стерилизующей дозы, обоснованной с помощью метода VD_{max}^{SD}, используют ЧПИ, эквивалентную той, которая первоначально использовалась при обосновании стерилизующей дозы.

7.3.3.6.1.2 При проведении подтверждающей проверки стерилизующей дозы необходимо выполнить три этапа, описанные ниже.

7.3.3.6.2 Этап 1. Получение образцов изделия

Выбирают 10 единичных изделий из одной партии в соответствии с 5.1, 5.2 (если применимо) и 5.3. 10 изделий для проведения подтверждающей проверки стерилизующей дозы могут быть выбраны либо из партии, используемой для эксперимента с проверочной дозой, проведенного в ходе первоначальной проверки стерилизующей дозы (см. 7.3.3), либо из второй партии, изготовленной в условиях, репрезентативных для нормального производства (см. 5.3).

7.3.3.6.3 Этап 2. Проведение подтверждающего эксперимента с проверочной дозой

7.3.3.6.3.1 Облучают 10 изделий при значении VD_{max}^{SD}, использованном при последнем признанном обосновании выбранной стерилизующей дозы.

Наиболее высокая доза для единиц продукции не должна превышать VD_{max}^{SD} более чем на 10 % или на 0,1 кГр в зависимости от того, что больше.

Допуск 0,1 кГр применяют для того, чтобы учитывать возможность и практичность установок для облучения с целью доставки и измерения дозы VD_{max}^{SD} ниже 1,0 кГр.

Среднее арифметическое значение наибольшей и наименьшей доз облучения изделий не должно быть менее 90 % VD_{max}^{SD}.

Измерение поглощенной дозы приведено в 5.5.

Если наиболее высокая поглощенная доза для единиц продукции превышает значение VD_{max}^{SD} более чем на 10 % или на 0,1 кГр в зависимости от того, что больше, подтверждающий эксперимент с проверочной дозой необходимо повторить.

Если среднее арифметическое значение максимальной и минимальной доз, применяемых к изделиям, составляет менее 90 % VD_{max}^{SD}, эксперимент с проверочной дозой рекомендуется повторить. Если эта средняя доза составляет менее 90 % VD_{max}^{SD} и при проведении испытаний на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 7.3.3.6.4), подтверждающий эксперимент с проверочной дозой повторять не нужно.

7.3.3.6.3.2 Испытанию на стерильность подвергают каждое облученное изделие индивидуально (см. 5.4.1), при этом записывают количество положительных результатов испытаний на стерильность.

7.3.3.6.4 Этап 3. Интерпретация результатов

Результаты подтверждающей проверки проверочной дозы, выполненной в соответствии с 7.3.3.6, интерпретируют нижеприведенным образом.

a) Если в результате 10 проведенных испытаний положительные результаты на стерильность отсутствуют, проверка стерилизующей дозы принимается.

b) Если получено не менее четырех положительных результатов испытаний на стерильность, проверка стерилизующей дозы не принимается. Выбранная стерилизующая доза должна быть незамедлительно увеличена (см. 7.3.3.7), и стерилизующая доза должна быть повторно установлена, как только это станет практически осуществимо, при использовании другого подхода, например:

1) выбор и обоснование более высокой стерилизующей дозы в отличие от той, при которой проверка стерилизующей дозы не принята, начиная с этапа 1 (см. 6.2.2 или 6.3.3 соответственно);

2) метод 1;

3) метод 2 и

4) метод, подтверждающий достижение максимального УОС = 10^{-6}, эквивалентного уровню в других методах обоснования дозы.

Продолжают использовать увеличенную стерилизующую дозу до тех пор, пока не будет выполнено повторное обоснование стерилизующей дозы.

c) Если получено пять или более положительных результатов испытаний на стерильность, проверка стерилизующей дозы не принимается. Стерилизация с выбранной стерилизующей дозой должна быть прекращена. Данную дозу не увеличивают и не возобновляют стерилизацию до тех пор, пока стерилизующая доза не будет установлена повторно с использованием другого подхода, например:

1) выбор и обоснование более высокой стерилизующей дозы в отличие от той, при которой проверка стерилизующей дозы не принята, начиная с этапа 1 (см. 6.2.2 или 6.3.3, соответственно);

2) метод 1;

3) метод 2 и

4) метод, подтверждающий достижение максимального УОС = 10^{-6}, эквивалентного уровню в других методах обоснования дозы.

Если положительные результаты одного или нескольких испытаний на стерильность можно объяснить неправильным проведением испытаний на стерильность, или неправильным значением VD_{max}^{SD}, или конкретной причиной, связанной с бионагрузкой, выполняют корректирующие действия и повторяют подтверждающую проверку стерилизующей дозы (см. 7.3.3.6) с использованием еще 10 изделий из партии, изготовленной в тех условиях, которые являются репрезентативными для нормального производства, и такого же значения VD_{max}^{SD}, которое использовалось при обосновании исходной стерилизующей дозы. Результаты интерпретируют в соответствии с перечислениями a) — c).

7.3.3.7 Увеличение стерилизующей дозы, обоснованной с использованием метода VD_{max}^{SD}

Из ранее определенной таблицы в разделе 8 (см. таблицу 4) для обоснованной стерилизующей дозы получают значение увеличенной дозы, соответствующее средней бионагрузке (ЧПИ = 1,0), определенной в соответствии с 7.3.3.3. Если данное значение средней бионагрузки отсутствует в таблице, используют ближайшее табличное значение, превышающее среднюю бионагрузку, чтобы получить значение увеличения дозы. Возросшая стерилизующая доза представляет собой сумму выбранной стерилизующей дозы и значения увеличения дозы.

7.3.4 Сбой при проверке стерилизующей дозы

В случае сбоя при проверке стерилизующей дозы, требующего повторного обоснования стерилизующей дозы, должна быть расследована причина сбоя с последующей коррекцией и/или корректирующими действиями (см. ИСО 11137-1, 4.4).

В ходе расследования должно быть рассмотрено влияние облучения продукта стерилизующей дозой, не прошедшей проверку стерилизующей дозы, на достижение установленного УОС для ранее облученных партий изделий и должна быть проведена оценка риска их пригодности к использованию. Расследование и последующие действия должны быть задокументированы (см. ИСО 11137-1, 4.1.2).

Примечание — Возможно, не удастся определить влияние облучения со стерилизующей дозой, которая не прошла проверку стерилизующей дозы, на достижение этого УОС до тех пор, пока стерилизующая доза не будет обоснована повторно.

8 Таблицы значений VD_{max}^{SD} ЧПИ

В таблицах 5—11 приведены значения VD_{max}^{SD} для ЧПИ, равной 1,0, коэффициента уменьшения дозы ЧПИ и увеличения дозы, соответствующие применимым значениям средней бионагрузки для выбранных стерилизующих доз 17,5 кГр (см. таблицу 5), 20,0 кГр (см. таблицу 6), 22,5 кГр (см. таблицу 7), 27,5 кГр (см. таблицу 8), 30,0 кГр (см. таблицу 9), 32,5 кГр (см. таблицу 10) и 35,0 кГр (см. таблицу 11).

Таблица 5 — Выбранная стерилизующая доза 17,5 кГр, для которой верхний предел средней бионагрузки составляет 9,0

SD = 17,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{17,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
Менее или равно 0,1	0,0	Н/п[a]	3,5
0,15	0,6	Н/п[a]	3,4
0,20	1,0	Н/п[a]	3,3
0,25	1,3	Н/п[a]	3,2
0,30	1,5	Н/п[a]	3,2
0,35	1,7	Н/п[a]	3,2
0,40	1,9	Н/п[a]	3,1
0,45	2,0	Н/п[a]	3,1
0,50	2,1	Н/п[a]	3,1
0,60	2,4	Н/п[a]	3,0
0,70	2,5	Н/п[a]	3,0
0,80	2,7	Н/п[a]	3,0
0,90	2,8	Н/п[a]	2,9
1,0	2,9	2,92	2,9
1,5	3,3	2,83	2,8
2,0	3,6	2,78	2,8
2,5	3,8	2,74	2,7
3,0	3,7	2,50	2,8
3,5	3,6	2,32	2,8
4,0	3,5	2,17	2,8

Окончание таблицы 5

SD = 17,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{17,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
4,5	3,4	2,05	2,8
5,0	3,3	1,95	2,8
5,5	3,3	1,87	2,9
6,0	3,2	1,79	2,9
6,5	3,1	1,73	2,9
7,0	3,1	1,67	2,9
7,5	3,0	1,62	2,9
8,0	3,0	1,57	2,9
8,5	3,0	1,53	2,9
9,0	2,9	1,49	2,9
[a] Не применимо: требуется ЧПИ = 1,0; см. 6.2.1.1 и 6.3.2.1.			

Таблица 6 — Выбранная стерилизующая доза 20 кГр, для которой верхний предел средней бионагрузки составляет 45

SD = 20,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{20}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
Менее или равно 0,1	0,0	Н/п[a]	4,0
0,15	0,7	Н/п[a]	3,9
0,20	1,1	Н/п[a]	3,8
0,25	1,5	Н/п[a]	3,7
0,30	1,7	Н/п[a]	3,7
0,35	2,0	Н/п[a]	3,6
0,40	2,1	Н/п[a]	3,6
0,45	2,3	Н/п[a]	3,5
0,50	2,5	Н/п[a]	3,5
0,60	2,7	Н/п[a]	3,5
0,70	2,9	Н/п[a]	3,4
0,80	3,1	Н/п[a]	3,4
0,90	3,2	Н/п[a]	3,4
1,0	3,3	3,33	3,3
1,5	3,8	3,24	3,2
2,0	4,1	3,17	3,2
2,5	4,4	3,13	3,1
3,0	4,6	3,09	3,1

Продолжение таблицы 6

SD = 20,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{20}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
3,5	4,7	3,06	3,1
4,0	4,9	3,03	3,0
4,5	5,0	3,01	3,0
5,0	5,1	2,99	3,0
5,5	5,2	2,97	3,0
6,0	5,2	2,95	3,0
6,5	5,3	2,94	2,9
7,0	5,4	2,92	2,9
8,0	5,5	2,88	2,9
8,5	5,5	2,82	2,9
9,0	5,4	2,77	2,9
9,5	5,4	2,72	2,9
10	5,3	2,67	2,9
11	5,3	2,58	2,9
12	5,2	2,51	3,0
13	5,2	2,44	3,0
14	5,1	2,39	3,0
15	5,1	2,33	3,0
16	5,0	2,28	3,0
17	5,0	2,24	3,0
18	5,0	2,20	3,0
19	4,9	2,16	3,0
20	4,9	2,13	3,0
21	4,9	2,10	3,0
22	4,8	2,07	3,0
23	4,8	2,04	3,0
24	4,8	2,01	3,0
25	4,8	1,99	3,0
26	4,8	1,97	3,1
27	4,7	1,94	3,1
28	4,7	1,92	3,1
29	4,7	1,90	3,1
30	4,7	1,89	3,1
31	4,7	1,87	3,1

Окончание таблицы 6

SD = 20,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{20}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
32	4,6	1,85	3,1
33	4,6	1,83	3,1
34	4,6	1,81	3,1
35	4,6	1,80	3,1
36	4,6	1,78	3,1
37	4,6	1,77	3,1
38	4,5	1,76	3,1
39	4,5	1,74	3,1
40	4,5	1,73	3,1
41	4,5	1,72	3,1
42	4,5	1,71	3,1
43	4,5	1,70	3,1
44	4,5	1,68	3,1
45	4,4	1,67	3,1
[a] Не применимо: требуется ЧПИ = 1,0; см. 6.2.1.1 и 6.3.2.1.			

Таблица 7 — Выбранная стерилизующая доза 22,5 кГр, для которой верхний предел средней бионагрузки составляет 220

SD = 22,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{22,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
Менее или равно 0,1	0,0	Н/п[a]	4,5
0,15	0,8	Н/п[a]	4,3
0,20	1,3	Н/п[a]	4,2
0,25	1,7	Н/п[a]	4,2
0,30	2,0	Н/п[a]	4,1
0,35	2,2	Н/п[a]	4,1
0,40	2,4	Н/п[a]	4,0
0,45	2,6	Н/п[a]	4,0
0,50	2,8	Н/п[a]	3,9
0,60	3,0	Н/п[a]	3,9
0,70	3,3	Н/п[a]	3,8
0,80	3,4	Н/п[a]	3,8
0,90	3,6	Н/п[a]	3,8
1,0	3,8	3,75	3,8

Продолжение таблицы 7

SD = 22,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{22,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
1,5	4,3	3,64	3,6
2,0	4,6	3,57	3,6
2,5	4,9	3,52	3,5
3,0	5,1	3,47	3,5
3,5	5,3	3,44	3,4
4,0	5,5	3,41	3,4
4,5	5,6	3,38	3,4
5,0	5,7	3,36	3,4
5,5	5,8	3,34	3,3
6,0	5,9	3,32	3,3
6,5	6,0	3,30	3,3
7,0	6,1	3,29	3,3
7,5	6,1	3,27	3,3
8,0	6,2	3,26	3,3
8,5	6,3	3,25	3,2
9,0	6,3	3,24	3,2
9,5	6,4	3,22	3,2
10	6,4	3,21	3,2
11	6,5	3,20	3,2
12	6,6	3,18	3,2
13	6,7	3,16	3,2
14	6,8	3,15	3,1
15	6,8	3,14	3,1
16	6,9	3,12	3,1
17	6,9	3,11	3,1
18	7,0	3,10	3,1
19	7,0	3,09	3,1
20	7,1	3,08	3,1
21	7,1	3,07	3,1
22	7,2	3,06	3,1
23	7,2	3,06	3,1
24	7,3	3,05	3,0
25	7,3	3,03	3,0
26	7,3	3,00	3,1

Продолжение таблицы 7

SD = 22,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{22,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
27	7,2	2,97	3,1
28	7,2	2,94	3,1
29	7,2	2,92	3,1
30	7,2	2,89	3,1
31	7,2	2,87	3,1
32	7,1	2,85	3,1
33	7,1	2,82	3,1
34	7,1	2,80	3,1
35	7,1	2,78	3,1
36	7,1	2,74	3,1
37	7,1	2,74	3,1
38	7,0	2,73	3,1
39	7,0	2,71	3,1
40	7,0	2,69	3,1
41	7,0	2,68	3,1
42	7,0	2,66	3,1
43	7,0	2,65	3,1
44	7,0	2,63	3,1
45	6,9	2,62	3,1
46	6,9	2,60	3,1
47	6,9	2,59	3,1
48	6,9	2,58	3,1
49	6,9	2,56	3,1
50	6,9	2,55	3,1
55	6,8	2,50	3,1
60	6,8	2,44	3,1
65	6,8	2,40	3,2
70	6,7	2,36	3,2
75	6,7	2,32	3,2
80	6,7	2,29	3,2
85	6,6	2,26	3,2
90	6,6	2,23	3,2
95	6,6	2,21	3,2
100	6,5	2,18	3,2

Окончание таблицы 7

SD = 22,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{22,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
110	6,5	2,14	3,2
120	6,5	2,09	3,2
130	6,4	2,06	3,2
140	6,4	2,03	3,2
150	6,4	2,00	3,2
160	6,3	1,98	3,2
170	6,3	1,95	3,2
180	6,3	1,93	3,2
190	6,2	1,90	3,3
200	6,2	1,88	3,3
220	6,2	1,85	3,3
90	6,6	2,23	3,2
95	6,6	2,21	3,2
100	6,5	2,18	3,2
110	6,5	2,14	3,2
120	6,5	2,09	3,2
130	6,4	2,06	3,2
140	6,4	2,03	3,2
150	6,4	2,00	3,2
160	6,3	1,98	3,2
170	6,3	1,95	3,2
180	6,3	1,93	3,2
190	6,2	1,90	3,3
200	6,2	1,88	3,3
220	6,2	1,85	3,3
[a] Не применимо: требуется ЧПИ = 1,0; см. 6.2.1.1 и 6.3.2.1.			

Таблица 8 — Выбранная стерилизующая доза 27,5 кГр, для которой верхний предел средней бионагрузки составляет 5000

SD = 27,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{27,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
Менее или равно 0,10	0,0	Н/п[a]	5,5
0,15	0,9	Н/п[a]	5,3
0,20	1,6	Н/п[a]	5,2

Продолжение таблицы 8

SD = 27,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{27,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
0,25	2,0	Н/п[a]	5,1
0,30	2,4	Н/п[a]	5,0
0,35	2,7	Н/п[a]	5,0
0,40	3,0	Н/п[a]	4,9
0,45	3,2	Н/п[a]	4,9
0,50	3,4	Н/п[a]	4,8
0,60	3,7	Н/п[a]	4,8
0,70	4,0	Н/п[a]	4,7
0,80	4,2	Н/п[a]	4,7
0,90	4,4	Н/п[a]	4,6
1,0	4,6	4,58	4,6
2,0	5,7	4,36	4,4
3,0	6,3	4,25	4,2
4,0	6,7	4,17	4,2
5,0	7,0	4,11	4,1
6,0	7,2	4,06	4,1
7,0	7,4	4,02	4,0
8,0	7,6	3,98	4,0
9,0	7,7	3,95	4,0
10	7,9	3,93	3,9
11	8,0	3,91	3,9
12	8,1	3,88	3,9
13	8,2	3,87	3,9
14	8,3	3,85	3,8
15	8,3	3,83	3,8
16	8,4	3,82	3,8
17	8,5	3,80	3,8
18	8,5	3,79	3,8
19	8,6	3,78	3,8
20	8,7	3,77	3,8
21	8,7	3,76	3,8
22	8,8	3,75	3,7
23	8,8	3,74	3,7
24	8,9	3,73	3,7

Продолжение таблицы 8

SD = 27,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{27,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
25	8,9	3,72	3,7
26	9,0	3,71	3,7
27	9,0	3,70	3,7
28	9,0	3,69	3,7
29	9,1	3,69	3,7
30	9,1	3,68	3,7
31	9,1	3,67	3,7
32	9,2	3,66	3,7
33	9,2	3,66	3,7
34	9,2	3,65	3,7
35	9,3	3,65	3,6
36	9,3	3,64	3,6
37	9,3	3,63	3,6
38	9,4	3,63	3,6
39	9,4	3,62	3,6
40	9,4	3,62	3,6
41	9,4	3,61	3,6
42	9,5	3,61	3,6
43	9,5	3,60	3,6
44	9,5	3,60	3,6
45	9,5	3,59	3,6
46	9,6	3,59	3,6
47	9,6	3,58	3,6
48	9,6	3,58	3,6
49	9,6	3,58	3,6
50	9,6	3,57	3,6
55	9,7	3,55	3,6
60	9,8	3,54	3,5
65	9,9	3,52	3,5
70	10,0	3,51	3,5
75	10,0	3,49	3,5
80	10,1	3,48	3,5
85	10,2	3,47	3,5
90	10,2	3,46	3,5

Продолжение таблицы 8

SD = 27,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{27,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
95	10,3	3,45	3,4
100	10,3	3,44	3,4
110	10,4	3,42	3,4
120	10,5	3,40	3,4
130	10,6	3,39	3,4
140	10,6	3,38	3,4
150	10,7	3,36	3,4
160	10,7	3,35	3,4
170	10,8	3,34	3,3
180	10,8	3,33	3,3
190	10,9	3,32	3,3
200	10,9	3,31	3,3
220	11,0	3,30	3,3
240	11,1	3,28	3,3
260	11,1	3,26	3,3
280	11,1	3,21	3,3
300	11,1	3,18	3,3
325	11,0	3,14	3,3
350	11,0	3,10	3,3
375	11,0	3,07	3,3
400	10,9	3,04	3,3
425	10,9	3,01	3,3
450	10,9	2,98	3,3
475	10,9	2,96	3,3
500	10,9	2,93	3,3
525	10,8	2,91	3,3
550	10,8	2,89	3,3
575	10,8	2,87	3,3
600	10,8	2,85	3,3
650	10,8	2,82	3,4
700	10,7	2,79	3,4
750	10,7	2,76	3,4
800	10,7	2,73	3,4
850	10,7	2,71	3,4

Продолжение таблицы 8

SD = 27,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{27,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
900	10,6	2,69	3,4
950	10,6	2,67	3,4
1000	10,6	2,65	3,4
1050	10,6	2,63	3,4
1100	10,6	2,61	3,4
1150	10,6	2,60	3,4
1200	10,5	2,58	3,4
1250	10,5	2,57	3,4
1300	10,5	2,55	3,4
1350	10,5	2,54	3,4
1400	10,5	2,53	3,4
1450	10,5	2,51	3,4
1500	10,5	2,50	3,4
1550	10,4	2,49	3,4
1600	10,4	2,48	3,4
1650	10,4	2,47	3,4
1700	10,4	2,46	3,4
1750	10,4	2,45	3,4
1800	10,4	2,44	3,4
1850	10,4	2,43	3,4
1900	10,4	2,42	3,4
1950	10,4	2,41	3,4
2000	10,4	2,41	3,4
2100	10,3	2,39	3,4
2200	10,3	2,37	3,4
2300	10,3	2,36	3,4
2400	10,3	2,35	3,4
2500	10,3	2,34	3,4
2600	10,3	2,32	3,4
2700	10,3	2,31	3,5
2800	10,2	2,30	3,5
2900	10,2	2,29	3,5
3000	10,2	2,28	3,5
3200	10,2	2,26	3,5

Окончание таблицы 8

SD = 27,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{27,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
3400	10,2	2,24	3,5
3600	10,2	2,23	3,5
3800	10,1	2,21	3,5
4000	10,1	2,20	3,5
4200	10,1	2,19	3,5
4400	10,1	2,17	3,5
4600	10,1	2,16	3,5
4800	10,1	2,15	3,5
5000	10,1	2,14	3,5
[a] Не применимо: требуется ЧПИ = 1,0; см. 6.2.1.1 и 6.3.2.1.			

Таблица 9 — Выбранная стерилизующая доза 30,0 кГр, для которой верхний предел средней бионагрузки составляет 230 000

SD = 30,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{30}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
Менее или равно 0,10	0,0	Н/п[a]	6,0
0,15	1,0	Н/п[a]	5,8
0,20	1,7	Н/п[a]	5,7
0,25	2,2	Н/п[a]	5,6
0,30	2,6	Н/п[a]	5,5
0,35	2,9	Н/п[a]	5,4
0,40	3.2	Н/п[a]	5,4
0,45	3,5	Н/п[a]	5,3
0,50	3,7	Н/п[a]	5,3
0,60	4,0	Н/п[a]	5,2
0,70	4,3	Н/п[a]	5,1
0,80	4,6	Н/п[a]	5,1
0,90	4,8	Н/п[a]	5,0
1,0	5,0	5,00	5,0
2,0	6,2	4,76	4,8
3,0	6,8	4,63	4,6
4,0	7,3	4,54	4,5
5,0	7,6	4,48	4,5
6,0	7,9	4,43	4,4

Продолжение таблицы 9

SD = 30,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{30}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
7,0	8,1	4,38	4,4
8,0	8,3	4,35	4,3
9,0	8,4	4,31	4,3
10	8,6	4,29	4,3
11	8,7	4,26	4,3
12	8,8	4,24	4,2
13	8,9	4,22	4,2
14	9,0	4,20	4,2
15	9,1	4,18	4,2
16	9,2	4,16	4,2
17	9,3	4,15	4,1
18	9,3	4,13	4,1
19	9,4	4,12	4,1
20	9,5	4,11	4,1
21	9,5	4,10	4,1
22	9,6	4,09	4,1
23	9,6	4,08	4,1
24	9,7	4,06	4,1
25	9,7	4,06	4,1
26	9,8	4,05	4,0
27	9,8	4,04	4,0
28	9,9	4,03	4,0
29	9,9	4,02	4,0
30	9,9	4,01	4,0
31	10,0	4,00	4,0
32	10,0	4,00	4,0
33	10,0	3,99	4,0
34	10,1	3,98	4,0
35	10,1	3,98	4,0
36	10,1	3,97	4,0
37	10,2	3,96	4,0
38	10,2	3,96	4,0
39	10,2	3,95	4,0
40	10,3	3,95	3,9

Продолжение таблицы 9

SD = 30,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{30}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
41	10,3	3,94	3,9
42	10,3	3,94	3,9
43	10,3	3,93	3,9
44	10,4	3,92	3,9
45	10,4	3,92	3,9
46	10,4	3,92	3,9
47	10,4	3,91	3,9
48	10,5	3,91	3,9
49	10,5	3,90	3,9
50	10,5	3,90	3,9
55	10,6	3,88	3,9
60	10,7	3,86	3,9
65	10,8	3,84	3,8
70	10,9	3,82	3,8
75	11,0	3,81	3,8
80	11,0	3,80	3,8
85	11,1	3,78	3,8
90	11,1	3,77	3,8
95	11,2	3,76	3,8
100	11,3	3,75	3,8
110	11,3	3,73	3,7
120	11,4	3,71	3,7
130	11,5	3,70	3,7
140	11,6	3,68	3,7
150	11,7	3,67	3,7
160	11,7	3,66	3,7
170	11,8	3,65	3,6
180	11,8	3,63	3,6
190	11,9	3,62	3,6
200	11,9	3,61	3,6
220	12,0	3,60	3,6
240	12,1	3,58	3,6
260	12,2	3,57	3,6
280	12,2	3,55	3,6

Продолжение таблицы 9

SD = 30,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{30}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
300	12,3	3,54	3,5
325	12,4	3,52	3,5
350	12,4	3,51	3,5
375	12,5	3,50	3,5
400	12,6	3,49	3,5
425	12,6	3,48	3,5
450	12,7	3,47	3,5
475	12,7	3,46	3,5
500	12,8	3,45	3,4
525	12,8	3,44	3,4
550	12,8	3,43	3,4
575	12,9	3,42	3,4
600	12,9	3,42	3,4
650	13,0	3,40	3,4
700	13,0	3,39	3,4
750	13,1	3,38	3,4
800	13,2	3,37	3,4
850	13,2	3,35	3,4
900	13,1	3,32	3,4
950	13,1	3,30	3,4
1000	13,1	3,27	3,4
1050	13,1	3,25	3,4
1100	13,1	3,23	3,4
1150	13,0	3,21	3,4
1200	13,0	3,19	3,4
1250	13,0	3,18	3,4
1300	13,0	3,16	3,4
1350	13,0	3,14	3,4
1400	13,0	3,13	3,4
1450	13,0	3,11	3,4
1500	13,0	3,10	3,4
1550	12,9	3,09	3,4
1600	12,9	3,07	3,4
1650	12,9	3,06	3,4

Продолжение таблицы 9

SD = 30,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{30}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
1700	12,9	3,05	3,4
1750	12,9	3,04	3,4
1800	12,9	3,03	3,4
1850	12,9	3,02	3,4
1900	12,9	3,01	3,4
1950	12,9	3,00	3,4
2000	12,9	2,99	3,4
2100	12,8	2,97	3,4
2200	12,8	2,95	3,4
2300	12,8	2,93	3,4
2400	12,8	2,92	3,4
2500	12,8	2,90	3,4
2600	12,8	2,89	3,4
2700	12,8	2,88	3,5
2800	12,7	2,86	3,5
2900	12,7	2,85	3,5
3000	12,7	2,84	3,5
3200	12,7	2,82	3,5
3400	12,7	2,80	3,5
3600	12,7	2,78	3,5
3800	12,6	2,76	3,5
4000	12,6	2,74	3,5
4200	12,6	2,73	3,5
4400	12,6	2,71	3,5
4600	12,6	2,70	3,5
4800	12,6	2,69	3,5
5000	12,6	2,67	3,5
5300	12,5	2,65	3,5
5600	12,5	2,63	3,5
5900	12,5	2,62	3,5
6200	12,5	2,61	3,5
6500	12,5	2,59	3,5
6800	12,5	2,58	3,5
7100	12,4	2,56	3,5

Окончание таблицы 9

SD = 30,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{30}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
7400	12,4	2,55	3,5
7700	12,4	2,54	3,5
8000	12,4	2,53	3,5
8500	12,4	2,52	3,5
9000	12,4	2,50	3,5
9500	12,4	2,48	3,5
10 000	12,4	2,47	3,5
10 500	12,3	2,46	3,5
11 000	12,3	2,44	3,5
11 500	12,3	2,43	3,5
12 000	12,3	2,42	3,5
13 000	12,3	2,40	3,5
14 000	12,3	2,38	3,6
15 000	12,2	2,36	3,6
16 000	12,2	2,35	3,6
17 000	12,2	2,33	3,6
18 000	12,2	2,32	3,6
19 000	12,2	2,31	3,6
20 000	12,2	2,29	3,6
21 000	12,1	2,28	3,6
22 000	12,1	2,27	3,6
23 000	12,1	2,26	3,6
[a] Не применимо: требуется ЧПИ = 1,0; см. 6.2.1.1 и 6.3.2.1.			

Таблица 10 — Выбранная стерилизующая доза 32,5 кГр, для которой верхний предел средней бионагрузки составляет 100 000

SD = 32,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{32,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
Менее или равно 0,10	0,0	Н/п[a]	6,5
0,15	1,1	Н/п[a]	6,3
0,20	1,8	Н/п[a]	6,1
0,25	2,4	Н/п[a]	6,0
0,30	2,8	Н/п[a]	5,9
0,35	3.2	Н/п[a]	5,9

Продолжение таблицы 10

SD = 32,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{32,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
0,40	3,5	Н/п[a]	5,8
0,45	3,8	Н/п[a]	5,7
0,50	4,0	Н/п[a]	5,7
0,60	4,4	Н/П[a]	5,6
0,70	4,7	Н/П[a]	5,6
0,80	5,0	Н/П[a]	5,5
0,90	5,2	Н/П[a]	5,5
1,0	5,4	5,42	5,4
2,0	6,7	5,16	5,2
3,0	7,4	5,02	5,0
4,0	7,9	4,92	4,9
5,0	8,2	4,85	4,9
6,0	8,5	4,79	4,8
7,0	8,8	4,75	4,7
8,0	9,0	4,71	4,7
9,0	9,1	4,67	4,7
10	9,3	4,64	4,6
11	9,4	4,62	4,6
12	9,5	4,59	4,6
13	9,7	4,57	4,6
14	9,8	4,55	4,5
15	9,9	4,53	4,5
16	9,9	4,51	4,5
17	10,0	4,49	4,5
18	10,1	4,48	4,5
19	10,2	4,47	4,5
20	10,2	4,45	4,5
21	10,3	4,44	4,4
22	10,4	4,43	4,4
23	10,4	4,41	4,4
24	10,5	4,40	4,4
25	10,5	4,39	4,4
26	10,6	4,38	4,4
27	10,6	4,37	4,4

Продолжение таблицы 10

SD = 32,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{32,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
28	10,7	4,36	4,4
29	10,7	4,36	4,4
30	10,8	4,35	4,3
31	10,8	4,34	4,3
32	10,8	4,33	4,3
33	10,9	4,32	4,3
34	10,9	4,32	4,3
35	11,0	4,31	4,3
36	11,0	4,30	4,3
37	11,0	4,29	4,3
38	11,1	4,29	4,3
39	11,1	4,28	4,3
40	11,1	4,28	4,3
41	11,2	4,27	4,3
42	11,2	4,26	4,3
43	11,2	4,26	4,3
44	11,2	4,25	4,3
45	11,3	4,25	4,2
46	11,3	4,24	4,2
47	11,3	4,24	4,2
48	11,3	4,23	4,2
49	11,4	4,23	4,2
50	11,4	4,22	4,2
55	11,5	4,20	4,2
60	11,6	4,18	4,2
65	11,7	4,16	4,2
70	11,8	4,14	4,1
75	11,9	4,13	4,1
80	11,9	4,11	4,1
85	12,0	4,10	4,1
90	12,1	4,09	4,1
95	12,1	4,07	4,1
100	12,2	4,06	4,1
110	12,3	4,04	4,0

Продолжение таблицы 10

SD = 32,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{32,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
120	12,4	4,02	4,0
130	12,5	4,01	4,0
140	12,6	3,99	4,0
150	12,6	3,98	4,0
160	12,7	3,96	4,0
170	12,8	3,95	3,9
180	12,8	3,94	3,9
190	12,9	3,93	3,9
200	12,9	3,92	3,9
220	13,0	3,90	3,9
240	13,1	3,88	3,9
260	13,2	3,86	3,9
280	13,3	3,85	3,8
300	13,3	3,83	3,8
325	13,4	3,82	3,8
350	13,5	3,80	3,8
375	13,5	3,79	3,8
400	13,6	3,78	3,8
425	13,7	3,77	3,8
450	13,7	3,76	3,8
475	13,8	3,75	3,7
500	13,8	3,74	3,7
525	13,9	3,73	3,7
550	13,9	3,72	3,7
575	13,9	3,71	3,7
600	14,0	3,70	3,7
650	14,1	3,69	3,7
700	14,1	3,67	3,7
750	14,2	3,66	3,7
800	14,2	3,65	3,7
850	14,3	3,64	3,6
900	14,4	3,63	3,6
950	14,4	3,62	3,6
1000	14,4	3,61	3,6

Продолжение таблицы 10

SD = 32,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{32,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
1050	14,5	3,60	3,6
1100	14,5	3,59	3,6
1150	14,6	3,59	3,6
1200	14,6	3,58	3,6
1250	14,6	3,57	3,6
1300	14,7	3,57	3,6
1350	14,7	3,56	3,6
1400	14,7	3,55	3,6
1450	14,8	3,55	3,5
1500	14,8	3,54	3,5
1550	14,8	3,54	3,5
1600	14,8	3,53	3,5
1650	14,9	3,53	3,5
1700	14,9	3,52	3,5
1750	14,9	3,52	3,5
1800	14,9	3,51	3,5
1850	15,0	3,51	3,5
1900	15,0	3,50	3,5
1950	15,0	3,50	3,5
2000	15,0	3,49	3,5
2100	15,1	3,49	3,5
2200	15,1	3,48	3,5
2300	15,1	3,47	3,5
2400	15,2	3,46	3,5
2500	15,2	3,46	3,5
2600	15,2	3,45	3,5
2700	15,3	3,44	3,5
2800	15,2	3,43	3,5
2900	15,2	3,41	3,5
3000	15,2	3,40	3,5
3200	15,2	3,37	3,5
3400	15,2	3,35	3,5
3600	15,2	3,33	3,5
3800	15,1	3,31	3,5

Продолжение таблицы 10

SD = 32,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{32,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
4000	15,1	3,29	3,5
4200	15,1	3,27	3,5
4400	15,1	3,25	3,5
4600	15,1	3,23	3,5
4800	15,1	3,22	3,5
5000	15,1	3,20	3,5
5300	15,0	3,18	3,5
5600	15,0	3,16	3,5
5900	15,0	3,14	3,5
6200	15,0	3,13	3,5
6500	15,0	3,11	3,5
6800	15,0	3,09	3,5
7100	14,9	3,08	3,5
7400	14,9	3,07	3,5
7700	14,9	3,05	3,5
8000	14,9	3,04	3,5
8500	14,9	3,02	3,5
9000	14,9	3,00	3,5
9500	14,9	2,99	3,5
10 000	14,9	2,97	3,5
10 500	14,8	2,95	3,5
11 000	14,8	2,94	3,5
11 500	14,8	2,93	3,5
12 000	14,8	2,91	3,5
13 000	14,8	2,89	3,5
14 000	14,8	2,87	3,6
15 000	14,7	2,85	3,6
16 000	14,7	2,83	3,6
17 000	14,7	2,81	3,6
18 000	14,7	2,79	3,6
19 000	14,7	2,78	3,6
20 000	14,7	2,76	3,6
21 000	14,6	2,75	3,6
22 000	14,6	2,74	3,6

Окончание таблицы 10

SD = 32,5 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{32,5}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
23 000	14,6	2,73	3,6
24 000	14,6	2,72	3,6
25 000	14,6	2,70	3,6
26 000	14,6	2,69	3,6
27 000	14,6	2,68	3,6
28 000	14,6	2,67	3,6
29 000	14,6	2,66	3,6
30 000	14,6	2,66	3,6
32 000	14,5	2,64	3,6
34 000	14,5	2,62	3,6
36 000	14,5	2,61	3,6
38 000	14,5	2,60	3,6
40 000	14,5	2,58	3,6
42 000	14,5	2,57	3,6
44 000	14,5	2,56	3,6
46 000	14,4	2,55	3,6
48 000	14,4	2,54	3,6
50 000	14,4	2,53	3,6
54 000	14,4	2,51	3,6
58 000	14,4	2,50	3,6
62 000	14,4	2,48	3,6
66 000	14,4	2,47	3,6
70 000	14,3	2,45	3,6
75 000	14,3	2,44	3,6
80 000	14,3	2,42	3,6
85 000	14,3	2,41	3,6
90 000	14,3	2,40	3,6
95 000	14,3	2,39	3,6
100 000	14,3	2,38	3,6
[a] Не применимо: требуется ЧПИ = 1,0; см. 6.2.1.1 и 6.3.2.1.			

Таблица 11 — Выбранная стерилизующая доза 35 кГр, для которой верхний предел средней бионагрузки составляет 440 000

SD = 35,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{35}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
Менее или равно 0,10	0,0	Н/п[a]	7,0
0,15	1,2	Н/п[a]	6,8
0,20	2,0	Н/п[a]	6,6
0,25	2,6	Н/п[a]	6,5
0,30	3,0	Н/п[a]	6,4
0,35	3,4	Н/п[a]	6,3
0,40	3,8	Н/п[a]	6,2
0,45	4,0	Н/п[a]	6,2
0,50	4,3	Н/п[a]	6,1
0,60	4,7	Н/п[a]	6,1
0,70	5,1	Н/п[a]	6,0
0,80	5,4	Н/п[a]	5,9
0,90	5,6	Н/п[a]	5,9
1,0	5,8	5,83	5,8
2,0	7,2	5,55	5,6
3,0	8,0	5,40	5,4
4,0	8,5	5,30	5,3
5,0	8,9	5,22	5,2
6,0	9,2	5,16	5,2
7,0	9,4	5,11	5,1
8,0	9,6	5,07	5,1
9,0	9,8	5,03	5,0
10	10,0	5,00	5,0
11	10,1	4,97	5,0
12	10,3	4,94	4,9
13	10,4	4,92	4,9
14	10,5	4,90	4,9
15	10,6	4,88	4,9
16	10,7	4,86	4,9
17	10,8	4,84	4,8
18	10,9	4,82	4,8
19	11,0	4,81	4,8
20	11,0	4,79	4,8

Продолжение таблицы 11

SD = 35,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{35}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
21	11,1	4,78	4,8
22	11,2	4,77	4,8
23	11,2	4,75	4,8
24	11,3	4,74	4,7
25	11,3	4,73	4,7
26	11,4	4,72	4,7
27	11,5	4,71	4,7
28	11,5	4,70	4,7
29	11,5	4,69	4,7
30	11,6	4,68	4,7
31	11,6	4,67	4,7
32	11,7	4,66	4,7
33	11,7	4,66	4,7
34	11,8	4,65	4,6
35	11,8	4,64	4,6
36	11,8	4,63	4,6
37	11,9	4,62	4,6
38	11,9	4,62	4,6
39	11,9	4,61	4,6
40	12,0	4,60	4,6
41	12,0	4,60	4,6
42	12,0	4,59	4,6
43	12,1	4,59	4,6
44	12,1	4,58	4,6
45	12,1	4,57	4,6
46	12,2	4,57	4,6
47	12,2	4,56	4,6
48	12,2	4,56	4,6
49	12,2	4,55	4,6
50	12,3	4,55	4,5
55	12,4	4,52	4,5
60	12,5	4,50	4,5
65	12,6	4,48	4,5
70	12,7	4,46	4,5

Продолжение таблицы 11

SD = 35,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{35}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
75	12,8	4,44	4,4
80	12,9	4,43	4,4
85	12,9	4,41	4,4
90	13,0	4,40	4,4
95	13,1	4,39	4,4
100	13,1	4,38	4,4
110	13,2	4,35	4,4
120	13,3	4,33	4,3
130	13,4	4,31	4,3
140	13,5	4,30	4,3
150	13,6	4,28	4,3
160	13,7	4,27	4,3
170	13,7	4,25	4,3
180	13,8	4,24	4,2
190	13,9	4,23	4,2
200	13,9	4,22	4,2
220	14,0	4,20	4,2
240	14,1	4,18	4,2
260	14,2	4,16	4,2
280	14,3	4,14	4,1
300	14,4	4,13	4,1
325	14,4	4,11	4,1
350	14,5	4,10	4,1
375	14,6	4,08	4,1
400	14,7	4,07	4,1
425	14,7	4,06	4,1
450	14,8	4,04	4,0
475	14,8	4,03	4,0
500	14,9	4,02	4,0
525	14,9	4,01	4,0
550	15,0	4,00	4,0
575	15,0	4,00	4,0
600	15,1	3,99	4,0
650	15,1	3,97	4,0

Продолжение таблицы 11

SD = 35,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{35}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
700	15,2	3,96	4,0
750	15,3	3,94	3,9
800	15,3	3,93	3,9
850	15,4	3,92	3,9
900	15,5	3,91	3,9
950	15,5	3,90	3,9
1000	15,6	3,89	3,9
1050	15,6	3,88	3,9
1100	15,6	3,87	3,9
1150	15,7	3,86	3,9
1200	15,7	3,85	3,9
1250	15,8	3,85	3,8
1300	15,8	3,84	3,8
1350	15,8	3,83	3,8
1400	15,9	3,83	3,8
1450	15,9	3,82	3,8
1500	15,9	3,81	3,8
1550	16,0	3,81	3,8
1600	16,0	3,80	3,8
1650	16,0	3,80	3,8
1700	16,0	3,79	3,8
1750	16,1	3,79	3,8
1800	16,1	3,78	3,8
1850	16,1	3,78	3,8
1900	16,1	3,77	3,8
1950	16,2	3,77	3,8
2000	16,2	3,76	3,8
2100	16,2	3,75	3,8
2200	16,3	3,75	3,7
2300	16,3	3,74	3,7
2400	16,3	3,73	3,7
2500	16,4	3,72	3,7
2600	16,4	3,72	3,7
2700	16,4	3,71	3,7

Продолжение таблицы 11

SD = 35,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 $VD_{max}{}^{35}$, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
2800	16,5	3,70	3,7
2900	16,5	3,70	3,7
3000	16,5	3,69	3,7
3200	16,6	3,68	3,7
3400	16,6	3,67	3,7
3600	16,7	3,66	3,7
3800	16,7	3,65	3,7
4000	16,8	3,65	3,6
4200	16,8	3,64	3,6
4400	16,9	3,63	3,6
4600	16,9	3,62	3,6
4800	16,9	3,62	3,6
5000	17,0	3,61	3,6
5300	17,0	3,60	3,6
5600	17,0	3,59	3,6
5900	17,1	3,58	3,6
6200	17,1	3,57	3,6
6500	17,2	3,57	3,6
6800	17,2	3,56	3,6
7100	17,2	3,55	3,6
7400	17,3	3,55	3,5
7700	17,3	3,54	3,5
8000	17,3	3,53	3,5
8500	17,4	3,52	3,5
9000	17,4	3,51	3,5
9500	17,4	3,49	3,5
10 000	17,4	3,47	3,5
10 500	17,3	3,45	3,5
11 000	17,3	3,44	3,5
11 500	17,3	3,42	3,5
12 000	17,3	3,41	3,5
13 000	17,3	3,38	3,5
14 000	17,3	3,35	3,6
15 000	17,2	3,33	3,6

Продолжение таблицы 11

SD = 35,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{35}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
16 000	17,2	3,31	3,6
17 000	17,2	3,29	3,6
18 000	17,2	3,27	3,6
19 000	17,2	3,25	3,6
20 000	17,2	3,24	3,6
21 000	17,1	3,22	3,6
22 000	17,1	3,20	3,6
23 000	17,1	3,19	3,6
24 000	17,1	3,18	3,6
25 000	17,1	3,17	3,6
26 000	17,1	3,16	3,6
27 000	17,1	3,14	3,6
28 000	17,1	3,13	3,6
29 000	17,1	3,12	3,6
30 000	17,1	3,11	3,6
32 000	17,0	3,09	3,6
34 000	17,0	3,08	3,6
36 000	17,0	3,06	3,6
38 000	17,0	3,04	3,6
40 000	17,0	3,03	3,6
42 000	17,0	3,02	3,6
44 000	17,0	3,00	3,6
46 000	16,9	2,99	3,6
48 000	16,9	2,98	3,6
50 000	16,9	2,97	3,6
54 000	16,9	2,95	3,6
58 000	16,9	2,93	3,6
62 000	16,9	2,91	3,6
66 000	16,9	2,90	3,6
70 000	16,8	2,88	3,6
75 000	16,8	2,86	3,6
80 000	16,8	2,85	3,6
85 000	16,8	2,83	3,6
90 000	16,8	2,82	3,6

Окончание таблицы 11

SD = 35,0 кГр			
Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{35}, кГр	ЧПИ коэффициент уменьшения дозы	Значение увеличения дозы, кГр
95 000	16,8	2,80	3,6
100 000	16,8	2,79	3,6
110 000	16,7	2,77	3,7
120 000	16,7	2,75	3,7
130 000	16,7	2,73	3,7
140 000	16,7	2,71	3,7
150 000	16,7	2,70	3,7
160 000	16,7	2,68	3,7
170 000	16,6	2,67	3,7
180 000	16,6	2,66	3,7
190 000	16,6	2,65	3,7
200 000	16,6	2,63	3,7
220 000	16,6	2,61	3,7
240 000	16,6	2,60	3,7
260 000	16,5	2,58	3,7
280 000	16,5	2,56	3,7
300 000	16,5	2,55	3,7
320 000	16,5	2,54	3,7
340 000	16,5	2,52	3,7
360 000	16,5	2,51	3,7
380 000	16,5	2,50	3,7
400 000	16,5	2,49	3,7
420 000	16,5	2,48	3,7
440 000	16,4	2,47	3,7
[a] Не применимо: требуется ЧПИ = 1,0; см. 6.2.1.1 и 6.3.2.1.			

9 Рабочие примеры

9.1 Обоснование стерилизующей дозы 17,5 кГр (ЧПИ менее 1,0)

В таблице 12 показан рабочий пример по методу $VD_{max}^{17,5}$. В качестве примера приведен продукт с несколькими производственными партиями, который был чрезмерно большим для тестирования, поэтому использовалась определенная часть продукта (ЧПИ менее 1,0).

Таблица 12 — Обоснование метода $VD_{max}^{17,5}$ (ЧПИ менее 1,0)

Термин	Значение	Примечание
	Этап 1	
УОС	10^{-6}	Этот метод обосновывает значение 17,5 кГр как стерилизующую дозу для достижения максимального УОС 10^{-6}
ЧПИ	0,5	Продукт был чрезмерно велик для быстрого проведения испытаний на стерильность; для испытания выбрана 1/2 часть
Количество изделий	40	По 10 изделий из каждой из трех независимых партий для определения бионагрузки плюс 10 изделий для эксперимента с проверочной дозой
	Этап 2	
Средняя бионагрузка	6	Результаты определения бионагрузки ЧПИ для трех партий дали средние значения 2, 3 и 4. Рассчитывали среднюю бионагрузку на все изделие для каждой партии: 2/0,5 = 4; 3/0,5 = 6; 4/0,5 = 8. Общая средняя бионагрузка составила 6. Наиболее высокая средняя бионагрузка партии составила 8. Наиболее высокая средняя бионагрузка партии (8) менее чем в два раза превышает общую среднюю бионагрузку (6). Поэтому для получения ЧПИ, равного 1,0 $VD_{max}^{17,5}$, использовано значение 6
	Этап 3	
Выбор стерилизующей дозы	17,5 кГр	Все три средних значения бионагрузки по партиям менее или равны 9,0, как и общая средняя бионагрузка
	Этап 4	
Проверочная доза для ЧПИ	2,7 кГр	Из данных таблицы 5 получены значения ЧПИ, равные 1,0 $VD_{max1}^{7,5}$, и коэффициента уменьшения дозы ЧПИ при средней бионагрузке 6. Дозу ЧПИ $VD_{max}17,5$ для ЧПИ = 0,5 рассчитывали по формуле (1): ЧПИ $VD_{max}^{17,5}$ = (ЧПИ = 1,0 $VD_{max}^{17,5}$) + + (коэффициент уменьшения дозы ЧПИ · log ЧПИ) [формула (1)] Например: ЧПИ $VD_{max}^{17,5}$ = 3,2 кГр + (1,79 кГр · log 0,5) = 2,7 кГр
	Этап 5	
Эксперимент с проверочной дозой	2,3—2,9 кГр	Доза для ЧПИ в эксперименте с проверочной дозой составляла от 2,3 до 2,9 кГр. Наибольшее значение дозы для изделия не превышает расчетного верхнего предела (3,0 кГр), а среднее арифметическое значений наибольшей и наименьшей доз (2,6 кГр) составляет не менее 90 % проверочной дозы (90 % от 2,7 кГр = 2,4 кГр)
	Этап 6	
Интерпретация результатов	0 положительных результатов	Дозы находятся в расчетных пределах, а результаты испытаний на стерильность приемлемы (т. е. менее или равны одному положительному результату), поэтому принята верификация и обоснована стерилизующая доза 17,5 кГр

9.2 Обоснование стерилизующей дозы 30 кГр (ЧПИ = 1,0)

В таблице 13 показан рабочий пример по методу VD_{max}^{30}. Примером является продукт с несколькими производственными партиями, для испытания которого использовали весь продукт (ЧПИ = 1,0).

Таблица 13 — Обоснование метода VD_{max}^{30} (ЧПИ = 1,0)

Термин	Значение	Примечание
Этап 1		
УОС	10^{-6}	Этот метод обосновывает значение 30 кГр как стерилизующую дозу для достижения максимального УОС = 10^{-6}
ЧПИ	1,0	Для испытания использовался весь продукт
Количество изделий	40	По 10 изделий из каждой из трех независимых партий для определения бионагрузки плюс 10 изделий для эксперимента с проверочной дозой
Этап 2		
Средняя бионагрузка	5643	Результаты определения бионагрузки для трех партий дали средние значения 5030, 5700 и 6200. Наиболее высокая средняя бионагрузка партии составляет 6200. Наиболее высокая средняя бионагрузка партии (6200) превышала общую среднюю бионагрузку (5643) менее чем в два раза. Таким образом, общая средняя бионагрузка, равная 5643, использована для получения ЧПИ, равного 1,0 VD_{max}^{30}
Этап 3		
Выбор стерилизующей дозы	30,0 кГр	Все три средних значения бионагрузки по партиям менее или равны 23 000, как и общая средняя бионагрузка
Этап 4		
Проверочная доза	12,5 кГр	Средняя бионагрузка 5643 не указана в таблице 9, поэтому для получения ЧПИ, равного 1,0 VD_{max}^{30}, использовали следующую более высокую бионагрузку 5900
Этап 5		
Эксперимент с проверочной дозой	11,4—13,0 кГр	Доза для изделий в эксперименте с проверочной дозой составляла от 11,4 до 13,0 кГр. Наибольшее значение дозы для изделия не превышает расчетного верхнего предела (13,8 кГр), а среднее арифметическое значение наибольшей и наименьшей доз (12,2 кГр) составляет не менее 90 % проверочной дозы (90 % от 12,5 кГр = 11,3 кГр)
Этап 6		
Интерпретация результатов	0 положительных результатов	Дозы находятся в расчетных пределах, а результаты испытаний на стерильность приемлемы (т. е. менее или равны одному положительному результату), поэтому принята верификация и обоснована стерилизующая доза 30 кГр

9.3 Проверка стерилизующей дозы, обоснованной по методу $VD_{max}^{22,5}$

В таблице 14 представлены результаты проверки стерилизующей дозы, проведенной после обоснования выбранной стерилизующей дозы 22,5 кГр, результаты которой обусловили необходимость увеличения стерилизующей дозы.

Таблица 14 — Проверка стерилизующей дозы, после которой потребовалось увеличение стерилизующей дозы (выбранная стерилизующая доза обоснована по методу $VD_{max}^{22,5}$)

Термин	Значение	Примечание
Проверка стерилизующей дозы		
Этап 1		
Количество изделий	20	Из одной производственной партии получено 20 изделий
Этап 2		
ЧПИ	0,5	Первоначальное обоснование значения 22,5 кГр проведено с использованием ЧПИ = 0,5
Средняя бионагрузка ЧПИ	99	Средняя бионагрузка для 10 испытанных ЧПИ составила 99
Средняя бионагрузка	198	Средняя бионагрузка для всего продукта рассчитывалась следующим образом: 99/0,5 = 198
Этап 3		
Эксперимент с проверочной дозой	5,2—6,0 кГр	Первоначальное обоснование дозы 22,5 кГр проводилось при проверочной дозе 5,6 кГр. Данной дозой облучено 10 ЧПИ. Доза для ЧПИ в эксперименте с проверочной дозой составляла от 5,2 до 6,0 кГр. Наибольшая доза для ЧПИ составляет менее расчетного верхнего предела (6,2 кГр), а среднее арифметическое значение наибольшей и наименьшей доз 5,6 кГр составляет не менее 90 % проверочной дозы (90 % от 5,6 кГр составляет 5,0 кГр)
Этап 4		
Интерпретация результатов	2 положительных результатов	Дозы находятся в расчетных пределах, но появление двух положительных результатов испытания на стерильность требует проведения подтверждающей проверки стерилизующей дозы
Подтверждающая проверка стерилизующей дозы		
Этап 1		
Количество изделий	10	Из одной производственной партии получено 10 изделий
Этап 2		
Подтверждающий эксперимент с проверочной дозой	5,1—5,9 кГр	Проверочная доза для подтверждающей проверки стерилизующей дозы такая же, как и первоначальная проверочная доза. Данной дозой облучено 10 ЧПИ. Доза для ЧПИ в подтверждающем эксперименте с проверочной дозой составляла от 5,1 до 5,9 кГр. Наибольшая доза для ЧПИ составляет менее расчетного верхнего предела (6,2 кГр), а среднее арифметическое значение наибольшей и наименьшей доз 5,5 кГр составляет не менее 90 % проверочной дозы (90 % от 5,6 кГр составляет 5,0 кГр)
Этап 3		
Интерпретация результатов	1 положительный результат	Дозы находятся в расчетных пределах, но появление одного положительного результата испытаний на стерильность требует немедленного увеличения стерилизующей дозы 22,5 кГр и повторного обоснования стерилизующей дозы с использованием другого подхода

Окончание таблицы 14

Термин	Значение	Примечание
Увеличение стерилизующей дозы		
Средняя бионагрузка	198	Средняя бионагрузка всего продукта, определенная при проведении проверки
Значение увеличения дозы	3,3 кГр	Для получения значения увеличения дозы используют среднюю бионагрузку и данные по таблице 7. Бионагрузка, равная 198, не указана в таблице, поэтому используется следующая более высокая табличная средняя бионагрузка, равная 200

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным и национальным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального, межгосударственного стандарта
ISO 11137-1:2006	IDT	ГОСТ ISO 11137-1—2011 «Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий»
ISO 11737-1:2018	IDT	ГОСТ Р ИСО 11737-1—2022 «Стерилизация медицинской продукции. Микробиологические методы. Часть 1. Определение популяции микроорганизмов на продукции»
ISO 11737-2	IDT	ГОСТ ISO 11737-2—2011 «Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при валидации процессов стерилизации»
Примечание — В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов: - IDT — идентичные стандарты.		

Библиография

[1] ISO 11137-2:2013 Sterilization of health care products — Radiation — Part 2: Establishing the sterilization dose

[2] ISO 11137-3 Sterilization of health care products — Radiation — Part 3: Guidance on dosimetric aspects of development, validation and routine control

[3] ISO 11139:2018 Sterilization of health care products — Vocabulary of terms used in sterilization and related equipment and process standards

[4] NHB 5340.1A, October 1968, The Microbiological ExamiH/лtion of Space Hardware, H/лtioH/nl AeroH/nutics and Space Administration, Washington, DC 20546

[5] Favero M., Microbiologic Assay of Space Hardware. Environ. Biol. Med. 1971, 1, pp. 27—36

[6] Herring C., Brandsberg J., Oxborrow G., Puleo J., Comparison of media for detection of fungi on spacecraft. Appl. Microbiol. 1974, 27 (3), pp. 566—569

[7] Kowalski J.B., Tallentire A., Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose: A ratioH/nl approach to establishing verification dose. Radiat. Phys. Chem. 1999, 54, pp. 55—64

[8] Kowalski J.B., Aoshuang Y., Tallentire A., Radiation sterilization — Evaluation of a new method for substantiation of 25 kGy. Radiat. Phys. Chem. 2000, 58, pp. 77—86

[9] Kowalski J.B. et al., Field evaluations of the VD_{max} approach for substantiation of a 25 kGy sterilization dose and its application to other preselected doses. Radiat. Phys. Chem. 2002, 64, pp. 411—416

[10] Kowalski J.B., Tallentire A., VD_{max} — A new method for substantiating 25 kGy. Med. Device Technol. 2000, 11, pp. 22—25

[11] Kowalski J.B., Tallentire A., Aspects of putting into practice VD_{max}. Radiat. Phys. Chem. 2003, 67, pp. 137—141

[12] Kowalski J.B., Patel J., Arscott E., Tallentire A., Computer and field evaluations in support of Method VD_{max}15. Radiat. Phys. Chem. 2006, 75, pp. 1107—1112

[13] Kowalski J.B., Tallentire A., Computer and field evaluations in support of the VD_{max} approach for selected doses greater than 25 kGy. Radiat. Phys. Chem.2010, 79, pp. 1005—1011

УДК 614.487:006.354 ОКС 11.080.01

Ключевые слова: стерилизация, радиационная стерилизация, медицинские изделия, дозиметрия, стерилизующая доза, проверочная точка, уровень стерильности, часть продукции для испытания

Редактор *Л.С. Зимилова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *И.А. Королева*
Компьютерная верстка *Е.А. Кондрашовой*

Сдано в набор 26.08.2025. Подписано в печать 10.09.2025. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 6,98. Уч.-изд. л. 6,32.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «Институт стандартизации»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru