ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 11137-3— 2025

Стерилизация медицинской продукции

РАДИАЦИОННАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Часть 3

Руководство по использованию дозиметрии при разработке, валидации и текущем контроле процесса стерилизации медицинских изделий

(ISO 11137-3:2017, Sterilization of health care products — Radiation — Part 3: Guidance on dosimetric aspects of development, validation and routine control, 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 4 сентября 2025 г. № 988-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 11137-3:2017 «Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 3. Руководство по использованию дозиметрии при разработке, валидации и текущем контроле» (ISO 11137-3:2017 «Sterilization of health care products — Radiation — Part 3: Guidance on dosimetric aspects of development, validation and routine control», IDT).

Международный стандарт разработан Техническим комитетом ИСО/ТК 198 «Стерилизация изделий медицинского назначения».

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного стандарта для приведения в соответствие с ГОСТ Р 1.5—2012 (пункт 3.5).

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

Дополнительные примечания в тексте стандарта, выделенные курсивом, приведены для пояснения текста оригинала

5 ВЗАМЕН ГОСТ Р ИСО 11137-3—2008

*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, 2017
© 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, определения и обозначения 1
4 Измерение дозы 4
5 Определение максимально допустимой дозы 7
6 Определение стерилизующей дозы 8
7 Квалификация установленного оборудования 10
8 Квалификация действующего оборудования 10
9 Квалификация эксплуатируемого оборудования 16
10 Текущий контроль и управление 24
Приложение А (справочное) Математическое моделирование 25
Приложение В (справочное) Таблицы ссылок испытаний, связанных с дозиметрией во время IQ/OQ/PQ 27
Приложение С (справочное) Допуски по дозам, используемым при установлении/обосновании стерилизирующей дозы в ИСО 11137-2 и ISO/TS 13004 29
Приложение D (справочное) Применение неопределенности измерения дозы при установлении целевых доз процесса 30
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам 36
Библиография 37

Введение

Неотъемлемой частью радиационной стерилизации является возможность измерения дозы облучения. Доза измеряется на всех этапах разработки, валидации и текущего контроля процесса стерилизации. Требуется продемонстрировать: обеспечивается ли единство измерения дозы по национальному или международному эталону, известна ли неопределенность измерения, влияние температуры, влажности и других параметров окружающей среды на реакцию дозиметра. Параметры процесса определяются и применяются на основании измерений дозы. В настоящем стандарте содержится руководство по использованию методов измерений дозы (дозиметрии) на всех стадиях процесса радиационной стерилизации.

Требования к проведению дозиметрии приведены в ИСО 11137-1, ИСО 11137-2 и ISO/TS 13004. Настоящий стандарт содержит руководство по этим требованиям. Приведенное руководство не является обязательным и не может быть использовано в качестве инструкции для аудиторов; оно содержит пояснения и методики, приемлемые для подтверждения соответствия требованиям. Возможно применение и других методик, помимо указанных в руководстве, если они эффективно подтверждают соответствие требованиям ИСО 11137-1, ИСО 11137-2 и ISO/TS 13004.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Стерилизация медицинской продукции

РАДИАЦИОННАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Часть 3

Руководство по использованию дозиметрии при разработке, валидации и текущем контроле процесса стерилизации медицинских изделий

Sterilization of health care products. Radiation. Part 3. Guidance on dosimetric aspects of development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

Дата введения — 2026—04—01
с правом досрочного применения

1 Область применения

Настоящий стандарт содержит руководящие указания по реализации требований ИСО 11137-1, ИСО 11137-2 и ISO/TS 13004, относящихся к дозиметрии, а также описание процедуры ее проведения при разработке, валидации и текущем контроле процесса радиационной стерилизации.

2 Нормативные ссылки

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

ISO 11137-1, 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, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий)

ISO 11137-2, Sterilization of health care products — Radiation — Part 2: Establishing the sterilization dose (Стерилизация медицинской продукции. Радиация. Часть 2. Установление стерилизующей дозы)

ISO/TS 13004, Sterilization of health care products — Radiation — Substantiation of a selected sterilization dose: Method VD_{max}^{SD} (Стерилизация медицинских изделий. Излучение. Обоснование выбранной дозы для стерилизации. Метод $VD_{max}SD$)

ISO 13485, Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes (Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования для целей регулирования)

3 Термины, определения и обозначения

В настоящем стандарте применены термины по ИСО 11137-1 и ИСО 11137-2, а также следующие термины с соответствующими определениями. Терминологические базы данных ИСО и МЭК доступны по следующим интернет-адресам:

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

Издание официальное

3.1 Общие

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

[ИСО 11137-1:2006, 3.1, изменен]

Примечание — В настоящем стандарте термин «доза» применяется для обозначения «поглощенной дозы».

3.1.2 **суммарная стандартная неопределенность измерений** (combined standard measurement uncertainty): *Стандартная неопределенность измерений* (3.1.13), полученная из отдельных стандартных неопределенностей измерения, связанных с входными величинами в модели измерения.

[VIM 2012, 2.31]

3.1.3 **коэффициент охвата** (coverage factor): Число больше единицы, используемое в качестве множителя для *суммарной стандартной неопределенности* измерения (3.1.2) при определении *расширенной неопределенности измерения* (3.1.7).

Примечание — Коэффициент охвата обычно обозначается символом «*k*» (см. Руководство по выражению неопределенности измерений: 1995, 2.3.6).

3.1.4 **прямое измерение дозы** (direct dose measurement): Измерение с помощью дозиметра *поглощенной дозы* (3.1.1) в интересующем месте.

Примечание — Например, прямое измерение минимальной дозы проводят с помощью дозиметра в месте минимальной дозы в контейнере для облучения.

3.1.5 **коэффициент неравномерности дозы** (dose uniformity ratio): Отношение максимальной *поглощенной дозы* к минимальной *поглощенной дозе* (3.1.1) внутри контейнера для облучения.

3.1.6 **дозиметрическая система** (dosimetry system): Взаимосвязанные элементы, используемые для определения *поглощенной дозы* (3.1.1), в том числе дозиметры, приборы, а также относящиеся к данной области эталоны и методики их применения.

[ISO/TS 11139:2006, 2.15]

3.1.7 **расширенная неопределенность измерений** (expanded measurement uncertainty): Произведение *суммарной стандартной неопределенности* (3.1.2) и коэффициента охвата, значение которого более единицы.

Примечание 1 — Коэффициент зависит от вида распределения вероятностей выходной величины в модели измерений и выбранной вероятности охвата.

Примечание 2 — Термин «коэффициент» в данном определении относится к коэффициенту охвата.

3.1.8 **косвенное измерение дозы** (indirect dose measurement): Измерение *поглощенной дозы* (3.1.1) в удаленном от измеряющего дозиметра месте, значение которой рассчитано с применением коэффициентов.

Примечание — Например, если невозможно провести измерение минимальной дозы в контейнере для облучения, то можно провести измерение дозиметром в удаленном месте и применить к этому измерению коэффициенты для расчета минимальной дозы.

3.1.9 **длина сканирования** (scan length): Размер зоны облучения, перпендикулярной ширине сканирования и направлению электронного пучка на заданном расстоянии от окна ускорителя.

Примечание — В стандартах ISO/ASTM термин «длина луча» используют в том же значении, что и «длина сканирования» в настоящем стандарте. В данном случае термин «длина сканирования» используют для соответствия терминологии, используемой в ИСО 11137-1.

3.1.10 **ширина сканирования** (scan width): Размер зоны облучения в направлении сканирования пучка, перпендикулярной длине пучка и направлению электронного пучка на заданном расстоянии от окна ускорителя.

Примечание — В стандартах ISO/ASTM термин «ширина луча» используют в том же значении, что и «ширина сканирования» в настоящем стандарте.

3.1.11 **имитирующее изделие** (simulated product): Изделие из материала, поглощающая и рассеивающая способность которого близка к аналогичным свойствам облучаемого изделия, материала или вещества.

Примечание 1 — Имитирующее изделие используют в качестве замены реального изделия, материала или вещества. Когда имитирующее изделие применяют в обычных производственных прогонах, его иногда называют «компенсирующим имитатором». При картировании поглощенной дозы имитирующее изделие иногда называют «фантомным материалом».

Примечание 2 — В настоящем стандарте термин «картирование дозы» используют в значении «картирование поглощенной дозы».

3.1.12 **пространственное разрешение** (spatial resolution): Разрешение в двух измерениях.

Примечание — Способность обнаруживать изменение дозы в двух измерениях.

3.1.13 **стандартная неопределенность (измерений)** (standard measurement uncertainty): Неопределенность измерений, выраженная в виде стандартного отклонения.

[VIM 2012, 2.30, изменен]

3.1.14 **бюджет неопределенности** (uncertainty budget): Отчет о неопределенности измерений, о компонентах этой неопределенности, их вычислении и суммировании.

Примечание — Бюджет неопределенности может включать модель измерений, оценки и неопределенности измерений, связанные с величинами, входящими в модель измерений, ковариации, виды применяемых функций плотности вероятностей, число степеней свободы, тип оценивания неопределенности и коэффициент охвата.

[VIM 2012, 2.33]

3.2 Обозначения

Обозначения	Значение
$D_{max,acc}$	Максимально допустимая доза, определяемая в соответствии с ИСО 11137-1:2006, 8.1
D_{ster}	Стерилизующая доза, определяемая в соответствии с ИСО 11137-1:2006, 8.2
D_{max}	Прямое измерение максимальной дозы в заданном контейнере для облучения
D_{min}	Прямое измерение минимальной дозы в заданном контейнере для облучения
D_{mon}	Прямое измерение дозы в точке текущего контроля
$R_{max/min}$	Отношение максимальной дозы к минимальной дозе (D_{max}/D_{min}), определяемое путем картирования дозы
$R_{max/mon}$	Отношение максимальной дозы и дозы в точке текущего контроля (D_{max}/D_{mon}), определяемое путем картирования дозы
$R_{min/mon}$	Отношение минимальной дозы и дозы в точке текущего контроля (D_{min}/D_{mon}), определяемое путем картирования дозы
$D_{mon}^{ster} = D_{ster}/R_{min/mon}$	Доза в точке текущего контроля, соответствующая заданной стерилизующей дозе
$D_{mon}^{max,acc} = D_{max,acc}/R_{max/mon}$	Доза в точке текущего контроля, соответствующая заданной максимально допустимой дозе
D_{target}^{lower}	Целевая расчетная доза в точке текущего контроля, используемой для установления параметров процесса, которая обеспечивает с заданной вероятностью, что D_{ster} соблюдается или превышается во время текущей обработки
D_{target}^{upper}	Целевая расчетная доза в точке текущего контроля, используемой для установления параметров процесса, которая гарантирует с заданной вероятностью, что $D_{max,\ acc}$ не будет превышаться во время текущей обработки

4 Измерение дозы

4.1 Общие положения

4.1.1 Прямое и косвенное измерения доз

Термин «измерение дозы» используют в настоящем стандарте как общий термин для обозначения определения поглощенной дозы. Он может относиться как к прямому измерению дозы дозиметром в необходимом месте, так и к косвенному измерению дозы в месте, удаленном от места измерения, путем применения коэффициентов. Коэффициенты, связанные с косвенным измерением дозы, обычно определяют в ходе квалификации функционирования (operational qualification OQ) и квалификации эксплуатации (performance qualification PQ) и отражают соотношения доз в различных местах для данного процесса облучения. Если для результатов измерений доз, на основании которых установлены коэффициенты и связанные с ними неопределенности, может быть установлена прослеживаемость, то косвенное измерение также считают прослеживаемым и соответствующим требованиям ИСО 11137-1 в отношении прослеживаемости измерений и неопределенности.

Примечание — Термин «аттестация» по ГОСТ ИСО 11137-1 эквивалентен термину «квалификация», используемому в настоящем стандарте. Термин «аттестация» будет исправлен при пересмотре ГОСТ ИСО 11137-1.

4.1.2 Дозиметрическая система

ИСО 10012 или ИСО 13485 (см. также ИСО 11137-1) содержат требования ко всем аспектам используемой(ых) дозиметрической(их) системы (систем). Дозиметрическая(ие) система(ы) в соответствии с ИСО 10012 должна(ы) быть включена(ы) в официальную систему управления измерениями, которая устанавливает достоверные методики для достижения метрологического подтверждения и непрерывного контроля процессов измерения. Помимо этого, важным аспектом является компетентность и подготовка персонала, участвующего как в калибровке и эксплуатации дозиметрической(их) системы (систем), так и в выполнении и анализе измерений дозы. Такие действия, как выбор местоположения дозиметров для картирования дозы и анализ полученных данных, требуют специальных навыков и подготовки.

Примечание — Примеры общих требований к дозиметрии при радиационной обработке приведены в [19], а дальнейшее руководство по картированию дозы см. в [18].

Измерения поглощенной дозы при радиационной стерилизации медицинских изделий пересчитывают в виде поглощенной дозы в воде, поэтому дозиметрические системы должны быть откалиброваны относительно поглощенной дозы в воде.

4.1.3 Оптимальная оценка дозы

После завершения калибровки системы дозиметрии и установления прослеживаемости измерений (см. 4.2.3) результат каждого измерения дозы, прямого и косвенного, считают оптимальной оценкой дозы.

Значения, полученные в результате измерений дозы, не должны корректироваться путем применения соответствующей неопределенности измерений.

4.2 Выбор дозиметрической системы и ее калибровка

4.2.1 Общие положения

Дозиметрические системы, используемые при разработке, валидации и текущем контроле процесса радиационной стерилизации, должны обеспечивать точные и прецизионные измерения во всем интересующем диапазоне доз и условиях использования.

4.2.2 Выбор дозиметрических систем

4.2.2.1 Прямые измерения дозы необходимы при разработке, валидации и текущем контроле радиационной стерилизации и для выполнения этих работ могут потребоваться разные дозиметрические системы. Например, при определении дозы диапазон доз, требующихся для проведения проверки или выполнения экспериментов с возрастанием дозы, может выходить за пределы рекомендуемого (калиброванного) рабочего диапазона дозиметрической системы, используемой для измерения стерилизующей дозы при текущей обработке. При таких обстоятельствах необходимо применять другую систему.

4.2.2.2 Руководство по выбору подходящих дозиметрических систем, использующихся в радиационной стерилизации, см. в ISO/ASTM 52628 [19]. Свойства отдельных дозиметрических систем и про-

цедуры их применения приведены в [28]. Процедуры их использования приведены в соответствующих ISO/ASTM (см. [5], [7] по [11], [13] и [15]).

4.2.3 Калибровка дозиметрической системы

4.2.3.1 Калибровка дозиметрических систем для радиационной стерилизации является важным этапом. На результат большинства систем влияют условия облучения и измерения (например, температура, влажность, мощность дозы и интервал времени между прекращением облучения и измерением). Кроме того, эти воздействия часто взаимосвязаны и могут меняться для дозиметров разных партий; для более подробной информации см. ICRU 80 [28] и ISO/ASTM 52701 [20]. Поэтому калибровка должна проводиться в условиях, максимально приближенных к реальным условиям эксплуатации. Это означает, что калибровка необходима для каждой радиационной установки, результат калибровки, предоставляемый производителем дозиметра без дополнительной экспериментальной проверки его действительности, не может быть использован. Однако калибровочная кривая производителя может содержать полезную информацию об ожидаемом отклике дозиметрической системы. Калибровка дозиметрической системы должна быть проведена на облучателе, с которым она будет эксплуатироваться.

4.2.3.2 Для обеспечения единства измерений по национальному или международному эталону необходимо привлечь признанный национальный метрологический институт, признанный Международным Комитетом мер и весов (CIPM), или другой калибровочной лабораторией, аккредитованной в соответствии с ИСО/МЭК 17025. Калибровочный сертификат, выданный лабораторией, не имеющей официального признания или аккредитации, может являться недостаточным доказательством единства измерений по национальному или международному эталону, что потребует дополнительного документального подтверждения. (см. ISO/ASTM 51261).

4.2.3.3 Возможность осуществлять точные измерения дозы зависит от калибровки и согласованности работы всей дозиметрической системы. Это означает, что все оборудование, связанное с процедурой измерения, а не только дозиметры, контролируется и подвергается проверке технических характеристик.

4.2.3.4 Важно, чтобы достоверность результатов калибровки поддерживалась в течение всего периода их использования. Для этого может понадобиться проведение проверки калибровки с использованием эталонной дозиметрической системы (см. ISO/ASTM 52628) через регулярные интервалы времени, а также при значительном изменении условий облучения, например, после замены источника. Сезонные колебания температуры и влажности могут потенциально влиять на реакцию дозиметра. Необходимо проводить периодическую оценку для количественного определения этих изменений и их влияния, если таковое имеется, на реакцию дозиметра и, при необходимости, проводить проверку калибровки.

4.2.3.5 Как известно, на реакцию некоторых типов дозиметров влияет период времени между окончанием облучения и проведением измерения. Масштаб этого эффекта может зависеть от условий хранения в течение этого периода, поэтому следует соблюдать рекомендации производителя по хранению, в особенности, что касается температуры, влажности и воздействия света. Влияние условий хранения следует учитывать при определении допустимого интервала времени между прекращением облучения и фиксацией показаний дозиметров, а также при интерпретации результатов измерений. Для получения дополнительной информации о факторах, которые могут влиять на результат измерения дозиметра, см. ISO/ASTM 52701.

4.2.3.6 Детальные процедуры калибровки приведены в ISO/ASTM 51261. Информацию об определении и выражении неопределенности измерения можно найти в ISO/ASTM 51707. Дополнительное руководство приведено в [30].

Согласно ISO/ASTM 51261, оценка неопределенности должна учитывать различия между калибровкой и текущей обработкой, например, различия во влияющих факторах, таких как температура облучения или мощность поглощенной дозы, или различия в методе измерения, например, использование среднего значения толщины дозиметра или фонового поглощения вместо индивидуального значения.

4.3 Неопределенность измерения дозы

4.3.1 Общие положения

Согласно требованиям ИСО 11137-1 измерения дозы должны быть выполнены с обеспечением единства измерений по национальному или международному эталону, и их уровень неопределенности должен быть известен. Следовательно, должны быть определены все существенные источники

неопределенности измерений и оценены их величины. Однако, в зависимости от метода, выбранного для количественной оценки неопределенности измерений, может появиться возможность определить величины комбинаций компонентов неопределенности, а не проводить количественную оценку каждого компонента по отдельности.

Все измерения, прямые и непрямые, должны иметь оценку неопределенности, которая указывает на степень знаний в области проведения измерений (т.е. качество измерений). Когда измеряется такая величина, как поглощенная доза, результат зависит от множества факторов, таких как дозиметрическая система, квалификация оператора или условия, в которых проводят измерения. Даже если измерения выполняют несколько раз на одном и том же дозиметре, то будет наблюдаться разница между результатами измерений, характерная для дозиметрической системы.

4.3.2 Руководство по выражению неопределенности измерений (GUM)

4.3.2.1 В контексте неопределенности измерений настоящий стандарт придерживается методологии и терминологии, указанных в [26].

4.3.2.2 Измерение дозы можно рассматривать как оценку истинного значения поглощенной дозы. В случае четко определенного и контролируемого процесса измерения результат измерения будет являться оптимальной оценкой величины поглощенной дозы (4.1.3). Однако неопределенность, присущая измерению, означает, что существует конечная вероятность того, что истинное значение будет выше или ниже результата измерения.

4.3.2.3 Во многих случаях, вероятность того, что истинное значение будет выше или ниже результата измерений, будет соответствовать распределению Гаусса или «нормальному» распределению. Пик распределения представляет собой измеренное (оптимальная оценка) значение, а значения выше и ниже этого значения становятся при увеличении расстояния от результата измерения все менее вероятными.

Ширина распределения Гаусса характеризуется параметром, известным как стандартная неопределенность (или стандартное отклонение), обозначаемым символом σ (сигма).

Примечание — Существует множество различных типов распределений вероятности, которые могут надлежащим образом характеризовать отдельные компоненты неопределенности. Однако, чтобы математически объединить эти отдельные компоненты для оценки общей неопределенности в измерении дозы, необходимо, чтобы они были представлены в одной и той же форме, например, как относительное стандартное отклонение. Дополнительную информацию о распределениях вероятности и объединении компонентов неопределенности см. в 4.2.6 Руководства по выражению неопределенности измерений (GUM) и ISO/ASTM 51707.

4.3.2.4 Удобным способом выражения неопределенности измерения является доверительный интервал или интервал охвата, который представляет собой диапазон, в котором находится истинное значение величины. Доверительный интервал должен быть основан на установленном уровне уверенности в том, что истинное значение будет находиться в пределах этого диапазона.

4.3.2.5 Обычно результат измерения выражается в форме $x \pm y$, где x — измеренное или рассчитанное (наилучшая оценка) значение, а y — стандартная неопределенность измерения, умноженная на коэффициент охвата (k). Стандартная неопределенность измерения, умноженная на коэффициент охвата, известна как «расширенная неопределенность измерения». Согласно GUM, значение используемого коэффициента охвата должно быть указано. Обычно используется коэффициент охвата 2, что соответствует интервалам с уровнем доверия приблизительно 95 %.

Примечание — Точное соотношение между уровнем достоверности и расширенной неопределенностью измерения зависит от числа степеней свободы, связанных с измерением (более подробную информацию см. в GUM).

4.3.2.6 Для того чтобы установить неопределенность, связанную с измерением дозы, необходимо сначала определить все потенциально значимые источники неопределенности, а затем количественно оценить их по отдельности или в комбинации. Это легче всего сделать, рассмотрев по очереди каждый этап, связанный с калибровкой и использованием дозиметрической системы, и оценив, какие неопределенности, вероятно, связаны с каждым из этих этапов. Процедура, используемая в GUM, заключается в приписывании каждому компоненту неопределенности эффективного стандартного отклонения, известного как «стандартная неопределенность», и объединении этих стандартных неопределенностей для получения оценки суммарной стандартной неопределенности. Этот метод позволяет объединить как случайные, так и систематические факторы для получения суммарной оценки неопределенности, которая отражает качество измерения. Таблицу отдельных компонентов неопределенности вместе с их

значениями и методами оценки часто называют «бюджетом неопределенности». Подробное описание процесса приведено, например, в ISO/ASTM 51707 [16] и CIRM 29 [30].

4.3.3 Специфические аспекты радиационной стерилизации в отношении неопределенности измерения дозы

4.3.3.1 Для измерений дозы в процессе радиационной стерилизации неопределенность измерения, которую необходимо учитывать, является неопределенностью, связанной с прямым измерением дозы или с оценкой величины дозы, полученной изделием в контейнере для облучения путем косвенного измерения (4.1.1).

4.3.3.2 Дозу, полученную изделием в контейнере для облучения, измеряют непосредственно при составлении карт доз, но это не всегда происходит при обычном радиационном облучении. Радиационные процессы могут контролироваться непосредственно путем измерения дозы в местах минимальной и максимальной доз или в местах, удаленных от этих мест. Если измерение проводится не в местах минимальной и максимальной доз, прямые измерения в удаленной точке контроля умножают на коэффициенты для учета разницы доз между дозой, полученной дозиметром в точке контроля, и в точках минимальной и максимальной доз в контейнере для облучения. Эти коэффициенты выражают в виде соотношений доз, например, $R_{min/mon}$ и $R_{max/mon}$, и определяют экспериментально при картировании дозы и являются компонентом неопределенности. Эти уравнения могут непосредственно сопоставить дозы, предусмотренные спецификацией изделия (D_{ster} и $D_{max,acc}$), с истинными значениями (D_{mon}^{ster} и $D_{mon}^{max,acc}$) с позиции контроля (см. 3.2):

$$D_{mon}^{ster} = D_{ster}/R_{min/mon}, \quad (1)$$

$$D_{mon}^{max,acc} = D_{max,acc}/R_{max/mon}. \quad (2)$$

4.3.3.3 Компоненты неопределенности, связанные с прямым или непрямым измерением дозы в контейнере для облучения, можно разделить следующим образом:

- неопределенность, заявленная лабораторией калибровочных стандартов;
- неопределенность, связанная с математической подгонкой калибровочной функции;
- неопределенность, связанная с влиянием величин воздействия окружающей среды на дозиметры во время калибровки и использования;
- неопределенность, связанная с воспроизводимостью контрольного дозиметра;
- неопределенность для косвенных измерений, в соотношениях доз, полученных на основании картирования доз;
- неопределенность, если применимо, для косвенных измерений, возникающая из-за вариаций в доставке дозы в облучателе между облучением контрольного дозиметра и облучением контейнера, в котором требуется оценить дозу.

Пункты этого перечня должны учитываться при составлении бюджета неопределенности, но могут быть применимы не ко всем процессам; они не предназначены в качестве контрольного перечня. В зависимости от метода, выбранного для количественной оценки неопределенности измерений, может оказаться возможным определить величины комбинаций компонентов неопределенности, а не количественно оценивать каждый компонент в отдельности.

Значения неопределенности могут быть использованы для определения значений целевой дозы процесса (D_{target}^{lower} и D_{target}^{upper}), которые выше D_{ster} (или D_{mon}^{ster}, если процесс не контролируется в месте минимальной дозы) и ниже $D_{max,acc}$ (или $D_{mon}^{max,acc}$, если процесс не контролируется в месте максимально допустимой дозы). Один из методов определения целевых значений процесса заключается в использовании значений произведения $k\sigma$ для расчета целевых доз процесса, где σ — стандартная неопределенность, полученная из комбинации тех компонентов, приведенных выше, которые применимы к конкретной ситуации. Значение k зависит от требуемого уровня достоверности, связанного с процессом. В приложении D содержится определение целевых доз процесса с использованием $k\sigma$.

5 Определение максимально допустимой дозы

5.1 При определении максимально допустимой дозы изделия или образцы подвергаются облучению дозой, равной или превышающей максимальную дозу, чем та, которая ожидается при проведении реальной стерилизации.

На величину максимальной дозы, полученной при стерилизации, будут влиять характеристики облучателя и конфигурация загрузки изделий. Таким образом, проведение процесса в другом облучателе или изменение схемы загрузки может привести к изменению максимальной дозы, полученной изделием. Такие принципы следует принимать во внимание при выборе доз для тестирования.

5.2 Геометрия облучения при испытании изделий или образцов материалов должна выбираться так, чтобы обеспечить точность измерения дозы и ее однородность, максимально достижимую на практике. Облучение в контейнерах, применяемых для текущей стерилизации, обычно дает слишком широкий диапазон поглощенной изделием дозы, не представляющий ценности для целей испытания. Если все же применяются контейнеры для текущего облучения, то расположение испытуемого изделия должно быть таким, чтобы минимизировать диапазон доз, поглощаемых изделием. Для определения распределения полученной дозы может потребоваться отдельное картирование дозы. Картирование дозы не обязательно выполняют при той же дозе, которую использовали при установке дозы (см. примечание). Применение более низких доз может позволить дозиметрической системе работать в более точной области ее рабочего диапазона, тем самым улучшая общую точность картирования дозы. Может потребоваться подтверждение того, что использование различных доз не изменяет распределение дозы.

Примечание — Картирование дозы аналогично тому, которое требуется для квалификации эксплуатируемого оборудования (PQ) (см. раздел 9).

5.3 Если контейнеры для облучения не могут быть использованы для получения доз с требуемым коэффициентом однородности дозы или величиной дозы, то в качестве альтернативы используют нестандартную обработку, когда облучение выполняется вне обычного технологического процесса. Например, гамма-облучатели, которые обычно обрабатывают контейнеры для облучения на определенном конвейерном маршруте, могут также облучать изделие «вне носителя» или с помощью специальных конвейерных систем. Обработка изделия «вне носителя» может включать в себя размещение изделия вручную в фиксированных местах внутри облучателя. Вращение изделий на поворотных столах или ручное манипулирование изделием на столах обработки в этих фиксированных местах способствует повышению равномерности дозы.

5.4 Интерпретация результатов испытаний и определение максимально допустимой дозы должны выполняться с особой осторожностью. Образцы для тестирования обычно облучаются не одной и той же дозой, а до получения результата в диапазоне доз. В этих обстоятельствах максимально приемлемая доза — это наименьшая доза, полученная при тестировании изделий, для которых свойства были признаны приемлемыми.

5.5 Дозы при испытании изделия или материалов могут выходить за пределы диапазона калибровки имеющихся дозиметрических систем. В таких случаях может оказаться достаточным многократное облучение с приращением полученной дозы и контролем каждого шага приращения дозы. Общая доза равняется сумме доз, полученных в каждом облучении.

Примечание — Введение доз по частям может не учитывать влияния, например, температуры облучения, с которой продукт может столкнуться при обычной обработке и которая может повлиять на эксплуатационные характеристики продукта.

6 Определение стерилизующей дозы

6.1 Методики определения стерилизующей дозы (см. ИСО 11137-2 и ISO/TS 13004) требуют, чтобы изделие или его части (часть продукции для испытания, ЧПИ), были облучены дозами в пределах установленных допусков. Дозиметрическая система для текущего контроля таких доз должна обеспечивать точные и воспроизводимые результаты измерения во всем интересующем диапазоне доз. Для предотвращения ошибочных выводов из методик установки или обоснования дозы от применяемой дозиметрической системы требуется достаточная точность, чтобы обеспечить результат измерения в пределах допусков, установленных в методике.

Примечание — В данном пункте рассматривается дозиметрия для определения стерилизующей дозы, но принципы введения дозы в пределах требуемых допусков также применимы к облучению для проведения аудита стерилизующей дозы.

6.2 Допуски значений дозы, установленные в методиках определения стерилизующих доз, основаны на измерениях, используемых для получения минимальных и максимальных доз в любой точке

данного изделия или ЧПИ. Может потребоваться детальное картирование доз отдельных единиц продукции, особенно в случае облучения электронным пучком. Такое картирование дозы подобно тому, что требуется при квалификации эксплуатируемого оборудования PQ (см. раздел 9).

6.3 Расположение изделий во время облучения должно быть таким, чтобы отклонения дозы были минимальными как внутри отдельных единиц, так и между единицами. Это может сделать необходимым индивидуальное облучение единиц продукции; в исключительных случаях может потребоваться демонтаж и переупаковывание изделия, чтобы достигнуть облучения в приемлемом диапазоне доз, установленном для единицы продукции. В контексте этого см. ИСО 11137-2:2013, 5.4.1.

6.4 Для определения диапазона доз для изделия или его частей выполняют картирование дозы. Картирование не обязательно выполняют при той же дозе, которую использовали при установке дозы стерилизации (см. примечание). Использование различных доз может позволить дозиметрической системе работать в более точной области ее рабочего диапазона, тем самым улучшая общую точность картирования дозы. Возможно потребуется также подтверждение того, что использование различных доз не изменяет распределение дозы.

Примечание — Картирование дозы аналогично тому, которое требуется для квалификации эксплуатируемого оборудования (PQ) (см. раздел 9).

6.5 Для количественной оценки и потенциального уменьшения неопределенности измерения дозы на изделии проводят повторное картирование дозы. При отсутствии данных, полученных в результате повторного картирования дозы для изделия, в каждый контейнер для облучения помещают достаточное количество дозиметров для определения размещения и измерения минимальной и максимальной доз.

6.6 Неопределенность измерений, связанная с данными картирования дозы, следует учитывать при проведении облучения для определения дозы стерилизации, чтобы обеспечить соблюдение установленных допусков на дозу. Применяемый подход будет зависеть от условий облучения и контроля дозы, но общие принципы, приведенные в разделе 9 (PQ) и приложении D, касающиеся расчета целевых доз, актуальны и должны применяться по мере необходимости.

6.7 Облучение с целью установки дозы или ее обоснования с применением гамма-лучей обычно проводят в специальной установке, спроектированной для облучения дозами ниже стерилизующей, либо в стерилизационной установке при определенном положении продукции вне нормального маршрута, например, на поворотном столе или на специальном маршруте облучения, предназначенном для облучения в низкой дозе.

6.8 Облучение с целью установки дозы или ее обоснования с применением электронов или рентгеновских лучей обычно проводят на установке, используемой для стерилизации, поскольку снижение дозы может быть достигнуто путем уменьшения выходной мощности облучателя и/или увеличения скорости конвейера.

При выборе параметров пучка в электронно-лучевых или рентгеновских установках следует проявлять осторожность, чтобы получить низкие дозы облучения. Например, в некоторых ускорителях электронов при изменении тока пучка может измениться энергия электронов, что повлияет на распределение дозы.

6.9 Облучение электронами может выполняться при окружении продукции материалом, рассеивающим электроны и дающим более равномерное распределение дозы. Природа используемого окружающего материала должна быть задокументирована. Подобные методы могут быть применимы и для рентгеновского облучения, поскольку однонаправленный пучок, создаваемый некоторыми конструкциями рентгеновских облучателей, может привести к неприемлемо большим коэффициентам равномерности дозы.

6.10 Для каждого из методов установления стерилизующей дозы, приведенных в ИСО 11137-2 и ISO/TS 13004, указаны допустимые значения дозы. Их краткое описание приведено в приложении С. Действия, которые необходимо предпринять в случае несоблюдения допусков, зависят от метода установления стерилизующей дозы и описаны в ИСО 11137-2 и ISO/TS 13004.

Примечание — Допустимые значения дозы, указанные в ИСО 11137-2:2013 и ISO/TS 13004, и действия, которые необходимо предпринять, если эти допустимые значения не соблюдаются, отличаются от тех, которые приведены в ИСО 11137-2:2006.

7 Квалификация установленного оборудования

7.1 Целью квалификации установленного оборудования (IQ) является подтверждение того, что облучатель поставлен и смонтирован в соответствии с его техническими характеристиками.

Примечание — Информация о различных видах деятельности, связанных с дозиметрией, требуемых в IQ, в настоящем стандарте указана ниже, а также в некоторых пунктах ИСО 11137-1. В таблице В.1 показано соответствие этих пунктов в настоящем стандарте и в ИСО 11137-1.

7.2 В ИСО 11137-1 требуется определить характеристики луча для электронных и рентгеновских облучателей. В число характеристик входят энергия электронов или рентгеновских лучей, средний ток пучка и, если это применимо, ширина и однородность сканирования. Детали определения зависят от проекта и конструкции облучателя. Некоторые примеры приведены в 7.4 и 7.7, но они не должны считаться исчерпывающими.

7.3 Большинство методов определения характеристик электронного пучка включают в себя дозиметрию, хотя во многих случаях требуются только относительные измерения (например, при измерении ширины сканирования). В случаях осуществления относительных измерений связь средств измерений с эталоном может не требоваться.

7.4 Для рентгеновских облучателей требуется измерение либо энергии электронного пучка, либо энергии рентгеновского излучения во время квалификации установленного оборудования IQ. Для измерения энергии промышленных рентгеновских пучков пока не существует опубликованных стандартных методов. Если конструкция рентгеновского облучателя позволяет, то допускается измерение энергии электронного пучка, падающего на рентгеновскую мишень, в соответствии со стандартными методами (см. ISO/ASTM 51649).

Примечание — Методы измерения энергии для промышленных рентгеновских пучков были опубликованы [25], но они не считаются стандартными методами.

7.5 Для ускорителей электронов необходимо учесть взаимосвязь между частотой сканирования, шириной сканирования, скоростью повторения импульса (для импульсных ускорителей) и скоростью конвейера в отношении поперечного распределения электронного пучка на поверхности продукции, чтобы перекрывание пучка было достаточным для достижения требуемой степени однородности дозы (см. ISO/ASTM 51649).

7.6 Описание однородности сканирования во многих случаях включает в себя измерение однородности как в направлении сканирования, так и в направлении движения изделий.

7.7 Детали методики описания электронного пучка см. в ISO/ASTM 51649 и ISO/ASTM 51818, а рентгеновских лучей — в ISO/ASTM 51608.

7.8 Для гамма-облучателей специальные дозиметрические требования при IQ отсутствуют. Однако, в зависимости от технических характеристик облучателя, при IQ может оказаться необходимым выполнение измерений дозы и/или картирования дозы, чтобы доказать работу в пределах технических характеристик. Можно применить измерения дозы, подобные тем, что используют при квалификации эксплуатируемого оборудования (PQ).

8 Квалификация действующего оборудования

8.1 Общие сведения

8.1.1 Целью квалификации действующего оборудования (OQ) является демонстрация того, что установленный облучатель способен работать и доставлять соответствующие дозы в пределах определенных критериев приемлемости. Это достигается установлением распределения дозы с помощью картирования дозы и применением этого распределения к параметрам процесса.

8.1.2 Повторные измерения для демонстрации последовательной и стабильной работы являются важной частью OQ и должны проводиться через определенные интервалы времени и после любых изменений, которые могут повлиять на дозу или распределение дозы, например, пополнение источника в гамма-установках или модификации конвейерных систем. Общая стратегия OQ должна быть основана на предполагаемых методах эксплуатации облучателя.

Примечание — Информация о различных видах деятельности, связанных с дозиметрией, требуемых в OQ, приведена ниже в настоящем стандарте, а также в нескольких пунктах ИСО 11137-1. В таблице В.1 показано соответствие этих пунктов в настоящем стандарте и в ИСО 11137-1.

8.2 Гамма-излучение

8.2.1 Картирование дозы при OQ выполняется, чтобы описать облучатель в отношении распределения и воспроизводимости дозы и определить влияние прерывания процесса на дозу.

8.2.2 Картирование дозы следует проводить, помещая дозиметры в контейнеры для облучения, заполненные до заданных пределов материалом однородной плотности. Следует провести по крайней мере два картирования дозы, один с материалом на нижнем пределе диапазона плотности, для которой предполагается использовать облучатель, и другой с материалом на верхнем пределе этого диапазона. Измерения OQ необходимы для каждого маршрута (ИСО 11137-1:2006, 9.2.6).

Во многих конструкциях гамма-облучателей зависимость между временем облучения и минимальной дозой не является линейной в диапазоне плотностей, которые необходимо проверить. В таких случаях для определения рабочих характеристик облучателя может быть проведено более двух исследований по картированию дозы с различными плотностями.

Примечание — Материалом с однородной плотностью могут быть, например, листы или плиты из вспененного полиэтилена, картона или дерева.

8.2.3 Для каждой выбранной плотности необходимо картировать достаточное количество контейнеров для облучения (не менее трех), чтобы определить отклонение дозы и распределение дозы между контейнерами. Детали и количество требуемых повторных картирований зависят от опыта, приобретенного при картировании в предыдущих OQ на таких же или подобных облучателях. Это означает, что для нового облучателя может потребоваться большее количество повторных экспериментов, чем при повторной квалификации по картированию дозы.

При картировании дозы для целей OQ в облучателе должно находиться достаточное количество контейнеров, чтобы эффективно имитировать облучатель, заполненный контейнерами с материалом такой же плотности, что и при картировании дозы. Количество контейнеров, необходимое для достижения этой имитации, зависит от конструкции облучателя. Как минимум, любой контейнер для облучения, расположенный рядом с источником или между ним и картируемым контейнером, должен содержать материал той же плотности.

8.2.4 Отдельные дозиметры, дозиметрические полоски или листы дозиметрической пленки необходимо разместить трехразмерной сеткой, достаточной для установления распределения дозы во всем объеме контейнера для облучения. Количество дозиметров зависит от размера контейнера и конструкции облучающей установки. Например, в контейнере размером 1,0 м × 1,0 м × 0,5 м дозиметры можно разместить по всему контейнеру в трехразмерной решетке с шагом 10 см (т.е. с интервалом 10 см) по крайней мере на внешних плоскостях, обращенных к источнику, и на средней плоскости контейнера.

При картировании дозы во время повторной квалификации, с целью оптимизации расположения дозиметров, можно использовать данные из предыдущих экспериментов, чтобы дозиметры можно было сконцентрировать в зонах потенциальной минимальной и максимальной дозы и высокого градиента дозы.

Методики математического моделирования, в рамках соответствующей программы обеспечения OQ, включая сравнительный анализ, могут быть полезны при оптимизации положения дозиметров и потенциальном сокращении числа дозиметров, которые будут использоваться в процессе картирования дозы. См. приложение А.

8.2.5 Данные, полученные при картировании дозы OQ, могут быть использованы для определения:

- зависимости между настройкой таймера и/или скоростью конвейера и величиной дозы в определенном месте внутри контейнера для облучения для материала различной плотности, и
- взаимосвязи между равномерностью дозы в пределах контейнера для облучения и плотностью материала.

Приблизительные соотношения могут быть предоставлены производителем облучателя или получены в результате расчетов с использованием математических моделей. Затем данные картирования дозы могут быть использованы для уточнения этих приблизительных соотношений для конкретного облучателя.

8.2.6 Чтобы оценить влияние прерывания процесса, необходимо выполнить отдельный эксперимент по картированию дозы или расчет переходной дозы. Верность расчета переходной дозы должна быть проверена дозиметрией. Данный эксперимент заключается в облучении контейнера с дозиметрами или дозиметрическими полосками, расположенными так, как это описано в 8.2.4, и прерывании процесса в положении, когда контейнер находится вблизи источника и движение источника оказывает

наибольшее влияние на дозу. Влияние прерывания процесса оценивают путем сравнения результатов с результатами, полученными картированием при нормальном проведении процесса. Возможно, для точной оценки влияния потребуется прерывать процесс несколько раз.

Примечание — Использование математического моделирования для расчета последствий прерывания процесса может дополнить измерения.

Эффект от прерывания процесса может не определяться для каждой OQ. Например, после заполнения источника распределение дозы внутри контейнера для облучения может быть таким же, как и при проведении предыдущего исследования прерывания процесса. В этом случае исследование прерывания процесса может не потребоваться. Обоснование для невключения исследования прерывания процесса в OQ должно быть задокументировано.

8.2.7 Прерывание процесса может вызвать изменения в величине минимальных и максимальных доз, а также в местах, где эти экстремумы возникают. При обычной обработке следует учитывать допустимое количество прерываний, которое может привести к выходу дозы за допустимые пределы. Это будет зависеть от того, насколько близки дозы к установленным пределам во время нормальной, непрерывной обработки.

Примечание — Дополнительное руководство по проведению экспериментов по прерыванию процесса при картировании дозы см. в ISO/ASTM 52303 и AAMI TIR 29.

8.2.8 Эксперименты по картированию дозы следует проводить для специальных конвейерных систем или фиксированных мест в облучателе, предназначенных для размещения изделий вручную. На распределение дозы в продуктах в этих местах могут влиять продукты, присутствующие на основном маршруте облучения. Следует учитывать влияние на калибровку и неопределенность дозиметрии (см. ISO/ASTM 51261) условий, например, мощности дозы и температуры, связанных с использованием таких конвейеров и точек размещения. Поэтому может потребоваться создание калибровочной кривой дозиметрической системы для каждого маршрута облучения и фиксированного места расположения. В результате возможно понадобится построение новой калибровочной кривой или проверка существующей.

8.2.9 Во время квалификации действующего оборудования могут быть проведены дополнительные картирования дозы, которые позволят получить данные для сокращения исследований по картированию дозы во время квалификации эксплуатируемого оборудования (PQ) (см. раздел 9). Примеры таких исследований включают определение эффекта частичного заполнения контейнеров, который может произойти в конце облучения партии, загрузку испытуемых материалов в центр контейнера, чтобы достичь желаемого соотношения.

Частично заполненные контейнеры могут получить большую дозу, чем полные контейнеры; поэтому при картировании дозы размещают дозиметры в зонах с потенциально максимальной дозой, а также в полные контейнеры, распределение дозы которых зависит от наличия частично заполненных контейнеров.

Примечание — Загрузка материала в центр контейнера может привести к изменению неравномерности распределения дозы по сравнению с полным контейнером.

8.2.10 Дальнейшее картирование дозы должно быть проведено для определения влияния на величину и распределение дозы, которое может произойти в результате обработки продукта определенной плотности до или после обработки продукта другой плотности. Приемлемый диапазон плотностей, которые могут быть обработаны вместе, может быть определен на основе результатов картирования дозы. Влияние изменения плотности на величину и распределение дозы будет зависеть от конструкции облучателя и от того, как изменение плотности вводится в облучатель. Плотность материала в контейнерах для облучения, подлежащих картированию дозы, должна представлять диапазон плотностей, которые будут обрабатываться вместе в обычном режиме. Необходимо провести картирование доз достаточного количества контейнеров для облучения, на которые может повлиять изменение плотности продукта. Данные картирования следует сравнить с данными, полученными от контейнеров, в которых не происходило изменения плотности (см. 8.2.3).

8.2.11 Значения картирования доз при OQ могут дать представление о расположении минимальных и максимальных доз в фактической загрузке продукта.

8.3 Электронно-лучевые облучатели

8.3.1 Картирование дозы для OQ выполняют для того, чтобы описать облучатель относительно распределения и воспроизводимости дозы в определенных конфигурациях загрузки и определить влияние прерывания процесса на дозу во всем контейнере облучения.

Картирование дозы следует проводить при энергии электронного пучка, используемого для облучения продукта. Если используется более одной энергии, то картирование дозы OQ должно быть выполнено для каждой энергии. Если используется более одной ширины сканирования, то картирование дозы OQ должно проводиться с использованием выбранной ширины сканирования, чтобы охватить эксплуатационные пределы, которые будут использоваться при облучении продукта.

8.3.2 Картирование дозы выполняют, размещая дозиметры в контейнер для облучения, заполненный до заданных пределов материалом однородной плотности. Эта плотность должна находиться в диапазоне плотности, для которой будет использоваться облучатель. Как правило, для картирования дозы OQ необходимо использовать только одну плотность, но более подробная информация может быть получена при использовании более одной плотности, например, материалов с плотностью, близкой к границам диапазона плотности, для которого предполагается использовать облучатель.

Примечание — Материалом однородной плотности могут быть, например, листы или плиты вспененного полиэтилена.

Рекомендуется использовать одностороннее облучение для картирования дозы OQ, чтобы получить максимальную информацию о последовательной и стабильной работе облучателя.

8.3.3 Для каждого выбранного набора рабочих параметров необходимо картировать достаточное количество контейнеров для облучения (не менее трех), чтобы определить отклонение дозы и распределение дозы между контейнерами. Детали и количество требуемых повторных картирований зависят от опыта, приобретенного при картировании в предыдущих квалификациях действующего оборудования OQ. Это означает, что для новой установки может потребоваться большее количество повторных экспериментов, чем при повторной квалификации через определенные интервалы времени.

Облучатели с пучком электронов обычно сконструированы таким образом, что контейнеры для облучения, перемещающиеся через поле излучения, могут разделяться или не разделяться. Как правило, между контейнерами может происходить разделение:

a) по конструкции (т.е. при фиксированном расстоянии между контейнерами, в результате чего в поле облучения в любой момент времени может находиться только один контейнер для облучения),

b) при смене партий продукта,

c) при изменении параметров облучения.

Расстояние между контейнерами и различия в плотности или конфигурации материала между контейнерами могут влиять на распределение дозы внутри каждого контейнера. Поэтому картирование дозы, проведенное для оценки таких эффектов, может дать информацию, полезную для картирования дозы PQ.

8.3.4 Отдельные дозиметры, ленточные дозиметры или листы дозиметрической пленки размещают трехразмерной сеткой внутри облучаемого тест-материала, включая поверхность. Количество дозиметров должно быть достаточным для измерения распределения дозы во всем объеме контейнера. Количество дозиметров зависит от размера контейнера, конструкции облучателя и энергии ускорителя электронов. С целью оптимизации расположения дозиметров можно использовать данные предыдущих картирований.

Для картирования дозы при повторной квалификации, когда не ожидается изменений в распределении дозы, данные предыдущих картирований используют для оптимизации расположения дозиметров, чтобы дозиметры были сосредоточены в областях потенциальных минимальной и максимальной доз и высокой неравномерности дозы.

Методы математического моделирования в рамках соответствующей программы контроля качества, включая сравнительный анализ, могут быть полезны для оптимизации расположения дозиметров и потенциального сокращения числа дозиметров, используемых в процессе картирования доз. См. приложение А.

8.3.5 Результаты картирования дозы применяют для определения взаимосвязи между характеристиками пучка, скоростью конвейера и диапазоном дозы в определенной точке внутри или на поверхности контейнера, заполненного однородным материалом с известной плотностью.

Таким образом можно определить положение с фиксированной геометрией для дозиметра вне контейнера, перемещающегося вместе с контейнером, и взаимосвязь между характеристиками пучка,

скоростью конвейера и диапазоном дозы в этом положении. Такое положение используют в качестве определенной точки текущего контроля во время текущей обработки.

8.3.6 Для оценки влияния прерывания процесса на дозу выполняют специальные измерения дозы. Влияние прерывания процесса определяется путем размещения дозиметров или дозиметрических полосок в положении, в котором ожидается наибольшее влияние прерывания процесса. Такое положение часто находится на поверхности контейнера, обращенной к электронному пучку. Контейнер облучается при нормальных параметрах процесса и процесс прерывается, когда контейнер находится в зоне действия пучка. Затем процесс возобновляется, и влияние его прерывания определяют путем сравнения доз, измеренных в процессе с прерыванием, с дозами, измеренными в процессе без прерывания.

В зависимости от конструкции облучателя может потребоваться оценка влияния прерывания процесса на дозу для различных условий облучения и различных причин прерывания. Эффекты могут быть разными, например, при высокой скорости конвейера с продуктом большой массы и низкой скорости конвейера с продуктом малой массы. Прерывания процесса, возникающие из-за системы безопасности, электронного пучка и конвейера, могут иметь различное влияние на дозу, и эти эффекты должны быть определены.

8.3.7 Прерывание процесса может вызвать изменения в величине минимальных и максимальных доз, а также в местах, где эти экстремумы возникают. При обычной обработке следует учитывать допустимое количество прерываний, которое может произойти без выхода поглощенных продуктом доз за пределы спецификации. Это будет зависеть от того, насколько близки дозы к установленным пределам во время нормальной, непрерывной обработки.

Примечание — Дополнительное руководство по проведению экспериментов по прерыванию процесса при картировании дозы см. в ISO/ASTM 52303 и AAMI TIR 29.

8.3.8 Результаты построения карты значений дозы при OQ могут указать на возможные места с максимальной и минимальной дозами при загрузке продуктом.

8.4 Рентгеновские облучатели

8.4.1 Картирование дозы при OQ выполняется для того, чтобы описать облучатель в отношении распределения и воспроизводимости дозы и определить влияние прерывания процесса на дозу.

Картирование дозы следует проводить при воздействии энергией электронного пучка, используемого для облучения продукта. Если используется более одной энергии, то картирование дозы OQ должно быть выполнено для каждой энергии. Если используется более одной ширины сканирования, то картирование дозы OQ следует проводить с использованием выбранной ширины сканирования, чтобы охватить рабочие пределы, которые будут использоваться при облучении продуктов.

8.4.2 Картирование дозы следует проводить, помещая дозиметры в контейнеры для облучения, заполненные до заданных пределов материалом однородной плотности. Следует провести по крайней мере два эксперимента по построению карт дозы, одно с материалом на нижнем пределе диапазона плотности, для которого предполагается использовать облучатель, и другое с материалом на верхнем пределе этого диапазона. Измерения OQ необходимы для каждого маршрута через облучатель.

Если конструкция рентгеновского облучателя такова, что зависимость между временем облучения и минимальной дозой не является линейной в диапазоне плотности, то для определения рабочих характеристик облучателя следует провести более двух картирований дозы.

Примечание — Материалом с однородной плотностью могут быть, например, листы или пластины из вспененного полиэтилена, картона или дерева.

8.4.3 Для каждого выбранного набора рабочих параметров необходимо картировать достаточное количество контейнеров для облучения (не менее трех), чтобы определить отклонение дозы и распределение ее между контейнерами. Детали и количество требуемых повторных экспериментов по картированию зависят от опыта, приобретенного при картировании в предыдущих OQ, проведенных на том же или аналогичном облучателе. Это означает, что для новой установки может потребоваться большее количество повторных экспериментов, чем при повторной аттестации через определенные интервалы времени.

При картировании дозы для целей OQ в облучателе должно находиться достаточное количество контейнеров, чтобы эффективно имитировать облучатель, заполненный контейнерами с материалом такой же плотности, что и при картировании дозы. Количество контейнеров, необходимое для достижения этой имитации, зависит от конструкции облучателя.

8.4.4 Отдельные дозиметры, дозиметрические полоски или листы дозиметрической пленки необходимо разместить трехразмерной сеткой, достаточной для измерения распределения дозы во всем объеме контейнера для облучения. Количество дозиметров зависит от размера контейнера, конструкции облучающей установки и энергии пучка рентгеновских лучей. Например, в контейнере 1,0×1,0×0,5 м дозиметры можно разместить по всему контейнеру в трехразмерной решетке с шагом 10 см (т. е. с интервалом 10 см).

Для картирования дозы при повторной квалификации, когда не ожидается изменений в распределении дозы, данные предыдущих экспериментов могут быть использованы для оптимизации расположения дозиметров, чтобы дозиметры были сосредоточены в зонах потенциальных минимальной и максимальной доз и высокого градиента дозы.

Методы математического моделирования при соответствующей программе QA, включая сравнительный анализ, могут быть полезны для оптимизации расположения дозиметров и потенциального сокращения числа дозиметров, используемых при картировании доз. См. приложение А.

8.4.5 Данные картирований дозы, проведенных с конкретным рентгеновским облучателем, могут быть использованы для установления:

- взаимосвязи между характеристиками пучка, расстоянием между продуктом и рентгеновской мишенью, скоростью конвейера и величиной дозы в определенном месте внутри или на контейнере для облучения, заполненном однородным материалом известной плотности, и
- взаимосвязи между равномерностью дозы внутри контейнера для облучения и плотностью материала.

Существует и другой подход (мониторинг вне носителя): определить место с фиксированной геометрией для дозиметра вне контейнера, перемещающееся вместе с контейнером, и определить взаимосвязь между характеристиками пучка, скоростью конвейера и амплитудой дозы в этом месте. Такое место можно использовать в качестве определенной точки текущего контроля во время текущей обработки.

8.4.6 Для оценки влияния прерывания процесса на дозу необходимо выполнить специальные измерения дозы. Влияние прерывания процесса на дозу определяется путем размещения дозиметров или дозиметрических полосок в месте, в котором ожидается наибольшее влияние прерывания процесса. Такое место часто находится на поверхности контейнера, обращенной к рентгеновским лучам. Контейнер облучается при нормальных параметрах процесса. Процесс прерывается, когда контейнер находится в зоне действия лучей, затем процесс возобновляется, и влияние его прерывания определяется путем сравнения доз, измеренных в процессе с прерыванием, с дозами, измеренными в процессе без прерывания.

В зависимости от конструкции облучателя может потребоваться оценка влияния прерывания процесса на дозу при различных условиях облучения и различных причинах прерывания. Эффекты могут быть разными, например, при высокой скорости конвейера с продуктом большой массы и низкой скорости конвейера с продуктом малой массы. Прерывания процесса, возникающие из-за системы безопасности, электронного пучка и конвейера, могут иметь различное влияние на дозу, и эти эффекты должны быть определены.

8.4.7 Прерывание процесса может вызвать изменения в величине минимальных и максимальных доз, а также в местах, где эти экстремумы возникают. При обычной обработке следует учитывать допустимое количество прерываний, которое может произойти без выхода поглощенных продуктом доз за пределы спецификации. Это будет зависеть от того, насколько близки дозы к установленным пределам во время нормальной, непрерывной обработки.

Примечание — Дополнительное руководство по проведению экспериментов по прерыванию процесса при картировании дозы см. в ISO/ASTM 52303 и AAMI TIR 29.

8.4.8 Для специальных конвейерных систем или фиксированных мест в облучателе, предназначенных для размещения продуктов вручную, следует провести предварительное картирование дозы. На распределение дозы в продукте в этих местах может повлиять продукт, присутствующий в основном маршруте облучателя. Следует рассмотреть влияние на калибровку и неопределенность дозиметрии (см. ISO/ASTM 51261) условий, связанных с использованием таких конвейеров и мест, например, мощности дозы и температуры. Возможно, потребуется установить калибровочную кривую дозиметрической системы для каждого маршрута облучения и фиксированного места. Это может потребовать создание новой калибровочной кривой или проверку существующей.

8.4.9 Могут быть проведены дополнительные картирования во время OQ, с помощью которых могут быть получены данные для сокращения, вплоть до исключения, количества картирований при PQ (см. раздел 9). Примеры таких исследований включают определение влияния частично заполненных контейнеров, что может встречаться при завершении облучения партии и загрузку тест-материалов в центр контейнера, что может использоваться для уменьшения ширины (глубины) продукции в контейнере с целью достижения желаемого коэффициента равномерности дозы.

Частично заполненные контейнеры могут получить большую дозу, чем полные контейнеры; по этой причине при картировании дозиметры необходимо размещать в точках с предполагаемой максимальной дозой частично заполненных контейнеров, а также в соседние полные контейнеры.

Примечание — Загрузка изделий в центр контейнера может привести к изменению диапазона и распределения дозы по сравнению с полным контейнером. В таких случаях дозиметры необходимо размещать в точках с ожидаемыми максимальной и минимальной дозами.

8.4.10 Картирование дозы должно быть проведено для определения влияния, которое может оказать на дозу и ее распределение в контейнере замена на продукцию с другой плотностью. На основании этих измерений можно определить допустимый диапазон плотностей, которые можно обрабатывать вместе. Влияние изменения плотности на дозу и ее распределение можно определить путем обработки двух изделий с разной плотностью в последовательных контейнерах и картирования последнего контейнера с изделием первой плотности и первого контейнера с изделием второй плотности. Результаты по этим контейнерам необходимо сравнить с результатами гомогенного картирования дозы для этих изделий с целью определения дополнительного отклонения дозы, когда два изделия с разной плотностью облучаются в соседних последовательных контейнерах. (см. 8.4.3).

8.4.11 Данные, полученные в результате составления карты доз OQ, могут дать представление о местоположении минимальных и максимальных доз в загружаемых изделиях.

9 Квалификация эксплуатируемого оборудования

9.1 Общие положения

9.1.1 На распределение дозы влияет несколько факторов, связанных с облучателем и продукцией. Результаты, полученные из картирования дозы при квалификации эксплуатируемого оборудования (PQ), используются для определения точек с максимальной и минимальной дозами и диапазоном доз внутри продукции, а также для определения взаимосвязи между этими дозами и дозой в точке (точках) текущего контроля (контрольных точках). Точки текущего контроля могут находиться внутри контейнера для облучения (например, точки с максимальной и минимальной дозами) либо в определенном положении рядом с контейнером, двигаясь вместе с ним.

Для целей картирования дозы PQ допустимо облучение с использованием доз, выходящих за пределы допустимых значений, указанных в спецификации дозы для продукта, при условии наличия информации, подтверждающей, что использование этих доз не влияет на распределение дозы.

Примечание — Информация о различных видах деятельности, связанных с дозиметрией, которые требуются в PQ, приведена ниже в настоящем стандарте, а также в некоторых пунктах ИСО 11137-1. Для удобства в таблице В.3 показано соответствие применимых пунктов в настоящем стандарте и в ИСО 11137-1.

9.1.2 Информация о дозах, измеренных во время картирования, используется для определения параметров процесса, таких как установка таймера или скорость конвейера, регулируемых для обеспечения заданной стерилизующей дозы без превышения максимальной допустимой дозы.

9.1.3 Результаты картирования дозы при OQ могут предоставить информацию о размещении дозиметров при составлении карт значений дозы во время PQ. Следует обратить внимание на участки, где возможно определение точек с минимальной и максимальной дозами. Такие участки должны быть изучены более тщательно, чем области с промежуточной дозой.

9.1.4 Картирование должно быть выполнено достаточно детально, чтобы определить точки с максимальной и минимальной дозами внутри или на поверхности облучаемой продукции. При размещении дозиметров следует принять во внимание возможные значительные изменения дозы внутри или на поверхности отдельных единиц продукции. Каждый случай требует индивидуальной оценки, но некоторые моменты общего руководства по размещению дозиметров приведены ниже и в ISO/ASTM 52303. Методики математического моделирования, в рамках соответствующей программы контроля качества,

включая сравнительный анализ, также могут быть полезны при оптимизации положения дозиметров и потенциального сокращения их количества. См. приложение А.

Примечание — Дополнительную информацию о картировании дозы см. в AAMI TIR 29 и ISO/ASTM 52303.

9.1.5 Квалификацию эксплуатируемого оборудования PQ следует повторить, если измерения при OQ показывают, что в облучатель внесены такие изменения, что один или несколько выводов, полученных в ходе квалификации эксплуатируемого оборудования PQ больше не соответствуют действительности, или если произошло изменение продукта, которое может повлиять на дозу или распределение дозы. Однако требование повторять квалификацию эксплуатируемого оборудования PQ на регулярной основе не установлено.

9.2 Гамма- и рентгеновские лучи

9.2.1 Конфигурация загрузки

9.2.1.1 Для картирования дозы отдельные коробки с изделиями должны быть расположены в контейнере для облучения таким образом, чтобы можно было определить предполагаемую обычную схему загрузки. Следует учитывать основные характеристики изделия, включая размеры и вес отдельных коробок с изделиями, допустимые вариации этих параметров, спецификацию дозы для изделия и данные, полученные в ходе картирования дозы при проведении квалификации действующего оборудования OQ. Образцы картонных коробок с изделиями, которые будут обрабатываться во время PQ, необходимо измерить и взвесить для подтверждения соответствия определенным характеристикам продукции.

Картонные коробки с изделиями обычно установлены таким образом, чтобы было возможно оптимально использовать объем контейнера для облучения. Однако в некоторых случаях доступное пространство не может быть использовано полностью из-за ограничений, связанных с характеристикой изделия, например, узкий установленный диапазон доз, высокая плотность или неоднородность изделия, или размеры коробки.

Определенная конфигурация загрузки изделий в контейнер для облучения может состоять из более чем одного типа изделия и включать несколько размеров и веса коробок. Следует изучить влияние на распределение дозы технологической загрузки изделий с различной плотностью в разных местах контейнера. Влияние на распределение дозы может быть установлено путем выполнения экспериментов по картированию дозы для различных конфигураций загрузки, где крайние значения плотности изделия расположены в различных местах контейнера для облучения. В результате составления карты дозы может быть определено одно или несколько мест потенциально минимальной или максимальной дозы (см. ISO/ASTM 52303).

9.2.1.2 В некоторых ситуациях картонные коробки с изделиями могут перемещаться внутри контейнера для облучения или единицы продукции могут быть перемещены внутри коробки, что влияет на распределение дозы.

Если коробки с изделиями могут перемещаться внутри контейнера для облучения и при этом оказывать влияние на распределение дозы, то для предотвращения передвижения изделие необходимо зафиксировать. Материалы, используемые для фиксации изделия во время проведения квалификации эксплуатируемого оборудования PQ, должны также использоваться во время обычной обработки и должны быть указаны в спецификации процесса. В случае, если картонные коробки с изделиями не могут быть достаточно надежно зафиксированы, то это необходимо учесть при составлении карты доз, например, составить карты наихудшей конфигурации.

Если изделие может перемещаться в коробке и при этом влиять на распределение дозы, то это следует учитывать при составлении карты доз, например, составить карты нескольких возможных ориентаций изделия в коробке для определения наихудшего сценария распределения дозы.

9.2.1.3 Изделия низкой плотности, как правило, достаточно однородны, поэтому ориентация отдельных изделий в контейнере для облучения вряд ли окажет существенное влияние на распределение дозы при облучении гамма-лучами. Однако ориентация неоднородных продуктов, например, содержащих компоненты высокой плотности и пустоты (например, металлические и металлополимерные имплантаты), может затруднить получение приемлемого распределения дозы, и в некоторых случаях может потребоваться специальная ориентация изделий в каждом контейнере для облучения.

9.2.1.4 Достаточное количество полностью загруженных контейнеров для облучения должно быть дозировано при заданном наборе параметров процесса, чтобы можно было определить вариабельность дозы и распределение дозы между контейнерами. Для получения статистически достоверных данных необходимо провести картирование доз как минимум трех контейнеров. Для получения

более достоверных измеренных значений необходимо провести большее число экспериментов по картированию дозы. Для проведения повторного картирования дозы может быть достаточно разместить дозиметры только в зонах с экстремальными значениями дозы, а не проводить полное картирование дозы.

Количество контейнеров для облучения, содержащих продукт или модель продукта, эксперименты с которыми должны предшествовать и следовать за картированным продуктом, зависит от конкретной конструкции облучателя. Схема составления карты дозы будет влиять на информацию, которую можно получить об источниках вариации (см. приложение D). Дальнейшее руководство см. в ISO/ASTM 52303.

9.2.1.5 Частично заполненные контейнеры для облучения также должны быть указаны на карте для подтверждения соответствия спецификации дозы. Учитывая, что частично заполненный контейнер может содержать меньшее количество коробок, чем полностью заполненный контейнер, распределение дозы может меняться в зависимости от количества коробок в частично заполненном контейнере. Таким образом, оценка распределения дозы в частично заполненных контейнерах для облучения должна включать оценку распределения дозы на основе различного количества продукта в контейнере для облучения. Во время испытаний частично заполненных контейнеров при проведении аттестации действующего оборудования OQ может быть получена ценная информация, которая может облегчить разработку экспериментов для проведения квалификации эксплуатируемого оборудования PQ. В качестве альтернативы, можно добавить имитирующее изделие в частично заполненный контейнер для облучения с целью имитации полностью загруженного контейнера. Это способствует минимизированию влияния на распределение дозы, при экспериментах с частично заполненными контейнерами.

Если эксперименты с частично заполненными контейнерами для облучения приводят к неприемлемым изменениям распределения поглощенной дозы, то можно минимизировать это влияние, используя необходимое количество компенсирующих имитирующих изделий. Детали использования имитирующих изделий должны быть отражены в спецификации процесса.

9.2.2 Дозиметрия

9.2.2.1 Размещение дозиметров

9.2.2.1.1 Дозиметры размещают в каждом полностью загруженном контейнере для облучения, подлежащем картированию, в количестве, достаточном для определения точек минимальной и максимальной доз. Данные картирования доз при OQ могут быть использованы в качестве руководства по размещению дозиметров, ориентируясь на ожидаемые области минимальных и максимальных доз.

9.2.2.1.2 Дозиметры следует размещать в зонах с ожидаемыми минимальной и максимальной дозами в частично заполненных контейнерах, а также в соседних контейнерах для облучения, на распределение доз которых могут оказывать влияние частично заполненные контейнеры.

9.2.2.1.3 Место, которое будет использоваться для текущего контроля технологического процесса, должно быть включено в план размещения дозиметра для PQ. Это место контроля должно быть удобной точкой внутри, на поверхности или рядом с контейнером для облучения, но всегда перемещаться вместе с контейнером. В качестве точки контроля могут использоваться точки расположения минимальной или максимальной дозы, хотя не установлено таких обязательных требований.

9.2.2.1.4 Система дозиметрии должна иметь достаточно высокое пространственное разрешение для измерения градиентов дозы, которые могут возникать, например, на границах раздела материалов.

9.2.2.1.5 Для продукта, вызывающего локальное экранирование или рассеяние, может потребоваться использование тонкопленочных дозиметров для получения необходимого пространственного разрешения. Для достижения требуемого пространственного разрешения может оказаться необходимым использование пленочных дозиметров без защитного пакета. Такие дозиметры могут быть особенно восприимчивы к изменению влажности, что может привести к значительным погрешностям измерений. Такие ошибки могут быть уменьшены посредством облучения при картировании дополнительных дозиметров в непосредственной близости от образцовых дозиметров с геометрией, обеспечивающей облучение дозиметров обоих типов одинаковой дозой. Любое различие результатов измерения дозы дозиметрами этих двух типов можно использовать для коррекции результатов картирования дозы.

9.2.2.1.6 Для продукции с низкой плотностью, облучаемой гамма- или рентгеновскими лучами, обычно допускается размещение дозиметров снаружи первичной упаковки продукции, поскольку значительные градиенты дозы на отдельных единицах продукции возникнуть не могут. Типичным примером является продукция, сделанная из элементов с низким атомным номером (т.е. из неметаллов) и при этом не имеющая достаточно большой массы, способной вызвать местное экранирование облучения соседних областей.

Примечание — В некоторых конструкциях облучателей в продукте с низкой плотностью могут возникать значительные градиенты дозы из-за конструкции облучателя и расположения материалов контейнера для облучений.

9.2.2.1.7 Для продукции достаточно большой массы, способной вызвать местное экранирование при облучении гамма- и рентгеновскими лучами, может оказаться необходимым размещать дозиметры внутри первичной упаковки изделий, чтобы определить максимальную и минимальную дозы. Например, имплантат из титана имеет значительно большую плотность, чем упаковочные материалы, и поэтому может потребоваться размещение дозиметров внутри стерильной барьерной системы.

9.2.2.2 Повторение картирования дозы

Чтобы получить информацию об изменении доз, вызванном различием облучателей, различием продукции и неопределенностью дозиметрии, картирование выполняется несколько раз. Для получения статистически достоверных результатов рекомендуется минимум трехкратное повторение картирования, каждый с отдельным контейнером; при увеличении количества повторений достоверность измеренных величин повышается. При выполнении повторных измерений может оказаться достаточным помещать дозиметры только в точки с экстремумами дозы, а не выполнять полное картирование дозы. Дальнейшее руководство описано в ISO/ASTM 52303.

Могут быть отдельные случаи, например, облучение для определения дозы стерилизации, когда используются только один или два контейнера для облучения. В этих случаях в каждый контейнер для облучения следует поместить достаточное количество дозиметров для определения точек расположения и измерения минимальной и максимальной доз.

9.2.3 Анализ данных картирования доз

Данные картирования доз анализируются:

a) для определения точки текущего контроля, в отношении к точкам минимальных и максимальных доз облучения изделия, и

b) определения компонентов неопределенности, связанных с использованием точки текущего контроля для проведения непрямых измерений минимальной и максимальной доз, где это применимо.

Примечание — Расширенное руководство по выбору позиций текущего контроля приведено в AAMI TIR 29 и ISO/ASTM 52303. Руководство по использованию данных для определения компонентов неопределенности см. в приложении D.

9.3 Облучение электронным пучком

9.3.1 Конфигурация загрузки

9.3.1.1 Для составления карты доз отдельные коробки с изделиями располагают внутри контейнера для облучения таким образом, чтобы определить предполагаемую схему текущей загрузки. При этом следует учитывать ключевые характеристики изделия, включая размеры и вес отдельных коробок с продуктом и допустимые вариации этих параметров, состав изделия, ориентацию коробок с изделиями и единиц изделий внутри коробки относительно направления пучка, спецификацию дозы для изделия и выводы, полученные при картировании дозы во время OQ. Необходимо определить размеры и вес образцов коробок с изделиями, которые подлежат облучению во время PQ, чтобы убедиться, что коробки с изделиями соответствуют определенным характеристикам продукции.

Ориентация изделий в коробке может оказывать влияние на распределение дозы и поэтому должна учитываться при подготовке изделия к электронно-лучевой стерилизации. Картонные коробки с изделиями обычно располагаются так, чтобы оптимально использовать объем контейнера для облучения. Однако в некоторых случаях доступное пространство не может быть использовано из-за ограничений, связанных с определенными характеристиками изделия, например, узкий диапазон доз, высокая плотность или неоднородность изделий, или размеры коробки.

9.3.1.2 В некоторых ситуациях картонные коробки с изделиями могут перемещаться внутри контейнера для облучения или единицы изделий могут перемещаться внутри коробки с изделием, что оказывает влияние на распределение дозы.

Если коробки с изделиями могут перемещаться внутри контейнера для облучения и при этом оказывать влияние на распределение дозы, то для предотвращения передвижения изделия необходимо зафиксировать. Материалы, используемые для фиксации изделия во время проведения квалификации эксплуатируемого оборудования PQ, должны также использоваться во время обычной обработки и должны быть указаны в спецификации процесса. В случае, если картонные коробки с изделиями не

могут быть достаточно надежно зафиксированы, то это необходимо учесть при составлении карты доз, например, составить карты наихудшей конфигурации.

Если изделия могут перемещаться в коробке и при этом влиять на распределение дозы, то это следует учитывать при составлении карты доз, например, составить карты нескольких возможных ориентаций изделий в коробке для определения наихудшего сценария распределения дозы.

9.3.1.3 Достаточное количество полностью загруженных контейнеров для облучения должно быть дозировано при заданном наборе параметров процесса, чтобы можно было определить вариабельность дозы и распределение дозы между контейнерами. Для получения статистически достоверных результатов рекомендуется минимум трехкратное картирование дозы, каждый с отдельным контейнером; при увеличении количества повторений достоверность измеренных величин как минимум трех контейнеров повышается. При выполнении повторных картирований может оказаться достаточным помещать дозиметры только в точки с экстремумами дозы, а не выполнять полное картирование дозы.

В зависимости от конструкции облучателя, по крайней мере один контейнер для облучения, полностью загруженный продуктом, может предшествовать и следовать за контейнерами для облучения с картированием дозы, чтобы минимизировать влияние других разнородных продуктов в облучателе на распределение дозы в продукте при PQ. Схема картирования дозы влияет на информацию об источниках вариабельности, которую можно получить (см. приложение D). Дополнительное руководство см. в ISO/ASTM 52303.

По результатам картирования дозы можно определить, как изменение определенных параметров процесса может обеспечить дозы в пределах спецификаций для текущей стерилизационной обработки. Изменение параметров без повторного картирования дозы будет приемлемым только в том случае, если предыдущие исследования подтверждают, как изменение этих параметров влияет на доставку дозы. Обычно это происходит тогда, когда было очевидно, что параметры (например, скорость конвейера, ток пучка и т. д.) имеют прямую связь с дозой облучения.

Для определения влияния изменения параметров на доставку дозы может быть использована математическая модель, прошедшая соответствующую проверку.

9.3.1.4 Частично заполненные контейнеры для облучения также должны быть указаны в карте для подтверждения соответствия спецификации дозы. Учитывая, что частично заполненный контейнер может содержать меньшее количество коробок, чем полностью заполненный контейнер, распределение дозы может меняться в зависимости от количества коробок в частично заполненном контейнере. Таким образом, оценка распределения дозы в частично заполненных контейнерах для облучения должна включать оценку распределения дозы на основе различного количества продукта в контейнере для облучения. В качестве альтернативы, можно добавить имитирующее изделие в частично заполненный контейнер для облучения с целью имитации полностью загруженного контейнера. Это способствует минимизированию влияния на распределение дозы, при экспериментах с частично заполненными контейнерами.

Расстояние между соседними контейнерами для облучения, проходящими через пучок, и/или количество продукта в частично заполненном контейнере для облучения также может влиять на дозу, получаемую полностью загруженными контейнерами для облучения, расположенными рядом с частично заполненными контейнерами для облучения. Это следует учитывать при составлении схемы размещения дозиметров (см. 9.3.9).

Если эксперименты с частично заполненными контейнерами для облучения приводят к неприемлемым изменениям распределения поглощенной дозы, то можно минимизировать это влияние, используя необходимое количество имитирующих изделий. Детали использования имитирующих изделий должны быть отражены в спецификации процесса.

9.3.2 Дозиметрия

9.3.2.1 Размещение дозиметров

9.3.2.1.1 При выполнении картирования дозиметры размещают в каждом полностью загруженном контейнере для облучения, в количестве, достаточном для определения точек минимальной и максимальной доз. Для продукта, который обрабатывается электронно-лучевыми облучателями, обычно необходимо разместить дозиметры внутри стерильной барьерной системы продукта для определения минимальной и максимальной доз. В отличие от гамма- или рентгеновского облучения, данные, полученные в результате картирования доз, проведенного с однородными материалами во время квалификации действующего оборудования OQ, обычно не используются в качестве параметров размещения дозиметров во время квалификации эксплуатируемого оборудования PQ, учитывая неоднородный характер продукта.

9.3.2.1.2 Дозиметры следует размещать в места ожидаемых минимальных и максимальных доз в частично заполненных контейнерах для облучения, а также в соседних контейнерах, на распределение доз которых могут влиять частично заполненные контейнеры для облучения.

9.3.2.1.3 Место, которое будет использоваться для текущего контроля технологического процесса, должно быть включено в план размещения дозиметра для PQ. Эта место контроля должно быть удобной точкой внутри, на поверхности или рядом с контейнером для облучения, но всегда перемещаться вместе с контейнером. В качестве точки контроля могут использоваться точки расположения минимальной или максимальной дозы, хотя не установлено таких обязательных требований.

9.3.2.1.4 Система дозиметрии должна иметь достаточно высокое пространственное разрешение, чтобы можно было провести измерение градиентов дозы, которые могут возникать, например, на границах раздела материалов. При облучении электронным пучком величина градиентов дозы может составлять несколько десятков процентов на расстоянии менее 1 мм, например, при облучении небольших металлических компонентов (см., например, [29]).

9.3.2.1.5 Для продукта, вызывающего локальное экранирование или рассеяние, может потребоваться использование тонкопленочных дозиметров для получения необходимого пространственного разрешения. Для достижения требуемого пространственного разрешения может оказаться необходимым использование пленочных дозиметров без защитного пакета. Такие дозиметры могут быть особенно восприимчивы к изменению влажности, что может привести к значительным погрешностям измерений. Такие ошибки могут быть уменьшены посредством облучения при картировании дополнительных дозиметров в непосредственной близости от образцовых дозиметров с геометрией, обеспечивающей облучение дозиметров обоих типов одинаковой дозой. Любое различие результатов измерения дозы дозиметрами этих двух типов можно использовать для коррекции результатов картирования дозы.

9.3.2.2 Повторение экспериментов по картированию дозы

Чтобы получить информацию об изменении доз, вызванном различием облучателей, различием продукции и неопределенностью дозиметрии, картирование дозы выполняется несколько раз. Для получения статистически достоверных результатов рекомендуется минимум трехкратное повторение картирования, каждый с отдельным контейнером; при увеличении количества повторений достоверность измеренных величин повышается. При выполнении повторных картирований может оказаться достаточным помещать дозиметры только в точки с экстремумами дозы, а не выполнять полное картирование дозы. Дальнейшее руководство описано в ISO/ASTM 52303.

Могут быть особые случаи, например, облучение для определения стерилизующей дозы, когда используются только один или два контейнера для облучения. В этих случаях в каждый контейнер для облучения следует поместить достаточное количество дозиметров для определения точек расположения и измерения минимальной и максимальной доз.

9.3.3 Анализ данных картирования доз

Данные картирования доз анализируют:

a) для определения точки текущего контроля, в отношении к точкам минимальных и максимальных доз облучения изделия, и

b) определения компонентов неопределенности, связанных с использованием точки текущего контроля для проведения непрямых измерений минимальной и максимальной доз, где это применимо.

Примечание — Расширенное руководство по выбору позиций текущего контроля приведено в AAMI TIR 29 и ISO/ASTM 52303. Руководство по использованию данных для определения компонентов неопределенности см. в приложении D.

9.4 Рентгеновские облучатели

9.4.1 Конфигурация загрузки

9.4.1.1 Для картирования дозы отдельные коробки с продуктами располагают внутри контейнера для облучения таким образом, чтобы определить предполагаемую схему текущей загрузки. При этом следует учитывать ключевые характеристики изделия, включая размеры и вес отдельных коробок с изделиями и допустимые вариации этих параметров, спецификацию дозы для изделия и выводы, полученные при картировании дозы во время OQ. Необходимо определить размеры и вес образцов коробок с изделиями, которые подлежат облучению во время PQ, чтобы убедиться, что коробки с изделиями соответствуют определенным характеристикам изделия.

Картонные коробки с изделиями обычно располагаются так, чтобы оптимально использовать объем контейнера для облучения. Однако в некоторых случаях доступное пространство не может быть

использовано из-за ограничений, связанных с определенными характеристиками изделий, например, узкий диапазон доз, высокая плотность или неоднородность изделий, или размеры коробки.

Определенная конфигурация загрузки изделий в контейнер для облучения может состоять из более чем одного типа изделия и включать несколько параметров размера и веса коробки. Следует изучить влияние на распределение дозы технологической загрузки изделий с различной плотностью в разных местах контейнера. Влияние на распределение дозы может быть установлено путем выполнения картирования дозы для различных конфигураций загрузки, где крайние значения плотности продукта расположены в различных местах контейнера для облучения. В результате картирования дозы может быть определено одно или несколько потенциальных точек минимальной или максимальной дозы (см. ISO/ASTM 52303).

9.4.1.2 В некоторых ситуациях картонные коробки с изделиями могут перемещаться внутри контейнера для облучения или единицы изделия могут быть перемещены внутри коробки, что влияет на распределение дозы.

Если коробки с изделиями могут перемещаться внутри контейнера для облучения и при этом оказывать влияние на распределение дозы, то для предотвращения передвижения изделия необходимо зафиксировать. Материалы, используемые для фиксации изделий во время проведения квалификации эксплуатируемого оборудования PQ, должны также использоваться во время обычной обработки и должны быть указаны в спецификации процесса. В случае, если картонные коробки с продукцией не могут быть достаточно надежно зафиксированы, то это необходимо учесть при составлении карты доз, например, составить карты наихудшей конфигурации.

Если изделие может перемещаться в коробке и при этом влиять на распределение дозы, то это следует учитывать при картировании дозы, например, составить карты нескольких возможных ориентаций изделия в коробке для определения наихудшего сценария распределения дозы.

9.4.1.3 Изделия низкой плотности, как правило, достаточно однородны, поэтому ориентация отдельных изделий в контейнере для облучения вряд ли окажет существенное влияние на распределение дозы при облучении рентгеновскими лучами. Однако ориентация неоднородных продуктов, например, содержащих компоненты высокой плотности и пустоты (например, металлические и металлополимерные имплантаты), может затруднить получение приемлемого распределения дозы, и в некоторых случаях может потребоваться специальная ориентация изделий в каждом контейнере для облучения.

9.4.1.4 Достаточное количество полностью загруженных контейнеров для облучения должно быть дозировано при заданном наборе параметров процесса, чтобы можно было определить вариабельность дозы и распределение дозы между контейнерами. Для получения статистически достоверных результатов рекомендуется минимум трехкратное повторение картирования, каждый с отдельным контейнером; при увеличении количества повторений достоверность измеренных величин как минимум трех контейнеров повышается. При выполнении повторных картирований может оказаться достаточным помещать дозиметры только в точки с экстремумами дозы, а не выполнять полное картирование дозы.

Количество контейнеров для облучения, содержащих продукт или модель продукта, эксперименты с которыми должны предшествовать и следовать за картированным продуктом, зависит от конкретной конструкции облучателя. Схема составления карты дозы будет влиять на информацию, которую можно получить об источниках вариации (см. приложение D). Дальнейшее руководство см. в ISO/ASTM 52303.

9.4.1.5 Частично заполненные контейнеры для облучения также должны быть указаны на карте для подтверждения соответствия спецификации дозы. Учитывая, что частично заполненный контейнер может содержать меньшее количество коробок, чем полностью заполненный контейнер, распределение дозы может меняться в зависимости от количества коробок в частично заполненном контейнере. Таким образом, оценка распределения дозы в частично заполненных контейнерах для облучения должна включать оценку распределения дозы на основе различного количества продукта в контейнере для облучения. Во время испытаний частично заполненных контейнеров при проведении квалификации действующего оборудования OQ может быть получена ценная информация, которая может облегчить разработку экспериментов для проведения квалификации эксплуатируемого оборудования PQ. В качестве альтернативы, можно добавить имитирующее изделие в частично заполненный контейнер для облучения с целью имитации полностью загруженного контейнера. Это способствует минимизированию влияния на распределение дозы, при экспериментах с частично заполненными контейнерами.

Если эксперименты с частично заполненными контейнерами для облучения приводят к неприемлемым изменениям распределения поглощенной дозы, то можно минимизировать это влияние, используя необходимое количество имитирующих изделий. Детали использования имитирующих изделий должны быть отражены в спецификации процесса.

9.4.2 Дозиметрия

9.4.2.1 Размещение дозиметров

9.4.2.1.1 Дозиметры размещают в каждом полностью загруженном контейнере для облучения, подлежащем картированию, в количестве, достаточном для определения точек минимальной и максимальной доз. Данные картирования доз при OQ могут быть использованы в качестве руководства по размещению дозиметров, ориентируясь на ожидаемые области минимальных и максимальных доз.

9.4.2.1.2 Дозиметры следует размещать в зонах с ожидаемыми минимальной и максимальной дозами в частично заполненных контейнерах, а также в соседних контейнерах для облучения, на распределение доз которых могут оказывать влияние частично заполненные контейнеры.

9.4.2.1.3 Место, которое будет использоваться для текущего контроля технологического процесса, должно быть включено в план размещения дозиметра для PQ. Эта место контроля должно быть удобной точкой внутри, на поверхности или рядом с контейнером для облучения, но всегда перемещаться вместе с контейнером. В качестве точки контроля могут использоваться точки расположения минимальной или максимальной дозы, хотя не установлено таких обязательных требований.

9.4.2.1.4 Система дозиметрии должна иметь достаточно высокое пространственное разрешение, чтобы можно было провести измерение градиентов дозы, которые могут возникать, например, на границах раздела материалов.

9.4.2.1.5 Для продукта, вызывающего локальное экранирование или рассеяние, может потребоваться использование тонкопленочных дозиметров для получения необходимого пространственного разрешения. Для достижения требуемого пространственного разрешения может оказаться необходимым использование пленочных дозиметров без защитного пакета. Такие дозиметры могут быть особенно восприимчивы к изменению влажности, что может привести к значительным погрешностям измерений. Такие ошибки могут быть уменьшены посредством облучения при картировании дополнительных дозиметров в непосредственной близости от образцовых дозиметров с геометрией, обеспечивающей облучение дозиметров обоих типов одинаковой дозой. Любое различие результатов измерения дозы дозиметрами этих двух типов можно использовать для коррекции результатов картирования дозы.

9.4.2.1.6 Для продукции с низкой плотностью, облучаемой рентгеновскими лучами, обычно допускается размещение дозиметров снаружи первичной упаковки продукции, поскольку значительные градиенты дозы на отдельных единицах продукции возникнуть не могут. Типичным примером является продукция, сделанная из элементов с низким атомным номером (т.е. из неметаллов) и при этом не имеющая достаточно большой массы, способной вызвать местное экранирование облучения соседних областей.

Примечание — В некоторых конструкциях облучателей в продукте с низкой плотностью могут возникать значительные градиенты дозы из-за конструкции облучателя и расположения материалов контейнера для облучений.

9.4.2.1.7 Для продукции достаточно большой массы, способной вызвать местное экранирование при облучении гамма- и рентгеновскими лучами, может оказаться необходимым размещать дозиметры внутри первичной упаковки продукции, чтобы определить максимальную и минимальную дозы. Например, имплантат из титана имеет значительно большую плотность, чем упаковочные материалы, и поэтому может потребоваться размещение дозиметров внутри стерильной барьерной системы.

9.4.2.2 Повторяемость картирования доз

Чтобы получить информацию об изменении доз, вызванном различием облучателей, различием продукции и неопределенностью дозиметрии, картирование дозы выполняется несколько раз. Для получения статистически достоверных результатов рекомендуется минимум трехкратное повторение картирования, каждый с отдельным контейнером; при увеличении количества повторений достоверность измеренных величин повышается. При выполнении повторных картирований может оказаться достаточным помещать дозиметры только в точки с экстремумами дозы, а не выполнять полное картирование дозы. Дальнейшее руководство описано в ISO/ASTM 52303.

Могут быть отдельные случаи, например, облучение для определения стерилизующей дозы, когда используются только один или два контейнера для облучения. В этих случаях в каждый контейнер для облучения следует поместить достаточное количество дозиметров для определения точек расположения и измерения минимальной и максимальной доз.

9.4.3 Анализ данных картирования доз

Данные картирования доз анализируют:

а) для определения точки текущего контроля, в отношении к точкам минимальных и максимальных доз облучения изделия, и

b) определения компонентов неопределенности, связанных с использованием точки текущего контроля для проведения непрямых измерений минимальной и максимальной дозы, где это применимо.

Примечание — Расширенное руководство по выбору позиций текущего контроля приведено в AAMI TIR 29 и ISO/ASTM 52303. Руководство по использованию данных для определения компонентов неопределенности см. в приложении D.

10 Текущий контроль и управление

10.1 Общие положения

Измерение дозы в точке текущего контроля во время обработки необходимо для подтверждения того, что минимальная доза превышает стерилизующую дозу, а максимальная доза не превышает максимальную допустимую дозу.

В соответствии с требованиями в 11.2 ИСО 11137-1:2006, процедура(ы) анализа документации и выпуска продукции после стерилизации должна(ы) устанавливать требования для признания процесса стерилизации соответствующим с учетом неопределенности измерений. Поэтому неопределенность измерений необходимо учитывать при выборе приемлемого(ых) диапазона(ов) дозы в зоне(ах) текущего контроля для стандартной обработки (см. приложение D). Для выбора возможен ряд подходов, многие из которых основаны на правилах принятия решений, определяемых пользователем (см. [3] и [24]).

Приемлемые пределы значений для дозы, полученные посредством измерений в зоне текущего контроля, указаны в спецификации процесса. Измерения дозы, прямые и косвенные, для оценки соответствия продукции представляют собой наилучшую оценку дозы. Поэтому значения, полученные в результате измерений дозы, не должны корректироваться из-за связанной с этим неопределенности измерений (см. 4.1.3).

10.2 Частота измерения дозы

Измерение дозы в точке текущего контроля позволяет получать информацию о процессе, которая не зависит от какой-либо другой системы управления или измерения облучателя. Минимальную частоту измерения дозы следует выбирать с учетом конкретных характеристик облучателя и/или технологического процесса. Количество изделий, подлежащее отбраковке после измерения дозы, не соответствующей спецификации, также может быть важным фактором при определении частоты измерений.

При обработке гамма-лучами дозиметры обычно помещают в начале и конце каждого цикла облучения продукции, составляющей определенную стерилизационную партию. Кроме того, дозиметры должны быть размещены таким образом, чтобы хотя бы один дозиметр постоянно находился внутри облучателя.

При обработке с использованием электронного луча или рентгеновских лучей дозиметры обычно размещаются в начале и в конце каждого цикла облучения изделий, относящихся к отдельной стерилизационной партии, которая облучается с использованием определенного набора параметров обработки.

Отображение последовательных текущих дозиметрических измерений на контрольной карте может дать полезную информацию об эффективности процесса облучения и позволить принять превентивные меры до того, как произойдут измерения, выходящие за пределы спецификации. В определенных ситуациях можно расширить этот подход до полного статистического управления процессом, как описано в [33].

Приложение А
(справочное)

Математическое моделирование

А.1 Общие сведения

В определенных прикладных задачах математическое моделирование можно использовать для оценки дозы. Результаты расчетов должны быть проверены измерением дозы. Математические модели могут быть полезны также при оптимизации решения прикладных задач при измерении дозы.

Математические модели могут достаточно хорошо имитировать перенос фотонов или электронов в облучателе, принимая во внимание их замедление и рассеяние материалами между источником и продукцией. Математическое моделирование распределения дозы для гамма-облучателей требует точного знания распределения активности источника, а также состава и расположения капсул с источником в стойке для источников, контейнеров для облучения продукции, конструкций облучателя и продукции. Для электронно-лучевых и рентгеновских облучателей необходимо точно знать энергию пучка, ток и распределение импульсов (для импульсных ускорителей), а также конструкцию и расположение продукции, контейнеров для облучения продукции и окружающих рассеивающих материалов. Ошибка при вводе любого параметра для расчета может привести к ошибке рассчитанной дозы, поэтому расчетное распределение доз должно быть проверено картированием дозы.

Краткое описание типов моделей и их применения содержится в А.2 и А.3. Расширенное руководство по применению математического моделирования можно найти в [23], [27] и [31].

А.2 Типы моделей

А.2.1 Общие сведения

Существует ряд методов математического моделирования радиационного переноса. Тем не менее большинство моделей используют метод точечного ядра либо метод Монте-Карло. Метод точечного ядра применяется для расчета распределения дозы в гамма- и рентгеновских облучателях, но неприменим для электронно-лучевых облучателей. Метод Монте-Карло можно применять для гамма-, рентгеновских и электронно-лучевых облучателей.

А.2.2 Метод точечного ядра

По методу точечного ядра гамма- или рентгеновский источник (например, гамма-источник, состоящий из большого количества капсульных источников, распределенных по поверхности прямоугольной пластины или цилиндра) аппроксимируется рядом точечных источников. Проницаемый материал между каждым точечным источником и каждой точкой, в которой должна быть рассчитана доза, определяется из координат источника, облучателя и объема продукции. Влияние проницаемого материала на мощность дозы рассчитывается из предположения, что фотоны, достигающие измеряемой точки, ослабляются обратно пропорционально квадрату расстояния от источника и экспоненциально массе материала. Вклад ослабленных рассеянных фотонов аппроксимируется посредством коэффициента, называемого коэффициентом увеличения (прироста). Коэффициенты увеличения были рассчитаны для различных материалов и энергий и различной геометрии между источником и продукцией. Однако опубликованные данные применимы только для случаев простой однородной геометрии (например, точечный источник в бесконечной среде). В реальных гамма- и рентгеновских облучателях геометрия между источником и продукцией не настолько проста, и влияние границ раздела и чередования материалов ограничивает точность применения коэффициентов увеличения.

А.2.3 Метод Монте-Карло

По методу Монте-Карло, прохождение каждого фотона или электрона от источника сквозь продукцию и материалы облучателя моделируется с помощью случайных чисел, чтобы определить переданную энергию и изменение траектории после разных взаимодействий. Вероятность каждого взаимодействия получают из опубликованных таблиц. Теоретически, метод Монте-Карло может точно моделировать фактический перенос фотонов и электронов. Однако, поскольку каждый фотон и электрон проходит свой собственный путь, определяемый вероятностями каждого отдельного взаимодействия, можно определить только вклад в дозу от большого количества фотонов и электронов на основе их истории. Оценивается неопределенность, связанная со случайными статистическими колебаниями, и расчеты продолжаются до тех пор, пока не будет достигнута приемлемая статистическая неопределенность в расчетной дозе. Однако даже при использовании современных быстродействующих компьютеров точные расчеты могут потребовать большого количества компьютерного времени, поэтому обычно используются приближения.

А.3 Применение моделей

А.3.1 Конструкция облучателей

Математическое моделирование широко применяется при проектировании облучателей. Расчеты выполняются для оптимизации геометрии облучения с целью достижения желаемых производительности и однородности дозы. Результаты математического моделирования используют затем для определения радиационной производительности облучателя при его заполнении однородной продукцией. Расчеты дают информацию об ожидаемой

дозе на единицу активности или мощности пучка, изменении дозы в зависимости от плотности продукции, о коэффициентах равномерности дозы и точках с минимальной и максимальной дозами. Некоторые математические модели также могут предоставлять информацию о дозах, полученных при переходе между продуктами различной плотности, дозах при прохождении источника или отключении электронного пучка, а также эффектах пустот или неоднородности продукта.

А.3.2 Работа гамма- и рентгеновских облучателей

Для гамма- и рентгеновских облучателей информацию об ожидаемом распределении дозы, полученную при математическом моделировании, можно применить, чтобы показать, что при картировании дозы в облучателе в предполагаемых зонах минимальной и максимальной доз размещено достаточное количество дозиметров. Дозиметры также должны быть размещены в предсказанных математическим моделированием зонах с минимальной и максимальной дозами, а также в других положениях, чтобы подтвердить ожидаемую работу облучателя.

Если картирование дозы подтвердило надежность результатов математического моделирования, то моделирование предоставляет эффективный инструмент для интерполяции результатов измерений с целью определения распределения дозы в продукции с промежуточной плотностью и определения общих тенденций, таких как влияние изменения плотности продукции или отклонения дозы, вызванные неоднородностью продукции. Применение математического моделирования в сочетании с картированием дозы может значительно уменьшить количество требуемых экспериментов по картированию, что иллюстрируется на следующих примерах:

- использовать математическое моделирование для расчета распределения дозы в однородной продукции с разной плотностью;
- нормировать вычисленные результаты для получения соответствия результатам картирования и определить коэффициенты, применимые для измеренного диапазона плотностей продукции;
- рассчитать распределение дозы для продукции с промежуточной плотностью и применить требуемые коэффициенты;
- рассчитать распределение дозы для первого и последнего контейнеров с продукцией, если продукция с разной плотностью облучается последовательно;
- сравнить расчетные результаты с результатами картирования дозы для нескольких видов продукции с разной плотностью, облученных последовательно, с целью подтверждения надежности результатов математического моделирования.

Полученные данные можно также использовать для подтверждения того, что технические требования по дозе можно выполнить при одновременной обработке особых видов продукции, и для оптимальных установок таймера для использования во время перехода между видами продукции с разной плотностью.

А.3.3 Работа электронно-лучевых облучателей

Для электронно-лучевых облучателей информацию об ожидаемом распределении дозы, полученную при математическом моделировании, можно применить, чтобы показать, что при картировании дозы в облучателе в предполагаемых зонах минимальной и максимальной доз размещено достаточное количество дозиметров. Математическое моделирование также можно использовать для определения дозы в областях, где могут быть большие градиенты дозы, например, около кромок продукции, чтобы убедиться, что дозиметры обеспечивают необходимое разрешение. Результаты математического моделирования могут показывать необходимость картирования дозы около кромок продукции с помощью полосок или листов дозиметрической пленки.

Приложение В
(справочное)

Таблицы ссылок испытаний, связанных с дозиметрией во время IQ/OQ/PQ

В.1 Квалификация установленного оборудования

Таблица В.1 — Электронно-лучевые и рентгеновские облучатели (не применимо для гамма-облучателей)

Аттестуемые параметры	Описание	Облучатель для стерилизации	Специальные маршруты облучателя	ИСО 11137-1:2006, пункт	ИСО 11137-3:2017, пункт
Энергия пучка	Характеристика энергии пучка[a]	+	N/A	9.1.5 и 9.1.6	7.2—7.7
Ток пучка	Характеристика тока пучка[a]	+	N/A	9.1.5 и 9.1.6	7.2—7.7
Ширина сканирования	Характеристика ширины сканирования и равномерности сканирования[a]	+	N/A	9.1.5 и 9.1.6	7.2—7.7
[a] Ссылка на ISO/ASTM 51649, ISO/ASTM 51818 и/или ISO/ASTM 51608 для получения подробного руководства по выполнению этих характеристик. N/A — не применимо (not applicable).					

В.2 Квалификация действующего оборудования

Таблица В.2 — Гамма-, электронно-лучевые и рентгеновские облучатели

Аттестуемые параметры	Описание	Облучатель для стерилизации	Специальные маршруты облучателя	ИСО 11137-1:2006, пункт	ИСО 11137-3: 2017, пункт
Картирование распределения дозы	Картирование дозы однородного материала (s)[a]	+	N/A	9.2.2 и 9.2.6	8.2.1—8.2.6, 8.3.1—8.3.4, 8.4.1—8.4.6
Специальные конвейерные системы или фиксированные места — картирование распределения дозы	Картирование дозы однородного материала (s)[a]	N/A	+	9.2.2 и 9.2.6	8.2.9, 8.4.9
Исследования переходного периода	Влияние на дозу при переходе между различными плотностями	+	N/A	9.2.3	8.2.11 8.3.3 8.4.11
Вариативность	Оценка вариативности дозы между контейнерами для облучения	+	N/A	9.2.3, 9.2.5	8.2.3, 8.3.3, 8.4.4
Прерывание процесса	Влияние на дозу из-за перемещения источника или остановки и перезапуска пучка	+	N/A	9.2.7	8.2.7, 8.2.8, 8.3.6—8.3.8, 8.4.8
Частично заполненные контейнеры для облучения	Влияние на распределение дозы степени заполненности контейнера	+	N/A		8.2.10, 8.4.10

Окончание таблицы В.2

Аттестуемые параметры	Описание	Облучатель для стерилизации	Специальные маршруты облучателя	ИСО 11137-1:2006, пункт	ИСО 11137-3: 2017, пункт
Специальные конвейерные системы или доза перемещения контейнеров в фиксированных местах	Влияние на дозу, обусловленное прохождением контейнера по специальным конвейерным системам к/от позиции облучения	N/A	+		8.2.9, 8.4.9
Взаимосвязь параметров[b]	Следует охарактеризовать взаимосвязь между характеристиками пучка, скоростью конвейера и дозой облучения	+	N/A	9.2.11	8.2.6, 8.3.5, 8.4.7

[a] Ссылка на ISO/ASTM 52303 для получения подробного руководства по картированию доз.

[b] Применимо только для обработки электронными пучками и рентгеновского излучения.

N/A — не применимо (not applicable).

В.3 Квалификация эксплуатируемого оборудования

Таблица В.3 — Гамма-, электронно-лучевые и рентгеновские облучатели

Аттестуемые параметры	Описание	Облучатель для стерилизации	Специальные маршруты облучателя	ИСО 11137-1:2006, пункт	ИСО 11137-3:2017, пункт
Картирование дозы в коробе с изделиями	Картирование дозы в продукте (s)[a]	+	N/A	9.3.1, 9.3.3 и 9.3.6, 9.3.7	9.1.1—9.1.5, 9.2.1—9.2.3, 9.3.1—9.3.3 9.4.1—9.4.3
Специальные конвейерные системы или фиксированные места в облучателе, предназначенные для размещения продуктов вручную	Картирование дозы в продукте (s)[a,b]	N/A	+	9.3.2 и 9.3.6	N/A
Исследования переходного периода	Влияние на дозу при переходе между различными плотностями	+	N/A	9.3.7	9.2.1.4, 9.4.1.4
Вариативность	Оценка вариативности дозы между контейнерами для облучения	+	N/A	9.3.5	9.2.1.4, 9.2.2.2, 9.3.1.4, 9.3.2.2, 9.4.1.4, 9.4.2.2
Частично заполненные контейнеры для облучения	Влияние на распределение дозы степени заполненности контейнера	+	N/A	9.3.4	9.2.1.5, 9.2.2.1.2, 9.3.2.1.2, 9.4.1.5, 9.4.2.1.2

[a] Ссылка на ISO/ASTM 52303 для получения подробных инструкций по картированию.

[b] Как правило, это включает картирование дозы конфигураций продукта для определения дозы стерилизации, аудита дозы стерилизации и/или определения максимально допустимой дозы.

N/A — не применимо (not applicable).

Приложение С
(справочное)

Допуски по дозам, используемым при установлении/обосновании стерилизующей дозы в ИСО 11137-2 и ISO/TS 13004

Таблица С.1 — Допуски по дозам, используемым при установлении/обосновании дозы стерилизации в ИСО 11137-2 и ISO/TS 13004

	Наибольшая доза для изделий	Среднее арифметическое наибольших и наименьших доз для товарных позиций
Метод 1		
BB ≥ 1,0 (VD в диапазоне от 3,0 до 21,2 кГр)	Не более 110 % VD	Не менее 90 % VD
От BB 0,1 до 0,9 (VD в диапазоне от 1,3 до 2,9 кГр)	Не более 110 % VD	Не менее 90 % VD
Метод 2А		
IDE	Не более ID при 10 % или 1,0 кГр, в зависимости от того, что больше	Не менее 90 % ID или ID минус 1,0 кГр, в зависимости от того, что меньше
VDE	Не более D* при 10 % или 1,0 кГр, в зависимости от того, что больше	Не менее 90 % D* или D* минус 1,0 кГр, в зависимости от того, что меньше
Метод 2В		
IDE для 1 кГр для других доз	Не более 1,2 кГр (20 %) Не более ID при 10 % или 0,5 кГр, в зависимости от того, что больше	Не менее 0,8 кГр (20 %) не менее 90 % ID или ID минус 0,5 кГр, в зависимости от того, что меньше
VDE	Не более D* при 10 % или 1,0 кГр, в зависимости от того, что больше	Не менее 90 % D* или D* минус 1,0 кГр, в зависимости от того, что меньше
Метод VD_{max}^{25}		
(SIP = 1,0 VD_{max}^{25} в диапазоне от 0,9 до 9,2 кГр)	Не более VD_{max}^{25} при 10 %	Не менее 90 % VD_{max}^{25}
Метод VD_{max}^{15}		
(SIP = 1,0 VD_{max}^{15} в диапазоне от 0,5 до 2,3 кГр)	Не более VD_{max}^{15} при 10 % или 0,1 кГр, в зависимости от того, что больше	Не менее 90 % VD_{max}^{15}

BB — бионагрузка.

VD — проверочная доза.

IDE — эксперимент с возрастающей дозой.

VDE — эксперимент с проверочной дозой.

ID — возрастающая доза.

D* — первоначальная оценка дозы для обеспечения SAL 10^{-2} для испытуемых предметов.

Приложение D
(справочное)

Применение неопределенности измерения дозы при установлении целевых доз процесса

D.1 Общие положения

В настоящем приложении содержится обзор того, как неопределенность измерения дозы может быть использована для определения целевых доз процесса. Детали определения целевых доз процесса выходят за рамки настоящего стандарта. Однако обсуждение неопределенности дозиметрии в настоящем стандарте облегчается общим пониманием того, как она может применяться при определении целевых доз процесса.

D.2 Стандартная неопределенность для установления целевых доз процесса ($\sigma_{process}$)

Для того чтобы определить компоненты неопределенности измерения дозы, относящиеся к установлению целевых доз процесса, необходимо сначала определить все потенциально значимые источники неопределенности (см. 4.3.1), а затем рассмотреть их значимость для способа эксплуатации и контроля процесса стерилизации. Стандартная неопределенность, которая должна использоваться при определении целевых доз процесса, обозначается $\sigma_{process}$ и может быть получена посредством количественной оценки отдельных компонентов неопределенности или с помощью количественной оценки комбинации компонентов, полученных в ходе картирования доз и с использованием ранее полученных данных для данного облучателя.

Примеры компонентов $\sigma_{process}$ см. в 4.3.3.3. Значения $\sigma_{process}$ могут быть разными для минимальной и максимальной доз.

Ряд компонентов неопределенности, вносящих вклад в $\sigma_{process}$, может быть определен с помощью картирования дозы во время PQ. Если картирование дозы в процессе квалификации эксплуатируемого оборудования PQ было проведено с использованием испытаний по картированию дозы, которые предназначены для отражения полной изменчивости процесса, можно проанализировать данные для получения комбинированного значения нескольких компонентов неопределенности. В качестве альтернативы, если при составлении карты доз PQ не удалось зафиксировать комбинированное влияние этих компонентов, можно провести дополнительные эксперименты.

В случае определенных условий обработки, для которых существует история данных картирования доз и где неопределенность измерения дозы в точках минимальной и максимальной дозы или соотношения $R_{max/mon}$ и $R_{min/mon}$ хорошо установлены; например, для установившейся категории обработки, можно основывать оценку $\sigma_{process}$ на объединенной информации из предыдущих картирований доз. Использование объединенных данных от членов категории обработки, вероятно, приведет к более надежному определению $\sigma_{process}$, чем значения, основанные на небольшом количестве картирования доз.

Некоторые компоненты неопределенности, связанные с калибровкой дозиметрической системы, не будут учтены в ходе картирования дозы; они должны быть включены в $\sigma_{process}$.

Примечание — Примеры подходов к анализу данных PQ и определению $\sigma_{process}$ приведены в стандарте Panel on Gamma & Electron Irradiation [33] и AAMI TIR 29 [22].

Независимо от принятого подхода, постоянный контроль процесса важен для уточнения первоначальной оценки $\sigma_{process}$, и она должна пересматриваться и корректироваться по мере необходимости на основе анализа данных контроля процесса.

$\sigma_{process}$ включает неопределенность, связанную с прямым измерением дозы в месте расположения дозиметра и, в зависимости от процесса, дополнительные компоненты, связанные с коэффициентами сопоставления дозы и случайной изменчивостью процесса. Значения $\sigma_{process}$ могут быть использованы для определения целевых значений дозы процесса, которые выше D_{ster} (или D_{mon}^{ster}, если процесс не контролируется в месте расположения минимальной дозы) и равны или ниже $D_{max,acc}$ (или $D_{mon}^{max,acc}$, если процесс не контролируется в месте расположения максимальной дозы). Один из методов определения целевых значений процесса заключается в использовании значений $k\sigma$ процесса для расчета целевых значений процесса, где значение k зависит от требуемого уровня достоверности, связанного с процессом (см. D.3).

D.3 Выбор значений *k*

Коэффициент k обычно принимается равным двум, что приблизительно соответствует одностороннему 98 %-ному уровню достоверности. Односторонние распределения выбираются потому, что требованием является превышение стерилизующей дозы, а не превышение максимально допустимой дозы.

Другие значения k (см. примечание 2) могут быть применимы в конкретных ситуациях на основе оценки риска продукта и процесса (см. ИСО 14971).

Примечание 1 — Фактический уровень достоверности будет зависеть от числа повторных измерений (степеней свободы), которые участвуют в расчете неопределенности.

Примечание 2 — Для нормальных (Гауссовских) распределений приблизительные односторонние доверительные уровни, полученные при различных значениях k, составляют:

k = 1 84 %-ный уровень достоверности,

k = 2 98 %-ный уровень достоверности, и

k = 3 99,5 %-ный уровень достоверности.

Примечание 3 — См. [26] для получения дополнительной информации о взаимосвязи между уровнями достоверности и степенями свободы (количеством измерений).

D.4 Значения целевой дозы радиационной стерилизации

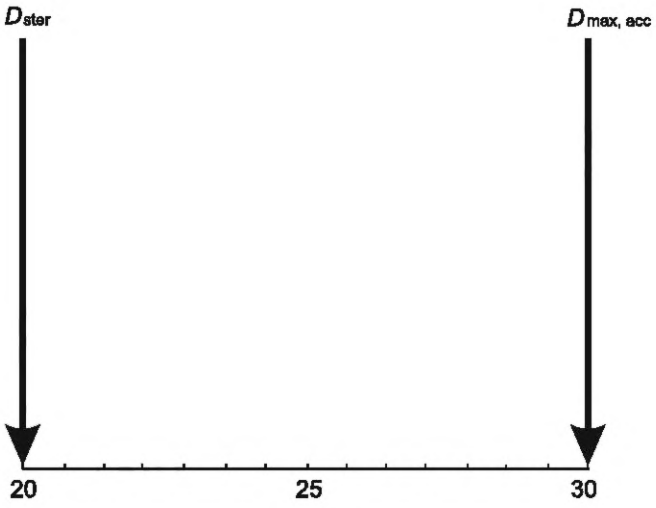
Рисунки D.1—D.3 представляют собой наглядные изображения ключевых терминов для определения значений целевой дозы радиационной стерилизации. Все рисунки приведены для одного и того же продукта со значениями D_{ster} и $D_{max,acc}$, 20 и 30 кГр, соответственно, с одинаковой конфигурацией загрузки в одном и том же облучателе. Единственное различие заключается в позиции текущего контроля.

Рисунок D.1 a) представляет собой наглядное изображение технологических характеристик продукта.

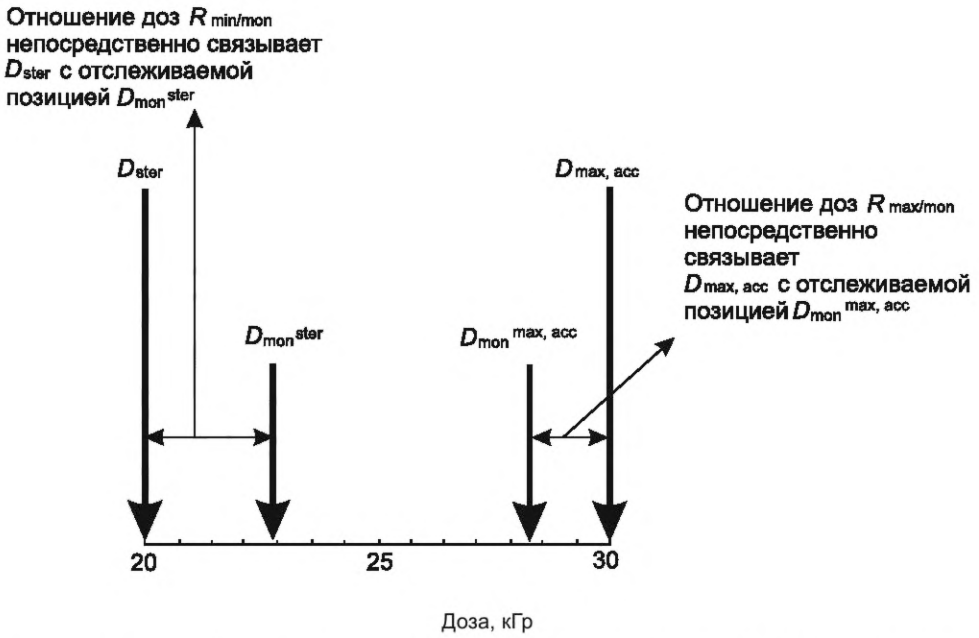
На рисунке D.1 b) представлен соответствующий диапазон доз текущего контроля, который будет связан с использованием контрольного дозиметра, удаленного от позиций минимальной и максимальной доз.

Рисунок D.2 a) и рисунок D.2 b) представляют собой наглядное изображение целевых значений процесса для конкретного случая, когда процесс контролируется в местах минимальной и максимальной доз, соответственно.

Рисунок D.3 a) и рисунок D.3 b) представляют собой наглядные изображения целевых значений процесса в конкретном случае, когда процесс контролируется в месте текущего контроля, удаленном от позиций минимальной и максимальной доз, но перемещающемся вместе с продуктом, соответственно.



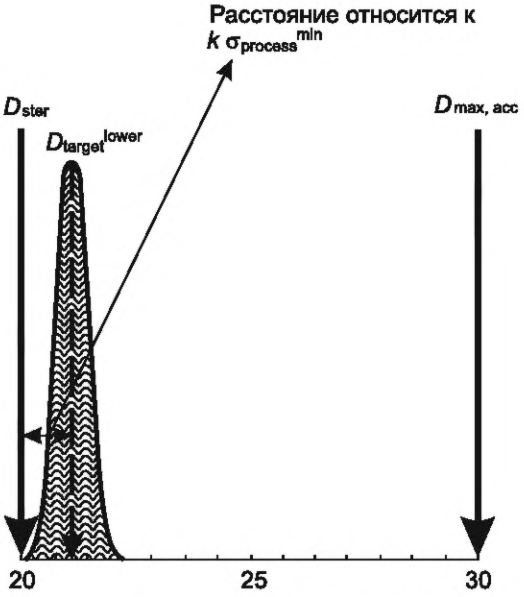
a) Наглядное изображение технических характеристик продукции, D_{ster} и $D_{max,acc}$, 20 и 30 кГр



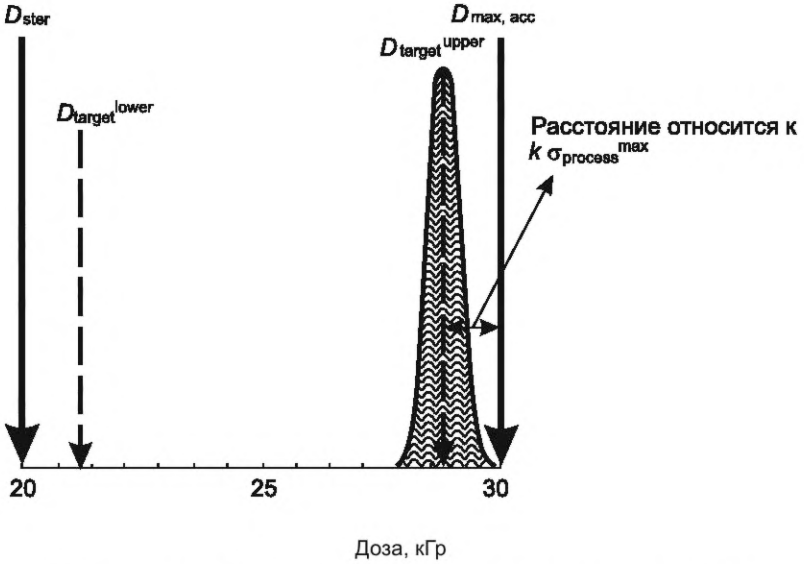
b) Наглядное изображение доз, D_{mon}^{ster} и $D_{mon}^{max,acc}$, на удаленной позиции измерения, которые непосредственно соответствуют через соотношение доз техническим характеристикам продукта, D_{ster} и $D_{max,acc}$

Примечание — D_{mon}^{ster} и $D_{mon}^{max,acc}$ применяются, если измерение дозы осуществляется в месте регулярного текущего контроля, удаленном от мест минимальной и максимальной доз, но перемещающемся вместе с продуктом.

Рисунок D.1 — Технические характеристики процесса



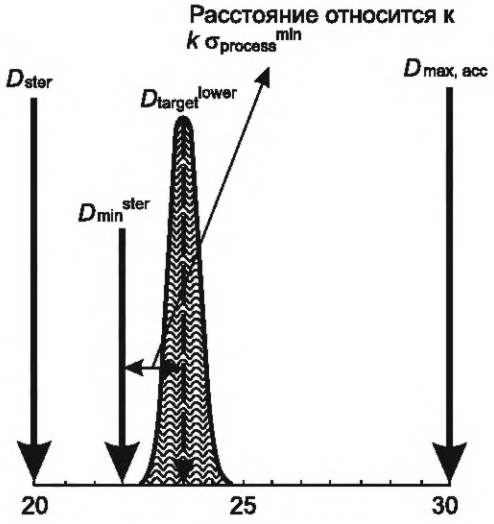
a) Наглядное изображение ключевых терминов для определения минимального целевого значения радиационной стерилизации для D_{ster} = 20 кГр



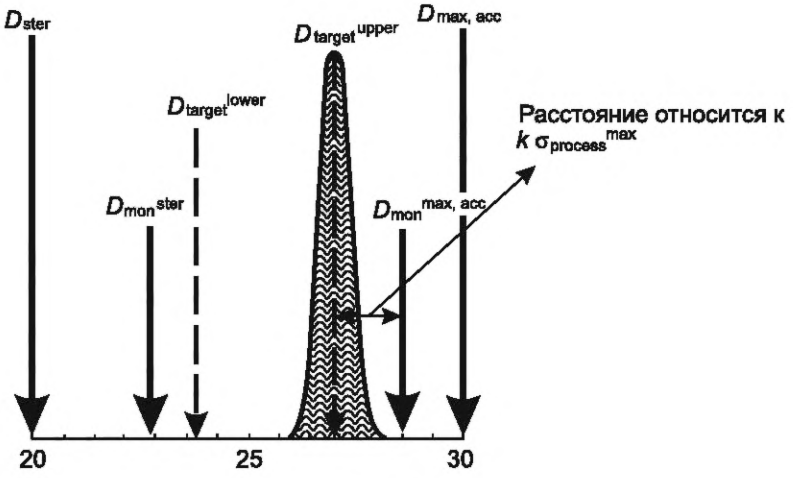
b) Наглядное изображение ключевых терминов для определения максимального целевого значения радиационной стерилизации для $D_{max,acc}$ = 30 кГр

Примечание — Нормальное распределение по D_{target}^{upper} — это распределение, связанное с неопределенностью процесса (см. D.2).

Рисунок D.2 — Текущий мониторинг дозы в местах минимальной и максимальной доз



a) Наглядное изображение ключевых терминов для определения минимального целевого значения для D_{ster} = 20 кГр



b) Наглядное изображение ключевых терминов для определения максимального целевого значения для $D_{max,acc}$ = 30 кГр

Примечание 1 — D_{target}^{upper} коррелирует с $D_{max,acc}$ через соотношение $R_{max/mon}$.

Примечание 2 — Нормальное распределение по D_{target}^{upper} является распределением, связанным с неопределенностью процесса (D.2).

Рисунок D.3 — Текущий мониторинг дозы в месте, удаленном от позиции минимальной и максимальной доз, но перемещающемся вместе с продуктом

D.5 Расчет значений целевой дозы процесса с учетом неопределенности

$\sigma_{process}$ может быть использован для расчета целевых доз в точке контроля, соответствующих дозам для продукта в облучаемых контейнерах, которые находятся в пределах спецификаций при заданном уровне достоверности. Этих значений можно достичь посредством расчета коэффициентов, обозначенных как UF_{lower} и UF_{upper}, как указано в формулах (D.1) и (D.2), соответственно:

$$UF_{lower} = 1/(1 - k\sigma_{process}^{min}/100), \quad (D.1)$$

$$UF_{upper} = 1/(1 + k\sigma_{process}^{max}/100), \quad (D.2)$$

где $\sigma_{process}^{min}$ и $\sigma_{process}^{max}$ — это значения неопределенности, связанные с минимальной и максимальной дозами, соответственно.

При использовании значений UF, полученных выше, можно определить два статистически обоснованных значения дозы в позиции текущего контроля D_{mon} для использования в управлении процессом. Они обозначаются как D_{target}^{upper} и D_{target}^{lower}, как указано в формулах (D.3) и (D.4), соответственно:

$$D_{target}^{upper} = D_{max,acc}/R_{max/mon} \cdot UF_{upper}, \quad (D.3)$$

$$D_{target}^{lower} = D_{ster}/R_{min/mon} \cdot UF_{lower}. \quad (D.4)$$

Место контроля может находиться в точках расположения минимальной и максимальной доз или в отдельной точке контроля.

D_{target} составляют основу для контроля процесса при текущей стерилизации, но способ интерпретации будет зависеть от принятого метода контроля процесса. Детали используемого метода контроля процесса выходят за рамки данного стандарта. Выбранный подход будет зависеть от нескольких факторов, таких как тип облучателя, продукт и другие местные эксплуатационные требования.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального/ межгосударственного стандарта
ISO 11137-1	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 11137-2	IDT	ГОСТ ISO 11137-2—2011 «Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 2. Установление стерилизующей дозы»
ISO/TS 13004	—	*
ISO 13485	IDT	ГОСТ ISO 13485—2017 «Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования для целей регулирования»

* Соответствующий национальный стандарт отсутствует. До его принятия рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта.

Примечание — В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:

- IDT — идентичные стандарты.

Библиография

[1]	ISO 10012	Measurement management systems — Requirements for measurement processes and measuring equipment
[2]	ISO 11462-2	Guidelines for implementation of statistical process control (SPC) — Part 2: Catalogue of tools and techniques
[3]	ISO 14253-1	Geometrical product specifications (GPS) — Inspection by measurement of workpieces and measuring equipment — Part 1: Decision rules for proving conformity or nonconformity with specifications
[4]	ISO 14971	Medical devices — Application of risk management to medical devices
[5]	ISO/ASTM 51205	Practice for use of a ceric-cerous sulfate dosimetry system
[6]	ISO/ASTM 51261	Practice for calibration of routine dosimetry systems for radiation processing
[7]	ISO/ASTM 51275	Practice for use of a radiochromic film dosimetry system
[8]	ISO/ASTM 51276	Practice for use of a polymethylmethacrylate dosimetry system
[9]	ISO/ASTM 51401	Practice for use of a dichromate dosimetry system
[10]	ISO/ASTM 51538	Practice for use of the ethanol-chlorobenzene dosimetry system
[11]	ISO/ASTM 51607	Practice for use of the alanine-EPR dosimetry system
[12]	ISO/ASTM 51608	Practice for dosimetry in an X-ray (Bremsstrahlung) facility for radiation processing
[13]	ISO/ASTM 51631	Practice for use of calorimetric dosimetry systems for electron beam dose measurements and dosimeter calibrations
[14]	ISO/ASTM 51649	Practice for dosimetry in an electron beam facility for radiation processing at energies between 300 keV and 25 MeV
[15]	ISO/ASTM 51650	Practice for use of a cellulose triacetate dosimetry system
[16]	ISO/ASTM 51707	Standard guide for estimation of measurement uncertainty in dosimetry for radiation processing
[17]	ISO/ASTM 51818	Practice for dosimetry in an electron beam facility for radiation Processing at energies between 80 and 300 keV
[18]	ISO/ASTM 52303	Guide for absorbed-dose mapping in radiation processing facilities
[19]	ISO/ASTM 52628	Standard practice for dosimetry in radiation processing
[20]	ISO/ASTM 52701	Guide for performance characterization of dosimeters and dosimetry systems for use in radiation processing
[21]	ISO/IEC 17025	General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
[22]	AAMI/TIR 29	Guide for process control in radiation sterilization
[23]	ASTM E2232	Standard guide for selection and use of mathematical methods for calculating absorbed dose in radiation processing applications
[24]	JCGM 106[1)]	Evaluation of measurement data — The role of measurement uncertainty in conformity assessment. Joint committee for guides in metrology (2012)
[25]	Cleland M.R., Gregoire O., Stichelbaut F., Gomola I., Galloway R.A., Schlecht J. Energy determination in industrial X-ray processing facilities. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B. 2005, 241 pp. 850—853	
[26]	GUM:1995, JCGM 100	Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement

1) gost.e-ecolog.ru

[27] Radiation Technology Series No I.A.E.A. 1; Use of mathematical modelling in electron beam processing: a guidebook. PDF/ Pub1474 _Web.pdf, Retrieved on 17 May 2017

[28] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 80. Dosimetry Systems for Use in Radiation Processing, Bethesda: 2008

[29] Miller A. Approval and control of radiation processes, EB and gamma. Radiat. Phys. Chem. 1988, 31 pp. 385—393

[30] SHARPE. P. and MILLER, A. Guidelines for the Calibration of Dosimeters for use in Radiation Processing. NPL Report CIRM 29, National Physical Laboratory, Teddington, TW11 0LW, UK (2009)

[31] Panel on Gamma and Electron Irradiation, Review of Monte Carlo Modeling Codes, The Panel on Gamma & Electron Irradiation (2010), pdf, Retrieved on 17 May 2017

[32] Panel on Gamma and Electron Irradiation. Discussion Paper on Uncertainties in Routine Dosimetry for Gamma and EB Plants, The Panel on Gamma & Electron Irradiation (1998), download/3781373/ Guide+Uncertainty+in+Routine+Dosimetry+1998.pdf, Retrieved on 17 May 2017

[33] Panel on Gamma and Electron Irradiation. A Method for Statistical Process Control of Radiation Sterilization Facilities, The Panel on Gamma & Electron Irradiation (2006), Guide+Statistical +Process+control+2006.pdf, Retrieved on 17 May 2017

УДК 614.487:006.354 ОКС 11.080.01

Ключевые слова: стерилизация, радиационная стерилизация, медицинские изделия, дозиметрия, квалификация, неопределенность

Редактор *Л.В. Коретникова*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *С.И. Фирсова*
Компьютерная верстка *Е.А. Кондрашовой*

Сдано в набор 05.09.2025. Подписано в печать 29.09.2025. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 4,65. Уч.-изд. л. 3,95.

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